



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Vies a un envelliment saludable: Exercici Físic, Entrenament Cognitiu i la seva Combinació

Francesca Roig Coll

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA

Tesi Doctoral

Francesca Roig Coll



# VIES A UN ENVELLIMENT SALUDABLE

Exercici Físic, Entrenament Cognitiu i la seva Combinació

Tesi Doctoral  
FRANCESCA ROIG COLL

VIES A UN ENVELLIMENT SALUDABLE  
Exercici Físic, Entrenament Cognitiu i la seva Combinació



Rene sean Amba 11/2022

Barcelona, Març 2023

# VIES A UN ENVELLIMENT SALUDABLE

## Exerici Físic, Entrenament Cognitiu i la seva Combinació

**Projecte de Recerca: Projecte Moviment**

Tesi presentada per

**FRANCESCA ROIG COLL**

per obtenir el títol de Doctora per la Universitat de Barcelona

Dirigida per

Dr. MARIA MATARÓ SERRAT

Programa de Doctorat de Psicologia Clínica i de la Salut,  
Facultat de Psicologia, Universitat de Barcelona

2023

*A totes les que m'heu ajudat a bufar els núvols  
i a tenir present que la llum sempre hi és.*

Títol: Vies a un Envelliment Saludable. Exercici Físic, Entrenament Cognitiu i la seva Combinació

Autora: Francesca Roig Coll

Directora: Dr. Maria Mataró Serrat

Supervisora i assessora creativa: Alba Castells Sánchez

Editor: Sebastià Roig Xamena (Gràfiques Llopis)

Disseny artístic: Rene Jean Amba @ambarenejean

Il·lustracions: Cesc Padrós Casabella @fruitscesc

Barcelona, 2023

## AGRAÏMENTS

Aquesta tesi és el resultat de la feina i la col·laboració de moltes persones que m'heu acompanyat tots aquests anys. En el camí del doctorat hi ha hagut dies bastant ennvulotas però sempre he tingut la sort de comptar amb estrelles que m'heu il·luminat i m'heu donat energia per continuar i poder arribar fins aquí. Així que ara és el moment de donar-vos les gràcies a totes, de tot cor.

A tu Maria, gràcies per oferir-me l'oportunitat de formar part d'un projecte tan increïble i ambiciós com el Projecte Moviment. La confiança i la llibertat que ens has donat ens ha permès aprendre molt i créixer a nivell professional.

A tot l'equip de professionals que heu format part i heu participat del Projecte Moviment des dels seus inicis, el 2015, fins el dia d'avui. Gràcies a tots els col·laboradors i les col·laborades del Departament de Psicologia Clínica i Psicobiologia de la Facultat de Psicologia de la Universitat de Barcelona, de la Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord de l'Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol i de l'Institut Guttmann.

Vull fer una menció especial a algunes persones que heu tingut un paper clau en el desenvolupament del projecte i que sense vosaltres hagués estat molt difícil poder-ho tirar endavant. Gràcies Pere Torà, per aportar la teva experiència i coherència davant del caos. Gràcies Guillem Pera, per guiar-nos en l'enigmàtic món de l'estadística. Gràcies Rosalia, pels teus consells i la teva experiència en recerca i neuroimatge que ens ha facilitat la feina. Gràcies Marc Via, per aportar llum a la part "bio". Gràcies Gemma, per la teva competència i professionalitat, i també per la teva

dolçor i tendresa; gràcies per donar-nos un cop de mà en els moments que més ho hem necessitat. L'article de DTI no hagués sigut possible sense la teva feina i suport incondicional.

To Dr. Kirk Erickson of the Department of Psychology at the University of Pittsburgh, thank you for adding quality to our work and trying to make our English as international as possible.

A tots els i les participants del Projecte Moviment, gràcies per animar-vos a participar en un estudi tan demandant i per la vostra implicació i dedicació durant més de 3 mesos. Desitjo que la vostra participació fos una experiència enriquidora i que us ajudés a incorporar alguns conductes saludables!

A totes les professionals del Departament de Psicologia Clínica i Psicobiologia que heu contribuït a descobrir la meva passió per la docència, i sobretot a les companyes del Grup de Neuropsicologia, gràcies per les rialles i les queixes compartides que han fet molt més amè i divertit aquest camí. En especial, a la Montse i a la Sandra per ser més que companyes i donar-me un cop de mà en les revisions finals.

A la meva família i amigues de banda i banda del Mediterrani, gràcies per acompanyar-me durant aquests més de 10 anys que ja fa que vaig venir a viure a Barcelona. Els moments compartits i els missatges de suport, han sigut claus per poder arribar fins aquí. Gràcies per fer-me sentir a casa a Mallorca i a Catalunya!

Al Centre Atenea i a l'equip humà que el forma, especialment a l'Anna i al Lluís, gràcies per donar-me l'oportunitat de retrobar-me amb la psicologia clínica, això m'ha donat la força i la il·lusió que necessitava per poder tancar aquesta etapa del doctorat.

A tu Rene, gràcies per la teva calma i serenor, per expressar tant sense necessitat de paraules, i per posar màgia i colors en aquesta tesi.

A vosaltres, mama i papa, gràcies per ensenyar-me a estimar amb tot el cor, i per impulsar-me a lluitar pels meus somnis encara que això impliqui estar lluny de vosaltres. Gràcies per confiar en les meves decisions i pel suport incondicional! Papa, gràcies per acompanyar-me en l'edició d'aquesta tesi i per ensenyar-me el valor de la feina ben feta i bonica.

A tu Joan, ets el millor company de vida que podria tenir. Gràcies perquè créixer al teu costat i gaudir de la vida junts és un regal. Gràcies per la teva immensa generositat, per les teves abraçades gegants i els "Tot anirà bé" plens de certesa i amor. Gràcies per animar-me a venir a Barcelona, on va començar tota aquesta aventura, i per acompanyar-me sempre surfeant la distància. Gràcies per estimar-me amb tot i a pesar de tot.

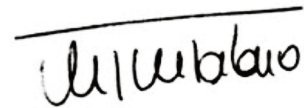
A tu Alba, mil milions de gràcies! Gràcies per ser l'ànima, el cap i les mans del Projecte Moviment i per ensenyar-me tant personal i professionalment. Treballar al teu costat és i ha sigut un plaer, un luxe i un aprenentatge constant. Aquesta tesi és fruit de la feina feta conjuntament amb molt d'amor, passió i respecte. Gràcies per la teva llum i màgia que m'ha impulsat a créixer i a superar-me, gràcies per estar al meu costat fins i tot en els moments més difícils. Sense tu res d'això hagués sigut possible. El millor de decidir fer el doctorat en el Projecte Moviment és haver-nos trobat. Desitjo continuar caminant juntes fent realitat els somnis i il·lusions compartits i, sobretot, gaudint de la vida.

Gràcies a la vida, i a totes les persones que han format i formen part de la meva, per ensenyar-me que l'AMOR pels altres, per un mateix, per la feina ben feta... és el que ens mou i ens permet avançar!

**Dr. MARIA MATARÓ SERRAT,**

CERTIFICO que jo he dirigit i supervisat la tesi doctoral titulada *Vies a un Envelliment Saludable. Exercici Físic, Entrenament Cognitiu i la seva Combinació* presentada per la Francesca Roig Coll. Declaro que aquesta tesi reuneix els requisits per presentar la seva defensa per obtenir el títol de doctora.

Signatura,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Mataró', is written below a horizontal line.

Barcelona, Novembre 2022

Els estudis inclosos en aquesta tesi pertanyen al Projecte de Recerca: Projecte Moviment, que compta amb el suport econòmic del Ministeri d'Economia i Competitivitat Espanyol (PSI2013-47724-P i PSI2016-77475-R) i de la Institució Catalana de Recerca i Estudis Avançats (Maria Mataró ICREA). També ha estat finançat amb ajuts predoctorals individuals relacionats amb el projecte de recerca, en el cas de la present tesi per la beca FI de l'AGAUR (2018FI\_B\_00271).



Walk, learn, be active, do!

Yes, your lifestyle may be predictive of future cognitive decline.

Luckily, most of us are going to age,

Let's move your body, let's rock your cells, brain and self!

Being active might be your best health ally.

The beat of your heart may enhance the pathways for brain and cognitive health.

*Alba i Francesca*

*Projecte Moviment, 2016-2022*

## PRÒLEG

L'envelliment normal està relacionat amb un deteriorament fisiològic generalitzat que afecta des de les molècules fins als òrgans principals del nostre cos, i té repercussions importants en la salut cardiovascular, cerebral i cognitiva. En estudis anteriors, la Dra. Maria Mataró va contribuir al camp de recerca descrivint l'associació entre les diferències individuals en les trajectòries d'envelliment i els factors biològics i conductuals. A partir d'aquests resultats, actualment lidera un projecte de recerca que planteja la possibilitat de modificar els factors conductuals per afavorir un envelliment saludable: el Projecte Moviment.

El Projecte Moviment és un projecte de recerca que avalua el paper de les intervencions en l'estil de vida en la promoció de la salut cardiovascular, cerebral i cognitiva en l'envelliment examinant els seus efectes a múltiples nivells. Aquest projecte de recerca neix al Grup de Neuropsicologia del Departament de Psicologia Clínica i Psicobiologia -Institut de Neurociències- de la Universitat de Barcelona i ha implicat a altres centres de referència: Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord de l'Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol i Institut Guttmann. Hem col·laborat internacionalment amb el Departament de Psicologia de la Universitat de Pittsburgh a Pittsburgh, Estats Units d'Amèrica, per al desenvolupament del projecte i la publicació dels articles, i amb el Departament de Medicina de la Universitat de Mont-real, Mont-real, Canadà en un dels articles publicats. Els resultats del Projecte Moviment es discuteixen en sis articles en els quals jo he contribuït (vegeu l'Annex 1).

Aquesta tesi es presenta per obtenir el títol de doctora per la Universitat de Barcelona i és fruit del treball realitzat al Projecte Moviment en col·laboració amb les institucions anteriorment descrites. Aquesta tesi segueix el format d'articles publicats

i inclou tres estudis dels quals jo sóc autora principal juntament amb la meua companya Alba Castells-Sánchez. Dos d'aquests articles s'han publicat en revistes científiques internacionals i el tercer està acceptat i en revisió.

**Article 1:**

Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Lamonja-Vicente, N., Altés-Magret, M., Torán-Monserrat, P., Via, M., García-Molina, A., Tormos, J. M., Heras, A., Alzamora, M. T., Forés, R., Pera, G., Dacosta-Aguayo, R., Soriano-Raya, J. J., Cáceres, C., Montero-Alía, P., Montero-Alía, J. J., Jimenez-Gonzalez, M. M., Hernández-Pérez, M., Perera, A., Grove, G. A., Munuera, J., Domènech, S., Erickson, K. I. & Mataró, M. (2019). **Effects and Mechanisms of Cognitive, Aerobic Exercise, and Combined Training on Cognition, Health, and Brain Outcomes in Physically Inactive Older Adults: The Projecte Moviment Protocol.** *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 216. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00216> (IF: 4.364)

**Article 2:**

Roig-Coll, F., Castells-Sánchez, A., Lamonja-Vicente, N., Torán-Monserrat, P., Pera, G., García-Molina, A., Tormos, J. M., Montero-Alía, P., Alzamora, M. T., Dacosta-Aguayo, R., Soriano-Raya, J. J., Cáceres, C., Erickson, K. I., & Mataró, M. (2020). **Effects of Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training on Cognition in Physically Inactive Healthy Late-Middle-Aged Adults: The Projecte Moviment Randomized Controlled Trial.** *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 590168. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.590168> (IF: 5.750)

**Article 3:**

Roig-Coll, F., Castells-Sánchez, A., Monté-Rubio, G., Dacosta-Aguayo, R., Lamonja-Vicente, N., Torán-Monserrat, P., Pera, G., García-Molina, A., Tormos, J. M., Montero-Alía, P., Alzamora, M. T., Stavros, D., Sánchez-Ceron, M., Via, M., Erickson, K. I. & Mataró, M. (2022). **Changes in Cardiovascular Health and White Matter Integrity with Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training in Physically Inactive Healthy Late-Middle-Aged Adults: The Projecte Moviment Randomized Controlled Trial.** (Under review in *European Journal of Applied Physiology*, IF: 3.346).

# ÍNDEX

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Resum</b>  | <b>26</b> |
| <b>Abstract</b>   | <b>28</b> |
| <b>INTRODUCCIÓ</b>  | <b>31</b> |
| <b>1. Envel·liment</b>  | <b>33</b> |
| 1.1. Funcionament cognitiu  | 34        |
| 1.2. Benestar psicològic i activitats de la vida diària             | 36        |
| 1.3. Salut cardiovascular   | 37        |
| 1.4. Salut cerebral   | 39        |
| <b>2. Envel·liment saludable i intervencions en l'estil de vida</b> | <b>42</b> |
| <b>3. Activitat física i exercici</b>                               | <b>43</b> |
| 3.1. Funcionament cognitiu  | 44        |
| 3.2. Benestar psicològic i activitats de la vida diària             | 45        |
| 3.3. Salut cardiovascular   | 46        |
| 3.4. Salut cerebral   | 49        |
| <b>4. Entrenament cognitiu</b>                                      | <b>50</b> |
| 4.1. Funcionament cognitiu  | 52        |
| 4.2. Benestar psicològic i activitats de la vida diària             | 53        |
| 4.3. Salut cardiovascular   | 54        |
| 4.4. Salut cerebral   | 54        |
| <b>5. Entrenament combinat</b>                                      | <b>56</b> |
| 5.1. Funcionament cognitiu  | 57        |
| 5.2. Benestar psicològic i activitats de la vida diària             | 58        |
| 5.3. Salut cardiovascular   | 59        |
| 5.4. Salut cerebral   | 59        |

|   |           |  |            |
|---|-----------|--|------------|
| <b>OBJECTIUS I HIPÒTESIS</b>  | <b>61</b> | <b>Article 3</b>   | <b>100</b> |
| <b>Article 1</b>  | <b>63</b> | 1. Participants  | 101        |
| <b>Article 2</b>  | <b>64</b> | 2. Canvis en els factors de risc cardiovascular relacionats amb la intervenció                                 | 102        |
| <b>Article 3</b>  | <b>65</b> | 3. Canvis en la integritat de WM relacionats amb la intervenció  | 103        |
| <b>MÈTODE</b>   | <b>67</b> | 4. Relació entre els factors de risc cardiovascular i la integritat de WM amb les variables d'activitat física | 106        |
| <b>Article 1</b>  | <b>68</b> | 5. Efectes moderadors de l'edat i el sexe  | 107        |
| <b>1. Disseny de l'estudi</b>                                       | <b>69</b> | 6. Efectes mediadors en els beneficis cognitius relacionats amb la intervenció                                 | 107        |
| 1.1. Participants   | 70        | <i>Resum dels resultats</i>  | 108        |
| 1.2. Procediments i avaluacions                                     | 70        | <b>DISCUSSIÓ</b>   | <b>109</b> |
| 1.3. Aleatorització   | 72        | 1. Més enllà del protocol  | 111        |
| 1.4. Intervencions  | 74        | 2. Funcionament cognitiu   | 114        |
| <b>2. Projecte Moviment: protocol d'avaluació i dades</b>           | <b>77</b> | 3. Benestar psicològic i activitats de la vida diària  | 120        |
| 2.1. Dades primàries  | 77        | 4. Salut cardiovascular  | 123        |
| 2.2. Dades secundàries  | 79        | 5. Salut cerebral  | 125        |
| <b>3. Anàlisis</b>  | <b>84</b> | 6. Rol de l'edat i el sexe   | 130        |
| 3.1. Mida de la mostra i potència estadística                       | 84        | 7. Mecanismes subjacents als beneficis cognitius   | 133        |
| 3.2. Gestió de les dades  | 84        | 8. Fortaleses, limitacions i línes de recerca futures  | 136        |
| 3.3. Anàlisis estadístiques   | 85        | <b>CONCLUSIONS</b>   | <b>141</b> |
| 3.4. Anàlisis de neuroimatge  | 88        | <b>ARTICLES</b>  | <b>145</b> |
| <b>RESULTATS</b>  | <b>91</b> | Article 1  | 147        |
| <b>Article 2</b>  | <b>93</b> | Article 2  | 179        |
| 1. Participants   | 94        | Article 3  | 204        |
| 2. Canvis en les dades primàries relacionats amb la intervenció     | 96        | <b>REFERÈNCIES</b>   | <b>237</b> |
| 3. Canvis en les dades secundàries relacionats amb la intervenció   | 97        | <b>ANNEXES</b>   | <b>257</b> |
| 4. Moderadors i mediadors potencials relacionats amb la intervenció | 99        |  |            |

## GLOSSARI D'ABREVIATURES

|                |   |                                |   |
|----------------|---|--------------------------------|---|
| <b>AE</b>      | Aerobic Exercise  | <b>MCI</b>                     | Mild Cognitive Impairment   |
| <b>AF</b>      | Atrial Fibrillation                                     | <b>MD</b>                      | Mean Diffusivity  |
| <b>APOE</b>    | Apolipoprotein E  | <b>MET</b>                     | Metabolic Equivalent  |
| <b>BDNF</b>    | Brain-Derived Neurotrophic Factor                       | <b>MMSE</b>                    | Mini Mental State Examination                                     |
| <b>BMI</b>     | Body Mass Index   | <b>MNI</b>                     | Montreal Neurological Institute                                   |
| <b>BNT</b>     | Boston Naming Test                                      | <b>MoCA 5-min</b>              | Montreal Cognitive Assessment 5-Min                               |
| <b>BRPES</b>   | Borg Rating Of Perceived Exertion Scale                 | <b>MRI</b>                     | Magnetic Resonance Imaging  |
| <b>CCT</b>     | Computerized Cognitive Training                         | <b>NDNF</b>                    | Neuron-Derived Neurotrophic Factor                                |
| <b>CI</b>      | Confidence Interval                                     | <b>NS-PA</b>                   | Non-Sportive Physical Activity                                    |
| <b>COMB</b>    | Combined Training                                       | <b>PA</b>                      | Physical Activity   |
| <b>CORE-OM</b> | Clinical Outcomes in Routine Evaluation-Outcome Measure | <b>PP</b>                      | Per-Protocol Sample   |
| <b>CRF</b>     | Cardiorespiratory Fitness                               | <b>PSQI</b>                    | Pittsburgh Sleep Quality Index                                    |
| <b>CRP</b>     | C-Reactive Protein                                      | <b>RAVLT</b>                   | Rey Auditory Verbal Learning Test                                 |
| <b>CSF</b>     | Cerebrospinal Fluid                                     | <b>RCT</b>                     | Randomized Controlled Trial                                       |
| <b>DMN</b>     | Default Mode Network                                    | <b>ROCF</b>                    | Rey-Osterrieth Complex Figure                                     |
| <b>DTI</b>     | Diffusion Tensor Imaging                                | <b>ROS</b>                     | Reactive Oxidative Species  |
| <b>FA</b>      | Fractional Anisotropy                                   | <b>S-IQCODE</b>                | Short Informant Questionnaire On Cognitive Decline In The Elderly |
| <b>FSL</b>     | FMRIB's Software Library                                | <b>S-PA</b>                    | Sportive Physical Activity  |
| <b>FSTL1</b>   | Follistatin-Like 1                                      | <b>TBI</b>                     | Traumatic Brain Injury  |
| <b>FWE</b>     | Family-Wise Error rate                                  | <b>TBSS</b>                    | Tract-Based Spatial Statistics                                    |
| <b>GDS</b>     | Geriatric Depression Scale                              | <b>TMT</b>                     | Trail Making Test   |
| <b>GLM</b>     | General Linear Model                                    | <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Tumor Necrosis Factor Alpha                                       |
| <b>GM</b>      | Grey Matter   | <b>VAMS</b>                    | Modified Version of Visual Analog Mood Scale                      |
| <b>GNPT</b>    | Guttman Neuropersonal Trainer                           | <b>VEGF</b>                    | Vascular Endothelial Growth Factor                                |
| <b>HDL</b>     | High-Density Lipoproteins                               | <b>VO<sub>2max</sub></b>       | Maximal Aerobic Capacity  |
| <b>HF</b>      | Heart Failure   | <b>VREM</b>                    | Minnesota Leisure Time PA Questionnaire                           |
| <b>IL-6</b>    | Interleukin-6   | <b>WAIS-III</b>                | Wechsler Adult Intelligence Scale III                             |
| <b>ITT</b>     | Intention-To-Treat Sample                               | <b>WM</b>                      | White Matter  |
| <b>LDL</b>     | Low-Density Lipoproteins                                |                                |   |

*S'han utilitzat les abreviatures existents en anglès per facilitar la lectura entre els cos de la tesi en català i els articles originals en anglès i no generar confusió.*

## LLISTA DE FIGURES

|                 |   |     |
|-----------------|---|-----|
| <b>Figura 1</b> | Patró general de l'envelliment cognitiu normal.                                       | 34  |
| <b>Figura 2</b> | Factors de risc per les malalties cardiovasculars relacionats amb l'edat.             | 38  |
| <b>Figura 3</b> | Tractes de WM especialment sensibles als factors modificables identificats.           | 41  |
| <b>Figura 4</b> | Disseny de l'estudi del Projecte Moviment.  | 69  |
| <b>Figura 5</b> | Models de mediació per les anàlisis dels Articles 2 i 3.                              | 86  |
| <b>Figura 6</b> | Diagrama de flux del Projecte Moviment.   | 95  |
| <b>Figura 7</b> | Canvis significatius intragrup en els mapes de MD en el grup de COMB.                 | 104 |
| <b>Figura 8</b> | Canvis significatius en FA i MD en el grup de COMB en comparació amb el grup control. | 105 |

## LLISTA DE TAULES

|                 |  |     |
|-----------------|--|-----|
| <b>Taula 1</b>  | Criteris d'inclusió i d'exclusió.  | 71  |
| <b>Taula 2</b>  | Procediments i avaluacions.  | 73  |
| <b>Taula 3</b>  | Dades primàries: variables i mesures.  | 78  |
| <b>Taula 4</b>  | Dades secundàries: variables i mesures.  | 80  |
| <b>Taula 5</b>  | Característiques dels i de les participants de la mostra PP a l'inici de l'estudi.   | 94  |
| <b>Taula 6</b>  | Canvis en les dades primàries relacionats amb la intervenció.  | 96  |
| <b>Taula 7</b>  | Canvis en les dades secundàries relacionats amb la intervenció.  | 98  |
| <b>Taula 8</b>  | Característiques dels i de les participants de la mostra PP a l'inici de l'estudi.   | 101 |
| <b>Taula 9</b>  | Canvis en les variables de factors de risc cardiovascular relacionats amb la intervenció.  | 103 |
| <b>Taula 10</b> | Canvis en la integritat de WM en el grup COMB: clústers amb canvis estadísticament significatius en MD en l'avaluació pre i postintervenció.                     | 104 |
| <b>Taula 11</b> | Canvis en la integritat de WM relacionats amb la intervenció: clústers amb canvis significatius en FA i MD en el grup de COMB en comparació amb el grup control. | 106 |

## LLISTA D'ANNEXES

|                |                                |     |
|----------------|--------------------------------|-----|
| <b>Annex 1</b> | Articles del Projecte Moviment | 258 |
| <b>Annex 2</b> | Taules suplementàries          | 260 |

## RESUM

Les intervencions en l'estil de vida són estratègies eficaces per promoure un envelliment saludable. L'exercici físic i l'entrenament cognitiu poden tenir efectes positius en la cognició, així com en el benestar psicològic i la salut cardiovascular i cerebral de les persones grans. La combinació d'aquestes intervencions podria estar relacionada amb beneficis cognitius potencialment més grans. La literatura actual reclama evidència en RCTs que detallin la metodologia per identificar els paràmetres de les intervencions més idonis que maximitzin els efectes neuroprotectors, el rol de les variables individuals com l'edat i el sexe i les vies implicades en aquests beneficis.

Per tant, els objectius principals d'aquesta tesi són: 1) Descriure en una publicació *open access* el protocol del Projecte Moviment en detall; 2) Examinar els efectes de 12 setmanes d'AE, CCT i COMB en la cognició, el benestar psicològic i les activitats de la vida diària en adults grans sans; 3) Explorar si l'AE i el COMB incrementen la PA i el CRF, i milloren la salut cardiovascular dels participants; 4) Avaluar si l'AE, el CCT i el COMB tenen un impacte positiu en la integritat de la WM; 5) Examinar el rol moderador de l'edat i el sexe en els beneficis relacionats amb les intervencions; 6) Avaluar si els canvis en PA, CRF, benestar psicològic, salut cardiovascular i integritat de WM medien els beneficis cognitius associats amb les intervencions.

El Projecte Moviment és un assaig multicèntric, controlat, aleatoritzat, de cec simple, descrit a l'Article 1, que estudia els efectes neuroprotectors de les intervencions d'AE, CCT i COMB i dels mecanismes subjacents en adults grans sans físicament inactius. Es van reclutar un total de 109 participants d'entre 50-70 anys que van ser assignats a un dels tres grups d'intervenció o al grup control de llista d'espera. Abans i després de les intervencions es va aplicar un protocol d'avaluació que incloïa una bateria de proves neuropsicològiques, proves físiques, qüestionaris sobre el benestar psicològic i les activitats de la vida diària, factors de risc cardiovascular, analítica de sang i proves de neuroimatge.

Els resultats consten a l'Article 2 i 3 d'aquesta tesi i les troballes principals són: 1) L'AE i el COMB tenen un impacte positiu en les Funcions Executives i l'Atenció-Velocitat; 2) L'AE, el CCT i el COMB no generen canvis significatius a les nostres mesures de benestar psicològic i paràmetres del son; 3) Un increment de la S-PA i del nivell de CRF en els grups d'AE i COMB en comparació amb el grup control; 4) Una disminució del BMI i de la pressió arterial en els grups d'AE i COMB, i també una reducció de la circumferència de la cintura en el grup d'AE; 5) Una disminució de la mesura global de MD en el grup de CCT en comparació amb el grup control, i canvis significatius en els valors locals de FA i MD en àrees dels lòbuls frontal i temporal en el grup COMB; 6) L'edat no modera els canvis cognitius relacionats amb les intervencions en la nostra mostra, però el sexe sí que té un rol moderador en els canvis en la salut cardiovascular; 7) Els canvis en S-PA, però no en salut cardiovascular, CRF, salut cerebral i benestar psicològic, medien significativament les millores en cognició observades en els grups d'AE i COMB.

Aquesta tesi, en el marc del Projecte Moviment, aporta evidència sobre els beneficis en cognició i salut cardiovascular d'intervencions de curta durada i alta freqüència d'AE i COMB, i sobre els efectes positius del CCT i el COMB en la microestructura de WM, emfatitzant el rol important del sexe, i subratllant la importància de continuar investigant els mecanismes subjacents en estudis de major durada i en mostres més grans i/o envellides.



## ABSTRACT

Lifestyle interventions are effective strategies to promote healthy aging. Physical exercise and cognitive training might have positive effects on cognition, as well as on psychological well-being, cardiovascular and brain health in older people. The combination of these interventions could be related to potentially greater cognitive benefits. The current literature calls for evidence in RCTs detailing the methodology in order to identify the parameters of the most suitable interventions that maximize the neuroprotective effects, the role of individual variables such as age and sex, as well as the pathways involved in these benefits.

Therefore, the main objectives of this thesis are: 1) To describe in an open access publication the protocol of the Projecte Moviment in detail; 2) To examine the effects of 12 weeks program of AE, CCT and COMB on cognition, psychological well-being and daily activities in healthy older adults; 3) To explore whether AE and COMB increase PA and CRF, and improve participants' cardiovascular health; 4) To assess if AE, CCT and COMB have a positive impact on the WM integrity; 5) To examine the moderating role of age and sex in the benefits related to the interventions; 6) To assess whether changes in PA, CRF, psychological well-being, cardiovascular health, and WM integrity mediate the cognitive benefits associated with the interventions.

The Projecte Moviment is a multicenter, single-blind, randomized, controlled trial, described in Article 1, that studies the neuroprotective effects of AE, CCT and COMB interventions and the underlying mechanisms in physically inactive healthy older adults. A total of 109 participants aged 50-70 were recruited and assigned to one of the three intervention groups or the waiting list control group. Before and after the interventions, we applied an evaluation protocol that included a battery of neuropsychological tests, physical tests, questionnaires on psychological well-being and daily activities, anthropometric measurements and cardiovascular risk factors, blood analysis and neuroimaging tests.

Results are reported in Article 2 and 3 of this thesis and the main findings are: 1) AE and COMB have a positive impact on Executive Functions and Attention-Speed; 2) AE, CCT and COMB do not generate significant changes to our measures of psychological well-being and sleep parameters; 3) An increase in S-PA and CRF levels in the AE and COMB groups compared to the control group; 4) A decrease in BMI and blood pressure in the AE and COMB group, and also a reduction in waist circumference in the AE group; 5) A decrease in the global measure of MD in the CCT group compared to the control group, and significant changes in the local values of FA and MD in areas of frontal and temporal lobe in the COMB group; 6) Age does not moderate the cognitive changes related to the interventions in our sample, but sex does have a moderating role in the changes in cardiovascular health; 7) Changes in S-PA, but not in cardiovascular health, CRF, brain health and psychological well-being, significantly mediate the improvements in cognition observed in the AE and COMB group.

This thesis, in the framework of Projecte Moviment, provides evidence on the benefits in cognition and cardiovascular health of short-term and high-frequency interventions of AE and COMB, and on the positive effects of CCT and COMB on the microstructure of WM, emphasizing the relevant role of sex, and highlighting the importance of continuing to investigate the underlying mechanisms in studies of longer duration and in larger and/or aged samples.

# INTRODUCCIÓ

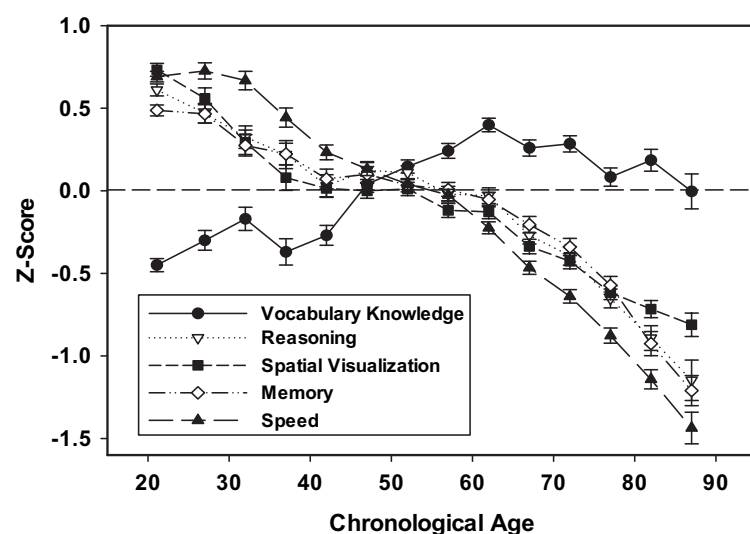
## 1. ENVELLIMENT

L'esperança de vida arreu del món ha anat augmentant constantment en els últims anys a causa de les millores en múltiples factors com la sanitat, l'habitatge i l'educació, i també gràcies al desenvolupament de les noves tecnologies que han contribuït a la disminució de la mortalitat (Oeppen i Vaupel, 2002). Aquest fet ha desencadenat un increment de la població envellida, en comparació amb altres grups d'edat, i s'espera que aquesta es tripliqui arribant a representar un 29% de la població mundial el 2100 (United Nations, Department of Economic and Social Affairs, 2017). L'augment d'aquest sector de la població implica directament un increment del nombre de persones que passen pel procés d'**envelliment**, el qual es defineix com l'acumulació de diversos canvis nocius a les cèl·lules, teixits i aparells del nostre cos que es donen amb el pas dels anys i que augmenten el risc de malaltia, dependència i mort. Aquests canvis en l'envelliment es poden atribuir a factors genètics, factors mediambientals, processos de malaltia i/o simplement al procés inherent de fer-se gran (Harman, 2001; World Health Organization [WHO], 2022). És clau conèixer en profunditat els canvis i factors associats a l'envelliment per així poder acompanyar de la millor manera possible a les persones grans aplicant les estratègies de prevenció més idònies.

A continuació i en relació amb els objectius de la present tesi, detallarem els canvis en cognició associats a l'envelliment, els quals són clau en la funcionalitat de les persones grans. A més, descriurem els canvis en el benestar psicològic i les activitats de la vida diària, la salut cardiovascular i la salut cerebral així com la seva rellevància en el manteniment de la salut cognitiva.

## 1.1. Funcionament cognitiu

Arreu del món, més de 47 milions de persones pateixen demència i es preveu que aquest nombre es tripliqui l'any 2050 (Barha i Liu-Ambrose, 2018). Tot i que els diagnòstics de demència i de deteriorament cognitiu lleu -a partir d'ara *mild cognitive impairment*, MCI- són freqüents en l'envelliment, les persones que no experimenten aquestes condicions clíniques també pateixen canvis cognitius associats a l'edat. El deteriorament cognitiu és un procés normal associat a l'envelliment, i les troballes de diversos estudis han permès arribar a un cert consens i definir un patró general d'envelliment cognitiu (Harada et al., 2013; Murman, 2015; Salthouse, 2010). L'envelliment normal i saludable està relacionat amb una disminució lineal de les funcions cognitives fluides produint-se disminucions de les funcions executives, la memòria, l'atenció i la velocitat de processament. D'altra banda, les habilitats cristal·litzades, com són el vocabulari, el coneixement general i les habilitats basades en l'experiència, es mantenen estables o fins i tot poden millorar gradualment amb l'edat (Harada et al., 2013; Murman, 2015; Salthouse, 2010) (vegeu la Figura 1).



**Figura 1. Patró general de l'envelliment cognitiu normal**, extreta i adaptada de Salthouse (2010). La línia 0 representa el rendiment mitjà en les diferents funcions, mentre que els valors per sobre de zero representen un rendiment millor que la mitjana i els que estan per sota de la línia un rendiment pitjor.

S'ha observat que hi ha una gran diversitat individual en les trajectòries cognitives relacionada amb nombrosos factors tant individuals com ambientals que impacten sobre la funció neurocognitiva en l'envelliment. D'una banda, de les variables individuals hi ha evidència robusta de què les variants genètiques de l'Apolipoproteïna E -a partir d'ara *Apolipoprotein E*, APOE- i del Val66Met, implicat en factor neurotròfic derivat del cervell -a partir d'ara *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF-, influeixen els processos neurobiològics relacionats amb la cognició (Erickson et al., 2022). El sexe biològic també és font de variabilitat: les dones tenen un millor rendiment en tasques d'aprenentatge, memòria verbal i fluència verbal mentre que els homes sembla que tinguin millors habilitats i memòria visuoespacials (McCarrey et al., 2016; Munro et al., 2012). Altres mesures de salut, com la salut cardiovascular i metabòlica també s'han relacionat amb la variabilitat en les trajectòries cognitives. D'altra banda, dels factors ambientals se sap que l'exposició a la contaminació o la natura així com les experiències vitals individuals i els hàbits de vida contribueixen a les diferències en el rendiment cognitiu, sobretot en l'envelliment (Erickson et al., 2022).

En aquest camp de les diferències individuals en l'envelliment cognitiu, fa uns anys va aparèixer el concepte de **reserva cognitiva**, descrit per Stern (2009) com el conjunt de diferències individuals en els processos neuronals subjacents al funcionament cognitiu que porten a fer front al deteriorament cerebral de diferents maneres i permeten explicar la disjunció entre el grau de dany cerebral i el seu rendiment. Segons el model proposat per l'autor, la reserva cognitiva està influenciada pels factors anteriorment descrits i pot ser modulada positivament per les experiències vitals individuals com l'educació, les activitats d'oci i les conductes saludables relacionades amb l'estil de vida. Això suggereix que el deteriorament cognitiu no és inevitable i que està en les nostres mans aplicar estratègies de prevenció per endarrerir-ho al màxim.

## 1.2. Benestar psicològic i activitats de la vida diària

L'envelliment normal també està relacionat amb alteracions del benestar psicològic i canvis importants en les activitats de la vida diària. En la gent gran s'ha observat una disminució gradual de la qualitat de vida i un augment de la incidència dels trastorns psicològics, com l'ansietat i la depressió. De fet, s'estima que 1 de cada 10 persones grans poden patir depressió (de Oliveira et al., 2019; WHO, 2017). Aquesta afectació de la salut mental podria estar relacionada amb canvis fisiològics, l'aparició de malalties físiques, la pèrdua de part de la independència, i els múltiples esdeveniments vitals estressants que es poden donar en aquesta etapa. A més, gairebé el 50% de la població d'edat avançada informa de trastorns del son (El-Kader i Al-Jiffri, 2019; Reid et al., 2011), i la gran majoria de les persones majors experimenten canvis en els patrons del son, com ara una menor durada del son nocturn, un augment de les migdiades diürnes, i un increment del temps que passen desperts (El-Kader i Al-Jiffri, 2019; Li et al., 2018). Alguns canvis fisiològics -alteracions del sistema neuroendocrí, increment de la inflamació general, etc.-, les diverses comorbiditats mèdiques, els trastorns psiquiàtrics i els canvis en l'estil de vida contribueixen a aquestes alteracions del son (Li et al., 2018; Reid et al., 2011). Tant l'alteració del benestar com del patró del son poden influenciar el rendiment cognitiu de les persones majors, especialment en els dominis de les funcions executives i la velocitat de processament. El benestar psicològic i higiene del son contribueix a una bona salut cognitiva (Guarnieri i Sorbi, 2015; Semkovska et al., 2019).

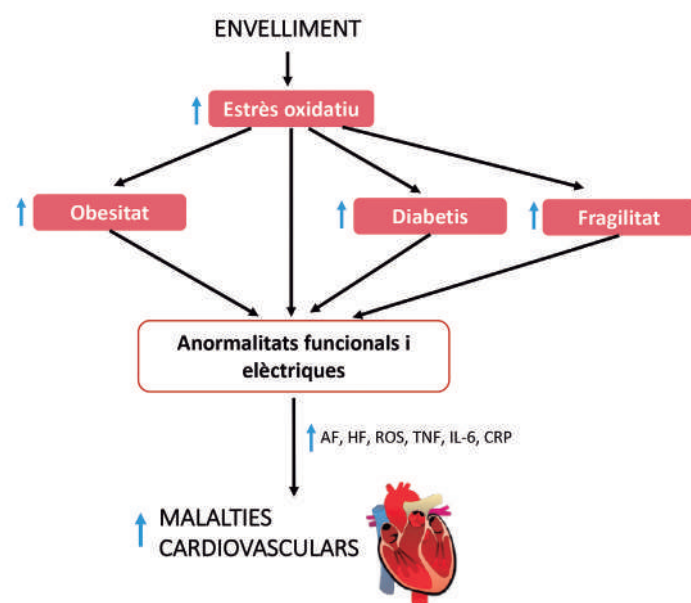
Durant l'envelliment es donen canvis importants en les activitats de la vida diària i això porta a un increment de les queixes subjectives pel que fa, sobretot, al menor nivell de funcionalitat. Concretament, la quantitat d'activitat física -a partir d'ara *physical activity*, PA- realitzada en el dia a dia entre les persones grans es manté per sota dels mínims recomanats, arribant a reduir-se entre un 40-80% durant el procés d'envelliment (Suryadinata et al., 2020). De fet, la prevalença global d'inactivitat física és del 21,4%, indicant que 1 de cada 4-5 adults grans està físicament inactiu o amb un nivell de PA inferior a les recomanacions de l'Organització Mundial de la

Salut (Langhammer et al., 2018). Un estil de vida sedentari comporta canvis corporals com un augment del percentatge de greix corporal, una disminució de la massa muscular, i una atrofia dels músculs esquelètics, coneguda com a sarcopènia. Això comporta una disminució del rendiment físic, que a la vegada, implica un increment de la dependència en les activitats de la vida diària. En canvi, seguir les recomanacions de PA és un factor protector envers malalties cardiovasculars -ictus, infart de miocardi, diabetis, etc.- i alhora s'associa a un menor risc de patir demència, a un millor funcionament cognitiu i a una millora de la qualitat de vida i del benestar psicològic (de Oliveira et al., 2019; Langhammer et al., 2018). Per tant, la literatura suggereix que mantenir-se actiu és clau per la preservació de la salut i de la funcionalitat en la vellesa.

## 1.3. Salut cardiovascular

La salut cardiovascular s'ha definit com el fet de presentar valors dins la normalitat de 7 dels 10 factors de risc per les malalties cardiovasculars: consum de tabac, dieta, PA, composició corporal, pressió arterial, colesterol total i glucosa en sang (Folsom et al., 2015). L'edat té un paper clau en el deteriorament del funcionament del sistema cardiovascular i s'associa a un augment del risc de patir malalties cardiovasculars en la gent gran (Rodgers et al., 2019). De fet, les malalties cardiovasculars són la principal causa de mort en la població major de 65 anys i s'estima que en el 2030 el 40% de les morts seran provocades per aquestes malalties (North i Sinclair, 2012). El procés normal d'envelliment s'associa amb un deteriorament progressiu de l'estructura i la funció del cor i del sistema vascular que contribueix al desenvolupament de malalties cardiovasculars com l'arterioesclerosi, la hipertensió, l'infart de miocardi o l'ictus (Costa et al., 2015). L'envelliment fisiològic del cor i del sistema vascular està relacionat amb un augment de l'estrès oxidatiu, de la inflamació i de l'apoptosi, entre d'altres. Amb l'inici de l'edat avançada es produeix un augment de les espècies reactives d'oxigen -a partir d'ara *Reactive Oxidative Species*, ROS- que es relaciona amb una inflamació persistent i una disfunció mitocondrial que, a la vegada, provoquen un deteriorament general del miocardi i del

teixit arterial (Rodgers et al., 2019). Aquests canvis a escala molecular acaben produint alteracions patològiques com per exemple, la hipertròfia del cor, la disminució de la variabilitat de la freqüència cardíaca i de la freqüència cardíaca màxima, l'augment de l'engrossiment i de la rigidesa arterial, i la disfunció de l'endoteli. Clínicament, aquests canvis donen lloc a un augment de la pressió arterial i suposen factors de risc importants per al desenvolupament de malalties cardiovasculars (North i Sinclair, 2012) (vegeu la Figura 2).



**Figura 2. Factors de risc per les malalties cardiovasculars relacionats amb l'edat**, extreta i adaptada de Rodgers et al. (2019). *AF*: atrial fibrillation; *CRP*: c-reactive protein; *HF*: heart failure; *IL-6*: interleukin-6; *ROS*: reactive oxidative species; *TNF- $\alpha$* : tumor necrosis factor alpha.

Com hem comentat, l'envelliment és un factor de risc independent per a les malalties cardiovasculars en persones grans, ara bé hi ha altres factors de risc addicionals com la fragilitat, l'obesitat, la diabetis, la hiperglucèmia i el colesterol alt que incrementen el risc cardiovascular associat a l'edat (Rodgers et al., 2019). En persones grans els nivells alts de glucosa poden estar associats a una pèrdua de la sensibilitat a la insulina que pot donar lloc a diabetis tipus 2 i que va acompanyada molts cops d'obesitat. Aquestes condicions de salut s'associen a altres factors de risc com la hipertensió i la dislipèmia (Federació d'Associacions de Gent Gran de Catalunya [FATEC], 2007).

El sexe biològic és un altre factor que pot moderar aquest risc en la vellesa, atès que les dones d'edat avançada tenen un risc més gran de patir malalties cardiovasculars que els homes de la mateixa edat (Rodgers et al., 2019).

Tot i que alguns d'aquests factors de risc no es poden controlar com són l'edat, el sexe i altres factors genètics; n'hi ha d'altres que estan relacionats amb l'estil de vida i que són relativament modificables com el nivell de colesterol, l'obesitat, l'alta pressió arterial, la diabetis, el consum de tabac o la manca de PA (Costa et al., 2015). Aquests factors de risc cardiovascular estan relacionats amb majors dèficits cognitius en l'envelliment i amb un increment important del risc de demència (Baumgart et al., 2015; Constantino Iadecola, 2014; Qiu et al., 2005). Mantenir una bona salut cardiovascular al llarg de la vida s'ha relacionat amb un millor rendiment cognitiu en velocitat de processament, funcions executives i memòria verbal així com menys lesions de substància blanca -a partir d'ara *white matter*, WM- i un volum cerebral més preservat (Erickson et al., 2022). Per això, la literatura subratlla la importància de portar un estil de vida saludable que promogui i mantingui una bona salut cardiovascular, la qual està estretament relacionada amb la salut cognitiva i cerebral.

#### 1.4. Salut cerebral

Els efectes de l'envelliment sobre el cervell són generalitzats, no uniformes, relacionats amb el sexe i resultat de múltiples factors. Al llarg dels anys es produeix una atròfia cerebral que afecta tant a la substància grisa -a partir d'ara *grey matter*, GM- com a la WM (Murman, 2015). En aquest camp de recerca, s'ha trobat una disminució significativa del volum global de la GM i d'àrees concretes com l'escorça prefrontal i el lòbul temporal medial, específicament l'hipocamp (Harada et al., 2013). Les pèrdues més grans de volum de la WM es donen al lòbul frontal i en alguns dels tractes principals, com per exemple el cos callós. A més d'aquestes disminucions del volum, hi ha evidència d'una alteració de la integritat dels tractes i un augment de les lesions en la WM associat a l'edat (Murman, 2015). La disminució de la integritat de la WM s'inicia entre la tercera i la cinquena dècada de la vida, s'accelera amb l'edat i s'associa a un alt grau de variabilitat interindividual. Concretament, s'ha proposat

que la degeneració relacionada amb l'edat és especialment freqüent en el lòbul frontal i afecta predominantment les radiacions talàmiques i els fascicles d'associació. La tendència general dels resultats és una disminució global de l'anisotropia fraccional -a partir d'ara *fractional anisotropy*, FA- i un augment dels valors de difusió mitja -a partir d'ara *mean diffusivity*, MD-. Subjacent a aquests canvis hi ha una pèrdua de la mielina i de la densitat d'axons (Roseborough et al., 2020; Wassenaar et al., 2019).

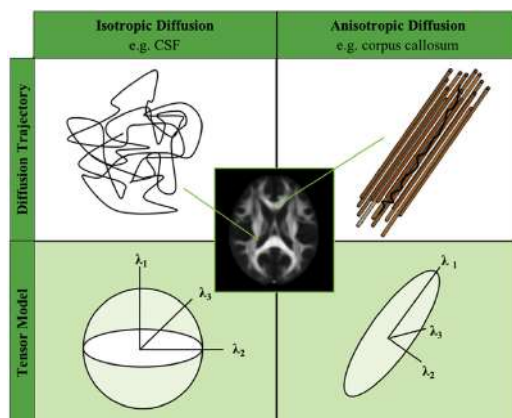
### Mesurant la microestructura de WM - *Diffusion Tensor Imaging (DTI)*

La DTI permet l'examen no invasiu i *in vivo* de la microestructura de WM detectant possibles deficiències subtils en la integritat de WM abans que altres mètodes convencionals d'imatges de ressonància magnètica -a partir d'ara *magnetic resonance imaging*, MRI- (Le Bihan i Johansen-Berg, 2012).

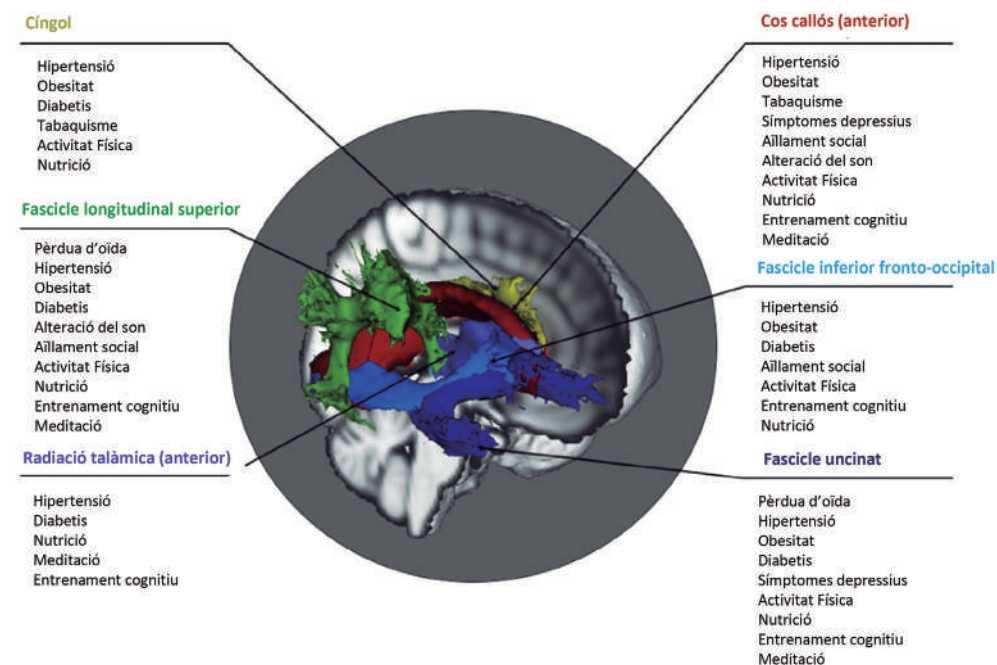
Aquesta tècnica és sensible a la difusió de molècules d'aigua que depèn de la presència o absència de barreres en el teixit neural. Per exemple, en el cas del líquid cefalorraquidi (CSF), no hi ha barreres i l'aigua es difon uniformement en totes les direccions -difusió isotropa-. Per contra, en el cas de la WM, el moviment de l'aigua està restringit en una direcció per les membranes cel·lulars dels axons i les baines de mielina, per tant, la difusió tendeix a seguir l'eix d'aquestes barreres -difusió anisòtropa-.

En ajustar un model de tensor de difusió a cada vòxel, es poden calcular diversos paràmetres útils que proporcionen informació sobre la microestructura de la WM. Les mètriques més comunes són la FA i la MD. La FA representa la fracció del tensor que es pot atribuir a la difusió anisòtropa, oscil·la entre zero i un, i valors més alts de FA indiquen una major preservació de la microestructura. La MD reflecteix la magnitud de la difusió de l'aigua, així que valors més alts denoten més alteració de la microestructura. Aquestes mètriques es poden comparar amb anàlisis de tot el cervell basades en vòxels, localment en regions d'interès definides a priori, o amb un enfocament basat en tractografia (O'Donnell i Pasternak, 2015; Wassenaar et al., 2019).

Imatge extreta i adaptada de Wassenaar et al., 2019. CSF: cerebrospinal fluid.



Les vies de WM tenen un paper essencial en el cervell humà connectant les diverses regions i permetent l'intercanvi eficient d'informació, així que l'afectació de la seva microestructura durant el procés d'envelliment s'associa amb el deteriorament cognitiu i amb alteracions en operacions altament coordinades, en la velocitat de processament, en el canvi de tasca, etc. (Johnson et al., 2012; Madden et al., 2012; Wassenaar et al., 2019). En les últimes dècades, s'han identificat nombrosos factors de risc modificables que poden contribuir a la pèrdua d'integritat de la WM associada a l'edat: hipertensió, diabetis, obesitat, tabaquisme, símptomes depressius, aïllament social, pèrdua auditiva i trastorns del son. Per altra banda, factors d'estil de vida, com la PA, la nutrició, l'entrenament cognitiu i la meditació poden preservar i protegir la integritat de la WM davant del deteriorament associat al pas dels anys. Recentment, s'han identificat una sèrie de tractes de WM que semblen ser especialment vulnerables a aquests múltiples factors, tant positius com negatius (vegeu la Figura 3). Ara bé, és important tenir en compte que l'impacte d'aquests factors sobre la WM dependrà també d'algunes variables individuals com són el sexe i altres factors genètics (Livingston et al., 2017; Wassenaar et al., 2019).



**Figura 3. Tractes de WM especialment sensibles als factors modificables identificats**, extreta i adaptada de Wassenaar et al. (2019). Per cada tracte acolorit, s'enumeren els factors que han estat associats de manera consistent al declivi i/o a la protecció de la seva integritat. WM: white matter.

## 2. ENVELLIMENT SALUDABLE I INTERVENCIIONS EN L'ESTIL DE VIDA

En l'apartat anterior hem descrit els canvis en cognició, benestar psicològic i salut cardiovascular i cerebral que experimenten les persones grans sanes, introduint també l'interès creixent sorgit en els últims anys pels factors que poden modular els processos relacionats amb l'edat per tal de retardar o prevenir el deteriorament. La recerca suggereix que les diferències individuals en el procés d'envelliment són el resultat de la interacció entre els factors genètics i els factors de risc i de protecció als quals s'exposen les persones al llarg de la vida (Livingston et al., 2017). Així que en el marc d'una societat envellida com la nostra, és una responsabilitat global instaurar polítiques i estratègies que promoguin un **envelliment saludable**, definit com el procés de desenvolupament i manteniment de la capacitat funcional que implica optimitzar les oportunitats de la salut física, mental i social, per tal de fomentar el benestar, la independència i la qualitat de vida en la vellesa (WHO, 2002, 2015). En les últimes dècades, s'han identificat comportaments i intervencions en l'estil de vida que tenen un impacte important en la trajectòria vital i que s'associen a una millor cognició i salut general, no només en poblacions clíniques, sinó també en persones grans sanes (Klimova et al., 2017; Peel et al., 2005; Prendergast et al., 2016). L'exercici aeròbic -a partir d'ara *aerobic exercise*, AE- o l'entrenament cognitiu, aplicats individualment o en combinació, es plantegen com a vies potencials per reduir el deteriorament cognitiu i el risc de demència. Així mateix, aquestes intervencions tenen el potencial d'augmentar el benestar psicològic, promoure una millor salut cardiovascular i protegir el cervell del dany associat a l'edat facilitant el manteniment de la salut cognitiva (Phillips, 2017; Sisti et al., 2018; Sprague et al., 2019; Wassenaar et al., 2019; Zhang et al., 2017).

## 3. ACTIVITAT FÍSICA I EXERCICI

Estudis epidemiològics han demostrat que mantenir un estil de vida actiu que inclogui **PA**, definida com a qualsevol moviment corporal produït pels músculs esquelètics que genera una despesa energètica (Caspersen et al., 1985), desencadena una cascada de canvis fisiològics que afavoreixen la salut cerebral, cognitiva i el benestar psicològic (DiLorenzo et al., 1999; Penedo i Dahn, 2005). Així mateix, l'**exercici**, que es considera un subtipus de PA planificat, estructurat i repetitiu que té com a objectiu millorar la forma física (Caspersen et al., 1985), és un del tipus d'intervencions en l'estil de vida més estudiades en les últimes dècades. Nombrosos assaigs controlats aleatoritzats -a partir d'ara *randomized controlled trial*, RCT- han reportat efectes neuroprotectors de diferents tipus d'exercici -AE, exercici de resistència, ioga, arts marcial, etc.- durant l'envelliment tant en poblacions clíniques com en poblacions sanes (Barha et al., 2017; Cabral et al., 2019; Erickson et al., 2011; Voss et al., 2013). En el marc d'aquesta tesi ens centrarem en l'**AE**, que es defineix com aquell tipus d'exercici que implica consum d'oxigen i moviment de grans grups de músculs esquelètics durant un període de temps sostingut (Chodzko-Zajko et al., 2009; Thomas et al., 2012). L'AE en agut produeix una reacció corporal que implica un major consum d'oxigen i glucosa relacionat amb l'augment de la despesa energètica i una resposta inflamatòria i oxidativa transitòria. L'AE de manera regular suposa una reducció del greix corporal, un augment de la força muscular, una millor vasculatura i funcionament metabòlic, i una menor inflamació sistèmica. Aquestes reaccions s'han plantejat com a possibles mecanismes subjacents a un millor funcionament cardiovascular i als beneficis neuroprotectors relacionats amb aquest tipus d'exercici (Cotman et al., 2007; Sallam i Laher, 2016; van Praag et al., 2014). Un dels paràmetres que permet valorar la millora en la salut cardiovascular associada a l'AE és l'**aptitud cardiorespiratòria** -a partir d'ara *cardiorespiratory fitness*, CRF-, la capacitat del sistema cardiovascular per subministrar oxigen a l'organisme durant la PA sostinguda. El CRF sembla estar associat amb una millor salut cognitiva i cerebral, tot i que l'evidència no és suficient per extreure conclusions fermes (Etnier et al., 2006; Young et al., 2015).



Actualment, la literatura se centra a comprendre els mecanismes moleculars subjacents al CRF per aprofundir en les inconsistències de la literatura. A continuació es descriu el coneixement sobre l'impacte de l'AE en la salut cognitiva, benestar psicològic, salut cardiovascular i cerebral. No obstant això, l'interès actual resideix en poder detallar els paràmetres més idonis de les intervencions que permetin optimitzar-ne els beneficis, així com el paper dels potencials mecanismes cardiovasculars, cerebrals i de benestar psicològic en els canvis en cognició, tal com plantegen Stillman et al. (2016, 2020) incloent el paper clau de variables individuals com l'edat i el sexe.

### 3.1. Funcionament cognitiu

La PA i els diferents tipus d'exercici físic poden produir beneficis cognitius arribant a alentir el deteriorament cognitiu associat a l'edat i reduint el risc de demència (Barha et al., 2017; Cabral et al., 2019; Sofi et al., 2011). L'any 2003, Colcombe i Kramer ja van suggerir que l'AE podia millorar el rendiment cognitiu, especialment les funcions executives. Nombroses revisions sistemàtiques posteriors han replicat aquests resultats en mostres grans sanes, reportant mides de l'efecte moderat de les intervencions d'AE sobre les funcions executives, l'atenció, la velocitat de processament i la memòria, funcions especialment alterades per l'envelliment (Barha et al., 2017; Northey et al., 2018; Smith et al., 2010). Tanmateix, altres revisions no han reportat efectes significatius de l'exercici sobre la cognició (Angevaren et al., 2008; Kelly et al., 2014; Young et al., 2015) o han indicat que l'evidència era massa limitada per poder extreure conclusions fermes (de Asteasu et al., 2017; Snowden et al., 2011).

La literatura suggereix que l'heterogeneïtat en aquest camp de recerca es podria explicar per la variació significativa entre els estudis en relació amb el disseny de l'estudi, els procediments i mesures obtingudes així com els paràmetres relacionats amb la intervenció, com són la freqüència, la intensitat, el volum, el temps i el tipus d'activitat realitzada (Erickson et al. 2022). Per exemple, Gomes-Osman et al. (2018) van revisar la relació entre aquests paràmetres i els canvis positius en la cognició, i

van concloure que es requereixen almenys 52 hores d'exercici per observar efectes beneficiosos. També se sap que els efectes cognitius de l'AE poden estar moderats per factors individuals dels i de les participants com la genètica, l'edat i el sexe, variables que les revisions sistemàtiques i metaanàlisis (Barha i Liu-Ambrose, 2018; Stillman et al., 2020) assenyalen que s'han d'estudiar en major profunditat en els RCTs. De fet, algunes metaanàlisis reporten que les mides de l'efecte en les funcions executives després de programes d'AE són més grans en les mostres on > 50% dels i de les participants són dones (Barha et al., 2017; Colcombe i Kramer, 2003). Segons la literatura descrita, el repte actual en aquest camp de recerca és aportar evidència dels beneficis cognitius en relació amb les característiques del disseny i en funció de les variables individuals, en especial l'edat i el sexe.

Stillman et al. (2020) assenyalen que l'AE indueix una cascada de canvis fisiològics a nivell molecular que suposen canvis a nivell estructural i conductual que donen lloc a aquests canvis en cognició; una cascada de canvis sistèmics que afecta en paral·lel a múltiples òrgans. Conèixer millor el rol d'aquests mecanismes pot ser clau en comprendre els beneficis cognitius relacionats amb l'exercici. No obstant això, la complexitat de les vies per les quals l'AE pot beneficiar la cognició suposa un repte en la literatura actual (Erickson et al. 2022). En el marc d'aquesta tesi, posarem el focus en els canvis en benestar psicològic, salut cardiovascular i cerebral que poden estar relacionats amb els beneficis cognitius.

### 3.2. Benestar psicològic i activitats de la vida diària

Els estudis que s'han centrat en els efectes de les intervencions d'AE sobre la salut psicològica i el funcionament en les activitats de la vida diària reporten resultats significatius. Múltiples estudis han demostrat que tant la PA regular com les intervencions de curta i mitja durada d'AE permeten reduir els símptomes depressius i millorar la qualitat de vida (Blake et al., 2009; Penninx et al., 2002; Reid et al., 2011; Stewart et al., 2003). De la mateixa manera, nombrosos RCTs han demostrat

un increment significatiu de la latència, duració i eficiència del son després de 4 (Reid et al., 2011) i 6 (El-Kader i Al-Jiffri, 2019) mesos d'AE en adults grans sans. Stillman et al. (2016) en la seva revisió conclouen que l'augment de la PA s'associa amb una millora de la qualitat del son i de l'estat d'ànim, i que aquesta pot ser una intervenció eficaç per reduir els símptomes de depressió i ansietat que podria repercutir en un millor funcionament cognitiu.

Les persones que participen en intervencions d'AE normalment també augmenten el seu nivell de PA diària, almenys durant el programa. En un estudi previ del Projecte Moviment es va reportar una relació positiva significativa entre el volum d'activitat física i el funcionament cognitiu, especialment en els dominis de Funcions Executives i Atenció-Velocitat (Castells-Sánchez et al., 2021b). A més, s'ha demostrat que hi ha una relació significativa entre un envelliment actiu i una millor salut cardiovascular relacionada amb els factors neuroprotectors. És comú que aquests estudis d'intervenció trobin un increment significatiu del nivell de CRF en els i les participants dels grups d'AE (Kramer et al., 1999) indicant una millora en la salut cardiovascular, la qual està directament relacionada amb la salut cerebral i cognitiva (Schroeder et al., 2019). No obstant això, els increments de CRF no sempre s'han relacionat amb les millores en cognició relacionades amb la intervenció. Per tant, una qüestió important a continuar explorant en aquest camp de recerca és el paper de la PA i el rol del CRF com a mediador dels canvis cognitius relacionats amb les intervencions d'AE (Etnier et al., 2006; Young et al., 2015).

### 3.3. Salut cardiovascular

L'exercici físic té un impacte positiu sobre l'estructura i la funció de molts sistemes i aparells del nostre cos, especialment sobre l'aparell cardiovascular. La PA té efectes beneficiosos sobre la salut cardiovascular, disminueix el risc d'atac de cor o infart, millora la salut metabòlica i incrementa la supervivència en poblacions clíniques i sanes (Fontana, 2018; Nystoriak i Bhatnagar, 2018; Pinckard et al., 2019). Revisions

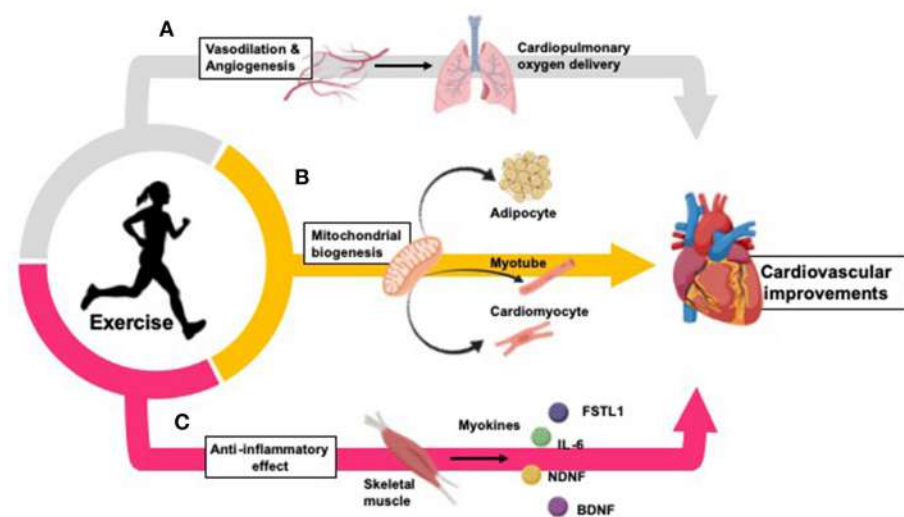
recents han reportat que la PA regular millora la tolerància a la glucosa i la sensibilitat a la insulina, i disminueix les concentracions de lípids, la freqüència cardíaca en repòs i la pressió arterial (Nystoriak i Bhatnagar, 2018; Pinckard et al., 2019). A més, algunes revisions específiques van mostrar que les persones més actives físicament tenen nivells més alts de lipoproteïnes d'alta densitat -a partir d'ara *high-density lipoprotein*, HDL- (Kodama et al., 2007) i que nivells més alts de CRF estan relacionats amb una pressió arterial més baixa (Bacon et al., 2004). En relació amb la pressió arterial, Fagard (2001) va trobar que 3-4 sessions per setmana de 30-60 min d'AE també podrien reduir la pressió arterial. Una metaanàlisi (Lin et al., 2015) va concloure també que les intervencions d'exercici que augmenten el CRF i milloren el perfil lipídic produeixen nivells més baixos de triglicèrids i nivells més alts de HDL. De fet, el canvi observat amb més freqüència després de programes d'entrenament d'AE és l'augment modest de HDL (Kodama et al., 2007; Leon i Sanchez, 2001).

Les inconsistències en els assaigs d'AE podrien estar relacionades amb les característiques dels subjectes a l'inici de la intervenció així com amb els paràmetres dels programes d'exercici físic (Kodama et al., 2007). Algunes revisions i metaanàlisis (Fontana, 2018; Lin et al., 2015) conclouen que els efectes de l'exercici es poden modificar pel sexe, l'edat i la salut basal dels i de les participants indicant que els homes, les persones de < 50 anys i les persones amb diabetis tipus 2, hipertensió, dislipèmia o síndrome metabòlica es beneficien més. La literatura subratlla la importància de continuar investigant en relació amb les variables que moderen els efectes de l'AE en la salut cardiovascular.

Els canvis en salut cardiovascular relacionats amb l'AE descrits anteriorment s'han relacionat amb els beneficis neuroprotectors observats després d'aquestes intervencions. Una de les hipòtesis és que l'exercici físic regular indueix el factor de creixement de l'endoteli vascular -a partir d'ara *vascular endothelial growth factor*, VEGF- que promou l'angiogènesi i una millor vasculatura. Aquesta adaptació incrementaria el flux sanguini facilitant la distribució de nutrients i oxigen, fet que es traslladaria amb un increment del CRF i un millor funcionament cognitiu (Castells-Sánchez, 2022).

### Mecanismes que regulen els beneficis en la salut cardiovascular induïts per l'exercici

L'exercici representa un repte important per a l'homeòstasi del nostre cos, i provoca canvis generalitzats en nombroses cèl·lules, teixits i òrgans en resposta a l'augment de la demanda metabòlica, incloses les adaptacions al sistema cardiovascular (Pinckard et al., 2019).



A) L'exercici millora el subministrament d'oxigen a tot el cos mitjançant la promoció de la vasodilatació i l'angiogènesi, i protegint així contra la lesió del cor per isquèmia-reperfusió.

B) L'exercici augmenta la biogènesi mitocondrial en adipòcits, miofibrils i cardiomiòcits augmentant la respiració aeròbica en aquests teixits.

C) L'exercici provoca un efecte antiinflamatori a llarg termini. Les mioquinas alliberades del múscul esquelètic durant l'exercici físic medien parcialment aquests efectes antiinflamatoris i promouen la comunicació creuada entre teixits per mediar més beneficis cardiovasculars.

*Imatge extreta i adaptada de Pinckard et al. (2019); BDNF: brain-derived neurotrophic factor; FSTL1: follistatin-like 1; IL-6: interleukin-6; NDNF: neuron-derived neurotrophic factor.*

### 3.4. Salut cerebral

Pel que fa a l'impacte de la PA i l'AE sobre la salut cerebral, una gran part de la literatura s'ha centrat a estudiar la GM, i els resultats mostren una relació positiva entre la PA i el volum de la GM en zones del lòbul frontal, temporal i parietal (Castells-Sánchez et al., 2021a; Erickson et al., 2010; Eyme et al., 2019; Raichlen et al., 2020). També s'ha descrit una correlació entre nivells més alts de CRF i volums més grans d'hipocamp (Erickson et al., 2009; Szabo et al., 2011), còrtex cingulat (Wittfeld et al., 2020), nucli caudat i nucli accumbens (Verstynen et al., 2012).

En l'última dècada un nombre creixent d'estudis han investigat la relació potencial entre la PA o l'AE i la WM (Stillman et al., 2020). Sexton et al. (2016) va fer una revisió exhaustiva sobre aquest tema reportant resultats mixts que no van permetre establir conclusions robustes. Alguns estudis van demostrar que una major quantitat de PA està relacionada amb major volum, millors paràmetres de microestructura, i menor volum i intensitat de lesions en la WM (Sexton et al., 2016), mentre que altres estudis van reportar resultats negatius (Burzynska et al., 2014; Marks et al., 2011; Tian et al., 2014a; Tian et al., 2014b). En relació amb la microestructura de WM, els estudis transversals van informar que una major PA està associada amb un augment de la FA global (Gow et al., 2012) i de la FA local en el cos callós (Johnson et al., 2012), el fascicle longitudinal superior i el fascicle arquejat (Liu et al., 2012). L'únic RCT inclòs en la revisió sistemàtica no va trobar cap canvi significatiu en la integritat de la WM després d'un any d'intervenció d'AE en persones grans sanes i sedentàries; però les millores en CRF després del programa de caminar sí que es van relacionar amb un augment de la integritat de la WM als lòbuls frontals i temporals (Voss et al., 2013). Alguns RCTs més recents que examinen els efectes d'un programa d'AE de 3 sessions per setmana durant 3 (Sexton et al., 2020) i 6 mesos (Clark et al., 2019) sobre la microestructura de la WM en adults grans sans tampoc van trobar canvis significatius després de la intervenció.

La manca de consistència en els resultats obtinguts fins aleshores podria estar relacionada amb les característiques dels programes d'exercici -freqüència, intensitat, volum, temps i tipus-, així com amb algunes característiques personals com ara el sexe i altres factors genètics que podrien tenir un paper clau en els efectes de l'AE sobre la WM durant el procés d'envelliment (Stillman et al., 2020). També s'ha de tenir en compte que la gran quantitat i diversitat de tècniques i programes d'obtenció i anàlisi de neuroimatge poden ser una font de variabilitat. Les revisions i metaanàlisis (Stillman et al., 2020; Wassenaar et al., 2019) recomanen continuar aportant evidència en aquest camp de recerca intentant controlar i estudiar amb major profunditat aquestes variables que poden contribuir als resultats discrepants.

