

ความสัมพันธ์ระหว่างการออกกำลังกายและภาวะสมองเสื่อม: การทบทวนอย่างเป็นระบบ

Association between Physical Activities and Dementia: A Systematic Review

นศรัช พุทธิรัตนภา, พ.บ., ธนยพร ดิเรกสุนทร, พ.บ.

Nakaraj Pluetrattanabha, M.D., Thanyaporn Direksunthorn, M.D.

Abstract

Background: Dementia (major neurocognitive disorder) is a leading cause of disability and dependence in the elderly, posing significant social, physical, and economic challenges. With no effective cure currently available, research has shifted toward preventive approaches. Physical exercise has emerged as a promising strategy, offering physiological benefits such as increased cerebral blood flow, elevated neurotrophic factor production, and enhanced brain volume. However, it remains uncertain whether these neurobiological and structural changes translate into meaningful cognitive preservation.

Objective: This systematic review synthesizes evidence from 17 randomized controlled trials (RCTs) to evaluate the impact of physical activity on global cognition, memory, and executive function in older adults.

Methods: A comprehensive search (January 2000–March 2025) of PubMed, Google Scholar, and EMBASE was conducted following PRISMA guidelines. We included RCTs (in English or with English translation) examining aerobic and/or resistance exercise interventions (≥ 150 minutes/week for ≥ 12 weeks) in adults across cognitive

spectra from normal cognition to mild cognitive impairment (MCI) and mild-to-moderate dementia. Trials without a usual-activity control, with confounding co-interventions (e.g., cognitive training or diet supplements), in severe dementia, or with exercise duration < 12 weeks were excluded. Data on cognitive outcomes were extracted and cross-checked for relevant studies.

Results: Seventeen RCTs met inclusion criteria. In cognitively normal or MCI individuals, exercise was associated with modest improvements in cognitive measures. Specifically, several studies reported better global cognition scores in exercise groups at the end of the intervention, though benefits often diminished after exercise cessation. Memory improvements were observed mainly in participants with normal cognition or MCI, whereas trials in mild-to-moderate dementia generally showed no memory benefit. Executive function gains were noted following both aerobic and resistance training, with some evidence suggesting greater effects with supervised or higher-intensity protocols.

Conclusions: Physical exercise confers small cognitive benefits, particularly in those who are cognitively intact or mildly impaired. Extended follow-up indicates these gains may taper off once exercise is stopped, underscoring the need for sustained activity to maintain benefits. Ongoing engagement in regular exercise could help preserve cognition and potentially delay dementia onset in the aging population.

Keywords: Cognition, Dementia, Exercise, Physical Activity

วันที่รับ (received) 8 เมษายน 2568

วันที่แก้ไขเสร็จ (revised) 7 พฤษภาคม 2568

วันที่ตอบรับ (accepted) 27 พฤษภาคม 2568

Published online ahead of print 11 มิถุนายน 2568

คลินิกเวชกรรมเฉพาะทางผิวหนังสุราษฎร์ธานี จังหวัดสุราษฎร์ธานี

Surat Skin-Hair-Nails Clinic, Surat Thani

Corresponding Author: ธนยพร ดิเรกสุนทร

สำนักวิชาแพทยศาสตร์, มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์, จังหวัดนครศรีธรรมราช

Email: Thanyaporn.di@wu.ac.th

doi: <https://doi.org/10.14456/r3medphj.2025.19>

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ภาวะสมองเสื่อมหรือภาวะการรู้คิดบกพร่องขั้นรุนแรง เป็นสาเหตุสำคัญของภาวะทุพพลภาพและการพึ่งพาในผู้สูงอายุ ส่งผลกระทบอย่างมากทั้งทางสังคม ร่างกาย และเศรษฐกิจ เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีวิธีรักษาที่หายขาดได้ การวิจัยจึงมุ่งเน้นที่แนวทางป้องกันแทน การออกกำลังกายทางกายได้ได้รับความสนใจว่าเป็นกลยุทธ์ป้องกันที่มีศักยภาพ โดยผลดีทางสรีรวิทยา เช่น เพิ่มการไหลเวียนเลือดไปสมอง กระตุ้นปัจจัยส่งเสริมการเจริญของเซลล์ประสาท และเพิ่มปริมาตรสมอง อย่างไรก็ตาม ยังไม่ชัดเจนว่าการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพและโครงสร้างเหล่านี้จะช่วยรักษาการรู้คิดได้อย่างมีนัยสำคัญหรือไม่

วัตถุประสงค์: การทบทวนอย่างเป็นระบบนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมหลักฐานจากการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (RCT) จำนวน 17 ฉบับ ซึ่งศึกษาผลของกิจกรรมทางกายต่อการรู้คิดโดยรวม ความจำ และหน้าที่บริหารของสมองในผู้สูงอายุ

วิธีการ: ผู้วิจัยสืบค้นงานวิจัยระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2543 ถึงมีนาคม พ.ศ. 2568 จากฐานข้อมูล PubMed, Google Scholar และ EMBASE ตามแนวทาง PRISMA คัดเลือกเฉพาะ RCT (รายงานเป็นภาษาอังกฤษหรือมีฉบับแปลอังกฤษ) ที่ศึกษาการออกกำลังกายแบบแอโรบิกหรือการฝึกแรงต้าน (≥ 150 นาทีต่อสัปดาห์ เป็นเวลา ≥ 12 สัปดาห์) ในผู้ที่การรู้คิดตั้งแต่ปกติจนถึงบกพร่องเล็กน้อย ภาวะปริณานบกพร่องเล็กน้อย (MCI) และสมองเสื่อมระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง งานวิจัยที่ไม่มีกลุ่มควบคุมเป็นกิจกรรมตามปกติ มีการแทรกแซงอื่นร่วม หรือศึกษาผู้ป่วยสมองเสื่อมขั้นรุนแรง ถูกคัดออก ทำการสกัดข้อมูลผลลัพธ์ด้านการรู้คิดและตรวจสอบความถูกต้องกับวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ผลการศึกษา: RCT จำนวน 17 ฉบับเข้าเกณฑ์ในกลุ่มผู้สูงอายุที่การรู้คิดปกติหรือมี MCI การออกกำลังกายสัมพันธ์กับการปรับปรุงคะแนนการรู้คิดเล็กน้อยหลายด้าน หลายการศึกษาพบว่าคะแนนการรู้คิดโดยรวมของกลุ่มที่ออกกำลังกายดีกว่ากลุ่มควบคุมเมื่อสิ้นสุดการแทรกแซง แต่ประโยชน์นี้มักลดลงเมื่อหยุดออกกำลังกาย ด้านความจำพบการพัฒนาเด่นชัดในผู้ที่การรู้คิดปกติหรือมี MCI ขณะที่การศึกษากลุ่มสมองเสื่อมเล็กน้อยถึงปานกลางส่วนใหญ่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงด้านความจำ ส่วนหน้าที่บริหารของสมองพบการพัฒนาหลังออกกำลังกายทั้งในโปรแกรมแอโรบิกและแรงต้าน โดยมีข้อมูลบ่งชี้ว่าการออกกำลังกายที่มีผู้ดูแลใกล้ชิดหรือความหนักสูงอาจให้ผลดีกว่าโปรแกรมทั่วไป

สรุป: การออกกำลังกายทางกายส่งผลต่อการรู้คิดในขอบเขตเล็กน้อย โดยเฉพาะในผู้ที่การรู้คิดปกติหรือบกพร่องเล็กน้อย ผลการติดตามระยะยาวพบว่าประโยชน์ด้านการรู้คิดจะลดลงเมื่อหยุดออกกำลังกาย เน้นให้เห็นถึงความจำเป็นของการออกกำลังกายอย่างต่อเนื่องเพื่อคงไว้ซึ่งประโยชน์ดังกล่าว