Els canvis en salut cerebral relacionats amb l'AE s'han associat a millores en cognició, sobretot en estudis de volum cerebral i connectivitat funcional (Erickson et al., 2022). En relació amb la integritat de WM, la relació entre els beneficis cognitius i els canvis en microestructura són inconsistents (Sexton et al., 2016). No obstant això, donada l'evidència de la relació entre WM i cognició cal continuar aportant evidència sobre aquest potencial mecanisme.

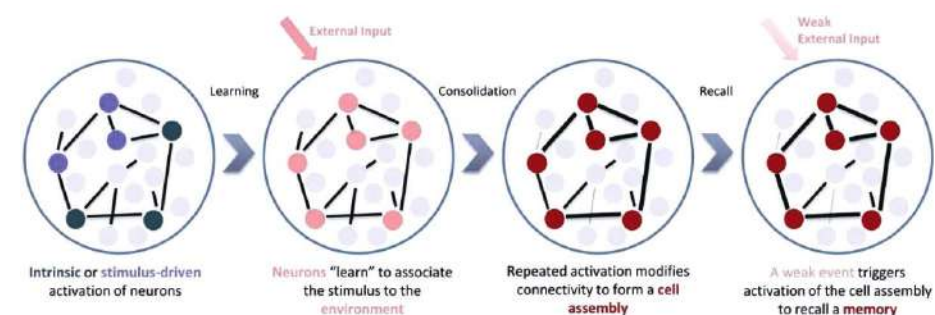
## 4. ENTRENAMENT COGNITIU

Les intervencions cognitives tenen l'objectiu de prevenir el deteriorament cognitiu, rehabilitar les funcions alterades i/o compensar el dany a partir de diferents estratègies o dissenys de tractament. Gates i Valenzuela (2010) defineixen l'**entrenament cognitiu** com un tipus d'intervenció cognitiva que consisteix en la pràctica repetida d'exercicis estandarditzats orientats de forma específica a un o múltiples dominis cognitius. Aquest entrenament es basa en el principi de Hebb (Hebb, 1949) el qual planteja que la pràctica habitual d'una tasca cognitiva activa simultàniament un grup de neurones i promou la força de les connexions sinàptiques. Així sorgeix la idea de neuroplasticitat que proposa que les connexions cerebrals es

poden modificar, eliminar o fins i tot crear durant tota la vida, incús en la vellesa, depenent de l'estimulació experimentada (Belleville i Bherer, 2012; Patterson et al., 1996; Taya et al., 2015).

### Principi de Hebb

Des de la dècada de 1970, s'ha acumulat una gran quantitat de resultats experimentals sobre plasticitat sinàptica. Molts d'aquests experiments estan basats en el postulat de Hebb: "Quan un axó de la cèl·lula A està prou a prop per excitar una cèl·lula B i participa repetidament o persistentment en l'activació, es produeix algun procés de creixement o canvi metabòlic en una o ambdues cèl·lules de manera que l'eficiència d'A, com una de les cèl·lules que disparen B, s'incrementa" (Gerstner et al., 2014).



L'activació coincident de diferents cèl·lules en una xarxa aleatòria condueix a la formació de xarxes cel·lulars, és a dir, grups de cèl·lules coactivades repetidament es connecten entre si mitjançant sinapsis excitatòries millorades. Aquesta activació dona lloc a una representació de memòria o una traça, i una activitat persistent com a resultat de la repetició fa que aquest conjunt cel·lular modifiqui les seves connexions i esdevingui permanent (Palchadhuri, 2020).

*Imatge extreta i adaptada de Palchadhuri, 2020.*

L'entrenament cognitiu s'estudia i s'administra cada vegada més en persones grans cognitivament sanes. En aquesta població, l'objectiu és reduir el deteriorament relacionat amb l'edat mantenint les funcions cognitives i endarrerint l'aparició de simptomatologia clínica (Gates et al., 2020). En les últimes dècades, l'entrenament cognitiu assistit per ordinador -a partir d'ara **computerized cognitive training, CCT**- ha sorgit com una nova eina que facilita l'administració de les tasques cognitives de forma telemàtica.

Actualment, existeixen moltes plataformes digitals que ofereixen aquestes intervencions en múltiples dispositius electrònics -ordinadors, mòbils, consoles de jocs, màquines de realitat virtual- i en diferents formats -exercicis, jocs individuals, jocs en grup, jocs en línia, etc.-. A més, el CCT afavoreix l'aplicació de l'entrenament permetent als investigadors adaptar el contingut i els reptes de cada tasca al rendiment individual i incloent interfícies visuals més atractives; fet que pot augmentar la motivació dels usuaris i facilitar l'adherència al tractament (Lampit et al., 2014; Shao et al., 2015).

La literatura actual té l'objectiu de sumar evidència en relació amb els beneficis cognitius després del CCT relacionant-ho amb els paràmetres de la intervenció i les variables individuals de les mostres. A més, cal continuar aprofundint en quins són els mecanismes implicats en aquests canvis relacionats amb la salut cerebral. També és d'interès actual la potencial relació del CCT amb el benestar psicològic com a via per a fomentar l'envelliment saludable. En el marc d'aquesta tesi també s'ha cercat la relació del CCT amb la salut cardiovascular per tal de comparar els beneficis d'AE i CCT en relació amb la seva combinació.

#### 4.1. Funcionament cognitiu

Les revisions sistemàtiques i metaanàlisis reporten que les intervencions cognitives poden reduir el risc de MCI i de demència associat a l'edat. A més, l'entrenament cognitiu pot donar lloc a beneficis significatius pel que fa a la cognició global i a múltiples dominis cognitius, tant en persones amb risc de demència com en adults cognitivament sans (Ball et al., 2002; Gates et al., 2020; Nguyen et al., 2019). Les intervencions de CCT són una eina eficaç per millorar la memòria, la velocitat de processament i la funció visuoespacial (Lampit et al., 2014; Shao et al., 2015). D'altra banda, el CCT sembla ser menys eficaç per l'atenció i les funcions executives, tal com reporten importants revisions en aquest camp de recerca (Kueider et al., 2012; Lampit et al., 2014; Shao et al., 2015).

Les inconsistències que es troben entre els diferents RCTs podrien estar relacionades amb les característiques de l'estudi i dels i de les participants. D'una banda, els programes que entrenen un únic domini cognitiu tendeixen a beneficiar específicament la tasca entrenada, mentre que els que impliquen múltiples dominis milloren més la funció cognitiva global, i tenen una major capacitat de transferència i manteniment dels beneficis (Cheng et al., 2012; Gates et al., 2011; Gates i Valenzuela, 2010). A més, se sap que la transferència entre les tasques entrenades i les tasques no entrenades i les activitats de la vida diària és força limitada (Nguyen et al., 2019; Sprague et al., 2019; Wassenaar et al., 2019). Per tant, una altra font de variabilitat són les mesures que es fan servir per avaluar els canvis en les tasques i/o en els mateixos dominis cognitius. Les inconsistències podrien estar també relacionades amb els paràmetres de la intervenció com la freqüència, la intensitat, el volum, el temps i el tipus de tasca administrada. Per exemple, Lampit et al. (2014) expliquen que no van trobar efectes significatius quan les sessions duraven menys de 30 minuts i la freqüència era superior a 3 sessions d'entrenament a la setmana. En canvi, Chiu et al. (2017) van reportar una major efectivitat amb  $\geq 3$  sessions per setmana i  $\geq 24$  sessions d'entrenament en total. D'altra banda, en relació amb les variables individuals, el funcionament cognitiu basal, l'edat o el sexe podrien moderar els canvis cognitius relacionats amb el CCT (Nguyen et al., 2019). Per tant, s'ha de continuar investigant quins són els paràmetres dels programes d'entrenament més idonis per potenciar al màxim els beneficis del CCT, i estudiar la possible interacció de les variables individuals en aquests efectes així com els mecanismes implicats en aquests canvis.

#### 4.2. Benestar psicològic i activitats de la vida diària

El fet de mantenir-se actiu cognitivament pot tenir una repercussió positiva en la vida diària de les persones grans. Els potencials beneficis cognitius relacionats amb les intervencions de CCT es poden traduir a una major agilitat mental i facilitat per dur a terme les tasques quotidianes, i això a la vegada pot fer que millori la sensació de benestar i la qualitat de vida. De fet, alguns estudis recents indiquen que l'entrenament

cognitiu pot millor el benestar psicològic i el funcionament de la vida diària en adults grans sans (Edwards et al., 2018; Gordon et al., 2013; Rebok et al., 2014). Per exemple, l'estudi ACTIVE va trobar una menor disminució de la qualitat de vida per al grup d'entrenament en velocitat de processament en comparació amb el grup control passiu. No obstant això, els grups d'entrenament de memòria o raonament no van mostrar cap canvi significatiu (Wolinsky et al., 2006). Per tant, es necessiten més estudis que continuïn aportant llum sobre els efectes del CCT en el benestar psicològic, la qualitat de vida i les activitats de la vida diària en la vellesa.

### 4.3. Salut cardiovascular

Segons el nostre coneixement, basat en una àmplia recerca bibliogràfica, no hi ha evidència de la relació entre les intervencions de CCT i beneficis posteriors en la salut cardiovascular. Tanmateix, s'hipotetitza que el fet de mantenir-se actiu cognitivament pot motivar a les persones grans a mantenir altres hàbits saludables, com per exemple, cuidar la dieta o fer exercici físic que sí que tenen un benefici directe sobre els factors de risc cardiovascular. És a dir, tota i la falta d'evidència, es podria establir una relació indirecta entre el CCT i el manteniment de la salut cardiovascular donat que el CCT beneficia la cognició i tenir un bon funcionament cognitiu facilita el manteniment i l'execució de conductes saludables, que a llarg termini tindrien un impacte positiu en la salut cardiovascular. A més, donada la relació entre la salut cardiovascular i la cognició descrita anteriorment, es podria plantejar que la salut cardiovascular basal podria moderar els beneficis derivats del CCT.

### 4.4. Salut cerebral

En les últimes dècades, gran part dels estudis en aquest camp de recerca s'han centrat a investigar els beneficis de l'entrenament cognitiu en la connectivitat cerebral (De Marco et al., 2016; Jacobs et al., 2013; Klingberg, 2010; Ten Brinke et al., 2017). Ara bé, sembla que les mesures de volum de GM, de grossor cortical i d'integritat de

la WM també poden ser sensibles a l'entrenament cognitiu en persones grans sanes (Belleville i Bherer, 2012; McPhee et al., 2019). La millora de la connectivitat funcional inicialment observada es podria explicar per la sinaptogènesi resultant de l'entrenament cognitiu. És a dir, per la millora de la força de les connexions neuronals mitjançant l'excitació i l'activació persistent de les neurones presinàptiques. Tanmateix, aquestes dades funcionals no proporcionen la informació suficient per concloure què i com s'estan produint els processos sinàptics a llarg termini. La literatura suggereix que, tenint en compte que els canvis en la funció cerebral depenen dels canvis subjacents a l'arquitectura estructural del cervell, mesures com la DTI podrien proporcionar pistes addicionals sobre com l'entrenament cognitiu pot modificar positivament o preservar la microestructura de la WM a llarg termini (McPhee et al., 2019).

Estudis recents reporten que els programes d'entrenament tant d'un únic com de múltiples dominis tenen efectes beneficiosos sobre la integritat de la WM (Wassenaar et al., 2019). Alguns estudis centrats en un sol domini, han avaluat l'efecte de l'entrenament de la memòria sobre la microestructura de la WM en adults grans mostrant un alentiment en el deteriorament de la WM després de 8 (Engvig et al., 2012) i 10 setmanes d'intervenció (de Lange et al., 2016, 2017). En canvi, en els grups controls s'observa un major deteriorament de la integritat de la WM - disminució de la FA i increment de la MD - al cos callós anterior, a la radiació talàmica, als fascicles fronto-occipital inferior, uncinat i longitudinal superior, i al cíngol. Per altra banda, els estudis que van aplicar programes d'entrenament cognitiu de múltiples dominis durant 12 setmanes reporten resultats inconsistents. Chapman et al. (2015) van trobar una millora de la microestructura de la WM al fascicle uncinat esquerre en comparació amb el control, i Cao et al. (2016) no van detectar canvis en el grup d'entrenament però sí un major deteriorament de la WM del parietal posterior en el grup control. Per contra, Lampit et al. (2015) van concloure que no s'observava cap canvi significatiu en les imatges de DTI. Una intervenció més llarga, de 6 mesos, va mostrar una millora de la microestructura de la WM, específicament en la part anterior del cos callós, en persones grans després d'un programa d'entrenament cognitiu en contrast amb l'absència de canvis significatius en el grup control (Lövdén et al., 2010).

Basant-se en aquests assajos, les revisions subratllen els potencials beneficis de les intervencions cognitives en el cervell medial i frontal front al deteriorament de la WM associat a l'edat. També suggereixen que l'heterogeneïtat dels resultats reportada pot estar relacionada amb els paràmetres dels programes cognitius, especialment amb el tipus de tasques entrenades (Taya et al., 2015), els procediments en les anàlisis de neuroimatge, i les característiques de la mostra, aspectes que cal continuar investigant.

Segons el nostre coneixement, la recerca que relaciona els canvis de WM després d'un entrenament de CCT amb les millores en cognició és escassa (de Lange et al., 2016; Wassenaar et al., 2019). Donada la relació robusta entre la cognició i la WM, és d'interès actual aprofundir en el coneixement de com els canvis en microestructura de WM poden estar relacionats amb els beneficis cognitius associats al CCT.

## 5. ENTRENAMENT COMBINAT

En els últims anys la literatura ha anat aportant evidència de l'eficàcia de les intervencions en estil de vida com a estratègies de baix cost i a l'abast de tothom que promouen un envelliment saludable i s'ha aprofundit en les vies subjacents a aquests efectes neuroprotectors. A partir d'aquest coneixement hi ha hagut interès creixent en la possibilitat de combinar múltiples d'aquestes intervencions en diferents dissenys per tal d'intentar incrementar-ne els beneficis. En el marc d'aquesta tesi, es posarà el focus específicament en els programes d'entrenament combinat -a partir d'ara **combined training, COMB**- que inclouen intervencions d'AE i CCT. Troballes recents suggereixen que aquestes dues intervencions es poden complementar mútuament i que la seva combinació no estructurada, simultània o seqüencial, podria tenir major efecte sobre la salut cognitiva i cerebral que les dues intervencions aplicades per separat (Joubert i Chainay, 2018; Kraft, 2012; Lauenroth et al., 2016; Ten Brinke et al., 2020). La hipòtesi per explicar aquesta major eficiència se centra en la interacció entre els mecanismes neurobiològics desencadenats per l'AE i

l'entrenament cognitiu. Basant-se en models animals, Olson et al. (2006) i Fabel et al. (2009) plantegen que l'AE promou un entorn fisiològic que afavoreix la neuroplasticitat augmentant la neurogènesi i la sinaptogènesi, mentre que l'entrenament cognitiu guia aquests canvis plàstics promovent la supervivència de les noves cèl·lules (Fissler et al., 2013; Zhu et al., 2016). Ara bé, es necessiten estudis en humans que permetin comprovar aquestes hipòtesis i detallar els mecanismes subjacents a aquests beneficis cognitius potencialment més grans relacionats amb les intervencions de COMB. Així mateix, es necessita més investigació que permeti establir els paràmetres -freqüència, intensitat, volum, temps, tipus- més idonis per obtenir la màxima eficiència d'aquest tipus d'intervencions.

### 5.1. Funcionament cognitiu

L'evidència actual suggereix que la combinació d'intervencions d'AE i CCT podria produir majors beneficis cognitius en comparació amb cadascuna de les intervencions per separat (Bamidis et al., 2014; Curlik i Shors, 2013; Fissler et al., 2013; Kraft, 2012; Lauenroth et al., 2016; Law et al., 2014). Per exemple, recentment, Ten Brinke et al. (2020) van reportar que la combinació de caminar durant 15 minuts abans de realitzar el programa de CCT al llarg de 8 setmanes va proporcionar majors beneficis en les funcions executives. Altres RCTs també van revelar efectes positius de l'entrenament COMB sobre les funcions executives (Anderson-Hanley et al., 2012), la velocitat de processament (León et al., 2015), la memòria (Fabre et al., 2002) i la cognició general (Oswald et al., 2006; Shatil, 2013). Ara bé, l'evidència no és coherent entre els assaigs i també s'han trobat resultats negatius en aquests mateixos dominis cognitius (Anderson-Hanley et al., 2012; Fabre et al., 2002; Legault et al., 2011; Linde i Alfermann, 2014; Oswald et al., 2006; Rahe et al., 2015).

L'heterogeneïtat dels resultats obtinguts en els diferents RCTs (Fabre et al., 2002; León et al., 2015; Oswald et al., 2006) podria estar relacionada amb el tipus de grup amb què es compara el grup de COMB. En aquesta línia, una revisió sistemàtica realitzada per Zhu et al. (2016) van concloure que la intervenció de COMB tenia un

efecte positiu petit en comparació amb el grup control passiu i amb el grup d'AE, però no va trobar cap efecte en comparació amb el grup de CCT. Els resultats discrepants també podrien estar relacionats amb els paràmetres de la intervenció, especialment amb l'ordre d'aplicació de les dues intervencions, és a dir, si l'AE i el CCT s'apliquen de forma no estructurada, simultània o seqüencial, i en aquest últim cas en quin ordre s'apliquen. Per tant, en aquest àmbit, la recerca necessita sumar evidència de múltiples RCTs que aportin informació en relació amb els beneficis cognitius relacionats amb el COMB, la potencial major eficàcia del COMB, els paràmetres de la intervenció que ho fan possible així com de la interacció dels mecanismes implicats en cada una de les intervencions que pot contribuir a multiplicar els beneficis.

## 5.2. Benestar psicològic i activitats de la vida diària

La literatura ha relacionat l'envelliment actiu amb un major benestar psicològic. No obstant això, segons la nostra recerca bibliogràfica, no hi ha estudis que posin a prova els efectes de la combinació específica d'intervencions d'AE i CCT sobre la salut psicològica i les activitats de la vida diària en persones grans sanes. Ara bé, partint de l'evidència que hi ha sobre els beneficis d'ambdues intervencions per separat, es pot hipotetitzar que mantenir-se actiu realitzant aquest tipus d'entrenament produirà un major benestar psicològic, una millor qualitat de vida i patrons de son més saludables. Així mateix, les intervencions de COMB que impliquin AE poden contribuir a reduir el sedentarisme incrementant la PA. Un major volum de PA està relacionat amb majors nivells de CRF, salut cardiovascular i funcionalitat en l'envelliment (Fabre et al., 2002; Lin et al., 2015; Schroeder et al., 2019).

Tanmateix, s'ha de tenir en compte que aquestes intervencions combinades molts cops impliquen un increment de la demanda, tant pel que fa al temps invertit com al volum global d'activitat, i això podria suposar un increment de l'estrès i/o de les dificultats de conciliació de les intervencions amb la vida diària. Tal com indiquen

en la seva revisió Gavelin et al. (2021), aquesta és una qüestió a tenir en compte i a valorar a l'hora de decidir els paràmetres de freqüència i intensitat de les intervencions per tal de potenciar al màxim els beneficis i evitar efectes contraproductius.

Per tant, la recerca actual ha d'aportar evidència del potencial benefici en salut psicològica del COMB i identificar els paràmetres de la intervenció que faciliten aquests canvis.

## 5.3. Salut cardiovascular

Tal com s'ha descrit anteriorment, la literatura suggereix que en les intervencions de COMB, l'AE desencadena una resposta antiinflamatòria, antioxidant i reparadora a nivell cardiovascular i neuronal (Anderson-Hanley et al., 2012; Joubert i Chainay, 2018) que facilita i multiplica els beneficis de CCT en cognició. Segons el nostre coneixement, els efectes de les intervencions de COMB sobre la salut cardiovascular en adults grans sans no s'han abordat en profunditat. A partir de l'evidència de l'impacte positiu de l'AE en el CRF, el perfil lipídic i la pressió arterial (Fagard, 2001; Kodama et al., 2007; Lin et al., 2015), s'hipotetitza que es poden produir efectes similars després de les intervencions de COMB. El repte actual en aquest àmbit de recerca és adreçar els canvis en salut cardiovascular relacionats amb el COMB i el seu paper com a mecanisme en els beneficis cognitius potencialment més grans.

## 5.4. Salut cerebral

En relació amb els efectes de la combinació d'AE i CCT en la salut cerebral, els estudis són escassos i els resultats que reporten evidència significativa informen de canvis en l'estructura i el funcionament del cervell. Per exemple, Li et al. (2014) i Pieramico et al. (2012) van reportar que una intervenció multimodal podia produir una reorganització de la connectivitat funcional entre les àrees de la *default mode network* (DMN).



Referent a la connectivitat estructural, concretament la microestructura de la WM, s'han identificat només dos estudis que investiguen l'efecte d'aquestes intervencions en poblacions sanes d'edat avançada. Lövdén et al. (2012) van reportar que 4 mesos de COMB simultani -navegació virtual i caminar en cinta- va donar lloc a una tendència de disminució de la MD de l'hipocamp dret en comparació amb el grup control. En la mateixa línia, Takeuchi et al. (2020) van publicar una disminució significativa de la MD en múltiples àrees cerebrals frontals -còrtex dorsolateral prefrontal dret, còrtex dorsal anterior del cíngol, i còrtex orbitofrontal dret- i àrees subcorticals -hipocamp esquerre, substància negra, àrea tegmental ventral, formació reticular, putamen i globus pàl·lid esquerre- en adults grans sans després de 12 setmanes de COMB en comparació amb els i les participants que només van dur a terme una única intervenció.

A pesar d'aquests indicis es necessiten més estudis per afegir evidència sobre els beneficis de l'entrenament de COMB en la microestructura de la WM i la possible interacció amb les variables individuals com l'edat i el sexe (Joubert i Chainay, 2018). A més, donada la relació de la WM amb la cognició en l'envelliment (Johnson et al., 2012; Wassenaar et al., 2019) és clau adreçar el rol dels canvis en microestructura de WM relacionats amb el COMB com a via potencial dels beneficis en salut cognitiva observats després d'aquesta mateixa intervenció.

## OBJECTIUS I HIPÒTESIS

## PROJECTE MOVIMENT

Promoure un envelliment saludable és un dels reptes més importants en la societat actual, per això una gran part de la recerca se centra a conèixer els efectes positius de les intervencions en l'estil de vida així com les vies subjacents a aquests beneficis. Igualment, és clau descobrir quins són els paràmetres -freqüència, intensitat, volum, temps i tipus- d'aquestes intervencions que permetin maximitzar els beneficis i saber com interactuen algunes variables individuals com l'edat i el sexe amb aquests canvis potencials. El projecte de recerca Projecte Moviment va sorgir amb la finalitat de sumar evidència sobre aquestes qüestions i aportar llum a les discrepàncies actuals. El seu objectiu principal és estudiar en profunditat els efectes de les intervencions d'AE, CCT i COMB en la salut cognitiva i cerebral en adults grans sans i físicament inactius, així com investigar els mecanismes subjacents a aquests beneficis. Aquesta tesi sorgeix del Projecte Moviment i inclou part dels seus objectius i hipòtesis. Els objectius i hipòtesis específics que s'estableixen en aquesta tesi es van abordar en 3 articles (vegeu el capítol Articles) i es descriuen a continuació.

## ARTICLE 1

### Objectius

L'objectiu principal és redactar el protocol del Projecte Moviment seguint les indicacions i recomanacions de la guia SPIRIT.

1. Fer una revisió exhaustiva de la literatura en l'àmbit de recerca.
2. Descriure els objectius i les hipòtesis principals i secundàries del projecte.
3. Fer una descripció del perfil dels i de les participants indicant els criteris d'inclusió i exclusió.
4. Explicar el protocol d'avaluació -proves, planificació, etc.-.
5. Exposar el procés d'aleatorització i en què consisteixen les diferents intervencions.
6. Descriure totes les dades primàries i secundàries que s'obtindran.
7. Reportar la mida de la mostra estimada per poder tenir potència estadística, així com les anàlisis estadístiques previstes.

### Hipòtesis

1. Es portarà a terme el Projecte Moviment en coherència amb el protocol descrit.
2. En el desenvolupament del Projecte Moviment es compliran els objectius següents descrits en l'article:
  - A. Examinar els potencials beneficis de les intervencions d'AE, CCT i COMB en les funcions cognitives en adults sans grans físicament inactius.
  - B. Determinar els efectes de les tres intervencions en el benestar psicològic, el rendiment subjectiu en les activitats de la vida diària, el CRF, l'estructura i el funcionament cerebral -volums de la GM i la WM, lesions en la WM, gruix cortical i MRI funcional-, així com els correlats fisiològics moleculars -sistema immune, inflamació, factors de risc vascular-.
  - C. Identificar les variables demogràfiques -edat i sexe-, genètiques, fisiològiques i cerebrals que podrien predir els efectes de la intervenció.
  - D. Identificar la relació entre els canvis cognitius i altres correlats fisiològics i psicològics.

## ARTICLE 2

### Objectius

1. Examinar si els adults grans sans físicament inactius milloren el funcionament cognitiu en comparació amb el grup control després de 12 setmanes, 5 dies a la setmana, d'entrenament d'AE, CCT i COMB.
2. Provar si les intervencions d'AE, CCT i COMB impacten positivament en el benestar psicològic i el funcionament diari en comparació amb el grup control.
3. Explorar si l'entrenament d'AE i COMB incrementa la PA i el CRF en comparació amb el grup control.
4. Avaluar el rol moderador de l'edat i el sexe, i l'efecte mediador dels canvis significatius en PA, CRF i benestar psicològic en els canvis cognitius relacionats amb les intervencions

### Hipòtesis

1. L'AE, CCT, i COMB beneficien el funcionament cognitiu, especialment en aquelles funcions que més s'alteren en el procés d'envelliment.
2. L'AE, CCT, i COMB es relacionen amb beneficis en el benestar psicològic i en el funcionament diari.
3. L'AE i el COMB incrementen els nivells de PA i CRF.
4. L'edat i el sexe tenen un paper moderador en els canvis cognitius relacionats amb la intervenció; i els canvis significatius en benestar psicològic i en les variables físiques -PA i CRF- medien aquests efectes en la cognició.

## ARTICLE 3

### Objectius

1. Avaluar els efectes de 12 setmanes, 5 dies a la setmana, d'AE, CCT i COMB sobre els factors de risc cardiovascular i la microestructura de la WM en comparació amb el grup control.
2. Examinar si els canvis significatius en PA i CRF estan relacionats amb els canvis en els factors de risc cardiovascular i en la microestructura de la WM.
3. Avaluar el rol moderador de l'edat i el sexe en els canvis en els factors de risc cardiovascular i en la microestructura de la WM.
4. Explorar si els canvis en els factors de risc cardiovascular i en microestructura de la WM medien els beneficis cognitius relacionats amb la intervenció.

### Hipòtesis

1. L'AE, aplicat sol o de forma combinada, es relaciona amb una millora dels factors de risc cardiovascular i una millora o manteniment de la integritat de la WM -major FA i menor MD-. El CCT, aplicat sol o de forma combinada, es relaciona amb una millora o manteniment de la integritat de la WM en comparació amb el grup control.
2. Els canvis significatius en les dades físiques -PA i CRF- estan relacionats amb una millora dels factors de risc cardiovascular i amb una millora de la microestructura de la WM -major FA i menor MD-.
3. L'edat i el sexe tenen un paper moderador en els canvis dels factors de risc cardiovascular i de la microestructura de la WM relacionats amb les intervencions.
4. Els canvis en factors de risc cardiovascular i en microestructura de la WM medien els canvis significatius en cognició relacionats amb la intervenció.

MÉTHODE

## ARTICLE 1

### Effects and Mechanisms of Cognitive, Aerobic Exercise, and Combined Training on Cognition, Health, and Brain Outcomes in Physically Inactive Older Adults: The Projecte Moviment Protocol.

“Walk, learn, be active, do!”

Acceptat i publicat com a:

Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Lamonja-Vicente, N., Altés-Magret, M., Torán-Monserrat, P., Via, M., García-Molina, A., Tormos, J. M., Heras, A., Alzamora, M. T., Forés, R., Pera, G., Dacosta-Aguayo, R., Soriano-Raya, J. J., Cáceres, C., Montero-Alía, P., Montero-Alía, J. J., Jimenez-Gonzalez, M. M., Hernández-Pérez, M., Perera, A., Grove, G. A., Munuera, J., Domènech, S., Erickson, K. I. & Mataró, M. (2019). Effects and Mechanisms of Cognitive, Aerobic Exercise, and Combined Training on Cognition, Health, and Brain Outcomes in Physically Inactive Older Adults: The Projecte Moviment Protocol. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 216. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00216>

Vegeu l'Article 1 al capítol Articles.

El capítol de Mètode es basa en l'Article 1, el protocol del Projecte Moviment, incloent les modificacions realitzades en el transcurs de la investigació.

## 1. DISSENY DE L'ESTUDI

El Projecte Moviment és un assaig multicèntric, controlat, aleatoritzat i de cec simple que es va duu a terme entre el novembre de 2015 i l'abril de 2018 amb l'objectiu de reclutar 140 participants distribuïts en quatre grups paral·lels -un grup control,  $n = 20$ ; tres grups d'intervenció,  $n = 40$  cadascun-. Tots els i les participants van donar el seu consentiment informat per escrit, i van ser avaluats al principi i al final de les 12 setmanes d'intervenció (vegeu la Figura 4). Aquest estudi ha estat liderat per la Facultat de Psicologia de la Universitat de Barcelona en col·laboració amb l'Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, l'Hospital Germans Trias i Pujol i l'Institut Guttmann. El projecte va ser aprovat per la Comissió de Bioètica de la Universitat de Barcelona -IRB00003099- i pel Comitè Ètic d'Investigació de l'IDIAP Jordi Gol -P16/181- seguint la Declaració de Hèlsinki. L'estudi es va registrar a *ClinicalTrials.gov* -NCT031123900- i es presenta una descripció detallada del projecte de recerca en el protocol publicat el 2019 (Castells-Sánchez et al., 2019) (vegeu l'Article 1 al capítol Articles).

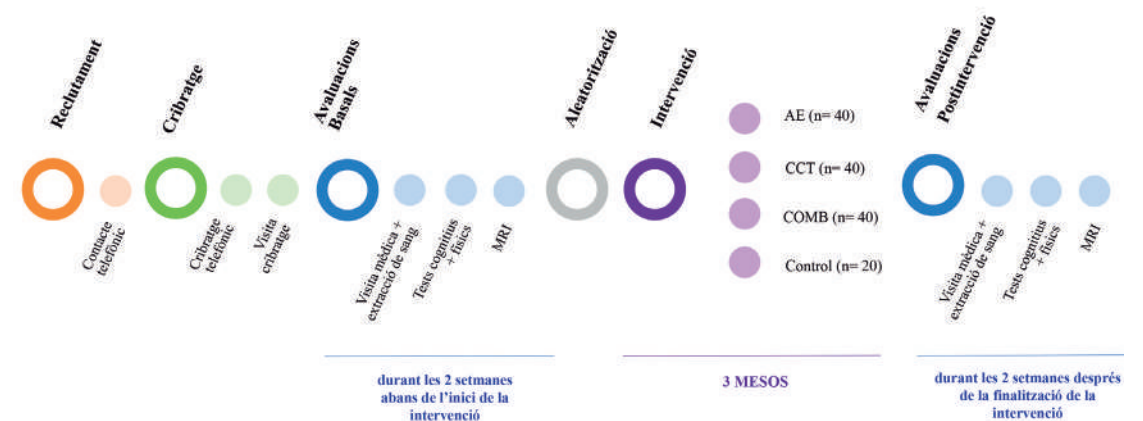


Figura 4. Disseny de l'estudi del Projecte Moviment, creada per A. Castells-Sánchez i F. Roig-Coll. AE: aerobic exercise; CCT: computer-based cognitive training; COMB: combined training; MRI: magnetic resonance imaging.

## 1.1. Participants

Es van reclutar adults grans sans, físicament inactius, procedents de l'àrea metropolitana de Barcelona. Pel reclutament vam aplicar múltiples estratègies: distribució de cartells i fulletons, publicació de notes de premsa als mitjans locals -diaris, ràdio i televisió-, presentacions en organitzacions comunitàries locals, llistat de pacients dels metges de família i voluntaris d'estudis anteriors. Els i les participants van ser seleccionats mitjançant una primera visita en centres d'atenció primària i se'ls va informar que podien retirar-se voluntàriament del projecte en qualsevol moment. Tots els i les participants tenien entre 50 i 70 anys, eren físicament inactius, no presentaven deteriorament cognitiu [*Mini Mental State Examination* (MMSE)  $\geq$  24 (Blesa et al., 2001) i *Montreal Cognitive Assessment 5-min* (MoCA 5-min)  $\geq$  6 (Wong et al., 2015)], tenien un bon nivell de català o castellà i tenien habilitats sensorials i motores adequades. Les persones van ser excloses de l'estudi si tenien algun diagnòstic neurològic, algun trastorn psiquiàtric o una puntuació  $> 9$  de la *Geriatric Depression Scale* (GDS) (Martínez et al., 2002), història d'abús de substàncies o alcoholisme, consum de psicofàrmacs, història de quimioteràpia i/o alguna contraindicació per la MRI. Els criteris d'inclusió i exclusió apareixen més detallats a la Taula 1.

## 1.2. Procediments i avaluacions

Els i les possibles participants van ser informats i seleccionats per telèfon i en una primera visita presencial. Les persones que van complir els criteris d'inclusió i d'exclusió van signar el consentiment informat abans d'iniciar l'estudi. Les avaluacions es van realitzar en un entorn clínic i s'organitzaven en tres cites que van tenir lloc al principi de l'estudi -durant les 2 setmanes prèvies a l'inici de la intervenció- i 12 setmanes després -durant les 2 setmanes posteriors a la finalització de la intervenció-.

Taula 1. Criteris d'inclusió i d'exclusió.

| Criteris d'inclusió   | Criteris d'exclusió   |
|---|---|
| Edat: 50-70 anys.   | Participació en algun programa d'entrenament cognitiu ( $> 120$ min/setmana) en l'actualitat o durant els últims 6 mesos.   |
| $\leq 120$ min/setmana de PA durant els últims 6 mesos.               | Diagnòstic de demència o deteriorament cognitiu lleu.   |
| <i>Mini-Mental State Examination</i> (MMSE) $\geq 24$ .               | Diagnòstic de trastorn neurològic: ictus, epilèpsia, esclerosi múltiple, traumatisme cranioencefàlic o tumor cerebral.  |
| <i>Montreal Cognitive Assessment 5-min</i> (MoCA 5-min) $\geq 6$ .    | Diagnòstic de trastorn psiquiàtric actual o durant els 5 últims anys.   |
| Competència en català o castellà.                                     | <i>Geriatric Depression Scale</i> (GDS-15) $> 9$ .  |
| Adequades habilitats visuals, auditives i motores.                    | Consum de psicofàrmacs actual o durant els últims 5 anys; o durant més de 5 anys al llarg de la vida.   |
| Acceptar participar a l'estudi i signatura del consentiment informat. | Història d'abús de substàncies o alcoholisme actual o durant els últims 5 anys; o durant més de 5 anys al llarg de la vida; $> 28$ homes / $> 18$ dones unitats d'alcohol a la setmana. |
|   | Història de quimioteràpia.  |
|   | Contraindicació per la ressonància magnètica.   |

Notes: GDS: *Geriatric Depression Scale* (Martínez et al., 2002); MMSE: *Mini-Mental State Examination* (Blesa et al., 2001); MoCA 5-min: *Montreal Cognitive Assessment 5-min* (Wong et al., 2015); PA: *physical activity*.

**(1) Valoració mèdica** (30 min): revisió de la història clínica i l'estat de salut general actual, inclosos els factors de risc cardiovascular i l'extracció de sang entre les 8:00 i les 9:00 del matí després d'un dejuni nocturn.

**(2) Avaluació cognitiva i de l'estat físic** (2,5 h): administració d'una bateria de proves neuropsicològiques, qüestionaris sobre benestar psicològic, activitats de la vida diària i activitat física, i una prova d'aptitud cardiorespiratòria en una cinta de córrer. Per

controlar els efectes de l'exercici agut, es va recomanar als i a les participants que no realitzessin exercici abans de totes les visites i es van realitzar les proves cognitives abans de la prova d'aptitud cardiorespiratòria.

**(3) Exploracions de ressonància magnètica (45 min):** administració d'un protocol de neuroimatge per adquirir dades estructurals i funcionals del cervell.

Totes les avaluacions es van portar a terme en dos centres d'atenció primària excepte les MRI que es van fer a l'Hospital Germans Trias i Pujol. L'equip de psicòlogues, que feien les proves cognitives, i el personal d'infermeria, que recollien les dades generals de salut, van seguir el mateix protocol d'actuació a tots els centres. Els i les participants van rebre un actímetre la primera i l'última setmana d'intervenció per fer un seguiment de la seva activitat diària i determinar si complien el protocol d'intervenció. Totes les persones van ser informades que podien deixar voluntàriament el projecte en qualsevol moment i van rebre informes clínics referents a totes les avaluacions. Vegeu la Taula 2 on es presenten tots els procediments i avaluacions de forma detallada.

### 1.3. Aleatorització

Els i les participants van ser aleatoritzats després de les avaluacions inicials i van ser assignats a un dels tres grups d'intervenció -AE, CCT i COMB- o al grup control. La seqüència d'assignació va ser dissenyada per un estadista i va consistir en una combinació aleatòria de variables demogràfiques que permetria obtenir grups equilibrats ajustant per edat, sexe i anys d'escolaritat. L'equip d'intervenció era el responsable de l'assignació i les avaluadores van mantenir el cec a l'assignació del grup. Es va acordar que el cec només es trencaria per motius mèdics.

Taula 2. Procediments i avaluacions.

|   | Reclutament i Cribratge |                     | Avaluacions Basals<br>-durant les 2 setmanes abans de l'inici de la intervenció- |                           |                           |                             | Intervenció                 |                             | Avaluacions Postintervenció<br>-durant les 2 setmanes després de la finalització de la intervenció- |                                      |                                       |
|---|-------------------------|---------------------|--|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|--------------------------------------|---------------------------------------|
|   | Cribratge Telefònic     | Visita 1: Cribratge | Visita 2: Avaluació Basal  | Visita 3: Avaluació Basal | Visita 4: Avaluació Basal | Visita 5: Inici Intervenció | Visita 6: Mitjà Intervenció | Visita 7: Final Intervenció | Visita 8: Avaluació Post-intervenció  | Visita 9: Avaluació Post-intervenció | Visita 10: Avaluació Post-intervenció |
| Primera revisió de criteris   | X                       |                     |  |                           |                           |                             |                             |                             |   |                                      |                                       |
| Montreal Cognitive Assessment 5-min (MoCA 5-min)                          | X                       |                     |  |                           |                           |                             |                             |                             |   |                                      |                                       |
| Informació de l'estudi  | X                       | X                   |  |                           |                           |                             |                             |                             |   |                                      |                                       |
| Revisió exhaustiva dels criteris  |                         | X                   |  |                           |                           |                             |                             |                             |   |                                      |                                       |
| Formulari de consentiment informat  |                         | X                   |  |                           |                           |                             |                             |                             |   |                                      |                                       |
| Mini-Mental State Examination (MMSE)                                      |                         | X                   |  |                           |                           |                             |                             |                             | X   | X                                    |                                       |
| Geriatric Depression Scale (GDS-15)                                       |                         | X                   |  |                           |                           |                             |                             |                             | X   | X                                    |                                       |
| Historial mèdic   |                         |                     | X  |                           |                           |                             |                             |                             |   |                                      |                                       |
| Revisió de l'estat de salut general                                       |                         |                     | X  |                           |                           |                             |                             |                             | X   |                                      |                                       |
| Extracció de sang   |                         |                     | X  |                           |                           |                             |                             |                             | X   |                                      |                                       |
| Bateria de proves neuropsicològiques                                      |                         |                     |  | X                         |                           |                             |                             |                             |   | X <sup>1</sup>                       |                                       |
| Tests sobre benestar psicològic i activitats de la vida diària            |                         |                     |  | X                         |                           |                             |                             |                             |   | X                                    |                                       |
| Physical activity questionnaire (VREM)                                    |                         |                     |  | X                         |                           |                             |                             |                             |   | X                                    |                                       |
| Aptitud cardiorespiratòria (Rockport 1-mile walk test)                    |                         |                     |  | X                         |                           |                             |                             |                             |   | X                                    |                                       |
| Ressonància magnètica   |                         |                     |  |                           | X                         |                             |                             |                             |   |                                      | X                                     |
| Informació sobre la intervenció   |                         |                     |  |                           |                           | X                           |                             |                             |   |                                      |                                       |
| Preguntes sobre el seguiment i l'adherència a la intervenció <sup>2</sup> |                         |                     |  |                           |                           |                             | X                           |                             |   |                                      | X                                     |
| Actímetre (Polar Loop®) <sup>3</sup>                                      |                         |                     |  |                           |                           |                             | X                           |                             |   |                                      | X                                     |
| Diari de seguiment de la intervenció <sup>4</sup>                         |                         |                     |  |                           |                           |                             |                             | X                           |   |                                      | X                                     |

Notes: GDS-15 (Martinez et al., 2002); MMSE (Blesa et al., 2001); MoCA 5-min (Wong et al., 2015); Rockport 1-mile walk test (Kline et al., 1987); VREM- Reduced Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (Ruiz-Comellas et al., 2012). <sup>1</sup>Tots els tests excepte el subtest de l'vocabulari de la Wechsler Adult Intelligence Scale III (W-AIS-III; Wechsler, 2001); <sup>2</sup>Aquesta informació també es va recollir a les trucades que es realitzaven cada dues setmanes entre les visites; <sup>3</sup>Els i les participants van portar l'actímetre la primera i l'última setmana d'entrenament; <sup>4</sup>Els i les participants van emplenar el diari de seguiment de la intervenció cada dia.

## 1.4. Intervencions

La intervenció consistia en un programa de sessions de 45 min, realitzades individualment a casa i que es duïen a terme 5 dies a la setmana durant 12 setmanes. A continuació s'expliquen amb detall cada una de les intervencions.

### Exercici aeròbic

El programa d'entrenament d'AE estava basat en les recomanacions d'exercici físic de les guies internacionals (WHO, 2010). Es demanava als i a les participants que caminessin enèrgicament durant 45 minuts seguits -45 min durant 5 dies, 225 min per setmana-; la intensitat i la durada es van incrementar de forma gradual per tal de reduir el risc de lesió. La primera setmana havien de caminar 30 minuts a nivell 9-10 de l'escala de valoració de l'esforç percebut de Borg -a partir d'ara *Borg Rating of Perceived Exertion Scale*, BRPES- (Borg, 1982), que es considera una intensitat baixa. La segona setmana el temps augmentava a 45 minuts i es mantenia la mateixa intensitat. Durant la resta del programa -10 setmanes- es mantenien els 45 min i s'augmentava la intensitat de l'activitat a un esforç moderat-alt que correspon al nivell 12-14 de la mateixa escala. Es van entrenar els i les participants en l'ús de la BRPES i en com havien de registrar la intensitat i la freqüència en el diari de seguiment de l'activitat.

### Entrenament cognitiu assistit per ordinador

El programa d'intervenció de CCT constava d'un conjunt de tasques que comprenien múltiples dominis cognitius -funcions executives, memòria visual i verbal, atenció sostinguda, dividida i selectiva- i que s'entrenaven utilitzant una plataforma de telerehabilitació assistida per ordinador anomenada *Guttman NeuroPersonal Trainer* (GNPT®, Espanya) (Solana et al., 2014, 2015). El GNPT inclou una gran varietat d'exercicis dissenyats per neuropsicòlegs i basats en paradigmes cognitius.

Aquesta plataforma calculava el perfil individual a partir de l'edat, els anys d'escolaritat i els resultats de l'exploració neuropsicològica dels i de les participants. El nivell de les tasques s'ajustava en funció del resultat obtingut en les activitats prèvies, i això permetia al programa dissenyar el pla d'activitat adaptat al nivell de la persona en cada domini cognitiu. L'entrenament es feia individualment a casa en sessions de 45 minuts. Els i les participants que no tenien ordinador personal o accés a internet podien realitzar la intervenció en un dels centres d'atenció primària. El programa registrava automàticament el nombre de sessions i el rendiment en les activitats.

### Entrenament combinat

El programa d'intervenció de COMB consistia a realitzar ambdós programes: el programa d'AE i de CCT. Per això, els i les participants van seguir les pautes i instruccions descrites anteriorment en cada entrenament. Ells i elles podien organitzar les dues activitats d'intervenció durant qualsevol moment del dia segons la seva conveniència; l'únic requisit era que havien de fer la sessió completa de 45 minuts de cadascuna de les intervencions. Això resultava en 90 minuts diaris d'activitat, 5 cops a la setmana. No es va establir cap restricció referent a l'ordre en què s'havien de realitzar les intervencions durant el dia ni en relació en quin moment del dia s'havien de portar a terme.

### Grup control

Els i les participants del grup control van estar en llista d'espera durant 12 setmanes i se'ls demanava que mantinguessin el seu estil de vida. Un cop finalitzada la condició de control, tenien l'opció d'iniciar una de les intervencions -AE, CCT o COMB-. Les dades d'aquesta activitat opcional no es van incloure en l'estudi perquè no es consideraven participants durant aquest període.



### Seguiment de la intervenció i pautes de funcionament

A l'inici de la intervenció els i les participants van rebre informació oral i escrita sobre la intervenció específica que havien de realitzar. També se'ls va donar un actímetre, i un diari de seguiment que havien d'emplenar per registrar la intervenció. En aquest diari els i les participants havien d'anotar la freqüència dels entrenaments, possibles esdeveniments adversos que es donessin durant la intervenció i els horaris del son durant la primera i l'última setmana de la intervenció. Els i les participants dels grups d'AE i COMB es van entrenar per aprendre a controlar i registrar també la intensitat de l'activitat física mitjançant l'escala de BRPES (Borg, 1982). Per altra banda, els paràmetres d'activitat de l'entrenament cognitiu estaven monitorats mitjançant el programa informàtic. També es va fer un seguiment per part de l'equip d'intervenció per determinar l'adherència i detectar qualsevol esdeveniment que pogués interferir en la intervenció. Tots els i les participants van rebre trucades telefòniques cada 2 setmanes, van fer una visita de seguiment a la meitat de la intervenció -a les 6 setmanes- i una visita final (vegeu la Taula 2). En aquestes trucades i visites es preguntava sobre el nivell de dificultat, satisfacció i motivació amb la intervenció així com el grau d'adherència i possibles interferències.

Per tal d'anticipar, prevenir i donar resposta a qüestions mèdiques o personals dels i de les participants es van tenir en compte diverses consideracions. En primer lloc, totes les avaluacions van ser revisades pel personal sanitari corresponent, abans de l'aleatorització, per tal de garantir la seguretat durant la intervenció. A més, tots els i les participants van rebre informes de totes les avaluacions. En cas de detectar alguna anomalia durant el procés d'avaluació es va informar a la persona indicada i aquesta va ser redirigida al servei sanitari corresponent. Pel que fa a la intervenció, les instruccions per a cada programa d'entrenament incloïen consells saludables per prevenir lesions. Els i les participants també podien contactar amb el personal responsable de la intervenció per a qualsevol problema o dolor que poguessin experimentar. Els esdeveniments adversos que es produïen durant la intervenció es controlaven en un diari i es recollien per l'equip d'intervenció. Aquest responia a la demanda i derivava a l'especialista pertinent en cas d'incident mèdic. Els i les participants podien ser exclosos de l'assaig per recomanació mèdica.

## 2. PROJECTE MOVIMENT: PROTOCOL D'AVALUACIÓ I DADES

### 2.1. Dades primàries

#### Funcionament cognitiu

Per tal d'avaluar el funcionament cognitiu, el Projecte Moviment va dissenyar una àmplia bateria neuropsicològica que inclou tests estandarditzats seleccionats per les seves qualitats psicomètriques i per la seva rellevància en l'àmbit d'estudi. Les proves es van aplicar en una única sessió de 60-90 min i en el mateix ordre per tots els i les participants. Els tests aplicats aporten mesures de múltiples funcions que seguint un enfocament teòric es van agrupar de la següent manera (Lezak et al., 2012; Strauss i Spreen, 1998): Flexibilitat (*Trail Making Test B-A* temps) (Tombaugh, 2004), Fluències (fluència fonològica i semàntica) (Peña-Casanova et al., 2009), Inhibició (interferència-*Stroop Test*) (Golden, 2001), Memòria de Treball (dígit inversos-WAIS-III) (Wechsler, 2001), Funció Visuoespacial (còpia precisió-*Rey Osterrieth Complex Figure*) (Rey, 2009), Llenguatge (*Boston Naming Test-15, BNT*) (Goodglass et al., 2001), Atenció (dígit directes, dígit-símbol i cerca de símbols-WAIS-III) (Wechsler, 2001), Velocitat [(*Trail Making Test-A*) (Tombaugh, 2004); (còpia temps-*Rey Osterrieth Complex Figure*) (Rey, 2009)], Memòria Visual (memòria precisió-*Rey Osterrieth Complex Figure*) (Rey, 2009) i Memòria Verbal (total aprenentatge i record II-*Rey Auditory Verbal Learning Test*) (Schmidt, 1996). També es van dissenyar sis dominis generals: 1) Funcions Executives, 2) Funció Visuoespacial, 3) Llenguatge, 4) Atenció-Velocitat, 5) Memòria i 6) Cognició Global (vegeu la Taula 3). Aquesta àmplia avaluació cognitiva també va ser utilitzada per confirmar clínicament l'absència de MCI o demència. A més, es va avaluar la funció cognitiva global amb la versió espanyola del MoCA 5-min (Wong et al., 2015) i el MMSE (Blesa et al., 2001) com a marcadors rellevants del deteriorament cognitiu i es van usar per al cribratge durant el reclutament.

El canvi en els dominis cognitius avaluats es va utilitzar com a dades primàries. En primer lloc, vam calcular el canvi a partir de les puntuacions directes -postintervenció menys preintervenció- i vam obtenir la puntuació *z* de la mostra per cada variable. Després vam fer la mitjana de les puntuacions *z* de cada domini cognitiu, i finalment vam crear una puntuació de funcionament cognitiu global sumant tots els dominis.

**Taula 3. Dades primàries: variables i mesures.**

| Variables                     |  |                             | Mesures     |
|-------------------------------|--|-----------------------------|-------------|
| Dominis 1 <sup>r</sup> Nivell | Dominis 2 <sup>n</sup> Nivell                  | Tests - Subtest             |             |
| Funcions Executives           | Flexibilitat                                   | TMT B-A                     | Puntuació Z |
|                               | Fluències                                      | Fluència fonètica           | Puntuació Z |
|                               |  | Fluència semàntica          | Puntuació Z |
|                               | Inhibició                                      | Stroop - Interferència      | Puntuació Z |
|                               | Memòria de treball                             | WAIS III - Dígits inversos  | Puntuació Z |
| Funció Visuoespacial          | Funció Visuoespacial                           | ROCF - Còpia precisió       | Puntuació Z |
| Llenguatge                    | Llenguatge                                     | BNT (15 ítems)              | Puntuació Z |
| Atenció - Velocitat           |  | WAIS III - Dígits directes  | Puntuació Z |
|                               |  | WAIS III - Dígit símbol     | Puntuació Z |
|                               |  | WAIS-III - Cerca de símbols | Puntuació Z |
|                               | Velocitat                                      | TMT - A                     | Puntuació Z |
| Memòria                       | Memòria Visual                                 | ROCF - Còpia Temps          | Puntuació Z |
|                               |  | ROCF - Memòria precisió     | Puntuació Z |
|                               | Memòria Verbal                                 | RAVLT - Total aprenentatge  | Puntuació Z |
|                               |  | RAVLT - Record II           | Puntuació Z |
| Cognició Global               | Suma de tots els dominis 2 <sup>n</sup> nivell |                             | Puntuació Z |

Notes: BNT: Boston Naming Test (Goodglass et al., 2001); RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test (Schmidt, 1996); ROCF: Rey-Osterrieth Complex Figure (Rey, 2009); Stroop Test (Golden, 2001); TMT: Trail Making Test (Tombaugh, 2004); Verbal fluency tests (Peña-Casanova et al., 2009); WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler, 2001).

## 2.2. Dades secundàries

### Dades demogràfiques i estat de salut general

Es va registrar l'edat, el sexe i els anys d'escolaritat de tots i totes les participants. El personal d'infermeria va revisar la història clínica i va registrar les variables de salut cardiovascular d'interès: la història i/o tractament de diabetis, hipertensió, dislipèmia, i el consum de tabac actual (vegeu la Taula 4).

Les dades demogràfiques -edat, sexe i escolaritat- es van incloure en l'Article 2 i 3. En l'Article 3 es van afegir també l'índex de massa corporal -a partir d'ara *body mass index*, BMI-, el nombre de persones amb diabetis, hipertensió i dislipèmia, el consum de tabac actual, i l'ús de medicació per diabetis, colesterol o hipertensió.

### Benestar psicològic i activitats de la vida diària

El benestar psicològic i les activitats de la vida diària dels i de les participants van ser avaluats utilitzant diferents qüestionaris. Vam administrar el GDS (Martínez et al., 2002) pels símptomes depressius, el *Modified Version of Visual Analog Mood Scale* (VAMS) (Stern et al., 1997) per l'estat d'ànim i el *Clinical Outcomes in Routine Evaluation-Outcome Measure* (CORE-OM) (Trujillo et al., 2016) per avaluar el malestar psicològic en els dominis de benestar subjectiu, problemes/simptomatologia, funcionament general i risc. També vam aplicar el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) (Rico i Fernández, 1997) que avalua la qualitat i els patrons del son i el *Short Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (S-IQCODE) (Morales González et al., 1992) com a mesura de rendiment cognitiu subjectiu en les activitats diàries (vegeu la Taula 4).

El canvi -postintervenció menys preintervenció- en les puntuacions directes de cada qüestionari es van utilitzar en l'Article 2.

**Taula 4. Dades secundàries: variables i mesures.**

|  | Variables   | Mesures                 |
|--|---|-------------------------|
| Benestar psicològic i activitats de la vida diària | <i>Geriatric Depression Scales (GDS-15)</i>   | Puntuació Z             |
|  | <i>Modified version of Visual Analog Mood Scale (VAMS)</i>                          | Puntuació Z             |
|  | <i>Short Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (S-IQCODE)</i> | Puntuació Z             |
|  | <i>Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI)</i>   | Puntuació Z             |
|  | <i>Clinical Outcomes in Routine Evaluation-Outcome Measure (CORE-OM)</i>            | Puntuació Z             |
| Aptitud cardiorespiratòria                         | <i>Cardiorespiratory fitness (Rockport 1-mile walk test)</i>                        | VO <sub>2</sub> màx.    |
| Activitat física                                   | <i>Reduced Minnesota leisure time physical activity questionnaire (VREM)</i>        | METs                    |
|  | Actímetre paràmetres d'activitat (Polar Loop®)                                      | Hores, passes, km, kcal |
|  | Actímetre paràmetres de son (Polar Loop®)   | Hores, %                |
| Estat de salut general                             | Pes, alçada i circumferència de la cintura  | Kg, cm                  |
|  | Pressió arterial  | mm Hg                   |
|  | Hipertensió, diabetis i dislipèmia  | Sí/No                   |
|  | Consum de tabac i d'alcohol   | Sí/No, Unitats          |
| Mostra de sang                                     | Hemograma   | Unitats convencionals   |
|  | Bioquímica en sèrum   | Unitats convencionals   |
|  | Cortisol  | ng/mL                   |
|  | Genètica – <i>Apolipoprotein E (APOE)</i>   | E4+/E4-                 |
|  | Genètica - <i>Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)</i>                          | Met+/Met-               |
|  | Citocines   | ng/mL                   |
| Neuroimatge  | <i>T1-weighted</i>  | Volum                   |
|  | <i>T2-weighted turbo inversion</i>  | Volum                   |
|  | <i>Susceptibility weighted imaging</i>  | Volum                   |
|  | <i>Resting State</i>  | Puntuació Z             |
|  | <i>Diffusion Tensor Imaging (DTI)</i>   | FA / MD                 |

Notes: CORE-OM (Trujillo et al., 2016); FA: fractional anisotropy; GDS-15 (Martínez et al., 2002); MD: mean diffusivity; MET (Metabolic Equivalent of Task); MMSE (Blesa et al., 2001); MoCA 5-min (Wong et al., 2015); PSQI (Rico i Fernández, 1997); Rockport 1-mile walk test (Kline et al., 1987); S-IQCODE (Morales González et al., 1992); VAMS (Stern et al., 1997); VREM (Ruiz-Comellas et al., 2012).

## Activitat física

Els nivells d'activitat física autoreportada van ser avaluats amb el *Minnesota Leisure Time PA Questionnaire (VREM)* (Ruiz-Comellas et al., 2012), el qual registra la freqüència i durada de múltiples activitats -caminar esportivament, esport/dansa, jardineria, pujar escales, fer la compra caminant i netejar la casa- durant l'últim mes. Es va calcular la despesa energètica per cada activitat transformant les hores per mes en la unitat de mesura anomenada equivalent metabòlic -a partir d'ara *metabolic equivalent, MET*-. Per obtenir una mesura d'activitat física esportiva -a partir d'ara *Sportive Physical Activity, S-PA*- vam sumar els METs gastats en les activitats caminar esportivament i esport/dansa mentre que els METs gastats en jardineria, pujar escales, fer la compra caminant i netejar la casa es van emprar per obtenir una mesura d'activitat física no-esportiva -a partir d'ara *Non-Sportive Physical Activity, NS-PA*-. La suma de les dues variables va permetre calcular una mesura d'activitat física total. Es va utilitzar l'actímetre *Polar Loop® (Polar Electro, NY, Estats Units)* per registrar paràmetres d'activitat física diària (hores, passos, km i kcal) i de son (hores, %) (vegeu la Taula 4).

El canvi -postintervenció menys preintervenció- en S-PA i NS-PA es va incloure en l'Article 2; el canvi en S-PA esportiva es va utilitzar en l'Article 3.

## Aptitud cardiorespiratòria

Vam obtenir una estimació del CRF aplicant el *Rockport 1-Mile Walking Test*, que és el mètode validat més utilitzat i menys invasiu en població gran sana. Els i les participants van rebre la instrucció de caminar una milla en una cinta de córrer (*Technogym®*, Itàlia) ajustant la velocitat per tal de caminar el més ràpid possible sense córrer. Quan es va acabar la prova, vam registrar la freqüència cardíaca, el temps que van necessitar per completar la milla, i la mitjana de velocitat durant el test.

Vam estimar la capacitat aeròbica màxima ( $VO_{2m\grave{a}x}$ ) fent servir la regressió lineal desenvolupada per Kline et al. (1987). L'equació fa servir les següents variables per estimar l' $VO_{2m\grave{a}x}$ : pes (lliures), edat (anys), sexe (dona = 0, home = 1), temps per completar la milla (minuts) i la freqüència cardíaca al final de la prova (vegeu la Taula 4).

$$VO_{2m\grave{a}x} = 132,853 - 0,0769 \text{ pes} - 0,3877 \text{ edat} + 6,1350 \text{ sexe} \\ - 3,2649 \text{ temps} - 0,1565 \text{ freqüència cardíaca}$$

Els Articles 2 i 3 van incloure la mesura del canvi -postintervenció menys preintervenció- en CRF.

### Factors de risc cardiovascular

L'alçada i el pes es van mesurar utilitzant els procediments antropomètrics estàndards amb els i les participants drets en posició vertical i sense sabates. El BMI es va calcular dividint el pes (kg) entre l'alçada (m) al quadrat. La circumferència de la cintura (cm) es va mesurar en el punt mitjà entre la part inferior de la caixa toràcica i la cresta ilíaca. Després de 5 minuts de repòs, es va mesurar la freqüència cardíaca (pulsacions/minut) i la pressió arterial sistòlica i diastòlica (mmHg) mitjançant un aparell automàtic (*Omron M2 Basic*) mentre els i les participants estaven asseguts còmodament amb el braç reposant sobre la taula al nivell del cor. Es van prendre dues mesures separades almenys per un minut i la mitjana d'aquestes dues es va usar per reportar aquestes variables.

També es va realitzar una extracció de sang entre les 8:00 i les 9:00 després d'un dejuni nocturn per tal de determinar l'hemograma i el perfil lipídic. Les mostres de sang es van obtenir de la vena antecubital i es van recollir en tubs EDTA. Els tubs van ser transportats immediatament al Centre d'Atenció Primària Dr. Robert i al Laboratori Clínic Metropolitana Nord, Germans Trias i Pujol, Gerència Territorial Metropolitana Nord, Institut Català de la Salut, on les mostres es van processar en arribar seguint els procediments operatius estàndards. Es van obtenir les concentracions sèriques dels

següents biomarcadors: glucosa (mg/dL), triglicèrids (mg/dL), colesterol total (mg/dL), HDL (mg/dL) i *low-density lipoprotein* (LDL) (mg/dL) (vegeu la Taula 4).

El canvi -postintervenció menys preintervenció- en BMI, circumferència de la cintura, freqüència cardíaca en repòs, pressió arterial sistòlica i diastòlica, glucosa, triglicèrids, colesterol total, HDL i LDL es van incloure en l'Article 3.

### Protocol d'adquisició de la neuroimatge

La MRI va ser adquirida en una *3T Siemens Magnetom Verio Symo MR B17* (Siemens Healthineers, Erlangen, Alemanya). Es va aplicar un ampli protocol de neuroimatge a tots els i les participants que incloïa les següents seqüències: 1) *T1-weighted multi-planar reformat sequence* (vòxel:  $0,9 \times 0,9 \times 0,9$  mm, TR/TE: 1900/2.73 ms, talls: 192, gruix: 0,9 mm); 2) *T2-weighted turbo spin-echo sequence* (vòxel:  $0,7 \times 0,5 \times 3$  mm, TR/TE: 6000/74 ms, talls: 35, gruix: 3 mm); 3) *T2-weighted turbo inversion recovery magnitude* (vòxel:  $1 \times 0,8 \times 3$  mm, TR/TE: 9000/99 ms, talls: 44, gruix: 3 mm); 4) *Susceptibility-weighted imaging with T2 - f13d sequence* (TR/TE: 28/20 ms, talls: 88); 5) *Resting state imaging with a gradient echo planar imaging sequence* (TR/TE: 2000/25 ms, talls: 39, gruix: 3 mm, volums: 240); 6) *Diffusion tensor imaging, echo planar imaging* (vòxel:  $2 \times 2 \times 2$  mm, TR/TE: 10200/89 ms, 64 direccions, 1 adquisició). Un neuroradiòleg expert va realitzar una inspecció per descartar possibles anomalies clíniques. Tots els i les participants van rebre un informe radiològic amb la corresponent valoració (vegeu la Taula 4).

Les dades de microestructura de la WM obtingudes de les imatges de DTI es van utilitzar en l'Article 3.

## 3. ANÀLISIS

### 3.1. Mida de la mostra i potència estadística

La mida de la mostra es va determinar tenint en compte estudis anteriors (Erickson et al., 2011) i la mida de l'efecte i l'error estàndard d'intervencions d'exercici físic sobre les tasques cognitives reportades en l'estudi meta-analític de Colcombe i Kramer (2003). També es van considerar els següents supòsits: contrastos bilaterals i una mida de l'efecte de 0,4 utilitzant la prova de comparació múltiple Tukey-Kramer a un nivell de significació de 0,05 i amb una desviació estàndard comuna dins d'un grup de 0,3. Per obtenir almenys un 80% de poder estadístic i així poder respondre els objectius principals del projecte, necessitàvem 18 subjectes al grup control i 36 subjectes als grups d'AE, CCT i COMB, respectivament. Suposant que es podria perdre un 10% de la mostra durant la intervenció (Rahe et al., 2015), necessitàvem una mida total de la mostra de 139 subjectes -grup control  $n = 19$ , grups d'intervenció  $n = 40$ -. La potència estadística de la mostra es va calcular emprant els programes *PASS 14 Power Analysis* i *Sample Size Software*.

### 3.2. Gestió de les dades

Les dades es van recollir sense informació d'identificació personal utilitzant un codi assignat per l'avaluador i es van organitzar en una base de dades. Vam recollir dades de tots els i les participants, independentment de si la persona va finalitzar la intervenció o no, i només es va revelar el nom de la persona en cas d'incident. Les avaluacions, els informes individuals i les bases de dades es van revisar dues vegades. Pel que fa als paràmetres d'intervenció, el personal d'intervenció va revisar la coherència entre la informació reportada en els diaris de seguiment personals i l'obtinguda dels seguiments -trucades telefòniques i visites- i dels actímetres.

### 3.3. Anàlisis estadístiques

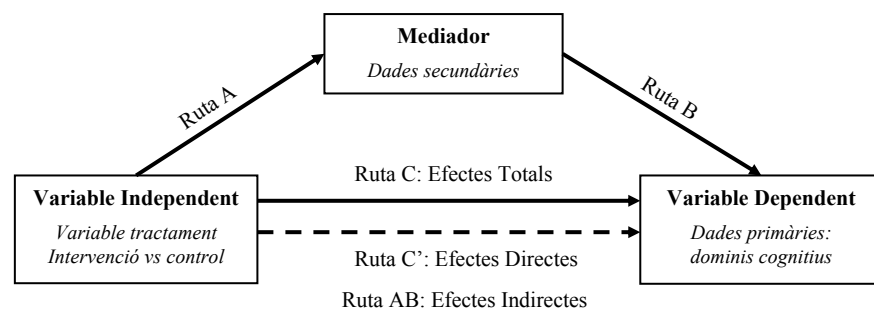
Les dades van ser analitzades usant *IBM SPSS Statistics* per *Windows*, versió 24.0. També vam utilitzar altres programes o eines per obtenir resultats específics o gràfics, que es descriuen quan correspon. En primer lloc, vam garantir la qualitat de les dades examinant la distribució de les puntuacions directes -valors atípics, asimetria, etc.-. Després vam procedir en cada article en funció dels objectius específics. A continuació, incloem els procediments tal com es descriuen en cada article.

**Article 2.** Com s'ha descrit anteriorment, es van calcular els canvis -postintervenció menys preintervenció- de les dades primàries i secundàries. En primer lloc, es van realitzar comparacions a nivell basal i correlacions parcials (*crosstime correlations*) amb la finalitat d'identificar possibles variables de confusió.

A continuació, per tal de comparar el canvi en cognició de cada grup d'intervenció amb el control, vam executar models de regressió lineal en la mostra *intention-to-treat* (ITT) i en la mostra *per-protocol* (PP) utilitzant una codificació *dummy* per la variable de tractament. Vam introduir en el model com a variable dependent el canvi en cada domini cognitiu, i com a variables independents la puntuació basal de cada domini cognitiu, el sexe, l'edat, els anys d'escolaritat i les variables *dummy* de tractament -AE vs. control, CCT vs. control i COMB vs. control-. Pel que fa als canvis en les dades secundàries es van aplicar els models de regressió lineal només en la mostra PP, per tal d'estudiar els efectes directament relacionats amb la intervenció.

Finalment, vam utilitzar el *PROCESS Macro* per l'*SPSS* (Hayes, 2017) per les anàlisis de moderació i mediació. D'una banda, vam analitzar l'efecte moderador de les variables individuals -edat i sexe- quan els canvis cognitius relacionats amb la intervenció eren significatius. De l'altra, vam analitzar l'efecte mediador dels canvis significatius en les dades secundàries en els canvis cognitius significatius relacionats amb la intervenció. En el model vam introduir com a variable dependent, la variable tractament -intervenció vs. control-; com a variable independent, el canvi en els

dominis cognitius que van mostrar un canvi significatiu; i com a mediadors, el canvi en les dades secundàries, ajustant per la puntuació basal, l'edat, el sexe i els anys d'escolaritat (vegeu la Figura 5). Aquestes anàlisis es van executar amb la correcció de biaix bootstrap -5000 mostres- amb un interval de confiança -a partir d'ara *confidence interval*, CI- del 95%. La significació de la mediació s'indicava si l'interval de confiança de la Ruta AB no incloïa el 0 (Hayes, 2017).



**Figura 5. Models de mediació per les anàlisis dels Articles 2 i 3**, adaptada de Hayes (2017) per A. Castells-Sánchez i F. Roig-Coll. En l'Article 2 els potencials mediadors són els canvis en benestar psicològic i activitats de la vida diària, entre ells la S-PA i el CRF; i en l'Article 3 els potencials mediadors són els canvis en els factors de risc vascular i en les mesures globals de FA i MD. CRF: cardiorespiratory fitness; FA: fractional anisotropy; MD: mean diffusivity; S-PA: sportive physical activity.

**Article 3.** Els procediments estadístics es van realitzar mitjançant *IBM SPSS Statistics 24*. Primer, es va avaluar la distribució de les puntuacions directes per garantir la qualitat de les dades -valors atípics, asimetria, etc.-. A continuació, vam calcular les puntuacions de canvi -postintervenció menys preintervenció-, vam comparar les puntuacions basals entre grups, i vam executar correlacions parcials (*crosstime correlations*) per detectar possibles variables de confusió i efectes sostre. Les anàlisis d'aquest article es van fer directament amb la mostra PP, tal com vam especificar al protocol del Projecte Moviment, per tal d'estudiar els efectes directament relacionats amb la intervenció.

Tot seguit, es va examinar el canvi intragrup de les variables de factors de risc cardiovascular i de les mesures globals de FA i MD en cada grup mitjançant una prova *t* per mesures repetides. Després, per tal de comparar cada grup d'intervenció amb el grup control, vam executar models de regressió lineal utilitzant la codificació *dummy* per la variable tractament -AE vs. control, CCT vs. control i COMB vs. control-. En el model es va introduir com a variable dependent, el canvi en cada variable de factors de risc cardiovascular i el canvi en les mesures globals de FA i MD; i com a variables independents, la puntuació basal per cada variable, el sexe, l'edat, els anys d'escolaritat i la variable tractament -AE vs. control, CCT vs. control, COMB vs. control-. Els models amb les variables de factors de risc cardiovascular també es van ajustar pel BMI, el consum de tabac actual, i el consum de fàrmacs pel colesterol, diabetis i/o hipertensió.

A més a més, vam mirar si els canvis significatius en S-PA i CRF relacionats amb la intervenció en els grups d'AE i COMB publicats anteriorment a Roig-Coll et al. (2020) estaven relacionats amb els canvis en factors de risc cardiovascular i en les mesures globals de FA i MD aplicant correlacions parcials ajustades per sexe, edat i anys d'escolaritat. També vam controlar pel BMI en les correlacions dels factors de risc cardiovascular.

Finalment, vam utilitzar el *PROCESS Macro* per SPSS (Hayes, 2017) per les anàlisis de moderació i mediació. D'una banda, vam analitzar l'efecte moderador de l'edat i el sexe sobre els canvis dels factors de risc vascular i de les mesures globals de FA i MD relacionats amb la intervenció. D'altra banda, vam examinar si el canvi en els factors de risc cardiovascular i en les mesures globals de FA i MD mediaven els beneficis cognitius observats en els grups d'AE i COMB (Roig-Coll et al., 2020). Per a les anàlisis de mediació (vegeu la Figura 5), vam introduir com a variable dependent, la variable tractament -intervenció vs. control-; com a variable independent, el canvi en cognició per aquelles funcions que van mostrar canvis significatius relacionats amb la intervenció; i com a mediadors, els canvis en els

factors de risc cardiovascular i en les mesures globals de FA i MD, controlant per sexe, edat, anys d'escolaritat. El BMI només es va introduir com a covariable en els models que incloïen els factors de risc cardiovascular. Aquestes anàlisis es van calcular amb la correcció de biaix bootstrap -5000 mostres- amb CI del 95%. La significació de la mediació s'indicava si l'interval de confiança de la Ruta AB no incloïa el 0 (Hayes, 2017)

### 3.4. Anàlisis de neuroimatge

#### Preprocessat de la DTI

Per dur a terme el preprocés de la DTI es van utilitzar les imatges potenciades en T1 adquirides en el pla transversal (TR = 1900 ms, TE = 2,73 ms, 192 talls, FOV = 230 mm; 0,9x0,9x0,9 mm isotròpic vòxel) i les imatges DTI adquirides també en el pla transversal, direcció de codificació de la fase AP (TR = 10200 ms, TE = 89 ms, FOV = 230 mm; 2,0x2,0x2,0 mm isotròpic vòxel; nombre de direccions = 64, b-value = 1000 s/mm<sup>2</sup>, b<sub>0</sub> value = 0 s/mm<sup>2</sup>). Les imatges DTI i T1 van ser inspeccionades visualment per detectar possibles artefactes. D'una mostra inicial de 82 participants, no es van poder obtenir les imatges de 12 participants per motius personals o tècnics, i 20 més van haver de ser excloses per artefactes de moviment en la DTI.

En primer lloc, es va aplicar una correcció per les corrents de Foucault, amb l'eina *eddy* que aplica la corresponent rotació de *bvecs* utilitzant el FDT (*FMRIB's Diffusion Toolbox*), que és una eina de FSL (*FMRIB's Software Library*; Behrens et al., 2003, 2007). Paral·lelament, fent ús de les imatges estructurals, es va estimar el *Bias Field Correction* (BFC) i es van modelar les dades de DTI emprant el *Brain Suite Package* (<http://brainsuite.org/>) per tal de corregir les distorsions EPI (*Echo Planar Imaging*). A continuació, es va aplicar la funció DTIFIT, de FDT, a les imatges de DTI corregides per ajustar un model de tensor de difusió a cada vòxel, i es van obtenir les imatges de FA i MD.

Després es va utilitzar el TBSS (*Tract-Based Spatial Statistics*; Smith et al., 2006), part de FSL, per preparar les imatges amb les quals es realitza l'estadística a nivell de vòxel en les dades de FA i MD. El TBSS realitza un registre no lineal -emprant l'eina FNIRT- de les imatges FA obtingudes prèviament amb el DTIFIT a l'espai anatòmic estàndard de MNI (*Montreal Neurological Institute; ICBM Project*; Mazziotta et al., 1995, 2001) i genera un esquelet mitjà de FA que comprèn el centre de tots els tractes de WM comuns a tot el grup.

La imatge FA de cada subjecte va ser projectada a sobre l'esquelet per obtenir les imatges resultants de l'esquelet de FA. El llindar d'aquest esquelet es va establir en 0,2 com a criteri, donat que permetia un bon balanç. A més, es van crear els mapes de canvi -postintervenció menys preintervenció- per a cada individu. Es van aplicar els mateixos passos per obtenir els mapes de MD. Per trobar *vertex-wise differences* als mapes d'esquelet de FA i MD, aquestes imatges es van introduir en un model lineal general -a partir d'ara *general lineal model*, GLM- en funció del grup d'intervenció -AE *n* = 17; CCT *n* = 10; COMB *n* = 14; control *n* = 9-. Finalment, es van extreure les mesures globals dels valors mitjans de FA i MD de l'esquelet de WM corresponent a les mesures basals i postintervenció, i es van exportar a l'SPSS per a anàlisis estadístiques.

#### Anàlisis estadístiques de la DTI

Després de l'anàlisi de TBSS, vam emprar l'eina *Randomise* de FSL (Winkler et al. 2014), la qual proporciona un marc d'inferència de permutació per al GLM. Es van executar 5000 permutacions utilitzant els mapes de tot el cervell de l'esquelet de FA i MD per separat. Les següents anàlisis estadístiques es van realitzar pels mapes de FA i MD: 1) ANOVA de tot el cervell entre els mapes preintervenció dels 4 grups -AE, CCT, COMB i control- per tal d'avaluar les diferències abans de l'inici de la intervenció; 2) Prova *t* per mesures repetides de tot el cervell per a cada grup -AE, CCT, COMB i control- per avaluar les diferències intragrup entre abans i després de

la intervenció; 3) Prova *t* per grups independents de tot el cervell utilitzant els mapes de canvi -postintervenció menys preintervenció- per comparar el canvi en FA i MD de cada grup d'intervenció en comparació amb el control -AE vs. control; CCT vs. control; COMB vs. control-; 4) Correlacions parcials entre el canvi en els mapes de FA i MD de tot el cervell i el canvi en S-PA i CRF als grups d'AE i COMB. L'edat, el sexe i els anys d'escolaritat es van introduir com a covariables en tots aquests models. Els resultats es van corregir per a múltiples comparacions amb el *family-wise error rate* (FWE), amb un nivell de significació de  $p < 0,05$ .

# RESULTATS



## ARTICLE 2

### **Effects of Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training on Cognition in Physically Inactive Healthy Late-Middle-Aged Adults: The Projecte Moviment Randomized Controlled Trial**

*““Lucky, most of us are going to age”*

Publicat com a:

Roig-Coll, F., Castells-Sánchez, A., Lamonja-Vicente, N., Torán-Monserrat, P., Pera, G., García-Molina, A., Tormos, J. M., Montero-Alía, P., Alzamora, M. T., Dacosta-Aguayo, R., Soriano-Raya, J. J., Cáceres, C., Erickson, K. I., & Mataró, M. (2020). Effects of Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training on Cognition in Physically Inactive Healthy Late-Middle-Aged Adults: The Projecte Moviment Randomized Controlled Trial. *Frontiers in aging neuroscience*, *12*, 590168. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.590168>

Vegeu l'Article 2 al capítol Articles.

## 1. Participants

Es va fer un primer cribratge per telèfon a un total de 401 participants i 211 van ser entrevistats en una visita presencial (vegeu la Figura 6). Dels 109 participants que van completar les avaluacions inicials, 96 van ser aleatoritzats a un dels tres grups d'intervenció o al grup control. De tots aquests, només quatre participants es van retirar de l'estudi per motius de salut no relacionats amb la intervenció o per qüestions de manca de temps o conciliació amb la vida personal.

La mostra ITT va constar de 92 participants que van completar la intervenció i les avaluacions posteriors (vegeu les característiques demogràfiques a la Taula 1 de l'Annex 2). Els i les participants amb un nivell d'adherència > 80% es van incloure en la mostra PP ( $n = 82$ , 62% dones; edat =  $58,38 \pm 5,47$ ). No hi havia diferències estadísticament significatives en les característiques demogràfiques entre les anàlisis de la mostra ITT i la PP (vegeu la Taula 2 de l'Annex 2). La mostra PP no va mostrar diferències significatives a nivell basal entre els quatre grups en les variables demogràfiques (vegeu la Taula 5), ni en les dades cognitives, físiques i psicològiques, excepte en NS-PA i S-IQCODE (per més detalls vegeu les Taules 3 de l'Annex 2).

Taula 5. Característiques dels i de les participants de la mostra PP a l'inici de l'estudi.

|                                  | Total        | AE           | CCT          | COMB         | Control      | Comparació entre grups              |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------------------------------|
|                                  | Mitjana (SD) | Mitjana (SD) | Mitjana (SD) | Mitjana (SD) | Mitjana (SD) |                                     |
| n total / n dones                | 82 / 51      | 25 / 13      | 23 / 16      | 19 / 14      | 15 / 8       | $\chi^2(3) = 3,20$ ,<br>$p = 0,361$ |
| Edat (anys)                      | 58,38 (5,47) | 58,40 (5,12) | 57,91 (5,31) | 60,32 (5,54) | 56,60 (5,97) | $H(3) = 3,53$ ,<br>$p = 0,317$      |
| Anys d'escolaritat               | 12,52 (5,57) | 12,44 (5,75) | 12,04 (4,94) | 12,37 (5,43) | 13,60 (6,72) | $H(3) = 0,28$ ,<br>$p = 0,963$      |
| Subtest de Vocabulari (WAIS-III) | 44,14 (8,30) | 43,92 (9,53) | 44,26 (7,16) | 44,53 (8,02) | 43,80 (8,98) | $F(3,77) = 0,03$ ,<br>$p = 0,993$   |

Notes: AE: aerobic exercise; CCT: computerized cognitive training group; COMB: combined training; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale.

Mitjana (Standard Deviation - SD);  $\chi^2$  = chi square; H = Kruskal Wallis H test; F = Anova test. Vegeu les Taules 3 de l'Annex 2 per més dades cognitives, físiques i psicològiques a nivell basal.

El nivell d'adherència de l'entrenament aeròbic va ser del 90% per al grup d'AE i del 90,7% per al grup de COMB; mentre que l'adherència del CCT va ser del 94,1% per al grup de CCT i del 91,1% per al grup de COMB. No hi havia diferències significatives en els nivells d'adherència entre els grups i aquests nivells tampoc estaven relacionats amb el sexe o l'edat. Les mitjanes per setmana de l'escala de BRPES per als grups d'AE i COMB s'inclouen en la Taula 4 de l'Annex 2.

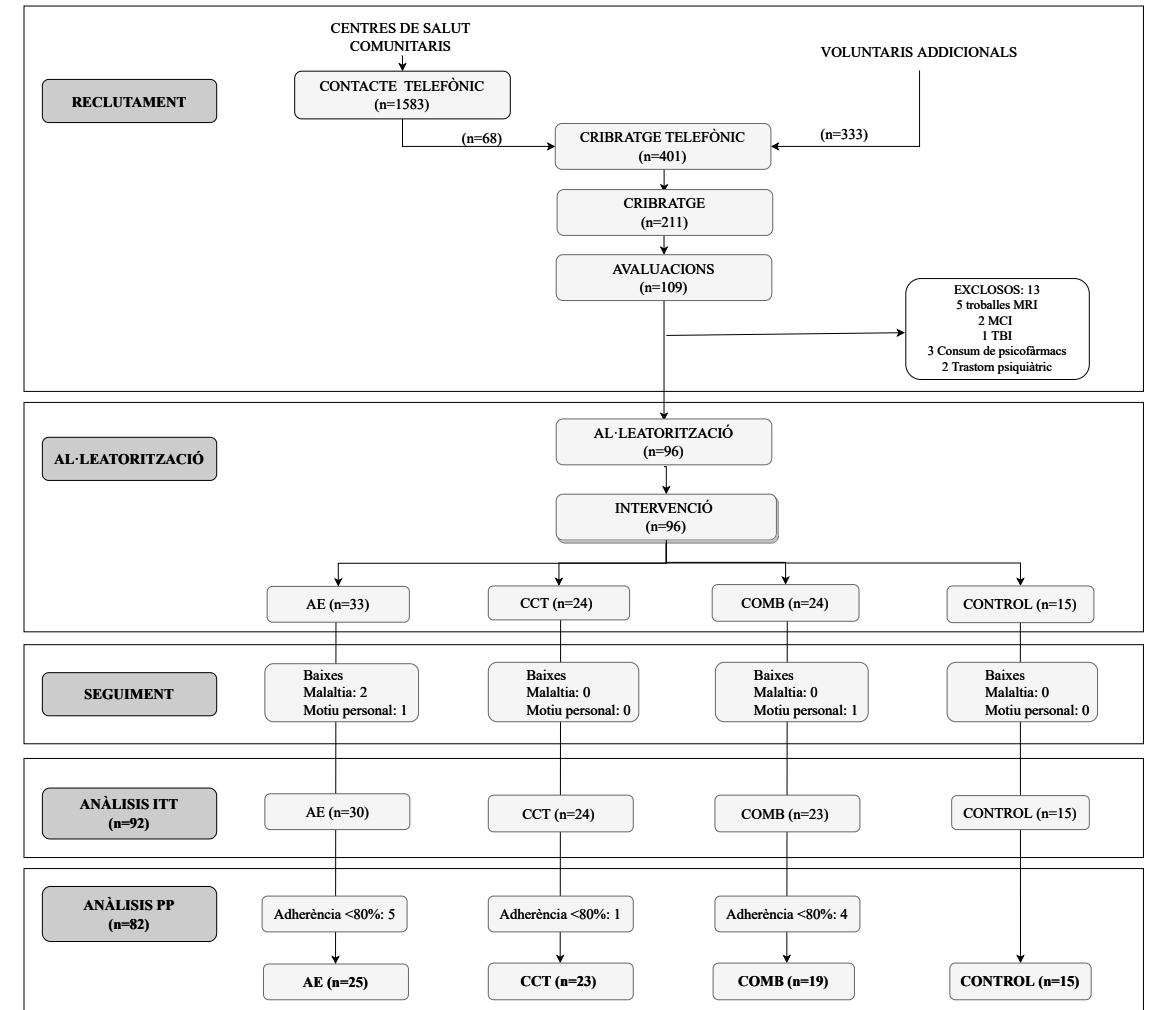


Figura 6. Diagrama de flux del Projecte Moviment, creada per A. Castells-Sánchez i F. Roig-Coll. AE: aerobic exercise; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined training; ITT: intention-to-treat-sample; MCI: mild cognitive impairment; MRI: magnetic resonance imaging; PP: per protocol sample; TBI: traumatic brain injury.

## 2. Canvis en les dades primàries relacionats amb la intervenció

Els contrastos dels canvis en cognició entre cada intervenció i el grup control es reporten a la Taula 6. Per a l'anàlisi PP, els resultats van mostrar una millora significativa del grup d'AE en comparació amb el grup control en els subdominis de Memòria de Treball (SMD = 0,29;  $p = 0,037$ ) i Atenció (SMD = 0,33;  $p = 0,028$ ), i en domini d'Atenció-Velocitat (SMD = 0,31;  $p = 0,042$ ).

**Taula 6. Canvis en les dades primàries relacionats amb la intervenció.**

| Dominis Cognitius    | AE vs. Controls                                     | CCT vs. Control                                  | COMB vs. Control                                 |
|----------------------|---|--|--|
|                      | B (95% CI),<br>SMD, $p$ value                       | B (95% CI),<br>SMD, $p$ value                    | B (95% CI),<br>SMD, $p$ value                    |
| Funcions Executives  | 0,16, (-0,14, 0,45),<br>SMD = 0,17, $p = 0,296$     | 0,03 (-0,27, 0,33),<br>SMD = 0,03, $p = 0,849$   | 0,15 (-0,16, 0,46),<br>SMD = 0,16, $p = 0,331$   |
| Flexibilitat         | -0,71 (-1,29, -0,13),<br>SMD = -0,33, $p = 0,016^*$ | -0,23 (-0,81, 0,36),<br>SMD = -0,10, $p = 0,445$ | -0,21 (-0,83, 0,42),<br>SMD = -0,09, $p = 0,509$ |
| Fluències            | 0,42 (-0,02, 0,87),<br>SMD = 0,29, $p = 0,063$      | 0,13 (-0,33, 0,58),<br>SMD = 0,08, $p = 0,588$   | 0,14 (-0,34, 0,61),<br>SMD = 0,09, $p = 0,571$   |
| Inhibició            | -0,10 (-0,69, 0,50),<br>SMD = -0,04, $p = 0,749$    | -0,17 (-0,78, 0,45),<br>SMD = -0,08, $p = 0,592$ | 0,20 (-0,44, 0,84),<br>SMD = 0,09, $p = 0,540$   |
| Memòria de treball   | 0,63 (0,04, 1,23),<br>SMD = 0,29, $p = 0,037^*$     | 0,47 (-0,14, 1,09),<br>SMD = 0,21, $p = 0,127$   | 0,52 (-0,13, 1,17),<br>SMD = 0,22, $p = 0,113$   |
| Funció Visuoespacial | -0,31 (-0,89, 0,27),<br>SMD = -0,14, $p = 0,294$    | -0,08 (-0,67, 0,52),<br>SMD = -0,04, $p = 0,795$ | -0,14 (-0,77, 0,49),<br>SMD = -0,06, $p = 0,654$ |
| Llenguatge           | 0,11 (-0,43, 0,66),<br>SMD = 0,05, $p = 0,683$      | -0,19 (-0,74, 0,37),<br>SMD = -0,09, $p = 0,503$ | -0,28 (-0,87, 0,31),<br>SMD = -0,12, $p = 0,353$ |
| Atenció-Velocitat    | 0,31 (0,01, 0,61),<br>SMD = 0,31, $p = 0,042^*$     | 0,16 (-0,15, 0,46),<br>SMD = 0,15, $p = 0,316$   | 0,34 (0,01, 0,66),<br>SMD = 0,30, $p = 0,041^*$  |
| Atenció              | 0,46 (0,05, 0,88),<br>SMD = 0,33, $p = 0,028^*$     | 0,27 (-0,15, 0,70),<br>SMD = 0,19, $p = 0,202$   | 0,46 (0,01, 0,90),<br>SMD = 0,30, $p = 0,043^*$  |
| Velocitat            | 0,28 (-0,02, 0,59),<br>SMD = 0,28, $p = 0,068$      | 0,13 (-0,18, 0,43),<br>SMD = 0,12, $p = 0,411$   | 0,33 (0,01, 0,66),<br>SMD = 0,30, $p = 0,044^*$  |
| Memòria              | 0,10 (-0,29, 0,49),<br>SMD = 0,08, $p = 0,602$      | -0,03 (-0,43, 0,37),<br>SMD = -0,03, $p = 0,869$ | -0,04 (-0,46, 0,38),<br>SMD = -0,03, $p = 0,852$ |
| Memòria Visual       | -0,40 (-1,01, 0,20),<br>SMD = -0,19, $p = 0,189$    | -0,16 (-0,78, 0,46),<br>SMD = -0,07, $p = 0,607$ | 0,32 (-0,33, 0,97),<br>SMD = 0,14, $p = 0,331$   |
| Memòria Verbal       | 0,39 (-0,11, 0,89),<br>SMD = 0,22, $p = 0,127$      | 0,07 (-0,45, 0,58),<br>SMD = 0,04, $p = 0,798$   | -0,21 (-0,75, 0,33),<br>SMD = -0,11, $p = 0,444$ |
| Cognició Global      | 0,12 (-0,07, 0,32),<br>SMD = -0,20, $p = 0,218$     | 0,02 (-0,18, 0,21),<br>SMD = 0,03, $p = 0,872$   | 0,12 (-0,09, 0,32),<br>SMD = 0,18, $p = 0,259$   |

Notes: AE: aerobic exercise; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined training.

SMD =  $\beta$ ; CI = Confidence Interval.

Valors positius de SMD afavoreixen els grups AE, CCT, COMB vs. el grup control

Covariables: sexe, edat, anys d'escolaritat i mesura basal de cada domini.

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

També hi va haver un efecte positiu, però no significatiu, d'aquesta intervenció sobre els subdominis de Fluències (SMD = 0,29;  $p = 0,063$ ) i de Velocitat (SMD = 0,28;  $p = 0,068$ ). El grup de COMB va millorar en els subdominis d'Atenció (SMD = 0,30;  $p = 0,043$ ) i Velocitat (SMD = 0,30;  $p = 0,044$ ), i en el domini d'Atenció-Velocitat (SMD = 0,30;  $p = 0,041$ ) en comparació amb el grup control. No obstant això, no hi va haver canvis significatius en les dades cognitives en comparar el grup de CCT amb el grup control. Els resultats van mostrar millores més grans en el subdomini de Flexibilitat (SMD = -0,33;  $p = 0,016$ ) en el grup control en comparació amb el grup d'AE. Aquestes anàlisis en la mostra ITT van revelar resultats similars però menys significatius (vegeu la Taula 5 a l'Annex 2).

## 3. Canvis en les dades secundàries relacionats amb la intervenció

Els contrastos dels canvis en les dades secundàries entre cada intervenció i el grup control es reporten a la Taula 7. Els resultats per a les dades de benestar psicològic i activitats de la vida diària no van mostrar millores significatives en el grup d'AE i COMB en comparació amb el control per a cap variable. El grup de CCT va mostrar canvis significatius en PSQI (SMD = 0,30;  $p = 0,028$ ) en comparació amb el grup control. Els resultats relacionats amb la PA van mostrar millores significatives per a S-PA en el grup d'AE ( $B = 4515,46$ ; CI 95%: 3611,44 - 5419,49) i en el de COMB ( $B = 4214,04$ ; CI 95%: 3214,97 - 5213,12) en comparació amb el grup control. També hi va haver un canvi positiu significatiu en el CRF als grups d'AE ( $B = 7,63$ ; CI 95%: 3,93 - 11,33) i COMB ( $B = 4,75$ ; CI 95%: 0,73 - 8,78). El grup de CCT no va millorar els nivells de PA i CRF.

#### 4. Moderadors i mediadors potencials relacionats amb la intervenció

Vam aplicar anàlisis de moderació per a aquells dominis cognitius que van canviar significativament amb la intervenció. Els resultats d'aquestes anàlisis van mostrar que l'edat i el sexe no moderaven significativament els efectes cognitius de la intervenció. Les anàlisis de mediació realitzades per a aquells dominis cognitius que van experimentar un canvi significatiu, van mostrar que els augments de S-PA mediaven significativament les millores en Atenció-Velocitat en el grup d'AE (Ruta C':  $B = 0,01$ ;  $SE = 0,23$ ;  $p = 0,973$ ; CI 95%: -0,46 - 0,45; Ruta AB:  $B = 0,31$ ;  $SE = 0,17$ ; CI 95%: 0,02 - 0,68) i en el grup de COMB (Ruta C':  $B = 0,02$ ;  $SE = 0,23$ ;  $p = 0,926$ ; CI 95%: -0,43 - 0,48; Ruta AB:  $B = 0,29$ ;  $SE = 0,15$ ; CI 95%: 0,01 - 0,62). En la resta de dominis cognitius, els efectes indirectes de les anàlisis de mediació no van ser significatius; tot i que quan l'increment de S-PA es va introduir com a mediador va disminuir l'associació entre l'AE o COMB i els canvis cognitius -efectes directes-. D'altra banda, el canvi en el CRF no va mediar significativament l'efecte de les intervencions sobre la cognició en cap dels dos grups. A més, unes anàlisis addicionals realitzades en el marc d'aquesta tesi van mostrar que els canvis en les mesures de benestar psicològic i paràmetres del son tampoc mediaven els canvis significatius en cognició.

**Taula 7. Canvis en les dades secundàries relacionats amb la intervenció.**

|   | <b>AE vs. Controls</b><br>B (95% CI),<br>SMD, <i>p value</i> | <b>CCT vs. Control</b><br>B (95% CI),<br>SMD, <i>p value</i> | <b>COMB vs. Control</b><br>B (95% CI),<br>SMD, <i>p value</i> |
|---|--|--|---|
| <b>Benestar psicològic i activitats de la vida diària<sup>a</sup></b> |  |  |   |
| GDS   | 0,03 (-0,87, 0,93),<br>SMD = 0,01, $p = 0,940$               | 0,14 (-0,80, 1,08),<br>SMD = 0,04, $p = 0,769$               | -0,30 (-1,30, 0,70),<br>SMD = -0,08, $p = 0,554$              |
| VAMS  | -0,14 (-0,95, 0,67),<br>SMD = -0,04, $p = 0,731$             | -0,21 (-1,03, 0,60),<br>SMD = -0,06, $p = 0,605$             | -0,29 (-1,17, 0,58),<br>SMD = -0,08, $p = 0,508$              |
| S-IQCODE  | 0,66 (-0,83, 2,15),<br>SMD = 0,12, $p = 0,380$               | -1,27 (-2,79, 0,26),<br>SMD = -0,22, $p = 0,101$             | -0,77 (-2,50, 0,96),<br>SMD = -0,13, $p = 0,377$              |
| PSQI  | 0,74 (-0,56, 2,04),<br>SMD = 0,15, $p = 0,261$               | 1,49 (0,16, 2,82),<br>SMD = 0,30, $p = 0,028^*$              | 1,01 (-0,41, 2,43),<br>SMD = 0,19, $p = 0,161$                |
| Total   | -1,98 (-5,15, 1,18),<br>SMD = -0,17, $p = 0,216$             | -1,17 (-4,44, 2,11),<br>SMD = -0,10, $p = 0,480$             | -2,60 (-6,05, 0,86),<br>SMD = -0,20, $p = 0,139$              |
| Benestar  | -0,96 (-2,17, 0,26),<br>SMD = -0,23, $p = 0,123$             | -0,90 (-2,17, 0,36),<br>SMD = -0,21, $p = 0,158$             | -0,58 (-1,90, 0,75),<br>SMD = -0,13, $p = 0,389$              |
| Problemes   | -1,25 (-2,84, 0,33),<br>SMD = -0,21, $p = 0,120$             | -0,40 (-2,02, 1,23),<br>SMD = -0,07, $p = 0,628$             | -1,11(-2,85, 0,62),<br>SMD = -0,17, $p = 0,205$               |
| Funcionament  | 0,02 (-1,39, 1,42),<br>SMD = 0,00, $p = 0,980$               | 0,38 (-1,06, 1,82),<br>SMD = 0,07, $p = 0,600$               | -0,73 (-2,26, 0,80),<br>SMD = -0,12, $p = 0,344$              |
| Risc  | 0,10 (-0,18, 0,38),<br>SMD = 0,09, $p = 0,473$               | -0,14 (-0,42, 0,13),<br>SMD = -0,13, $p = 0,300$             | -0,07 (-0,37, 0,22),<br>SMD = -0,06, $p = 0,619$              |
| <b>Activitat física i aptitud cardiorespiratòria<sup>b</sup></b>      |  |  |   |
| S-PA  | 4515,46 (3611,44, 5419,49),<br>SMD = 0,83, $p < 0,001^{***}$ | 17,07 (-917,10, 951,24),<br>SMD = 0,00, $p = 0,971$          | 4214,04 (3214,97, 5213,12),<br>SMD = 0,71, $p < 0,001^{***}$  |
| NS-PA   | 1797,55 (-1316,63, 4911,72),<br>SMD = 0,17, $p = 0,254$      | 1947,28 (-1261,49, 5156,04),<br>SMD = 0,17, $p = 0,230$      | 1864,36 (-1524,03, 5252,74),<br>SMD = 0,16, $p = 0,276$       |
| CRF   | 7,63 (3,93, 11,33),<br>SMD = 0,49, $p < 0,001^{***}$         | 2,12 (-1,59, 5,82),<br>SMD = 0,13, $p = 0,258$               | 4,75 (0,73, 8,78),<br>SMD = 0,29, $p = 0,021^*$               |

Notes: AE: aerobic exercise; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined training; CORE-OM: Clinical Outcome in Routine Evaluation-Outcome Measure; CRF: cardiorespiratory fitness; GDS: Geriatric Depression Scale; NS-PA: non sportive physical activity; PSQI: Pittsburg Sleep Quality Index; S-IQCODE: Short Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; S-PA: sportive physical activity; Total-PA: total physical activity; VAMS: Modified Version of Visual Analog Mood Scale.

SMD =  $\beta$ ; CI = Confidence Interval.

<sup>a</sup>Valors negatius de SMD afavoreixen als grups AE, CCT, COMB vs. el grups control.

<sup>b</sup>Valors positius de SMD afavoreixen els grups AE, CCT, COMB vs. el grup control.

Covariables: sexe, edat, anys d'escolaritat i mesura basal.

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$

## ARTICLE 3

### Changes in Cardiovascular Health and White Matter Integritiy with Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training in Physically Inactive Healthy Late-Middle-Aged Adults: The Projecte Moviment Randomized Controlled Trial

““The beat of your heart may enhance the pathways for brain and cognitive health”

En revisió com a:

Roig-Coll, F., Castells-Sánchez, A., Monté-Rubio, G., Dacosta-Aguayo, R., Lamonja-Vicente, N., Torán-Monserrat, P., Pera, G., García-Molina, A., Tormos, J. M., Alzamora, M.T., Stavros, D., Sánchez-Ceron, M., Via, M., Erickson, K.I. & Mataró, M. (2022). Changes in Cardiovascular Health and White Matter Integritiy with Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training in Physically Inactive Healthy Late-Middle-Aged Adults: The Projecte Moviment Randomized Controlled Trial. *European Journal of Applied Physiology*.

Vegeu l'Article 3 al capítol Articles.

## 1. Participants

Un total de 109 participants van completar l'avaluació inicial i 96 van completar la intervenció -mostra ITT- (vegeu la Figura 6). Tal com vam publicar al protocol del Projecte Moviment Protocol (Castells-Sánchez et al., 2019), vam executar les anàlisis de les dades secundàries directament amb la mostra PP que inclou 82 subjectes (62% dones; edat = 58,38 ± 5,47) amb un nivell d'adherència > 80% (vegeu la Taula 8). No hi va haver diferències significatives en les variables demogràfiques entre els quatre grups de la mostra ITT, ni entre la mostra ITT i la PP (vegeu la Taula 1 i 2 de l'Annex 2).

Taula 8. Característiques dels i de les participants de la mostra PP a l'inici de l'estudi.

|  | Total        | AE           | CCT          | COMB         | Control      | Comparació de grups                   |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------------------------|
|  | Mitjana (SD) | Mitjana (SD) | Mitjana (SD) | Mitjana (SD) | Mitjana (SD) |                                       |
| n total / n dones  | 82 / 51      | 25 / 13      | 23 / 16      | 19 / 14      | 15 / 8       | $\chi^2(3) = 3,20$ ,<br>$p = 0,361$   |
| Edat (any)   | 58,38 (5,47) | 58,40 (5,12) | 57,91 (5,31) | 60,32 (5,54) | 56,60 (5,97) | $H(3) = 3,53$ ,<br>$p = 0,317$        |
| Anys d'escolaritat   | 12,52 (5,57) | 12,44 (5,75) | 12,04 (4,94) | 12,37 (5,43) | 13,60 (6,72) | $H(3) = 0,28$ ,<br>$p = 0,963$        |
| Subtest de Vocabulari (WAIS-III)                           | 44,14 (8,30) | 43,92 (9,53) | 44,26 (7,16) | 44,53 (8,02) | 43,80 (8,98) | $F(3,77) = 0,03$ ,<br>$p = 0,993$     |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                   | 28,63 (4,96) | 28,14 (5,53) | 28,13 (4,26) | 28,37 (4,42) | 30,49 (5,70) | $H(3) = 1,72$ ,<br>$p = 0,632$        |
| Diabetis (n)   | 10           | 2            | 2            | 1            | 5            | $\chi^2(3) = 7,79$ ,<br>$p = 0,051$   |
| Hipertensió (n)  | 17           | 3            | 6            | 4            | 4            | $\chi^2(3) = 1,88$ ,<br>$p = 0,597$   |
| Dislipèmia (n)   | 30           | 8            | 8            | 7            | 7            | $\chi^2(3) = 0,92$ ,<br>$p = 0,821$   |
| Fumadors actuals (n)                                       | 9            | 3            | 6            | 0            | 0            | $\chi^2(3) = 9,59$ ,<br>$p = 0,022^*$ |
| Consum de fàrmacs pel colesterol, diabetis i/o hipertensió | 22           | 6            | 6            | 5            | 5            | $\chi^2(3) = 0,43$ ,<br>$p = 0,933$   |

Notes: AE: aerobic exercise; BMI: body max index; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined training; PP: per protocol sample; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale.

Mitjana (Standard Desviation - SD);  $\chi^2$  = chi square; H = Kruskal Wallis H test; F = Anova test.

Vegeu les Taules 3 de l'Annex 2 per més dades cognitives, físiques, factors de risc vascular i mesures globals de FA (fractional anisotropy) i MD (mean diffusivity) a nivell basal.

\*  $p < 0,05$

En la mostra PP no es van detectar diferències significatives entre els grups en dades demogràfiques, factors de risc cardiovascular, mesures globals de FA i MD, dades físiques i cognitives, excepte per a NS-PA i al consum de tabac actual a nivell basal (per a més detalls vegeu les Taules 3 de l'Annex 2). El consum de tabac actual es va incloure com a covariable quan corresponia. Les anàlisis de vòxels de tot el cervell no van mostrar diferències significatives en les mesures de difusivitat entre els grups a nivell basal.

## 2. Canvis en els factors de risc cardiovascular relacionats amb la intervenció

Les anàlisis intragrup van mostrar canvis significatius entre les mesures pre i postintervenció. Hi va haver una disminució significativa del BMI ( $t(22) = 2,12$ ;  $p = 0,046$ ), l'HDL ( $t(22) = 2,33$ ;  $p = 0,029$ ), la circumferència de la cintura ( $t(24) = 4,13$ ;  $p < 0,001$ ) i la pressió arterial diastòlica ( $t(24) = 2,46$ ;  $p = 0,022$ ) entre l'avaluació pre i postintervenció del grup d'AE. Es va observar una disminució estadísticament significativa dels triglicèrids ( $t(20) = 2,14$ ;  $p = 0,045$ ) i de la pressió arterial sistòlica ( $t(22) = 2,40$ ;  $p = 0,026$ ) entre l'avaluació pre i postintervenció del grup de CCT. També es va trobar una disminució significativa del BMI ( $t(18) = 2,11$ ;  $p = 0,049$ ) i del colesterol total ( $t(18) = 2,24$ ;  $p = 0,038$ ) entre l'avaluació pre i postintervenció del grup de COMB. Hi va haver un augment significatiu de la pressió arterial diastòlica ( $t(14) = -2,29$ ;  $p = 0,038$ ) entre l'avaluació pre i postintervenció del grup control (vegeu la Taula 6 de l'Annex 2).

Els contrastos dels canvis en els factors de risc cardiovascular entre cada intervenció i el grup de control es reporten a la Taula 9. Els resultats d'aquestes dades van mostrar canvis significatius en el BMI, la circumferència de la cintura i la pressió arterial diastòlica en el grup d'AE en comparació amb el grup control. Hi va haver canvis significatius en els triglicèrids i la pressió arterial diastòlica en el grup de CCT en comparació amb el grup control. També hi va haver canvis significatius en el BMI i la pressió arterial diastòlica en el grup de COMB en comparació amb el grup control.

Taula 9. Canvis en les variables de factors de risc cardiovascular relacionats amb la intervenció.

| Factors de risc cardiovascular           | AE vs. Controls  | CCT vs. Control  | COMB vs. Control  |
|--|--|--|---|
|  | B (95% CI), SMD, <i>p</i> value                            | B (95% CI), SMD, <i>p</i> value                            | B (95% CI), SMD, <i>p</i> value                           |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                 | -0,51, (-0,99, -0,03),<br>SMD = -0,32, <i>p</i> = 0,039*   | -0,24 (-0,73, 0,25),<br>SMD = -0,15, <i>p</i> = 0,327      | -0,57, (-1,08, -0,05),<br>SMD = -0,34, <i>p</i> = 0,031*  |
| Glucosa (mg/dL)                          | -5,70, (-22,48, 11,08),<br>SMD = -0,11, <i>p</i> = 0,500   | -11,20, (-28,60, 6,20),<br>SMD = -0,21, <i>p</i> = 0,203   | -6,10, (-23,82, 11,62),<br>SMD = -0,11, <i>p</i> = 0,494  |
| Triglicèrids (mg/dL)                     | -13,44, (-34,99, 8,12),<br>SMD = -0,13, <i>p</i> = 0,218   | -24,40, (-46,69, -2,11),<br>SMD = -0,23, <i>p</i> = 0,032* | -19,43, (-42,91, 4,04),<br>SMD = -0,18, <i>p</i> = 0,103  |
| Total colesterol (mg/dL)                 | 2,07, (-13,16, 17,29),<br>SMD = 0,04, <i>p</i> = 0,787     | -2,93, (-18,66, 12,80),<br>SMD = -0,06, <i>p</i> = 0,711   | -8,92, (-25,26, 7,40),<br>SMD = -0,17, <i>p</i> = 0,279   |
| HDL (mg/dL)                              | 0,33, (-2,89, 3,55),<br>SMD = 0,03, <i>p</i> = 0,837       | 0,34, (-2,90, 3,58),<br>SMD = 0,03, <i>p</i> = 0,834       | 1,59, (-1,87, 5,05),<br>SMD = 0,15, <i>p</i> = 0,363      |
| LDL (mg/dL)                              | -2,60, (-17,23, 12,03),<br>SMD = -0,06, <i>p</i> = 0,724   | 0,41, (-14,43, 15,26),<br>SMD = 0,01, <i>p</i> = 0,956     | -8,54, (-24,14, 7,06),<br>SMD = -0,17, <i>p</i> = 0,278   |
| Circumferència de la cintura (cm)        | -4,90, (-8,10, -1,70),<br>SMD = -0,42, <i>p</i> = 0,003**  | -1,21, (-4,56, 2,15),<br>SMD = -0,10, <i>p</i> = 0,474     | -1,50, (-5,07, 2,07),<br>SMD = -0,12, <i>p</i> = 0,404    |
| Pressió arterial sistòlica (mmHg)        | -5,42, (-13,69, 2,86),<br>SMD = -0,20, <i>p</i> = 0,196    | -6,40, (-14,79, 2,00),<br>SMD = -0,24, <i>p</i> = 0,133    | -5,61, (-14,50, 3,29),<br>SMD = -0,19, <i>p</i> = 0,213   |
| Pressió arterial diastòlica (mmHg)       | -7,55, (-12,84, -2,26),<br>SMD = -0,42, <i>p</i> = 0,006** | -6,30, (-11,64, -0,95),<br>SMD = -0,35, <i>p</i> = 0,022*  | -6,15, (-11,81, -0,49),<br>SMD = -0,32, <i>p</i> = 0,034* |
| Freqüència cardíaca en repòs (beats/min) | 1,61, (-2,98, 6,21),<br>SMD = 0,09, <i>p</i> = 0,485       | -0,16, (-4,87, 4,56),<br>SMD = -0,01, <i>p</i> = 0,947     | 0,69, (-4,15, 5,53),<br>SMD = -0,04, <i>p</i> = 0,775     |

Notes: AE: aerobic exercise; BMI: body mass index; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined training; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein.

SMD =  $\beta$ ; CI = Confidence Interval.

Covariables: sexe, edat, anys d'escolaritat, BMI, consum de tabac actual, consum de fàrmacs pel colesterol, la diabetis i/o la hipertensió, mesura a nivell basal.

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$

## 3. Canvis en la integritat de WM relacionats amb la intervenció

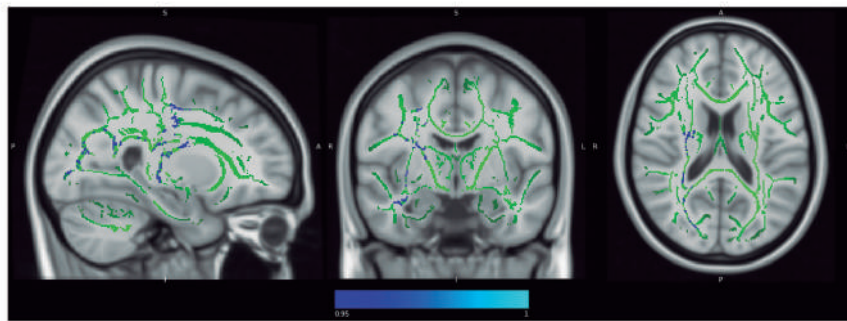
No hi va haver canvis significatius en les mesures globals de FA i MD entre l'avaluació pre i postintervenció dels grups d'AE, CCT, COMB i control (vegeu la Taula 7 de l'Annex 2). Hi va haver una tendència de disminució de la mesura global de MD ( $t(13) = 2,020$ ;  $p = 0,064$ ) en el grup de COMB després de la intervenció. L'anàlisi TBSS va revelar clústers significatius en l'esquelet de WM amb una disminució de la MD comparant els mapes pre i posintervenció del grup de COMB (vegeu la Taula 10). Aquests clústers corresponen a àrees de la WM extranuclear subglobal dreta, del lòbul frontal dret -gir precentral-, i del sistema límbic dret -gir cingulat- (vegeu la Figura 7). L'anàlisi de TBSS no va mostrar cap canvi significatiu en FA i MD entre l'avaluació pre i postintervenció dels grups d'AE, CCT i control.

**Taula 10. Canvis en la integritat de WM en el grup COMB: clústers amb canvis estadísticament significatius en MD entre l'avaluació pre i postintervenció.**

| Etiqueta anatòmica Atlas Tailarach (JHU tractes)                         | Coordinades MNI x,y,z (mm) | MAX   | Mida dels clústers |
|--|----------------------------|-------|--------------------|
| Subglobal Extranuclear WM R  | 26, -7, 18                 | 0,958 | 3297               |
| Lòbul Frontal, Gir Precentral WM R (32 % Fascicle Longitudinal Superior) | 43, -9, 26                 | 0,951 | 46                 |
| Sistema Límbic, Gir Cingulat WM R  | 15, -37, 37                | 0,950 | 23                 |

Nota: COMB: combined training; MD: mean diffusivity; MNI: Montreal Neurological Institute; R: right; WM: white matter.

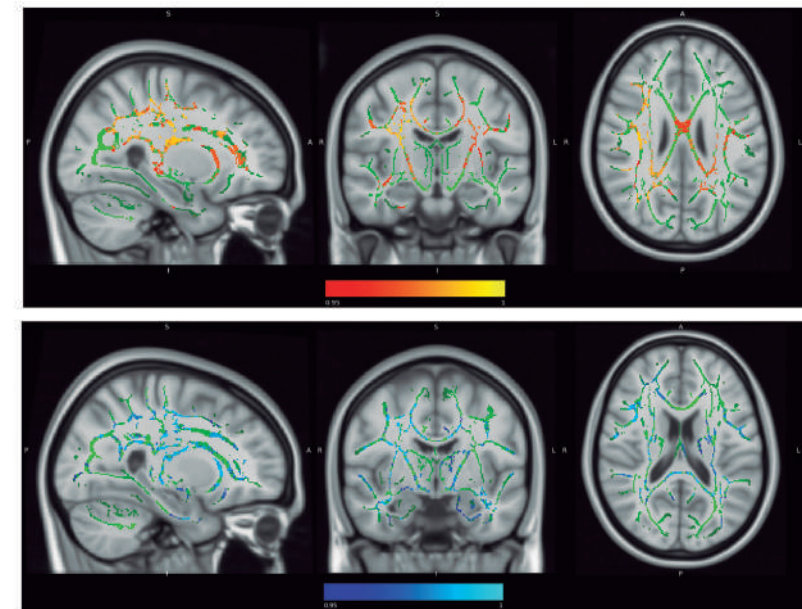
El llindar de significació es va establir en  $p < 0,05$  corregit per a múltiples comparacions a través de l'espai mitjançant FWE (family-wise error rate). També es va aplicar un filtre de  $< 10$  per a la mida dels clústers.



**Figura 7. Canvis significatius intragrup en els mapes de MD en el grup de COMB.** En blau-blau clar, els clústers amb una disminució significativa de MD (coordenades MNI: 26, -7, 18). Els mapes estadístics es representen en convenció radiològica superposats a un plantilla MNI152. El llindar de significació es va establir en  $p < 0,05$  corregit per a múltiples comparacions a través de l'espai mitjançant FWE. També es va aplicar un filtre de  $< 10$  per a la mida dels clústers. COMB: combined training; FWE: familiar-wise error rate; MD: mean diffusivity; MNI: Montreal Neurological Institute.

Els resultats dels models de regressió lineal que comparaven el canvi en les mesures globals de FA i MD van mostrar una reducció significativa de la MD només en el grup de CCT en comparació amb el control (SMD = -0,34;  $p = 0,032$ ) (per a més detalls vegeu la Taula 8 de l'Annex 2). L'anàlisi TBSS només va informar de canvis significatius en la FA i MD local en el grup de COMB en comparació amb el grup

control (vegeu la Figura 8). Els principals clústers amb canvi significatiu en FA local corresponen al subgiral del lòbul frontal dret, i altres clústers menors se situen al mesencèfal esquerre, al subgir esquerre i al globus pàl·lid del lòbul temporal esquerre. L'únic clúster amb canvi significatiu en MD es correspon a la WM extranuclear subglobal dreta (vegeu la Taula 11).



**Figura 8. Canvis significatius en FA i MD en el grup de COMB en comparació amb el grup control.** En vermell-groc, clústers amb un augment significatiu de FA (coordenades MNI: 28, -14, 26). En blau-blau clar, els clústers amb una disminució significativa de MD (coordenades MNI: 26, -7, 18). Els mapes estadístics es representen en convenció radiològica superposats a un plantilla MNI152. El llindar de significació es va establir en  $p < 0,05$  corregit per a múltiples comparacions a través de l'espai mitjançant FWE. També es va aplicar un filtre de  $< 10$  per a la mida dels clústers. COMB: combined training; FA: fractional anisotropy; FWE: familiar-wise error rate; MD: mean diffusivity; MNI: Montreal Neurological Institute.

**Taula 11. Canvis en la integritat de WM relacionats amb la intervenció: clústers amb canvis significatius en FA i MD en el grup de COMB en comparació amb el grup control.**

| Etiqueta anatòmica Atlas Tailarach (JHU tractes)                 | Coordinades MNI x,y,z (mm) | MAX   | Mida dels clústers |
|--|----------------------------|-------|--------------------|
| <b>FA</b>  |                            |       |                    |
| Lòbul Frontal, Subgir WM R (Tracte Corticoespinal 18%)           | 28, -14, 26                | 0,989 | 21467              |
| Tronc de l'encèfal, Mesencèfal L                                 | -18, -30, -2               | 0,951 | 61                 |
| Lòbul Temporal, Subgir WM L (Fascicle Uncinat 8%)                | -37, -8, -20               | 0,950 | 20                 |
| Lòbul Temporal, Subgir WM L (Fascicle Longitudinal Inferior 13%) | -41, -10, -25              | 0,950 | 18                 |
| Globus Pàl·lid Lateral WM L                                      | -27, -18, -8               | 0,950 | 14                 |
| Lòbul Temporal, Subgir WM L (Fascicle Longitudinal Inferior 13%) | -41, -10, -25              | 0,950 | 10                 |
| <b>MD</b>  |                            |       |                    |
| Subglobal Extranuclear WM R                                      | 26, -7, 18                 | 0,989 | 35827              |

Notes: COMB: combined training; FA: fractional anisotropy; L: left; MD: mean diffusivity; MNI: Montreal Neurological Institute; R: right; WM: white matter.

El llindar de significació es va establir en  $p < 0,05$  corregit per a múltiples comparacions a través de l'espai mitjançant FWE (family-wise error rate). També es va aplicar un filtre de  $<10$  per a la mida dels clústers.

#### 4. Relació entre els factors de risc cardiovascular i la integritat de WM amb les variables d'activitat física

En l'estudi anterior, els grups d'AE i COMB van mostrar increments significatius dels nivells de S-PA i CRF relacionats amb la intervenció (Roig-Coll et al., 2020). En les correlacions parcials realitzades, l'augment de S-PA i CRF no es va relacionar significativament amb els canvis en els factors de risc cardiovascular, ni amb les mesures globals de FA i MD en els grups d'AE i COMB. L'anàlisi TBSS no va mostrar cap correlació significativa entre l'augment de S-PA i CRF i els mapes de canvi de FA i MD local.

#### 5. Efectes moderadors de l'edat i el sexe

Les anàlisis de moderació van indicar que l'edat no va moderar significativament els efectes de la intervenció en els factors de risc cardiovascular i les mesures globals de FA i MD en cap grup. En el grup d'AE, el sexe (dones = 1, homes = 0) va moderar els efectes de la intervenció en la pressió sistòlica ( $\beta = -16,47$ ;  $t = -2,69$ ;  $p = 0,009$ ), els nivells de LDL ( $\beta = 28,22$ ;  $t = 2,47$ ;  $p = 0,016$ ) i la circumferència de la cintura ( $\beta = -5,81$ ;  $t = -2,44$ ;  $p = 0,017$ ). En el grup COMB, el sexe també va moderar els efectes de la intervenció en la pressió sistòlica ( $\beta = 15,76$ ;  $t = 2,23$ ;  $p = 0,029$ ) i la pressió diastòlica ( $\beta = 9,67$ ;  $t = 2,13$ ;  $p = 0,037$ ). En el grup de CCT, el sexe també va moderar el canvi en la circumferència de la cintura ( $\beta = 6,06$ ;  $t = 2,49$ ;  $p = 0,012$ ). El sexe no va moderar significativament els efectes de la intervenció sobre les mesures globals de FA i MD en cap grup.

#### 6. Efectes mediadors en els beneficis cognitius relacionats amb la intervenció

Vam aplicar anàlisis de mediació per avaluar si els canvis en els factors de risc cardiovascular i les mesures globals de FA i MD mediaven la relació entre la intervenció i els canvis significatius en els dominis cognitius reportats a Roig-Coll et al. (2020). El grup d'AE va mostrar una millora en Funcions Executives -Memòria de Treball- i en Atenció-Velocitat -Atenció- i el grup de COMB va mostrar canvis en Atenció-Velocitat -Atenció i Velocitat-. En el grup d'AE, el canvi en la circumferència de la cintura va mediar el canvi en el domini de Memòria de Treball relacionat amb la intervenció (Ruta C':  $B = 1,00$ ;  $SE = 0,33$ ;  $p = 0,003$ ; CI 95%: 0,35 - 1,66; Ruta AB:  $B = -0,25$ ;  $SE = 0,14$ ; CI 95%: -0,55 - -0,01). Les anàlisis de mediació van mostrar que els canvis en les mesures globals de FA i MD no van mediar significativament els beneficis cognitius observats per a cap grup.



## RESUM DELS RESULTATS

### Article 2

En relació amb la cognició, el grup d'AE va mostrar una millora significativa en els subdominis de Memòria de Treball i Atenció, i en el domini d'Atenció-Velocitat; i el grup de COMB també va millorar en els subdominis d'Atenció i Velocitat, i en el domini d'Atenció-Velocitat en comparació amb el grup control. A més, els grups d'AE i COMB van mostrar un augment significatiu en la quantitat de S-PA i en els nivells de CRF. En aquests dos grups no es van observar millores pel que fa al benestar psicològic i als paràmetres del son. Només el grup de CCT va mostrar canvis significatius en el son en comparació amb el grup control. Els resultats de les anàlisis de moderació van mostrar que l'edat i el sexe no moderaven els canvis cognitius associats a la intervenció. D'altra banda, les anàlisis de mediació van mostrar que l'augment de S-PA, però no el de CRF, mediaven significativament les millores en Atenció-Velocitat en el grup d'AE i COMB. L'Article 2 suma evidència dels beneficis cognitius de l'AE i el COMB i de la seva relació amb l'increment de S-PA associada a la intervenció.

### Article 3

Pel que fa als factors de risc cardiovascular vam detectar una disminució del BMI, la circumferència de la cintura i la pressió arterial en el grup d'AE, i també una reducció del BMI i la pressió arterial en el grup de COMB en comparació amb el grup control. Pel que fa a la integritat de WM, vam trobar una disminució de la MD global en el grup de CCT en comparació amb el grup control, i canvis significatius en la FA i la MD local en clústers dels lòbuls frontal i temporal en el grup de COMB. També vam trobar que el sexe moderava els canvis en alguns factors de risc cardiovascular en els tres grups d'intervenció. L'Article 3 suma evidències dels beneficis de l'AE i el COMB en mesures de salut cardiovascular i del CCT i el COMB en la microestructura de WM.

## 1. MÉS ENLLÀ DEL PROTOCOL

Des de fa uns anys, s'ha instaurat la tendència a registrar els RCTs amb una breu descripció en plataformes digitals d'accés públic, i de forma menys explícita la necessitat de publicar-ne el protocol de recerca (Chan et al., 2013; National Library of Medicine, 2022). L'elaboració d'aquest serveix per posar en ordre tota la informació pertinent al projecte de recerca que s'està realitzant i s'estableix el "full de ruta" que se seguirà fins a la finalització del projecte. El protocol de recerca permet establir els objectius generals i específics, i ajuda a plantejar els articles que sorgiran a partir dels resultats que s'obtindran. El fet de publicar el protocol és una manera de comprometre's a donar resposta als objectius inicialment plantejats i compartir amb la comunitat científica de manera transparent l'evolució d'aquest. Un altre avantatge és que el fet de tenir el protocol publicat on es detallen tots els objectius, procediments, avaluacions, dades i anàlisis facilita molt la redacció de la resta d'articles del projecte, podent-lo citar per explicar determinats detalls sense la necessitat d'estendre's tant en els articles de resultats. Sense dubte, la publicació dels protocols dels RCTs afegeix qualitat a les produccions científiques i ajuda a intentar evitar el biaix de publicació que es dona a vegades excloent els resultats nuls o negatius. En aquesta línia des del Projecte Moviment es va decidir publicar el protocol de recerca (Article 1). Un dels objectius de la present tesi és poder valorar si el projecte de recerca es va desenvolupar en coherència amb el protocol descrit i avaluar si s'ha pogut donar resposta als objectius inicialment plantejats en els articles de resultats.

En relació amb els objectius inicials del Projecte Moviment, podem dir que s'han aconseguit pràcticament tots els objectius plantejats en el protocol pertinent; els quals s'han publicat en tres articles RCTs: l'Article 2 i 3 d'aquesta tesi i un altre article publicat per Castells-Sánchez et al. (2022). En ells hem reportat els canvis en

cognició, benestar psicològic i activitats de la vida diària -son, S-PA, CRF-, volum cerebral i integritat de la WM, biomarcadors d'inflamació, factors de creixement i factors de risc cardiovascular. També s'ha explorat si aquests canvis estaven relacionats amb variables individuals com són l'edat i el sexe. L'únic que ha quedat pendent per analitzar són altres factors genètics com els al·lels d'APOE, i està en procés l'elaboració d'un últim article on s'exposaran els canvis potencials en connectivitat funcional relacionats amb la intervenció. Per tant, establir objectius a l'inici del projecte ha facilitat l'elaboració dels articles posteriors. A més, el sexe biològic va esdevenir una variable clau en tots els articles del Projecte Moviment donat que un cop publicat el protocol del Projecte Moviment i mentre s'estava finalitzant l'estudi, van sorgir articles nous que centraven el focus d'interès en el sexe biològic com a factor rellevant a tenir en compte en relació als beneficis derivats de les intervencions en l'estil de vida, especialment la PA i l'AE.

Pel que fa a la mostra del projecte i tal com s'ha dit en el protocol (Article 1) l'objectiu era reclutar una mostra de 140 participants. Finalment, es va poder reclutar un total de 115 persones, fet que va associat a una pèrdua de potència estadística. Cal esmentar que el reclutament dels participants en projectes amb criteris d'inclusió molt estrictes sol ser costós, allarga els projectes més enllà de les dates establertes i obliga a tancar les mostres per poder avançar amb el projecte.

Durant el desenvolupament del projecte es van realitzar amb precisió i rigorositat totes les avaluacions i procediments detallats en el protocol permetent obtenir així informació de totes les dades primàries i secundàries descrites. Cal assenyalar que les avaluacions que depenen de dispositius electrònics i digitals poden tenir problemes tècnics que interfereixin en la recollida de dades. Per exemple, en el cas del Projecte Moviment els que van tenir més artefactes van ser els actímetres comprometent la fiabilitat de les seves dades. Igualment, cal comentar que en l'adquisició de les dades de neuroimatge les incidències tècniques o motius personals dels i les participants van reduir el nombre d'imatges disponibles finalment. D'altra banda, les intervencions d'AE, CCT i COMB es van aplicar seguint les instruccions

i els paràmetres d'intensitat, freqüència i durada descrits prèviament en el protocol publicat (Article 1). Ara bé, un cop iniciat el projecte es va incloure un sistema per recollir de manera sistemàtica les situacions adverses personals que els i les participants reportaven i que s'escapaven al protocol inicial. Publicar el protocol permet fer una recollida de dades sistemàtica, transparent i reproducible, però cal tenir en compte que en el funcionament diari d'un projecte poden sorgir situacions noves a les quals cal adaptar-se.

Referent a les anàlisis realitzades, el protocol (Article 1) va incloure les directrius generals d'anàlisi en relació amb els objectius i a les metodologies contemporànies a la redacció del projecte. Aquesta perspectiva inicial va ser clau per tenir una visió general de la trajectòria d'anàlisi i dels articles a elaborar. En tots els articles s'han aplicat les anàlisis bàsiques descrites en el protocol, com els descriptius, les comparacions a nivell basal, les correlacions i els models de regressió lineal. Ara bé, d'acord amb les actualitzacions de la literatura i els avenços informàtics en els programes d'estadística hem anat més enllà. Per exemple, en relació amb les dades, es va modificar el domini de memòria de treball que inicialment incloïa les puntuacions de dos subtests i es va separar en memòria de treball i flexibilitat en concordança amb l'interès de les publicacions del moment. Així mateix, basant-se en la literatura i unes anàlisis exploratòries vam identificar que agrupar la mesura de PA en S-PA i NS-PA era més informatiu. Finalment, vam incloure anàlisis complementàries de moderació i mediació que ens han permès aportar llum a algunes qüestions claus en l'àmbit de recerca en l'actualitat.

En aquesta línia, el Projecte Moviment ha anat més enllà del projecte de recerca publicat i inicialment plantejat. A la fase final del reclutament es va decidir incloure 20 participants addicionals que complien els mateixos criteris d'inclusió i exclusió que la resta, exceptuant el fet que eren físicament actius. Aquests van ser avaluats una única vegada i no van realitzar cap intervenció. D'aquesta manera vam poder obtenir una mostra transversal de participants amb el mateix perfil, però que feien diferents quantitats de PA. A partir d'aquesta mostra transversal vam elaborar dos

articles més sobre la relació entre les variables físiques -PA i CRF- i la cognició, el benestar psicològic, els marcadors d'inflamació, els factors de creixement i els volums de la GM i WM (Castells-Sánchez et al., 2021a; Castells-Sánchez et al., 2021b). Aquest fet ens van permetre comparar els resultats dels articles transversals i RCTs, i tenir així una mirada més completa sobre les intervencions en l'estil de vida, especialment la PA i l'AE, els seus beneficis i els mecanismes implicats.

En definitiva, el protocol de recerca permet tenir el full de ruta i donar resposta els objectius inicialment plantejats i garanteix la transparència i reproductibilitat del projecte, elements clau en la ciència empírica. Igualment, la realitat dels projectes d'aquesta envergadura requereix adaptacions en aspectes menors que cal reportar en els articles així com la publicació de resultats segons l'evolució de la literatura en l'àmbit de recerca pertinent.

## 2. FUNCIONAMENT COGNITIU

La literatura suggereix que prevenir el deteriorament cognitiu associat a l'envelliment normal és possible, fins i tot els estudis longitudinals indiquen que es pot reduir el risc de demència i endarrerir la seva aparició. El funcionament cognitiu al llarg de la vida, i especialment en l'envelliment, depèn en part de variables individuals com l'edat, el sexe i altres factors genètics, però també està molt condicionat per factors de risc modificables com el tabaquisme, les malalties cardiovasculars, la dieta, l'activitat física, la reserva cognitiva, etc. (Klimova et al., 2017; Livingston et al., 2017). Hi ha evidències que les intervencions en l'estil de vida com són l'AE i el CCT, aplicats de forma individual o combinada, poden tenir un impacte positiu en la cognició, especialment en les funcions executives, l'atenció, la velocitat de processament i la memòria, que són aquelles més afectades per l'envelliment (Anderson-Hanley et al., 2012; Colcombe i Kramer, 2003; León et al., 2015; Northey et al., 2018; Shao et al., 2015). Tanmateix, els RCTs que posen a prova aquestes intervencions en mostres sanes, no clíniques, obtenen mides de

l'efecte petites-moderades i sovint troben també resultats negatius, fets associats segurament a la variabilitat en els tipus i paràmetres d'intervencions i en les característiques individuals dels i de les participants (Linde i Alfermann, 2014; Rahe et al., 2015; Snowden et al., 2011; Young et al. 2015). De fet, els estudis inicials en aquest camp de recerca es centraven en poblacions clíniques i els beneficis estaven associats principalment a intervencions de mitja o llarga durada (Bahar-Fuchs, et al., 2013; Belleville, 2008; Smith et al., 2010). Per això, el Projecte Moviment s'ha proposat aportar evidència avaluant si intervencions d'AE, CCT i COMB de curta durada -12 setmanes, 5 sessions de 45 min per setmana- poden beneficiar la cognició d'adults grans sans i físicament inactius.

En relació amb aquest primer objectiu, en l'Article 2 vam trobar que **els i les participants que havien realitzat l'entrenament d'AE mostraven una millora en Funcions Executives i en Atenció-Velocitat en comparació amb el grup control**. Concretament, vam observar **canvis significatius en els subdominis de Memòria de Treball i Atenció, i una tendència positiva no significativa en els subdominis de Fluències i Velocitat de Processament**. Aquestes troballes concorden amb l'evidència aportada per múltiples revisions sistemàtiques que assenyalen l'impacte positiu de les intervencions d'AE en aquestes funcions especialment vulnerables també a l'efecte de l'edat (Barha et al., 2017; Colcombe i Kramer, 2003; Gomes-Osman et al., 2018; Smith et al., 2010). A més, vam detectar aquests canvis després de només 45 hores d'entrenament; que són menys que les 52 hores necessàries proposades per Gomes-Osman et al. (2018). Això podria estar relacionat amb la intensitat moderada-alta de l'exercici que vam aplicar i amb l'augment de la freqüència de sessions setmanal en comparació amb la majoria d'estudis previs; factors que potser han facilitat els mecanismes subjacents a aquests canvis cognitius. Els nostres resultats aporten informació rellevant sobre els paràmetres d'intensitat, freqüència i durada necessaris per observar beneficis cognitius, aspectes claus per dissenyar intervencions personalitzades que permetin establir l'AE com una conducta saludable al llarg de la vida. A més, els resultats obtinguts concorden també amb els publicats anteriorment en la nostra mostra transversal (Castells-Sánchez et al., 2021b)

que indiquen que les persones amb nivells més alts de S-PA presenten un millor rendiment en Funcions Executives i Atenció-Velocitat. Per tant, els resultats del Projecte Moviment afegeixen evidència sobre l'impacte positiu de la PA regular i l'AE en aquests dominis cognitius en l'envelliment. En contra del que suggereix la literatura i de la nostra hipòtesi inicial, no vam trobar canvis significatius en Memòria relacionats amb la intervenció d'AE. Ara bé, les revisions que troben evidència en aquest domini cognitiu inclouen estudis tant amb poblacions cognitivament sanes com amb poblacions clíniques -MCI, depressió, etc.- i destaquen que els canvis més significatius en memòria es troben en els estudis amb persones amb MCI (Smith et al., 2010). Això podria explicar l'absència de resultats significatius en una mostra sana i relativament jove com la nostra. Altres factors que podrien explicar els nostres resultats són variables individuals com el sexe o els al·lels de l'APOE, i els paràmetres de la intervenció com la freqüència, la intensitat, la dosi o la durada de l'activitat. Per acabar, cal comentar que també és possible que els canvis en les funcions executives, atenció i velocitat de processament requereixin un període de temps diferent del relacionat amb la memòria perquè impliquen àrees i mecanismes cerebrals diferents (Erickson et al., 2022). En relació amb això, s'ha publicat anteriorment que les millores en CRF lligades a les intervencions d'AE s'associen a majors canvis metabòlics i en el flux sanguini a curt termini implicats en modificacions de l'escorça prefrontal, àrea directament implicada en les funcions executives i en les tasques d'atenció (Hyodo et al., 2016; Weinstein et al., 2012). En canvi, els potencials beneficis en memòria a llarg termini es creu que estan relacionats amb l'increment en agut del BDNF a l'hipocamp i a altres estructures pre-hipocàmiques després de la PA (Smith et al., 2010). En línia amb aquestes evidències, les nostres troballes afegeixen suport al debat sobre els diferents mecanismes moleculars i fisiològics o patrons d'efecte de les intervencions d'AE.

**Pel que fa al grup de CCT no vam poder detectar beneficis significatius en els dominis cognitius avaluats** a diferència d'altres revisions que sí que han reportat efectes petits, però significatius, en memòria, velocitat de processament i habilitats visuoespacials (Lampit et al., 2014; Shao et al., 2015). Ara bé, els nostres resultats

són coherents amb alguns estudis que no troben una generalització dels efectes a altres mesures objectives o subjectives no entrenades, però que sí que detecten millores en les tasques entrenades, fet que suggereix un possible efecte d'habitució en lloc d'una millora cognitiva (Nguyen et al., 2019). Per tant, seria interessant poder examinar si en la nostra mostra hi ha hagut una millora del rendiment en les activitats dutes a terme durant el programa d'entrenament mitjançant el GNPT. A més, l'edat i l'estat de salut general dels i de les participants podria moderar els beneficis derivats de les intervencions de CCT. Les revisions esmentades reporten una mitjana superior als 65 anys i algunes d'elles inclouen estudis amb persones amb MCI indicant que els efectes de transferència observats són més grans com més vella és la mostra (Lampit et al., 2014; Nguyen et al., 2019; Shao et al., 2015). En poblacions clíniques o més envellides les funcions estan més deteriorades i el potencial de millora és més gran a la vegada que hi ha major deteriorament cognitiu en els grups controls, fet que augmenta les diferències entre els grups facilitant la detecció dels canvis associats a les intervencions. Això podria explicar l'absència de resultats significatius en la mostra del Projecte Moviment, una mostra més jove ( $58,38 \pm 5,47$ ) i sana que la de majoria d'estudis inclosos en aquestes revisions. Altres factors que podrien estar relacionats amb la manca de resultats significatius podrien ser el disseny i els paràmetres del programa d'entrenament aplicats. Tal com suggereixen Lampit et al. (2014), les intervencions realitzades a casa podrien ser menys eficaces donada la manca de suport i supervisió presencial que permet resoldre problemes, i controlar el grau de motivació i el nivell d'adherència. Per això, seria interessant replicar els resultats del nostre estudi amb un format semipresencial que permeti mantenir els avantatges econòmics i de conciliació familiar i laboral però alhora faciliti el suport d'un supervisor presencial alguns dies a la setmana. A més, els tipus de tasques entrenades també semblen tenir un paper clau perquè els programes d'entrenament multidomini -com el GNPT- tendeixen a produir un efecte petit i més difús en la cognició general que potser és més difícil de detectar en les tasques estandaritzades. En canvi, els programes d'entrenament centrats en un únic domini cognitiu tenen més opcions de generar canvis específics i fàcilment detectables. Per acabar, s'ha de

considerar la possibilitat que la freqüència de sessions aplicada pugui ser massa elevada. Lampit et al. (2014) en la seva metaanàlisi van concloure que les intervencions de més de 3 sessions a la setmana no eren eficaces, suggerint la possibilitat que hi hagi una dosi màxima d'entrenament i que quan se supera es generi fatiga cognitiva que podria interferir en els beneficis potencials arribant a ser contraproductiu.

D'acord amb la literatura (León et al., 2015), els resultats de l'Article 2 van mostrar que **una intervenció de COMB de 12 setmanes 5 dies per setmana va induir canvis positius significatius en Atenció-Velocitat, inclosos els dos subdominis, Atenció i Velocitat, en comparació amb la condició de control. També hi va haver un efecte positiu modest, però no significatiu, en el subdomini de Memòria de Treball.** Aquests resultats són coherents amb els efectes de l'AE en la cognició descrits anteriorment, i afegeixen evidència sobre l'eficàcia de les intervencions de COMB per compensar el deteriorament cognitiu associat a l'edat. Els canvis observats són significatius en comparació amb el grup control, però la magnitud del canvi no és superior a les intervencions aplicades per separat, en concordança amb el que suggereixen les revisions sistemàtiques i metaanàlisis més recents en aquest camp de recerca (Gavelin et al., 2021; Guo et al., 2020). Tanmateix, altres revisions i RCTs anteriors sí que proposaven beneficis cognitius més grans relacionats amb les intervencions de COMB (Anderson-Hanley et al., 2012; Bamidis et al., 2014; Lauenroth et al., 2016; Ten Brinke et al., 2020). La majoria d'aquests estudis, a diferència del nostre disseny, aplicaven les dues intervencions de forma simultània o l'exercici físic just abans de l'entrenament cognitiu. Els mecanismes subjacents als beneficis cognitius associats a les intervencions de COMB podrien estar relacionats amb la forma, seqüencial, simultània o no estructurada, en què s'apliquen aquests programes d'entrenament. Això permet plantejar la hipòtesi que els canvis relacionats amb l'exercici físic en agut com l'increment del BDNF i del nivell d'activació basal així com el rol específic d'alguns neurotransmissors podrien estar implicats en els beneficis cognitius potencialment més grans en dissenys en què l'AE s'aplica de

forma simultània o immediatament abans del CCT (Nilsson et al., 2020). En canvi, en programes multimodals no estructurats l'exercici regular promouria un millor entorn fisiològic que podria facilitar els efectes del CCT a llarg termini. Per tant, el tipus de disseny de COMB és una font de variabilitat important en els estudis i podria contribuir a explicar les incongruències en aquest àmbit de recerca. Així mateix, algunes revisions suggereixen que la duració, freqüència, i intensitat aplicada poden moderar significativament els beneficis dels programes (Gavelin et al., 2021; Guo et al., 2020). Les intervencions seqüencials, d'alta intensitat i freqüència podrien generar estrès excessiu, fatiga cognitiva i dificultats de conciliació amb la vida laboral i familiar arribant a ser contraproductius i reduint-ne els beneficis. Per tant, es necessita més investigació que permeti comprendre en profunditat els mecanismes subjacents als beneficis cognitius de les intervencions que combinen l'AE i el CCT, i així saber quina és la millor forma de combinar aquests dos tipus d'intervencions per poder potenciar-ne al màxim els beneficis.