การมีกิจกรรมทางกายอย่างสม่ำเสมออาจช่วยรักษาการรู้คิดและอาจชะลอการเกิดภาวะสมองเสื่อมในประชากรสูงอายุได้

คำสำคัญ: การรู้คิด, สมองเสื่อม, ออกกำลังกาย, กิจกรรมทางกาย

บทนำ

ภาวะการรู้คิดบกพร่องขั้นรุนแรงหรือภาวะสมองเสื่อมมีลักษณะคือ ความบกพร่องในการรู้คิดหลายด้านจนส่งผลกระทบต่อความสามารถในการดำเนินกิจวัตรประจำวัน (Activities of Daily Living, ADL) นอกจากความจำที่ถดถอยแล้ว ภาวะสมองเสื่อมยังส่งผลกระทบต่อพฤติกรรม ภาษา การเรียนรู้ และความเข้าใจ ซึ่งล้วนบั่นทอนความสามารถในการดำรงชีวิตอย่างอิสระและอัตลักษณ์ของบุคคล ในบรรดาสาเหตุของภาวะสมองเสื่อมทั้งหมด โรคอัลไซเมอร์เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด มากกว่า 60% ของผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมทั้งหมด¹ เมื่อประชากรโลกมีอายุยืนยาวขึ้น คาดว่าความชุกของภาวะสมองเสื่อมจะเพิ่มสูงขึ้น องค์การอนามัยโลกประมาณการว่าภายในปี ค.ศ.2030 จะมีประชากรเกือบ 82 ล้านคนทั่วโลกที่ใช้ชีวิตอยู่กับภาวะสมองเสื่อม¹ ตัวเลขดังกล่าวยังไม่รวมถึงผู้ที่มี ภาวะปริณานบกพร่องเล็กน้อย (Mild cognitive impairment, MCI) ซึ่งมีความบกพร่องด้านการรู้คิดที่ยังไม่กระทบต่อกิจวัตรประจำวันหรือความสามารถในการพึ่งพาตนเอง² ผู้ที่เป็น MCI มีโอกาสพัฒนาไปเป็นโรคอัลไซเมอร์สูงกว่าคนปกติประมาณ 6.7 เท่า³

เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีวิธีรักษาหรือหยุดยั้งภาวะสมองเสื่อมได้อย่างมีประสิทธิภาพ จึงมีความสนใจเพิ่มขึ้นในกลวิธีที่จะป้องกันการเสื่อมถอยทางการรู้คิดและชะลอความก้าวหน้าของโรค การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการดำเนินชีวิตโดยเฉพาะการออกกำลังกายทางกายถูกมองว่าเป็นแนวทางป้องกันที่มีศักยภาพ โดยมีหลักฐานว่าสามารถส่งเสริมสุขภาพโดยรวมและยืนยาวยิ่งขึ้น สำหรับผู้ใหญ่สุขภาพดี แนวทางการมีกิจกรรมทางกายของกระทรวงสาธารณสุขสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ออกกำลังกายแบบแอโรบิกระดับปานกลางอย่างน้อย 150 นาทีต่อสัปดาห์ ร่วมกับฝึกแรงต้านอย่างน้อย 2 วันต่อสัปดาห์ ทั้งนี้เป็นที่ทราบกันว่าการออกกำลังกายสม่ำเสมอสามารถลดความเสี่ยงของโรคหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง ความดันโลหิตสูง และเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ปรับแก้ได้ของภาวะสมองเสื่อม

การออกกำลังกาย เป็นกิจกรรมทางกายที่มีการวางแผนและดำเนินการอย่างเป็นระบบเพื่อเสริมสร้างสมรรถภาพทางกาย (โดยในบริบทของการศึกษานี้ หมายถึงการออกกำลังกายแบบแอโรบิกหรือการฝึกแรงต้านตามเกณฑ์ที่กำหนด) การออกกำลังกายแบบแอโรบิกและการฝึกแรงต้านส่งผลดีต่อสุขภาพสมองโดยช่วยเพิ่มปริมาณเลือดที่หัวใจสูบฉีดและเพิ่มการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงสมองอย่างต่อเนื่อง ซึ่งมีส่วนช่วยลดความเครียดออกซิเดชันในระบบประสาท⁴ เมื่อเปรียบเทียบกับวิถีชีวิตเนือนิ่ง

พบว่า การออกกำลังกายแอโรบิกเป็นกิจกรรมช่วยชะลอความเสื่อมของเซลล์บุผนังหลอดเลือด ลดการตอบสนองที่ก่อให้เกิดภาวะออกซิเดชันและการอักเสบ ปกป้องเซลล์บุผนังหลอดเลือด และส่งเสริมสุขภาพหลอดเลือดในผู้สูงอายุ⁵ นอกจากนี้ มีรายงานว่า การออกกำลังกายแบบแอโรบิกสามารถลดผลกระทบของยีน APOE ที่ทำให้เกิดการสะสมโปรตีนอะไมลอยด์ในสมองของผู้ใหญ่ช่วงวัยกลางคนถึงผู้สูงอายุได้อย่างชัดเจน⁶

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลปัจจุบันเกี่ยวกับประโยชน์ของกิจกรรมทางกายต่อสุขภาพสมอง ตลอดจนบทบาทในการป้องกันภาวะสมองเสื่อม โดยเน้นการสังเคราะห์หลักฐานจากงานวิจัยคุณภาพสูงที่มีอยู่ในปัจจุบัน ถึงแม้จะมีการศึกษาหลายฉบับเกี่ยวกับการออกกำลังกายและผลต่อภาวะสมองเสื่อมหรือการรู้คิด แต่ผลลัพธ์ที่ไดยังมีความหลากหลายและไม่ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน การทบทวนอย่างเป็นระบบจึงมีความจำเป็นเพื่อสรุปภาพรวมของหลักฐานทางวิชาการในปัจจุบัน และช่วยตอบคำถามว่าการออกกำลังกายส่งผลต่อการเสื่อมถอยทางการรู้คิดหรือภาวะสมองเสื่อมอย่างไร

วิธีการสืบค้นข้อมูล

ผู้วิจัยดำเนินการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบตามแนวทาง PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) โดยสืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับผลลัพธ์ทางการรู้คิดของการออกกำลังกาย ทั้งแบบแอโรบิกและการฝึกแรงต้าน ในประชากรผู้สูงอายุที่มีระดับภาวะการรู้คิดแตกต่างกัน ตั้งแต่ผู้ที่การรู้คิดปกติ ผู้ที่มี MCI ไปจนถึงผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง การสืบค้นดำเนินการในเดือนมีนาคม พ.ศ. 2568 ครอบคลุมวรรณกรรมระหว่างเดือนมกราคม พ.ศ. 2543 ถึงมีนาคม พ.ศ. 2568 จากฐานข้อมูล PubMed, Google Scholar และ EMBASE โดยใช้คำค้น (MeSH terms) ได้แก่ Cognitive Impairment หรือ Alzheimer’s

ตารางที่ 1 รายละเอียดของการศึกษาที่ถูกรวมในการทบทวน

การศึกษา (ปี)	การวินิจฉัยผู้เข้าร่วม	โปรแกรมการออกกำลังกาย	อายุเฉลี่ย(ปี)	เพศ (ชาย/หญิง)	เครื่องมือประเมินการรู้คิด / ผลลัพธ์การประเมินการรู้คิด	ระยะติดตามผล
1. Cassilhas และคณะ (2007)	การรู้คิดปกติ	การฝึกแรงต้าน 1 ชั่วโมง 3 ครั้ง/สัปดาห์	68	ชาย 62 คน (100%)	แบบทดสอบความจำและความสนใจหลายชนิด (เช่น Digit Span, Rey–Osterrieth figure)	ไม่มี
2. Lautenschlager และคณะ (2008)	MCI	ออกกำลังกายแอโรบิกที่บ้าน ≥150 นาที/สัปดาห์; ฝึกแรงต้านเบาเพิ่มเติมตามสะดวก	69	ชาย 84 คน, หญิง 86 คน	ADAS-Cog, แบบทดสอบจับคู่สัญลักษณ์-ตัวเลข (Digit Symbol), แบบทดสอบการพูดคำ (Verbal Fluency)	12 เดือน
3. Muscari และคณะ (2009)	การรู้คิดปกติ	ออกกำลังกายแอโรบิกแบบความทนทาน 60 นาที 3 ครั้ง/สัปดาห์	69	ไม่ได้ระบุ	MMSE	ไม่มี