Els resultats discutits fins al moment són els obtinguts en les anàlisis de la mostra PP -> 80% d'adherència-. Ara bé, tal com es va establir en el protocol de recerca les anàlisis de cognició es van realitzar també en la mostra ITT que inclou tots els i les participants que van acabar la intervenció. En aquesta mostra els resultats en els dominis cognitius presenten un patró molt similar al de la mostra PP però amb menys significació. Per tant, aquestes troballes afegeixen suport a la rellevància dels paràmetres de la intervenció en relació amb la magnitud dels canvis en cognició (Gomes-Osman et al., 2018).

El Projecte Moviment afegeix suport científic a la rellevància clínica de les intervencions en estil de vida com a vies potencials per promoure un envelliment cognitiu saludable. En conclusió, una intervenció curta i intensa d'AE com és caminar durant 45 min, 5 dies a la setmana durant 12 setmanes pot produir beneficis cognitius en algunes de les funcions més afectades pel procés d'envelliment: Funcions Executives, Atenció i Velocitat. A més, la seva combinació amb el CCT pot donar resultats similars en adults sans d'entre 50 i 70 anys físicament inactius.

### 3. BENESTAR PSICOLÒGIC I ACTIVITATS DE LA VIDA DIÀRIA

Les intervencions en l'estil de vida, com l'AE i el CCT, promouen conductes saludables que poden incrementar la qualitat de vida i el benestar psicològic. La literatura suggereix que l'exercici és una eina fonamental per prevenir els problemes de salut psicològica i és una de les intervencions més prescrites per fer front als trastorns psiquiàtrics com l'ansietat i la depressió, i als problemes d'insomni (Stillman et al., 2016). Nombrosos RCTs han demostrat els beneficis d'intervencions d'AE en l'estat d'ànim, la qualitat de vida i els patrons de son en poblacions clíniques, amb un interès creixent dels efectes d'aquests programes d'entrenament en persones grans sanes (Blake et al., 2009; Reid et al., 2011; Stewart et al., 2003). Segons el nostre coneixement, els efectes del CCT i COMB en aquestes variables no s'han abordat en profunditat en la literatura, sobretot en poblacions no clíniques. Per això, el Projecte Moviment pretén afegir evidència en aquest camp de recerca investigant el possible impacte de 12 setmanes d'intervenció d'AE, CCT i COMB en el benestar psicològic i les activitats de la vida diària en una mostra de gent gran sana i físicament inactiva.

Els resultats de l'Article 2 mostren que **no hem pogut detectar cap millora significativa en els qüestionaris administrats sobre benestar psicològic i activitats de la vida diària en cap dels tres grups en comparació amb el grup control. Només vam observar una menor qualitat del son en el grup de CCT en comparació amb el grup control.** Pel que fa a l'estat d'ànim i el benestar psicològic, creiem que els paràmetres en què s'han aplicat les intervencions podrien estar relacionats amb la manca de beneficis. L'alta freqüència i intensitat dels entrenaments -45 o 90 min al dia, 5 dies a la setmana durant 12 setmanes- podrien haver generat certa fatiga, estrès o dificultats de conciliació amb la vida familiar i laboral contrarestant així els potencials beneficis en el benestar psicològic. Per tant, una possible hipòtesi és que es necessitin intervencions menys intenses i més llargues que facilitin una regularitat amb caràcter moderat i promoguin la incorporació d'aquestes

conductes saludables com a hàbits de vida. D'aquesta manera i tal com suggereix la literatura, potser es podrien observar els beneficis de la PA regular en l'estat d'ànim a llarg termini (Stillman et al., 2016). Tanmateix, en els resultats publicats anteriorment amb la nostra mostra transversal, tampoc vam poder trobar una relació positiva entre els nivells de S-PA i CRF i les mesures globals obtingudes dels mateixos qüestionaris (Castells-Sánchez et al., 2021a). Aquests resultats addicionals ens porten a plantejar-nos que potser una altra explicació plausible seria que els qüestionaris administrats són poc sensibles per detectar canvis en poblacions no clíniques com la inclosa al Projecte Moviment, i que s'hagi pogut produir un efecte sostre. És per això que serien interessant poder replicar els resultats aplicant tests més específics per valorar l'estat d'ànim i la qualitat de vida en persones sanes i que potser permeten detectar els canvis amb més precisió.

En relació amb el son no vam detectar els beneficis relacionats amb l'exercici que suggereix la literatura prèvia (El-Kader i Al-Jiffri, 2019; Reid et al., 2011). Una possible explicació podria estar relacionada amb les característiques de la mostra, ja que els estudis assenyalen que les persones que més es beneficien de la PA i l'AE són persones d'edat més avançada i/o amb problemes d'insomni o alteracions greus del son. També hi ha altres factors que poden haver interferit en els potencials efectes beneficiosos de l'exercici com possibles esdeveniments vitals estressants, les pautes de l'alimentació o les pautes d'higiene del son dels i de les participants del nostre estudi. En futures investigacions seria interessant obtenir, a banda de les mesures autoinformades del qüestionari de Pittsburgh, una mesura objectiva de les hores, la latència, l'eficiència del son, etc. mitjançant un actímetre que permetés monitorar aquestes variables durant tot l'entrenament i així poder detectar millores subtils que potser no han sigut percebudes subjectivament per les persones. Per altra banda, els resultats que indiquen una qualitat del son més baixa en el grup de CCT en comparació amb el grup control són coherents amb els resultats de la literatura anterior que informa que els i les participants que passaven més temps davant de les pantalles tenien més probabilitats d'experimentar alteracions de la qualitat i dels paràmetres del son (Vallance et al., 2015). A més, el risc de patir aquestes alteracions

podria augmentar si es realitza l'entrenament en les hores prèvies a anar a dormir, tant per la interferència que pot tenir la llum de les pantalles en la segregació de melatonina com pel possible augment del nivell d'activació o arousal que implica realitzar aquest tipus d'activitat cognitiva durant 45 min (Shechter et al., 2018). En futurs estudis seria interessant controlar aquests possibles efectes adversos pautant un horari d'entrenament o almenys indicant una hora límit per entrenar prou allunyada de l'hora d'anar a dormir. Igualment, es podrien comparar els efectes en els paràmetres del son dels programes de CCT aplicats amb plataformes digitals i els programes més tradicionals aplicats en paper i llapis.

Referent a les variables d'activitat física, com era d'esperar, vam trobar **canvis significatius en S-PA relacionats amb la intervenció només als grups d'AE i COMB en comparació amb el grup control. A més, no vam detectar canvis significatius en NS-PA en cap dels grups d'intervenció.** En un estudi previ del Projecte Moviment (Castells-Sánchez et al., 2021b) vam publicar que l'S-PA estava relacionat amb els beneficis cognitius mentre que la NS-PA no es va associar significativament amb la cognició. Per tant, les intervencions d'AE i COMB contribueixen a augmentar específicament l'S-PA, component del PA relacionada amb els beneficis en cognició i que podria facilitar la funcionalitat dels i de les participants en les activitats de la vida diària. A més, aquests resultats es poden interpretar com un indicador més de l'adherència i el compromís dels i de les participants amb els entrenaments. En concordança amb l'augment de la S-PA i amb els resultats d'alguns estudis previs (Fabre et al., 2002; Kramer et al., 1999; Schroeder et al., 2019), **en els grups d'AE i COMB hi va haver també un increment significatiu dels nivells de CRF en comparació amb el grup control** indicant un impacte positiu en la salut cardiovascular que es discutirà en el següent apartat.

En conclusió, l'AE aplicat de forma individual o combinada, permet incrementar la quantitat de S-PA i el nivell de CRF dels i de les participants indicant així que durant el període d'entrenament s'ha aconseguit introduir i mantenir un comportament saludable i que ja es poden observar canvis fisiològics inicials relacionats amb la

salut cardiovascular. No obstant això, amb les proves administrades no hem pogut detectar canvis positius en el benestar psicològic i els paràmetres del son dels i de les participants després de realitzar els programes d'entrenament d'AE, CCT i COMB de curta durada i alta freqüència.

## 4. SALUT CARDIOVASCULAR

L'exercici físic és una de les vies principals per fer front als efectes nocius de l'envelliment en la salut cardiovascular. Realitzar AE desencadena una cascada de canvis en nombroses cèl·lules, teixits i òrgans en resposta a l'augment de la demanda metabòlica. L'exercici promou la vasodilatació i l'angiogènesi, augmenta la biogènesi mitocondrial i provoca un efecte antiinflamatori generalitzat i una reducció de l'estrès oxidatiu (Pinckard et al., 2019). Aquests beneficis promouen una millor salut cardiovascular en termes de reducció de la pressió arterial i el BMI, i millora del nivell de CRF i del perfil lipídic, reduint així el risc de patir malalties cardiovasculars -arterioesclerosi, hipertensió, infart de miocardi o l'ictus- (Fontana, 2018; Lin et al., 2015). Intentar prevenir i controlar els factors de risc cardiovascular és clau per fomentar un envelliment saludable i afavorir la salut cerebral i cognitiva (Erickson et al., 2022). Seguint aquesta línia de recerca, des del Projecte Moviment hem avaluat si sessions de 45 min, 5 dies a la setmana d'AE, aplicat sol o en combinació amb el CCT, generen canvis significatius en les variables de salut cardiovascular adreçades després de només 12 setmanes en persones grans sanes.

Tal com s'ha mencionat anteriorment, a l'Article 2 vam trobar **un increment significatiu del CRF en el grup d'AE i COMB**, coherent amb la literatura que relaciona l'exercici físic amb nivells més alts de CRF (Fabre et al., 2002; Kramer et al., 1999; Schroeder et al., 2019). En concordança amb aquests resultats i la literatura prèvia (Bacon et al., 2004; Fagard, 2001), els resultats de l'Article 3 van mostrar **una reducció significativa del BMI, de la circumferència de la cintura i de la pressió arterial en els i les participants del grup d'AE** després de 12 setmanes de caminar



amb una intensitat moderada-intensa. Així mateix, **en el grup de COMB també vam poder observar canvis significatius en aquestes mesures, concretament, en el BMI i la pressió arterial.** Aquests canvis suggereixen que una intervenció en l'estil de vida de baix cost i assequible per a tothom (Nystoriak i Bhatnagar, 2018; Pinckard et al., 2019) com és l'AE, aplicat de forma individual o combinada, pot millorar el perfil metabòlic i la salut cardiovascular en l'envelliment. Aquest entorn fisiològic més favorable podria ser una de les vies que estan relacionades amb els efectes neuroprotectors de l'AE i explicar els beneficis potencialment més quan es combina amb el CCT a llarg termini.

Pel que fa als biomarcadors sanguinis, **no hem trobat cap canvi significatiu en el perfil lipídic i la glucosa** dels i de les participants després de les 12 setmanes d'entrenament en contra del reportat en estudis anteriors (Kodama et al., 2007; Lin et al., 2015). Una hipòtesi és que es necessita més temps perquè es puguin donar i observar canvis associats a la PA regular, com per exemple majors nivells d'HDL, un dels beneficis més reportats en estudis previs (Leon i Sanchez, 2001). A més, en una publicació anterior del Projecte Moviment vam detectar una relació positiva entre l'exercici regular i el perfil inflamatori en la nostra mostra transversal (Castells-Sánchez et al., 2021a), però no vam trobar canvis significatius en aquests mateixos marcadors després de les 12 setmanes d'entrenament d'AE. Per tant, una intervenció de 12 setmanes d'exercici físic podria no ser suficient per detectar canvis significatius a nivell molecular. En futurs estudis s'hauria d'investigar la relació existent entre els nivells de S-PA regular i CRF i les variables cardiovasculars en la nostra mostra transversal. La manca de beneficis en els biomarcadors sanguinis també podria estar relacionada amb les característiques de la nostra mostra, ja que algunes revisions (Erickson et al., 2022; Lin et al., 2015) comenten que els efectes de l'exercici poden estar moderats pel sexe, l'edat i la salut general dels i de les participants. La nostra mostra és sana, major de 50 anys i amb majoria de dones (62%) mentre que Lin et al. (2015) assenyalen que els homes, els menors de 50 anys i les persones amb diabetis tipus 2, hipertensió, dislipèmia o síndrome metabòlica acostumen a beneficiar-se més.

**En el grup de CCT, de forma inesperada i sense evidència prèvia, vam trobar una disminució dels triglicèrids i de la pressió arterial després de la intervenció en comparació amb el grup control.** Tal com hem comentat anteriorment, no s'han observat canvis significatius en les variables físiques -S-PA i CRF- entre l'avaluació pre i postintervenció en aquest grup que puguin explicar aquests canvis en els factors de risc cardiovascular. Tot i que es va recomanar als i a les participants que continuessin amb els seus hàbits de la vida diària sense realitzar canvis significatius excepte l'entrenament específic, el fet de participar en un projecte d'intervencions en l'estil de vida pot haver motivat a les persones a realitzar altres conductes saludables que han pogut interferir en aquestes variables. En estudis futurs seria interessant poder registrar i controlar la dieta dels i de les participants pel paper clau que pot tenir aquesta en la salut cardiovascular. Així mateix, seria recomanable l'ús d'actímetres que permetessin monitorar múltiples mesures fisiològiques -kcal, hores d'activitat, freqüència cardíaca, etc.- durant tota la intervenció per tal de detectar possibles canvis significatius i diferències individuals rellevants, així com per obtenir informació objectiva que ajudi a entendre troballes inesperades com aquestes.

Podem concloure que 12 setmanes, 5 dies per setmana, 45 min al dia d'AE, aplicat individualment o en combinació amb el CCT, poden donar a lloc a beneficis en salut cardiovascular en termes d'increment de CRF i millores en les mesures de BMI, circumferència de la cintura i pressió arterial. Aquests beneficis inicials en salut cardiovascular podrien contribuir a un envelliment saludable i als efectes neuroprotectors d'aquestes intervencions.

## 5. SALUT CEREBRAL

Mantenir la salut cerebral i prevenir-ne al màxim possible el deteriorament és essencial per promoure un envelliment saludable i augmentar la qualitat de vida de les persones majors (Livingston et al., 2017). Les vies de WM connecten les diferents àrees cerebrals i permeten la transmissió eficient d'informació, i el deteriorament de la seva

microestructura durant el procés d'envelliment es relaciona amb les alteracions cognitives associades a l'edat. Hi ha múltiples factors de risc que poden accentuar el deteriorament de la integritat de la WM com per exemple, la hipertensió, l'obesitat, la diabetis, el tabaquisme, l'aïllament social, els símptomes depressius o l'alteració dels patrons del son (Wassenaar et al., 2019). Ara bé, revisions recents també suggereixen que les conductes saludables com l'exercici, l'entrenament cognitiu, la meditació i una dieta saludable, entre d'altres, poden tenir un impacte positiu en la microestructura de la WM al llarg de la trajectòria vital (Sexton et al., 2016; Wassenaar et al., 2019). No obstant això, es necessiten encara més RCTs que permetin aprofundir sobre els efectes de les diferents intervencions en la WM, especialment de les intervencions de COMB, i sobre els paràmetres d'entrenament més idonis, per així poder dissenyar intervencions personalitzades amb un impacte clínic rellevant. Així doncs, des del Projecte Moviment s'ha avaluat si 12 setmanes d'AE, CCT i COMB podien beneficiar la integritat de la WM de persones grans, sanes i físicament inactives.

En concordança amb la hipòtesi plantejada per Lampit et al. (2015) en la seva revisió, ens vam plantejar si el CCT podia haver produït canvis en l'estructura i la funció del cervell tot i que aquests encara no s'haguessin traduït en millores cognitives (Article 2). En l'Article 3 **vam trobar una disminució significativa en la mesura global de MD en el grup de CCT en comparació amb el grup control** indicant una microestructura de WM més saludable. En la mateixa línia, en un article previ (Castells-Sánchez et al., 2022) vam publicar que els i les participants que havien realitzat el programa de CCT 45 min al dia, 5 dies a la setmana durant 12 setmanes mostraven un increment significatiu del volum de la GM del precúneus. Per tant, els resultats del Projecte Moviment donen suport als beneficis en salut cerebral relacionats amb el CCT, en particular en microestructura de WM i volum GM, tot i no detectar canvis significatius en cognició. D'una banda, això podria indicar que aquests canvis cerebrals són previs als canvis conductuals, i de l'altra que l'avaluació administrada no va ser adequada per detectar potencials canvis en cognició. Un altre aspecte a assenyalar és que **les diferències intragrup entre l'avaluació pre i postintervenció no eren significatives**, observant només una tendència de

disminució de la mesura global de MD en el grup de CCT i un lleuger increment d'aquest paràmetre en el grup control. Aquestes troballes són coherents amb la literatura prèvia que reporta un major deteriorament de la integritat de WM en els grups controls passius i un manteniment d'aquesta després dels programes d'entrenament cognitiu, fins i tot a curt termini (Cao et al., 2016; Chapman et al., 2015; de Lange et al., 2016, 2017). Per tant, la magnitud dels efectes observats pot estar relacionada amb les característiques de la mostra -50 a 70 anys i sana- ja que en mostres clíniques i d'edat més avançada els grups control tendeixen a deteriorar més ràpidament. Finalment, cal destacar que els paràmetres de la intervenció també podrien estar influenciant els resultats perquè en només 12 setmanes **hi ha hagut canvis significatius en microestructura de WM en els valors globals de MD però no en les mesures locals MD**. Scholz et al. (2009) van plantejar que un dels mecanismes principals pels quals es beneficia la microestructura de la WM és la modulació de la mielinització. Segons l'autor, determinades conductes, com l'entrenament cognitiu, poden modificar la velocitat de conducció i sincronització dels senyals nerviosos, és a dir, l'activitat elèctrica dels axons, en un període de dies a poques setmanes. Per tant, hipotetitzem que per generar canvis més específics en la microestructura de WM, és a dir, a nivell local, es necessiten intervencions més llargues i/o més específiques i centrades en un únic domini cognitiu. A més, segons la literatura (De Marco et al., 2016; Lampit et al., 2015; McPhee et al., 2019), els canvis estructurals que hem pogut veure en la nostra mostra podrien estar precedits per canvis a nivell de connectivitat funcional relacionats amb el CCT a curt termini. Per això, des del Projecte Moviment s'està treballant en un proper article que recollirà les troballes en les seqüències de MRI funcional amb l'objectiu de tenir una visió global dels canvis cerebrals induïts per aquest tipus d'entrenament.

Els resultats de l'Article 3 també ens mostren que a nivell intragrup **els i les participants del grup de COMB després de les 12 setmanes d'entrenament presenten una disminució de la MD a nivell local**, concretament, a la **WM subglobal extranuclear dreta, el gir precentral dret del lòbul frontal i al gir cingulat dret del sistema límbic**. A més, es va trobar **un increment significatiu de FA local en el subgir dret de la WM**

del lòbul frontal, en el mesencèfal esquerre, en el subgir esquerre del lòbul temporal i en el globus pà·lid esquerre; així com una disminució significativa de la MD local en la WM subglobal extranuclear dreta en comparació amb el grup control. A més, es va detectar una tendència, no significativa, de la disminució global de MD en comparació amb el control. Aquests resultats són consistents amb els dos únics articles publicats en aquest camp, segons el nostre coneixement, que reporten una reducció local de la MD en estructures del lòbul temporal (Lövdén et al., 2012), del lòbul frontal i en àrees subcorticals (Takeuchi et al., 2020). Aquestes estructures són especialment vulnerables a l'efecte de l'edat i estan implicades en funcions cognitives -funcions executives, atenció, velocitat de processament i memòria- que es beneficien d'aquests tipus d'intervencions, com s'ha descrit anteriorment (Anderson-Hanley et al., 2012; Fabre et al., 2002). Per tant, els nostres resultats donen suport als efectes neuroprotectors d'una intervenció de COMB i són coherents també amb l'evidència que mostra que la microestructura de la WM pot ser modulada a curt termini (Scholz et al., 2009). Un aspecte a destacar dels nostres resultats és que la combinació d'AE i CCT ha donat lloc a beneficis en la microestructura de WM tant a nivell global com local mentre que el CCT, aplicat de forma individual, ha estat relacionat només amb beneficis de WM a nivell global. Les hipòtesis actuals sobre el rol dels mecanismes implicats en l'AE i el CCT podrien ser una explicació plausible. D'una banda, l'AE estaria relacionat amb una millor salut fisiològica, en termes de menors marcadors d'inflamació, millor metabolisme, i un perfil cardiovascular més saludable - majors nivells de CRF, més HDL, més VEGF- que afavoririen l'angiogènesi i la neurogènesi (Castells-Sánchez, 2022; Lin et al., 2015; Stimpson et al., 2018). D'altra banda, l'entrenament cognitiu modularia l'activitat elèctrica dels axons regulant la seva mielinització i connectivitat en poques setmanes donant lloc a una millor integritat de WM (Scholz et al., 2009). Per tant, la intervenció de COMB podria augmentar els efectes del CCT sobre la WM promovent una microestructura més saludable tant a nivell global com local quan es combinen ambdues intervencions. Aquests resultats permeten afegir evidència sobre els possibles mecanismes subjacents a les intervencions de COMB, camp de recerca on encara queda molt per descobrir i contrastar.

A l'Article 3 també vam reportar que **en el grup d'AE no es van detectar canvis significatius en la microestructura de la WM, ni a nivell intragrup ni en comparació amb el grup control.** Aquests resultats són coherents amb altres RCTs que han aplicat intervencions similars pel que fa al tipus d'exercici i durada, o que fins i tot han tingut una durada més llarga -6 mesos i 1 any-, i que tampoc han trobat canvis significatius en la integritat de la WM relacionats amb la intervenció (Clark et al., 2019; Sexton et al., 2020; Voss et al., 2013). Els paràmetres de la intervenció, com per exemple el tipus d'activitat, es podrien relacionar amb aquesta manca de resultats significatius. Sembla que les activitats que impliquen habilitats motores més complexes, com ballar o realitzar malabars, tendeixen a impactar en la WM en poques setmanes (Burzynska et al., 2017; Scholz et al., 2009) mentre que caminar durant 45 min a una intensitat moderada-alta, així com altres activitats d'AE similars -bicicleta, córrer, etc.-, no són els entrenaments més idonis per generar canvis en la microestructura de la WM a curt termini. Les discrepàncies entre el tipus d'activitat i els beneficis neuroprotectors en WM podrien estar relacionades amb els mecanismes subjacents als canvis de FA i MD explicats anteriorment. Per altra banda, els beneficis en salut cardiovascular a mig i llarg termini relacionats amb les intervencions d'AE també podrien ser una altra via per promoure una WM més saludable donada l'estreta relació entre els factors de risc vascular i les lesions i la integritat de la WM (Fuhrmann et al., 2019). De fet, Sexton et al. (2016) en la seva revisió exposen que diversos estudis longitudinals i transversals reporten que les persones que realitzen més quantitat de PA presenten majors volums de WM, millors paràmetres de microestructura i menor volum i intensitat de lesions. A més, Voss et al. (2013) van reportar una correlació significativa entre l'increment de CRF i l'increment de FA després d'aplicar durant un any un programa d'entrenament d'AE. No obstant això, tot i haver-hi un increment de la S-PA i del CRF després de la intervenció, **tampoc vam trobar cap relació estadísticament significativa entre l'increment d'aquestes variables i els canvis en les mesures globals de FA i MD en el grup d'AE i COMB.** Per tant, per tal de comprendre millor el rol de la salut cardiovascular en els beneficis

neuroprotectors en WM relacionats amb l'AE seria interessant analitzar la relació entre les variables físiques -S-PA i CRF- i la microestructura de la WM en la nostra mostra transversal en futurs estudis.

En resum, 12 setmanes, 5 dies per setmana, 45 minuts al dia de CCT van millorar la integritat de la WM en termes de disminució de la MD global. La combinació de l'AE i el CCT va suposar importants beneficis en la FA i MD local en estructures del lòbul frontal i temporal que són clau per un envelliment saludable. Aquest fet subratlla els beneficis potencialment més específics de les intervencions de COMB en integritat de la WM, fins i tot en intervencions curtes.

## 6. ROL DE L'EDAT I EL SEXE

Fins ara hem parlat de l'impacte que tenen en l'envelliment diferents factors modificables com són els factors de risc cardiovascular o els comportaments saludables, concretament les mateixes intervencions d'AE, CCT i COMB que són objecte d'estudi en aquesta tesi. Ara bé, hi ha algunes característiques intrínseques dels individus com són l'edat, el sexe i altres factors genètics que també moderen el procés d'envelliment i que, fins ara, no són modificables. Tenir una edat més avançada va lligat a un deteriorament cognitiu i cerebral, i a un major risc de patir malalties neurodegeneratives, com per exemple les demències (Harada et al., 2013; Wassenaar et al., 2019). A més, l'edat és el principal factor de risc per les malalties cardiovasculars com són l'ictus o l'infart de miocardi, entre d'altres (Rodgers et al., 2019). El sexe biològic també marca diferències importants en tot el desenvolupament vital, inclòs en el procés d'envelliment, generant trajectòries de salut cardiovascular, cerebral i cognitiva diferents en els homes i les dones (Barha i Liu-Ambrose, 2018; McCarrey et al., 2016; Yoo i Fu, 2020). Així com l'edat i el sexe influeixen en l'envelliment, també és d'esperar que impactin en els potencials beneficis derivats de les intervencions en l'estil de vida en persones grans sanes. De fet, en els últims anys ha crescut l'interès per conèixer quin és el rol d'aquestes variables en els efectes

neuroprotectors d'aquestes intervencions per tal de poder dissenyar programes individualitzats (Barha et al., 2017, 2019; Stillman et al., 2020). És per això que en el Projecte Moviment s'ha inclòs com a objectiu avaluar si variables individuals, com l'edat i el sexe, moderen els canvis en cognició, salut cardiovascular i salut cerebral relacionats amb les intervencions d'AE, CCT i COMB.

Els resultats dels Articles 2 i 3 mostren que **no vam trobar cap efecte de moderació significatiu de l'edat en els canvis en cognició, factors de risc cardiovascular i integritat de la WM relacionats amb la intervenció**. Algunes revisions sistemàtiques suggereixen que els efectes neuroprotectors de les intervencions en l'estil de vida acostumen a ser majors en les poblacions d'edat més avançada (Erickson et al., 2014; Smith et al., 2010). La salut cognitiva, cerebral i cardiovascular en poblacions clíniques i en persones més grans tendeix a estar més deteriorada de manera que el potencial de millora és major, i a més, les diferències en comparació entre el grup control i els grups d'intervenció són més pronunciades. Per exemple, Bherer et al. (2021) detecten diferències en els mecanismes subjacents als canvis cognitius associats a la PA en funció de l'edat, reportant troballes més significatives en el grup de més de 70 anys en comparació a persones grans menors de 70 anys. En aquesta línia, la manca de resultats significatius podria estar relacionada amb el fet que la nostra mostra és relativament ( $58,38 \pm 5,47$ ) jove i el rang de la variable edat en la nostra mostra és estret perquè la gran majoria de persones tenien entre 50 i 65 anys. Per tant, seria interessant poder replicar l'estudi del Projecte Moviment en mostres d'edat més avançada i amb un rang d'edat més ampli.

Pel que fa al potencial rol moderador del sexe, els resultats de l'Article 2 **no van mostrar cap interacció significativa del sexe en els beneficis cognitius relacionats amb la intervenció d'AE-Funcions Executives, Atenció-Velocitat- i COMB - Atenció-Velocitat-**. Fins al moment, les revisions han assenyalat el paper clau del sexe a partir de les mides de l'efecte dels beneficis cognitius relacionats amb l'AE en funció del percentatge d'homes i dones (Barha et al., 2017; Colcombe i Kramer, 2003). No obstant això, el Projecte Moviment és dels primers estudis a adreçar

directament el sexe en unes anàlisis de moderació. Els resultats no significatius podrien estar relacionats amb què la mostra no és prou gran i el percentatge de dones és més gran que d'homes. Els nostres resultats destaquen la importància d'incloure anàlisis de moderació en mostres més grans per tal d'aprofundir en el coneixement del rol del sexe en els beneficis de cognició relacionats amb l'AE.

En l'Article 3, **vam trobar que el sexe moderava els canvis en els factors de risc cardiovascular relacionats amb la intervenció.** En el grup d'AE, les **dones van mostrar una disminució més significativa de la circumferència de la cintura i la pressió arterial, mentre que els homes van mostrar una reducció més significativa dels nivells de LDL.** Aquestes troballes concorden amb els resultats d'altres articles del Projecte Moviment (Castells-Sánchez et al., 2021a; Castells-Sánchez et al., 2021b) que posen èmfasi en l'impacte del sexe en una mesura de salut cardiovascular com és el CRF. Els nostres resultats afegeixen evidència a la literatura que proposa el sexe biològic com a moderador rellevant dels beneficis en el perfil cardiovascular i metabòlic relacionats amb l'exercici. Algunes revisions suggereixen que aquestes diferències en les adaptacions musculoesquelètiques i cardiovasculars específiques davant del repte que suposa l'exercici en homes i dones podrien estar relacionades amb les hormones sexuals (Barha i Liu-Ambrose, 2018; Barha et al., 2019). A més, la literatura reporta que les hormones sexuals, les diferències en estrògens i testosterona entre homes i dones, poden influir en la trajectòria de la salut cardiovascular, cerebral i cognitiva (McCarrey et al., 2016; Rodgers et al., 2019; Yoo i Fu, 2020). Per tant, aquest argument és la base amb què la literatura actual hipotetitzava que les hormones sexuals puguin tenir un paper important en els beneficis neuroprotectors relacionats amb l'exercici (Barha et al., 2017). Seria interessant que en futurs estudis s'adrecés el paper de les hormones sexuals i es registrés la fase del cicle reproductiu en què es troben les participants per tal de controlar aquesta variable. D'altra banda, els resultats de moderació en els grups de CCT i COMB s'han d'interpretar en precaució donada la mida petita dels grups. De manera que seria molt útil poder comptar amb mostres més grans i amb grups equilibrats pel que fa al nombre d'homes i dones que ens permetessin estratificar els resultats per sexe.

En conclusió, els resultats suggereixen que l'edat no té un rol significatiu en mostres d'adults grans joves en què la salut fisiològica està més preservada i podria ser més rellevant en edats més avançades. Des del Projecte Moviment s'afegeix evidència sobre el potencial rol de sexe en els beneficis en salut cardiovascular associats a l'AE, i que alhora estan relacionats amb la salut cognitiva i cerebral de les persones grans.

## 7. MECANISMES SUBJACENTS ALS BENEFICIS COGNITIVUS

Des de la neurociència de la salut hi ha hagut un interès creixent per identificar els mecanismes fisiològics implicats en els beneficis en salut cognitiva relacionats amb les intervencions d'estil de vida amb la intenció de dissenyar intervencions més eficaces i personalitzades. Algunes revisions han descrit que l'exercici, i en particular l'AE, produeix un efecte "engranatge" que genera canvis multinivell -molecular, estructural i funcional- i impacta en múltiples sistemes produint efectes neuroprotectors (Erickson et al., 2022; Stillman et al., 2020). En el marc d'aquesta tesi, a nivell molecular s'han descrit beneficis en el perfil lipídic i la glucosa com a mecanismes potencialment implicats en els beneficis en cognició (Kodama et al., 2007; Stimpson et al., 2018). El rol de la salut cardiovascular també s'ha adreçat a partir del CRF, mesura global a nivell estructural, que s'ha relacionat freqüentment amb la cognició per explicar els beneficis de l'exercici (Erickson et al., 2009; Lin et al., 2015). A més, a nivell estructural, entre els beneficis en salut cerebral associats a l'AE, també s'han adreçat els canvis en integritat de WM i el possible rol d'aquests en la cognició (Stillman et al., 2020; Wassenaar et al., 2019). Finalment, a nivell funcional, s'ha hipotetitzat que la millora en la salut psicològica i les activitats de la vida diària observada en relació amb l'AE podria estar també implicada en els beneficis cognitius (Stillman et al., 2016). En relació amb el COMB, la recerca actual tot just comença a adreçar els mecanismes hipotetitzats descrits anteriorment pels quals l'AE en combinació amb el CCT podrien complementar-se per tenir un efecte exponencial (Scholz et al., 2009; Zhu et al., 2016). Falten RCTs que adrecin els mecanismes que s'han hipotetitzat com a vies potencials dels efectes positius en la

cognició relacionats amb aquestes intervencions. Per tal d'aportar evidència en aquest camp de recerca, des del Projecte Moviment hem volgut explorar les possibles mediacions dels canvis en les variables secundàries -S-PA, CRF, benestar psicològic i son, salut cardiovascular i salut cerebral- en els beneficis cognitius relacionats amb la intervenció trobats en els grups d'AE -Funcions Executives, Atenció-Velocitat- i COMB -Atenció-Velocitat-.

En les anàlisis de mediació de l'Article 2 vam trobar que **les millores cognitives relacionades amb l'AE i el COMB estaven mediades per l'augment de la S-PA** en coherència amb els estudis transversals que reporten que les persones més actives físicament preserven un millor funcionament cognitiu (Castells-Sánchez et al., 2021b). Aquests resultats mostren que els beneficis en les Funcions Executives i Atenció-Velocitat dels i de les participants després del període d'entrenament estan relacionats amb la introducció d'una conducta saludable, en aquest cas, caminar a una intensitat moderada-alta. Aleshores, la primera qüestió a adreçar és quins són els mecanismes que es desencadenen i que estan subjacents al rol mediador de l'S-PA en els beneficis cognitius. La literatura ha destacat el rol de la millora en salut cardiovascular relacionada amb l'exercici com una de les vies principals, en particular l'increment de CRF (Kramer et al., 1999; Lin et al., 2015; Stimpson et al., 2018). Contràriament a l'esperat, **l'increment significatiu de CRF en els grups d'AE i COMB en comparació amb el grup control, no va mediar significativament cap dels beneficis en els dominis cognitius mencionats** anteriorment. De fet, els nostres resultats són coherents amb estudis previs que ja informaven de correlacions no significatives entre els canvis en les funcions cognitives i els canvis en CRF (Etnier et al., 2006; Young et al., 2015). Una hipòtesi que podria explicar els nostres resultats està relacionada amb les característiques de la mostra. Evidència prèvia suggereix que l'edat i el sexe podrien influenciar el rol del CRF en relació amb la cognició. Per exemple, en un estudi el CRF mediava la cognició només en mostres de 70 anys o més, però no en adults més joves (Bherer et al., 2021) i en altres estudis s'ha reportat que el CRF mediava els beneficis neuroprotectors associats a la PA només en homes (Castells-Sánchez et al. 2021a; Castells-Sánchez et al., 2021b; Dimech et al., 2019).

De fet, el CRF és una mesura fisiològica que pot reflectir adaptacions cardiovasculars relacionades amb l'exercici però que engloba múltiples mecanismes i processos subjacents (Zeiger et al., 2019). És a dir, l'PA implica un estrès endotelial que incrementa els nivells de VEGF promovent l'angiogènesi i una millor vasculatura, fet que es trasllada en millor flux sanguini i pressió arterial, així com increment del CRF (Castells-Sánchez, 2022). Per tant, cal adreçar aquests mecanismes subjacents per a comprendre les inconsistències en el rol del CRF així com altres vies que puguin estar implicades en els beneficis cognitius en "l'engranatge" desencadenat per l'exercici.

**Les anàlisis de mediació sobre el potencial efecte mediador dels canvis en les variables dels factors de risc cardiovascular, les mesures globals de FA i MD i les mesures de benestar psicològic i del son en els beneficis cognitius no mostren cap resultat significatiu amb plausibilitat biològica. Només el canvi en la circumferència de la cintura va mediar la relació entre l'AE i la memòria de treball.** Els resultats d'aquesta mediació van indicar que l'AE millora la memòria de treball, mentre que incloure el canvi en la circumferència de la cintura com a mediador va reduir-ne el benefici. Els resultats obtinguts no corresponen amb el que suggereixen les revisions (Erickson et al., 2022; Stillman et al., 2016, 2020), a partir dels estudis transversals que relacionen l'AE amb aquestes variables a nivell molecular, cerebral i conductual i els beneficis en la cognició. La manca de resultats significatius que puguin aportar informació rellevant per entendre els mecanismes biològics és coherent amb les troballes de l'article de Castells-Sánchez et al. (2022) on tampoc troben efectes mediadors dels canvis a nivell d'inflamació i de volum de substància grisa en els canvis en cognició després de les 12 setmanes d'entrenament d'AE i COMB. Aquests resultats poden estar relacionats amb qüestions metodològiques com per exemple la curta durada de la intervenció. Des d'aquesta perspectiva, podem concloure que les intervencions en l'estil de vida com l'AE, el CCT i la seva combinació poden tenir efectes positius en la cognició a curt termini, però possiblement hi ha mecanismes neurobiològics que no es poden observar en períodes tan curts -12 setmanes-, i segurament a llarg termini els beneficis són més grans. Per tant, seria interessant poder dissenyar intervencions personalitzades que

es puguin mantenir en el temps i instaurar-se de manera permanent com un hàbit de vida saludable. Un altre factor relacionat amb el resultat pot ser la mida de la mostra. Tal com suggereixen Stillman et al. (2016) per poder detectar mediacions estadístiques significatives es necessiten mostren més grans, sobretot, quan les dades són molt variables i sensibles, com és el cas de les dades de neuroimatge i els biomarcadors sanguinis.

En conclusió, sembla que els beneficis cognitius associats a l'AE i al COMB estan directament relacionats amb l'increment de la S-PA que han experimentat els i les participants d'aquest grup. Ara bé, els mecanismes fisiològics que expliquin aquesta relació aniran més enllà del CRF, el qual no té un efecte mediador en la nostra mostra relativament jove, sana i amb major percentatge de dones. És necessari continuar investigant per ampliar el coneixement sobre els mecanismes subjacents als efectes neuroprotectors de les intervencions en l'estil de vida, i així poder ajustar els paràmetres d'entrenament per potenciar-ne el màxim els beneficis i dissenyar intervencions personalitzades.

## 8. FORTALESES, LIMITACIONS I LÍNEES DE RECERCA FUTURES

El Projecte Moviment és un projecte de recerca ambiciós amb un protocol d'avaluació ampli i multinivell que ha permès investigar els efectes a curt termini de tres intervencions en l'estil de vida amb alta freqüència, l'AE, el CCT i la seva combinació. Ara bé, com en tot projecte, ens hem trobat amb limitacions que han condicionat els resultats obtinguts. A continuació, s'explicaran tant els punts forts com els aspectes a millorar i a tenir en compte en estudis futurs.

En primer lloc, cal comentar que reclutar la mostra del Projecte Moviment va ser tot un repte. Necessitàvem persones d'entre 50 i 70 anys sanes i que tinguessin una vida sedentària però que volguessin i poguessin canviar el seu estil de vida realitzant una

intervenció intensa amb una freqüència pràcticament diària -5 dies a la setmana- durant tres mesos. Finalment, vam aconseguir reclutar un gran nombre de persones i les pèrdues durant l'entrenament van ser pràcticament inexistent. Així que, tot i no arribar al nombre inicialment plantejat i necessari per tenir el poder estadístic idoni, es va aconseguir una mida de la mostra que va permetre obtenir resultats coherents amb la literatura en relació amb els objectius principals plantejats. En relació amb la mostra, cal assenyalar que hi havia un percentatge de dones més gran que d'homes, fet que podria influenciar els resultats en cognició, tal com suggereixen Barha et al. (2017). Per tant, cal interpretar els resultats en precaució i investigacions futures haurien d'intentar obtenir una mostra més gran i amb grups equilibrats per edat i sexe, per tal de poder fer anàlisis intragrup específiques i per tenir una major potència estadística necessària, sobretot, en les anàlisis de neuroimatge i de mediació. Per altra banda, els estrictes criteris d'inclusió van conduir a una mostra molt sana, que va contribuir a aportar evidència en el camp de recerca amb una mostra rigorosa i va permetre generalitzar els resultats a les poblacions no clíniques d'entre 50 i 70 anys. Tanmateix, aquest fet s'ha de tenir en compte a l'hora de traduir els resultats a la pràctica clínica on la població és més diversa. A més, malgrat les correccions estadístiques aplicades, el fet tenir una mostra més jove i sana dintre de la població envellida podria haver promogut un efecte sostre en les anàlisis. Per tant, seria interessant poder replicar els resultats del projecte moviment amb mostres clíniques i de major edat, i així poder-ne comparar els resultats.

L'ampli protocol d'avaluació del Projecte Moviment és un dels principals punts forts, ja que ens ha permès avaluar els efectes de les tres intervencions en múltiples dimensions de la salut: cognició, benestar psicològic, son, activitats de la vida diària, factors de risc cardiovascular, salut cerebral, etc. A diferència d'alguns estudis anteriors, vam aplicar una bateria neuropsicològica molt exhaustiva que ens va permetre explorar l'impacte de les intervencions en múltiples dominis i subdominis cognitius. De la mateixa manera, en futurs estudis s'haurien d'administrar proves de benestar psicològic i de qualitat de vida més sensibles per poblacions no clíniques. D'altra banda, el fet de treballar amb una mesura subjectiva de la quantitat de S-PA i

una mesura objectiva del nivell de CRF, i no utilitzar-ne només una com a indicador de PA, ha permès tenir una visió més àmplia i aportar evidència al debat sobre el rol del CRF en relació amb l'AE i els seus beneficis. El Rockport 1-Mile Walking test és una de les proves menys invasives i eficaces per a poblacions com la nostra; no obstant això, futurs estudis haurien d'intentar obtenir una mesura directa del  $VO_{2max}$ . Pel que fa a la salut cardiovascular, hem anat més enllà de les mesures bàsiques -BMI, pressió arterial, freqüència cardíaca- incloent biomarcadors sanguinis que ens han permès tenir informació sobre el perfil lipídic i la glucosa dels i de les participants. Cal tenir en compte però que aquestes mesures són molt fluctuants i sensibles a conductes de la vida diària o possibles tractaments. Per tant, seria útil poder aconseguir alguna altra mesura a la meitat de la intervenció, així com poder registrar els patrons de dieta donada la seva influència potencial en els factors de risc cardiovascular. Igualment, seria oportú obtenir paràmetres hormonals, sobretot en relació amb les hormones sexuals, les quals semblen tenir un paper clau en les diferències sexuals trobades en els beneficis de la PA i l'AE. Per acabar, cal valorar positivament l'ampli protocol de neuroimatge aplicat que permet executar anàlisis de volums de GM, connectivitat estructural i funcional, i així poder tenir una visió global de l'impacte de les intervencions en la salut cerebral en l'envelliment. En aquesta tesi, hem preprocessat exploracions de DTI d'adquisició única amb correccions vàlides i àmpliament conegudes per tal de superar possibles distorsions, i animem als futurs estudis a abordar aquests objectius amb imatges DTI amb dues adquisicions.

Un altre punt que cal emfatitzar és el fet d'haver aplicat tres intervencions en l'estil de vida rellevants en l'àmbit de recerca actual i haver comparat els seus potencials efectes amb un grup control passiu. A més, les intervencions aplicades tenen un baix cost econòmic i un enfocament molt ecològic perquè es poden portar a terme des de casa i estan a l'abast de tothom. De fet, els i les participants -tot i no tenir un incentiu econòmic- es van mostrar molt contents i motivats amb l'entrenament, i així es va reflectir en les poques baixes que es van donar i amb els alts nivells d'adherència assolits. Segurament el fet de realitzar-les des de casa i la flexibilitat horària va facilitar l'adherència sobretot en una mostra com la nostra de persones relativament joves amb encara moltes responsabilitats familiars i professionals. En futurs estudis

seria interessant comparar els resultats de les intervencions aplicades individualment a casa d'aquelles fetes en grup i amb supervisió, donat el possible efecte positiu derivat de la interacció social i de tenir un monitor que controli personalment el grau d'adherència, motivació i satisfacció. També reconeixem que el grau d'adherència calculat es basa en la informació autoinformada per part dels i de les participants i en futures recerques s'hauria de controlar objectivament per tal de corregir el possible biaix de desitjabilitat. Una bona opció per això, seria l'ús d'actímetres durant tot el període d'intervenció, els quals permetrien a la vegada obtenir mesures objectives de múltiples variables -son, kcal, freqüència cardíaca, etc.- que podrien aportar llum als resultats discrepants. A més, els actímetres podrien recollir la intensitat i duració exacta de les sessions d'entrenament d'AE, mesura que complementaria la informació de la BRPES reportada en els diaris de seguiment pels i per les participants. Cal destacar positivament que s'escollís com a tipus d'AE caminar, ja que aquesta activitat és accessible a tothom, és fàcil de mantenir a llarg termini i pot convertir-se en un hàbit de vida saludable. Pel que fa al CCT, el programa GNPT aplicat permetia adaptar el nivell de dificultat a cada persona i anar augmentant el nivell a mesura que s'anava avançant en el programa d'entrenament. A més, els i les participants rebien ajuda per instal·lar el programa i per resoldre possibles problemes informàtics. En investigacions futures, seria rellevant poder avaluar les millores en les tasques entrenades, a banda dels potencials efectes de transferència. Respecte al grup de COMB, cal valorar positivament la flexibilitat que tenien els i les participants per escollir quan i en quin ordre realitzaven les dues intervencions perquè, donada l'alta demanda, això ajudava a l'organització i logística, i ho feia més compatible amb la seva vida diària. Ara bé, això pot haver limitat les nostres conclusions, i seria interessant poder comparar aquesta modalitat d'intervenció combinada amb aquelles aplicades de forma simultània o seqüencial aplicant l'AE just abans del CCT.

En definitiva, el Projecte Moviment ha aportat evidència rellevant tant per la investigació com per la pràctica clínica en relació amb els beneficis de les intervencions en l'estil de vida, i seria molt interessant que les investigacions futures repliquessin els nostres resultats superant les limitacions esmentades i incloent aquelles variables o anàlisis que hem destacat en aquesta discussió.



# CONCLUSIONS

I. Una intervenció de baix cost i accessible a tothom, de curta durada -12 setmanes- i alta freqüència -5 dies a la setmana- d'AE aplicada individualment o en combinació amb el CCT pot produir beneficis cognitius en adults grans sans i físicament inactius, especialment en aquelles funcions més alterades pel procés d'envelliment com les funcions executives, l'atenció i la velocitat de processament.

II. Les intervencions de curta durada i alta freqüència d'AE, CCT i la seva combinació no generen canvis significatius a les nostres mesures de benestar psicològic i paràmetres del son en adults grans sans, fet que podria estar relacionat amb els paràmetres de la intervenció o l'aplicació clínica dels tests d'avaluació.

III. Un programa de 12 setmanes, 5 sessions a la setmana de 45 min d'AE, aplicat de forma individual o combinada, sí que permet incrementar la quantitat de S-PA i el nivell de CRF dels i de les participants, indicant així una correcta realització de l'entrenament i una millora en una mesura global de la salut cardiovascular.

IV. Després de només 12 setmanes ja es poden veure canvis inicials en paràmetres específics de la salut cardiovascular relacionats amb l'exercici. En els i les participants del grup d'AE va haver-hi una disminució significativa del BMI, la circumferència de la cintura i la pressió arterial, i en el grup de COMB també es van observar canvis en el BMI i la pressió.

V. El CCT té efectes neuroprotectors en les persones grans sanes perquè, a pesar de la manca de resultats significatius en la cognició, els i les participants d'aquest grup van mostrar una disminució de la MD global. En el grup de COMB hi va haver una millora més específica de la integritat de la WM observada en canvis significatius de la FA i MD local en estructures dels lòbuls frontal i temporal que són clau per un envelliment saludable. Aquest resultat podria suggerir un benefici potencialment més gran en intervencions combinades fins i tot a curt termini.

VI. No hem detectat cap interacció significativa de l'edat en els canvis en cognició, salut cardiovascular i salut cerebral relacionats amb la intervenció fet que podria estar relacionat amb una mostra jove i amb un rang d'edat restringit. El sexe sí que va moderar els canvis en els factors de risc vascular afegint evidència sobre l'impacte del sexe en els beneficis de les intervencions en l'estil de vida.

VII. Pel que fa als mecanismes subjacents als beneficis cognitius observats en el grup d'AE i COMB, hem demostrat que aquests canvis estan directament relacionats amb l'increment de S-PA. Hem detectat que les variables de salut cardiovascular, inclòs el CRF, les mesures globals de WM i les de benestar psicològic analitzades no han mediat els beneficis cognitius observats en els grups d'AE i COMB després de 12 setmanes en adults grans sans. Donat que aquests mecanismes es relacionen amb els beneficis cognitius de l'exercici en estudis transversals seria interessant adreçar aquestes variables en estudis de més durada i en mostres més grans i/o envellides.

# ARTICLES

## ARTICLE 1

### **Effects and Mechanisms of Cognitive, Aerobic Exercise and Combined Training on Cognition, Health, and Brain Outcomes in Physically Inactive Older Adults: The Projecte Moviment Protocol**

Alba Castells-Sánchez<sup>1,2,3</sup>, Francesca Roig-Coll<sup>1</sup>, Noemí Lamonja-Vicente<sup>1,2,3</sup>, Marina Altés-Magret<sup>1</sup>, Pere Torán-Monserrat<sup>4</sup>, Marc Via<sup>1,2,3</sup>, Alberto García-Molina<sup>5</sup>, José Maria Tormos<sup>5</sup>, Antonio Heras<sup>4</sup>, Maite T. Alzamora<sup>4</sup>, Rosa Forés<sup>4</sup>, Guillem Pera<sup>4</sup>, Rosalia Dacosta-Aguayo<sup>1,6</sup>, Juan José Soriano-Raya<sup>1,2</sup>, Cynthia Cáceres<sup>7</sup>, Pilar Montero-Alía<sup>4</sup>, Juan José Montero-Alía<sup>4</sup>, Maria Mercedes Jimenez-Gonzalez<sup>4</sup>, Maria Hernández-Pérez<sup>7</sup>, Alexandre Perera<sup>8</sup>, George A. Grove<sup>9</sup>, Josep Munuera<sup>10</sup>, Sira Domènech<sup>11</sup>, Kirk I. Erickson<sup>9</sup> and Maria Mataró<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Psychology and Psychobiology, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>2</sup>Institut de Neurociències, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>3</sup>Institut de Recerca Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain.

<sup>4</sup>Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina, Mataró, Spain.

<sup>5</sup>Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>6</sup>Center for Neuropsychology and Neurosciences Research, Kessler Foundation, East Hanover, NJ, United States.

<sup>7</sup>Department of Neurosciences, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain.

<sup>8</sup>B2SLab, Departament d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, Spain.

<sup>9</sup>Department of Psychology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, United States.

<sup>10</sup>Diagnostic Imaging Department, Fundació de Recerca, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain.

<sup>11</sup>Institut de Diagnòstic per la Imatge, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain

#### **Corresponding authors:**

Maria Mataró; [mmataro@ub.edu](mailto:mmataro@ub.edu)

Address: Department of Clinical Psychology and Psychobiology, University of Barcelona  
Passeig Vall d'Hebron 171, 08035 Barcelona, Spain

## ABSTRACT

**Introduction:** Age-related health, brain, and cognitive impairment is a great challenge in current society. Cognitive training, aerobic exercise and their combination have been shown to benefit health, brain, cognition and psychological status in healthy older adults. Inconsistent results across studies may be related to several variables. We need to better identify cognitive changes, individual variables that may predict the effect of these interventions, and changes in structural and functional brain outcomes as well as physiological molecular correlates that may be mediating these effects. Projecte Moviment is a multi-domain randomized trial examining the effect of these interventions applied 5 days per week for 3 months compared to a passive control group. The aim of this paper is to describe the sample, procedures and planned analyses.

**Methods:** One hundred and forty healthy physically inactive older adults will be randomly assigned to computerized cognitive training (CCT), aerobic exercise (AE), combined training (COMB), or a control group. The intervention consists of a 3 month home-based program 5 days per week in sessions of 45 min. Data from cognitive, physical, and psychological tests, cardiovascular risk factors, structural and functional brain scans, and blood samples will be obtained before and after the intervention.

**Results:** Effects of the interventions on cognitive outcomes will be described in intention-to-treat and per protocol analyses. We will also analyze potential genetic, demographic, brain, and physiological molecular correlates that may predict the effects of intervention, as well as the association between cognitive effects and changes in these variables using the per protocol sample.

**Discussion:** Projecte Moviment is a multi-domain intervention trial based on prior evidence that aims to understand the effects of CCT, AE, and COMB on cognitive and psychological outcomes compared to a passive control group, and to determine related biological correlates and predictors of the intervention effects.

**Clinical Trial Registration:** [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov), identifier NCT03123900.

**Keywords:** computer-based cognitive training, aerobic exercise, neuroplasticity, neuroimaging, biomarkers, physically inactive, aging, fitness.

## INTRODUCTION

Walk, learn, be active, do! A large number of messages about healthy behaviors to reduce age-related functional decline has flooded into our daily lives. Aging is related to major risk of cardiovascular diseases, metabolic syndrome, mitochondrial dysfunction, obesity, sarcopenia, and consequent higher inflammation, oxidative stress, and brain and cognitive impairment (Sallam and Laher, 2016). Healthy aging has become a matter of interest for the scientific community and for most people and governments that stand for social health policies. Since the aged population is expected to triple by 2100 and will represent 29% of people in the world (United Nations Department of Economic Social Affairs Population Division, 2017), we need policies and strategies that enhance independence and quality of life while considering economic, social, environmental, and personal determinants as well as health and social services (World Health Organization [WHO], 2002, 2015). Cognitive training and aerobic exercise are two lifestyle interventions that have proved to produce positive effects on health (Cotman et al., 2007; Sallam and Laher, 2016), reduce cognitive impairment (Harada et al., 2013), and delay the onset of dementia (Hall et al., 2009). However, questions about which, when and why remain unclear.

Gates and Valenzuela (2010) define cognitive training as an intervention consisting of repeated practice of standardized exercises targeting a specific cognitive domain or domains. Computerized cognitive training (CCT) has emerged as a new tool to systematically apply these exercises. CCT facilitates the administration by allowing investigators to adapt the content and challenge of the task to individual performance and including visual engaging interfaces (Lampit et al., 2014; Shao et al., 2015). There is evidence that CCT may maintain or improve global cognitive function and specific trained functions such as verbal memory (Shao et al., 2015; Barban et al., 2016; Bahar-Fuchs et al., 2017), processing speed (Kueider et al., 2012; Lampit et al., 2014; Shao et al., 2015), and executive function (Kueider et al., 2012; Barban et al., 2016). Brain related benefits such as increases in gray matter volume of default-mode network (DMN) areas (De Marco et al., 2016), functional activity of frontal-parietal networks (Klingberg, 2010; Jolles et al., 2013; Kim et al., 2017) and connectivity of the hippocampus (Lisanne et al., 2017) and posterior DMN (De Marco et al., 2016) have also

been described. These structural and functional changes appear to be directly related to the types of trained tasks (Taya et al., 2015). Despite this, the biological pathways by which CCT produces these effects remain poorly understood in humans. Shao et al. (2015) hypothesized that these mechanisms might be related to brain neuroplasticity. According to Hebb (1949), a group of neurons that are repeatedly and simultaneously activated will tend to form stronger associations. This framework suggests that CCT may influence cognition by promoting the strength of synaptic connections (Patterson et al., 1996; Taya et al., 2015). Based on animal models, Valenzuela and Sachdev (2009) suggested that brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and nerve growth factor (NGF) might be the molecules promoting cell survival and proliferation after cognitive stimulation in humans.

Physical activity (PA), defined as any body movement produced by skeletal muscles that results in energy expenditure (Caspersen et al., 1985), promotes health, cognitive and psychological benefits (DiLorenzo et al., 1999; Penedo and Dahn, 2005). Exercise, which is considered a planned, structured and repetitive subtype of PA that aims to improve physical fitness (Caspersen et al., 1985), produces an acute body reaction that includes increased energy expenditure, repetitive muscle contractions and an inflammatory and oxidative response (van Praag et al., 2014; Sallam and Laher, 2016). Different types of exercise, applied in a regular manner, may produce different physiological, brain and cognitive benefits (Barha et al., 2017; Cabral et al., 2019). Several systematic reviews conclude that aerobic exercise (AE), the type of exercise that involves oxygen consumption and movement of large groups of skeletal muscles during a sustained period of time (Chodzko-Zajko et al., 2009; Thomas et al., 2012), may improve executive function, processing speed, attention and memory in healthy older adults (Etnier et al., 1997; Colcombe and Kramer, 2003; Paterson and Warburton, 2010; Smith et al., 2010; Guiney and Machado, 2012; Karr et al., 2014; Scherder et al., 2014; Lü et al., 2016; Barha et al., 2017; Northey et al., 2017). However, other reviews reported that the evidence was too limited to draw firm conclusions (Snowden et al., 2011; Cox et al., 2016; Brasure et al., 2017; Sáez de Asteasu et al., 2017) or reported no significant effects of exercise on cognition (Angevaren et al., 2008; Kelly et al., 2014; Young et al., 2015). Regular AE has direct effects on our body: higher oxygen and glucose consumption related to increased energy

expenditure, and reduction of body fat and increased muscle strength, which have been hypothesized as specific pathways for the physiological relationship between exercise and cognitive function (Cotman et al., 2007; van Praag et al., 2014; Sallam and Laher, 2016; Stimpson et al., 2018). The increase of energy expenditure reduces visceral fat that may lead to less production of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and an increase of M2:M1 macrophage ratio and the release of adiponectin. Energy expenditure is also related to higher glucose consumption which may be related to better energy metabolism and insulin sensitivity and reducing resistance to leptin and insulin (van Praag et al., 2014). The activity in the muscles induces IL-1ra, IL-10, and heat shock proteins (HSP), reducing the inflammatory environment while suppressing IL-1 and TNF-alpha and upregulating IL-15 and promoting the repair of the vessels to facilitate blood flow and, as a consequence, oxygen and nutrient circulation (Sallam and Laher, 2016). Skeletal muscles may also improve the use of lipids instead of glycogen in energy expenditure processes. Exercise increases circulating HDL and reverses cholesterol transport, reducing cholesterol levels in blood (Mann et al., 2013). The activity in the cardiovascular system produces laminar shear stress on vascular endothelial cells which may be related to the downregulation of oxidative processes, and activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis which triggers the release of glucocorticoids that may help to inhibit the inflammatory system. The anti-oxidative response is mediated by redoxsensitive transcription factors: NF-KB and AP-1, which reduce RONS, and PGC-1, which promotes mitochondrial biogenesis (Sallam and Laher, 2016). Laminar shear stress is also related to greater release of insulin growth factor (IGF) and vascular endothelial factor (VEGF) which benefits the cardiovascular system, helping to repair the body vasculature and promoting greater blood flow, brain angiogenesis and neurogenesis (Cotman et al., 2007; Sallam and Laher, 2016; Stimpson et al., 2018; Cabral et al., 2019). IGF promotes the release of BDNF in the brain, which has been identified as one of the principal factors mediating the effect of exercise on cognition. BDNF may support newborn cells, regulate synaptic changes and facilitate longterm potentiation which may be related to the identified brain changes and cognitive benefits (Stimpson et al., 2018; Cabral et al., 2019). Cardiorespiratory fitness (CRF), the health-related component of physical fitness reflecting these parameters, has shown to be related to better cognitive function in healthy adults

(Colcombe and Kramer, 2003). However, Etnier et al. (2006) and Young et al. (2015) could not find the relationship between changes in CRF and changes in cognition in their systematic reviews. Erickson et al. (2014) found a positive relationship between PA or CRF and gray matter volume in older adults in prefrontal, temporal and parietal areas (Erickson et al., 2007; Gordon et al., 2008; Weinstein et al., 2012). Higher levels of CRF have been also related to greater hippocampus volume and memory performance (Erickson et al., 2009; Szabo et al., 2011) and bigger caudate nucleus and nucleus accumbens (Verstynen et al., 2012). However, Rosano et al. (2010) and Smith et al. (2011) did not find a significant association between PA and gray matter volume. Sexton et al. (2016) systematically reviewed the effects of exercise on white matter volume –global, local, lesions, and microstructure– and found cautious support for this association given the fact that evidence was inconsistent. Recent research aims to identify the effect of exercise on functional connectivity. CRF has been associated with higher general efficiency and lower local efficiency and executive function performance (Kawagoe et al., 2017). Brain network modularity at baseline may predict the effects of exercise intervention (Baniqued et al., 2018). Other variables have been identified as potential modifiers of the association between exercise and cognition. Groups with a higher percentage of women (Barha and Liu-Ambrose, 2018) or APOE E4 genotype carriers (Etnier et al., 2007) may benefit more from exercise.

The combination (COMB) of PA and cognitive stimulation may induce greater cognitive benefits compared to each intervention separately (Kraft, 2012; Curlik and Shors, 2013; Fissler et al., 2013; Bamidis et al., 2014; Law et al., 2014; Lauenroth et al., 2016). However, Shatil (2013) found improvements only on those participants engaged in cognitive training, single or combined. Zhu et al. (2016) replicated these results in a systematic review of twenty studies, concluding that COMB may have a small positive effect only when compared to a control and physical activity group but not to a cognitive intervention. To our knowledge, the specific cognitive benefits of COMB, in sequence or dual task, remain unknown; undefined “greater effects” or “more enduring” are usually hypothesized. General cognitive function (Oswald et al., 2006; Shatil, 2013), executive function (Anderson-Hanley et al., 2012; Theill et al., 2013; Barcelos et al., 2015; Eggenberger et al., 2015), processing speed (León et al., 2015), memory (Fabre et al., 2002) and vocabulary (Schmidt-Kassow et al., 2013) performance may tend to

benefit more from a COMB. However, evidence is not consistent across trials and negative results have also been found in these same domains (Fabre et al., 2002; Oswald et al., 2006; Legault et al., 2011; Anderson-Hanley et al., 2012; Linde and Alfermann, 2014; Rahe et al., 2015). Li et al. (2014) and Pieramico et al. (2012) reported that a multimodal intervention produced a reorganization of functional connectivity between the DMN areas. Shah et al. (2014) identified higher verbal memory related to increased glucose metabolism in the brain in the COMB group only. In order to explain these potential greater benefits, Olson et al. (2006) and Fabel et al. (2009), based on animal models, hypothesized that neuroplasticity may be facilitated by exercise and guided by cognitive training. The anti-inflammatory, anti-oxidative stress and cardiovascular and neural repairing responses related to regular PA may enhance cell proliferation through BDNF. Cognitive stimulation may promote the survival of newborn cells and regulate synaptic changes (Hebb, 1949).

Systematic reviews and papers cited before, independently of the intervention, reported inconsistencies across results which likely relate to genetic and environmental variables of participants; type, duration and schedule of assessments; type, duration, frequency, intensity and adherence of interventions; as well as methodological issues of the design, such as type of control group and statistical approaches (Kraft, 2012; Young et al., 2015; Gates et al., 2019). These discrepancies challenge a clear theoretical model and lead to different conclusions and the identification of potential moderators even at the systematic and meta-analytic analysis level. These issues highlight the need to better identify not only the cognitive effects of these interventions but also the individual variables that may predict them and the brain changes and physiological molecular correlates that may be mediating any benefits.

Projecte Moviment is a multi-domain randomized trial that addresses the effect of CCT, AE, and COMB on cognition and psychological status in healthy physically inactive older adults compared to a passive control group. We also aim to identify variables that may predict the effects of the intervention and the underlying brain changes and physiological molecular correlates that may mediate the effects. The purpose of this paper is to describe the protocol in accordance with SPIRIT Guidelines.

## AIMS OF THE STUDY

The primary objective of Projecte Moviment is to examine the effect of CCT, AE, or COMB on cognitive outcomes in healthy physically inactive older adults. The primary hypotheses sustaining this goal are:

1. Computerized cognitive training –5 times per week for 3 months– will improve general cognitive function as well as trained cognitive functions (executive function, processing speed and memory) measured by composite scores using a battery of validated neuropsychological tests at 3 months compared to a control group.
2. Aerobic exercise –5 times per week for 3 months– will improve executive function, attention-processing speed and memory measured by composite scores using a battery of validated neuropsychological tests at 3 months compared to a control group.
3. Combined training –5 times per week for 3 months– will show greater improvements in general cognitive function, executive function, attention-processing speed and memory measured by composite scores using a battery of validated neuropsychological tests at 3 months compared to a control group.

The secondary objectives of Projecte Moviment are: (a) to determine the effects of these interventions on psychological status and subjective performance on daily activities, CRF, brain structure and function and physiological molecular correlates; (b) to identify genetic, demographic, physiological and brain variables that might predict the effect of the intervention; (c) to identify the association between cognitive effects and other psychological, physiological correlates. Specific hypotheses for each objective will be specified in each article when reporting results. General secondary hypotheses include:

1. All intervention conditions will positively impact psychological and subjective daily functional performance assessed by questionnaires compared to controls.
2. Aerobic exercise and COMB will similarly increase CRF and energy expenditure in daily activity compared to cognitive and control conditions.
3. All intervention conditions will positively impact the structure and function of the brain assessed by whole brain analyses, structures of interest and white matter lesions

volume and microstructure, cortical thickness and functional connectivity compared to a control group.

4. Aerobic exercise and COMB will improve immunity, reduce inflammation and improve vascular risk factors compared to cognitive and control conditions.
5. Individual variables (i.e., sex, age, cognitive baseline, CRF baseline) will predict the effect of the interventions on cognition.
6. Changes in cognition will be related to specific changes in secondary outcomes depending on the intervention.

## METHODS

### Study Oversight and Schedule

Projecte Moviment is a multi-center, single-blind randomized controlled trial that started November 2015 with the aim of recruiting 140 participants distributed in four parallel groups (one control group,  $n = 20$ ; three intervention groups,  $n = 40$  each). All participants give their written informed consent and are assessed at baseline and 3 months later, immediately after the intervention (Figure 1). This study is led by the Faculty of Psychology of the University of Barcelona in collaboration with Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Hospital Germans Trias i Pujol and Institute Guttmann; it was approved by the responsible ethics committees following the Declaration of Helsinki.

### Participants

Participants are 140 community dwelling physically inactive healthy adults aged 50–70 years from Barcelona. Inclusion and exclusion criteria are detailed in Table 1. Multiple strategies are applied to recruit participants: distribution of posters and flyers, publication of press releases in local media (newspapers, radio, and TV), presentations in local community organizations, list of patients of general physicians and volunteers from previous studies. Participants are enrolled in primary care centers and can voluntarily withdraw from the project at any time.



## Assessment

Potential participants are screened by phone and an on-site personal interview; if eligible, informed written consent is obtained. Assessments are conducted in a clinical environment and organized into three appointments that take place at baseline -within 2 weeks prior to the start of the intervention- and again at 3 months -within 2 weeks after the completion of the intervention- (Table 2). (1) Medical assessment (30 min): review of medical history and current health status including cardiovascular risk factors and blood extraction between 8 and 9:30 AM following an overnight fast. (2) Cognitive assessment and physical status (2.5 h): administration of a battery of neuropsychological tests, psychological health, subjective performance, daily activities and PA questionnaires and a treadmill fitness test. In order to control the effects of acute exercise, participants are advised not to exercise prior to all appointments and cognitive tests are conducted before the CRF test. (3) Magnetic Resonance Imaging (MRI) scans (45 min): administration of a neuroimaging protocol to acquire structural and functional data of the brain. All assessments are carried out in two primary care centers except MRI scans that are performed in the Hospital Germans Trias i Pujol. All subjects receive an actimeter the first and last week of intervention to track their daily activity and determine if participants meet the intervention protocol. The same team of psychologists, which administers cognitive tests, and nurses, who collect general health data, follow the protocol in all the centers.

## Randomization

Participants are randomly assigned to the groups stratified by sex, age, and education. The allocation sequence consists of a random list of these variables all combined and was generated by a statistician. The intervention staff is responsible for the allocation and informs participants at the first intervention visit. Assessors are blinded to the sequence and the group assignment of the participants. Blinding will only be broken for medical reasons.

## Intervention

The intervention consists of a 3 months program, 5 days per week in sessions of 45 min. At baseline all participants receive oral and written information about their specific intervention, an actimeter with brief instructions, and a follow-up diary to monitor the intervention. They

are also asked to register hours of sleep during the first and last week of the intervention. AE and COMB groups are also trained to monitor the intensity of their activity using the Borg Rating of Perceived Exertion Scale (BRPES) (Borg, 1982) while CCT and COMB conditions are informed about the computer program. A follow-up calendar is also created to determine adherence and any interfering events. All participants receive phone calls every 2 weeks, a mid-point intervention visit after 6 weeks and a final visit (Table 2).

### Computerized Cognitive Intervention (CCT):

The intervention program consists of a set of multi-domain cognitive tasks targeting executive function, visual and verbal memory and sustained, divided and selective attention using a computerized telerehabilitation platform called Guttmann NeuroPersonal Trainer® (GNPT®, Spain; Solana et al., 2014; Solana et al., 2015). The cognitive functions trained are assessed with the battery of neuropsychological tests. However, the specific training tasks differ from the task performed in the assessment. GNPT includes a variety of exercises designed by neuropsychologist based on cognitive paradigms. The GNPT platform calculates an individual profile based on age, educational level and the results of the neuropsychological assessment. The demand of the tasks is adjusted according to the performance of previous activities, which allows the software to design a new activity plan adapted to the participant level in each cognitive domain. Training is done individually at home for 45 min per session. Participants without access to a personal computer or Internet can perform the intervention in the health care center. The software records the numbers of sessions and performance in activities automatically.

### Aerobic Exercise (AE):

The training program is based on international guidelines of physical exercise (World Health Organization [WHO], 2010). Participants are instructed to walk briskly in one continuous bout (45 min for 5 days, 225 min per week); intensity and duration are initiated in a stepwise manner in order to reduce the possibility of injury. The first week they must walk 30 min at 9–10 on the BRPES (Borg, 1982) considered light intensity. Time is increased to 45 min with the same intensity during the second week. During the rest of the program (10 weeks), they

maintain the 45 min and increase the intensity of the activity to a moderate-high effort that corresponds with 12–14 in the same scale. Subjects are trained to use the BRPES (Borg, 1982) and to record this intensity and frequency of activity in a diary.

#### Combined Training (COMB):

This group receives both the CCT and the AE intervention. They follow the same previously described instructions for each condition. Participants can organize both tasks at their convenience, always applied in a single continuous bout of 45 min each at any moment of the day. This results in 90 min of daily activity, 5 times per week. We did not set any restriction about the order of the tasks during the day or time-point at which they had to be applied.

#### Control group:

Participants in the control group are on the waiting list for 3 months and are asked to keep their normal lifestyle. Once the control condition is finished, they have the option to start one of the interventions (CCT, AE, or COMB). Data of this optional activity will not be included in the trial as they are not considered participants during this period.

#### Safety Considerations

In order to anticipate, prevent and answer medical or personal issues of the participants, several considerations will be taken into account. First, all the assessments are reviewed by the corresponding health professional before randomization to ensure safety during the intervention. Abnormalities identified are reported and these participants are rerouted to the corresponding healthcare service. Participants receive reports of all the assessments. Instructions for each intervention include healthy advice to prevent injuries. Participants can also contact the intervention staff for any problems or pain that they may experience. Adverse events occurring during the intervention are monitored in a diary and sent to a physician in case of medical incident. Participants will be excluded from the trial based on medical recommendation.

## DATA MANAGEMENT AND RESULTS

### Data Quality

A computerized database is used to collect and organize all data. Data is collected without personal identifying information using a code assigned by the assessor and researchers will only have access to this information in case of an incident. Data from all participants will be collected regardless of whether the participant withdraws from the intervention or not. Assessments, individual reports and databases will be double-checked. We will follow Data Quality Assessment Checklist and Recommended Procedures (DQA; USAID, 2014) that assesses a variety of dimensions as validity, reliability, timeliness, precision and integrity. Regarding interventions parameters, we will assess the coherence between personal diaries, phone-call follow-ups and actimeter. We will analyze if compliance is related to expected physical changes. In addition, if we identify any issues, we will inform and apply any required statistical procedures to control them.

### Outcomes

#### Primary Outcomes:

To address the primary hypothesis, an extensive neuropsychological battery was designed by Projecte Moviment. Each test has been selected for its psychometric qualities and high relevance in the area of study. These tests provide measures of multiple functions: executive functions, visuospatial abilities, memory, language, attention and processing speed. We will calculate z-score composites from normalized raw data for each cognitive domain and a global cognitive function score as a sum of all domains (Table 3).

#### Secondary Outcomes:

Several domains are assessed to test secondary hypotheses. Main outcomes and measures are described in Table 4.

### *Cognitive decline screening*

Montreal Cognitive Assessment 5 min (Wong et al., 2015) and Mini-Mental State Examination (Blesa et al., 2001) assess global cognitive function as relevant markers of cognitive decline.

### *Psychological health and daily activity*

Questionnaires ask for depressive symptoms and emotional status, sleep quality and subjective performance in daily activities. These outcomes will test the potential effect of the interventions to enhance perceived psychological status and functionality which may be related to cognitive effects and other secondary outcomes.

### *Aerobic fitness*

CRF is assessed by the Rockport 1 mile walk test. Participants are instructed to walk on a treadmill for 1 mile adjusting their speed in order to be as fast as possible without running (Technogym®, Italy). Maximal aerobic capacity ( $VO_{2max}$ ) will be estimated with the linear regression reported by Kline et al. (1987). CRF estimation is a well-known measure of cardiovascular health. We expect to describe the relationship between CRF and the physiological blood measures as well as how change in CRF relate to brain and cognitive outcomes.

### *Physical activity*

Information about energy expenditure of PA performed during the last month is obtained by the Reduced Minnesota leisure time PA questionnaire (Ruiz et al., 2012). Polar Loop® actimeter (Polar Electro, NY, United States) registers daily PA (hours, steps, km, kcal) and sleeping (hours, %) parameters. Energy expenditure is the very first consequence of exercising. We aim to identify if baseline energy expenditure is related to baseline CRF and describe how the change in energy expenditure is related to physiological molecular correlates, CRF and to brain and cognitive outcomes.

### *Health status*

A nurse registers demographic data, blood pressure, anthropometrics measurements, and cardiovascular risk factors. Demographic data will allow us to control the influence of individual variables. We expect that weight loss could be related to the physiological blood

markers and to primary outcomes or other secondary outcomes. The reduction of cardiovascular risk factors is an indirect measure of better cardiovascular health that has been related to exercise.

### *Blood-sample data*

Hemogram, biochemical parameters, and lipidic profile will be quantified in a common blood test. Cortisol will be analyzed in plasma and genetic biomarkers in APOE (SNPs rs429358 and rs7412) and BDNF (rs6265) genes will be determined in the buffy coat fraction. Finally, a set of 105 cytokines will be studied semi-quantitatively with The Proteome Profiler Human™ XL Cytokine Array (R&D Systems, MN, United States). Biomarkers with relevant differences within and between groups will be analyzed quantitatively using an ELISA immunoassay method. We have chosen relevant genetic variables and physiological molecular markers that have been related to exercise interventions. We expect to detect changes at 3 months and describe any type of relationship with cognitive outcomes.

### *Neuroimaging*

Magnetic Resonance Imaging will be obtained in a Siemens Magnetom Verio Symo MR B17 (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). The protocol includes: (1) T1-weighted multi-planar reformat sequence (voxel: 0.9 x 0.9 x 0.9 mm, TR/TE: 1900/2.73 ms, slices: 192; thickness: 0.9 mm); (2) T2-weighted turbo spin-echo sequence (voxel: 0.7 x 0.5 x 3 mm, TR/TE: 6000/74 ms, slices: 35, thickness: 3 mm); (3) T2-weighted turbo inversion recovery magnitude (voxel: 1 x 0.8 x 3 mm, TR/TE: 9000/99 ms, slices: 44, thickness: 3 mm); (4) Susceptibility-weighted imaging with T2 – f13d sequence (TR/TE: 28/20 ms, slices: 88); (5) Resting state imaging with a gradient echo planar imaging sequence (TR/TE: 2000/25 ms, slices: 39, thickness: 3 mm, volumes: 240); (6) Diffusion tensor imaging, echo planar imaging (voxel: 2 x 2 x 2 mm, TR/TE: 10200/89 ms, 64 directions, 1 acquisition). On one side, structural and functional brain outcomes may help identify the molecular changes that are related to changes in brain volume, microstructure and connectivity between groups. On the other, we aim to identify if changes in the MRI outcomes are associated with cognitive changes.

Other parameters from the follow-up such as adherence and type of adverse events will be described.

## Analyses

### Power Analysis:

The sample size was determined considering previous studies (Erickson et al., 2011) and the effect size and the standard error of cardiovascular interventions on all cognitive tasks reported in a previous meta-analytic study (Colcombe and Kramer, 2003). We also considered the following assumptions: bilateral contrasts and an effect size of 0.4 using the Tukey–Kramer multiple comparison test at 0.05 significance level with a common standard deviation within a group of 0.3. In order to have at least 80% statistical power to answer the 3 primary aims of the project, we need 18 subjects in the control group and 36 for CCT, AE, and COMB groups, respectively. Assuming 10% of lost to follow up (Rahe et al., 2015), we need a total sample size of 139 subjects (control group  $n = 19$ , intervention groups  $n = 40$ ). Sample power has been computed using PASS 14 Power Analysis and Sample Size Software.

### Statistical analyses:

Addressing the primary objective, statistical procedures will be performed with IBM SPSS Statistics 24 and R Environment. The distribution of raw scores will be examined in order to assess data quality (i.e., outliers, skewness) and we will obtain simple  $z$ -scores for all cognitive tests. Five primary domains will be calculated by adding  $z$ -scores – executive function, memory, language, attention-speed, and visuospatial function – which will be split into nine secondary domains in order to assess specific changes within each domain – inhibition, fluency, working memory, verbal memory, visual memory, language, attention, speed and visuospatial function (see Table 3). Domains will be based on the literature (Strauss and Spreen, 1998; Lezak et al., 2012) given the fact that a principle component analysis would not be appropriate for our sample size.

In order to test our primary hypotheses, we will conduct an intention-to-treat (ITT) analysis considering data from all randomized participants, including those that complete and drop-out, in order to prevent attrition bias. An adequate method of imputation will be applied and informed. Parametric or non-parametric tests will be chosen regarding the fitting of data to statistical requirements of the tests and we will follow a coherent pipeline to explore variance:

(a) comparison of baseline values between groups to identify potential variables to adjust further analyses; (b) comparison of variables at different time-points for each group to identify the independent effect of each condition; (c) identification of significant cross-time correlations in order to determine whether it is necessary to control for baseline measures; (d) interaction between conditions and time-points to compare interventions. Sex, age, and years of education will be considered covariates beforehand and a twotailed  $p$ -value  $< 0.05$  will be set as the significant threshold and the corresponding correction for multiple comparisons will be applied. In a second phase, we will define a perprotocol (PP) sample including only subjects that finished the intervention with at least 80% adherence and we will reproduce the same pipeline. In case of high disparity between ITT and PP results, we will analyze potential variables related to that discrepancy.

We will analyze our secondary hypotheses following the same pipeline in the per-protocol sample to guarantee that we will be studying the effects of the intervention on the previously described outcomes. We will examine potential mediator effects through relationships between primary and secondary outcomes accounting for the intervention condition using adequate correlational methods and linear mixed models. Structural neuroimaging data will be first processed studying whole brain, hippocampus and frontal lobe volumes and White matter microstructure. In a second phase, connectivity and white matter lesions will be analyzed. Data will be published in several papers where detailed procedures and software packages will be described.

## DISCUSSION

Healthy aging is a current social challenge. Lifestyle behaviors such as cognitive training and exercise have a positive impact on health, brain and cognition with the possibility of greater benefits when they are combined. Despite this evidence, there are still many questions remaining unanswered. Questions about the type of activity, length, frequency, duration, and intensity required to observe a cognitive effect, the potential individual predictors of response to the intervention, the relationship between physiological molecular correlates, and structural and functional brain changes and cognitive and psychological benefits remain unclear. Projecte

Moviment is a multi-domain intervention trial based on prior evidence that aims to understand the effects of CCT, AE, and COMB on cognitive and psychological outcomes compared to a passive control group and determine related biological correlates as well as significant predictors of their effect. We aim to describe what type of change these specific interventions may produce on biological, cognitive and psychological outcomes at 3 months. These results may support the literature that is currently examining the timeline of the effects of these interventions (Stimpson et al., 2018; Cabral et al., 2019) on cognition and trying to identify potential related modifiers (Barha et al., 2017; Northey et al., 2017). We expect to find changes in physiological molecular correlates as well as structural and functional brain outcomes within each intervention group and determine how they differ across groups. Those changes may be related to potential cognitive and psychological improvements depending on adherence, characteristics of the intervention and other individual variables.

Projecte Moviment aims to overcome some of the limitations underlined in relevant reviews (Daskalopoulou et al., 2017; Carrion et al., 2018). First, we examine several cognitive domains and multiple dimensions of health collecting information at different levels of measure. This fact will allow us to examine the effect on different cognitive domains. We will be able to identify other related variables that may explain the results and differences between groups at a molecular level. To our knowledge, it is one of the first trials to propose a highfrequency program, 5 days per week for 3 months in an ecological environment. We chose a short period of time, used in other trials (Pereira et al., 2007; Renaud et al., 2010; Maass et al., 2015; Cabral et al., 2019), but with a higher frequency to examine if we can observe the same or greater biological changes and equivalent or greater related cognitive improvements. A homebased non-reimbursed participation may help us to determine if adherence patterns and effects are like center-based rewarded interventions which might be helpful for clinical guidelines. We will also control the influence of many demographic variables through the eligibility criteria of the sample and age and sex balanced groups.

Nevertheless, we are aware of the limitations of the current study. Highly demanding home-based interventions during a short period of time may result in low adherence and an insufficient amount to test our hypotheses about effects on cognition. Intention to treat and

per protocol analyses will help us to describe discrepancies and control attendance. We are also collecting data at a molecular, structural and behavioral level in order to identify the effect of the intervention at multiple biological and behavioral levels. Despite the short duration, Stimpson et al. (2018) proposed a timeline of the effects of exercise intervention with changes in the blood and brain parameters within 3 months. In addition, literature suggested that middleage adults and healthy participants may lead to null results (Erickson et al., 2014; Young et al., 2015). We believe that replication and deeper examination and understanding of discrepancies is needed. These and future limitations, will be considered when analyzing, interpreting and publishing all results.

Projecte Moviment aims to report results through at least 6 publications in peer-reviewed journals without restrictions to positive or negative results. Conclusions will also be presented in oral communications and posters at national and international conferences. We will inform participants and the general community through educative releases. Projecte Moviment aims to reach health professionals to support the translation of the results of the current study into clinical practice. Future research will also include a large study of gene expression and metabolites in this sample following big data analytic strategies under the concept of omics to provide a deeper understanding of the biological mechanisms related to these interventions.

#### **ETHICS STATEMENT**

This study was carried out in accordance with the recommendations of SPIRIT Guidelines with written informed consent from all subjects. All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the Bioethics Commission of the University of Barcelona (IRB00003099) and Clinical Research Ethics Committee of IDIAP Jordi Gol (P16/181).

#### **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

MM conceptualized the study and contributed to the study design and implementation as Principal Investigator. PT-M and KE made substantial contributions to the design and content of the trial. MV, MTA, RF, GP, RD-A, JS-R, CC, AP, GG, JM, and SD contributed to the

design of the trial from their area of expertise. JT, AG-M, MH-P, and MTA collaborated in the implementation of specific procedures. AC-S, FR-C, and NL-V contributed to the design, implementation, and writing of the protocol. All authors reviewed the manuscript and provided the final approval for the manuscript.

## FUNDING

Projecte Moviment is a project funded by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness under two grants: Neuroplasticity in the adulthood: physical exercise and cognitive training (PSI2013-47724-P) and Integrative omics study on the neurobiological effects of physical activity and cognitive stimulation (PSI2016-77475-R). It has also been rewarded with three pre-doctoral fellowships (FPU014/01460, FI-2016, and FI-2018).

## ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the agreement with Technogym to use their treadmill and Gràfiques Llopis, S.A., for their support on the image design of the project.

## REFERENCES

- Anderson-Hanley, C., Arciero, P. J., Brickman, A. M., Nimon, J. P., Okuma, N., Westen, S. C., et al. (2012). Exergaming and older adult cognition: a cluster randomized clinical trial. *Am. J. Prev. Med.* *42*, 109–119. doi: 10.1016/j.amepre.2011.10.016
- Angevaren, M., Vanhees, L., Wendel-Vos, W., Verhaar, H. J., Aufdemkampe, G., Aleman, A., et al. (2007). Intensity, but not duration, of physical activities is related to cognitive function. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* *14*, 825–830. doi: 10.1097/hjr.0b013e3282ef995b
- Bahar-Fuchs, A., Webb, S., Bartsch, L., Clare, L., Rebok, G., Cherbuin, N., et al. (2017). Tailored and adaptive computerized cognitive training in older adults at risk for dementia: a randomized controlled trial. *J. Alzheimers Dis.* *60*, 889–911. doi: 10.3233/jad-170404
- Bamidis, P. D., Vivas, A. B., Styliadis, C., Frantzidis, C., Klados, M., Schlee, W., et al. (2014). A review of physical and cognitive interventions in aging. *Neurosci. Biobehav. Rev.* *44*, 206–220. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.019
- Baniqued, P. L., Gallen, C. L., Voss, M. W., Burzynska, A. Z., Wong, C. N., Cooke, G. E., et al. (2018). Brain network modularity predicts exercise-related executive function gains in older adults. *Front. Aging Neurosci.* *9*:426. doi: 10.3389/fnagi.2017.00426
- Barban, F., Annicchiarico, R., Pantelopoulos, S., Federici, A., Perri, R., Fadda, L., et al. (2016). Protecting cognition from aging and Alzheimer's disease: a computerized cognitive training combined with reminiscence therapy. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* *31*, 340–348. doi: 10.1002/gps.4328

Barcelos, N., Shah, N., Cohen, K., Hogan, M. J., Mulkerrin, E., Arciero, P. J., et al. (2015). Aerobic and cognitive exercise (ACE) pilot study for older adults: executive function improves with cognitive challenge while exergaming. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* *21*, 768–779. doi: 10.1017/S1355617715001083

Barha, C. K., Davis, J. C., Falck, R. S., Nagamatsu, L. S., and Liu-Ambrose, T. (2017). Sex differences in exercise efficacy to improve cognition: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in older humans. *Front. Neuroendocrinol.* *46*:71–85. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.04.002

Barha, C. K., and Liu-Ambrose, T. (2018). Exercise and the aging brain: considerations for sex differences. *Brain Plasticity* *4*, 53–63. doi: 10.3233/BPL-180067

Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., et al. (2001). Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia* *39*, 1150–1157. doi: 10.1016/s0028-3932(01) 00055-0

Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* *14*, 377–381.

Brasure, M., Desai, P., Davila, H., Nelson, V. A., Calvert, C., Jutkowitz, E., et al. (2017). Physical activity interventions in preventing cognitive decline and Alzheimer-type dementia. *Ann. Intern. Med.* *168*, 30–38. doi: 10.7326/M17-1528

Cabral, D. F., Rice, J., Morris, T. P., Rundek, T., Pascual-Leone, A., and Gomes-Osman, J. (2019). Exercise for brain health: an investigation into the underlying mechanisms guided by dose. *Neurotherapeutics* [Epub ahead of print].

Carrion, C., Folkvord, F., Anastasiadou, D., and Aymerich, M. (2018). Cognitive therapy for dementia patients: a systematic review. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* *46*, 1–26. doi: 10.1159/000490851

Caspersen, C. J., Powell, K. E., and Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* *100*, 126–131.

Chodzko-Zajko, W. J., Proctor, D. N., Fiatarone Singh, M. A., Minson, C. T., Nigg, C. R., Salem, G. J., et al. (2009). Exercise and physical activity for older adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* *41*, 1510–1530.

Colcombe, S., and Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol. Sci.* *14*, 125–130. doi: 10.1111/1467-9280.t01-1-01430

Cotman, C. W., Berchtold, N. C., and Christie, L.-A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.* *30*, 464–472. doi: 10.1016/j.tins.2007.06.011

Cox, E. P., O'Dwyer, N., Cook, R., Vetter, M., Cheng, H. L., Rooney, K., et al. (2016). Relationship between physical activity and cognitive function in apparently healthy young to middle-aged adults: a systematic review. *J. Sci. Med. Sport* *19*, 616–628. doi: 10.1016/j.jsams.2015.09.003

Curlik, D. M., and Shors, T. J. (2013). Training your brain: do mental and physical (MAP) training enhance cognition through the process of neurogenesis in the hippocampus? *Neuropharmacology* *64*, 506–514. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.07.027

Daskalopoulou, C., Stubbs, B., Kralj, C., Koukounari, A., Prince, M., and Prina, A. M. (2017). Physical activity and healthy ageing: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res. Rev.* *38*, 6–17. doi: 10.1016/j.arr.2017.06.003

De Marco, M., Meneghello, F., Duzzi, D., Rigon, J., Pilosio, C., and Venneri, A. (2016). Cognitive stimulation of the default-mode network modulates functional connectivity in healthy aging. *Brain Res. Bull.* *121*, 26–41. doi: 10.1016/j.brainresbull.2015.12.001

- DiLorenzo, T. M., Bargman, E. P., Stucky-Ropp, R., Brassington, G. S., Frensch, P. A., and LaFontaine, T. (1999). Long-Term Effects of aerobic exercise on psychological outcomes. *Prev. Med.* 28, 75–85. doi: 10.1006/pmed.1998.0385
- Eggenberger, P., Schumacher, V., Angst, M., Theill, N., and de Bruin, E. D. (2015). Does multicomponent physical exercise with simultaneous cognitive training boost cognitive performance in older adults? A 6-month randomized controlled trial with a 1-year follow-up. *Clin. Interv. aging* 10, 1335–1349. doi: 10.2147/CIA.S87732
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., et al. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108, 3017–3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108
- Erickson, K. I., Colcombe, S. J., Elavsky, S., McAuley, E., Korol, D. L., Scalf, P. E., et al. (2007). Interactive effects of fitness and hormone treatment on brain health in postmenopausal women. *Neurobiol. Aging* 28, 179–185. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.11.016
- Erickson, K. I., Leckie, R. L., and Weinstein, A. M. (2014). Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiol. Aging* 35, S20–S28. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.034
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., et al. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus* 19, 1030–1039. doi: 10.1002/hipo.20547
- Etnier, J. L., Caselli, R. J., Reiman, E. M., Alexander, G. E., Sibley, B. A., Tessier, D., et al. (2007). Cognitive performance in older women relative to ApoE- $\epsilon$ 4 genotype and aerobic fitness. *Med. Sci. Sports Exerc.* 39, 199–207. doi: 10.1249/01.mss.0000239399.85955.5e
- Etnier, J. L., Nowell, P. M., Landers, D. M., and Sibley, B. A. (2006). A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res. Rev.* 52, 119–130. doi: 10.1016/j.brainresrev.2006.01.002
- Etnier, J. R., Salazar, W., Landers, D. M., Petruzzello, S. J., Han, M., and Nowell, P. (1997). The influence of physical fitness and exercise upon cognitive functioning: a meta-analysis. *J. Sport Exerc. Psychol.* 19, 249–277. doi: 10.1123/jsep.19.3.249
- Fabel, K., Wolf, S., Ehninger, D., Babu, H., Galicia, P., and Kempermann, G. (2009). Additive effects of physical exercise and environmental enrichment on adult hippocampal neurogenesis in mice. *Front. Neurosci.* 3:2. doi: 10.3389/neuro.22.002.2009
- Fabre, C., Chamari, K., Mucci, P., Masse-Biron, J., and Prefaut, C. (2002). Improvement of cognitive function by mental and/or individualized aerobic training in healthy elderly subjects. *Int. J. Sports Med.* 23, 415–421. doi: 10.1055/s-2002-33735
- Fissler, P., Küster, O., Schlee, W., and Kolassa, I. T. (2013). Novelty interventions to enhance broad cognitive abilities and prevent dementia: synergistic approaches for the facilitation of positive plastic change. *Prog. Brain Res.* 207, 403–434. doi: 10.1016/B978-0-444-63327-9.00017-5
- Gates, N., and Valenzuela, M. (2010). Cognitive exercise and its role in cognitive function in older adults. *Curr. Psychiatry Rep.* 12, 20–27. doi: 10.1007/s11920-009-0085-y
- Gates, N. J., Rutjes, A. W., Di Nisio, M., Karim, S., Chong, L. Y., March, E., et al. (2019). Computerised cognitive training for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in late life. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3:CD012278. doi: 10.1002/14651858.CD012277.pub2
- Golden, C. J. (2001). *Stroop. Test de Colores y Palabras*, 3a Edición. Madrid: TEAEdiciones.
- Goodglass, H., Kaplan, E., and Barresi, B. (2001). *Test de Boston Para el Diagnóstico de la Afasia*. 3a Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Gordon, B. A., Rykhlevskaia, E. I., Brumback, C. R., Lee, Y., Elavsky, S., Konopack, J. F., et al. (2008). Neuroanatomical correlates of aging, cardiopulmonary fitness level and education. *Psychophysiology* 45, 825–838. doi: 10.1111/j.1469-8986.2008.00676.x
- Guiney, H., and Machado, L. (2012). Benefits of regular aerobic exercise for executive functioning in healthy populations. *Psychon. Bull. Rev.* 20, 73–86. doi: 10.3758/s13423-012-0345-4
- Hall, C. B., Lipton, R. B., Sliwinski, M., Katz, M. J., Derby, C. A., and Verghese, J. (2009). Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia. *Neurology* 73, 356–361. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b04ae3
- Harada, C. N., Love, M. C. N., and Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clin. Geriatr. Med.* 29, 737–752. doi: 10.1016/j.cger.2013.07.002
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior; a Neuropsychological Theory*. New York, NY: John Wiley if Sons, Inc, 62–78.
- Jolles, D. D., van Buchem, M. A., Crone, E. A., and Rombouts, S. A. (2013). Functional brain connectivity at rest changes after working memory training. *Hum. Brain Mapp.* 34, 396–406. doi: 10.1002/hbm.21444
- Karr, J. E., Areshenkoff, C. N., Rast, P., and Garcia-Barrera, M. A. (2014). An empirical comparison of the therapeutic benefits of physical exercise and cognitive training on the executive functions of older adults: a meta-analysis of controlled trials. *Neuropsychology* 28, 829–845. doi: 10.1037/neu0000101
- Kawagoe, T., Onoda, K., and Yamaguchi, S. (2017). Associations among executive function, cardiorespiratory fitness and brain network properties in older adults. *Sci. Rep.* 7:40107. doi: 10.1038/srep40107
- Kelly, M. E., Loughrey, D., Lawlor, B. A., Robertson, I. H., Walsh, C., and Brennan, S. (2014). The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 16, 12–31. doi: 10.1016/j.arr.2014.05.002
- Kim, H., Chey, J., and Lee, S. (2017). Effects of multicomponent training of cognitive control on cognitive function and brain activation in older adults. *Neurosci. Res.* 124, 8–15. doi: 10.1016/j.neures.2017.05.004
- Kline, C. J., Porcari, J. P., Hintermeister, R., Freedson, P. S., Ward, A., McCarron, R. F., et al. (1987). Estimation of from a one-mile track walk, gender, age and body weight. *Med. Sports Exerc.* 19, 253–259.
- Klingberg, T. (2010). Training and plasticity of working memory. *Trends Cogn. Sci.* 14, 317–324. doi: 10.1016/j.tics.2010.05.002
- Kraft, E. (2012). Cognitive function, physical activity, and aging: possible biological links and implications for multimodal interventions. *Aging Neuropsychol. Cogn.* 19, 248–263. doi: 10.1080/13825585.2011.645010
- Kueider, A. M., Parisi, J. M., Gross, A. L., and Rebok, G. W. (2012). Computerized cognitive training with older adults: a systematic review. *PLoS One* 7:e40588. doi: 10.1371/journal.pone.0040588

- Lampit, A., Hallock, H., and Valenzuela, M. (2014). Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and metaanalysis of effect modifiers. *PLoS Med.* 11:e1001756. doi: 10.1371/journal.pmed.1001756
- Lauenroth, A., Ioannidis, A. E., and Teichmann, B. (2016). Influence of combined physical and cognitive training on cognition: a systematic review. *BMC Geriatr.* 16:141. doi: 10.1186/s12877-016-0315-1
- Law, L. L., Barnett, F., Yau, M. K., and Gray, M. A. (2014). Effects of combined cognitive and exercise interventions on cognition in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res. Rev.* 15, 61–75. doi: 10.1016/j.arr.2014.02.008
- Legault, C., Jennings, J. M., Katula, J. A., Dagenbach, D., Gaussoin, S. A., Sink, K. M., et al. (2011). Designing clinical trials for assessing the effects of cognitive training and physical activity interventions on cognitive outcomes: the seniors health and activity research program pilot (SHARP-P) study, a randomized controlled trial. *BMC Geriatr.* 11:27. doi: 10.1186/1471-2318-11-27
- León, J., Ureña, A., Bolaños, M. J., Bilbao, A., and Oña, A. (2015). A combination of physical and cognitive exercise improves reaction time in persons 61–84 years old. *J. Aging Phys. Act.* 23, 72–77. doi: 10.1123/japa.2012-0313
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., and Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*, 5th Edition. New York, NY: Oxford University Press.
- Li, R., Zhu, X., Yin, S., Niu, Y., Zheng, Z., Huang, X., et al. (2014). Multimodal intervention in older adults improves resting-state functional connectivity between the medial prefrontal cortex and medial temporal lobe. *Front. Aging Neurosci.* 6:39. doi: 10.3389/fnagi.2014.00039
- Linde, K., and Alfermann, D. (2014). Single versus combined cognitive and physical activity effects on fluid cognitive abilities of healthy older adults: a 4-month randomized controlled trial with follow-up. *J. Aging Phys. Act.* 22, 302–313. doi: 10.1123/japa.2012-0149
- Lisanne, F., Davis, J. C., Barha, C. K., and Liu-Ambrose, T. (2017). Effects of computerized cognitive training on neuroimaging outcomes in older adults: a systematic review. *BMC Geriatr.* 17:139. doi: 10.1186/s12877-017-0529-x
- Lü, J., Fu, W., and Liu, Y. (2016). Physical activity and cognitive function among older adults in China: a systematic review. *J. Sport Health Sci.* 5, 287–296. doi: 10.1016/j.jshs.2016.07.003
- Maass, A., Düzel, S., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., et al. (2015). Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Mol. Psychiatry* 20, 585–593. doi: 10.1038/mp.2014.114
- Mann, S., Beedie, C., and Jimenez, A. (2013). Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports Med.* 44, 211–221. doi: 10.1007/s40279-013-0110-5
- Marqués, N. O., Caro, I. A., Valiente, J. M. U., and Rodríguez, S. M. (2013). Normative data for a Spanish version of the rey auditory-verbal learning test in older people. *Span. J. Psychol.* 16:E60. doi: 10.1017/sjp.2013.63
- Martínez, J., Onís, M. C., Dueñas, R., Albert, C., Aguado, C., and Luque, R. (2002). Versión española del cuestionario de yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *Medifam* 12, 620–630.
- Morales, J. G., González-Montalvo, J. I., Del, T. S. Q., and Bermejo, F. P. (1992). Validation of the S-IQCODE: the Spanish version of the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly. *Arch. Neurobiol.* 55, 262–266.
- Northey, J. M., Cherbuin, N., Pumpa, K. L., Smee, D. J., and Rattray, B. (2017). Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 52, 154–160. doi: 10.1136/bjsports-2016-096587
- Olson, A. K., Eadie, B. D., Ernst, C., and Christie, B. R. (2006). Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. *Hippocampus* 16, 250–260. doi: 10.1002/hipo.20157
- Oswald, W. D., Gunzelmann, T., Rupprecht, R., and Hagen, B. (2006). Differential effects of single versus combined cognitive and physical training with older adults: the SimA study in a 5-year perspective. *Eur. J. Ageing* 3:179. doi: 10.1007/s10433-006-0035-z
- Paterson, D. H., and Warburton, D. E. (2010). Physical activity and functional limitations in older adults: a systematic review related to Canada's physical activity guidelines. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* 7:38. doi: 10.1186/1479-5868-7-38
- Patterson, S. L., Abel, T., Deuel, T. A., Martin, K. C., Rose, J. C., and Kandel, E. R. (1996). Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron* 16, 1137–1145. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80140-3
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., et al. (2009). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 24, 395–411. doi: 10.1093/arclin/acp042
- Penedo, F. J., and Dahn, J. R. (2005). Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Curr. Opin. Psychiatry* 18, 189–193. doi: 10.1097/00001504-200503000-00013
- Pereira, A. C., Huddleston, D. E., Brickman, A. M., Sosunov, A. A., Hen, R., McKhann, G. M., et al. (2007). An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 5638–5643.
- Pieramico, V., Esposito, R., Sensi, F., Cilli, F., Mantini, D., Mattei, P. A., et al. (2012). Combination training in aging individuals modifies functional connectivity and cognition, and is potentially affected by dopamine-related genes. *PLoS One* 7:e43901. doi: 10.1371/journal.pone.0043901
- Rahe, J., Becker, J., Fink, G. R., Kessler, J., Kukolja, J., Rahn, A., et al. (2015). Cognitive training with and without additional physical activity in healthy older adults: cognitive effects, neurobiological mechanisms, and prediction of training success. *Front. Aging Neurosci.* 7:187. doi: 10.3389/fnagi.2015.00187
- Renaud, M., Maquestiaux, F., Joncas, S., Kergoat, M. J., and Bherer, L. (2010). Effects of three months of aerobic training on response preparation in older adults. *Front. Aging Neurosci.* 2:148. doi: 10.3389/fnagi.2010.00148
- Rey, A. (2009). *REY. Test de Copia de una Figura Compleja*. Madrid: TEA Ediciones.
- Rico, A. R., and Fernández, J. M. (1997). Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburg. *Vigilia-Sueño* 9, 81–94.



- Rosano, C., Venkatraman, V. K., Guralnik, J., Newman, A. B., Glynn, N. W., Launer, L., et al. (2010). Psychomotor speed and functional brain MRI 2 years after completing a physical activity treatment. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 65, 639–647. doi: 10.1093/gerona/glq038
- Ruiz, A. C., Pera, G., Baena, J. D., Mundet, X. T., Alzamora, T. S., Elosua, R., et al. (2012). Validation of a Spanish short version of the minnesota leisure time physical activity questionnaire (VREM). *Rev. Esp. Salud Publica.* 86, 495–508. doi: 10.4321/S1135-57272012000500004
- Sáez de Asteasu, M. L., Martínez-Velilla, N., Zambom-Ferraresi, F., Casas-Herrero, Á, and Izquierdo, M. (2017). Role of physical exercise on cognitive function in healthy older adults: a systematic review of randomized clinical trials. *Ageing Res. Rev.* 37, 117–134. doi: 10.1016/j.arr.2017.05.007
- Sallam, N., and Laher, I. (2016). Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016:7239639.
- Scherder, E., Scherder, R., Verburgh, L., Königs, M., Blom, M., Kramer, A. F., et al. (2014). Executive functions of sedentary elderly may benefit from walking: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 22, 782–791. doi: 10.1016/j.jagp.2012.12.026
- Schmidt, M. (1996). *Rey Auditory Verbal Learning Test: A Handbook*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Schmidt-Kassow, M., Deusser, M., Thiel, C., Otterbein, S., Montag, C., Reuter, M., et al. (2013). Physical exercise during encoding improves vocabulary learning in young female adults: a neuroendocrinological study. *PLoS One* 8:e64172. doi: 10.1371/journal.pone.0064172
- Sexton, C. E., Betts, J. F., Demnitz, N., Dawes, H., Ebmeier, K. P., and Johansen- Berg, H. (2016). A systematic review of MRI studies examining the relationship between physical fitness and activity and the white matter of the ageing brain. *NeuroImage* 131, 81–90. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.071
- Shah, T., Verdile, G., Sohrabi, H., Campbell, A., Putland, E., Cheetham, C., et al. (2014). A combination of physical activity and computerized brain training improves verbal memory and increases cerebral glucose metabolism in the elderly. *Transl. Psychiatry* 4:e487. doi: 10.1038/tp.2014.122
- Shao, Y. K., Mang, J., Li, P. L., Wang, J., Deng, T., and Xu, Z. X. (2015). Computerbased cognitive programs for improvement of memory, processing speed and executive function during age-related cognitive decline: a meta-analysis. *PLoS One* 10:e0130831. doi: 10.1371/journal.pone.0130831
- Shatil, E. (2013). Does combined cognitive training and physical activity training enhance cognitive abilities more than either alone? A four-condition randomized controlled trial among healthy older adults. *Front. Aging Neurosci.* 5:8. doi: 10.3389/fnagi.2013.00008
- Smith, J. C., Nielson, K. A., Woodard, J. L., Seidenberg, M., Durgerian, S., Antuono, P., et al. (2011). Interactive effects of physical activity and APOE-ε4 on BOLD semantic memory activation in healthy elders. *NeuroImage* 54, 635–644. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.07.070
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Cooper, H., Strauman, T. A., Welsh- Bohmer, K., et al. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom. Med.* 72, 239–252. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181d14633
- Snowden, M., Steinman, L., Mochan, K., Grodstein, F., Prohaska, T. R., Thurman, D. J., et al. (2011). Effect of exercise on cognitive performance in communitydwelling older adults: review of intervention trials and recommendations for public health practice and research. *J. Am. Geriatr. Soc.* 59, 704–716. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03323.x
- Solana, J., Cáceres, C., García-Molina, A., Chausa, P., Opisso, E., Roig-Rovira, T., et al. (2014). Intelligent therapy assistant (ITA) for cognitive rehabilitation in patients with acquired brain injury. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 14:58. doi: 10.1186/1472-6947-14-58
- Solana, J., Cáceres, C., García-Molina, A., Opisso, E., Roig, T., Tormos, J. M., et al. (2015). Improving brain injury cognitive rehabilitation by personalized telerehabilitation services: guttmann neuropersonal trainer. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* 19, 124–131. doi: 10.1109/JBHI.2014.2354537
- Stern, R. A., Arruda, J. E., Hooper, C. R., Wolfner, G. D., and Morey, C. E. (1997). Visual analogue mood scales to measure internal mood state in neurologically impaired patients: description and initial validity evidence. *Apraxia* 11, 59–71. doi: 10.1080/02687039708248455
- Stimpson, N. J., Davison, G., and Javadi, A.-H. (2018). Joggin’ the noggin: towards a physiological understanding of exercise-induced cognitive benefits. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 88, 177–186. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.03.018
- Strauss, E., and Spreen, O. (1998). *A Compendium of Neuropsychological Test*, 2nd Edition. New York, NY: Oxford university press.
- Szabo, A. N., McAuley, E., Erickson, K. I., Voss, M., Prakash, R. S., Mailey, E. L., et al. (2011). Cardiorespiratory fitness, hippocampal volume, and frequency of forgetting in older adults. *Neuropsychology* 25, 545–553. doi: 10.1037/a0022733
- Taya, F., Sun, Y., Babiloni, F., Thakor, N., and Bezerianos, A. (2015). Brain enhancement through cognitive training: a new insight from brain connectome. *Front. Syst. Neurosci.* 9:44. doi: 10.3389/fnsys.2015.00044
- Theill, N., Schumacher, V., Adelsberger, R., Martin, M., and Jäncke, L. (2013). Effects of simultaneously performed cognitive and physical training in older adults. *BMC Neurosci.* 14:103. doi: 10.1186/1471-2202-14-103
- Thomas, D. M., Bouchard, C., Church, T., Slentz, C., Kraus, W. E., Redman, L. M., et al. (2012). Why do individuals not lose more weight from an exercise intervention at a defined dose? An energy balance analysis. *Obes. Rev.* 13, 835–847. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01012.x
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail making test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 19, 203–214. doi: 10.1016/s0887-6177(03)00039-8
- Trujillo, A., Feixas, G., Bados, A., García-Grau, E., Salla, M., Medina, J. C., et al. (2016). Psychometric properties of the spanish version of the clinical outcomes in routine evaluation–outcome measure. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 12, 1457–1466. doi: 10.2147/NDT.S103079
- United Nations Department of Economic Social Affairs Population Division, (2017). *World Population Prospects: The 2017 Revision*. New York, NY: UnitedNations.
- USAID, (2014). *From the American People. Methods and Processes for Conducting Data Quality*. Washington, DC: The United States Agency for International Development.
- Valenzuela, M., and Sachdev, P. (2009). Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 17, 179–187. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181953b57
- van Praag, H., Fleshner, M., Schwartz, M. W., and Mattson, M. P. (2014). Exercise, energy intake, glucose homeostasis, and the brain. *J. Neurosci.* 34, 15139–15149. doi: 10.1523/jneurosci.2814-14.2014

Verstynen, T. D., Lynch, B., Miller, D. L., Voss, M. W., Prakash, R. S., Chaddock, L., et al. (2012). Caudate nucleus volume mediates the link between cardiorespiratory fitness and cognitive flexibility in older adults. *J. Aging Res.* 2012, 1–11. doi: 10.1155/2012/939285

Wechsler, D. (2001). *WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler Para Adultos*. Madrid: TEA Ediciones.

Weinstein, A. M., Voss, M. W., Prakash, R. S., Chaddock, L., Szabo, A., White, S. M., et al. (2012). The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. *Brain Behav. Immun.* 26, 811–819. doi: 10.1016/j.bbi.2011.11.008

Wong, A., Nyenhuis, D., Black, S. E., Law, L. S., Lo, E. S., Kwan, P. W., et al. (2015). Montreal cognitive assessment 5-minute protocol is a brief, valid, reliable, and feasible cognitive screen for telephone administration. *Stroke* 46, 1059–1064. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007253

World Health Organization [WHO], (2002). *Noncommunicable Disease Prevention and Health Promotion Department. Active Ageing: A policy Framework*. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization[WHO], (2015). *World Report on Ageing and Health*. Geneva: World Health Organization.

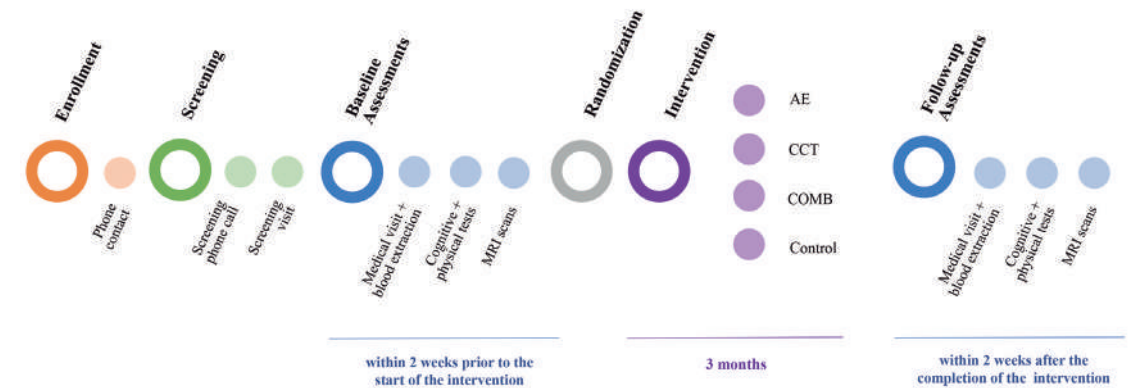
World Health Organization[WHO], (2010). *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Geneva: World Health Organization.

Young, J., Angevaren, M., Rusted, J., and Tabet, N. (2015). Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 22, CD005381.

Zhu, X., Yin, S., Lang, M., He, R., and Li, J. (2016). The more the better? A meta-analysis on effects of combined cognitive and physical intervention on cognition in healthy older adults. *Ageing Res. Rev.* 31, 67–79. doi: 10.1016/j.arr.2016.07.003

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Figures



**Figure 1. Projecte Movement study design.** CCT: computerized cognitive training; AE: aerobic exercise; COMB: combined training.

## Tables

**Table 1. Inclusion and exclusion criteria for Projecte Movement.**

| Inclusion criteria   | Exclusion criteria   |
|--|--|
| Aged 50-70 years   | Current participation in any cognitive training activity or during last 6 months >2 hours/week   |
| ≤ 120 min/week of physical activity during last 6 months                       | Diagnostic of dementia or mild cognitive impairment  |
| Mini-Mental State Examination (MMSE) ≥ 24                                      | Diagnostic of neurological disorder: stroke, epilepsy, multiple sclerosis, traumatic brain injury, brain tumor                                       |
| Montreal Cognitive Assessment 5-min (MoCA 5-min) ≥ 6                           | Diagnostic of psychiatric illness current or during last 5 years   |
| Competency in Catalan or Spanish   | Geriatric Depression Scale (GDS-15) >9   |
| Adequate visual, auditory and fine motor skills                                | Consumption of psychopharmacological drugs current or during last 5 years; or more than 5 years throughout life                                      |
| Acceptance of participation in the study and signature of the informed consent | History of drug abuse or alcoholism current or during last 5 years; or more than 5 years throughout life; >28 men and >18 woman unit of alcohol/week |
|  | History of chemotherapy  |
|  | Contraindication to magnetic resonance imaging   |

Notes: MMSE (Blesa et al., 2001); MoCA 5-min (Wong et al., 2015); GDS-15 (Martinez et al., 2002)

**Table 2. Assessments.**

|   | Enrollment & Screening |                    | Baseline Assessments<br>(within 2 weeks prior to the start of the intervention) |                              |                              | Intervention                  |                           |                             | Post-Intervention Assessments<br>(within 2 weeks after the completion of the intervention) |                                       |  |  |
|---|------------------------|--------------------|---|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------------------|--|---------------------------------------|--|--|
|   | Telephone Screening    | Visit 1: Screening | Visit 2: Baseline Assessment  | Visit 3: Baseline Assessment | Visit 4: Baseline Assessment | Visit 5: initial Intervention | Visit 6: Mid-Intervention | Visit 7: Final Intervention | Visit 8: Post-Intervention Assessment  | Visit 9: Post-Intervention Assessment | Visit 10: Post-Intervention Assessment |  |
| First review of criteria                              | X                      |                    |   |                              |                              |                               |                           |                             |  |                                       |  |  |
| Montreal Cognitive Assessment 5-min (MoCA 5-min)      | X                      |                    |   |                              |                              |                               |                           |                             |  |                                       |  |  |
| Information of study                                  | X                      | X                  |   |                              |                              |                               |                           |                             |  |                                       |  |  |
| Exhaustive review of criteria                         |                        | X                  |   |                              |                              |                               |                           |                             |  |                                       |  |  |
| Informed consent form                                 |                        | X                  |   |                              |                              |                               |                           |                             |  |                                       |  |  |
| Mini-Mental State Examination (MMSE)                  |                        | X                  |   |                              |                              |                               |                           |                             | X  |                                       |  |  |
| Geriatric Depression Scale (GDS-15)                   |                        | X                  |   |                              |                              |                               |                           |                             | X  |                                       |  |  |
| Medical history                                       |                        |                    | X   |                              |                              |                               |                           |                             |  |                                       |  |  |
| General health status                                 |                        |                    | X   |                              |                              |                               |                           |                             | X  |                                       |  |  |
| Blood extraction                                      |                        |                    | X   |                              |                              |                               |                           |                             | X  |                                       |  |  |
| Battery of neuropsychological tests                   |                        |                    |   | X                            |                              |                               |                           |                             |  | X <sup>1</sup>                        |  |  |
| Psychological health and daily activities scales      |                        |                    |   | X                            |                              |                               |                           |                             |  | X                                     |  |  |
| Physical activity questionnaire (VREM)                |                        |                    |   | X                            |                              |                               |                           |                             |  | X                                     |  |  |
| Cardiorespiratory fitness (Rockport 1-mile walk test) |                        |                    |   | X                            |                              |                               |                           |                             |  | X                                     |  |  |
| Magnetic resonance imaging                            |                        |                    |   |                              | X                            |                               |                           |                             |  |                                       | X                                      |  |
| Information about intervention                        |                        |                    |   |                              |                              | X                             |                           |                             |  |                                       |  |  |
| Follow-up adherence questions <sup>2</sup>            |                        |                    |   |                              |                              |                               | X                         | X                           |  |                                       |  |  |
| Actimeter <sup>3</sup> (Polar Loop®)                  |                        |                    |   |                              |                              | X                             |                           | X                           |  |                                       |  |  |
| Intervention follow-up diary <sup>4</sup>             |                        |                    |   |                              |                              | X                             | X                         | X                           |  |                                       |  |  |

Notes: GDS-15 (Martínez et al., 2002); MMSE (Blesa et al., 2001); MoCA 5-min (Wong et al., 2015); Rockport 1-mile walk test (Kline et al., 1987); VREM- Reduced Minnesota leisure time physical activity questionnaire (Ruiz et al., 2012).

<sup>1</sup>All tests except Vocabulary subtest. <sup>2</sup>This information is also collected in phone calls every two weeks between visits. <sup>3</sup>Participants carry the actimeter the first and last week of training. <sup>4</sup>Participants record the diary every day during the intervention.

**Table 3. Primary outcomes: variables and measures.**

|                    | Outcome/Variable                 |                                  |                          | Outcome measure                |
|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------------|
|                    | Composites 1 <sup>st</sup> Level | Composites 2 <sup>nd</sup> Level | Tests - Subtest          |                                |
| EXECUTIVE FUNCTION | Inhibition                       | Stroop - Interference            | WAIS III - Backward Span | Z score                        |
|                    |                                  |                                  | TMT - B                  | Z score                        |
|                    | Working Memory                   | Letter fluency                   | Category fluency         | Z score                        |
|                    |                                  |                                  | Fluency                  | Z score                        |
|                    | VISUOSPATIAL FUNCTION            | Visuospatial                     | ROCF - Copy Accuracy     | Z score                        |
| MEMORY             |                                  |                                  | Verbal Memory            | RAVLT - Total Learning         |
|                    | LANGUAGE                         | Language                         |                          | RAVLT - Recall II              |
| ATTENTION - SPEED  |                                  |                                  | Attention                | ROCF - Memory Accuracy         |
|                    | Speed                            | Speed                            |                          | WAIS III - Vocabulary          |
| ATTENTION - SPEED  |                                  |                                  | Attention                | BNT (15 items)                 |
|                    | ATTENTION - SPEED                | Attention                        |                          | WAIS III - Forward Span        |
| ATTENTION - SPEED  |                                  |                                  | Attention                | WAIS III - Digit Symbol Coding |
|                    | ATTENTION - SPEED                | Attention                        |                          | WAIS-III - Symbol Search       |
| ATTENTION - SPEED  |                                  |                                  | Speed                    | TMT - A                        |
|                    | ATTENTION - SPEED                | Speed                            |                          | ROCF - Copy Time               |

Note: Stroop Test (Golden, 2001); WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler, 2001); TMT, Trail Making Test (Tombaugh, 2004); Verbal fluency tests (Peña-Casanova et al., 2009); ROCF, Rey-Osterrieth Complex Figure (Rey, 2009); RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test (Schmidt, 1996; Marqués et al., 2003); BNT, Boston Naming Test (Goodglass et al., 2001).

**Table 4. Secondary outcomes: variables and measures.**

|  | Variable/Outcome   | Outcome measure             |
|--|--|-----------------------------|
| General cognitive function             | Montreal Cognitive Assessment 5-min (MoCA 5-min)                             | Z score                     |
|  | Mini-mental State Examination (MMSE)   | Z score                     |
| Psychological health<br>Daily activity | Geriatric Depression Scales (GDS-15)   | Z score                     |
|  | Modified version of Visual Analog Mood Scale (VAMS)                          | Z score                     |
|  | Short Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (S-IQCODE) | Z score                     |
|  | Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI)   | Z score                     |
|  | Clinical Outcomes in Routine Evaluation-Outcome Measure (CORE-OM)            | Z score                     |
| Fitness                                | Cardiorespiratory fitness (Rockport 1-mile walk test)                        | VO <sub>2</sub> max.        |
| Physical activity                      | Reduced Minnesota leisure time physical activity questionnaire (VREM)        | METs                        |
|  | Actimeter activity parameters (Polar Loop®)                                  | Hours, steps, km, kcal      |
|  | Actimeter sleeping parameters (Polar Loop®)                                  | Hours, %                    |
| Health status                          | Weight, height and waist diameter  | Kg, cm                      |
|  | Blood pressure   | mm Hg                       |
|  | Hypertension, diabetes and dyslipidemia                                      | Yes/No                      |
|  | Tobacco and alcohol use  | Yes/No, Units               |
| Blood sample data                      | Hemogram   | Conventional units          |
|  | Biochemistry in plasma   | Conventional units          |
|  | Cortisol   | ng/mL                       |
|  | Genetics - Apolipoprotein E (APOE)   | E4+/E4-                     |
|  | Genetics - Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF)                          | Met+/Met-                   |
|  | Cytokines  | ng/mL                       |
| Neuroimaging                           | T1-weighted  | Volume                      |
|  | T2- weighted turbo inversion   | Volume                      |
|  | Susceptibility weighted imaging  | Volume                      |
|  | Resting State  | Z score                     |
|  | Diffusion Tensor Imaging (DTI)   | Fractional Anisotropy Index |

Note: MoCA 5-min (Wong et al., 2015); MMSE (Blesa et al., 2001); GDS-15 (Martinez et al., 2002); VAMS (Stern et al., 1997); S-

## ARTICLE 2

### Effects of Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training on Cognition in Physically Inactive Healthy Late-Middle-Aged Adults: The Projecte Moviment Randomized Controlled Trial

Francesca Roig-Coll<sup>1</sup>, Alba Castells-Sánchez<sup>1,2</sup>, Noemí Lamonja-Vicente<sup>1,2,3</sup>, Pere Torán-Monserrat<sup>4</sup>, Guillem Pera<sup>4</sup>, Alberto García-Molina<sup>5</sup>, José Maria Tormos<sup>5</sup>, Pilar Montero-Alia<sup>4</sup>, Maria Teresa Alzamora<sup>4</sup>, Rosalia Dacosta-Aguayo<sup>1</sup>, Juan José Soriano-Raya<sup>1,2</sup>, Cynthia Cáceres<sup>6</sup>, Kirk I. Erickson<sup>7</sup> and Maria Mataró<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Psychology and Psychobiology, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>2</sup>Institut de Neurociències, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>3</sup>Institut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain.

<sup>4</sup>Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina, Mataró, Spain.

<sup>5</sup>Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

<sup>6</sup>Department of Neurosciences, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain.

<sup>7</sup>Department of Psychology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, United States.

<sup>8</sup>Discipline of Exercise Science, College of Science, Health, Engineering and Education, Murdoch University, Perth, WA, Australia.

\*Correspondence: Maria Mataró, mmataro@ub.edu

## ABSTRACT

**Background:** Lifestyle interventions are promising strategies to promote cognitive health in aging. Projecte Moviment examines if aerobic exercise (AE), computerized cognitive training (CCT), and their combination (COMB) improves cognition, psychological health, and physical status compared to a control group. We assessed the moderating role of age and sex and the mediating effects of cardiorespiratory fitness (CRF), physical activity (PA), and psychological health on intervention-related cognitive benefits.

**Methods:** This was a 12-week multi-domain, single-blind, proof-of-concept randomized controlled trial (RCT). 96 healthy adults aged 50–70 years were assigned to AE, CCT, COMB, and a wait-list control group. The per protocol sample, which completed the intervention with a level of adherence > 80%, consisted of 82 participants (62% female; age = 58.38 ± 5.47). We assessed cognition, psychological health, CRF, and energy expenditure in PA at baseline and after the intervention. We regressed change in each outcome on the treatment variables, baseline score, sex, age, and education. We used PROCESS Macro to perform the mediation and moderation analyses.

**Results:** AE benefited Working Memory (SMD = 0.29,  $p = 0.037$ ) and Attention (SMD = 0.33,  $p = 0.028$ ) including the Attention-Speed (SMD = 0.31,  $p = 0.042$ ) domain, compared to Control. COMB improved Attention (SMD = 0.30,  $p = 0.043$ ), Speed (SMD = 0.30,  $p = 0.044$ ), and the Attention-Speed (SMD = 0.30,  $p = 0.041$ ) domain. CTT group did not show any cognitive change compared to Control. Sportive PA (S-PA) and CRF increased in AE and COMB. Age and sex did not moderate intervention-related cognitive benefits. Change in S-PA, but not in CRF, significantly mediated improvements on Attention-Speed in AE.

**Conclusion:** A 12-week AE program improved Executive Function and Attention-Speed in healthy late-middle-aged adults. Combining it with CCT did not provide further benefits. Our results add support to the clinical relevance of even short-term AE as an intervention to enhance cognition and highlight the mediating role of change in S-PA in these benefits.

**Clinical Trial Registration:** www.ClinicalTrials.gov, identifier NCT03123900.

**Keywords:** neuropsychology, lifestyle interventions, computerized cognitive training, physical activity (exercise), aging.

## INTRODUCTION

*Luckily, most of us are going to age.* Dementia and late-life normal cognitive impairment is related to loss of function and quality of life (Murman, 2015; Christiansen et al., 2019). Therefore, it is a global responsibility to promote healthy aging. Healthy aging, conceptualized as “the process of developing and maintaining the functional ability that enables well-being in older age” (World Health Organization [WHO], 2015), has become a social, economic, and scientific challenge. Specific lifestyle behaviors have been associated with better general health (Peel et al., 2005), cognition (Klimova et al., 2017), and well-being (Prendergast et al., 2016) not only in Alzheimer’s disease patients but also in healthy older adults. Evidence shows that exercise and cognitive training may maintain or improve cognition (Kane et al., 2017).

In a meta-analysis in 2003, Colcombe and Kramer reported that aerobic exercise (AE) interventions improved cognitive performance especially for executive function in healthy older adults. Current systematic reviews have replicated those results reporting modest effect sizes of AE interventions on executive function, attention, processing speed, and memory (Smith et al., 2010; Barha et al., 2017; Northey et al., 2018). However, other reviews have questioned the literature and findings of AE interventions on cognition (Young et al., 2015) and refer to significant variation in intervention parameters such as frequency, intensity, time, and type (FITT) to explain heterogeneity across the field. Gomes-Osman et al. (2018) reviewed the relationship between these parameters and positive changes in cognition and concluded that at least 52 h of exercise is required to observe beneficial effects. It is also known that the cognitive effects of AE may be moderated by individual factors such as age and sex (Colcombe and Kramer, 2003; Barha et al., 2017) that are sometimes understudied in randomized controlled trials (RCTs). Other studies have focused on the effects of AE interventions on psychological health and daily activities. Stillman et al. (2016) concluded that increased physical activity (PA) is associated with improved sleep quality and mood. Moreover, AE promotes cardiovascular health by increasing cardiorespiratory fitness (CRF) (Schroeder et al., 2019), which has been linked to brain and cognitive health. However, one remaining question is the mediating role of psychological health and CRF in the cognitive benefits related to AE interventions (Etnier et al., 2006; Young et al., 2015).

Cognitive training has also been associated with cognitive gains in healthy older adults (Ball et al., 2002). Systematic reviews and meta-analysis reported that computerized cognitive training (CCT) interventions are an effective tool to improve memory, processing speed, and visual spatial ability (Lampit et al., 2014; Shao et al., 2015). CCT is less efficacious for attention and executive function (Lampit et al., 2014; Shao et al., 2015). However, one of the main challenges is to assess the degree of transfer between the trained task and untrained tasks (Nguyen et al., 2019). FITT parameters of CCT might be another issue related to inconsistencies in the field. For example, Lampit et al. (2014) found no significant effects when sessions lasted less than 30 min and frequency was more than three sessions of training per week, whereas Chiu et al. (2017) showed greater effectiveness with  $\geq 3$  sessions per week and  $\geq 24$  total training sessions. As suggested in the literature (Nguyen et al., 2019), individual difference variables such as age could also moderate CCT-related cognitive changes. Other studies have also studied the effect of CCT to improve psychological and self-perceived performance in daily activities. For example, the ACTIVE study found less decline in quality of life for the processing-speed training group. However, memory or reasoning CCT groups did not show any significant change (Wolinsky et al., 2006). Therefore, more research is warranted to better understand the CCT effect on psychological health and cognitive outcomes.

Current evidence suggests that the combination of AE and CCT interventions (COMB) promotes healthy cognitive aging in older adults (Bamidis et al., 2014). Evidence from RCT revealed positive effects from combined training on executive functions (Anderson-Hanley et al., 2012), processing speed (León et al., 2015), memory (Fabre et al., 2002), and general cognitive function (Oswald et al., 2006). However, results differ across trials depending on the type of comparative group and FITT parameters of the intervention (Fabre et al., 2002; Oswald et al., 2006; León et al., 2015). A current hypothesis in reviews is that the combination of AE and CCT may be more efficient than singular interventions (Kraft, 2012; Lauenroth et al., 2016). For example, Ten Brinke et al. (2020) concluded that the combination of 15 min of brisk walking before CCT for 8 weeks provided greater benefits for executive functions, specifically for set shifting. However, more evidence is needed to draw firm conclusions.

Projecte Moviment aims to study the effect of AE, CCT, or COMB on cognition and psychological status in healthy physically inactive older adults (Castells-Sánchez et al., 2019). In this paper, we first addressed our primary objective: to test if AE, CCT, and COMB training—5 times per week for 3 months—improves cognitive performance compared to a control group. Second, we examined whether AE, CCT, and COMB interventions positively impact psychological and subjective daily functioning compared to a control group and if AE and COMB training increase CRF and daily PA compared to the control condition. Finally, we assessed the moderating role of age and sex and the mediating effects of significant changes in PA, CRF, and psychological health in the relationship between the intervention and cognitive benefits.

## METHODS

### Study Design

Projecte Moviment is a multi-center, single-blind, proof-of-concept RCT that consisted of four parallel groups undergoing AE, CCT, COMB interventions and a control group during 12 weeks with assessments at baseline and trial completion. The study took place between November 2015 and April 2018. It was developed by the University of Barcelona in collaboration with Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Hospital Germans Trias i Pujol, and Institut Guttmann, and approved by the responsible ethics committees following the Declaration of Helsinki.

The protocol has been published (Castells-Sánchez et al., 2019) and registered in ClinicalTrials.gov (NCT031123900). We synthesize the procedures adhering to the Consolidated Standards of Reporting Trials guidelines.

### Participants

Participants were recruited from the Barcelona metropolitan area using lists of patients of general physicians, volunteers from previous studies, advertisements and oral presentations in health care centers, other local community centers, and local media (newspapers, radio, and TV). Individuals were informed and screened over the phone and in an on-site personal session. If eligible, participants gave written informed consent prior to study commencement.

Participants were eligible if they: (i) were aged between 50 and 70 years; (ii) performed  $\leq 120$  min/week of PA during last 6 months; (iii) had preserved general cognitive function [Mini-Mental State Examination, MMSE  $\geq 24$  (Blesa et al., 2001), Montreal Cognitive Assessment 5 min, MoCA 5 min  $\geq 6$  (Wong et al., 2015)]; (iv) were competent in Catalan or Spanish; and (v) had adequate visual, auditory, and fine motor skills. Participants were excluded if they: (i) participated in any cognitive training program during last 6 months  $> 2$  h/week; (ii) had dementia or mild cognitive impairment diagnosis; (iii) had neurological disorder diagnosis; (iv) had psychiatric diagnosis; (v) scored  $> 9$  in the Geriatric Depression Scale, GDS-15 (Martínez et al., 2002); (vi) consumed psychopharmacological drugs; (vii) had history of drug abuse or alcoholism; (viii) had history of chemotherapy; and (iv) had any contraindication to magnetic resonance imaging. Extended details are included in Castells-Sánchez et al. (2019).

### **Randomization**

Randomization was performed after the baseline assessments. The allocation sequence was generated by a statistician and it consisted of a random combination of demographic variables that allowed us to balance groups accounting for sex, age, and years of education. Participants were randomly assigned to each condition: AE, CCT, COMB, and control group. The intervention team was responsible for the allocation and the sequence and the group assignment remained blind for the assessors.

### **Interventions**

The protocol for each intervention condition is explained in more detail elsewhere (Castells-Sánchez et al., 2019). Interventions were applied as individual programs.

#### **Aerobic Exercise (AE):**

Participants randomized to AE group had to walk briskly, increasing intensity and duration progressively. The first week they had to walk 30 min per day, 5 days per week, up to 9–10 on the Borg Rating of Perceived Exertion Scale (BRPES; Borg, 1982) perceived as light intensity; during the second week, the duration was increased to 45 min and the intensity 9–10 and frequency (5 days per week) were maintained; the following 10 weeks they maintained

the duration (45 min) and frequency (5 days per week) and increased the intensity up to 12–14 on BRPES perceived as moderate-high effort.

#### **Computerized Cognitive Intervention (CCT):**

Participants randomized to CCT group performed a multidomain computerized home-based cognitive training using the Gutmann Neuropersonal Trainer® (GNPT®, Spain) (Solana et al., 2014, 2015) in sessions of 45 min, 5 days per week for 12 weeks. Cognitive tasks targeted executive function, visual and verbal memory, and sustained, divided, and selective attention. The GNPT platform calculated an individual profile and adjusted the demand of the tasks depending on the participant level in each domain.

#### **Computerized Training (COMB):**

Participants randomized to COMB group engaged in AE and CCT following the same previously described instructions. AE and CCT were performed separately in single continuous bouts of 45 min for each intervention. They did not have any restriction about the order of the interventions during the day or timepoint at which they had to be applied. Therefore, the intervention consisted of 90 min of activity, 5 days per week, for 12 weeks.

#### **Control Group:**

Participants randomized to the control group were on the wait list for 12 weeks and were asked to keep their regular lifestyle.

#### **Compliance and Adverse Events:**

Participants were monitored during the intervention: they received phone calls every 2 weeks, a mid-point visit after 6 weeks of the intervention, and a final visit where they were asked about the level of compliance, interfering events, satisfaction, motivation, and level of difficulty. They registered the frequency of the training and the adverse events occurring during the intervention in a follow-up diary. The AE group was asked to record intensity in which they performed the exercise based on BRPES values. CCT compliance was registered in the software platform too. We ensured that all sources of information about compliance were coherent and allowed us to obtain the level of adherence.

## Outcomes

### Primary Outcomes:

#### *Cognitive performance*

An extensive neuropsychological battery was designed by Projecte Moviment including standard tests selected for their psychometric qualities and high relevance in the area of study. The neuropsychological battery was administered in at baseline and again within 2 weeks after the completion of the intervention. It was applied before the CRF test or any type of exercise in order to control for the effect of acute exercise on cognitive performance. Tests were performed in a single session of 60–90 min and in the same order for all the participants. These tests provided measures of multiple cognitive functions grouped following a theoretical-driven approach (Strauss and Spreen, 1998; Lezak et al., 2012): Flexibility (Trail Making Test B-A time; Tombaugh, 2004), Fluency (letter and category fluency; Peña-Casanova et al., 2009), Inhibition (interference- Stroop Test; Golden, 2001), Working Memory (backward-WAISIII; Wechsler, 2001), Visuospatial Function (copy accuracy- Rey Osterrieth Complex Figure; Rey, 2009), Language (Boston Naming Test-15; Goodglass et al., 2001), Attention (forward span, digit symbol coding, and symbol search WAIS-III; Wechsler, 2001), Speed (Trail Making Test-A; Tombaugh, 2004; copy time-Rey Osterrieth Complex Figure; Rey, 2009), Visual Memory (memory accuracy-Rey Osterrieth Complex Figure; Rey, 2009), and Verbal Memory (total learning and recall- II Rey Auditory Verbal Learning Test; Schmidt, 1996). Six general domains were designed: (1) Executive Function, (2) Visuospatial Function, (3) Language, (4) Attention-Speed, (5) Memory, and (6) Global Cognitive Function. Extended details are in Supplementary Table 1.

The primary outcome was change in cognitive performance in the assessed cognitive domains. We calculated change from raw data (post-test minus pretest), we obtained z-sample scores for each outcome, and, finally, we averaged z-scores for each cognitive domain and created a global cognitive function score as a sum of all domains.

### Secondary Outcomes:

#### *Psychological health and daily activity*

We assessed depressive symptoms (GDS-15; Martínez et al., 2002), emotional status (Modified Version of Visual Analog Mood Scale, VAMS; Stern et al., 1997 and Short Informant Questionnaire in Routine Evaluation-Outcome Measure, COREOM; Trujillo et al., 2016), sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI; Rico and Fernández, 1997), and subjective performance in daily activities (Short Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly, S-IQCODE; Morales-González et al., 1992). Change (post-test minus pretest) was calculated from raw data and used as a secondary outcome.

#### *Physical activity*

Minnesota Leisure Time PA Questionnaire (VREM; Ruiz et al., 2012) was used to evaluate PA of participants. They reported frequency and duration of the following activities during the last month: sportive walking, sport/dancing, gardening, climbing stairs, shopping walking, and cleaning house. We transformed hours per month into units of metabolic equivalent tasks (METs) estimating the energy expenditure for each category. We calculated Sportive PA (S-PA) and Non-Sportive PA (NSPA) by adding up the METs spent in different activities and grouping them into the following categories: S-PA -sportive walking and sport/dancing activities- and NS-PA -gardening, climbing stairs, shopping walking, and cleaning house-. Change (post-test minus pretest) NS-PA and S-PA was used as a secondary outcome.

#### *Cardiorespiratory fitness*

The Rockport 1-Mile Test was administered to assess the CRF. Participants walked 1 mile on a treadmill (Technogym®, Italy) adjusting their speed in order to be as fast as possible without running. We collected average speed during the test, time to complete the mile, and heart rate once they finished. Maximal aerobic capacity ( $VO_{2max}$ ) was estimated with the standard equation developed by Kline et al. (1987). Change (post-test minus pretest) in CRF was used as a secondary outcome.



## Statistical analyses

Statistical procedures were conducted with IBM SPSS Statistics 24. The distribution of raw scores was examined in order to assess data quality (i.e., outliers, skewness). Change (posttest minus pretest) in primary and secondary outcomes was obtained as described above. Baseline comparisons and crosstime partial correlations were performed in order to identify potential confounds.

In order to compare each intervention group to the control group, we performed linear regression models in the intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) sample using a dummy codification for the treatment variable. We regressed change in each cognitive outcome on the baseline outcome score, sex, age, and years of education and the treatment variables (AE vs controls, CCT vs controls, and COMB vs controls) for both ITT and PP samples. Linear regression models for changes in secondary outcomes were executed only in the PP sample.

We used the PROCESS Macro for SPSS (Hayes, 2017) to analyze the moderating effect of individual difference variables -age, sex, and years of education- when the intervention-related changes in cognition were significant.

We applied mediation analyses using the PROCESS Macro when the intervention was related to a significant cognitive change compared to the control group. We analyzed the mediation effect of intervention-related significant changes in secondary outcomes for those primary outcomes where the intervention was significant compared to controls. We introduced a treatment variable (condition vs control) as the independent variable, change in cognition for those functions that showed significant intervention-related changes as the dependent variable, and change in secondary outcomes as mediators controlling for baseline performance score, age, sex, and years of education. These analyses were computed with biascorrected bootstrap 95% confidence intervals (CIs) based on 5000 bootstrap samples. Significance of mediation was indicated if the CIs in Path AB did not overlap with 0 (Hayes, 2017).

## RESULTS

### Participants

A total of 401 participants were screened by phone and 211 were interviewed in an on-site personal visit (Figure 1). Of the 109 participants who completed baseline assessments, 96 were randomized to the intervention. Only four individuals withdrew from the study for health-related reasons not related to the intervention and for time commitment issues. The ITT sample consisted of 92 participants who completed the intervention and the follow-up assessment (see Supplementary Table 2 for demographic characteristics). Participants with a level of adherence > 80% were included in the PP sample ( $n = 82$ , 62% female; age =  $58.38 \pm 5.47$ ). There were not significant differences in demographic characteristics between ITT and PP analyses (see Supplementary Table 3). The PP sample did not show notable differences between groups in demographics (Table 1) nor in cognitive, physical and psychological outcomes at baseline, except in NS-PA and S-IQCODE (extended details in Supplementary Tables 4.1–4.3). Compliance for the aerobic training was 90% for AE group and 90.7% for COMB group while for CCT was 94.1% for CCT group and 91.1% for COMB group. There were no significant differences in levels of compliance between groups. Levels of adherence were not related to sex or age neither. BRPES mean values per week for the AE and COMB are included in Supplementary Table 5.

### Intervention-Related Changes in Primary Outcomes

Contrasts between each intervention and control group for cognitive outcomes are reported in Table 2. For the PP analysis, results showed a significant improvement in AE compared to Control for Working Memory (SMD = 0.29,  $p = 0.037$ ), Attention (SMD = 0.33,  $p = 0.028$ ), and for the domain of Attention-Speed (SMD = 0.31,  $p = 0.042$ ). There was also a positive, but not significant, effect of this intervention on Fluency (SMD = 0.29,  $p = 0.063$ ) and Speed (SMD = 0.28,  $p = 0.068$ ). The COMB group improved Attention (SMD = 0.30,  $p = 0.043$ ) and Speed (SMD = 0.30,  $p = 0.044$ ) and the domain of Attention-Speed (SMD = 0.30,  $p = 0.041$ ) compared with the Control group. However, there were not significant changes in cognitive outcomes when comparing CTT to the Control group. Results showed greater

improvements on Flexibility (SMD = -0.33,  $p = 0.016$ ) in the Control group compared with AE. These analyses revealed similar but less significant results in the ITT sample (see Supplementary Table 6).