Disease หรือ Dementia ร่วมกับคำที่เกี่ยวกับกิจกรรมทางกาย และการออกกำลังกาย (Physical activity หรือ Exercise)

เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria) ได้แก่ การศึกษาประเภทการทดลองแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม (Randomized controlled trial, RCT) ที่เขียนรายงานเป็นภาษาอังกฤษหรือมีฉบับแปลภาษาอังกฤษ ซึ่งศึกษาโปรแกรมการออกกำลังกายแบบแอโรบิกหรือการฝึกแรงต้านในผู้เข้าร่วมที่การรู้คิดปกติ มี MCI หรือมีภาวะสมองเสื่อมระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ครอบคลุมทั้งการออกกำลังกายแบบแอโรบิกและการฝึกแรงต้าน โดยมีเกณฑ์รวมคือเป็นโปรแกรมการออกกำลังกายต่อเนื่องที่มีความถี่ไม่น้อยกว่า 150 นาทีต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 12 สัปดาห์ เกณฑ์การคัดออก (Exclusion criteria) ได้แก่ งานวิจัยที่ไม่ใช่ภาษาอังกฤษ, การศึกษาที่กลุ่มควบคุมไม่ได้เป็นกิจกรรมตามปกติ (เช่น มีกลุ่มควบคุมเป็นการออกกำลังกายรูปแบบอื่น), การศึกษาที่มีการแทรกแซงอื่นร่วมในกลุ่มทดลอง (เช่น การฝึกกระตุ้นความคิดหรือให้สารอาหารเสริมควบคู่กับการออกกำลังกาย), รวมถึงการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมขั้นรุนแรง หรือโปรแกรมการออกกำลังกายมีระยะเวลาด้านเกินกว่า 12 สัปดาห์ หลังจากสืบค้นและคัดกรองบทความตามเกณฑ์ดังกล่าว ผู้วิจัยได้ตรวจสอบไขว้กับรายชื่อเอกสารอ้างอิงของบทความที่รวมไว้เพื่อให้แน่ใจว่าไม่พลาดการศึกษาอื่นที่เกี่ยวข้อง

เนื้อหาที่ทบทวน

จากการสืบค้นครั้งแรก พบงานวิจัยทั้งหมด 846 บทความ ในจำนวนนี้เป็น RCT 103 บทความ และ 82 บทความได้รับการตีพิมพ์ตั้งแต่ปี ค.ศ.2000 เป็นต้นมา หลังประเมินตามชื่อเรื่องและบทคัดย่อ คัดเลือกบทความที่เกี่ยวข้อง 43 เรื่อง เพื่อนำมาประเมินเชิงลึก และสุดท้ายมีการศึกษา 17 เรื่องที่ตรงตามเกณฑ์ทั้งหมด (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 รายละเอียดของการศึกษาที่ถูกรวมในการทบทวน (ต่อ)

การศึกษา (ปี)	การวินิจฉัย ผู้เข้าร่วม	โปรแกรม การออกกำลังกาย	อายุ เฉลี่ย(ปี)	เพศ (ชาย/หญิง)	เครื่องมือประเมินการรู้คิด / ผลลัพธ์การประเมินการรู้คิด	ระยะ ติดตามผล
4. Baker และคณะ (2010)	MCI	ออกกำลังกายแอโรบิกความหนักสูง 45–60 นาที 4 วัน/ สัปดาห์	70	ชาย 16 คน, หญิง 17 คน	SDMT, Stroop test, แบบทดสอบ ความ คล่องแคล่วในการพูด (Verbal Fluency)	ไม่มี
5. Liu-Ambrose และคณะ (2010)	การรู้คิดปกติ	ฝึกแรงต้านสัปดาห์ละ 1 ครั้ง หรือ 2 ครั้ง	69	หญิง 155 คน (100%)	Stroop test, Trail Making Test (ส่วน A และ B), แบบทดสอบ Digit Span	ไม่มี
6. Varela และคณะ (2011)	MCI	ปั่นจักรยานแอโรบิกอยู่กับที่ 30 นาที 3 ครั้ง/สัปดาห์ (ความหนัก 40% หรือ 60% ของอัตราการเต้นหัวใจสำรอง)	78	ชาย/หญิง (ผู้สูงอายุใน บ้านพักคนชรา)	MMSE, Timed Up & Go (ทดสอบการ ลุกยืนและเดิน)	3 เดือน
7. Langlois และ คณะ (2012)	การรู้คิดปกติ	ออกกำลังกายแบบผสม (แอโรบิก + แรงต้าน) 1 ชั่วโมง 3 ครั้ง/สัปดาห์	78	ไม่ได้ระบุ	แบบทดสอบหน้าที่บริหาร, ความเร็วในการ ประมวลผลข้อมูล และความจำขณะทำงาน	ไม่มี
8. Chapman และ คณะ (2013)	การรู้คิดปกติ	ออกกำลังกายแอโรบิก 1 ชั่วโมง 3 ครั้ง/สัปดาห์	64	ไม่ได้ระบุ	ชุดแบบทดสอบความจำและหน้าที่บริหาร (เช่น Trail Making, CVLT-II, Stroop test เป็นต้น)	ไม่มี
9. Hoffmann และ คณะ (2016)	ภาวะสมอง เสื่อมจาก อัลไซเมอร์ (เล็กน้อย)	ออกกำลังกายแอโรบิกความหนักปาน กลาง-สูง 60 นาที 3 ครั้ง/สัปดาห์	70	ชาย 57%, หญิง 43%	SDMT (แบบทดสอบจับคู่สัญลักษณ์-ตัวเลข)	ไม่มี
10. Liu-Ambrose และคณะ (2016)	SIVCI1 (เล็กน้อย)	โปรแกรมเดิน 1 ชั่วโมง 3 ครั้ง/สัปดาห์ (60–75% ของอัตราการเต้นหัวใจ สำรอง)	74	ชาย 35 คน, หญิง 35 คน	ADAS-Cog, EXIT-25 (แบบสอบถาม หน้าที่บริหาร)	6 เดือน
11. Morris และ คณะ (2017)	สมองเสื่อม เล็กน้อย	ออกกำลังกายแอโรบิกเพิ่มความหนัก ทีละน้อยจนถึง 150 นาที/สัปดาห์	73	ชาย 57%, หญิง 43%	คะแนนองค์ประกอบด้านความจำและด้าน หน้าที่บริหาร (Memory & executive function composite)	ไม่มี
12. Toots และ คณะ (2017)	สมองเสื่อม เล็กน้อย -ปานกลาง	โปรแกรม High-Intensity Functional Exercise (HIFE) 45 นาที × 5 ครั้ง ทุก 2 สัปดาห์	85	ชาย 45 คน, หญิง 141 คน	MMSE, ADAS-Cog, แบบทดสอบความ คล่องแคล่วในการพูด (Verbal Fluency)	3 เดือน
13. Lamb และ คณะ (2018)	สมองเสื่อม เล็กน้อย -ปานกลาง	ออกกำลังกายแอโรบิก+แรงต้าน ความหนักปานกลาง-สูง 60–90 นาที 2 ครั้ง/สัปดาห์ + ฝึกที่บ้าน 1 ชั่วโมง/ สัปดาห์	77	ชาย 301 คน, หญิง 193 คน	ADAS-Cog	8 เดือน
14. Yoon และ คณะ (2018)	MCI	ฝึกแรงต้านด้วยน้ำหนักตัว 1 ชั่วโมง 3 ครั้ง/สัปดาห์	74	ชาย 15 คน, หญิง 30 คน	แบบทดสอบการรู้คิดหลายด้าน (เช่น ความจำ, ความเร็วในการประมวลผล, หน้าที่บริหาร)	ไม่มี
15. Sanders และ คณะ (2020)		ออกกำลังกายแอโรบิก + แรงต้าน ความหนักต่ำและสูง 30 นาที 3 ครั้ง/ สัปดาห์	82	ชาย 32 คน, หญิง 59 คน	แบบทดสอบความจำคำและภาพ, หน้าที่ บริหาร, การยับยั้งการตอบสนอง และ ความเร็วในการคิด	3 เดือน
16. Martin-Willett และคณะ (2021)	การรู้คิดปกติ	ออกกำลังกายแอโรบิก 30 นาที 3 ครั้ง/ สัปดาห์	68	ชาย 50%, หญิง 50%	Stroop test, Category Switch task, Keep Track task (การทดสอบความจำ ขณะทำงาน)	ไม่มี
17. Yu และคณะ (2021)	สมองเสื่อม เล็กน้อย -ปานกลาง	ออกกำลังกายแอโรบิก สูงสุด 50 นาที 3 ครั้ง/สัปดาห์	78	ชาย 65%, หญิง 35%	MMSE, แบบทดสอบหน้าที่บริหาร (การรู้คิด ระดับสูง เช่น การสลับงานหรือความยืดหยุ่น ทางความคิด)	ไม่มี