### Intervention-Related Changes in Secondary Outcomes

Contrasts between each intervention and control group for secondary outcomes are reported in Table 3. The results for psychological health outcomes and daily activity showed no significant improvements in AE and COMB group compared to Control for any outcome. The CCT group showed significant changes in PSQI (SMD = 0.30,  $p = 0.028$ ) compared with the Control group. Results related to PA showed significant improvements for S-PA in AE ( $B = 4515.46$ , 95% CI: 3611.44, 5419.49) and in COMB ( $B = 4214.04$ , 95% CI: 3214.97, 5213.12) compared with the Control group. There was also a significant positive change for CRF in AE ( $B = 7.63$ , 95% CI: 3.93, 11.33) and COMB ( $B = 4.75$ , 95% CI: 0.73, 8.78) groups. However, as we expected, the CCT group did not improve in PA levels or CRF.

### Intervention-Related Potential Moderators and Mediators

We applied moderation analysis for those cognitive domains that significantly changed with the intervention. The results showed that age and sex did not significantly moderate effects of the intervention on cognitive outcomes. Mediation analyses performed for those primary outcomes that experienced a significant change showed that increases in S-PA significantly mediated the improvements for the domain of Attention-Speed in the AE group (Path C':  $B = -0.01$ , SE = 0.23,  $p = 0.973$ ; 95% CI: -0.46, 0.45; Path AB:  $B = 0.31$ , SE = 0.17, 95% CI: 0.02, 0.68) and in the COMB group (Path C':  $B = 0.02$ , SE = 0.23,  $p = 0.926$ ; 95% CI: -0.43, 0.48; Path AB:  $B = 0.29$ , SE = 0.15, 95% CI: 0.01, 0.62). For the other significant intervention-related cognitive changes, when increases in S-PA were introduced in the model as a mediator, it diminished the association between AE or COMB- and cognitive changes (direct effects), but indirect effects indicating mediation were not significant. Change in CRF did not significantly mediate the effect of interventions on cognition in any group.

## DISCUSSION

Projecte Moviment is a proof-of-concept RCT that contributes to the understanding of the effects and mechanisms of AE, CCT, or COMB in healthy physically inactive adults aged 50–70 years. In this paper, we addressed our main objectives of the project.

First, we hypothesized that the intervention would improve performance in the assessed cognitive domains compared to a control group. In the PP sample (>80% adherence), a 12-week 5-days per week AE program showed significant benefits on a measure of Executive Function (Working Memory) and Attention-Speed (Attention) compared to controls. There was also a tendency for positive effects on measures of Fluency and Speed. Our findings concur with previous systematically reviewed literature (Smith et al., 2010; Barha et al., 2017; Northey et al., 2018). We observed these intervention-related changes after 45 h of AE, which is less than the 52 h required to detect cognitive change suggested in previous literature (Gomes-Osman et al., 2018). One plausible explanation about the non-significant results for the Memory domain is that the timeframe of the trial and a late-middle-aged healthy sample could have lead to a ceiling effect in the Memory measures. Another hypothesis is whether a higher frequency, greater intensity, dose, or length of the activity is necessary to observe changes in Memory. It is also possible that changes in Executive Function and Attention-Speed have different time-effects from those related to Memory since they involve different brain areas. As previously published (Weinstein et al., 2012; Hyodo et al., 2016), AE-related improvements in CRF are associated to greater changes in blood flow and metabolic short-term changes and, therefore, greater changes in the prefrontal cortex; area involved with executive and attentional tasks. Interestingly, these findings support the debate about different molecular physiological mechanisms and patterns of AE effects.

Regarding CCT, we did not find a significant transfer effect of CCT to any of the assessed cognitive domains (Lampit et al., 2014) despite the potential improvements in the trained tasks. These results are consistent with other trials that found improvements for the trained tasks but not a generalization of the effects to other untrained objective or subjective measures (Nguyen et al., 2019), which suggest a potential habituation effect rather than a cognitive

enhancement. Another possible explanation for the non-significant results is that FITT parameters of the program, such as the frequency, length, or type of activity, may need to be adjusted to observe a significant effect on cognition. As it is suggested by Lampit et al. (2014), the design of the CCT program is a key factor: home-based interventions may not be an effective design and multidomain interventions tend to produce a small effect on cognition as there is not a specific function targeted. However, another hypothesis that should be addressed in future studies is that CCT-related changes could have just produced changes in the structure and function of the brain but not translated into cognitive improvements (Lampit et al., 2015).

In agreement with previous literature (León et al., 2015), a 12-week 5-days per week COMB intervention showed significant positive changes in Attention-Speed, including both subdomains, Attention and Speed, compared to the control condition. There was also a modest, but non-significant positive effect on Working Memory. Our results did not demonstrate greater cognitive benefits when combining AE and CCT as suggested elsewhere (Kraft, 2012; Bamidis et al., 2014; Lauenroth et al., 2016). Null results for General Cognitive Function (Fabre et al., 2002), Executive Function, and Memory (Legault et al., 2011) have also been reported for similar interventions. Our results suggest that COMB-related changes are consistent with the AE-related effects on cognition identified in this study, specifically on Attention, Speed, and Working Memory. More research is needed to better understand how these two types of interventions should be implemented in order to promote greater benefits.

We found a similar pattern but less significant results in the ITT sample, which included all participants that finished the intervention independently of their adherence. This result supports prescribing AE to promote cognitive health and adds support to the relevance of frequency or dose to produce significant changes in cognition as published elsewhere (Gomes-Osman et al., 2018).

We also addressed the effect of AE, CCT, and COMB on our secondary outcomes: psychological health, PA, and CRF. There were no significant changes in psychological health and daily activity outcomes for any intervention group compared to controls except for poorer sleeping quality in CCT compared to the Control group. This result is coherent with previous

literatura reporting that participants spending the most time in front of the screen showed more probability of sleep problems (Vallance et al., 2015). As expected, we found significant intervention-related changes for S-PA only in the AE and COMB groups compared to controls. Interestingly, and in accordance to other studies (Fabre et al., 2002; Schroeder et al., 2019), AE and COMB had positive effects on cardiovascular health since there was an increase in CRF compared to the control condition. The CCT group did not experience intervention-related changes in the amount of S-PA nor levels of CRF.

Finally, we assessed the moderating effect of individual difference parameters when the intervention had significant effects on cognition compared to control. There were no significant interaction effects for age. This null effect may be explained by a narrow range of age in our sample or a small sample size to detect this interaction. There were also no significant interaction effects for sex. However, as suggested by Barha et al. (2017), positive AE-related effects may be associated with the higher percentage of females in our sample. Second, we analyzed whether significant changes in secondary outcomes mediated the intervention-related changes in cognition. We found that AE- and COMB-related cognitive improvements were mediated by increase in S-PA. Interestingly, despite significant increases in CRF in the AE and COMB groups compared to control, there were no significant mediation effects of CRF for any of the significant intervention-related changes in cognition mentioned above. This result is consistent with previous literature reporting no-significant correlations between change in cognition and change in CRF (Etnier et al., 2006; Young et al., 2015). Moreover, previous findings suggest that CRF may be a mediator of cognitive change related to AE only in samples aged  $\geq 70$  years but not in younger adults (Bherer et al., 2021). The remaining question is whether CRF change is a mediator only when the physiological mechanisms (e.g., oxidative stress, immune system molecules, etc.) of reparation are damaged by normal age-decline or pathology. In addition, since there are sex differences in the physiological adaptations to AE (Barha and Liu-Ambrose, 2018) and in the CRF level across lifespan (Al-Mallah et al., 2016), it would be interesting to assess the mediating effect of CRF stratifying results by sex in larger samples. These findings suggest that several physiological molecular correlates and individual variables influenced by FITT parameters, apart from CRF, may play an important role in the described benefits.

Our multidomain assessment allowed us to widely assess the effects of these interventions in a novel short-term high frequency design of the interventions. Moreover, we could assess the role of individual variables as well as the potential mediating effect of CRF and energy expenditure in S-PA. Despite the sample size allowed us to obtain results in our main aims that are coherent with the literature (Colcombe and Kramer, 2003), the number of participants in each group did not allow to perform intra-group analyses by sex or age. The higher percentage of females in our sample might influence our results as suggested in previous literature (Barha et al., 2017) as well as the wait-list control group which participants might have reduced treatment expectations. We also acknowledge that adherence is based on self-reported information and should be objectively monitored in future studies in order to correct potential desirability bias. The low level of attrition and the stringent inclusion criteria lead to a very healthy motivated sample, which helped to contribute to the research field with a rigorous sample but could have promoted a ceiling effect in the analyses, despite the statistical corrections applied. Our study involved individually applied interventions. Further studies should address and compare the effect of these interventions when they are applied individually or in a group given the recent bibliography suggesting cognitive enhancement as a result of social interaction (Kelly et al., 2017). These facts should be considered when translating those results into clinical practice where the population is more diverse.

## CONCLUSION

Projecte Moviment adds scientific support to the clinical relevance of lifestyle interventions in the promotion of cognitive health. In this proof-of-concept trial, we conclude that AE applied as walking, and performed 45 h in a 12-weeks, 5-days per week program, may provide cognitive benefits for Executive function and Attention-Speed, and that the combination with CCT may lead to similar results in healthy adults aged 50–70 years. Our results open the debate of the potential different effects and physiological mechanisms of these interventions on each cognitive function and highlight the importance of frequency and dose of the activity.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Bioethics Commission of the University of Barcelona (IRB00003099) Clinical Research Ethics Committee of IDIAP Jordi Gol (P16/181). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

MM conceptualized the study, contributed to the study design and implementation as principal investigator, and also guided and supervised all the statistical analysis and writing of this manuscript. PT-M and KE made substantial contributions to the design and implementation of the trial. AC-S and FR-C contributed to the design and implementation of this trial, recruited the participants and evaluated them before and after interventions, also analyzed the data, and wrote this manuscript. NL-V collaborated with recruitment and did the follow-up of the intervention groups. AG-M and JT assisted in the use of GNPT program for computerized cognitive training. GP guided and supervised the statistical analysis. PM-A, MA, RD-A, JS-R, and CC contributed to the implementation of the trial from their area of expertise. All authors reviewed the manuscript and provided final approval for publication of the content.

## FUNDING

This work was supported by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness: Neuroplasticity in the adulthood: physical exercise and cognitive training (PSI2013-47724-P) and Integrative omics study on the neurobiological effects of physical activity and cognitive stimulation (PSI2016-77475-R). This work was partially supported by ICREA under ICREA Academia program to MM. It has also been rewarded with three pre-doctoral fellowships (FPU014/01460, FI-2016, and FI-2018) to NL-V, AC-S, and FR-C. This work was also supported by María de Maeztu Unit of Excellence (Institute of Neurosciences, University of Barcelona) MDM-2017-0729, Ministry of Science, Innovation and Universities.

## ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the agreement with Technogym to use their treadmill and Gráficos Llopis, S.A., for their support on the image design of the project. We would like to thank the participants for their time and dedication.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2020.590168/full#supplementary-material>

## REFERENCES

- Al-Mallah, M. H., Juraschek, S. P., Whelton, S., Dardari, Z. A., Ehrman, J. K., Michos, E. D., et al. (2016). Sex differences in cardiorespiratory fitness and all-cause mortality: the Henry Ford Exercise Testing (FIT) project. *Mayo Clin. Proc.* 91, 755–762. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.04.002
- Anderson-Hanley, C., Arciero, P. J., Brickman, A. M., Nimon, J. P., Okuma, N., Westen, S. C., et al. (2012). Exergaming and older adult cognition: a cluster randomized clinical trial. *Am. J. Prev. Med.* 42, 109–119. doi: 10.1016/j.amepre.2011.10.016
- Ball, K., Berch, D. B., Helmers, K. F., Jobe, J. B., Leveck, M. D., Marsiske, M., et al. (2002). Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 288, 2271–2281. doi: 10.1001/jama.288.18.2271
- Bamidis, P. D., Vivas, A. B., Styliadis, C., Frantzidis, C., Klados, M., Schlee, W., et al. (2014). A review of physical and cognitive interventions in aging. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 44, 206–220. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.019
- Barha, C. K., Davis, J. C., Falck, R. S., Nagamatsu, L. S., and Liu-Ambrose, T. (2017). Sex differences in exercise efficacy to improve cognition: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in older humans. *Front. Neuroendocrinol.* 46:71–85. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.04.002
- Barha, C. K., and Liu-Ambrose, T. (2018). Exercise and the aging brain: considerations for sex differences. *Brain Plasticity*. 4, 53–63. doi: 10.3233/BPL-180067
- Bherer, L., Langeard, A., Kaushal, N., Vranceanu, T., Desjardins-Crépeau, L., Langlois, F., et al. (2019). Physical exercise training effect and mediation through cardiorespiratory fitness on dual-task performances differ in younger-old and older-old adults. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 19:gbz066. doi:10.1093/geronb/gbz066
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., et al. (2001). Clinical validity of the ‘mini-mental state’ for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia* 39, 1150–1157. doi: 10.1016/s0028-3932(01)
- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 14, 377–381.
- Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Lamonja-Vicente, N., Altés-Magret, M., Torán-Montserrat, P., Via, M., et al. (2019). Effects and mechanisms of cognitive, aerobic exercise and combined training on cognition, health and brain outcomes in physically inactive older adults: the Projecte Moviment protocol. *Front. Aging Neurosci.* 11:216. doi: 10.3389/fnagi.2019.00216

Chiu, H. L., Chu, H., Tsai, J. C., Liu, D., Chen, Y. R., Yang, H. L., et al. (2017). The effect of cognitive-based training for the healthy older people: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 12:e0176742. doi: 10.1371/journal.pone.0176742

Christiansen, L., Berglund, J. S., Lindberg, C., Anderberg, P., and Skär, L. (2019). Health-related quality of life and related factors among a sample of older people with cognitive impairment. *Nurs Open*. 6, 849–859. doi: 10.1002/nop2.265

Colcombe, S., and Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol. Sci.* 14, 125–130. doi: 10.1111/1467-9280.t01-1-01430

Etnier, J. L., Nowell, P. M., Landers, D. M., and Sibley, B. A. (2006). A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res. Rev.* 52, 119–130. doi: 10.1016/j.brainresrev.2006.01.002

Fabre, C., Chamari, K., Mucci, P., Masse-Biron, J., and Prefaut, C. (2002). Improvement of cognitive function by mental and/or individualized aerobic training in healthy elderly subjects. *Int. J. Sports Med.* 23, 415–421. doi: 10.1055/s-2002-33735

Golden, C. J. (2001). *Stroop. Test de Colores y Palabras*, 3 Edn. Madrid: TEA Ediciones.

Gomes-Osman, J., Cabral, D. F., Morris, T. P., McInerney, K., Cahalin, L. P., Rundek, T., et al. (2018). Exercise for cognitive brain health in aging: a systematic review for an evaluation of dose. *Neurol. Clin. Pract.* 8, 257–265. doi: 10.12/CPJ.0000000000000460

Goodglass, H., Kaplan, E., and Barresi, B. (2001). *Test de Boston Para el Diagnóstico de la Afasia*, 3 Edn. Madrid: Editorial Médica Panamericana.

Hayes, A. F. (2017). *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach*. Second Edition. New York, NY: Guilford Publications.

Hyodo, K., Dan, I., Kyutoku, Y., Suwabe, K., Byun, K., and Ochi, G. (2016). The association between aerobic fitness and cognitive function in older men mediated by frontal lateralization. *NeuroImage* 125, 291–300. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.09.062

Kane, R. L., Butler, M., Fink, H. A., Brasure, M., Davila, H., Desai, P., et al. (2017). *Interventions to Prevent Age-Related Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer’s-Type Dementia*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US).

Kelly, M. E., Duff, H., Kelly, S., McHugh Power, J. E., Brennan, S., Lawlor, B. A., et al. (2017). The impact of social activities, social networks, social support and social relationships on the cognitive functioning of healthy older adults: a systematic review. *Sys. Rev.* 6:259. doi: 10.1186/s13643-017-0632-2

Klimova, B., Valis, M., and Kuca, K. (2017). Cognitive decline in normal aging and its prevention: a review on non-pharmacological lifestyle strategies. *Clin. Interv. Aging*. 12:903. doi: 10.2147/CIA.S132963

Kline, C. J., Porcari, J. P., Hintermeister, R., Freedson, P. S., Ward, A., McCarron, R. F., et al. (1987). Estimation of VO<sub>2</sub> from a one-mile track walk, gender, age and body weight. *Med. Sci. Sports Exerc.* 19, 253–259.

Kraft, E. (2012). Cognitive function, physical activity and aging: possible biological links and implications for multimodal interventions. *Aging Neuropsychol. Cogn.* 19, 248–263. doi: 10.1080/13825585.2011.645010

- Lampit, A., Hallock, H., Suo, C., Naismith, S. L., and Valenzuela, M. (2015). Cognitive training-induced short term structural plastic change is related to gains in global cognition in healthy older adults: a pilot study. *Front. Aging Neurosci.* 7:14. doi: 10.3389/fnagi.2015.00014
- Lampit, A., Hallock, H., and Valenzuela, M. (2014). Computerized training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS Med.* 11:e1001756. doi: 10.1371/journal.pmed.1001756
- Lauenroth, A., Ioannidis, A., and Teichmann, B. (2016). Influence of combined physical and cognitive training on cognition: a systematic review. *BMC Geriatr.* 16:141. doi: 10.1186/s12877-016-0315-1
- Legault, C., Jennings, J. M., Katula, J. A., Dagenbach, D., Gaussoin, S. A., Sink, K. M., et al. (2011). Designing clinical trials for assessing the effects of cognitive training and physical activity interventions on cognitive outcomes: The Senior Health and Activity Research Program Pilot (SHARP-P) Study, a randomized controlled trial. *BMC Geriatr.* 11:27. doi: 10.1186/1471-2318-11-27
- León, J., Ureña, A., Bolaños, M. J., Bilbao, A., and Oña, A. (2015). A combination of physical and cognitive exercise improves reaction time in persons 61-84 years old. *J. Aging Phys. Act.* 23, 72–77. doi: 10.1123/japa.2012-0313
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., and Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*, 5 Edn. New York, NY: Oxford University Press.
- Martínez, J., Onís, M. C., Dueñas, R., Albert, C., Aguado, C., and Luque, R. (2002). Versión española del cuestionario de yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *Medifam* 12, 620–630.
- Morales-González, J. M., González-Montalvo, J. I., Del Ser, Quijano, T., and Bermejo Pareja, F. (1992). Validation of the S-IQCODE: the Spanish version of the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly. *Arch. Neurobiol.* 55, 262–266.
- Murman, D. L. (2015). The impact of age on cognition. *Semin Hear.* 36, 111–121. doi: 10.1055/s-0035-1555115
- Nguyen, L., Murphy, K., and Andrews, G. (2019). Immediate and long-term efficacy of executive functions cognitive training in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Psychol. Bull.* 145, 698–733. doi: 10.1037/bul0000196
- Northey, J. M., Cherbuin, N., Pampa, K. L., Smeed, D. J., and Rattray, B. (2018). Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 52, 154–160. doi: 10.1136/bjsports-2016-096587
- Oswald, W. D., Gunzelmann, T., Rupprecht, R., and Hagen, B. (2006). Differential effects of single versus combined cognitive and physical training with older adults: the SimA study in a 5-year perspective. *Eur. J. Ageing.* 3:179. doi: 10.1007/s10433-006-0035-z
- Peel, N. M., McClure, R. J., and Barlett, H. P. (2005). Behavioral determinants of healthy aging. *Am. J. Prev. Med.* 28, 298–304. doi: 10.1016/j.amepre.2004.12.002
- Peña-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., et al. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 24, 395–411. doi: 10.1093/arclin/acp042
- Prendergast, K. B., Schofield, G. M., and Mackay, L. M. (2016). Associations between lifestyle behaviors and optimal wellbeing in a diverse sample of New Zealand adults. *BMC Public Health* 16:62. doi: 10.1186/s12889-016-2755-0
- Rey, A. (2009). *REY. Test de Copia de una Figura Compleja*. Madrid: TEA Ediciones.
- Rico, A. R., and Fernández, J. M. (1997). Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburg. *Vigilia Sueño* 9, 81–94.
- Ruiz, A. C., Pera, G., Baena, J. D., Mundet, X. T., Alzamora, T. S., Elosua, R., et al. (2012). Validation of a Spanish short version of the Minnesota leisure time physical activity questionnaire (VREM). *Rev. Esp. Salud Publica* 86, 495–508. doi: 10.4321/S1135-57272012000500004
- Schmidt, M. (1996). *Rey Auditory Verbal Learning Test: A Handbook*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Schroeder, E. C., Franke, W. D., Sharp, R. L., and Lee, D. C. (2019). Comparative effectiveness of aerobic, resistance and combined training on cardiovascular disease risk factor: a randomized controlled trial. *PLoS One* 14:e0210292. doi: 10.1371/journal.pone.0210292
- Shao, Y. K., Mang, J., Li, P. L., Wang, J., Deng, T., and Xu, Z. X. (2015). Computerbased cognitive programs for improvement of memory, processing speed and executive function during age-related cognitive decline: a meta-analysis. *PLoS One* 10:e0130831. doi: 10.1371/journal.pone.0130831
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Cooper, H., Strauman, T. A., Welsh-Bohmer, K., et al. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom. Med.* 72, 239–252. doi: 10.1097/PSY.0b013e3181d14633
- Solana, J., Cáceres, C., García-Molina, A., Chausa, P., Opisso, E., Roig-Rovira, T., et al. (2014). Intelligent Therapy Assistant (ITA) for cognitive rehabilitation in patients with acquired brain injury. *BMC Med. Inform. Decis Mak.* 14:58. doi: 10.1186/1472-6947-14-58
- Solana, J., Cáceres, C., García-Molina, A., Opisso, E., Roig, T., Tormos, J. M., et al. (2015). Improving brain injury cognitive rehabilitation by personalized telerehabilitation services: Guttman Neuropersonal Trainer. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* 19, 124–131. doi: 10.1109/JBHI.2014.2354537
- Stern, R. A., Arruda, J. E., Hooper, C. R., Wolfner, G. D., and Morey, C. E. (1997). Visual analogue mood scales to measure internal mood state in neurologically impaired patients: description and initial validity evidence. *Aphasiology* 11, 59–71. doi: 10.1080/02687039708248455
- Stillman, C. M., Cohen, J., Lehman, M. E., and Erickson, K. I. (2016). Mediators of physical activity on neurocognitive function: a review at multiple levels of analysis. *Front. Hum. Neurosci.* 10:626.
- Strauss, E., and Spreen, O. (1998). *A Compendium of Neuropsychological Test*, 2 Edn. New York, NY: Oxford university press.
- Ten Brinke, L. F., Best, J. R., Chan, J. L., Ghag, C., Erickson, K. I., Handy, T. C., et al. (2020). The effects of computerized cognitive training with and without physical exercise on cognitive function in older adults: an 8-week randomized controlled trial. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 75, 755–763. doi: 10.1093/geron/glz115
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail making test a and b: normative data stratified by age and education. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 19, 203–214. doi: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8
- Trujillo, A., Feixas, G., Bados, A., Garcia-Grau, E., Salla, M., Medina, J. C., et al. (2016). Psychometric properties of the Spanish version of the clinical outcomes in routine evaluation–outcome measure. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 12, 1457–1466. doi: 10.2147/NDT.S103079

Vallance, J. K., Buman, M. P., Stevinson, C., and Lynch, B. M. (2015). Associations of overall sedentary time and screen time with sleep outcomes. *Am. J. Health Behav.* 39, 62–67. doi: 10.5993/AJHB.39.1.7

Wechsler, D. (2001). *WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler Para Adultos*. Madrid: TEA Ediciones.

Weinstein, A. M., Voss, M. W., Prakash, R. S., Chaddock, L., Szabo, A., and White, S. M. (2012). The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. *Brain Behav. Immun.* 26, 811–819.

Wolinsky, F. D., Unverzagt, F. W., Smith, D. M., Jones, R., Wright, E., and Tennstedt, S. L. (2006). The effects of the ACTIVE cognitive training trial on clinically relevant declines in health-related quality of life. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 61, S281–S287. doi: 10.1093/geronb/61.5.s281

Wong, A., Nyenhuis, D., Black, S. E., Law, L. S., Lo, E. S., Kwan, P. W., et al. (2015). Montreal Cognitive Assessment 5-minute protocol is a brief, valid, reliable, and feasible cognitive screen for telephone administration. *Stroke* 46, 1059–1064. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007253

World Health Organization [WHO], (2015). *World Report on Ageing and Health*. Geneva: World Health Organization.

Young, J., Angevaren, M., Rusted, J., and Tabet, N. (2015). Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 4:5381. doi: 10.1002/14651858.CD005381.pub4

**Conflict of Interest** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

## Figures

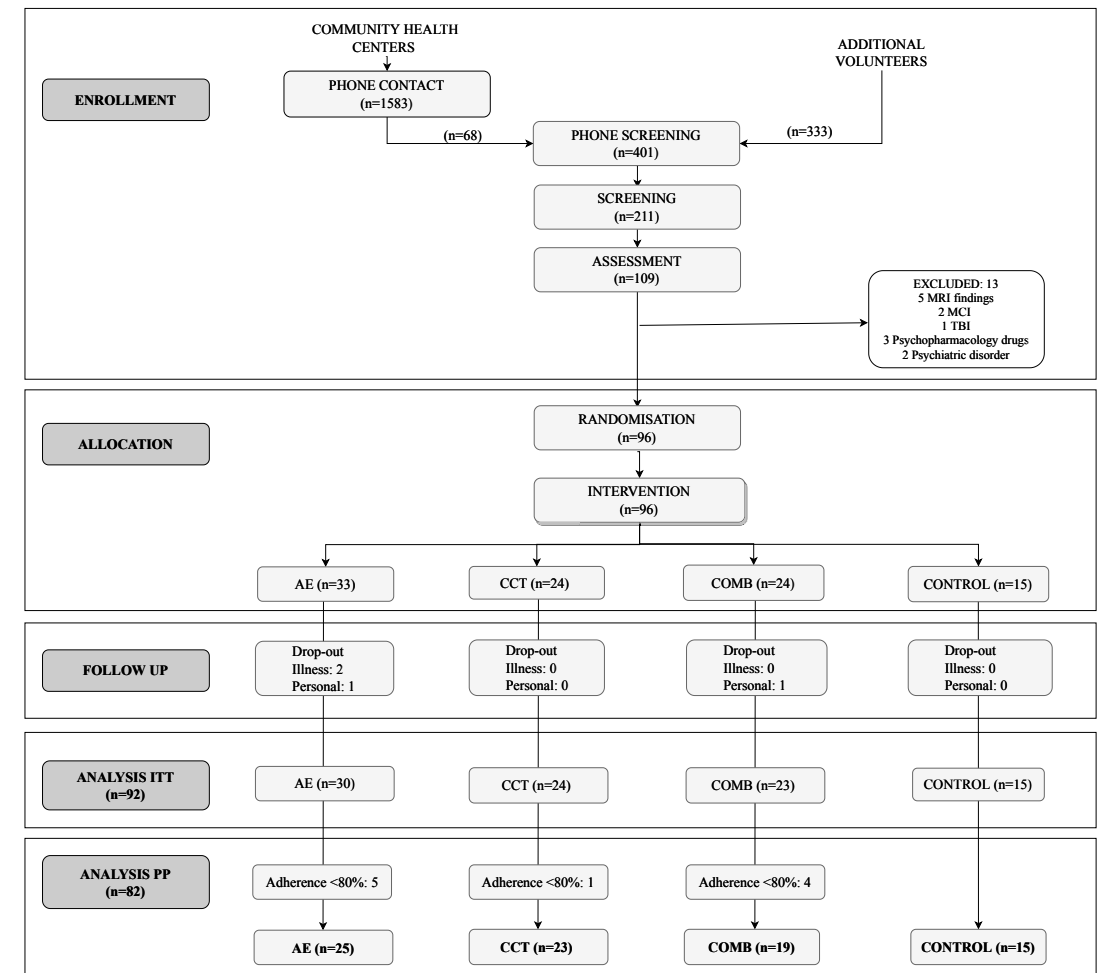


Figure 1. CONSORT flow diagram.

## Tables

**Table 1. Participants Characteristics at Baseline.**

|                                  | Total<br>Mean (SD) | AE<br>Mean (SD) | CCT<br>Mean (SD) | COMB<br>Mean (SD) | Control<br>Mean (SD) | Group Comparison             |
|----------------------------------|--------------------|-----------------|------------------|-------------------|----------------------|------------------------------|
| n total / n females              | 82 / 51            | 25 / 13         | 23 / 16          | 19 / 14           | 15 / 8               | $\chi^2(3) = 3.20, p = .361$ |
| Age (years)                      | 58.38 (5.47)       | 58.40 (5.12)    | 57.91 (5.31)     | 60.32 (5.54)      | 56.60 (5.97)         | $H(3) = 3.53, p = .317$      |
| Years of education               | 12.52 (5.57)       | 12.44 (5.75)    | 12.04 (4.94)     | 12.37 (5.43)      | 13.60 (6.72)         | $H(3) = 0.28, p = .963$      |
| Vocabulary subtest<br>(WAIS-III) | 44.14 (8.30)       | 43.92 (9.53)    | 44.26 (7.16)     | 44.53 (8.02)      | 43.80 (8.98)         | $F(3,77) = 0.03, p = .993$   |

Notes: AE = Aerobic Exercise group; CCT = Computerized Cognitive Training group; COMB = Combined group; WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale.  
Mean (SD);  $\chi^2$  = chi square; H = Kruskal Wallis H test; F = Anova test.  
See Supplementary Material Tables 4 for more cognitive, physical and psychological outcomes at baseline.

**Table 2. Intervention Related Changes in Primary Outcomes.**

|                                  | AE vs Controls<br>B (95%CI),<br>SMD, p Value    | CCT vs Control<br>B (95%CI),<br>SMD, p Value  | COMB vs Control<br>B (95%CI),<br>SMD, p Value |
|----------------------------------|---|---|---|
| <b>Executive Function</b>        | 0.16, (-0.14, 0.45),<br>SMD = 0.17, p = .296    | 0.03 (-0.27, 0.33),<br>SMD = 0.03, p = .849   | 0.15 (-0.16, 0.46),<br>SMD = 0.16, p = .331   |
| <b>Flexibility</b>               | -0.71 (-1.29, -0.13),<br>SMD = -0.33, p = .016* | -0.23 (-0.81, 0.36),<br>SMD = -0.10, p = .445 | -0.21 (-0.83, 0.42),<br>SMD = -0.09, p = .509 |
| <b>Fluency</b>                   | 0.42 (-0.02, 0.87),<br>SMD = 0.29, p = .063     | 0.13 (-0.33, 0.58),<br>SMD = 0.08, p = .588   | 0.14 (-0.34, 0.61),<br>SMD = 0.09, p = .571   |
| <b>Inhibition</b>                | -0.10 (-0.69, 0.50),<br>SMD = -0.04, p = .749   | -0.17 (-0.78, 0.45),<br>SMD = -0.08, p = .592 | 0.20 (-0.44, 0.84),<br>SMD = 0.09, p = .540   |
| <b>Working Memory</b>            | 0.63 (0.04, 1.23),<br>SMD = 0.29, p = .037*     | 0.47 (-0.14, 1.09),<br>SMD = 0.21, p = .127   | 0.52 (-0.13, 1.17),<br>SMD = 0.22, p = .113   |
| <b>Visuospatial Function</b>     | -0.31 (-0.89, 0.27),<br>SMD = -0.14, p = .294   | -0.08 (-0.67, 0.52),<br>SMD = -0.04, p = .795 | -0.14 (-0.77, 0.49),<br>SMD = -0.06, p = .654 |
| <b>Language</b>                  | 0.11 (-0.43, 0.66),<br>SMD = 0.05, p = .683     | -0.19 (-0.74, 0.37),<br>SMD = -0.09, p = .503 | -0.28 (-0.87, 0.31),<br>SMD = -0.12, p = .353 |
| <b>Attention-Speed</b>           | 0.31 (0.01, 0.61),<br>SMD = 0.31, p = .042*     | 0.16 (-0.15, 0.46),<br>SMD = 0.15, p = .316   | 0.34 (0.01, 0.66),<br>SMD = 0.30, p = .041*   |
| <b>Attention</b>                 | 0.46 (0.05, 0.88),<br>SMD = 0.33, p = .028*     | 0.27 (-0.15, 0.70),<br>SMD = 0.19, p = .202   | 0.46 (0.01, 0.90),<br>SMD = 0.30, p = .043*   |
| <b>Speed</b>                     | 0.28 (-0.02, 0.59),<br>SMD = 0.28, p = .068     | 0.13 (-0.18, 0.43),<br>SMD = 0.12, p = .411   | 0.33 (0.01, 0.66),<br>SMD = 0.30, p = .044*   |
| <b>Memory</b>                    | 0.10 (-0.29, 0.49),<br>SMD = 0.08, p = .602     | -0.03 (-0.43, 0.37),<br>SMD = -0.03, p = .869 | -0.04 (-0.46, 0.38),<br>SMD = -0.03, p = .852 |
| <b>Visual memory</b>             | -0.40 (-1.01, 0.20),<br>SMD = -0.19, p = .189   | -0.16 (-0.78, 0.46),<br>SMD = -0.07, p = .607 | 0.32 (-0.33, 0.97),<br>SMD = 0.14, p = .331   |
| <b>Verbal Memory</b>             | 0.39 (-0.11, 0.89),<br>SMD = 0.22, p = .127     | 0.07 (-0.45, 0.58),<br>SMD = 0.04, p = .798   | -0.21 (-0.75, 0.33),<br>SMD = -0.11, p = .444 |
| <b>Global Cognitive Function</b> | 0.12 (-0.07, 0.32),<br>SMD = -0.20, p = .218    | 0.02 (-0.18, 0.21),<br>SMD = 0.03, p = .872   | 0.12 (-0.09, 0.32),<br>SMD = 0.18, p = .259   |

Notes: AE = Aerobic Exercise group; CCT = Computerized Cognitive Training; COMB = Combined Group; SPA = Sportive Physical Activity; NS-PA = Non Sportive Physical Activity; Total-PA = Total Physical Activity; CRF = Cardiorespiratory Fitness.  
SMD =  $\beta$ . Positive SMD values favor AE or CCT or COMB vs Control group.  
Covariates: sex, age, years of education and baseline.  
\* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$

**Table 3. Intervention Related Changes in Secondary Outcomes.**

|  | AE vs Controls<br>B (95%CI), SMD, p Value              | CCT vs Control<br>B (95%CI), SMD, p Value            | COMB vs Control<br>B (95%CI), SMD, p Value             |
|--|--|--|--|
| <b>Psychological health and daily activity<sup>a</sup></b>         |  |  |  |
| <b>GDS</b>   | 0.03 (-0.87, 0.93),<br>SMD = 0.01, p = .940            | 0.14 (-0.80, 1.08),<br>SMD = 0.04, p = .769          | -0.30 (-1.30, 0.70),<br>SMD = -0.08, p = .554          |
| <b>VAMS</b>  | -0.14 (-0.95, 0.67),<br>SMD = -0.04, p = .731          | -0.21 (-1.03, 0.60),<br>SMD = -0.06, p = .605        | -0.29 (-1.17, 0.58),<br>SMD = -0.08, p = .508          |
| <b>S-IQCODE</b>  | 0.66 (-0.83, 2.15),<br>SMD = 0.12, p = .380            | -1.27 (-2.79, 0.26),<br>SMD = -0.22, p = .101        | -0.77 (-2.50, 0.96),<br>SMD = -0.13, p = .377          |
| <b>PSQI</b>  | 0.74 (-0.56, 2.04),<br>SMD = 0.15, p = .261            | 1.49 (0.16, 2.82),<br>SMD = 0.30, p = .028*          | 1.01 (-0.41, 2.43),<br>SMD = 0.19, p = .161            |
| <b>Total CORE-OM</b>   | -1.98 (-5.15, 1.18),<br>SMD = -0.17, p = .216          | -1.17 (-4.44, 2.11),<br>SMD = -0.10, p = .480        | -2.60 (-6.05, 0.86),<br>SMD = -0.20, p = .139          |
| <b>Well-being CORE-OM</b>  | -0.96 (-2.17, 0.26),<br>SMD = -0.23, p = .123          | -0.90 (-2.17, 0.36),<br>SMD = -0.21, p = .158        | -0.58 (-1.90, 0.75),<br>SMD = -0.13, p = .389          |
| <b>Problems CORE-OM</b>  | -1.25 (-2.84, 0.33),<br>SMD = -0.21, p = .120          | -0.40 (-2.02, 1.23),<br>SMD = -0.07, p = .628        | -1.11 (-2.85, 0.62),<br>SMD = -0.17, p = .205          |
| <b>Functioning CORE-OM</b>   | 0.02 (-1.39, 1.42),<br>SMD = 0.00, p = .980            | 0.38 (-1.06, 1.82),<br>SMD = 0.07, p = .600          | -0.73 (-2.26, 0.80),<br>SMD = -0.12, p = .344          |
| <b>Risk CORE-OM</b>  | 0.10 (-0.18, 0.38),<br>SMD = 0.09, p = .473            | -0.14 (-0.42, 0.13),<br>SMD = -0.13, p = .300        | -0.07 (-0.37, 0.22),<br>SMD = -0.06, p = .619          |
| <b>Physical activity and cardiorespiratory fitness<sup>b</sup></b> |  |  |  |
| <b>S-PA</b>  | 4515.46 (3611.44, 5419.49),<br>SMD = 0.83, p < .001*** | 17.07 (-917.10, 951.24),<br>SMD = 0.00, p = .971     | 4214.04 (3214.97, 5213.12),<br>SMD = 0.71, p < .001*** |
| <b>NS-PA</b>   | 1797.55 (-1316.63, 4911.72),<br>SMD = 0.17, p = .254   | 1947.28 (-1261.49, 5156.04),<br>SMD = 0.17, p = .230 | 1864.36 (-1524.03, 5252.74),<br>SMD = 0.16, p = .276   |
| <b>CRF</b>   | 7.63 (3.93, 11.33),<br>SMD = 0.49, p < .001***         | 2.12 (-1.59, 5.82),<br>SMD = 0.13, p = .258          | 4.75 (.73, 8.78),<br>SMD = 0.29, p = .021*             |

Notes: AE = Aerobic Exercise group; CCT = Computerized Cognitive Training; COMB = Combined Group; S-PA = Sportive Physical Activity; NS-PA = Non Sportive Physical Activity; Total-PA = Total Physical Activity; CRF = Cardiorespiratory Fitness; GDS = Geriatric Depression Scale; VAMS = Modified Version of Visual Analog Mood Scale; S-IQCODE = Short Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; PSQI = Pittsburg Sleep Quality Index; CORE-OM = Clinical Outcome in Routine Evaluation-Outcome Measure.  
SMD =  $\beta$ . <sup>a</sup>Negative SMD values favor AE or CCT or COMB vs Control group; <sup>b</sup>Positive SMD values favor AE or CCT or COMB vs Control group.

Covariates: sex, age, years of education and baseline.  
\* $p < .05$ ; \*\* $p < .01$ ; \*\*\* $p < .001$



## ARTICLE 3

### Changes in Cardiovascular Health and White Matter Integrity with Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training in Physically Inactive Healthy Late-Middle-Aged Adults: The Projecte Moviment Randomized Controlled Trial

Francesca Roig-Coll<sup>1,2</sup>, Alba Castells-Sánchez<sup>1,2</sup>, Gemma Monté-Rubio<sup>2,3,4</sup>, Rosalía Dacosta-Aguayo<sup>1,5,6</sup>, Noemí Lamonja-Vicente<sup>1,2,5,7</sup>, Pere Torán-Monserrat<sup>5,8</sup>, Guillem Pera<sup>5</sup>, Alberto García-Molina<sup>6,9</sup>, José Maria Tormos<sup>6,9</sup>, Maria Teresa Alzamora<sup>5</sup>, Dimitriadis Stavros<sup>1,2</sup>, Marta Sánchez-Ceron<sup>10</sup>, Marc Via<sup>1,2,7</sup>, Kirk I. Erickson<sup>11,12,13</sup> and Maria Mataró<sup>1,2,7</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Psychology and Psychobiology, University of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Institut de Neurociències, University of Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Medical Psychology Unit, Department of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain.

<sup>4</sup>Centre de Medicina Comparativa i Bioimatge (CMCiB), Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Spain.

<sup>5</sup>Unitat de Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina, Mataró, Spain

<sup>6</sup>Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Spain

<sup>7</sup>Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Spain

<sup>8</sup>Department of Medicine, Universitat de Girona, Girona, Spain

<sup>9</sup>Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spain

<sup>10</sup>Institut de diagnòstic per la imatge, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Spain

<sup>11</sup>Department of Psychology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA

<sup>12</sup>AdventHealth Research Institute, Orlando, FL, USA

<sup>13</sup>PROFITH “PROmoting FITness and Health Through Physical Activity” Research Group, Sport and Health University Research Institute (iMUDS), Department of Physical and Sports Education, Faculty of Sport Sciences, University of Granada, Granada, Spain

#### \* Correspondence:

Maria Mataró, mmataro@ub.edu, (+34) 609742399

Address: Department of Clinical Psychology and psychobiology, University of Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 171, 08035 Barcelona, Spain.

## ABSTRACT

Lifestyle interventions have shown neuroprotective effects in aging, but many questions remain about their role in cardiovascular health and white matter (WM) microstructure and how they contribute to cognitive benefits. Projecte Moviment is a 12-weeks randomized controlled trial examining the effects of aerobic exercise (AE), computerized cognitive training (CCT) and their combination (COMB) on cardiovascular health and WM integrity compared to a waitlist control group. 109 participants were recruited and 82 (62% female; age = 58.38 ± 5.47) finished the intervention with > 80% adherence. We report intervention-related changes in cardiovascular risk factors and white matter integrity data (fractional anisotropy – FA; mean diffusivity – MD), how they might be related to changes in physical activity, age and sex, and their potential role as mediators in cognitive improvements. Results showed a decrease in BMI (SMD = -0.32,  $p = .039$ ), waist circumference (SMD = -0.42,  $p = .003$ ) and diastolic blood pressure (SMD = -0.42,  $p = .006$ ) in the AE group and a decrease in BMI (SMD = -0.34,  $p = .031$ ) and diastolic blood pressure (SMD = -0.32,  $p = .034$ ) in the COMB group compared to the control group. We also found decreased global MD in the CCT group (SMD = -0.34;  $p = .032$ ) compared to control and significant intervention-related changes in FA and MD in the frontal and temporal lobe in the COMB group. We found changes in anthropometric measures that suggest initial benefits on cardiovascular health after only 12 weeks of AE and changes in WM microstructure in the CCT and COMB groups. These results adds evidence of the clinical relevance of lifestyle interventions and the potential benefits when combining them.

**Clinical Trial Registration:** NCT03123900, April 21st, 2017 in [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov).

**Keywords:** aerobic exercise, computerized cognitive training, combined training, cardiovascular health, white matter integrity.

## INTRODUCTION

*The beat of your heart may enhance the pathways for brain and cognitive health.* Over the past decades, there has been increasing interest in identifying the factors that modulate cardiovascular, cerebral and cognitive health during aging in order to delay or prevent age-related cognitive deficits (Livingston et al., 2017). Literature have identified various modifiable factors and highlighted the relationship between cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes, obesity, sedentarism and smoking with brain health, specifically for white matter microstructure (Wassenaar et al., 2019). Lifestyle interventions, such as aerobic exercise (AE) or cognitive training, applied single or in combination, may be promising approaches to enhance cardiovascular health (Sisti et al., 2018; Zhang et al., 2017) and protect brain (Wassenaar et al., 2019) and cognition (Phillips, 2017; Sprague et al., 2019).

Several systematic reviews conclude that AE interventions have consistent effects on executive function, attention and speed, with a small-to-moderate effect size (Barha et al., 2017; Colcombe & Kramer, 2003; Northey et al., 2018; Stillman et al., 2020). Physical activity (PA) has also several beneficial effects on cardiovascular health, decreasing risk of heart failure, and improving metabolic health and overall survival in clinical and healthy populations (Fontana, 2018; Nystoriak & Bhatnagar, 2018; Pinckard et al., 2019). Recent reviews indicated that regular PA improves glucose tolerance and insulin sensitivity and decreases circulating lipid concentrations, resting heart rate and blood pressure (Nystoriak & Bhatnagar, 2018; Pinckard et al., 2019). Moreover, people who are more physically active have higher levels of high-density lipoprotein (HDL)(Kodama et al., 2007), higher level of physical fitness is related to lower blood pressure (Bacon et al., 2004) in cross-sectional and longitudinal studies. A meta-analysis (Lin et al., 2015) demonstrated that exercise interventions also increase cardiorespiratory fitness (CRF) and improve lipid profiles, including lower levels of triglycerides and higher levels of HDL. In fact, the most commonly observed changes were modest increase in HDL after AE training (Kodama et al., 2007; Leon & Sanchez, 2001). In relation to blood pressure, Fagard (2001) suggest that 3-4 times per week of AE training for 30-60 min could also be effective at reducing blood pressure. Some of the heterogeneity in results across AE trials might be explained by characteristics of participants at baseline and the type of exercise program (Kodama et al., 2007) since reviews found that the exercise

effects were modified by sex, age and health, such that men, people aged <50 and people with type 2 diabetes, hypertension, dyslipidemia or metabolic syndrome benefit more than others (Lin et al., 2015). In relation to brain health, a growing number of studies have investigated the potential relationship between PA or AE and health of brain white matter (WM) (Stillman et al., 2020). A systematic review (Sexton et al., 2016) reported mixed results. A few studies have shown that greater engagement in PA was correlated with greater WM volumes, improved parameters of WM microstructure and lower volume and intensity of WM lesions (Sexton et al., 2016) while other studies reported negative results (Burzynska et al., 2014; Marks et al., 2011; Tian et al., 2014a; Tian, et al., 2014b). In relation to WM microstructure, cross-sectional studies reported that higher levels of PA were associated with increased global fractional anisotropy (FA) (Gow et al., 2012) and local FA in the corpus callosum (Johnson et al., 2012), superior longitudinal fasciculus and arcuate fasciculus (Liu et al., 2012). The only randomized controlled trial (RCT) included in Sexton's et al. (2016) systematic review did not find significant change in WM integrity following 1-year of an AE intervention in healthy sedentary older adults, but improvements of aerobic fitness after the walking program were related to an increase in WM integrity in frontal and temporal lobes (Voss et al., 2013). More recent RCTs that examine the effects of 3 sessions per-week during 3 (Sexton et al., 2020a) or 6 months (Clark et al., 2019) of an AE program on WM microstructure in healthy older adults did not find significant results. These inconclusive findings may be related to FITT-VP (Frequency, Intensity, Time, Type, Volume and Progression) parameters of exercise programs or to some key boundary characteristics (sex, genetics) of the effects of AE on WM in late-life (Stillman et al., 2020).

Cognitive training (CT) is effective for maintaining or improving cognitive performance in the trained domains in older adults but the transfer to non-trained domains is limited (Sprague et al., 2019; Wassenaar et al., 2019). Although there is evidence of a relationship between cardiovascular risk factors, especially hypertension, with lifetime cognitive performance and risk of dementia (Baumgart et al., 2015; Constantino Iadecola, 2014; Qiu et al., 2005), there is no evidence that CT could have a direct impact on these variables. On the other hand, measures of brain structure and function have been shown to be sensitive to CT in healthy older adults (Belleville & Bherer, 2012; McPhee et al., 2019). Recent studies, predominantly

interventional, suggest that single and multi-domain CT has beneficial effects on WM integrity (Wassenaar et al., 2019). Single-domain CT trials have assessed the effect of memory training on WM microstructure in older adults and showed increased deterioration (decreased FA and increased mean diffusivity (MD)) of WM microstructure in the anterior corpus callosum, thalamic radiation, inferior fronto-occipito, uncinata and superior longitudinal fasciculus and cingulum bundle in controls groups in contrast to decelerated deterioration in the training groups after 8 (Engvig et al., 2012) and 10 (de Lange et al., 2016, 2017) weeks of intervention. Studies applying 12-weeks of multidomain CT programs showed inconsistent results on improvement in WM microstructure (increased FA) in the left uncinata fasciculus in the CT group compared to control (Chapman et al., 2015), no change in CT groups while control groups showed more deterioration in posterior parietal WM (decreased FA and increased MD) (Cao et al., 2016) or no significant changes for diffusion tensor imaging (DTI) data (Lampit et al., 2015). A longer intervention (6 months) showed improvement in WM microstructure (increased FA and decreased MD) in the genu of the corpus callosum in older adults after the multidomain CT and no significant change in the control group (Lövdén et al., 2010). Based on these trials, reviews suggest that the heterogeneity of these results may be related to the FITT-VP parameters of the cognitive programs and sample characteristics and highlight the potential benefits of CT in the frontal and medial brain regions for mitigating age-related WM microstructure decline (McPhee et al., 2019).

Recent evidence suggested that AE and CT may complement each other and their combination (COMB) may have greater effects on cognitive and brain health (Joubert & Chainay, 2018; Ten Brinke et al., 2020). This hypothesis led to increased interest on the mechanisms involved in the potential COMB-related benefits such as growth factors and inflammatory profiles (Anderson-Hanley et al., 2012; Castells-Sánchez et al., 2022; Rahe et al., 2015). Based on the findings of the impact of AE intervention on lipid profiles and blood pressure (Fagard, 2001; Kodama et al., 2007; Lin et al., 2015), we could hypothesize that similar effects may occur after a COMB intervention that integrates AE. In turn, a greater physiological health might increase CT effects. To our knowledge, COMB-related changes on cardiovascular variables has not been addressed. In relation to COMB-related changes on WM microstructure, evidence is also scarce. Lövdén et al. (2012) found a trend for decreased MD

in the right hippocampus in healthy older men after 4 months of COMB training whereas the walkers did not display any significant changes. Recently, Takeuchi et al. (2020) also reported significant decreased MD in multiple frontal and subcortical brain areas after 12 weeks of training in healthy older adults of the COMB group compared with those in the single working memory or AE groups. Further studies are necessary to better understand the benefits of COMB training, the underlying mechanisms, and the potential moderating effects of variables such as age, sex and genetics (Joubert & Chainay, 2018).

Projecte Moviment is a RCT addressing the effect of a high-frequency (5 days per week) short-term (12 weeks) program of AE, computerized cognitive training (CCT) and their combination in healthy physically inactive older adults (Castells-Sánchez et al., 2019). The observed changes on cognition, psychological status, physical activity molecular biomarkers and brain volume outcomes have been published in Roig-Coll et al. (2020) and Castells-Sánchez et al. (2022). In this study, we aim to examine the effect of the interventions on cardiovascular risk factors and WM microstructure compared to healthy controls. Secondly, we aim to test whether significant changes in physical activity outcomes are related to changes in cardiovascular risk factors and WM microstructure. Finally, we aim to assess the moderating role of sex and age on cardiovascular risk factors and WM microstructure changes and the possibility that changes in cardiovascular risk factors and WM microstructure outcomes mediate the relationship between the intervention and cognitive benefits.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Design

Projecte Moviment is a multi-center, single-blind, proof of concept RCT developed between November 2015 and April 2018 by the University of Barcelona in collaboration with Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol, Hospital Germans Trias i Pujol and Institut Guttmann. Participants were assigned to four parallel groups: an AE group, a CCT group, a COMB group and a waitlist control group. Interventions lasted 12 weeks and there were assessments at baseline and trial completion. This research project was approved by the responsible ethics committees (Bioethics Commission of the University of Barcelona

-IRB00003099- and Clinical Research Ethics Committee of IDIAP Jordi Gol -P16/181-) following the Declaration of Helsinki and was registered in ClinicalTrials.gov (NCT031123900). This research paper follows the previously published protocol (Castells-Sánchez et al., 2019) and results of the primary hypothesis (Roig-Coll et al., 2020) and secondary hypothesis (Castells-Sánchez et al., 2022).

## Participants

Healthy adults aged 50 to 70 years were recruited using lists of patients of general physicians, volunteers from previous studies, advertisements and oral presentations in health care centers, other local community centers and local media from the Barcelona metropolitan area. Participants were informed and screened with a phone call and in on-site interview. If they met the inclusion and exclusion criteria (see Table 1), they were selected and gave written informed consent prior to study commencement. Participants were randomly assigned to each group (AE, CCT, COMB and control) using an allocation sequence developed by a statistician. It consisted of a random combination of demographic variables that allowed us to balance groups accounting for sex, age and years of education. Allocation was performed after the baseline assessments under the responsibility of the intervention team. Assessors remained blind to group assignment. Extended details are included in Castells-Sánchez et al. (2019).

## Interventions

Interventions were home-based, scheduled for 5 days per week for 12 weeks and were applied as individual programs. The intervention team conducted an information session before training began and followed the intervention with phone calls every 2 weeks and a mid-point and a final visit. They also ensured participation, solved inconveniences and obtained adherence based on participants feedback and platform data. Participants were trained to monitor their activity in a diary registering the date and duration of the activity and any adverse events occurring as well as the intensity of the walking using the Borg Rating of Perceived Exertion Scale (BRPES; Borg, 1982).

Participants randomized to the AE group followed a progressive brisk walking program. They started (week 1) walking 30 min per day at 9-10 intensity on the BRPES; the following week

(week 2) the duration was increased to 45 min per day and the intensity (9-10 on BRPES) was maintained; the remaining 10 weeks they had to walk 45 min per day at 12-14 on BRPES. Participants randomized to the CCT group performed 45 min sessions of a multidomain computerized cognitive training using the Guttman Neuropersonal Trainer online platform (GNPT®, Spain; Solana et al., 2014, 2015). Cognitive tasks targeted executive function, visual and verbal memory and sustained, divided and selective attention. The GNPT platform adjusted the demand of the task for each participant based on his baseline cognitive profile and the progressing scores of the activities. Participants randomized to the COMB group conducted the brisk walking program and the CCT following the same instructions. They had to perform AE and CCT separately, in a single continuous bout of 45 min for each intervention and without any order or time-point restriction. Participants randomized to the control group were on the wait list for 12 weeks and were asked not to change their regular lifestyle. The protocol for each intervention condition is explained in more detail in Castells-Sánchez et al. (2019).

## Assessment

### *Cardiovascular risk factors*

Demographic characteristics and medical history were collected by nurses in the Primary Health Care Centers. They registered cardiovascular health variables including history and treatment of diabetes, hypertension, dyslipidemia and current smoking status.

### *Anthropometric and cardiovascular measures:*

Weight and height were measured using standardized anthropometric procedures without shoes in upright standing position. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by height (m<sup>2</sup>). Waist circumference (cm) was measured at the mid-point between the bottom of the rib cage and the iliac crest. After resting for 5 minutes, heart rate (beats/min) and systolic and diastolic blood pressure (mmHg) were measured by an automated machine (Omron M2 Basic). Participants sat comfortably with their arm resting on the table at heart level, two measurements were taken for at least 1 minute. The average of these two measurements was used.

Blood sample biomarkers:

A blood extraction was taken between 8:00 and 9:30 following an overnight fast in order to determine hemogram and lipid profiles. Blood samples were obtained from the antecubital vein and collected in EDTA tubes for plasma analyses. Tubes were immediately transferred to the Dr. Robert Primary Health Center and Laboratori Clínic Metropolitana Nord, Germans Tries i Pujol, Gerència Territorial Metropolitana Nord, Institut Català de la Salut, where the samples were processed upon arrival following standard operating procedures. Serum concentrations of glucose (mg/dL), triglycerides (mg/dL), total cholesterol (mg/dL), HDL (mg/dL) and low-density lipoprotein (LDL) (mg/dL) were determined and selected for this paper.

#### *Neuroimaging: DTI acquisition and preprocessing*

MRI data were acquired with a 3 T scanner (SCANNER). The scanning protocol included high-resolution 3-dimensional T1-weighted images acquired in the transverse plane (TR = 1900 ms, TE = 2.73 ms, 192 slices, FOV = 230mm; 0.9x0.9x0.9 mm isotropic voxel). DTI images were acquired in the transverse plane, AP phase encoding direction (TR = 10200 ms, TE = 89 ms, FOV = 230 mm; 2.0x2.0x2.0 mm isotropic voxel; number of directions = 64, b-value = 1000 s/mm<sup>2</sup>, b<sub>0</sub> value = 0 s/mm<sup>2</sup>). DTI and T1 images were visually inspected for artifacts. From an initial sample of 82 participants, images of 12 subjects were not acquired for personal or technical issues and 20 were excluded for movement artifacts in the DTI.

First, data were eddy corrected and the corresponding bvecs rotated using FDT (FMRIB's Diffusion Toolbox), which is part of FSL (FMRIB's Software Library) (Behrens et al, 2003, 2007). Moreover, Bias Field Correction (BFC) was estimated and DTI data was corrected using the Brain Suite Package (<http://brainsuite.org/>) in order to correct the EPI distortions. Next, the DTIFIT function, from FDT, was applied on the corrected DTI images to fit a diffusion tensor model at each voxel and then FA and MD images were obtained.

We used TBSS which is part of FSL (Tract-Based Spatial Statistics; Smith et al., 2006) to perform voxel-wise statistical analyses on FA and MD data. TBSS performed non-linear registration (using FNIRT) of FA images from DTIFIT to the MNI standard space and generated a mean FA skeleton that represents the center of all WM tracts common to the whole group. Each subject's FA image was projected onto the skeleton to obtain the resulting FA skeleton images. The threshold of the mean FA skeleton was set at 0.2. In addition, changes maps (post-test minus pre-test) were created for each individual. The same steps were applied to obtain the MD maps. In order to find vertex-wise differences in FA and MD skeleton maps, these images were fed into a general linear model (GLM) accounting for the four groups (AE  $n = 17$ ; CCT  $n = 10$ ; COMB  $n = 14$ ; control  $n = 9$ ). Finally, global measures of mean FA and MD values in the WM skeleton pre-test and post-test were extracted and exported to SPSS for statistical analyses.

#### *Physical Activity*

Physical activity levels were assessed with the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (VREM; Ruiz-Comellas et al., 2012). Participants completed frequency and duration of multiple activities -sportive walking, sport/dancing, gardening, climbing stairs, shopping walking and cleaning house- during the last month. We obtained energy expenditure for each activity by transforming hours per month into units of metabolic equivalent of tasks (METs). We calculated the METs spent Sportive Physical Activity (S-PA) by adding the categories of sportive walking and sport/dancing.

#### *Cardiorespiratory fitness*

CRF was evaluated by conducting the Rockport 1-Mile Test which consisted of walking one mile on a treadmill adjusting their speed in order to be as fast as possible without running. We registered average speed during the test, time to complete the mile, and heart rate at the end of the test. Maximal aerobic capacity (VO<sub>2max</sub>) was estimated with the standard equation developed by Kline et al. (1987) using the following variables: weight, age, sex, time to complete the mile, and heart rate at the end of the test.

### *Cognitive performance*

An extensive neuropsychological battery was administered in a single session of 60-90 min in the same order for all participants and before the CRF test or any type of exercise in order to control for the effect of acute exercise on cognitive performance. Tests included in the battery allowed us to obtain measure of multiple cognitive functions grouped following a theoretically-driven approach (Strauss and Spreen, 1998; Lezak et al., 2012): Flexibility (Trail Making Test B-A time; Tombaugh, 2004), Fluency (letter and category fluency; Peña-Casanova et al., 2009), Inhibition (interference-Stroop Test; Golden, 2001), Working Memory (backward-WAIS-III; Wechsler, 2001), Visuospatial Function (copy accuracy-Rey Osterrieth Complex Figure; Rey, 2009), Language (Boston Naming Test-15; Goodglass et al., 2001), Attention (forward span, digit symbol coding and symbol search WAIS-III; Wechsler, 2001), Speed (Trail Making Test-A; Tombaugh, 2004; copy time-Rey Osterrieth Complex Figure; Rey, 2009), Visual Memory (memory accuracy-Rey Osterrieth Complex Figure; Rey, 2009) and Verbal Memory (total learning and recall-II Rey Auditory Verbal Learning Test; Schmidt, 1996). Six general domains were constructed: 1) Executive Function, 2) Visuospatial Function, 3) Language, 4) Attention-Speed, 5) Memory and 6) Global Cognitive Function. Extended details in Supplementary Material Table 1.

### **Statistical analysis**

Statistical procedures were performed using IBM SPSS Statistics 24. First, the distribution of raw scores was assessed in order to ensure data quality (i.e., outliers, skewness). Then, we calculated change scores (post-test minus pre-test), compared baseline scores between groups and performed cross-time partial correlations to detect potential confounds and ceiling effects.

Change between baseline and follow-up cardiovascular risk factor variables and global FA and MD within group was examined using a t-test of related samples. In order to compare each intervention group to the control group we performed linear regression models using a dummy codification for the *treatment* variable (AE vs control, CCT vs control and COMB vs control). We regressed change in each cardiovascular risk factor variable and change of global FA and MD on the baseline outcome score, sex, age, years of education, the treatment variables

(AE vs control, CCT vs control and COMB vs control). In the models with cardiovascular risk factors we also adjusted for BMI, current smoking status and use of cholesterol, diabetes and/or hypertension medication.

We addressed whether the significant intervention-related changes in S-PA and CRF observed in the AE and COMB groups previously published in Roig-Coll et al. (2020) were related to change in cardiovascular risk factors and global FA and MD. We applied partial correlations adjusted by sex, age, and years of education. We also controlled for BMI in cardiovascular risk factor correlations.

We used the PROCESS Macro for SPSS (Hayes, 2017) to analyze the moderating effect of age and sex on intervention-related changes for cardiovascular risk factors and global FA and MD. We also used the PROCESS macro to perform mediation analyses to assess whether change in cardiovascular risk factors and in global FA and MD mediated the cognitive benefits observed in the AE and COMB groups (Roig-Coll et al., 2020). For mediation analyses, we introduce the treatment variable (condition vs control) as the independent variable, change in cognition for those functions that showed significant intervention-related changes as the dependent variable and changes in cardiovascular risk factors and in global FA and MD as mediators controlling for baseline performance score, age, sex and years of education (BMI was only introduced in cardiovascular risk factor models). These analyses were computed with bias-corrected bootstrapped 95% confidence intervals (CIs) based on 5,000 bootstrap samples. Significance of mediation was indicated if the CIs in Path AB did not overlap with 0 (Hayes, 2017).

### **Neuroimage analysis**

We used the Randomise tool (Winkler et al., 2014) from FSL after TBSS analysis, which provides a permutation inference framework for general linear model (GLM). We run 5000 permutations using the whole-brain FA and MD skeleton maps separately. The following statistical analysis were conducted for FA and MD maps: 1) Whole brain ANOVA between baseline maps for the four groups (AE, CCT, COMB and control) in order to assess potential baseline differences; 2) Whole brain single group paired t-test for each group (AE, CCT,

COMB and control) to assess potential intragroup differences between baseline and follow-up; 3) Whole brain two-sample unpaired test using changes maps (post-test minus pre-test) in order to compare change in FA and MD in each intervention group compared to control (AE vs control; CCT vs control; COMB vs control); 4) Whole brain partial correlations between change in FA and MD maps and change in CRF and S-PA in the AE and COMB groups. Age, sex and years of education were used as covariates in all these models. Results were corrected for multiple comparisons across space using family-wise error rate (FWE) correction, with a significance level of  $p < 0.05$ .

## RESULTS

### Participants

A total of 109 participants completed the baseline assessment and 92 completed the intervention (intention to treat sample, ITT) (see Figure 1). As we published in the Projecte Moviment Protocol (Castells-Sánchez et al., 2019), we conducted analyses in the Per Protocol (PP) sample which included 82 subjects (62% female; age =  $58.38 \pm 5.47$ ) with a level of adherence  $>80\%$  (see Table 2). There were no significant differences in demographic variables between groups in the ITT sample and between the ITT and PP sample (see Supplementary Material Table 2 & 3).

The PP sample showed no significant baseline differences between groups in demographic, cardiovascular risk factors, global FA and MD, physical and cognitive outcomes except for NS-PA and current smoking status (see Table 2 and Supplementary Material Tables 4 for extended details). Current smoking status at baseline was included as a covariate. Whole brain voxel-wise analysis did not show significant differences between groups' diffusivity measures at baseline.

### Intervention-related changes in cardiovascular risk factors

Intragroup analyses showed significant changes between baseline and follow-up. There was a significant decrease in BMI ( $t(22) = 2.12$ ;  $p = .046$ ), HDL ( $t(22) = 2.33$ ;  $p = .029$ ), waist circumference ( $t(24) = 4.13$ ;  $p < .001$ ) and diastolic blood pressure ( $t(24) = 2.46$ ;  $p = .022$ )

between baseline and follow-up for the AE group. Statistically significant decrease in triglycerides ( $t(20) = 2.14$ ;  $p = .045$ ) and systolic blood pressure ( $t(22) = 2.40$ ;  $p = .026$ ) between baseline and follow-up for the CCT group were observed. Also, significant decrease in BMI ( $t(18) = 2.11$ ;  $p = .049$ ) and total cholesterol ( $t(18) = 2.24$ ;  $p = .038$ ) between baseline and follow-up for the COMB group were found. There was a significant increase in diastolic blood pressure ( $t(14) = -2.29$ ;  $p = .038$ ) between baseline and follow-up for the control group (see Supplementary Material Table 5).

Contrasts between each intervention and control group for cardiovascular risk factors outcomes are reported in Table 3. The results for these outcomes showed significant changes in BMI, waist circumference and diastolic blood pressure in the AE group compared to the control group. There were significant changes in triglycerides and diastolic blood pressure in the CCT compared to the control group. There were also significant changes in BMI and diastolic blood pressure in the COMB compared to the control group.

### Intervention-related changes in WM integrity

There were no significant changes in global FA and MD between baseline and follow-up for AE, CCT, COMB and control groups (See Supplementary Material Table 6). There was a tendency of reduced global MD ( $t(13) = 2.020$ ;  $p = .064$ ) in the COMB group after intervention. TBSS analysis revealed significant clusters within the WM skeleton with decreased MD when comparing the baseline with the follow-up maps in the COMB group (see Table 4), which correspond to areas in the right sub-global extranuclear WM, right frontal lobe (precentral gyrus) and right limbic system (cingulate gyrus) that were identified as having decreased MD after intervention in the COMB (see Figure 2). TBSS analysis did not show any significant changes in FA and MD between baseline and follow-up in AE, CCT and control groups.

Results of linear regression models which explored significant changes in global FA and MD between each intervention group compared to control showed a significant reduction in MD only in CCT compared to control (SMD =  $-0.34$ ;  $p = .032$ ) (See Supplementary Material Table 7 for extended details). TBSS analysis reported significant changes in FA and MD

only in the COMB compared to control group (see Figure 3). The main FA significant clusters correspond to the right subgyral of the frontal lobe, other minor clusters placed in the left midbrain, left subgyral and globus pallidus of the temporal lobe (see Table 5). The only MD significant cluster correspond to right sub-global extranuclear WM.

### **Relation between cardiovascular risk factors and WM integrity with physical activity outcomes**

In our previous study, AE and COMB groups showed significant intervention-related changes at S-PA and CRF levels (Roig-Coll et al., 2020). In our current study, increased S-PA and CRF were not significantly related to changes in cardiovascular risk factors, nor in global FA and MD in the AE and COMB groups. TBSS analysis did not show any significant correlation between increased CRF and S-PA in association with FA and MD changes maps.

### **Sex and age moderation effects**

Moderation analyses showed that age did not significantly moderate the effects of the intervention on cardiovascular risk factors and global FA or MD in any group. In the AE group, sex (women=1, men=0) moderated the effects of intervention on systolic pressure ( $\beta = -16.47, t = -2.69, p = .009$ ), LDL levels ( $\beta = 28.22, t = 2.47, p = .016$ ) and waist circumference ( $\beta = -5.81, t = -2.44, p = .017$ ). In the COMB group, sex also moderated the effects of the intervention on systolic ( $\beta = 15.76, t = 2.23, p = .029$ ) and diastolic pressure ( $\beta = 9.67, t = 2.13, p = .037$ ). In the CCT group, sex also moderated the change in waist circumference ( $\beta = 6.06, t = 2.49, p = .012$ ). Sex did not significantly moderate the effects of the intervention on global FA and MD in any group.

### **Mediation effects on intervention related cognitive benefits**

We applied mediation analyses to examine whether changes in cardiovascular risk factors and global FA and MD mediated the association between the intervention and the cognitive domains, which demonstrated a significant change as reported in Roig-Coll et al. (2020). The AE group showed improvement in Executive Function (Working Memory) and Attention-Speed (Attention) and the COMB group showed changes in Attention-Speed (Attention and

Speed). In the AE group, change in waist circumference mediated working memory intervention-related change (Path C':  $B = 1.00, SE = 0.33, p = .003$ ; 95% CI: 0.35, 1.66; Path AB:  $B = -0.25, SE = 0.14, 95\% CI: -0.55, -0.01$ ). Mediation analyses showed that changes in global FA and MD did not significantly mediate the observed cognitive benefits for any group.

## **DISCUSSION**

In this paper we report changes in cardiovascular risk factors and WM integrity outcomes in the Projecte Moviment trial, which studied the neuroprotective effect of AE, CCT and their combination in healthy inactive late-middle-aged adults compared to a waitlist control group. Cognitive changes in Executive Function and Attention-Speed in the AE group and in Attention-Speed in the COMB group were previously published (Roig-Coll et al., 2020) and led us to examine the intervention-related mechanisms that might be involved in these benefits.