¹ SIVCI = Subcortical Ischemic Vascular Cognitive Impairment (ภาวะการรู้คิดบกพร่องจากหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก)

การศึกษา RCT ทั้ง 17 เรื่องล้วนเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับการออกกำลังกายกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ออกกำลังกายแบบแอโรบิก อย่างไรก็ตาม กิจกรรมหรือการดูแลที่กำหนดให้กลุ่มควบคุมมีความหลากหลายมาก ในหลายการศึกษา กลุ่มควบคุมไม่ได้ทำกิจกรรมพิเศษใด ๆ หรือได้รับการดูแลตามมาตรฐานเท่านั้น ในการศึกษาของ Morris และคณะ (2017) ได้ทำการศึกษาในผู้สูงอายุที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ระยะแรก (ซึ่งถือเป็นกลุ่มผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อม) และได้เปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ออกกำลังกายแอโรบิก 26 สัปดาห์กับกลุ่มควบคุมที่ทำกิจกรรมอื่นที่ไม่ใช่แอโรบิก โดยสลับระหว่างการฝึกความแข็งแรงแกนกลางลำตัว การฝึกแรงต้าน และการฝึกไทเก็กหรือโยคะ⁷ ส่วน Varela และคณะ (2011) กำหนดให้กลุ่มควบคุมทำกิจกรรมนันทนาการ (เช่น เล่นไพ่หรือประดิษฐ์งานฝีมือ) แทนการออกกำลังกายแบบแอโรบิก ขณะเดียวกันมี 2 การศึกษาที่ใช้การยึดเหยียดกล้ามเนื้อเป็นกิจกรรมของกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มออกกำลังกายแบบแอโรบิก โดยตรง^{8,9} สำหรับ Sanders และคณะ (2020) ได้เปรียบเทียบทั้งโปรแกรมการออกกำลังกายความหนักต่ำและความหนักสูงกับกลุ่มควบคุมที่ทำการยึดเหยียดเพื่อความยืดหยุ่นควบคู่กับกิจกรรมนันทนาการ¹⁰ นอกจากนี้ Martin-Willett และคณะ (2021) เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางความคิดระหว่างรูปแบบการฝึก 2 แบบ ในผู้สูงอายุที่การรู้คิดปกติ คือ โปรแกรมการฝึกแบบต่อเนื่องความหนักปานกลางร่วมกับการฝึกแบบเป็นช่วง (Moderate-intensity continuous training + interval training, MICT+IT) เทียบกับโปรแกรมการฝึกแบบต่อเนื่องความหนักต่ำ (Low-intensity continuous training, LICT)¹¹

มี 3 การศึกษาที่ประเมินผลของการฝึกแรงต้านต่อการรู้คิด โดยเฉพาะ หนึ่งในการศึกษานั้นเปรียบเทียบการฝึกแรงต้านความหนักปานกลาง (50% 1 Repetition Maximum) กับความหนักสูง (80% 1 RM) โดยกลุ่มควบคุมทำการออกกำลังกายแบบเดียวกันแต่ไม่เพิ่มความหนัก¹² อีก 2 การศึกษาที่เลือกเปรียบเทียบการฝึกแรงต้านกับโปรแกรมฝึกการทรงตัวและผ่อนคลายกล้ามเนื้อหรือโปรแกรมยึดเหยียดกล้ามเนื้อ^{13,14}

อัตราการปฏิบัติตามโปรแกรมการออกกำลังกายในงานวิจัยส่วนใหญ่สูงกว่า 60% โดยในการศึกษาของ Muscari และคณะ (2009) รวมเฉพาะผู้เข้าร่วมที่ออกกำลังกายตามโปรแกรมได้ $\geq 50\%$ ของจำนวนครั้งที่กำหนดสำหรับการฝึกความทนทานแบบต่อเนื่อง ส่วนในการศึกษาอื่น ๆ พบว่า 3 การศึกษาไม่ได้รายงานอัตราการปฏิบัติตามโปรแกรมอย่างชัดเจน^{11,14,15} กลยุทธ์ที่ใช้เพื่อส่งเสริมการเข้าร่วมโปรแกรม ได้แก่ การดูแลกำกับอย่างใกล้ชิด การเช็คชื่อหรือบันทึกการเข้าร่วมในแต่ละครั้ง และการใช้มาตรการปรับพฤติกรรม เช่น โทษทัณฑ์กระตุ้น ให้ผู้เข้าร่วมตั้งเป้าหมาย และการเตือนความจำด้วยสื่อภาพ

การออกกำลังกายกับการรู้คิดโดยรวม

Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale (ADAS-Cog) และ Mini-Mental State Examination (MMSE) เป็นแบบประเมินภาวะการรู้คิดโดยรวมที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ในการทดลองทางคลินิกหลายแห่ง ADAS-Cog ซึ่งประกอบด้วยแบบทดสอบย่อย 11 รายการสำหรับประเมินความจำ ภาษา และความสามารถในการปฏิบัติงาน ได้ถูกใช้เป็นเครื่องมือหลักในการประเมินประสิทธิภาพของยารักษาโรคอัลไซเมอร์¹⁶ ส่วน MMSE ซึ่งเป็นแบบทดสอบคัดกรองภาวะสมองเสื่อมที่ใช้บ่อยที่สุดในเวชปฏิบัติระดับปฐมภูมิ มีคำถาม 11 ข้อ ครอบคลุมโดเมนการรู้คิดหลายด้าน แต่การแปลผลอาจได้รับอิทธิพลจากระดับการศึกษาของผู้ทำแบบทดสอบ อีกทั้ง MMSE อาจมีความไวและความเชื่อถือต่ำกว่า ADAS-Cog ในการตรวจจับการเปลี่ยนแปลงการรู้คิดเล็กน้อย¹⁷

ในการศึกษาที่ใช้คะแนน ADAS-Cog เป็นผลลัพธ์หลัก หลายการศึกษาพบว่าหลังจบโปรแกรมการออกกำลังกาย กลุ่มที่ออกกำลังกายมีคะแนนการรู้คิดโดยรวมดีกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ออกกำลังกาย อย่างไรก็ตาม เมื่อมีการติดตามระยะยาวหลังหยุดการแทรกแซง ความแตกต่างของคะแนนระหว่างกลุ่มมักหายไปหรือไม่คงอยู่¹⁸

Liu-Ambrose และคณะ (2016) รายงานว่ากลุ่มผู้สูงอายุที่ออกกำลังกายแอโรบิก 6 เดือน มีคะแนน ADAS-Cog ดีกว่ากลุ่มควบคุมเฉลี่ย 1.7 คะแนนเมื่อสิ้นสุดการแทรกแซง ($P = .02$) แต่ค่าความต่างนี้ต่ำกว่าระดับขั้นต่ำ (~ 3 คะแนน) ที่ถือว่ามีความหมายทางคลินิก โดยคะแนนที่ต่ำลงลดเหลือ 0.63 และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติในการติดตามผลที่ 12 เดือน ($P = .46$)⁹ ส่วน Lautenschlager และคณะ (2008) พบผลลัพธ์ไปในทำนองเดียวกัน กลุ่มออกกำลังกายมีคะแนน ADAS-Cog ดีกว่ากลุ่มควบคุม 1.3 คะแนน เมื่อสิ้นสุดการแทรกแซง และความต่างลดเหลือ 0.69 คะแนนในการติดตาม 6 เดือน หลังหยุดออกกำลังกาย ($P = .04$)¹⁹ ขณะที่ในการศึกษานำร่องของ Yu และคณะ (2021) ซึ่งมีผู้เข้าร่วม 96 คน พบว่ากลุ่มที่ออกกำลังกายแอโรบิก 6 เดือน มีการเพิ่มขึ้นของคะแนน ADAS-Cog ภายในกลุ่มน้อยกว่าที่คาดจากธรรมชาติของโรคอัลไซเมอร์ (เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 3.2 ± 6.3 คะแนน) แต่ไม่มีความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงคะแนน ADAS-Cog ระหว่างกลุ่มออกกำลังกายกับกลุ่มควบคุมทั้งที่ 6 และ 12 เดือน เนื่องจากขนาดกลุ่มตัวอย่างมีจำกัดทำให้การศึกษานี้อาจยังไม่มีการสังเกตการตรวจจับความแตกต่างเล็กน้อยระหว่างกลุ่ม²⁰

จากความหลากหลายของผลลัพธ์ในงานวิจัยเหล่านี้ การสรุปภาพรวมอย่างครอบคลุมจึงทำได้ยาก จึงมีความจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเพื่อเพิ่มความแข็งแรงให้กับหลักฐาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งควรมุ่งเน้นการประเมินโปรแกรมการออกกำลังกายที่มีการกำกับดูแลอย่างใกล้ชิดในผู้ที่มี MCI

ทั้งนี้ ในการศึกษาของ Liu-Ambrose และคณะ ซึ่งใช้โปรแกรมเดินออกกำลังกายโดยมีผู้ดูแล พบว่าการออกกำลังกายให้ผลต่อคะแนน ADAS-Cog มากกว่าการออกกำลังกายที่ผู้เข้าร่วมปฏิบัติเองที่บ้าน ผลการศึกษาดังกล่าวชี้ว่าแม้การออกกำลังกายที่ใช้จะมีความหนักปานกลาง แต่การเพิ่มความหนักขึ้นที่ละน้อยภายใต้การควบคุมอย่างใกล้ชิดก็ยังให้ประโยชน์มากกว่าการปล่อยให้ผู้สูงอายุออกกำลังกายด้วยตนเองที่บ้านซึ่งอาจขาดแรงจูงใจหรือความต่อเนื่อง ซึ่งมีความเป็นไปได้ที่ประโยชน์ที่ได้จากโปรแกรมการออกกำลังกายที่มีผู้ดูแลอย่างใกล้ชิดอาจมิได้มาจากการปรับความหนักของการออกกำลังกายเท่านั้น หากยังอาจมาจากปัจจัยด้านปฏิสัมพันธ์ทางสังคมระหว่างผู้ป่วยกับผู้ดูแล ซึ่งการมีปฏิสัมพันธ์ทางสังคมนี้ได้รับการยอมรับว่าเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ช่วยชะลอความเสื่อมของสมอง ดังนั้น การศึกษาวิจัยในอนาคตควรประเมินประโยชน์ของโปรแกรมการออกกำลังกายที่มีความหนักสูงและมีผู้ควบคุมอย่างใกล้ชิดต่อผลการทดสอบ ADAS-Cog ในผู้ที่มี MCI เพื่อยืนยันแนวโน้มนี้

จาก 6 การศึกษาที่ใช้คะแนน MMSE เป็นผลลัพธ์หลัก พบว่า 2 การศึกษารายงานว่ากลุ่มที่ออกกำลังกายมีคะแนน MMSE ดีขึ้นเล็กน้อยหลังจบการแทรกแซงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ความแตกต่างนี้ไม่ปรากฏเมื่อมีการติดตามระยะยาวในภายหลัง^{15,21} ในการศึกษาของ Muscari และคณะ (2009) ผู้สูงอายุสุขภาพดีที่ออกกำลังกายแบบความทนทานอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 12 เดือน มีความเสื่อมถอยของคะแนน MMSE ช้ากว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ออกกำลังกายอย่างชัดเจน เมื่อสิ้นสุดการทดลอง กลุ่มออกกำลังกายมีโอกาสรักษาสภาวะการรู้คิดที่ดีที่ได้อีกสูงกว่ากลุ่มควบคุมประมาณ 2.74 เท่า อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่มีการติดตามระยะยาวหลังสิ้นสุดโปรแกรม²²

ทั้งสองการศึกษาที่ให้ผลเชิงบวกต่อคะแนน MMSE ดำเนินการในกลุ่มผู้สูงอายุที่ยังไม่มีความบกพร่องทางการรู้คิด ส่วน Sanders และคณะ (2020) ที่ศึกษาผู้สูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อมระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง พบว่าเมื่อสิ้นสุดการทดลอง 6 เดือน คะแนน MMSE ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ออกกำลังกายแบบผสมความหนักต่ำ/สูงกับกลุ่มควบคุมที่ทำการยืดเหยียดกล้ามเนื้อ¹⁰

จาก 6 การศึกษาที่ใช้ MMSE วัดการรู้คิดโดยรวม พบว่า 3 การศึกษาที่กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง (Mild-to-moderate dementia) ต่างรายงานว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของคะแนน MMSE ระหว่างก่อนและหลังการแทรกแซงในกลุ่มที่ออกกำลังกายเทียบกับกลุ่มควบคุม^{10,23,24} จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาในระยะยาวเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลของการออกกำลังกายต่อคะแนน MMSE และควรพิจารณาความเหมาะสมของแบบทดสอบนี้ในประชากรที่มีภาวะการรู้คิดแตกต่างกันด้วย

การออกกำลังกายกับความจำ

แม้ว่าความจำสามารถแบ่งได้หลายประเภท แต่แบ่งออกกว้าง ๆ เป็นความจำระยะสั้นและความจำระยะยาว ในการทบทวนนี้มี 10 การศึกษาที่ประเมินองค์ประกอบของความจำโดยใช้แบบทดสอบประสาทจิตวิทยาที่หลากหลาย การศึกษาของ Cassilhas และคณะ (2007) ซึ่งดำเนินการในผู้สูงอายุชายที่มีสุขภาพแข็งแรงและการรู้คิดปกติ ไม่ได้เป็นผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมหรือ MCI มาก่อน โดยพบว่าความจำระยะสั้นและความจำระยะยาวเชิงเหตุการณ์ (Episodic memory) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้สูงอายุชายที่ฝึกแรงต้านความหนักปานกลางหรือสูงต่อเนื่อง 24 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ฝึกด้วยแรงต้านแบบไม่เพิ่มความหนัก¹² การศึกษานี้ยังได้วัดระดับ Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) ในเลือดของผู้เข้าร่วม เนื่องจากระดับ IGF-1 ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับการทำงานด้านการรู้คิดที่ดีกว่า²⁵ โดยทั้งกลุ่มที่ฝึกแรงต้านความหนักปานกลางและกลุ่มที่ฝึกความหนักสูงมีระดับ IGF-1 เพิ่มขึ้นหลังการฝึกเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยไม่พบความแตกต่างของระดับ IGF-1 ระหว่างการฝึกสองความหนักนี้