In the present trial, participants in the AE group showed a significant decrease in BMI, waist circumference and diastolic blood pressure following a 12 week, 5 days per week, 45 min a day brisk walking program. These findings are consistent with literature suggesting that PA improve metabolic profile and cardiovascular health (Bacon et al., 2004; Fagard, 2001; Nystoriak & Bhatnagar, 2018; Pinckard et al., 2019) and underlines the positive effect of a low-cost high impact lifestyle intervention on healthy aging. Significant changes in anthropometric measures and not in blood sample biomarkers and WM integrity following our 12 week AE program might highlight initial changes in cardiovascular status which might trigger the cascade of molecular, structural and functional AE-related long term neuroprotective benefits (Stillman et al., 2016). We reported a positive relationship between regular exercise and an inflammatory profile, brain volume and cognition in previous cross-sectional studies (Castells-Sánchez et al., 2020, Castells-Sánchez et al., 2021) but not significant changes on inflammatory markers or brain volume following this same intervention (Castells-Sánchez et al., 2022). In fact, previous cross-sectional studies (Gow et al., 2012; Johnson et al., 2012; Liu et al., 2012) reported that higher PA levels were related to increased global FA and local FA levels in the corpus callosum, superior longitudinal fasciculus and arcuate fasciculus whereas a 1-year RCT including AE (Voss et al., 2013) did



not find significant increases in FA between baseline and follow-up. Therefore, it seems that longer interventions are needed to detect greater changes in metabolic factors and brain microstructure. In fact, parameters of the activity, specifically duration, may be a critical aspect of an exercise intervention. Reviews (Lin et al., 2015; Stillman et al., 2020) also conclude that exercise neuroprotective effects might be modified by health status, sex and age, highlighting that people with significant cardiovascular risk factors (type 2 diabetes, metabolic syndrome, etc.), with less than 50 years, and men showed more benefits. This may also explain why we could not detect changes in lipid profile or WM integrity in our healthy late-middle-aged sample (62% female) unlike other trials with clinical population (overweight, obese or metabolic syndrome) (Cho et al., 2011; Erickson et al., 2022; Pettman et al., 2009; Kraus et al., 2002).

Participants in the CCT group showed a significant change in global MD compared to the control group although intragroup differences between baseline and follow-up were not significant showing a trend to decreased MD in the CCT group and a slight increase MD in the control group. These findings are in accordance with previously published literature (Engvig et al. 2012; de Lange et al., 2016; Cao et al., 2016) that suggest a pattern of maintained WM integrity following CT and a tendency to WM decline in control groups highlighting the potential positive role of CCT on the maintenance of WM microstructure health. In addition, and unexpectedly, CCT showed significant reduction of triglycerides and blood pressure in our sample. A potential explanation for these changes would be that participating in a lifestyle behavior project might motivate participants to make other changes in their daily lives. As reported in our previous study addressing primary goals (Roig-Coll et al., 2020), participants in the CCT did not show significant changes in relevant lifestyle variables such as physical activity status, psychological health, or sleeping patterns. It would be interesting to consider diet as a potential variable of interest in future studies. Moreover, given the relationship between cognitive performance and cardiovascular health in aging, it would be interesting for future studies to address how cardiovascular status at baseline could influence the effectiveness of these types of interventions and the multiple underlying mechanisms.

Our study also showed that combining brisk walking and multimodal CCT for 12 weeks, 5 day per week in bouts of 45 min for each led to greater benefits in anthropometric measures, such as BMI and diastolic blood pressure, and WM integrity, meaning increased local FA and decreased local MD compared to the control group. On one side, these findings add new evidence about the role of cardiovascular risk factors on the potential cognitive benefits of a COMB intervention since, to our knowledge, research on combined interventions and their underlying mechanisms remains infrequently investigated. On the other side, local WM integrity-related benefits such as the reported decreased MD in the right sub-global extranuclear WM, the precentral gyrus, the cingulate cortex and the precuneus pre to post-test following COMB add evidence to previously published studies reporting decreased local MD in the temporal lobe (Lövdén et al., 2012), frontal lobe and subcortical areas (Takeuchi et al., 2020). Moreover, when comparing the COMB to control group we reported increased FA in the right subgyral of the frontal lobe and left subgyral of the temporal lobe as well as in the left globus pallidus and decreased MD in the right sub-global extranuclear WM. These findings add evidence about the positive impact of combining AE and CCT on brain structures that decline with aging and are involved in cognitive functions that are known to benefit from these interventions such as memory, attention-speed and executive function (Fabre et al., 2002; Anderson-Hanley et al., 2012; Roig-Coll et al., 2020). Interestingly, cardiovascular risk-related benefits following COMB are in accordance with results in the AE group and further benefits in local WM integrity were identified specifically only in the COMB group but not in the CCT group. On one hand, this might add evidence of initial physiological benefits already occurring only after 12 weeks of COMB in a similar way to AE. On the other hand, we hypothesize that those benefits which involve a better physiological health might boost the effect of CCT on WM resulting in healthier microstructure when combined. In fact, these findings might also explain the lack of significant benefits in local WM integrity following single CCT in our healthy late-middle aged adults despite the well-known benefits of CCT on WM microstructure in clinical and older samples (de Lange et al., 2016; Cao et al., 2016; Chapman et al. 2017).

We found that significant changes in PA and CRF outcomes observed in the AE and COMB groups (Roig-Coll et al., 2020) were not significantly related to changes in targeted

cardiovascular risk factors and global and local diffusivity parameters. Addressing the same goal, Voss et al. (2013) reported a significant correlation between increase in CRF and increase in FA following a 1-year AE program. Therefore, consistent with this, our results add evidence to the hypothesis suggesting that intervention length might be a key parameter of the program for AE intervention-related benefits. In order to compare the effect of a 12 week AE program to the benefits of regular PA, it would be interesting to address this relationship in our cross-sectional sample since previous cross-sectional studies reported that people who are more physically active or show higher levels of CRF tend to show higher HDL (Kodama et al., 2007), lower blood pressure (Bacon et al., 2004) and better WM microstructure (Gow et al., 2012; Johnson et al., 2012; Liu et al., 2012).

We did not find a significant moderating effect of age on intervention-related changes in cardiovascular risk factors and WM integrity. These results may be related to the limited age range and the relatively younger age of our participants since brain health in older and clinical populations tend to decline faster and, thus, there is a greater difference compared to intervention groups (Erickson et al., 2014). In relation to sex, we found that sex moderated intervention-related changes. In our sample, women showed more significant decreases in waist circumference and diastolic pressure while men showed a more significant reduction in LDL levels following AE. Moderation results in the CCT and COMB groups should be interpreted with caution due to unbalanced sex groups. Our findings are consistent with the literature suggesting biological sex as a relevant moderator of the relationship between exercise and neuroprotective effects (Barha and Liu-Ambrose, 2018; Barha et al., 2019; Castells-Sánchez et al., 2020, 2021, 2022). Sex differences may be related to specific adaptations in women and men such as the response to respiratory, musculoskeletal and cardiovascular systems as well as the impact of sex hormones in these physiological processes (Barha and Liu-Ambrose, 2018; Barha et al., 2019).

In order to add evidence about the mechanisms underlying the observed cognitive benefits in AE (Executive and Attention-Speed) and in COMB groups (Attention-Speed) (Roig-Coll et al., 2020), we addressed the potential mediating effect of changes in the cardiovascular risk factors and global FA and MD. Only waist circumference mediated the relationship between

AE and working memory. Mediation results indicated that AE improves working memory while including waist circumference as a mediator reduced the benefit. To our knowledge, more research is needed to better understand the biological mechanisms involved in the AE-related cognitive benefits. Moreover, our results may be related to methodological issues such as the short duration of the intervention or the size of our sample that might not be large enough to detect mediation effects in these highly variable outcomes (Stillman et al., 2016).

Further research should include larger samples and age and sex balanced groups in order to be able to make specific intra-group analyses. Moreover, it would be interesting to examine diet patterns at multiple timepoints given the potential influence on cardiovascular risk factors and anthropometric and blood sample measures. We acknowledge the potential ceiling effect of a healthy sample and encourage future studies to compare these issues between healthy and clinical samples. In future studies we would address the influence of cardiovascular health at baseline on AE, CCT and COMB benefits as well as the association between changes in cardiovascular risk factors and changes in WM integrity. Moreover, we preprocessed single-acquisition DTI scans with valid and well-known corrections in order to overcome potential distortions and we encourage addressing these goals with multiple directional DTI scans. Projecte Moviment will continue adding evidence on other molecular and functional brain mechanisms as well as using new omics technology that might shed light on the complexity of biological networks underlying the cognitive benefits related to behavioral interventions.

In conclusion, this study is adding evidence of the clinical relevance of lifestyle interventions and the potential benefits when combining them. A 12 week, 5 days per week, 45 min a day AE program benefited anthropometric measures related to cardiovascular health applied single or in combination which might correspond to initial changes related to the cascade of AE neuroprotective effects. Moreover, 12 weeks, 5 days per week, 45 min a day of CCT improved WM integrity in terms of decreased global MD. When AE and CCT were applied in combination, there were significant benefits on local FA and MD in frontal and temporal structures that are key for healthy aging which might highlight a potential greater benefit of a COMB intervention on WM microstructure even in short interventions. Moreover, Projecte Moviment adds evidence on the potential role of sex in the PA-related benefits.

## ETHICS APPROVAL

This study was carried out in accordance with the recommendations of CONSORT Statement with written informed consent from all subjects. The protocol was approved by the Bioethics Commission of the University of Barcelona (IRB00003099) and Clinical Research Ethics Committee of IDIAP Jordi Gol (P16/181).

## AUTHOR CONTRIBUTIONS.

MM conceptualized the study and contributed to the study design and implementation as Principal Investigator. MM also guided and supervised all the statistical analysis and writing of this paper. PT and KE made substantial contributions to the design and implementation of the trial. FRC and ACS contributed to the design and implementation of this trial, they collaborated with recruitment and evaluated participants before and after interventions. FRC and ACS also analyzed the data and wrote this paper. NLV collaborated with recruitment and did the follow-up of the intervention groups. GMR contributed processing the neuroimaging data and writing the neuroimaging sections of this paper. AGM and JMT assisted in the use of GNPT program for computerized cognitive training. GP guided and supervised the statistical analysis. RDA, PMA, MTA, DS, MSC and MV contributed to the implementation of the trial from their area of expertise. All authors reviewed the manuscript and provided final approval for publication of the content.

## FUNDING

This work was supported by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness: Neuroplasticity in the adulthood: physical exercise and cognitive training (PSI2013-47724-P) and Integrative omics study on the neurobiological effects of physical activity and cognitive stimulation (PSI2016-77475-R). This work partially supported by Catalan Institution for Research and Advanced Studies under ICREA Academia program to MM. It has also been rewarded with three pre-doctoral fellowships (FPU014/01460, FI-2016, and FI-2018) to NLV, ACS and FRC.

## ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank the agreement with Technogym to use their treadmill and Gráficas Llopis, S.A., for their support on the image design of the project. We would like to thank the participants for their time and dedication.

## REFERENCES

- Anderson-Hanley, C., Arciero, P. J., Brickman, A. M., Nimon, J. P., Okuma, N., Westen, S. C., ... Zimmerman, E. A. (2012). Exergaming and older adult cognition: A cluster randomized clinical trial. *American Journal of Preventive Medicine, 42*(2), 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.10.016>
- Bacon, S. L., Sherwood, A., Hinderliter, A., & Blumenthal, J. A. (2004). Effects of exercise, diet and weight loss on high blood pressure. *Sports Medicine, 34*(5), 307–316. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434050-00003>
- Barha, C. K., Davis, J. C., Falck, R. S., Nagamatsu, L. S., & Liu-Ambrose, T. (2017). Sex differences in exercise efficacy to improve cognition: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in older humans. *Frontiers in Neuroendocrinology, 46*(April), 71–85. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.04.002>
- Barha, C. K., & Liu-Ambrose, T. (2018). Exercise and the aging brain: considerations for sex differences. *Brain Plasticity, 4*(1), 53–63. <https://doi.org/10.3233/BPL-180067>
- Barha, C. K., Hsu, C. L., Ten Brinke, L., & Liu-Ambrose, T. (2019). Biological sex: a potential moderator of physical activity efficacy on brain health. *Frontiers in Aging Neuroscience, 11*, 329. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00329>
- Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's and Dementia, 11*(6), 718–726. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016>
- Behrens, T. E.J., Berg, H. J., Jbabdi, S., Rushworth, M. F. S., & Woolrich, M. W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage, 34*(1), 144–155. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.018>
- Behrens, Timothy E.J., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., ... Smith, S. M. (2003). Characterization and Propagation of Uncertainty in Diffusion-Weighted MR Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine, 50*(5), 1077–1088. <https://doi.org/10.1002/mrm.10609>
- Belleville, S., & Bherer, L. (2012). Biomarkers of Cognitive Training Effects in Aging. *Current Translational Geriatrics and Experimental Gerontology Reports, 1*(2), 104–110. <https://doi.org/10.1007/s13670-012-0014-5>
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hernández, G., et al. (2001). Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia, 39*, 1150–1157. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(01](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(01)
- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine & Science in Sports & Exercise, 14*, 377–381.
- Burzynska, A. Z., Chaddock-Heyman, L., Voss, M. W., Wong, C. N., Gothe, N. P., Olson, E. A., ... Kramer, A. F. (2014). Physical activity and cardiorespiratory fitness are beneficial for white matter in low-fit older adults. *PLoS ONE, 9*(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107413>
- Cao, X., Yao, Y., Li, T., Cheng, Y., Feng, W., Shen, Y., ... Li, C. (2016). The Impact of Cognitive Training on Cerebral White Matter in Community-Dwelling Elderly: One-Year Prospective Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *Scientific Reports, 6*(August), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep33212>

- Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Lamonja-Vicente, N., Altés-Magret, M., Torán-Monserrat, P., Via, M., ... Mataró, M. (2019). Effects and Mechanisms of Cognitive, Aerobic Exercise, and Combined Training on Cognition, Health, and Brain Outcomes in Physically Inactive Older Adults: The Projecte Moviment Protocol. *Frontiers in Aging Neuroscience, 11*(August), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00216>
- Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Lamonja-Vicente, N., Torán-Monserrat, P., Pera, G., Montero, P., ... & Mataro, M. (2020). Sex Matters in the Association between Physical Activity and Fitness with Cognition. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002570>
- Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Dacosta-Aguayo, R., Lamonja-Vicente, N., Sawicka, A. K., Torán-Monserrat, P., ... & Mataró, M. (2021). Exercise and fitness neuroprotective effects: molecular, brain volume and psychological correlates and their mediating role in healthy late-middle-aged women and men. *Frontiers in aging neuroscience, 80*. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.615247>. eCollection 2021
- Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Dacosta-Aguayo, R., Lamonja-Vicente, N., Torán-Monserrat, P., Pera, G., ... & Mataró, M. (2022). Molecular and Brain Volume Changes Following Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training in Physically Inactive Healthy Late-Middle-Aged Adults: The Projecte Moviment Randomized Controlled Trial. *Frontiers in human neuroscience, 198*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.854175>
- Chapman, S. B., Aslan, S., Spence, J. S., Hart, J. J., Bartz, E. K., Didehbani, N., ... Lu, H. (2015). Neural mechanisms of brain plasticity with complex cognitive training in healthy seniors. *Cerebral Cortex, 25*(2), 396–405. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht234>
- Cho, J. K., Lee, S. H., Lee, J. Y., & Kang, H. S. (2011). Randomized controlled trial of training intensity in adiposity. *International Journal of Sports Medicine, 32*(6), 468–475. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1271789>
- Clark, C. M., Guadagni, V., Mazerolle, E. L., Hill, M., Hogan, D. B., Pike, G. B., & Poulin, M. J. (2019). Effect of aerobic exercise on white matter microstructure in the aging brain. *Behavioural Brain Research, 373*(June). <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112042>
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychological Science, 14*(2), 125–130. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430>
- Constantino Iadecola, M. D. (2014). Best papers in hypertension: Hypertension and dementia. *Hypertension, 2364*(1), 3–5. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03040>. Best
- de Lange, A. M. G., Bråthen, A. C. S., Grydeland, H., Sexton, C., Johansen-Berg, H., Andersson, J. L. R., ... Walhovd, K. B. (2016). White-matter integrity as a marker for cognitive plasticity in aging. *Neurobiology of Aging, 47*, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.007>
- de Lange, A. M. G., Bråthen, A. C. S., Rohani, D. A., Grydeland, H., Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2017). The effects of memory training on behavioral and microstructural plasticity in young and older adults. *Human Brain Mapping, 38*(11), 5666–5680. <https://doi.org/10.1002/hbm.23756>
- Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, Ø., Larsen, V. A., & Walhovd, K. B. (2012). Memory training impacts short-term changes in aging white matter: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *Human Brain Mapping, 33*(10), 2390–2406. <https://doi.org/10.1002/hbm.21370>
- Erickson, K. I., Donofry, S. D., Sewell, K. R., Brown, B. M., & Stillman, C. M. (2022). Cognitive Aging and the Promise of Physical Activity. *Annual review of clinical psychology, 18*, 417–442. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072720-014213>
- Erickson, K. I., Leckie, R. L., & Weinstein, A. M. (2014). Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiology of Aging, 35*(SUPPL.2), S20–S28. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.034>
- Fabre, C., Chamari, K., Mucci, P., Masse-Biron, J., & Préfaut, C. (2002). Improvement of cognitive function by mental and/or individualized aerobic training in healthy elderly subjects. *International journal of sports medicine, 23*(06), 415–421. <https://doi.org/10.1055/s-2002-33735>
- Fagard, R. H. (2001). Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 33*(6 SUPPL.). <https://doi.org/10.1097/00005768-200106001-00018>
- Fontana, L. (2018). Interventions to promote cardiometabolic health and slow cardiovascular ageing. *Nature Reviews Cardiology, 15*(9), 566–577. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0026-8>
- Golden, C. J. (2001). *Stroop. Test de Colores y Palabras*, 3 Edn. Madrid: TEA Ediciones.
- Goodglass, H., Kaplan, E., and Barresi, B. (2001). *Test de Boston Para el Diagnóstico de la Afasia*, 3 Edn. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Gow, A. J., Bastin, M. E., Maniega, S. M., Hernández, M. C. V., Morris, Z., Murray, C., ... Wardlaw, J. M. (2012). Neuroprotective lifestyles and the aging brain: Activity, atrophy, and white matter integrity. *Neurology, 79*(17), 1802–1808. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182703fd2>
- Hayes, A. F. (2017). Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach. Second Edition. New York, NY: Guilford Publications.
- Johnson, N. F., Kim, C., Clasey, J. L., Bailey, A., & Gold, B. T. (2012). Cardiorespiratory fitness is positively correlated with cerebral white matter integrity in healthy seniors. *NeuroImage, 59*(2), 1514–1523. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.032>
- Joubert, C., & Chainay, H. (2018). Aging brain: The effect of combined cognitive and physical training on cognition as compared to cognitive and physical training alone – A systematic review. *Clinical Interventions in Aging, 13*, 1267–1301. <https://doi.org/10.2147/CIA.S165399>
- Kline, C. J., Porcari, J. P., Hintermeister, R., Freedson, P. S., Ward, A., McCarron, R. F., & Rippe, J. (1987). Estimation of from a one-mile track walk, gender, age and body weight. *Med. Sports Exerc, 19*, 253–259.
- Kodama, S., Tanaka, S., Saito, K., Shu, M., Sone, Y., Onitake, F., ... Sone, H. (2007). Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: A meta-analysis. *Archives of Internal Medicine, 167*(10), 999–1008. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.10.999>
- Kraus, W. E., Houmard, J. A., Duscha, B. D., Knetzger, K. J., Wharton, M. B., McCartney, J. S., ... & Slentz, C. A. (2002). Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *New England Journal of Medicine, 347*(19), 1483–1492. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020194>
- Lampit, A., Hallock, H., Suo, C., Naismith, S. L., & Valenzuela, M. (2015). Cognitive training-induced short-term functional and long-term structural plastic change is related to gains in global cognition in healthy older adults: A pilot study. *Frontiers in Aging Neuroscience, 7*(MAR), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00014>

- Leon, A. S., & Sanchez, O. A. (2001). Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33(6), S502-S515. <https://doi.org/10.1097/00005768-200106001-00021>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., and Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment*, 5 Edn. New York, NY: Oxford University Press.
- Lin, X., Zhang, X., Guo, J., Roberts, C. K., McKenzie, S., Wu, W. C., ... Song, Y. (2015). Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*, 4(7), 1–28. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002014>
- Liu, Z., Farzinfar, M., Katz, L. M., Zhu, H., Goodlett, C. B., Gerig, G., ... Marks, B. L. (2012). Automated voxel-wise brain DTI analysis of fitness and aging. *Open Medical Imaging Journal*, 6(919), 80–88. <https://doi.org/10.2174/1874347101206010080>
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., ... Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet*, 390(10113), 2673–2734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)
- Lövdén, M., Bodammer, N. C., Kühn, S., Kaufmann, J., Schütze, H., Tempelmann, C., ... Lindenberger, U. (2010). Experience-dependent plasticity of white-matter microstructure extends into old age. *Neuropsychologia*, 48(13), 3878–3883. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.08.026>
- Lövdén, M., Schaefer, S., Noack, H., Bodammer, N. C., Kühn, S., Heinze, H. J., ... Lindenberger, U. (2012). Spatial navigation training protects the hippocampus against age-related changes during early and late adulthood. *Neurobiology of Aging*, 33(3), 620.e9-620.e22. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.013>
- Marks, B. L., Katz, L. M., Styner, M., & Smith, J. K. (2011). Aerobic fitness and obesity: Relationship to cerebral white matter integrity in the brain of active and sedentary older adults. *British Journal of Sports Medicine*, 45(15), 1208–1215. <https://doi.org/10.1136/bjism.2009.068114>
- Martínez, J., Onís, M. C., Dueñas, R., Albert, C., Aguado, C., and Luque, R. (2002). Versión española del cuestionario de yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *Medifam 12*, 620–630.
- McPhee, G. M., Downey, L. A., & Stough, C. (2019). Effects of sustained cognitive activity on white matter microstructure and cognitive outcomes in healthy middle-aged adults: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, 51(June 2018), 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.02.004>
- Northey, J. M., Cherbuin, N., Pumpa, K. L., Smee, D. J., & Rattray, B. (2018). Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: A systematic review with meta-Analysis. *British Journal of Sports Medicine*, 52(3), 154–160. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096587>
- Nystoriak, M. A., & Bhatnagar, A. (2018). Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 5(September), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00135>
- Peña-Casanova, J., Quinones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana- Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., et al. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 24, 395–411. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp042>
- Pettman, T. L., Buckley, J. D., Misan, G. M. H., Coates, A. M., & Howe, P. R. C. (2009). Health benefits of a 4-month group-based diet and lifestyle modification program for individuals with metabolic syndrome. *Obesity Research and Clinical Practice*, 3(4), 221–235. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2009.06.002>
- Phillips, C. (2017). Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plasticity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3589271>
- Pinckard, K., Baskin, K. K., & Stanford, K. I. (2019). Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6(June), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00069>
- Qiu, C., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2005). The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurology*, 4(8), 487–499. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70141-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70141-1)
- Rahe, J., Becker, J., Fink, G. R., Kessler, J., Kukulja, J., Rahn, A., ... Kalbe, E. (2015). Cognitive training with and without additional physical activity in healthy older adults: Cognitive effects, neurobiological mechanisms, and prediction of training success. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(OCT), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00187>
- Rey, A. (2009). REY. *Test de Copia de una Figura Compleja*. Madrid: TEA Ediciones.
- Roig-Coll, F., Castells-Sánchez, A., Lamonja-Vicente, N., Torán-Monserrat, P., Pera, G., García-Molina, A., ... Mataró, M. (2020). Effects of Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training on Cognition in Physically Inactive Healthy Late-Middle-Aged Adults: The Projecte Moviment Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12(October). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.590168>
- Ruiz Comellas, A., Pera, G., Baena Diez, J. M., Mundet Tuduri, X., Alzamora Sas, T., Elosua, R., ... Fabrega Camprubi, M. (2012). [Validation of a Spanish Short Version of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (VREM)]. *Revista Espanola de Salud Publica*, 86(5), 495–508. <https://doi.org/10.4321/S1135-57272012000500004>
- Schmidt, M. (1996). *Rey Auditory Verbal Learning Test: A Handbook*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Sexton, C. E., Betts, J. F., Demnitz, N., Dawes, H., Ebmeier, K. P., & Johansen-Berg, H. (2016). A systematic review of MRI studies examining the relationship between physical fitness and activity and the white matter of the ageing brain. *NeuroImage*, 131(August 2015), 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.071>
- Sexton, C. E., Betts, J. F., Dennis, A., Doherty, A., Leeson, P., Holloway, C., ... Johansen-Berg, H. (2020). The effects of an aerobic training intervention on cognition, grey matter volumes and white matter microstructure. *Physiology and Behavior*, 223(October 2019), 112923. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112923>
- Sisti, L. G., Dajko, M., Campanella, P., Shkurti, E., Ricciardi, W., & de Waure, C. (2018). The effect of multifactorial lifestyle interventions on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of trials conducted in the general population and high risk groups. *Preventive Medicine*, 109, 82–97. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.12.027>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., ... Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, 31(4), 1487–1505. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>

Solana, J., Cáceres, C., García-Molina, A., Chausa, P., Opisso, E., Roig-Rovira, T., ... Gómez, E. J. (2014). Intelligent Therapy Assistant (ITA) for cognitive rehabilitation in patients with acquired brain injury. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 14(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-14-58>

Solana, J., Cáceres, C., García-Molina, A., Opisso, E., Roig, T., Tormos, J. M., & Gómez, E. J. (2015). Improving brain injury cognitive rehabilitation by personalized telerehabilitation services: Guttman neuropsychological trainer. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, 19(1), 124–131. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2014.2354537>

Sprague, B. N., Freed, S. A., Webb, C. E., Phillips, C. B., Hyun, J., & Ross, L. A. (2019). The impact of behavioral interventions on cognitive function in healthy older adults: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, 52(July 2018), 32–52. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.04.002>

Stillman, C. M., Cohen, J., Lehman, M. E., & Erickson, K. I. (2016). Mediators of physical activity on neurocognitive function: A review at multiple levels of analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10(DEC2016), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00626>

Stillman, C. M., Esteban-Cornejo, I., Brown, B., Bender, C. M., & Erickson, K. I. (2020). Effects of Exercise on Brain and Cognition Across Age Groups and Health States. *Trends in Neurosciences*, 43(7), 533–543. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.010>

Strauss, E., and Spreen, O. (1998). *A Compendium of Neuropsychological Test*, 2 Edn. New York, NY: Oxford university press.

Takeuchi, H., Magistro, D., Kotozaki, Y., Motoki, K., Nejad, K. K., Nouchi, R., ... Kawashima, R. (2020). Effects of Simultaneously Performed Dual-Task Training with Aerobic Exercise and Working Memory Training on Cognitive Functions and Neural Systems in the Elderly. *Neural Plasticity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3859824>

Ten Brinke, L. F., Best, J. R., Chan, J. L. C., Ghag, C., Erickson, K. I., Handy, T. C., & Liu-Ambrose, T. (2020). The effects of computerized cognitive training with and without physical exercise on cognitive function in older adults: An 8-week randomized controlled trial. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 75(4), 755–763. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz115>

Tian, Q., Erickson, K. I., Simonsick, E. M., Aizenstein, H. J., Glynn, N. W., Boudreau, R. M., ... Rosano, C. (2014a). Physical activity predicts microstructural integrity in memory-related networks in very old adults. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(10), 1284–1290. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt287>

Tian, Q., Simonsick, E. M., Erickson, K. I., Aizenstein, H. J., Glynn, N. W., Boudreau, R. M., ... Rosano, C. (2014b). Cardiorespiratory fitness and brain diffusion tensor imaging in adults over 80 years of age. *Brain Research*, 1588, 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.003>

Tombaugh, T. N. (2004). Trail making test a and b: normative data stratified by age and education. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 19, 203–214. [https://doi.org/10.1016/S08876177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S08876177(03)00039-8)

Voss, M. W., Heo, S., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Alves, H., Chaddock, L., ... Kramer, A. F. (2013). The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: Results of a one-year exercise intervention. *Human Brain Mapping*, 34(11), 2972–2985. <https://doi.org/10.1002/hbm.22119>

Wassenaar, T. M., Yaffe, K., van der Werf, Y. D., & Sexton, C. E. (2019). Associations between modifiable risk factors and white matter of the aging brain: insights from diffusion tensor imaging studies. *Neurobiology of Aging*, 80, 56–70. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.04.006>

Wechsler, D. (2001). *WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler Para Adultos*. Madrid: TEA Ediciones.

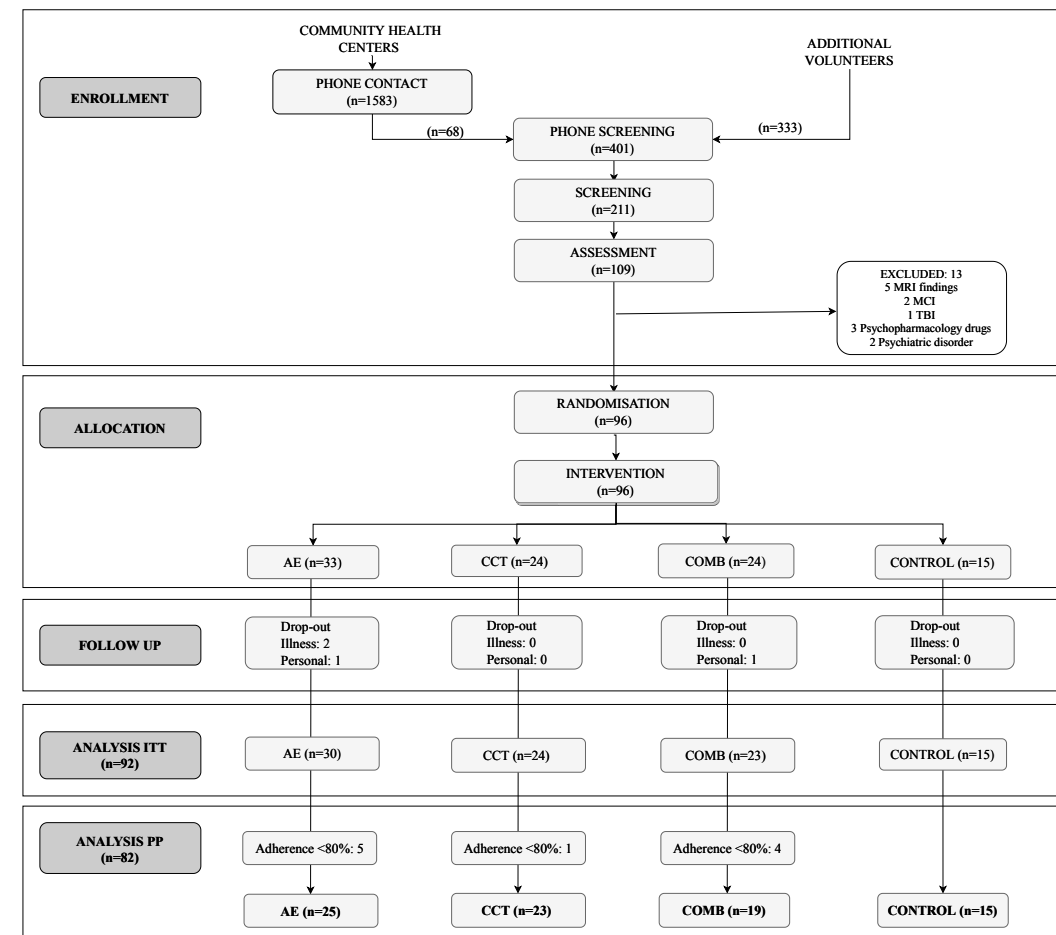
Winkler, A. M., Ridgway, G. R., Webster, M. A., Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2014). Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*, 92, 381–397. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.060>

Wong, A., Nyenhuis, D., Black, S. E., Law, L. S., Lo, E. S., Kwan, P. W., et al. (2015). Montreal Cognitive Assessment 5-minute protocol is a brief, valid, reliable, and feasible cognitive screen for telephone administration. *Stroke* 46, 1059–1064. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007253>

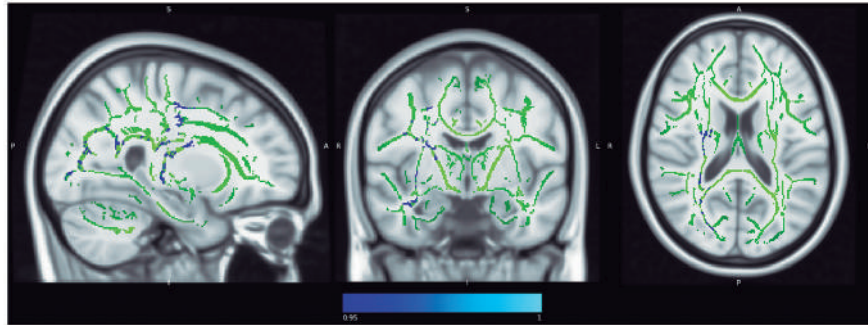
Zhang, X., Devlin, H. M., Smith, B., Imperatore, G., Thomas, W., Lobelo, F., ... Gregg, E. W. (2017). Effect of lifestyle interventions on cardiovascular risk factors among adults without impaired glucose tolerance or diabetes: A systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE*, 12(5), 1–27. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176436>

**Declaration of competing interest:** The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

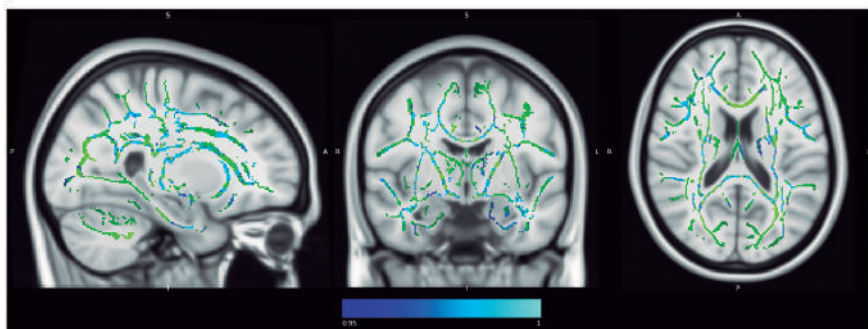
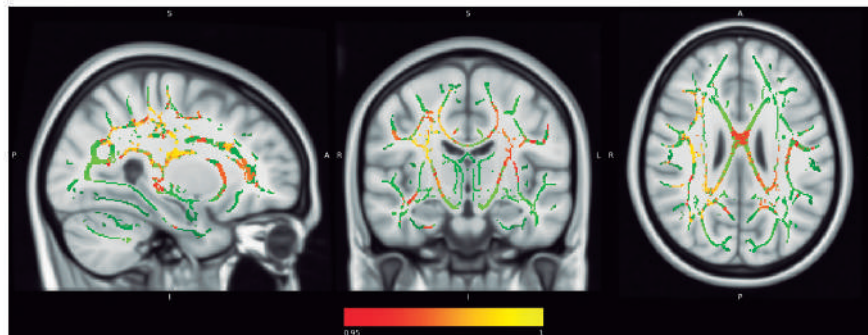
## Figures



**Figure 1. CONSORT flow diagram.**



**Figure 2.** Significant changes in MD map in COMB group between baseline and follow-up. In blue-light blue clusters with significant decrease of MD (MNI coordinates: 26, -7, 18). Statistical maps are represented in radiological convention superimposed on an MNI152 template. The threshold for significance was set at  $p < 0.05$  corrected for multiple comparisons across space using family-wise error rate (FWE).



**Figure 3.** Significant changes in FA and MD in COMB group compared to control group. In red-yellow, clusters with significant increase in FA (MNI coordinates: 28, -14, 26). In blue-light blue, clusters with significant decrease of MD (MNI coordinates: 26, -7, 18). Statistical maps are represented in radiological convention superimposed on an MNI152 template. The threshold for significance was set at  $p < 0.05$  corrected for multiple comparisons across space using family-wise error rate (FWE).

**Table 1. Inclusion and exclusion criteria for Projecte Moviment.**

| Inclusion criteria   | Exclusion criteria   |
|--|--|
| Aged 50-70 years   | Current participation in any cognitive training activity or during last 6 months >2 hours/week   |
| $\leq 120$ min/week of physical activity during last 6 months                  | Diagnostic of dementia or mild cognitive impairment  |
| Mini-Mental State Examination (MMSE) $\geq 24$                                 | Diagnostic of neurological disorder: stroke, epilepsy, multiple sclerosis, traumatic brain injury, brain tumor                                       |
| Montreal Cognitive Assessment 5-min (MoCA 5-min) $\geq 6$                      | Diagnostic of psychiatric illness current or during last 5 years   |
| Competency in Catalan or Spanish   | Geriatric Depression Scale (GDS-15) $>9$   |
| Adequate visual, auditory and fine motor skills                                | Consumption of psychopharmacological drugs current or during last 5 years; or more than 5 years throughout life                                      |
| Acceptance of participation in the study and signature of the informed consent | History of drug abuse or alcoholism current or during last 5 years; or more than 5 years throughout life; >28 men and >18 women unit of alcohol/week |
|  | History of chemotherapy  |
|  | Contraindication to magnetic resonance imaging   |

Notes: MMSE (Blesa et al., 2001); MoCA 5-min (Wong et al., 2015); GDS-15 (Martinez et al., 2002).

**Table 2. Participants Characteristics at Baseline.**

|   | Total Mean (SD) | AE Mean (SD) | CCT Mean (SD) | COMB Mean (SD) | Control Mean (SD) | Group Comparison                  |
|---|-----------------|--------------|---------------|----------------|-------------------|-----------------------------------|
| n total / n females   | 82 / 51         | 25 / 13      | 23 / 16       | 19 / 14        | 15 / 8            | $\chi^2(3) = 3.20$ , $p = .361$   |
| Age (years)   | 58.38 (5.47)    | 58.40 (5.12) | 57.91 (5.31)  | 60.32 (5.54)   | 56.60 (5.97)      | $H(3) = 3.53$ , $p = .317$        |
| Years of education  | 12.52 (5.57)    | 12.44 (5.75) | 12.04 (4.94)  | 12.37 (5.43)   | 13.60 (6.72)      | $H(3) = 0.28$ , $p = .963$        |
| Vocabulary subtest (WAIS-III)                                   | 44.14 (8.30)    | 43.92 (9.53) | 44.26 (7.16)  | 44.53 (8.02)   | 43.80 (8.98)      | $F(3,77) = 0.03$ , $p = .993$     |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )  | 28.63 (4.96)    | 28.14 (5.53) | 28.13 (4.26)  | 28.37 (4.42)   | 30.49 (5.70)      | $H(3) = 1.72$ , $p = .632$        |
| Diabetes (n)  | 10              | 2            | 2             | 1              | 5                 | $\chi^2(3) = 7.79$ , $p = .051$   |
| Hypertension (n)  | 17              | 3            | 6             | 4              | 4                 | $\chi^2(3) = 1.88$ , $p = .597$   |
| Dyslipidemia (n)  | 30              | 8            | 8             | 7              | 7                 | $\chi^2(3) = 0.92$ , $p = .821$   |
| Current Smokers (n)   | 9               | 3            | 6             | 0              | 0                 | $\chi^2(3) = 9.59$ , $p = .022^*$ |
| Use of cholesterol, diabetes and/or hypertension medication (n) | 22              | 6            | 6             | 5              | 5                 | $\chi^2(3) = 0.43$ , $p = .933$   |

Notes: AE = Aerobic Exercise; BMI = Body Mass Index; CCT = Computerized Cognitive Training; COMB = Combined Training; WAIS-III = Wechsler Adult Intelligence Scale. Mean (SD);  $\chi^2$  = chi square; H = Kruskal Wallis H test; F = Anova test. See Supplementary Tables 4 for more cognitive, physical, cardiovascular risk factors, global FA and MD outcomes at baseline.

**Table 4. Intra-group intervention related changes in WM integrity in COMB group: clusters with significant MD changes between baseline and follow-up.**

| Anatomic label Tailarach (JHU tracts)                                       | Coordinates MNI x,y,z (mm) | MAX   | Cluster size |
|---|----------------------------|-------|--------------|
| <b>MD</b>   |                            |       |              |
| Sub-global Extranuclear WM R  | 26, -7, 18                 | 0.958 | 3297         |
| Frontal Lobe, Precentral Gyrus WM R (32 % Superior Longitudinal Fasciculus) | 43, -9, 26                 | 0.951 | 46           |
| Limbic Lobe, Cingulate Gyrus WM R   | 15, -37, 37                | 0.95  | 23           |

Notes: COMB = Combined training; MD = Mean Diffusivity; R = Right; WM = White Matter. The threshold for significance was set at  $p < 0.05$  corrected for multiple comparisons across space using family-wise error rate (FWE). Extent threshold cluster size  $< 10$ .

**Table 3. Intervention related changes in cardiovascular risk factors.**

|                                 | AE vs Controls B (95%CI), SMD, p Value               | CCT vs Control B (95%CI), SMD, p Value             | COMB vs Control B (95%CI), SMD, p Value           |
|---------------------------------|--|--|---|
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )        | -0.51, (-0.99, -0.03), SMD = -0.32, $p = .039^*$     | -0.24 (-0.73, 0.25), SMD = -0.15, $p = .327$       | -0.57, (-1.08, -0.05), SMD = -0.34, $p = .031^*$  |
| Glucose (mg/dL)                 | -5.70, (-22.48, 11.08), SMD = -0.11, $p = .500$      | -11.20, (-28.60, 6.20), SMD = -0.21, $p = .203$    | -6.10, (-23.82, 11.62), SMD = -0.11, $p = .494$   |
| Triglycerides (mg/dL)           | -13.44, (-34.99, 8.12), SMD = -0.13, $p = .218$      | -24.40, (-46.69, -2.11), SMD = -0.23, $p = .032^*$ | -19.43, (-42.91, 4.04), SMD = -0.18, $p = .103$   |
| Total cholesterol (mg/dL)       | 2.07, (-13.16, 17.29), SMD = 0.04, $p = .787$        | -2.93, (-18.66, 12.80), SMD = -0.06, $p = .711$    | -8.92, (-25.26, 7.40), SMD = -0.17, $p = .279$    |
| HDL (mg/dL)                     | 0.33, (-2.89, 3.55), SMD = 0.03, $p = .837$          | 0.34, (-2.90, 3.58), SMD = 0.03, $p = .834$        | 1.59, (-1.87, 5.05), SMD = 0.15, $p = .363$       |
| LDL (mg/dL)                     | -2.60, (-17.23, 12.03), SMD = -0.06, $p = .724$      | 0.41, (-14.43, 15.26), SMD = 0.01, $p = .956$      | -8.54, (-24.14, 7.06), SMD = -0.17, $p = .278$    |
| Waist circumference (cm)        | -4.90, (-8.10, -1.70), SMD = -0.42, $p = .003^{**}$  | -1.21, (-4.56, 2.15), SMD = -0.10, $p = .474$      | -1.50, (-5.07, 2.07), SMD = -0.12, $p = .404$     |
| Systolic blood pressure (mmHg)  | -5.42, (-13.69, 2.86), SMD = -0.20, $p = .196$       | -6.40, (-14.79, 2.00), SMD = -0.24, $p = .133$     | -5.61, (-14.50, 3.29), SMD = -0.19, $p = .213$    |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | -7.55, (-12.84, -2.26), SMD = -0.42, $p = .006^{**}$ | -6.30, (-11.64, -0.95), SMD = -0.35, $p = .022^*$  | -6.15, (-11.81, -0.49), SMD = -0.32, $p = .034^*$ |
| Resting heart rate (beats/min)  | 1.61, (-2.98, 6.21), SMD = 0.09, $p = .485$          | -0.16, (-4.87, 4.56), SMD = -0.01, $p = .947$      | 0.69, (-4.15, 5.53), SMD = -0.04, $p = .775$      |

Notes: AE = Aerobic Exercise; BMI = Body Mass Index; CCT = Computerized Cognitive Training; COMB = Combined Training; HDL = High Density Lipoprotein; LDL = Low Density Lipoprotein. SMD =  $\beta$ . Covariates: sex, age, years of education, BMI, baseline, smoking status, use of cholesterol, diabetes and/or hypertension medication. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

**Table 5. Intervention related changes in WM integrity: clusters with significant FA and MD changes between COMB vs control groups.**

| Anatomic label Tailarach (JHU tracts)                               | Coordinates MNI x,y,z (mm) | MAX   | Cluster size |
|---|----------------------------|-------|--------------|
| <b>FA</b>   |                            |       |              |
| Frontal Lobe, Subgyral WM R (Corticospinal Tract 18%)               | 28, -14, 26                | 0.989 | 21467        |
| Left Brainstem, Midbrain  | -18, -30, -2               | 0.951 | 61           |
| Temporal Lobe, Subgyral WM L (Uncinate Fasciculus 8%)               | -37, -8, -20               | 0.95  | 20           |
| Temporal Lobe, Subgyral WM L (Inferior Longitudinal Fasciculus 13%) | -41, -10, -25              | 0.95  | 18           |
| Lateral Globus Pallidus WM L  | -27, -18, -8               | 0.95  | 14           |
| Temporal Lobe, Subgyral WM L (Inferior Longitudinal Fasciculus 13%) | -41, -10, -25              | 0.95  | 10           |
| <b>MD</b>   |                            |       |              |
| Sub-global Extranuclear WM R  | 26, -7, 18                 | 0.989 | 35827        |

Notes: COMB = Combined training; FA = Fractional Anisotropy; L = Left; MD = Mean Diffusivity; R = Right; WM = White Matter. The threshold for significance was set at  $p < 0.05$  corrected for multiple comparisons across space using family-wise error rate (FWE). Extent threshold cluster size  $< 10$ .



# REFERÈNCIES

- Anderson-Hanley, C., Arciero, P. J., Brickman, A. M., Nimon, J. P., Okuma, N., Westen, S. C., Merz, M. E., Pence, B. D., Woods, J. A., Kramer, A. F., & Zimmerman, E. A. (2012). Exergaming and older adult cognition: A cluster randomized clinical trial. *American Journal of Preventive Medicine*, *42*(2), 109–119. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.10.016>
- Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H. J. J., Aleman, A., & Vanhees, L. (2008). Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005381.pub2>
- Bacon, S. L., Sherwood, A., Hinderliter, A., & Blumenthal, J. A. (2004). Effects of exercise, diet and weight loss on high blood pressure. *Sports Medicine*, *34*(5), 307–316. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434050-00003>
- Bahar-Fuchs, A., Clare, L., & Woods, B. (2013). Cognitive training and cognitive rehabilitation for persons with mild to moderate dementia of the Alzheimer's or vascular type: a review. *Alzheimer's Research & Therapy*, *5*(4), 35. <https://doi.org/10.1186/alzrt189>
- Ball, K., Berch, D. B., Helmers, K. F., Jobe, J. B., Leveck, M. D., Marsiske, M., Morris, J. N., Rebok, G. W., Smith, D. M., Tennstedt, S. L., Unverzagt, F. W., & Willis, S. L. (2002). Effects of cognitive training interventions with older adults: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, *288*(18), 2271–2281. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2271>
- Bamidis, P. D., Vivas, A. B., Styliadis, C., Frantzidis, C., Klados, M., Schlee, W., Sioutas, A., & Papageorgiou, S. G. (2014). A review of physical and cognitive interventions in aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *44*, 206–220. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.019>
- Barha, C. K., Davis, J. C., Falck, R. S., Nagamatsu, L. S., & Liu-Ambrose, T. (2017). Sex differences in exercise efficacy to improve cognition: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in older humans. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *46*(December 2016), 71–85. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.04.002>
- Barha, C. K., Hsu, C. L., ten Brinke, L., & Liu-Ambrose, T. (2019). Biological Sex: A Potential Moderator of Physical Activity Efficacy on Brain Health. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *11*(December), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00329>
- Barha, C. K., & Liu-Ambrose, T. (2018). Exercise and the Aging Brain: Considerations for Sex Differences. *Brain Plasticity*, *4*, 53–63. <https://doi.org/10.3233/BPL-180067>
- Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's and Dementia*, *11*(6), 718–726. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016>
- Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Jbabdi, S., Rushworth, M. F. S., & Woolrich, M. W. (2007). Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*, *34*(1), 144–155. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.09.018>
- Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., Matthews P. M., Brady J. M. & Smith, S. M. (2003). Characterization and Propagation of Uncertainty in Diffusion-Weighted MR Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, *50*(5), 1077–1088. <https://doi.org/10.1002/mrm.10609>

- Belleville, S. (2008). Cognitive training for persons with mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 20(1), 57–66. <https://doi.org/10.1017/S104161020700631X>
- Belleville, S., & Bherer, L. (2012). Biomarkers of Cognitive Training Effects in Aging. *Current Translational Geriatrics and Experimental Gerontology Reports*, 1(2), 104–110. <https://doi.org/10.1007/s13670-012-0014-5>
- Bherer, L., Langeard, A., Kaushal, N., Vranceanu, T., Desjardins-Cr peau, L., Langlois, F., & Kramer, A. F. (2021). Physical Exercise Training Effect and Mediation Through Cardiorespiratory Fitness on Dual-Task Performances Differ in Younger-Old and Older-Old Adults. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 76(2), 219–228. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbz066>
- Blake, H., Mo, P., Malik, S., & Thomas, S. (2009). How effective are physical activity interventions for alleviating depressive symptoms in older people? A systematic review. *Clinical Rehabilitation*, 23(10), 873–887. <https://doi.org/10.1177/0269215509337449>
- Blesa, R., Pujol, M., Aguilar, M., Santacruz, P., Bertran-Serra, I., Hern andez, G., Sol, J. M., Peña-Casanova, J., & NORMACODEM Group. NORMALisation of Cognitive and Functional Instruments for DEMentia. (2001). Clinical validity of the “mini-mental state” for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia*, 39(11), 1150–1157. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11527552>
- Borg, G. A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 14(5), 377–381.
- Burzynska, A. Z., Chaddock-Heyman, L., Voss, M. W., Wong, C. N., Gothe, N. P., Olson, E. A., Knecht, A., Lewis, A., Monti, J.M., Cooke, G.E., Wojcicki T.R., Fanning, J., Chung H. D., Awick, E., McAuley E. & Kramer, A. F. (2014). Physical activity and cardiorespiratory fitness are beneficial for white matter in low-fit older adults. *PLoS ONE*, 9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107413>
- Burzynska, A. Z., Jiao, Y., Knecht, A. M., Fanning, J., Awick, E. A., Chen, T., Gothe N., Voss, M. W., McAuley, E. & Kramer, A.F. (2017). White matter integrity declined over 6-months, but dance intervention improved integrity of the Fornix of older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(MAR), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00059>
- Cabral, D. F., Rice, J., Morris, T. P., Rundek, T., Pascual-Leone, A., & Gomes-Osman, J. (2019). Exercise for Brain Health: An Investigation into the Underlying Mechanisms Guided by Dose. *Neurotherapeutics*, 16(3), 580–599. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00749-w>
- Cao, X., Yao, Y., Li, T., Cheng, Y., Feng, W., Shen, Y., Li, Q., Jiang, L., Wu, W., Wang, J., Sheng, J., Feng, J. & Li, C. (2016). The Impact of Cognitive Training on Cerebral White Matter in Community-Dwelling Elderly: One-Year Prospective Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *Scientific Reports*, 6(August), 1–13. <https://doi.org/10.1038/srep33212>
- Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Reports*, 100(2), 126–131. <https://doi.org/10.2307/20056429>
- Castells-Sánchez, A. (2022). *Active Aging, Healthy Aging? A Molecular, Brain Volume and Behavioral Approach*. [Tesi doctoral no publicada]. Universitat de Barcelona.
- Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Dacosta-Aguayo, R., Lamonja-Vicente, N., Sawicka, A. K., Tor n-Monserrat, P., Pera, G., Montero-Al a, P., Heras-Tebar, A., Domènech, S., Via, M., Erickson, K. I., & Mataró, M. (2021a). Exercise and Fitness Neuroprotective Effects: Molecular, Brain Volume and Psychological Correlates and Their Mediating Role in Healthy Late-Middle-Aged Women and Men. *Frontiers in aging neuroscience*, 13, 615247. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.615247>
- Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Dacosta-Aguayo, R., Lamonja-Vicente, N., Tor n-Monserrat, P., Pera, G., García-Molina, A., Tormos, J. M., Montero-Al a, P., Heras-T bar, A., Soriano-Raya, J. J., Cáceres, C., Domènech, S., Via, M., Erickson, K.I. & Mataró, M. (2022). Molecular and Brain Volume Changes Following Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training in Physically Inactive Healthy Late-Middle-Aged Adults: The Projecte Moviment Randomized Controlled Trial. *Frontiers in human neuroscience*, 198. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.854175>
- Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Lamonja-Vicente, N., Alt s-Magret, M., Tor n-Monserrat, P., Via, M., García-Molina, A., Tormos, J. M., Heras, A., Alzamora, M. T., For s, R., Pera, G., Dacosta-Aguayo, R., Soriano-Raya, J. J., Cáceres, C., Montero-Al a, P., Montero-Al a, J. J., Jimenez-Gonzalez, M. M., Hern andez-Pérez, M., Perera, A., Grove, G. A., Munuera, J., Domènech, S., Erickson, K. I. & Mataró, M. (2019). Effects and Mechanisms of Cognitive, Aerobic Exercise, and Combined Training on Cognition, Health, and Brain Outcomes in Physically Inactive Older Adults: The Projecte Moviment Protocol. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 216. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00216>
- Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Lamonja-Vicente, N., Tor n-Monserrat, P., Pera, G., Montero, P., Dacosta-Aguayo, R., Bermudo-Gallaguet, A., Bherer, L., Erickson, K. I., & Mataró, M. (2021b). Sex Matters in the Association between Physical Activity and Fitness with Cognition. *Medicine and science in sports and exercise*, 53(6), 1252–1259. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002570>
- Chan, A. W., Tetzlaff, J. M., G tzsche, P. C., Altman, D. G., Mann, H., Berlin, J. A., Dickersin, K., Hr bjartsson A., Schulz, K., F., Parulekar, W. R., Krleza-Jeric, K., Laupacis, A. & Moher, D. (2013). SPIRIT 2013 explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 346, 1–42. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7586>
- Chapman, S. B., Aslan, S., Spence, J. S., Hart, J. J., Bartz, E. K., Didehbani, N., Keebler M. W., Gardner, C. M., Strain J. F., DeFina, L. F & Lu, H. (2015). Neural mechanisms of brain plasticity with complex cognitive training in healthy seniors. *Cerebral Cortex*, 25(2), 396–405. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht234>
- Cheng, Y., Wu, W., Feng, W., Wang, J., Chen, Y., Shen, Y., Li, Q., Zhang, X., & Li, C. (2012). The effects of multi-domain versus single-domain cognitive training in non-demented older people: a randomized controlled trial. *BMC Medicine*, 10(30). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-30>
- Chiu, H.-L., Chu, H., Tsai, J.-C., Liu, D., Chen, Y.-R., Yang, H.-L., & Chou, K.-R. (2017). The effect of cognitive-based training for the healthy older people: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Plos One*, 12(5), e0176742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176742.t002>

- Chodzko-Zajko, W. J., Proctor, D. N., Fiatarone Singh, M. A., Minson, C. T., Nigg, C. R., Salem, G. J., & Skinner, J. S. (2009). Exercise and physical activity for older adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *41*(7), 1510–1530. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c>
- Clark, C. M., Guadagni, V., Mazerolle, E. L., Hill, M., Hogan, D. B., Pike, G. B., & Poulin, M. J. (2019). Effect of aerobic exercise on white matter microstructure in the aging brain. *Behavioural Brain Research*, *373*(June). <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112042>
- Colcombe, S., & Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: A meta-analytic study. *Psychological Science*, *14*(2), 125–130. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.t01-1-01430>
- Constantino Iadecola, M. D. (2014). Best papers in hypertension: Hypertension and dementia. *Hypertension*, *2364*(1), 3–5. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03040>. Best
- Costa, E., Santos-Silva, A., Paúl, C., & González Gallego, J. (2015). Aging and cardiovascular risk. *BioMed Research International*, *2015*, 2–4. <https://doi.org/10.1155/2015/871656>
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C., & Christie, L. A. (2007). Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends in Neurosciences*, *30*(9), 464–472. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.06.011>
- Curlik, D. M., & Shors, T. J. (2013). Training your brain: Do mental and physical (MAP) training enhance cognition through the process of neurogenesis in the hippocampus? *Neuropharmacology*, *64*, 506–514. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.027>
- de Asteau, M. L. S., Martínez-Velilla, N., Zambom-Ferraresi, F., Casas-Herrero, Á., & Izquierdo, M. (2017). Role of physical exercise on cognitive function in healthy older adults: A systematic review of randomized clinical trials. *Ageing Research Reviews*, *37*, 117–134. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.05.007>
- de Lange, A. M. G., Bråthen, A. C. S., Grydeland, H., Sexton, C., Johansen-Berg, H., Andersson, J. L. R., Rohani, D. A., Nyberg, L., Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2016). White-matter integrity as a marker for cognitive plasticity in aging. *Neurobiology of Aging*, *47*, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.07.007>
- de Lange, A. M. G., Bråthen, A. C. S., Rohani, D. A., Grydeland, H., Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2017). The effects of memory training on behavioral and microstructural plasticity in young and older adults. *Human Brain Mapping*, *38*(11), 5666–5680. <https://doi.org/10.1002/hbm.23756>
- De Marco, M., Meneghello, F., Duzzi, D., Rigon, J., Pilosio, C., & Venneri, A. (2016). Cognitive stimulation of the default-mode network modulates functional connectivity in healthy aging. *Brain Research Bulletin*, *121*, 26–41. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.12.001>
- de Oliveira, L. D. S. S. C. B., Souza, E. C., Rodrigues, R. A. S., Fett, C. A., & Piva, A. B. (2019). The effects of physical activity on anxiety, depression, and quality of life in elderly people living in the community. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*, *41*(1), 36–42. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0129>
- DiLorenzo, T. M., Bargman, E. P., Stucky-Ropp, R., Brassington, G. S., Frensch, P. A., & LaFontaine, T. (1999). Long-term effects of aerobic exercise on psychological outcomes. *Preventive Medicine*, *28*(1), 75–85. <https://doi.org/10.1006/pmed.1998.0385>
- Dimech, C. J., Anderson, J. A. E., Lockrow, A. W., Nathan Spreng, R., & Turner, G. R. (2019). Sex differences in the relationship between cardiorespiratory fitness and brain function in older adulthood. *Journal of Applied Physiology*, *126*(4), 1032–1041. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01046.2018>
- Edwards, J. D., Fausto, B. A., Tetlow, A. M., Corona, R. T., & Valdés, E. G. (2018). Systematic review and meta-analyses of useful field of view cognitive training. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *84*, 72–91. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.004>
- El-Kader, S. M. A., & Al-Jiffri, O. H. (2019). Aerobic exercise modulates cytokine profile and sleep quality in elderly. *African Health Sciences*, *19*(2), 2198–2207. <https://doi.org/10.4314/ahs.v19i2.45>
- Engvig, A., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Moberget, T., Sundseth, Ø., Larsen, V. A., & Walhovd, K. B. (2012). Memory training impacts short-term changes in aging white matter: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging Study. *Human Brain Mapping*, *33*(10), 2390–2406. <https://doi.org/10.1002/hbm.21370>
- Erickson, K. I., Donofry, S. D., Sewell, K. R., Brown, B. M., & Stillman, C. M. (2022). Cognitive Aging and the Promise of Physical Activity. *Annual Review of Clinical Psychology*, *18*, 417–442. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072720-014213>
- Erickson, K. I., Leckie, R. L., & Weinstein, A. M. (2014). Physical activity, fitness, and gray matter volume. *Neurobiology of Aging*, *35*, S20–S28. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.034>
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S., White, S. M., Wójcicki, T. R., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, *19*(10), 1030–1039. <https://doi.org/10.1002/hipo.20547>
- Erickson, K. I., Raji, C. A., Lopez, O. L., Becker, J. T., Rosano, C., Newman, A. B., Gach, H. M., Thompson, P. M., Ho, A. J., & Kuller, L. H. (2010). Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: The Cardiovascular Health Study. *Neurology*, *75*(16), 1415–1422. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181f88359>
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(7), 3017–3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- Etnier, J. L., Nowell, P. M., Landers, D. M., & Sibley, B. A. (2006). A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Research Reviews*, *52*(1), 119–130. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.01.002>
- Eyme, K. M., Domin, M., Gerlach, F. H., Hosten, N., Schmidt, C. O., Gaser, C., Flöel, A., & Lotze, M. (2019). Physically active life style is associated with increased grey matter brain volume in a medial parieto-frontal network. *Behavioural Brain Research*, *359*, 215–222. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.10.042>
- Fabel, K., Wolf, S. A., Ehninger, D., Babu, H., Leal-Galicia, P., & Kempermann, G. (2009). Additive effects of physical exercise and environmental enrichment on adult hippocampal neurogenesis in mice. *Frontiers in Neuroscience*, *3*(NOV), 1–7. <https://doi.org/10.3389/neuro.22.002.2009>

- Fabre, C., Chamari, K., Mucci, P., Massé-Biron, J., & Préfaut, C. (2002). Improvement of cognitive function by mental and/or individualized aerobic training in healthy elderly subjects. *International Journal of Sports Medicine*, 23(6), 415–421. <https://doi.org/10.1055/s-2002-33735>
- Fagard, R. H. (2001). Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 33(6 SUPPL.). <https://doi.org/10.1097/00005768-200106001-00018>
- Federació d'Associacions de Gent Gran de Catalunya [FATEC]. (2007). *Manual de pràctica física i esportiva per a la gent gran: Movem el cor*.
- Fissler, P., Küster, O., Schlee, W., & Kolassa, I. T. (2013). Novelty interventions to enhance broad cognitive abilities and prevent dementia: Synergistic approaches for the facilitation of positive plastic change. *In Progress in Brain Research*, 207. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63327-9.00017-5>
- Folsom, A. R., Shah, A. M., Lutsey, P. L., Roetker, N. S., Alonso, A., Avery, C. L., Miedema, M. D., Konety, S., Chang, P. P., & Solomon, S. D. (2015). American Heart Association's Life's Simple 7: avoiding heart failure and preserving cardiac structure and function. *The American journal of medicine*, 128(9), 970-976. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.03.027>
- Fontana, L. (2018). Interventions to promote cardiometabolic health and slow cardiovascular ageing. *Nature Reviews Cardiology*, 15(9), 566–577. <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0026-8>
- Fuhrmann, D., Nesbitt, D., Shafto, M., Rowe, J. B., Price, D., Gadie, A., Cam-CAN & Kievit, R. A. (2019). Strong and specific associations between cardiovascular risk factors and white matter micro- and macrostructure in healthy aging. *Neurobiology of Aging*, 74, 46–55. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.005>
- Gates, N. J., Rutjes, A. W. S., Di Nisio, M., Karim, S., Chong, L. Y., March, E., Martínez, G., & Vernooij, R. W. M. (2020). Computerised cognitive training for 12 or more weeks for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in late life. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012277.pub3>
- Gates, N. J., Sachdev, P. S., Fiatarone Singh, M. A., & Valenzuela, M. (2011). Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: A systematic review. *BMC Geriatrics*, 11(1), 55. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-11-55>
- Gates, N., & Valenzuela, M. (2010). Cognitive Exercise and Its Role in Cognitive Function in Older Adults. *Current Psychiatry Reports*, 12(1), 20–27. <https://doi.org/10.1007/s11920-009-0085-y>
- Gavelin, H. M., Dong, C., Minkov, R., Bahar-Fuchs, A., Ellis, K. A., Lautenschlager, N. T., Mellow M. L., Wade, A. T., Smith, A. E., Finke, C., Krohn, S. & Lampit, A. (2021). Combined physical and cognitive training for older adults with and without cognitive impairment: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ageing research reviews*, 66, 101232. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101232>
- Gerstner, W., Kistler, W. M., Naud, R., & Paninski, L. (2014). *Neuronal dynamics: From single neurons to networks and models of cognition*. Cambridge University Press
- Golden, J. (2001). *Stroop. Test de colores y palabras*. Tea Ediciones.
- Gomes-Osman, J., Cabral, D. F., Morris, T. P., McInerney, K., Cahalin, L. P., Rundek, T., Oliveira, A., & Pascual-Leone, A. (2018). Exercise for cognitive brain health in aging: A systematic review for an evaluation of dose. *Neurology: Clinical Practice*, 8(3), 257–265. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000460>
- Goodglass, H., Kaplan, E., & Barresi, B. (2001). *Test de Boston para el diagnóstico de la afasia* (3 Edn). Editorial Médica Panamericana.
- Gordon, E., Palmer, D. M., Liu, H., Rekshan, W., & DeVarney, S. (2013). Online cognitive brain training associated with measurable improvements in cognition and emotional well-being. *Technology & Innovation*, 15(1), 53-62. <https://doi.org/10.3727/194982413X13608676060574>
- Gow, A. J., Bastin, M. E., Muñoz Maniega, S., Valdés Hernández, M. C., Morris, Z., Murray, C., Royle, N. A., Starr, J. M., Deary, I. J., & Wardlaw, J. M. (2012). Neuroprotective lifestyles and the aging brain. *Neurology*, 79(17), 1802–1808. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182703fd2>
- Guarnieri, B., & Sorbi, S. (2015). Sleep and cognitive decline: A strong bidirectional relationship. It is time for specific recommendations on routine assessment and the management of sleep disorders in patients with mild cognitive impairment and dementia. *European Neurology*, 74(1–2), 43–48. <https://doi.org/10.1159/000434629>
- Guo, W., Zang, M., Klich, S., Kawczyński, A., Smoter, M., & Wang, B. (2020). Effect of combined physical and cognitive interventions on executive functions in older adults: A meta-analysis of outcomes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijerph17176166>
- Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. (2013). Normal Cognitive Aging. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 737–752. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>
- Harman, D. (2001). Aging: Overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 928, 1–21. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb05631.x>
- Hayes, A. (2017). *Introduction to Mediation, Moderation, and Conditional Process Analysis: A Regression-Based Approach* (Second Edition). Guilford Publications.
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior; a Neuropsychological Theory*. John Wiley & Sons, Inc.
- Hyodo, K., Dan, I., Kyutoku, Y., Suwabe, K., Byun, K., Ochi, G., Kato, M. & Soya, H. (2016). The association between aerobic fitness and cognitive function in older men mediated by frontal lateralization. *Neuroimage*, 125, 291-300. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.062>
- Jacobs, H. I. L., Leritz, E. C., Williams, V. J., Van Boxtel, M. P. J., Elst, W. Van Der, Jolles, J., Verhey, F. R. J., McGlinchey, R. E., Milberg, W.P. & Salat, D. H. (2013). Association between white matter microstructure, executive functions, and processing speed in older adults: The impact of vascular health. *Human Brain Mapping*, 34(1), 77–95. <https://doi.org/10.1002/hbm.21412>
- Johnson, N. F., Kim, C., Clasey, J. L., Bailey, A., & Gold, B. T. (2012). Cardiorespiratory fitness is positively correlated with cerebral white matter integrity in healthy seniors. *NeuroImage*, 59(2), 1514–1523. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.032>
- Joubert, C., & Chainay, H. (2018). Aging brain: The effect of combined cognitive and physical training on cognition as compared to cognitive and physical training alone – A systematic review. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 1267–1301. <https://doi.org/10.2147/CIA.S165399>

- Kelly, M. E., Loughrey, D., Lawlor, B. A., Robertson, I. H., Walsh, C., & Brennan, S. (2014). The impact of exercise on the cognitive functioning of healthy older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews, 16*(1), 12–31. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.05.002>
- Klimova, B., Valis, M., & Kuca, K. (2017). Cognitive decline in normal aging and its prevention: A review on non-pharmacological lifestyle strategies. *Clinical Interventions in Aging, 12*, 903–910. <https://doi.org/10.2147/CIA.S132963>
- Kline, G. M., Porcari, J. P., Hintermeister, R., Freedson, P. S., Ward, A., McCarron, R. F., Ross, J., & Rippe, J. M. (1987). Estimation of VO<sub>2</sub>max from a one-mile track walk, gender, age, and body weight. *Medicine and Science in Sports and Exercise, 19*(3), 253–259. <https://doi.org/PMID:3600239>
- Klingberg, T. (2010). Training and plasticity of working memory. *Trends in Cognitive Sciences, 14*(7), 317–324. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.05.002>
- Kodama, S., Tanaka, S., Saito, K., Shu, M., Sone, Y., Onitake, F., Suzuki, E., Shimano, H., Yamamoto, S., Kondo, K., Ohashi, Y., Yamada, N. & Sone, H. (2007). Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: A meta-analysis. *Archives of Internal Medicine, 167*(10), 999–1008. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.10.999>
- Kraft, E. (2012). Cognitive function, physical activity, and aging: Possible biological links and implications for multimodal interventions. *Ageing, Neuropsychology, and Cognition, 19*(1–2), 248–263. <https://doi.org/10.1080/13825585.2011.645010>
- Kramer, A. F., Hahn, S., Cohen, N. J., Banich, M. T., McAuley, E., Harrison, C. R., Chason, J., Vakil, E., Bardell, L., Boileau, R. A., & Colcombe, A. (1999). Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature 400*(6743), 418–419. <https://doi.org/10.1038/22682>
- Kueider, A. M., Parisi, J. M., Gross, A. L., & Rebok, G. W. (2012). Computerized cognitive training with older adults: A systematic review. *PLoS ONE, 7*(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040588>
- Lampit, A., Hallock, H., Suo, C., Naismith, S. L., & Valenzuela, M. (2015). Cognitive training-induced short-term functional and long-term structural plastic change is related to gains in global cognition in healthy older adults: A pilot study. *Frontiers in Aging Neuroscience, 7*(MAR), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00014>
- Lampit, A., Hallock, H., & Valenzuela, M. (2014). Computerized Cognitive Training in Cognitively Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effect Modifiers. *PLoS Medicine, 11*(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001756>
- Langhammer, B., Bergland, A., & Rydwick, E. (2018). The Importance of Physical Activity Exercise among Older People. *BioMed Research International, 2018*, 13–15. <https://doi.org/10.1155/2018/7856823>
- Lauenroth, A., Ioannidis, A. E., & Teichmann, B. (2016). Influence of combined physical and cognitive training on cognition: A systematic review. *BMC Geriatrics, 16*(1), 21–23. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0315-1>
- Law, L. L. F., Barnett, F., Yau, M. K., & Gray, M. A. (2014). Effects of combined cognitive and exercise interventions on cognition in older adults with and without cognitive impairment: A systematic review. *Ageing Research Reviews, 15*(1), 61–75. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2014.02.008>
- Le Bihan, D., & Johansen-Berg, H. (2012). Diffusion MRI at 25: exploring brain tissue structure and function. *Neuroimage, 61*(2), 324–341. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.006>
- Legault, C., Jennings, J. M., Katula, J. A., Dagenbach, D., Gaussoin, S. A., Sink, K. M., Rapp, S. R., Rejeski, W. J., Shumaker, S.A. & Espeland, M. A. (2011). Designing clinical trials for assessing the effects of cognitive training and physical activity interventions on cognitive outcomes: The Seniors Health and Activity Research Program Pilot (SHARP-P) Study, a randomized controlled trial. *BMC Geriatrics, 11*. <https://doi.org/10.1186/1471-2318-11-27>
- Leon, A. S., & Sanchez, O. A. (2001). Alone or Combined With Dietary Intervention. *Response, 33*(6), S502–S515. Retrieved from: [https://journals.lww.com/acsmmsse/Fulltext/2001/06001/Response\\_of\\_blood\\_lipids\\_to\\_exercise\\_training.21.aspx](https://journals.lww.com/acsmmsse/Fulltext/2001/06001/Response_of_blood_lipids_to_exercise_training.21.aspx)
- León, J., Ureña, A., Bolaños, M. J., Bilbao, A., & Oña, A. (2015). A combination of physical and cognitive exercise improves reaction time in persons 61–84 years old. *Journal of Aging and Physical Activity, 23*(1), 72–77. <https://doi.org/10.1123/JAPA.2012-0313>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment* (5th ed.). Oxford University Press.
- Li, J., Vitiello, M. V. & Gooneratne, N. S. (2018). Sleep in Normal Aging. *Sleep Medicine Clinics, 13*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.09.001>
- Li, R., Zhu, X., Yin, S., Niu, Y., Zheng, Z., Huang, X., Wang, B. & Li, J. (2014). Multimodal intervention in older adults improves resting-state functional connectivity between the medial prefrontal cortex and medial temporal lobe. *Frontiers in aging neuroscience, 6*, 39. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00039>
- Lin, X., Zhang, X., Guo, J., Roberts, C. K., McKenzie, S., Wu, W. C., Liu, S. & Song, Y. (2015). Effects of exercise training on cardiorespiratory fitness and biomarkers of cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association, 4*(7), 1–28. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002014>
- Linde, K., & Alfermann, D. (2014). Single versus combined cognitive and physical activity effects on fluid cognitive abilities of healthy older adults: A 4-month randomized controlled trial with follow-up. *Journal of Aging and Physical Activity, 22*(3), 302–313. <https://doi.org/10.1123/JAPA.2012-0149>
- Liu, Z., Farzinfar, M., Katz, L. M., Zhu, H., Goodlett, C. B., Gerig, G., Styner, M. & Marks, B. L. (2012). Automated voxel-wise brain DTI analysis of fitness and aging. *Open Medical Imaging Journal, 6*(919), 80–88. <https://doi.org/10.2174/1874347101206010080>
- Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Fox, N., Gitlin, L. N., Howard, R., Kales, H. C., Larson, E. B., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E. L., Samus, Q., Schneider, L. S., Selbaek, G., Teri, L., & Mukadam, N. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet, 390*(10113), 2673–2734. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6)
- Lövdén, M., Bodammer, N. C., Kühn, S., Kaufmann, J., Schütze, H., Tempelmann, C., Heinze, H.J., Düzel, E., Schmiedek, F. & Lindenberger, U. (2010). Experience-dependent plasticity of white-matter microstructure extends into old age. *Neuropsychologia, 48*(13), 3878–3883. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.08.026>