องค์ประกอบอื่น ๆ ของความจำที่ได้รับประโยชน์จากการออกกำลังกาย ได้แก่ ความสามารถในการเรียกความจำทันที¹² และการเรียกความจำในภายหลัง (การเรียกความจำแบบล่าช้า)^{19,26} กล่าวคือ ผู้สูงอายุที่การรู้คิดปกติซึ่งออกกำลังกายแอโรบิกแบบมีผู้ดูแล 1 ชั่วโมง 3 ครั้งต่อสัปดาห์ นาน 12 สัปดาห์มีความสามารถในการเรียกคืนข้อความทั้งแบบทันทีและแบบหน่วงเวลาหลังการอ่านดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการดูแลสุขภาพตามปกติ²⁶

นอกเหนือจากสมรรถนะด้านความจำ Chapman และคณะ (2013) ยังศึกษาการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนเลือดสมองเฉพาะบริเวณ (Regional cerebral blood flow, rCBF) ซึ่งถือเป็นตัวบ่งชี้สุขภาพสมองและอาจใช้ตรวจหาภาวะเสี่ยงโรคอัลไซเมอร์ระยะก่อนแสดงอาการ หลังจากการออกกำลังกายแอโรบิก 3 เดือน กลุ่มทดลองมี rCBF เพิ่มขึ้นอย่างเฉพาะเจาะจงในบริเวณเยื่อหุ้มสมองส่วนหน้า cingulate ทั้งสองข้างเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และการปรับปรุงความจำแบบทันทีและหน่วงเวลาหลังการแทรกแซงมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ rCBF ในบริเวณฮิปโปแคมปัสช่วงกลางของการแทรกแซง (หมายถึงผู้ที่สมรรถภาพหัวใจและปอดเพิ่มขึ้นระหว่างฝึกที่มีการไหลเวียนเลือดสมองและความจำดีขึ้นควบคู่กัน)

การศึกษาทั้งหมดที่พบการปรับปรุงด้านความจำหลังออกกำลังกาย ล้วนดำเนินการในผู้เข้าร่วมที่การรู้คิดยังปกติหรือมี MCI ขณะที่ 4 การศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างของผลการทดสอบความจำระหว่างกลุ่มออกกำลังกายกับกลุ่มควบคุมหลังการแทรกแซง ล้วนเป็นการศึกษาในผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมระดับ

เล็กน้อยถึงปานกลาง^{10,23,24,27} อย่างไรก็ตาม หนึ่งในการศึกษาเหล่านี้พบความสัมพันธ์เชิงบวกระหว่างการเพิ่มขึ้นของสมรรถภาพการออกกำลังกาย (Peak VO₂) ปริมาตรของฮิปโปแคมปัสสองข้าง และผลการทดสอบความจำที่ดีขึ้นในผู้เข้าร่วมบางราย⁷

การออกกำลังกายกับหน้าที่บริหารของสมอง (Executive Function)

หน้าที่บริหารของสมองหมายถึงความสามารถด้านการรู้คิดระดับสูงที่ใช้ในการวางแผนจัดการสิ่งต่าง ๆ การกำกับควบคุมความสนใจ และความจำขณะทำงาน ภาวะบกพร่องในหน้าที่บริหารพบได้บ่อยในผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อม และระดับความบกพร่องของหน้าที่บริหารยังสัมพันธ์กับความรุนแรงของความเสี่ยงทางการรู้คิดและความบกพร่องในการดำรงชีวิตประจำวันที่มากขึ้น²⁸

จาก 11 การศึกษาที่พิจารณาหน้าที่บริหารของสมองเป็นผลลัพธ์หลักหรือรอง มี 6 การศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า กลุ่มที่ออกกำลังกายมีการปรับปรุงคะแนนการทดสอบหน้าที่บริหารอย่างมีนัยสำคัญหลังสิ้นสุดการแทรกแซง เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม^{8,12,14,15} โดย Cassilhas และคณะ (2007) พบว่าผู้สูงอายุเพศชายที่การรู้คิดปกติและเข้าร่วมการฝึกแรงต้านความหนักปานกลางหรือสูง 24 สัปดาห์ มีคะแนนการทดสอบด้านหน้าที่บริหารดีขึ้นกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ฝึกแรงต้าน ผลดังกล่าวไม่ขึ้นกับระดับความหนักของการฝึก เนื่องจากไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ฝึกแรงต้านความหนักปานกลางกับกลุ่มที่ฝึกความหนักสูง

ในทำนองเดียวกัน Yoon และคณะ (2018) พบว่าคะแนนการทดสอบหน้าที่บริหาร (ประเมินด้วย Frontal Assessment Battery และ Trail Making Test) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังการฝึกแรงต้านความเร็วสูงเป็นเวลา 4 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม¹⁴

Baker และคณะ (2010) สุ่มผู้เข้าร่วมที่มี MCI จำนวน 33 รายเข้าสู่กลุ่มออกกำลังกายแอโรบิกความหนักสูง (75–85% HRR) หรือกลุ่มควบคุมที่ทำการยืดเหยียดกล้ามเนื้อ ผลปรากฏว่าหลังการออกกำลังกายแอโรบิกแบบมีผู้ดูแล 6 เดือน กลุ่มทดลองมีการพัฒนาคะแนนการทดสอบในหลายด้านของหน้าที่บริหาร ได้แก่ ความสามารถในการทำงานหลายอย่างพร้อมกัน ความยืดหยุ่นทางความคิด ความรวดเร็วในการประมวลผลข้อมูล และความใส่ใจ นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างตามเพศอย่างชัดเจน โดยผู้หญิงในกลุ่มออกกำลังกายมีการพัฒนาหน้าที่บริหารดีกว่าผู้ชาย ขณะที่ผู้หญิงในกลุ่มควบคุมที่ทำการยืดเหยียดกลับมีคะแนนหน้าที่บริหารแย่ลงเมื่อสิ้นสุดการศึกษา⁸

Liu-Ambrose และคณะ (2010) สุ่มสตรีที่อาศัยในชุมชน

และมีการรู้คิดปกติ แบ่งเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มฝึกแรงต้านสัปดาห์ละครั้ง (RTx1), กลุ่มฝึกแรงต้านสัปดาห์ละ 2 ครั้ง (RTx2), และกลุ่มควบคุมที่ฝึกการทรงตัวและผ่อนคลายกล้ามเนื้อสัปดาห์ละ 2 ครั้ง หลังการฝึก 12 เดือน พบว่าผู้หญิงในกลุ่ม RTx1 และ RTx2 มีคะแนนแบบทดสอบ Stroop ดีขึ้น 12.6% และ 10.9% ตามลำดับ (หมายเหตุ: แบบทดสอบ Stroop ใช้วัดความสามารถในการจดจำและความยืดหยุ่นทางความคิด โดยให้ผู้ทำระบุสีของหมึกที่ใช้พิมพ์คำแทนที่จะอ่านคำ เช่น คำว่า “แดง” พิมพ์ด้วยหมึกสีเหลือง ผู้ทำต้องตอบว่า “เหลือง”) ตรงข้ามกับผู้หญิงกลุ่มควบคุมที่ฝึกการทรงตัว/ผ่อนคลาย ซึ่งคะแนน Stroop ลดลงเล็กน้อย 0.5% การศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มในผลการทดสอบการสลับชุดความคิดหรือความจำขณะทำงาน¹³

สำหรับการฝึกแบบแอโรบิกที่มีความหนักแตกต่างกัน Martin-Willett และคณะ (2021) รายงานว่าผู้ใหญ่ที่การรู้คิดปกติซึ่งเข้าร่วมโปรแกรมออกกำลังกาย 16 สัปดาห์ ไม่ว่าจะเป็นกลุ่มที่ฝึกแบบ MICT+IT (ความหนักปานกลางต่อเนื่องร่วมกับหนักเป็นช่วง) หรือกลุ่มที่ฝึกแบบ LICT (ความหนักต่ำต่อเนื่อง) ต่างก็มีพัฒนาการด้านหน้าที่บริหารไม่ต่างกัน ทั้งสองกลุ่มมีอัตราความผิดพลาดในแบบทดสอบ Stroop ลดลงประมาณ 40% และใช้เวลาน้อยลง 15–30% ในการทำแบบทดสอบ Category Switch เมื่อเทียบกับก่อนการฝึกโดยไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มการฝึก¹¹ นอกจากนี้ Langlois และคณะ (2013) พบว่าความจำขณะทำงาน ความเร็วในการประมวลผลข้อมูล และคะแนนการทดสอบหน้าที่บริหารดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้งในผู้สูงอายุที่มีภาวะเปราะบางและไม่เปราะบางซึ่งมีการรู้คิดปกติหลังการออกกำลังกายแบบแอโรบิกความหนักปานกลางถึงสูง 12 สัปดาห์¹⁵

วิจารณ์

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบนี้ได้รวบรวมและวิเคราะห์ผลการศึกษา RCT จำนวน 17 ฉบับเกี่ยวกับผลของการออกกำลังกายทางกายต่อสมรรถนะการรู้คิดในผู้สูงอายุทั้งในกลุ่มที่การรู้คิดปกติ กลุ่ม MCI และกลุ่มที่มีภาวะสมองเสื่อมระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง จากการทบทวนพบว่ามีหลากหลายในลักษณะการศึกษาอย่างมาก ไม่ว่าจะเป็นรูปแบบโปรแกรมการออกกำลังกายหรือชนิดของแบบทดสอบการรู้คิดที่ใช้ ทำให้การสรุปผลภาพรวมเพื่อเสนอแนะแนวทางที่ครอบคลุมเป็นไปได้ยาก

อย่างไรก็ตาม แม้จะมีความแตกต่างระหว่างการศึกษากการวิจัยเกือบทุกเรื่องรายงานอย่างสอดคล้องว่าการออกกำลังกายเป็นประจำช่วยให้การทำงานด้านการรู้คิดโดยรวมดีขึ้นเล็กน้อยในช่วงที่มีการแทรกแซง เมื่อเปรียบเทียบกับยาโดเนเพซิล

(Donepezil) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม Acetylcholinesterase Inhibitor ที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ พบว่าการมีกิจกรรมทางกายให้ผลต่อคะแนน MMSE และ ADAS-Cog ใกล้เคียงกับผลของยาในการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบโดยตรง¹⁸ ทั้งนี้ยา Donepezil ไม่สามารถหยุดยั้งการเสื่อมถอยของการรู้คิดได้ ขณะที่ประโยชน์ของการออกกำลังกายก็มักจะลดลงหลังสิ้นสุดโปรแกรมการแทรกแซงเช่นกัน และยังไม่ชัดเจนว่าหากออกกำลังกายต่อเนื่องยาวนานขึ้นจะสามารถป้องกันการเสื่อมถอยได้จริงหรือไม่ เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาทดลองที่ติดตามผลในระยะยาว

นอกจากนี้ Symbol-Digit Modalities Test (SDMT) ถือเป็นแบบทดสอบการรู้คิดที่น่าสนใจในการบริบทนี้ เนื่องจากเป็น

แบบทดสอบสมรรถนะที่นิยมใช้และได้รับการศึกษาบ่อยที่สุดอย่างหนึ่ง ตารางที่ 2 สรุปหลักฐานจากแบบทดสอบที่ใช้บ่อย 3 ชนิดในงานวิจัยที่ได้รวบรวมมา (ADAS-Cog, MMSE และ SDMT) จากข้อมูลในตารางพบว่า SDMT แสดงให้เห็นประโยชน์บางประการในผู้ที่มี MCI และผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมหลังเข้าร่วมโปรแกรมออกกำลังกาย ซึ่ง SDMT เป็นการทดสอบที่วัดความเร็วในการประมวลผลข้อมูล ความสนใจ การกวาดสายตาเชิงภาพ และความเร็วในการทำงานด้านการเคลื่อนไหว ซึ่งล้วนเป็นโดเมนของการรู้คิดที่การออกกำลังกายอาจส่งผลบวกได้มากกว่าเมื่อเทียบกับแบบทดสอบด้านความจำหรือการรู้คิดประเภทอื่นๆ แต่อย่างไรก็ดี ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันข้อสังเกตนี้

ตารางที่ 2 สรุปหลักฐานเกี่ยวกับผลของการออกกำลังกายต่อการรู้คิด จำแนกตามสภาวะการรู้คิดและเครื่องมือประเมิน

สภาวะการรู้คิด	แบบทดสอบ	บทสรุปหลักฐาน	ผลที่ได้รับ
MCI	ADAS-Cog	โปรแกรมการออกกำลังกายในผู้ที่มี MCI ทำให้คะแนน ADAS-Cog ดีขึ้นเล็กน้อย (ประมาณ 0.7–1.7 คะแนน) เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ 6 เดือน แต่เมื่อประเมินระยะยาวเกิน 6 เดือน ความแตกต่างไม่มากพอที่จะมีนัยสำคัญ งานวิจัยที่ใช้โปรแกรมเดินที่มีผู้ดูแลให้ผลต่อ ADAS-Cog ดีกว่าการออกกำลังกายที่บ้าน จึงเสนอให้มีการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบโปรแกรมแบบมีผู้ดูแลกับทำที่บ้านเพิ่มเติม	ผลไม่ชัดเจน
สมองเสื่อม (DM)	ADAS-Cog	ในผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อม ยังไม่พบความแตกต่างของคะแนน ADAS-Cog ระหว่างกลุ่มออกกำลังกายกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แม้ว่าจะทดลองด้วยรูปแบบการออกกำลังกายต่าง ๆ การศึกษาหนึ่งบ่งชี้ถึงความเป็นไปได้ที่การออกกำลังกายอาจจะลดการทรุดลงของคะแนน (พบในกลุ่มที่ปั่นจักรยานอากาศทรุดช้ากว่า) แต่การศึกษานั้นมีขนาดเล็กเกินกว่าจะสรุปแน่ชัด จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาในกลุ่มใหญ่ที่มีกลุ่มปั่นจักรยานเพียงพอเพื่อประเมินขนาดและความมีนัยสำคัญของผล	ผลไม่ชัดเจน
MCI	MMSE	มี 3 การศึกษาที่ทำในกลุ่มผู้สูงอายุที่การรู้คิดปกติหรือบกพร่องเล็กน้อย โดย 2 การศึกษาในกลุ่มที่การรู้คิดปกติพบว่า การออกกำลังกายให้ประโยชน์ต่อคะแนน MMSE ในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง หรืออย่างน้อยช่วยรักษาระดับการรู้คิดไม่ให้แยลงระหว่างช่วงที่ทำการแทรกแซง ส่วนอีก 1 การศึกษาในผู้ที่มี MCI ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มออกกำลังกายกับกลุ่มควบคุม ดังนั้นควรมีการศึกษาผลระยะยาวของการออกกำลังกายต่อคะแนน MMSE เพิ่มเติม และพิจารณาว่า MMSE มีความไวพอในกลุ่ม MCI หรือไม่	มีผลดีเล็กน้อย
สมองเสื่อม (DM)	MMSE	ยังไม่มีหลักฐานว่าการออกกำลังกายทำให้คะแนน MMSE เปลี่ยนแปลงแตกต่างจากกลุ่มควบคุมในผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมเล็กน้อยถึงปานกลาง ข้อค้นพบนี้ชวนให้พิจารณาว่า MMSE อาจไม่เหมาะในการวัดการเปลี่ยนแปลงการรู้คิดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพราะอาจไม่ไวพอที่จะสะท้อนผลของการออกกำลังกาย	มีผลดีเล็กน้อย
MCI	SDMT	พบการปรับปรุงคะแนน SDMT อย่างจำเพาะตามเพศ โดยผู้หญิงได้รับประโยชน์จากการออกกำลังกายมากกว่าเพศชายในการทดสอบนี้ ทั้งยังมีหลักฐานว่าสมรรถภาพการทำงานเพิ่มขึ้นสอดคล้องกับสมมติฐานที่ว่า การออกกำลังกายช่วยเพิ่มความสามารถในการประมวลผลข้อมูล (ซึ่ง SDMT วัดได้โดยตรง) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลปัจจุบันยังไม่สรุปชัด เพราะมี 1 การศึกษาใน MCI ที่ไม่พบความแตกต่างของคะแนน SDMT หลังการออกกำลังกายเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม	ผลไม่ชัดเจน