- Lövdén, M., Schaefer, S., Noack, H., Bodammer, N. C., Kühn, S., Heinze, H.-J., Düzel, E., Bäckman, L., & Lindenberger, U. (2012). Spatial navigation training protects the hippocampus against age-related changes during early and late adulthood. *Neurobiology of Aging*, *33*(3), 620.e9-620.e22. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.02.013>
- Madden, D. J., Bennett, I. J., Burzynska, A., Potter, G. G., Chen, N. kwei, & Song, A. W. (2012). Diffusion tensor imaging of cerebral white matter integrity in cognitive aging. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1822*(3), 386–400. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.08.003>
- Marks, B. L., Katz, L. M., Styner, M., & Smith, J. K. (2011). Aerobic fitness and obesity: Relationship to cerebral white matter integrity in the brain of active and sedentary older adults. *British Journal of Sports Medicine*, *45*(15), 1208–1215. <https://doi.org/10.1136/bjism.2009.068114>
- Martínez, J., Iglesia, L. A., Vilches, M. C. O., Dueñas Herrero, R., Colomer, C. A., Taberné, C. A., & Luque, R. (2002). The Spanish version of the Yesavage abbreviated questionnaire (GDS) to screen depressive dysfunctions in patients older than 65 years. *MEDIFAM*, *12*. <http://scielo.isciii.es/pdf/medif/v12n10/original2.pdf>
- Mazziotta, J. C., Toga, A. W., Evans, A., Fox, P., & Lancaster, J. (1995). A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. *Neuroimage*, *2*(2), 89-101. <https://doi.org/10.1006/nimg.1995.1012>
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., ... & Mazoyer, B. (2001). A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *356*(1412), 1293-1322. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0915>
- McCarrey, A. C., An, Y., Kitner-Triolo, M. H., Ferrucci, L., & Resnick, S. M. (2016). Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. *Psychology and Aging*, *31*(2), 166–175. <https://doi.org/10.1037/pag0000070>
- McPhee, G. M., Downey, L. A., & Stough, C. (2019). Effects of sustained cognitive activity on white matter microstructure and cognitive outcomes in healthy middle-aged adults: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, *51*(June 2018), 35–47. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.02.004>
- Morales González, J. M., González-Montalvo, J. I., Del Ser Quijano, T., & Bermejo Pareja, F. (1992). Validation of the S-IQCODE: the Spanish version of the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly. *Archivos de Neurobiología*, *55*(6), 262–266. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1492780>
- Munro, C. A., Winicki, J. M., Schretlen, D. J., Gower, E. W., Turano, K. A., -Muñoz, B., Keay, L., Bandeen-Roche, K., & West, S. K. (2012). Sex differences in cognition in healthy elderly individuals. *Ageing, Neuropsychology, and Cognition*, *19*(6), 759–768. <https://doi.org/10.1080/13825585.2012.690366>
- Murman, D. L. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Seminars in Hearing*, *36*(3), 111–121. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1555115>
- National Library of Medicine. (2022, October 21). *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/>
- Nguyen, L., Murphy, K., & Andrews, G. (2019). Immediate and long-term -efficacy of executive functions cognitive training in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *145*(7), 698–733. <https://doi.org/10.1037/bul0000196>
- Nilsson, J., Ekblom, Ö., Ekblom, M., Lebedev, A., Tarassova, O., Moberg, M., & Lövdén, M. (2020). Acute increases in brain-derived neurotrophic factor in plasma following physical exercise relates to subsequent learning in older adults. *Scientific Reports*, *10*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60124-0>
- North, B. J., & Sinclair, D. A. (2012). The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circulation Research*, *110*(8), 1097–1108. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.111.246876>
- Northey, J. M., Cherbuin, N., Pumpa, K. L., Smee, D. J., & Rattray, B. (2018). Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: A systematic review with meta-Analysis. *British Journal of Sports Medicine*, *52*(3), 154–160. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096587>
- Nystoriak, M. A., & Bhatnagar, A. (2018). Cardiovascular Effects and Benefits of Exercise. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, *5*(September), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00135>
- O'Donnell, L. J., & Pasternak, O. (2015). Does diffusion MRI tell us anything about the white matter? An overview of methods and pitfalls. *Schizophrenia research*, *161*(1), 133-141. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.09.007>
- Oeppen, J., & Vaupel, J. W. (2002). Broken Limits to Life Expectancy Linked references are available on JSTOR for this article: Broken Limits to Life Expectancy. *American Association for the Advancement of Science*, *296*(5570), 1029–1031. <https://doi.org/10.1126/science.1069675>
- Olson, A. K., Eadie, B. D., Ernst, C., & Christie, B. R. (2006). Environmental enrichment and voluntary exercise massively increase neurogenesis in the adult hippocampus via dissociable pathways. *Hippocampus*, *16*(3), 250–260. <https://doi.org/10.1002/hipo.20157>
- Oswald, W. D., Gunzelmann, T., Rupprecht, R., & Hagen, B. (2006). Differential effects of single versus combined cognitive and physical training with older adults: The SimA study in a 5-year perspective. *European Journal of Ageing*, *3*(4), 179–192. <https://doi.org/10.1007/s10433-006-0035-z>
- Palchadhuri, S. (2020). The Mind Behind the Hebbian Synapse: Donald O Hebb. *Resonance*, *25*(9), 1215–1230. <https://doi.org/10.1007/s12045-020-1040-9>
- Patterson, S. L., Abel, T., Deuel, T. A. S., Martin, K. C., Rose, J. C., & Kandel, E. R. (1996). Recombinant BDNF rescues deficits in basal synaptic transmission and hippocampal LTP in BDNF knockout mice. *Neuron*, *16*(6), 1137–1145. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80140-3](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80140-3)
- Peel, N. M., McClure, R. J., & Bartlett, H. P. (2005). Behavioral determinants of healthy aging. *American Journal of Preventive Medicine*, *28*(3), 298–304. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2004.12.002>
- Penedo, F. J., & Dahn, J. R. (2005). Exercise and well-being: a review of mental and physical health benefits associated with physical activity. *Current Opinion in Psychiatry*, *18*(2), 189–193. <https://doi.org/10.1097/00001504-200503000-00013>
- Penninx, B. W. J. H., Rejeski, W. J., Pandya, J., Miller, M. E., Di Bari, M., Applegate, W. B., & Pahor, M. (2002). Exercise and depressive symptoms: A comparison of aerobic and resistance exercise effects on emotional and physical function in older persons with high and low depressive

- symptomatology. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, 57(2), 124–132. <https://doi.org/10.1093/geronb/57.2.P124>
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Cerulla, N., Molinuevo, J. L., Ruiz, E., Robles, A., Barquero, M. S., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., & Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 395–411. <https://doi.org/10.1093/arclin/acp042>
- Phillips, C. (2017). Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plasticity*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/3589271>
- Pieramico, V., Esposito, R., Sensi, F., Cilli, F., Mantini, D., Mattei, P. A., Frazzini, V., Ciavardelli, D., Gatta, V., Ferretti, A., Romani, G. L., & Sensi, S. L. (2012). Combination training in aging individuals modifies functional connectivity and cognition, and is potentially affected by dopamine-related genes. *PLoS One* 7:e43901 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043901>
- Pinckard, K., Baskin, K. K., & Stanford, K. I. (2019). Effects of Exercise to Improve Cardiovascular Health. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 6(June), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00069>
- Prendergast, K. B., Schofield, G. M., & Mackay, L. M. (2016). Associations between lifestyle behaviours and optimal wellbeing in a diverse sample of New Zealand adults. *BMC Public Health*, 16(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2755-0>
- Qiu, C., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2005). The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurology*, 4(8), 487–499. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70141-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70141-1)
- Rahe, J., Becker, J., Fink, G. R., Kessler, J., Kukolja, J., Rahn, A., Rosen, J. B., Szabados, F., Wirth, B., & Kalbe, E. (2015). Cognitive training with and without additional physical activity in healthy older adults: Cognitive effects, neurobiological mechanisms, and prediction of training success. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(OCT), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00187>
- Raichlen, D. A., Klimentidis, Y. C., Bharadwaj, P. K., & Alexander, G. E. (2020). Differential associations of engagement in physical activity and estimated cardiorespiratory fitness with brain volume in middle-aged to older adults. *Brain Imaging and Behavior*, 14(5), 1994–2003. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00148-x>
- Rebok, G. W., Ball, K., Guey, L. T., Jones, R. N., Kim, H. Y., King, J. W., Marsiske, M., Morris, J. N., Tennstedt, S. L., Unverzagt, F. W., Willis, S. L. & ACTIVE Study Group. (2014). Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(1), 16–24. <https://doi.org/10.1111/jgs.12607>
- Reid, K. J., Baron, K. G., Lu, B., & Naylor, E. (2011). in Older Adults With Insomnia. *October*, 11(9), 934–940. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.014>. Aerobic
- Rey, A. (2009). *Test de copia de una figura compleja*. Tea Ediciones.
- Rico, A., & Fernández, J. A. (1997). Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh. *Vigilia-Sueño*, 9(2), 81–94.
- Rodgers, J. L., Jones, J., Bolleddu, S. I., Vanthenapalli, S., Rodgers, L. E., Shah, K., Karia, K., Panguluri, S. K. (2019). Cardiovascular risks associated with gender and aging. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 6(2). <https://doi.org/10.3390/jcdd6020019>
- Roig-Coll, F., Castells-Sánchez, A., Lamonja-Vicente, N., Torán-Monserrat, P., Pera, G., García-Molina, A., Tormos, J. M., Montero-Alía, P., Alzamora, M. T., Dacosta-Aguayo, R., Soriano-Raya, J. J., Cáceres, C., Erickson, K. I., & Mataró, M. (2020). Effects of Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training on Cognition in Physically Inactive Healthy Late-Middle-Aged Adults: The Projecte Moviment Randomized Controlled Trial. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 590168. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.590168>
- Roig-Coll, F., Castells-Sánchez, A., Monté-Rubio, G., Dacosta-Aguayo, R., Lamonja-Vicente, N., Torán-Monserrat, P., Pera, G., García-Molina, A., Tormos, J. M., Alzamora, M.T., Stavros, D., Sánchez-Ceron, M., Via, M., Erickson, K.I. & Mataró, M. (2022). Changes in Cardiovascular Health and White Matter Integritiy with Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training in Physically Inactive Healthy Late-Middle-Aged Adults: The Projecte Moviment Randomized Controlled Trial. (Under review in *European Journal of Applied Physiology*).
- Roseborough, A., Hachinski, V., & Whitehead, S. (2020). White Matter Degeneration—A Treatable Target? *JAMA neurology*, 77(7), 793–794. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0814>
- Ruiz-Comellas, A., Pera, G., Baena-Diez, J. M., Mundet-Tuduri, X., Alzamora-Sas, T., Elosua, R., Toran-Monserrat, P., Heras, A., Fores-Raurell, R., Fuste-Gamisans, M., & Fabrega-Camprubi, M. (2012). Validation of a spanish short version of the minnesota leisure time physical activity questionnaire (VREM). *Revista Espanola de Salud Publica*, 86(5), 495–508. <https://doi.org/10.4321/S1135-57272012000500004>
- Sallam, N., & Laher, I. (2016). Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 46–54. <https://doi.org/10.1155/2016/7239639>
- Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(5), 754–760. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000706>
- Schmidt, M. (1996). *Rey Auditory Verbal Learning Test: A Handbook*. Western Psychological Services.
- Scholz, J., Klein, M. C., Behrens, T. E. J., & Johansen-Berg, H. (2009). Training induces changes in white-matter architecture. *Nature Neuroscience*, 12(11), 1370–1371. <https://doi.org/10.1038/nn.2412>
- Schroeder, E. C., Franke, W. D., Sharp, R. L., & Lee, D. C. (2019). Comparative effectiveness of aerobic, resistance, and combined training on cardiovascular disease risk factors: A randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 14(1), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210292>
- Semkovska, M., Quinlivan, L., O’Grady, T., Johnson, R., Collins, A., O’Connor, J., Knittle, H., Ahern, E. & Gload, T. (2019). Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 6(10), 851–861. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30291-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30291-3)



- Sexton, C. E., Betts, J. F., Demnitz, N., Dawes, H., Ebmeier, K. P., & Johansen-Berg, H. (2016). A systematic review of MRI studies examining the relationship between physical fitness and activity and the white matter of the ageing brain. *NeuroImage*, *131*, 81–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.09.071>
- Sexton, C. E., Betts, J. F., Dennis, A., Doherty, A., Leeson, P., Holloway, C., Dall'Armellina, E., Winkler, A. M., Demnitz, N., Wassenaar, T., Dawes, H., & Johansen-Berg, H. (2020). The effects of an aerobic training intervention on cognition, grey matter volumes and white matter microstructure. *Physiology and Behavior*, *223*(October 2019), 112923. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112923>
- Shao, Y. K., Mang, J., Li, P. L., Wang, J., Deng, T., & Xu, Z. X. (2015). Computer-based cognitive programs for improvement of memory, processing speed and executive function during age-related cognitive decline: A meta-analysis. *PLoS ONE*, *10*(6), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130831>
- Shatil, E. (2013). Does combined cognitive training and physical activity training enhance cognitive abilities more than either alone? A four-condition randomized controlled trial among healthy older adults. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *5*(MAR), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00008>
- Shechter, A., Kim, E. W., St-Onge, M. P., & Westwood, A. J. (2018). Blocking nocturnal blue light for insomnia: A randomized controlled trial. *Journal of Psychiatric Research*, *96*, 196–202. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.10.015>
- Sisti, L. G., Dajko, M., Campanella, P., Shkurti, E., Ricciardi, W., & de Waure, C. (2018). The effect of multifactorial lifestyle interventions on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis of trials conducted in the general population and high risk groups. *Preventive Medicine*, *109*, 82–97. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.12.027>
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Cooper, H., Strauman, T. A., Welsh-Bohmer, K., Browndyke, J. N., & Sherwood, A. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: A meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine*, *72*(3), 239–252. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181d14633>
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T. E., Mackay, C. E., Watkins, K. E., Ciccarelli, O., Cader, M. Z., Matthews, P. M. & Behrens, T. E. J. (2006). Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, *31*(4), 1487–1505. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.024>
- Snowden, M., Steinman, L., Mochan, K., Grodstein, F., Prohaska, T. R., Thurman, D. J., Brown, D. R., Laditka, J. N., Soares, J., Zweiback, D. J., Little, D., & Anderson, L. A. (2011). Effect of exercise on cognitive performance in community-dwelling older adults: Review of intervention trials and recommendations for public health practice and research. *Journal of the American Geriatrics Society*, *59*(4), 704–716. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03323.x>
- Sofi, F., Valecchi, D., Bacci, D., Abbate, R., Gensini, G. F., Casini, A., & Macchi, C. (2011). Physical activity and risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies. *Journal of Internal Medicine*, *269*(1), 107–117. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2010.02281.x>
- Solana, J., Cáceres, C., García-Molina, A., Chausa, P., Opisso, E., Roig-Rovira, T., Menasalvas, E., Tormos-Muñoz, J. M., & Gómez, E. J. (2014). Intelligent Therapy Assistant (ITA) for cognitive rehabilitation in patients with acquired brain injury. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, *14*, 58. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-14-58>
- Solana, J., Cáceres, C., García-Molina, A., Opisso, E., Roig, T., Tormos, J. M., & Gómez, E. J. (2015). Improving brain injury cognitive rehabilitation by personalized telerehabilitation services: Guttman neuropersonal trainer. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, *19*(1), 124–131. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2014.2354537>
- Sprague, B. N., Freed, S. A., Webb, C. E., Phillips, C. B., Hyun, J., & Ross, L. A. (2019). The impact of behavioral interventions on cognitive function in healthy older adults: A systematic review. *Ageing Research Reviews*, *52*(July 2018), 32–52. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.04.002>
- Stern Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47*(10), 2015–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern, R. A., Arruda, J. E., Hooper, C. R., Wolfner, G. D., & Morey, C. E. (1997). Visual analogue mood scales to measure internal mood state in neurologically impaired patients: Description and initial validity evidence. *Aphasiology*, *11*(1), 59–71. <https://doi.org/10.1080/02687039708248455>
- Stewart, K. J., Turner, K. L., Bacher, A. C., DeRegis, J. R., Sung, J., Tayback, M., & Ouyang, P. (2003). Are fitness, activity, and fatness associated with health-related quality of life and mood in older persons? *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation*, *23*(2), 115–121. <https://doi.org/10.1097/00008483-200303000-00009>
- Stillman, C. M., Cohen, J., Lehman, M. E., & Erickson, K. I. (2016). Mediators of physical activity on neurocognitive function: A review at multiple levels of analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*(DEC2016), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00626>
- Stillman, C. M., Esteban-Cornejo, I., Brown, B., Bender, C. M., & Erickson, K. I. (2020). Effects of Exercise on Brain and Cognition Across Age Groups and Health States. *Trends in Neurosciences*, *43*(7), 533–543. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.010>
- Stimpson, N. J., Davison, G., & Javadi, A. H. (2018). Joggin' the Noggin: Towards a Physiological Understanding of Exercise-Induced Cognitive Benefits. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *88*, 177–186. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.018>
- Strauss, E & Spreen, O. (1998). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary* (2nd ed.). Oxford University Press.
- Suryadinata, R. V., Wirjatmadi, B., Adriani, M., & Lorensia, A. (2020). Effect of age and weight on physical activity. *Journal of Public Health Research*, *9*(2), 187–190. <https://doi.org/10.4081/jphr.2020.1840>
- Szabo, A. N., McAuley, E., Erickson, K. I., Voss, M., Prakash, R. S., Mailey, E. L., Wójcicki, T. R., White, S. M., Gothe, N., Olson, E. A., & Kramer, A. F. (2011). Cardiorespiratory fitness, hippocampal volume, and frequency of forgetting in older adults. *Neuropsychology*, *25*(5), 545–553. <https://doi.org/10.1037/a0022733>
- Takeuchi, H., Magistro, D., Kotozaki, Y., Motoki, K., Nejad, K. K., Nouchi, R., Jeong, H., Sato, C., Sessa, S., Nagatomi, R., Zecca, M. & Kawashima, R. (2020). Effects of Simultaneously Performed Dual-Task Training with Aerobic Exercise and Working Memory Training on Cognitive Functions and Neural Systems in the Elderly. *Neural Plasticity*, *2020*. <https://doi.org/10.1155/2020/3859824>

- Taya, F., Sun, Y., Babiioni, F., Thakor, N., & Bezerianos, A. (2015). Brain enhancement through cognitive training: A new insight from brain connectome. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *9*(APR), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00044>
- Ten Brinke, L. F., Best, J. R., Chan, J. L. C., Ghag, C., Erickson, K. I., Handy, T. C., & Liu-Ambrose, T. (2020). The effects of computerized cognitive training with and without physical exercise on cognitive function in older adults: An 8-week randomized controlled trial. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, *75*(4), 755–763. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz115>
- Ten Brinke, L. F., Davis, J. C., Barha, C. K., & Liu-Ambrose, T. (2017). Effects of computerized cognitive training on neuroimaging outcomes in older adults: A systematic review. *BMC Geriatrics*, *17*(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0529-x>
- Thomas, D. M., Bouchar, C., Church, T., Slentz, C., Kraus, W. E., Redman, L. M., Martin, C.K., Silva, A.M., Vossen, M., Westerterp & Heymsfield, S. B. (2012). Why do individuals not lose more weight from an exercise intervention at a defined dose? An energy balance analysis. *Obesity Reviews*, *13*(10), 835–847. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01012.x>
- Tian, Q., Erickson, K. I., Simonsick, E. M., Aizenstein, H. J., Glynn, N. W., Boudreau, R. M., Newman, A. B., Kritchevsky S. B., Yaffe, K., Harris, T. B. & Rosano, C. (2014a). Physical activity predicts microstructural integrity in memory-related networks in very old adults. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, *69*(10), 1284–1290. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt287>
- Tian, Q., Simonsick, E. M., Erickson, K. I., Aizenstein, H. J., Glynn, N. W., Boudreau, R. M., Newman, A. B., Kritchevsky, S. B., Yaffe, K., Harris, T., & Rosano, C. (2014b). Cardiorespiratory fitness and brain diffusion tensor imaging in adults over 80 years of age. *Brain Research*, *1588*, 63–72. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.09.003>
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *19*(2), 203–214. [https://doi.org/10.1016/S0887-6177\(03\)00039-8](https://doi.org/10.1016/S0887-6177(03)00039-8)
- Trujillo, A., Feixas, G., Bados, A., Garcia-Grau, E., Salla, M., Medina, J.C., Montesano, A., Soriano, J., Medeiros-Ferreira, L., Canete, J., Corbella, S., Grau, A., Lana, F., & Evans, C. (2016). Psychometric properties of the Spanish version of the Clinical Outcomes in Routine Evaluation–Outcome Measure. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *12*, 1457–1466. <https://doi.org/10.2147/NDT.S103079>
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs. (2017). *World population prospects: The 2017 Revision*. [https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/wpp2017\\_keyfindings.pdf](https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/wpp2017_keyfindings.pdf)
- Vallance, J. K., Buman, M. P., Stevinson, C., & Lynch, B. M. (2015). Associations of overall sedentary time and screen time with sleep outcomes. *American journal of health behavior*, *39*(1), 62–67. <https://doi.org/10.5993/AJHB.39.1.7>
- van Praag, X., Fleshner, M., Schwartz, M. W., & Mattson, M. P. (2014). Exercise, energy intake, glucose homeostasis, and the brain. *Journal of Neuroscience*, *34*(46), 15139–15149. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2814-14.2014>
- Verstynen, T. D., Lynch, B., Miller, D. L., Voss, M. W., Prakash, R. S., Chaddock, L., Basak, C., Szabo, A., Olson, E. A., Wojcicki, T. R., Fanning, J., Gothe, N. P., McAuley, E., Kramer, A. F., & Erickson, K. I. (2012). Caudate Nucleus Volume Mediates the Link between Cardiorespiratory Fitness and Cognitive Flexibility in Older Adults. *Journal of Aging Research*, *2012*, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2012/939285>
- Voss, M. W., Heo, S., Prakash, R. S., Erickson, K. I., Alves, H., Chaddock, L., Szabo, A. N., Mailey, E. L., Wójcicki, T. R., White, S. M., Gothe, N., McAuley, E., Sutton, B. P. & Kramer, A. F. (2013). The influence of aerobic fitness on cerebral white matter integrity and cognitive function in older adults: Results of a one-year exercise intervention. *Human Brain Mapping*, *34*(11), 2972–2985. <https://doi.org/10.1002/hbm.22119>
- Wassenaar, T. M., Yaffe, K., van der Werf, Y. D., & Sexton, C. E. (2019). Associations between modifiable risk factors and white matter of the aging brain: insights from diffusion tensor imaging studies. *Neurobiology of Aging*, *80*, 56–70. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2019.04.006>
- Wechsler, D. (2001). *WAIS-III. Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos*. Tea Ediciones.
- Weinstein, A. M., Voss, M. W., Prakash, R. S., Chaddock, L., Szabo, A., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., McAuley, E., Kramer, A. F., & Erickson, K. I. (2012). The association between aerobic fitness and executive function is mediated by prefrontal cortex volume. *Brain, Behavior, and Immunity*, *26*(5), 811–819. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.11.008>
- Winkler, A. M., Ridgway, G. R., Webster, M. A., Smith, S. M., & Nichols, T. E. (2014). Permutation inference for the general linear model. *NeuroImage*, *92*, 381–397. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.060>
- Wittfeld, K., Jochem, C., Dörr, M., Schminke, U., Gläser, S., Bahls, M., Markus, M. R. P., Felix, S. B., Leitzmann, M. F., Ewert, R., Bülow, R., Völzke, H., Janowitz, D., Baumeister, S. E., & Grabe, H. J. (2020). Cardiorespiratory Fitness and Gray Matter Volume in the Temporal, Frontal, and Cerebellar Regions in the General Population. *Mayo Clinic Proceedings*, *95*(1), 44–56. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.05.030>
- Wolinsky, F. D., Unverzagt, F. W., Smith, D. M., Jones, R., Wright, E., & Tennstedt, S. L. (2006). The effects of the ACTIVE cognitive training trial on clinically relevant declines in health-related quality of life. *Journals of Gerontology - Series B Psychological Sciences and Social Sciences*, *61*(5), 281–287. <https://doi.org/10.1093/geronb/61.5.S281>
- Wong, A., Nyenhuis, D., Black, S. E., Law, L. S. N., Lo, E. S. K., Kwan, P. W. L., Au, L., Chan, A. Y. Y., Wong, L. K. S., Nasreddine, Z., & Mok, V. (2015). Montreal Cognitive Assessment 5-minute protocol is a brief, valid, reliable, and feasible cognitive screen for telephone administration. *Stroke*, *46*(4), 1059–1064. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007253>
- World Health Organization [WHO]. (2002). *Active ageing: a policy framework*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67215>
- World Health Organization [WHO], (2010). *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599979>
- World Health Organization [WHO]. (2015). *World report on ageing and health*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/186463>

- World Health Organization [WHO]. (2017). *Mental Health of Older Adults*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>
- World Health Organization [WHO]. (2022). *Ageing and health*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
- Yoo, J. K., & Fu, Q. (2020). Impact of sex and age on metabolism, sympathetic activity, and hypertension. *FASEB Journal*, 34(9), 11337–11346. <https://doi.org/10.1096/fj.202001006RR>
- Young, J., Angevaren, M., Rusted, J., & Tabet, N. (2015). Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD005381. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005381.pub4>
- Zeiger, J., Ombrellaro, K. J., Perumal, N., Keil, T., Mensink, G. B. M., & Finger, J. D. (2019). Correlates and Determinants of Cardiorespiratory Fitness in Adults: a Systematic Review. *Sports Medicine - Open*, 5(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s40798-019-0211-2>
- Zhang, X., Devlin, H. M., Smith, B., Imperatore, G., Thomas, W., Lobelo, F., Ali, M. K., Norris, K., Gruss, S., Bardenheier, B., Cho, P., de Quevedo, I. G., Mudaliar, U., Jones, C. D., Durthaler, J. M., Saaddine, J., Geiss, L. S. & Gregg, E. W. (2017). Effect of lifestyle interventions on cardiovascular risk factors among adults without impaired glucose tolerance or diabetes: A systematic review and metaanalysis. *PLoS ONE*, 12(5), 1–27. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176436>
- Zhu, X., Yin, S., Lang, M., He, R., & Li, J. (2016). The more the better? A meta-analysis on effects of combined cognitive and physical intervention on cognition in healthy older adults. *Ageing Research Reviews*, 31, 67–79. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.07.003>

## ANNEX 1: ARTICLES DEL PROJECTE MOVIMENT

Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Lamonja-Vicente, N., Altés-Magret, M., Torán- Monserrat, P., Via, M., García-Molina, A., Tormos, J. M., Heras, A., Alzamora, M. T., Forés, R., Pera, G., Dacosta-Aguayo, R., Soriano-Raya, J. J., Cáceres, C., Montero-Alía, P., Montero-Alía, J. J., Jimenez-Gonzalez, M. M., Hernández-Pérez, M., Perera, A., ... Mataró, M. (2019). **Effects and Mechanisms of Cognitive, Aerobic Exercise, and Combined Training on Cognition, Health, and Brain Outcomes in Physically Inactive Older Adults: The Projecte Moviment Protocol.** *Frontiers in aging neuroscience, 11*, 216. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00216>

Roig-Coll, F., Castells-Sánchez, A., Lamonja-Vicente, N., Torán-Monserrat, P., Pera, G., García-Molina, A., Tormos, J. M., Montero-Alía, P., Alzamora, M. T., Dacosta-Aguayo, R., Soriano-Raya, J. J., Cáceres, C., Erickson, K. I., & Mataró, M. (2020). **Effects of Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training on Cognition in Physically Inactive Healthy Late-Middle-Aged Adults: The Projecte Moviment Randomized Controlled Trial.** *Frontiers in aging neuroscience, 12*, 590168. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.590168>

Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Dacosta-Aguayo, R., Lamonja-Vicente, N., Sawicka, A. K., Torán-Monserrat, P., Pera, G., Montero-Alía, P., Heras-Tebar, A., Domènech, S., Via, M., Erickson, K. I., & Mataró, M. (2021a). **Exercise and Fitness Neuroprotective Effects: Molecular, Brain Volume and Psychological Correlates and Their Mediating Role in Healthy Late-Middle-Aged Women and Men.** *Frontiers in aging neuroscience, 13*, 615247. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.615247>

Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Lamonja-Vicente, N., Torán-Monserrat, P., Pera, G., Montero, P., Dacosta-Aguayo, R., Bermudo-Gallaguet, A., Bherer, L., Erickson, K. I., & Mataró, M. (2021b). **Sex Matters in the Association between Physical Activity and Fitness with Cognition.** *Medicine and science in sports and exercise, 53*(6), 1252–1259. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002570>

Castells-Sánchez, A., Roig-Coll, F., Dacosta-Aguayo, R., Lamonja-Vicente, Torán- Monserrat, P., Pera, G., García-Molina, A., Tormos, J. M., Montero-Alía, P., Heras-Tébar, A., Soriano-Raya, J. J., Cáceres, C., Domènech, S., Via, M., Erickson, K.I & Mataró, M. (2022). **Molecular and Brain Volumen Changes Following Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training: The Projecte Moviment.** *Frontiers in human neuroscience, 198*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.854175>

Roig-Coll, F., Castells-Sánchez, A., Monté-Rubio, G., Dacosta-Aguayo, R., Lamonja-Vicente, N., Torán-Monserrat, P., Pera, G., García-Molina, A., Tormos, J. M., Alzamora, M.T., Stavros, D., Sánchez-Ceron, M., Via, M., Erickson, K.I & Mataró, M. (2022). **Changes in Cardiovascular Health and White Matter Integrity with Aerobic Exercise, Cognitive and Combined Training in Physically Inactive Healthy Late-Middle-Aged Adults: The Projecte Moviment Randomized Controlled Trial.** (Under review in *European Journal of Applied Physiology*).

## ANNEX 2: TAULES SUPLEMENTÀRIES

**Taula 1. Característiques dels participants de la mostra ITT a l'inici de l'estudi.**

|                                    | Total<br>Mitjana (SD) | AE<br>Mitjana (SD) | CCT<br>Mitjana (SD) | COMB<br>Mitjana (SD) | Control<br>Mitjana (SD) | Comparació de<br>grups              |
|------------------------------------|-----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------------------|
| n total / n dones                  | 92 / 58               | 30 / 16            | 24 / 17             | 23 / 17              | 15 / 8                  | $\chi^2(3) = 3,61$ ,<br>$p = 0,306$ |
| Edat (anys)                        | 57,91 (5,50)          | 57,90 (5,22)       | 57,63 (5,38)        | 59,09 (5,79)         | 56,60 (5,97)            | $H(3) = 1,66$ ,<br>$p = 0,645$      |
| Anys<br>d'escolaritat              | 12,76 (5,40)          | 13,15 (5,56)       | 12,04 (4,83)        | 12,43 (5,04)         | 13,60 (6,72)            | $H(3) = 1,05$ ,<br>$p = 0,788$      |
| Subtest<br>Vocabulari<br>(WAIS-II) | 44,04 (8,02)          | 43,59 (8,91)       | 43,88 (7,26)        | 44,96 (7,40)         | 43,80 (8,98)            | $F(3,87) = 0,14$ ,<br>$p = 0,939$   |

Notes: AE: aerobic exercise; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined training; ITT: intention-to-treat sample; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale.  
Mitjana (Standard Deviation - SD);  $\chi^2$ : chi square; H: Kruskal Wallis H test; F: Anova test.

**Taula 2. Comparació de les dades demogràfiques entre les mostres ITT i PP.**

| GRUPS               | n total<br>/ n dones | Edat (anys)  | Anys d'escolaritat | Subtest Vocabulari<br>WAIS-III |
|---------------------|----------------------|--------------|--------------------|--------------------------------|
| <b>Mostra Total</b> | ITT 92 / 58          | 57,91 (5,50) | 12,76 (5,40)       | 44,04 (8,02)                   |
|                     | PP 82 / 51           | 58,38 (5,47) | 12,52 (5,57)       | 44,14 (8,30)                   |
| <b>AE</b>           | ITT 30 / 16          | 57,90 (5,22) | 13,15 (5,56)       | 43,59 (8,91)                   |
|                     | PP 25 / 13           | 58,40 (5,12) | 12,44 (5,75)       | 43,92 (9,53)                   |
| <b>CCT</b>          | ITT 24 / 17          | 57,63 (5,38) | 12,04 (4,83)       | 43,88 (7,26)                   |
|                     | PP 23 / 16           | 57,91 (5,31) | 12,04 (4,94)       | 44,26 (7,16)                   |
| <b>COMB</b>         | ITT 23 / 17          | 59,09 (5,79) | 12,43 (5,04)       | 44,96 (7,40)                   |
|                     | PP 19 / 14           | 60,32 (5,54) | 12,37 (5,43)       | 44,53 (8,02)                   |

Notes: AE: aerobic exercise; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined training; ITT: intention-to-treat sample; PP: per protocol sample; WAIS-III: Wechsler Adult Intelligence Scale.  
Mitjana (Standard Deviation - SD);  $\chi^2$ : chi square test, U: test U Mann Whitney; t: test T Student's.  
El grup control és el mateix en la mostra ITT i en la PP.

**Taula 3.1. Comparació de grups a nivell basal en la mostra PP: puntuacions z dels dominis cognitius.**

| Variables            | Grups   | n  | Mitjana | SD   | ANOVA / H de Kruskal Wallis  |
|----------------------|---------|----|---------|------|------------------------------|
| Funcions Executives  | AE      | 24 | -0,01   | 0,72 | F(3,75) = 0,81,<br>p = 0,492 |
|                      | CCT     | 23 | 0,16    | 0,60 |                              |
|                      | COMB    | 19 | -0,08   | 0,50 |                              |
|                      | Control | 13 | -0,15   | 0,81 |                              |
| Flexibilitat         | AE      | 25 | 0,10    | 1,05 | H(3) = 1,53,<br>p = 0,676    |
|                      | CCT     | 23 | -0,10   | 1,06 |                              |
|                      | COMB    | 19 | -0,03   | 0,80 |                              |
|                      | Control | 14 | 0,04    | 1,12 |                              |
| Fluències            | AE      | 25 | 0,02    | 0,91 | F(3,77) = 1,19,<br>p = ,318  |
|                      | CCT     | 23 | 0,22    | 0,76 |                              |
|                      | COMB    | 19 | -0,10   | 0,82 |                              |
|                      | Control | 14 | -0,28   | 0,80 |                              |
| Inhibició            | AE      | 24 | -0,06   | 1,03 | F(3,77) = 1,18,<br>p = 0,323 |
|                      | CCT     | 23 | 0,32    | 0,86 |                              |
|                      | COMB    | 19 | -0,16   | 1,18 |                              |
|                      | Control | 15 | -0,20   | 0,89 |                              |
| Memòria de treball   | AE      | 25 | -0,06   | 1,10 | H(3) = 1,29,<br>p = 0,732    |
|                      | CCT     | 23 | 0,14    | 1,05 |                              |
|                      | COMB    | 19 | -0,01   | 0,69 |                              |
|                      | Control | 15 | -0,11   | 1,16 |                              |
| Funció Visuoespacial | AE      | 25 | 0,14    | 0,93 | H(3) = 3,40,<br>p = 0,334    |
|                      | CCT     | 23 | -0,20   | 1,04 |                              |
|                      | COMB    | 19 | -0,19   | 1,24 |                              |
|                      | Control | 15 | 0,32    | 0,62 |                              |
| Llenguatge           | AE      | 25 | 0,01    | 1,09 | H(3) = 0,71,<br>p = 0,870    |
|                      | CCT     | 23 | -0,04   | 1,08 |                              |
|                      | COMB    | 19 | -0,10   | 0,91 |                              |
|                      | Control | 15 | 0,16    | 0,89 |                              |
| Atenció-Velocitat    | AE      | 24 | -0,02   | 1,01 | H(3) = 2,34,<br>p = 0,506    |
|                      | CCT     | 23 | 0,13    | 0,65 |                              |
|                      | COMB    | 19 | -0,17   | 0,68 |                              |
|                      | Control | 14 | 0,09    | 0,44 |                              |
| Atenció              | AE      | 25 | 0,03    | 0,95 | F(3,77) = 0,70,<br>p = ,553  |
|                      | CCT     | 23 | 0,15    | 0,71 |                              |
|                      | COMB    | 19 | -0,20   | 0,76 |                              |
|                      | Control | 14 | 0,03    | 0,62 |                              |
| Velocitat            | AE      | 24 | -0,12   | 1,21 | H(3) = 1,64,<br>p = ,650     |
|                      | CCT     | 23 | 0,11    | 0,77 |                              |
|                      | COMB    | 19 | -0,12   | 0,74 |                              |
|                      | Control | 15 | 0,17    | 0,32 |                              |

Continua

|                 |         |    |       |      |                              |
|-----------------|---------|----|-------|------|------------------------------|
| Memòria         | AE      | 25 | 0,03  | 0,70 | H(3) = 0,95,<br>p = 0,815    |
|                 | CCT     | 23 | 0,13  | 0,66 |                              |
|                 | COMB    | 19 | -0,14 | 0,92 |                              |
|                 | Control | 14 | -0,09 | 0,95 |                              |
| Memòria Visual  | AE      | 25 | 0,17  | 1,05 | F(3,78) = 1,00,<br>p = 0,398 |
|                 | CCT     | 23 | 0,06  | 0,98 |                              |
|                 | COMB    | 19 | -0,34 | 1,17 |                              |
|                 | Control | 15 | 0,04  | 0,65 |                              |
| Memòria Verbal  | AE      | 25 | -0,04 | 0,71 | H(3) = 0,70,<br>p = 0,874    |
|                 | CCT     | 23 | 0,16  | 0,79 |                              |
|                 | COMB    | 19 | -0,04 | 1,08 |                              |
|                 | Control | 14 | -0,14 | 1,29 |                              |
| Cognició Global | AE      | 23 | 0,01  | 0,73 | F(3,74) = 0,51,<br>p = 0,675 |
|                 | CCT     | 23 | 0,11  | 0,56 |                              |
|                 | COMB    | 19 | -0,13 | 0,57 |                              |
|                 | Control | 13 | -0,03 | 0,59 |                              |

Notes: AE: aerobic exercise; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined training; PP: per protocol sample.

Mitjana (Standard Deviation - SD); H: Kruskal Wallis H test; F: Anova test.

**Taula 3.2. Comparació de grups a nivell basal en la mostra PP: puntuacions directes dels qüestionaris de benestar psicològic i activitats de la vida diària.**

| Variables            | Grups   | n  | Mitjana | SD   | ANOVA / H de Kruskall Wallis |
|----------------------|---------|----|---------|------|------------------------------|
| GDS                  | AE      | 25 | 1,24    | 1,72 | H(3) = 6,18,<br>p = 0,103    |
|                      | CCT     | 22 | 2,14    | 2,57 |                              |
|                      | COMB    | 19 | 2,47    | 1,90 |                              |
|                      | Control | 15 | 1,27    | 1,16 |                              |
| VAMS                 | AE      | 25 | 2,44    | 1,33 | H(3) = 2,55,<br>p = 0,467    |
|                      | CCT     | 23 | 3,22    | 2,09 |                              |
|                      | COMB    | 19 | 2,79    | 2,25 |                              |
|                      | Control | 15 | 3,27    | 2,19 |                              |
| S-IQCODE             | AE      | 25 | 52,00   | 2,69 | H(3) = 12,94,<br>p = 0,005   |
|                      | CCT     | 23 | 52,44   | 2,48 |                              |
|                      | COMB    | 19 | 55,69   | 4,79 |                              |
|                      | Control | 15 | 51,87   | 2,30 |                              |
| PSQI                 | AE      | 25 | 4,24    | 2,74 | H(3) = 0,55,<br>p = 0,909    |
|                      | CCT     | 23 | 4,30    | 2,64 |                              |
|                      | COMB    | 19 | 4,84    | 2,99 |                              |
|                      | Control | 15 | 4,47    | 2,30 |                              |
| Total CORE-OM        | AE      | 25 | 12,92   | 6,81 | H(3) = 1,95,<br>p = 0,583    |
|                      | CCT     | 23 | 15,65   | 9,03 |                              |
|                      | COMB    | 19 | 14,90   | 8,53 |                              |
|                      | Control | 15 | 11,40   | 6,01 |                              |
| Benestar CORE-OM     | AE      | 25 | 3,92    | 2,02 | H(3) = 5,98,<br>p = 0,113    |
|                      | CCT     | 23 | 4,70    | 3,15 |                              |
|                      | COMB    | 19 | 4,32    | 2,67 |                              |
|                      | Control | 15 | 2,60    | 1,64 |                              |
| Problemes CORE-OM    | AE      | 25 | 4,20    | 3,22 | H(3) = 2,90,<br>p = 0,407    |
|                      | CCT     | 23 | 5,44    | 3,62 |                              |
|                      | COMB    | 19 | 5,68    | 3,74 |                              |
|                      | Control | 15 | 4,33    | 2,38 |                              |
| Funcionament CORE-OM | AE      | 25 | 4,76    | 2,89 | H(3) = 1,37,<br>p = 0,714    |
|                      | CCT     | 23 | 5,26    | 3,41 |                              |
|                      | COMB    | 19 | 4,47    | 3,36 |                              |
|                      | Control | 15 | 4,13    | 2,50 |                              |
| Risc CORE-OM         | AE      | 25 | 0,02    | 0,22 | H(3) = 5,33,<br>p = 0,149    |
|                      | CCT     | 23 | 0,26    | 0,62 |                              |
|                      | COMB    | 19 | 0,16    | 0,38 |                              |
|                      | Control | 15 | 0,33    | 0,62 |                              |

Notes: AE: aerobic exercise; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined training; CORE-OM: Clinical Outcome in Routine Evaluation-Outcome Measure; GDS: Geriatric Depression Scale; PP: per protocol sample; PSQI: Pittsburg Sleep Quality Index; S-IQCODE: Short Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; VAMS: Modified Version of Visual Analog Mood Scale. Mitjana (Standard Deviation - SD); H: Kruskall Wallis H test; F: Anova test.

**Taula 3.3. Comparació de grups a nivell basal en la mostra PP: PA i CRF.**

| Variables | Grups   | n  | Mitjana  | SD      | ANOVA / H de Kruskall Wallis |
|-----------|---------|----|----------|---------|------------------------------|
| CRF       | AE      | 19 | 25,25    | 10,16   | F(3,67) = 1,08,<br>p = 0,362 |
|           | CCT     | 20 | 26,11    | 12,50   |                              |
|           | COMB    | 17 | 27,34    | 8,75    |                              |
|           | Control | 15 | 20,65    | 12,69   |                              |
| S-PA      | AE      | 25 | 451,98   | 699,40  | H(3) = 2,92,<br>p = 0,404    |
|           | CCT     | 23 | 439,83   | 713,63  |                              |
|           | COMB    | 19 | 778,79   | 908,77  |                              |
|           | Control | 15 | 366,80   | 618,17  |                              |
| NS-PA     | AE      | 25 | 5595,73  | 3918,34 | H(3) = 7,96,<br>p = 0,047    |
|           | CCT     | 23 | 9113,74  | 7104,64 |                              |
|           | COMB    | 19 | 10295,68 | 6159,04 |                              |
|           | Control | 15 | 7038,40  | 6628,45 |                              |

Notes: AE: aerobic exercise; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined training; CRF: cardiorespiratory fitness; NS-PA: non-sportive physical activity; PP: per protocol sample; S-PA: sportive physical activity. Mitjana (Standard Deviation - SD); H: Kruskall Wallis H test; F: Anova test.

**Taula 3.4. Comparació de grups a nivell basal en la mostra PP: factors de risc cardiovascular.**

| Variables                                | Grups   | n  | Mitjana | SD    | ANOVA / H de Kruskall Wallis |
|--|---------|----|---------|-------|------------------------------|
| Glucosa (mg/dL)                          | AE      | 25 | 98,80   | 14,95 | H(3) = 7,01,<br>p = 0,072    |
|  | CCT     | 23 | 99,04   | 35,57 |                              |
|  | COMB    | 19 | 102,00  | 17,39 |                              |
|  | Control | 15 | 119,13  | 43,24 |                              |
| Triglicèrids (mg/dL)                     | AE      | 25 | 110,04  | 94,23 | H(3) = 2,29,<br>p = 0,515    |
|  | CCT     | 23 | 125,87  | 75,36 |                              |
|  | COMB    | 18 | 102,00  | 45,96 |                              |
|  | Control | 15 | 134,53  | 88,34 |                              |
| Total colesterol (mg/dL)                 | AE      | 25 | 214,60  | 37,12 | F(3,78) = 0,10,<br>p = 0,961 |
|  | CCT     | 23 | 215,35  | 43,50 |                              |
|  | COMB    | 19 | 211,37  | 34,34 |                              |
|  | Control | 15 | 209,33  | 38,70 |                              |
| HDL (mg/dL)                              | AE      | 25 | 57,50   | 15,81 | F(3,77) = 1,85,<br>p = 0,145 |
|  | CCT     | 23 | 53,40   | 11,63 |                              |
|  | COMB    | 18 | 58,91   | 10,73 |                              |
|  | Control | 15 | 49,75   | 10,54 |                              |
| LDL (mg/dL)                              | AE      | 24 | 138,46  | 33,92 | F(3,76) = 0,17,<br>p = 0,914 |
|  | CCT     | 23 | 136,78  | 33,95 |                              |
|  | COMB    | 18 | 132,06  | 31,52 |                              |
|  | Control | 15 | 132,73  | 32,91 |                              |
| Circumferència de la cintura (cm)        | AE      | 25 | 97,38   | 14,15 | H(3) = 1,60,<br>p = 0,659    |
|  | CCT     | 23 | 98,61   | 12,02 |                              |
|  | COMB    | 19 | 100,13  | 12,16 |                              |
|  | Control | 15 | 99,07   | 12,74 |                              |
| Pressió arterial sistòlica (mmHg)        | AE      | 25 | 126,76  | 16,66 | F(3,78) = 0,04,<br>p = 0,989 |
|  | CCT     | 23 | 127,24  | 18,67 |                              |
|  | COMB    | 19 | 125,42  | 19,05 |                              |
|  | Control | 15 | 125,90  | 19,47 |                              |
| Pressió arterial diastòlica (mmHg)       | AE      | 25 | 82,40   | 11,37 | F(3,78) = 0,08,<br>p = 0,971 |
|  | CCT     | 23 | 81,80   | 11,76 |                              |
|  | COMB    | 19 | 81,05   | 11,42 |                              |
|  | Control | 15 | 80,80   | 12,47 |                              |
| Freqüència cardíaca en repòs (beats/min) | AE      | 22 | 74,25   | 10,91 | H(3) = 5,51,<br>p = 0,138    |
|  | CCT     | 21 | 70,83   | 8,82  |                              |
|  | COMB    | 18 | 71,53   | 9,60  |                              |
|  | Control | 14 | 74,96   | 6,94  |                              |

Notes: AE: aerobic exercise; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined training; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; PP: per protocol sample. Mitjana (Standard Deviation - SD); H: Kruskall Wallis H test; F: Anova test.

**Taula 3.5. Comparació de grups a nivell basal en la mostra PP: mesures globals de FA i MD.**

| Variables | Grups   | n  | Mitjana             | SD                  | ANOVA / H de Kruskall Wallis |
|-----------|---------|----|---------------------|---------------------|------------------------------|
| Global FA | AE      | 17 | 0,491               | 0,021               | F(3,46) = 0,58,<br>p = 0,632 |
|           | CCT     | 10 | 0,496               | 0,021               |                              |
|           | COMB    | 14 | 0,485               | 0,024               |                              |
|           | Control | 9  | 0,492               | 0,018               |                              |
| Global MD | AE      | 17 | $6,8 \cdot 10^{-4}$ | $2,5 \cdot 10^{-5}$ | F(3,46) = 0,78,<br>p = 0,512 |
|           | CCT     | 10 | $6,8 \cdot 10^{-4}$ | $3,7 \cdot 10^{-5}$ |                              |
|           | COMB    | 14 | $7,0 \cdot 10^{-4}$ | $3,0 \cdot 10^{-5}$ |                              |
|           | Control | 9  | $6,9 \cdot 10^{-4}$ | $3,7 \cdot 10^{-5}$ |                              |

Notes: AE: aerobic exercise; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined training; FA: fractional anisotropy; MD: mean diffusivity; PP: per protocol sample. Mitjana (Standard Deviation - SD); F: Anova test.



**Taula 4. Mitjanes setmanals dels valors de BRPES pel grup AE i COMB.**

| Setmanes del programa | Grup AE<br>Mitjana (SD) | Grup COMB<br>Mitjana (SD) |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------|
| 1 setmana             | 10,03 (0,94)            | 10,10 (1,45)              |
| 2 setmana             | 10,49 (1,20)            | 11,10 (1,77)              |
| 3 setmana             | 12,41 (1,19)            | 12,54 (1,32)              |
| 4 setmana             | 12,68 (1,29)            | 12,72 (1,19)              |
| 5 setmana             | 12,86 (0,92)            | 12,74 (1,41)              |
| 6 setmana             | 13,10 (0,83)            | 13,05 (1,18)              |
| 7 setmana             | 12,69 (1,22)            | 13,14 (1,13)              |
| 8 setmana             | 12,86 (1,04)            | 12,71 (1,55)              |
| 9 setmana             | 13,04 (0,88)            | 12,94 (1,30)              |
| 10 setmana            | 13,03 (0,90)            | 13,03 (1,40)              |
| 11 setmana            | 12,98 (0,95)            | 13,17 (1,32)              |
| 12 setmana            | 13,06 (0,96)            | 13,31 (1,32)              |

Notes: AE: aerobic exercise; BRPES: Borg Rating of Perceived Exertion Scale; COMB: combined training. Mitjana (Standard Deviation - SD).

**Taula 5. Diferències en el canvi en els dominis cognitius entre els grups d'intervenció i el grup control en la mostra ITT.**

| Dominis cognitius    | AE vs. Controls                                  | CCT vs. Control                                | COMB vs. Control                               |
|----------------------|--|--|--|
|                      | B (95%CI),<br>SMD, p value                       | B (95%CI),<br>SMD, p value                     | B (95%CI),<br>SMD, p value                     |
| Funcions Executives  | 0,13 (-0,15, 0,41),<br>SMD = 0,14, p = 0,370     | 0,03 (-0,26, 0,32),<br>SMD = 0,03, p = 0,847   | 0,13 (-0,17, 0,42),<br>SMD = 0,13, p = 0,401   |
| Flexibilitat         | -0,65 (-1,21, -0,08),<br>SMD = -0,31, p = 0,026* | -0,21 (-0,80, 0,38),<br>SMD = -0,09, p = 0,476 | -0,23 (-0,83, 0,37),<br>SMD = -0,10, p = 0,444 |
| Fluències            | 0,44 (0,01, 0,88),<br>SMD = 0,29, p = 0,047*     | 0,12 (-0,34, 0,58),<br>SMD = 0,08, p = 0,608   | 0,24 (-0,22, 0,71),<br>SMD = 0,15, p = 0,299   |
| Inhibició            | -0,19 (-0,77, 0,39),<br>SMD = -0,09, p = 0,511   | -0,14 (-0,75, 0,47),<br>SMD = -0,06, p = 0,642 | 0,13 (-0,49, 0,74),<br>SMD = 0,06, p = 0,678   |
| Memòria de Treball   | 0,54 (-0,04, 1,12),<br>SMD = 0,26, p = 0,066     | 0,45 (-0,16, 1,06),<br>SMD = 0,20, p = 0,148   | 0,39 (-0,23, 1,01),<br>SMD = 0,17, p = 0,212   |
| Funció Visuoespacial | -0,23 (-0,78, 0,33),<br>SMD = -0,11, p = 0,420   | -0,10 (-0,69, 0,49),<br>SMD = -0,05, p = 0,730 | -0,32 (-0,91, 0,28),<br>SMD = -0,14, p = 0,294 |
| Llenguatge           | 0,03 (-0,47, 0,53),<br>SMD = 0,01, p = 0,908     | -0,18 (-0,71, 0,34),<br>SMD = -0,08, p = 0,495 | -0,29 (-0,82, 0,25),<br>SMD = -0,13, p = 0,291 |
| Atenció-Velocitat    | 0,27 (-0,02, 0,56),<br>SMD = 0,27, p = 0,063     | 0,14 (-0,16, 0,44),<br>SMD = 0,14, p = 0,347   | 0,29 (-0,01, 0,60),<br>SMD = 0,27, p = 0,058   |
| Atenció              | 0,39 (-0,00, 0,78),<br>SMD = 0,29, p = 0,051     | 0,25 (-0,16, 0,66),<br>SMD = 0,18, p = 0,225   | 0,38 (-0,04, 0,79),<br>SMD = 0,26, p = 0,075   |
| Velocitat            | 0,05 (-0,34, 0,44),<br>SMD = 0,03, p = 0,803     | 0,04 (-0,36, 0,45),<br>SMD = 0,03, p = 0,831   | 0,18 (-0,24, 0,59),<br>SMD = 0,11, p = 0,399   |
| Memòria              | 0,14 (-0,24, 0,51),<br>SMD = 0,11, p = 0,471     | -0,04 (-0,43, 0,35),<br>SMD = -0,03, p = 0,837 | -0,06 (-0,46, 0,33),<br>SMD = -0,05, p = 0,747 |
| Memòria Visual       | -0,24 (-0,83, 0,35),<br>SMD = -0,11, p = 0,418   | -0,19 (-0,81, 0,43),<br>SMD = -0,08, p = 0,547 | 0,11 (-0,52, 0,73),<br>SMD = 0,05, p = 0,739   |
| Memòria Verbal       | 0,34 (-0,14, 0,82),<br>SMD = 0,20, p = 0,165     | 0,05 (-0,45, 0,56),<br>SMD = 0,03, p = 0,840   | -0,15 (-0,66, 0,36),<br>SMD = -0,08, p = 0,560 |
| Cognició global      | 0,13 (-0,06, 0,32),<br>SMD = 0,22, p = 0,166     | 0,02 (-0,17, 0,22),<br>SMD = 0,04, p = 0,824   | 0,09 (-0,11, 0,28),<br>SMD = 0,13, p = 0,384   |

Notes: AE: aerobic exercise; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined group; ITT: intention to treat sample.

Covariables: sexe, edat, anys d'escolaritat i mesura basal de cada domini.

SMD =  $\beta$ .

Valors positius de SMD afavoreixen els grups AE, CCT, COMB vs. el grup control.

\*p < 0,05

Taula 6. Comparació entre les mesures pre i postintervenció intragrup: factors de risc cardiovascular.

| Factors de risc cardiovascular           | AE   |  | CCT  |  | COMB   |  | Control  |   |
|--|--|--|--|--|--|--|--|---|
|  | M(SD) Preintervenció - M(SD) Postintervenció<br>t(d.f.); p value | M(SD) Preintervenció - M(SD) Postintervenció<br>t(d.f.); p value | M(SD) Preintervenció - M(SD) Postintervenció<br>t(d.f.); p value | M(SD) Preintervenció - M(SD) Postintervenció<br>t(d.f.); p value | M(SD) Preintervenció - M(SD) Postintervenció<br>t(d.f.); p value | M(SD) Preintervenció - M(SD) Postintervenció<br>t(d.f.); p value | M(SD) Preintervenció - M(SD) Postintervenció<br>t(d.f.); p value |   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                 | 28,14 (5,53) - 27,85 (5,57)<br>t(22) = 2,12; p = 0,046*          | 28,13 (4,26) - 28,10 (4,27)<br>t(22) = 0,23; p = 0,824           | 28,37 (4,42) - 27,98 (4,25)<br>t(18) = 2,11; p = 0,049*          | 30,49 (5,70) - 30,66 (5,49)<br>t(14) = -1,18; p = 0,257          | 119,13 (43,24) - 124,13 (76,33)<br>t(14) = -0,44; p = 0,670      | 119,13 (43,24) - 124,13 (76,33)<br>t(14) = -0,44; p = 0,670      | 119,13 (43,24) - 124,13 (76,33)<br>t(14) = -0,44; p = 0,670      | 119,13 (43,24) - 124,13 (76,33)<br>t(14) = -0,44; p = 0,670 |
| Glucosa (mg/dL)                          | 99,48 (15,42) - 99,52 (22,63)<br>t(22) = -0,01; p = 0,989        | 100,33 (37,03) - 95,95 (21,07)<br>t(20) = 1,07; p = 0,297        | 102,00 (17,39) - 99,89 (17,54)<br>t(18) = 1,13; p = 0,273        | 134,53 (88,34) - 139,80 (67,68)<br>t(14) = -0,34; p = 0,738      | 134,53 (88,34) - 139,80 (67,68)<br>t(14) = -0,34; p = 0,738      | 134,53 (88,34) - 139,80 (67,68)<br>t(14) = -0,34; p = 0,738      | 134,53 (88,34) - 139,80 (67,68)<br>t(14) = -0,34; p = 0,738      | 134,53 (88,34) - 139,80 (67,68)<br>t(14) = -0,34; p = 0,738 |
| Triglicèrids (mg/dL)                     | 114,00 (97,34) - 113,04 (55,04)<br>t(22) = 0,08; p = 0,934       | 131,43 (76,48) - 111,76 (51,22)<br>t(20) = 2,14; p = 0,045*      | 102,00 (45,96) - 98,61 (49,37)<br>t(17) = 0,56; p = 0,584        | 209,33 (38,69) - 203,80 (35,98)<br>t(14) = 1,13; p = 0,276       | 209,33 (38,69) - 203,80 (35,98)<br>t(14) = 1,13; p = 0,276       | 209,33 (38,69) - 203,80 (35,98)<br>t(14) = 1,13; p = 0,276       | 209,33 (38,69) - 203,80 (35,98)<br>t(14) = 1,13; p = 0,276       | 209,33 (38,69) - 203,80 (35,98)<br>t(14) = 1,13; p = 0,276  |
| Total colesterol (mg/dL)                 | 216,09 (38,33) - 213,13 (42,15)<br>t(22) = 0,63; p = 0,538       | 222,52 (37,57) - 213,24 (28,10)<br>t(20) = 1,56; p = 0,133       | 211,37 (34,34) - 200,05 (42,27)<br>t(18) = 2,24; p = 0,038*      | 49,75 (10,54) - 47,91 (10,50)<br>t(14) = 1,44; p = 0,172         | 49,75 (10,54) - 47,91 (10,50)<br>t(14) = 1,44; p = 0,172         | 49,75 (10,54) - 47,91 (10,50)<br>t(14) = 1,44; p = 0,172         | 49,75 (10,54) - 47,91 (10,50)<br>t(14) = 1,44; p = 0,172         | 49,75 (10,54) - 47,91 (10,50)<br>t(14) = 1,44; p = 0,172    |
| HDL (mg/dL)                              | 58,11 (16,24) - 55,80 (14,89)<br>t(21) = 1,00; p = 0,327         | 54,82 (10,82) - 53,36 (11,24)<br>t(20) = 1,34; p = 0,195         | 58,91 (10,73) - 57,57 (12,67)<br>t(17) = 1,43; p = 0,171         | 132,73 (32,91) - 128,13 (28,62)<br>t(14) = 1,18; p = 0,256       | 132,73 (32,91) - 128,13 (28,62)<br>t(14) = 1,18; p = 0,256       | 132,73 (32,91) - 128,13 (28,62)<br>t(14) = 1,18; p = 0,256       | 132,73 (32,91) - 128,13 (28,62)<br>t(14) = 1,18; p = 0,256       | 132,73 (32,91) - 128,13 (28,62)<br>t(14) = 1,18; p = 0,256  |
| LDL (mg/dL)                              | 138,86 (35,47) - 132,85 (46,46)<br>t(21) = 1,00; p = 0,327       | 141,43 (31,58) - 137,57 (25,41)<br>t(20) = 0,87; p = 0,395       | 132,06 (31,52) - 123,55 (36,80)<br>t(17) = 1,95; p = 0,067       | 99,07 (12,74) - 101,04 (12,23)<br>t(14) = -1,95; p = 0,072       | 99,07 (12,74) - 101,04 (12,23)<br>t(14) = -1,95; p = 0,072       | 99,07 (12,74) - 101,04 (12,23)<br>t(14) = -1,95; p = 0,072       | 99,07 (12,74) - 101,04 (12,23)<br>t(14) = -1,95; p = 0,072       | 99,07 (12,74) - 101,04 (12,23)<br>t(14) = -1,95; p = 0,072  |
| Circumferència cintura (cm)              | 97,38 (14,15) - 92,99 (15,01)<br>t(24) = 4,13; p < 0,001***      | 98,61 (12,02) - 97,56 (11,62)<br>t(22) = 0,88; p = 0,389         | 99,14 (11,69) - 97,73 (9,92)<br>t(17) = 1,22; p = 0,237          | 125,90 (19,47) - 128,10 (15,24)<br>t(14) = -0,81; p = 0,433      | 125,90 (19,47) - 128,10 (15,24)<br>t(14) = -0,81; p = 0,433      | 125,90 (19,47) - 128,10 (15,24)<br>t(14) = -0,81; p = 0,433      | 125,90 (19,47) - 128,10 (15,24)<br>t(14) = -0,81; p = 0,433      | 125,90 (19,47) - 128,10 (15,24)<br>t(14) = -0,81; p = 0,433 |
| Pressió arterial sistòlica (mmHg)        | 126,76 (16,66) - 122,92 (20,64)<br>t(24) = 1,36; p = 0,185       | 127,24 (18,67) - 121,78 (20,80)<br>t(22) = 2,40; p = 0,026*      | 125,22 (19,58) - 120,94 (19,96)<br>t(17) = 1,37; p = 0,190       | 80,80 (12,47) - 84,47 (12,25)<br>t(14) = -2,29; p = 0,038*       | 80,80 (12,47) - 84,47 (12,25)<br>t(14) = -2,29; p = 0,038*       | 80,80 (12,47) - 84,47 (12,25)<br>t(14) = -2,29; p = 0,038*       | 80,80 (12,47) - 84,47 (12,25)<br>t(14) = -2,29; p = 0,038*       | 80,80 (12,47) - 84,47 (12,25)<br>t(14) = -2,29; p = 0,038*  |
| Pressió arterial diastòlica (mmHg)       | 82,40 (11,37) - 77,96 (10,10)<br>t(24) = 2,46; p = 0,022*        | 81,80 (11,76) - 78,95 (12,90)<br>t(22) = 1,75; p = 0,095         | 80,97 (11,75) - 77,89 (13,40)<br>t(17) = 1,84; p = 0,083         | 74,96 (6,94) - 72,14 (8,29)<br>t(13) = 1,77; p = 0,100           | 74,96 (6,94) - 72,14 (8,29)<br>t(13) = 1,77; p = 0,100           | 74,96 (6,94) - 72,14 (8,29)<br>t(13) = 1,77; p = 0,100           | 74,96 (6,94) - 72,14 (8,29)<br>t(13) = 1,77; p = 0,100           | 74,96 (6,94) - 72,14 (8,29)<br>t(13) = 1,77; p = 0,100      |
| Freqüència cardíaca en repòs (beats/min) | 74,25 (10,91) - 72,23 (8,65)<br>t(21) = 1,04; p = 0,310          | 71,03 (9,00) - 69,73 (7,10)<br>t(19) = 0,92; p = 0,372           | 71,58 (9,90) - 68,76 (8,27)<br>t(16) = 1,18; p = 0,255           |  |  |  |  |   |

Notes: AE: aerobic exercise; BMI: body mass index; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined training; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein; Mitjana (Standard Deviation - SD); t: prova t per mesures repetides.

\*p < 0,05; \*\*\*p < ,001

Taula 7. Comparació entre les mesures preintervenció i postintervenció intragrup: mesures globals de FA i MD.

| Mesures DTI | AE  |  | CCT   |   | COMB   |  | Control  |  |
|-------------|---|--|---|---|--|--|--|--|
|             | M(SD) Preintervenció - M(SD) Postintervenció<br>t(d.f.); p value  | M(SD) Preintervenció - M(SD) Postintervenció<br>t(d.f.); p value   | M(SD) Preintervenció - M(SD) Postintervenció<br>t(d.f.); p value  | M(SD) Preintervenció - M(SD) Postintervenció<br>t(d.f.); p value  | M(SD) Preintervenció - M(SD) Postintervenció<br>t(d.f.); p value | M(SD) Preintervenció - M(SD) Postintervenció<br>t(d.f.); p value | M(SD) Preintervenció - M(SD) Postintervenció<br>t(d.f.); p value |  |
| Global FA   | 0,491 (0,214) - 0,495 (0,017)<br>t(16) = -0,714; p = 0,485  | 0,496 (0,021) - 0,498 (0,013)<br>t(9) = -0,250; p = 0,808  | 0,485 (0,024) - 0,491 (0,024)<br>t(13) = -1,412; p = 0,181  | 0,492 (0,018) - 0,486 (0,014)<br>t(8) = 1,594; p = 0,150  |  |  |  |  |
| Global MD   | $6,9 \cdot 10^{-4}$ ( $2,6 \cdot 10^{-5}$ ) - $6,8 \cdot 10^{-4}$ ( $2,1 \cdot 10^{-5}$ )<br>t(16) = 0,573; p = 0,574 | $6,8 \cdot 10^{-4}$ ( $3,7 \cdot 10^{-5}$ ) - $6,7 \cdot 10^{-4}$ ( $2,6 \cdot 10^{-5}$ )<br>t(9) = 0,692; p = 0,506 | $7,0 \cdot 10^{-4}$ ( $3,0 \cdot 10^{-5}$ ) - $6,8 \cdot 10^{-4}$ ( $3,2 \cdot 10^{-5}$ )<br>t(13) = 2,020; p = 0,064 | $6,9 \cdot 10^{-4}$ ( $3,7 \cdot 10^{-5}$ ) - $7,0 \cdot 10^{-4}$ ( $2,7 \cdot 10^{-5}$ )<br>t(8) = -1,255; p = 0,245 |  |  |  |  |

Notes: AE: aerobic exercise; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined training; DTI: diffusion tensor imaging; FA: fractional anisotropy; MD: mean diffusivity; Mitjana (Standard Deviation - SD); t: prova t per mesures repetides.

**Taula 8. Canvis en les mesures globals d'integritat de WM relacionats amb la intervenció.**

| Mesures DTI | AE vs. Controls   | CCT vs. Control  | COMB vs. Control  |
|-------------|---|--|---|
|             | B (95%CI), SMD, <i>p</i> value  | B (95%CI), SMD, <i>p</i> value   | B (95%CI), SMD, <i>p</i> value  |
| Global FA   | 0,01, (-0,00, 0,02),<br>SMD = 0,29; <i>p</i> = 0,092                    | 0,01 (-0,00, 0,02),<br>SMD = 0,23; <i>p</i> = 0,158                      | 0,01, (-0,01, 0,20),<br>SMD = 0,21; <i>p</i> = 0,230                    |
| Global MD   | -1,40·10 <sup>-5</sup> , (0,00, 0,00),<br>SMD = -0,26; <i>p</i> = 0,115 | -2,15·10 <sup>-5</sup> , (0,00, 0,00),<br>SMD = -0,34; <i>p</i> = 0,032* | -1,59·10 <sup>-5</sup> , (0,00, 0,00),<br>SMD = -0,28; <i>p</i> = 0,089 |

Notes: AE: aerobic exercise; CCT: computerized cognitive training; COMB: combined training; DTI: diffusion tensor imaging; FA: fractional anisotropy; MD: mean diffusivity.

SMD =  $\beta$

Covariates: sex, age, years of education.