ตารางที่ 2 สรุปหลักฐานเกี่ยวกับผลของการออกกำลังกายต่อการรู้คิด จำแนกตามสภาวะการรู้คิดและเครื่องมือประเมิน (ต่อ)

สภาวะการรู้คิด	แบบทดสอบ	บทสรุปหลักฐาน	ผลที่ได้รับ
สมองเสื่อม (DM)	SDMT	จาก 2 การศึกษาที่ใช้ SDMT วัดในผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อม มี 1 การศึกษาที่พบคะแนน SDMT ต่ำขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังการออกกำลังกาย ขณะที่อีก 1 การศึกษาไม่พบการเปลี่ยนแปลง การศึกษาที่พบผลดี รายงานว่าการทดสอบความรู้คิดอื่น ๆ ไม่พบความแตกต่าง จึงเป็นไปได้ว่า SDMT ไวต่อการปรับปรุงจากการออกกำลังกายมากกว่าแบบทดสอบอื่น ๆ แต่ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยัน	ผลไม่ชัดเจน

รายงานฉบับปี ค.ศ. 2024 ของ Lancet Commission²⁹ ด้านการป้องกัน การแทรกแซง และการดูแลภาวะสมองเสื่อม ได้ยืนยันบทบาทสำคัญของการออกกำลังกายหรือการมีกิจกรรมทางกายต่อการป้องกันภาวะสมองเสื่อมอย่างชัดเจนยิ่งขึ้น รายงานฉบับนี้ระบุถึงปัจจัยเสี่ยงที่ปรับเปลี่ยนได้จำนวน 14 ปัจจัย (เพิ่มขึ้นจาก 12 ปัจจัยในปี 2020) ซึ่งรวมกันอาจอธิบายสัดส่วนการเกิดภาวะสมองเสื่อมได้ถึงประมาณร้อยละ 45 ของผู้ป่วยทั่วโลก ในบรรดาปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ การขาดการออกกำลังกาย (Physical inactivity) ยังคงถูกจัดว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างต่อเนื่อง ซึ่งสอดคล้องกับความรู้เดิมที่ว่า การไม่มีกิจกรรมทางกายในชีวิตประจำวันสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่สูงขึ้นของภาวะสมองเสื่อม เมื่อเทียบกับผู้ที่มีกิจกรรมทางกายอย่างสม่ำเสมอ นอกจากนี้ รายงานปี 2024 ยังชี้ให้เห็นว่า การดำเนินมาตรการลดปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ตั้งแต่วัยกลางคน (อายุประมาณ 18–65 ปี) จะให้ผลสูงสุดในการชะลอหรือป้องกันการเกิดภาวะสมองเสื่อมในวัยชรา ข้อค้นพบนี้สนับสนุนแนวคิด การป้องกันตลอดช่วงชีวิต (Life-course approach) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การส่งเสริมให้ประชาชนมีกิจกรรมทางกายตั้งแต่ช่วงวัยกลางคน เพื่อสร้างความเสริมแกร่งทางร่างกายและสมอง (Physical and cognitive resilience) ซึ่งจะช่วยลดโอกาสเกิดโรคเมื่ออายุมากขึ้น หลักฐานใหม่จาก Lancet Commission 2024 ยังเสริมความรู้เดิม ด้วยการเน้นย้ำว่าการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อสุขภาพ (โดยเฉพาะการออกกำลังกายเป็นประจำ) ไม่เพียงลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะสมองเสื่อม แต่ยังอาจชะลอการปรากฏอาการของโรคให้เกิดขึ้นในวัยที่สูงขึ้น กล่าวคือ ผู้ที่รักษาวิถีชีวิตที่ส่งเสริมสุขภาพ เช่น ออกกำลังกายสม่ำเสมอ ไม่สูบบุหรี่ และหลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์เกินขนาด มีแนวโน้มที่จะพัฒนาภาวะสมองเสื่อมช้าลง หากจะเกิดโรค และจะใช้ชีวิตอยู่กับโรคนี้ในระยะเวลาสั้นลงเมื่อเทียบกับผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงสูง หลักฐานใหม่ดังกล่าวช่วยเพิ่มน้ำหนักให้ข้อมูลเดิม โดยพบความสัมพันธ์ชัดเจนยิ่งขึ้นระหว่างระยะเวลาการได้รับปัจจัยเสี่ยงกับผลกระทบต่อสมอง ยิ่งปล่อยให้ร่างกายขาดกิจกรรมทางกายนานเท่าใด ความเสี่ยงสะสมต่อภาวะสมองเสื่อมก็ยิ่งสูงขึ้น ดังนั้น การแทรกแซงแต่เนิ่นๆ และการรักษาระดับกิจกรรมทางกาย

อย่างต่อเนื่องตลอดชีวิต จึงมีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการลดความเสี่ยงระยะยาว นำสังเกตว่าประเทศที่ประชากรมีการปรับปรุงวิถีชีวิตด้านสุขภาพดีขึ้น (เช่น มีการออกกำลังกายและดูแลสุขภาพหัวใจหลอดเลือดมากขึ้น) ในช่วงหลายทศวรรษที่ผ่านมา เริ่มมีแนวโน้มอุบัติการณ์ผู้ป่วยสมองเสื่อมในผู้สูงอายุลดลง ซึ่งส่วนหนึ่งคาดว่าเป็นผลจากการสร้างเสริมความแข็งแรงทางร่างกายและสมองดังกล่าว ข้อค้นพบปี 2024 นี้จึงตอกย้ำว่าการออกกำลังกายหรือการมีกิจกรรมทางกายอย่างสม่ำเสมอเป็นมาตรการสำคัญในการป้องกันภาวะสมองเสื่อม และสนับสนุนให้ทั้งบุคคลและภาครัฐลงทุนในการส่งเสริมกิจกรรมทางกายเพื่อสุขภาพสมองตั้งแต่นั้นๆ อย่างจริงจังยิ่งขึ้น

ข้อจำกัดของการศึกษา

ข้อจำกัดของบทความนี้เกี่ยวข้องกับข้อจำกัดของงานวิจัยต้นฉบับที่นำมาทบทวน กล่าวคือ ผู้เข้าร่วมการทดลองอาจมีการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิตด้านอื่น ๆ นอกเหนือจากการออกกำลังกายตามโปรแกรม ซึ่งอาจส่งผลต่อผลลัพธ์ เช่น การออกกำลังกายที่เพิ่มขึ้นอาจกระตุ้นให้ผู้เข้าร่วมปรับเปลี่ยนอาหารหรือพฤติกรรมเพื่อสุขภาพอื่น ๆ โดยที่งานวิจัยไม่ได้ควบคุมปัจจัยเหล่านี้ นอกจากนี้ การใช้คำค้นที่มีความหมายกว้างอย่าง “Exercise” อาจทำให้การสืบค้นครอบคลุมงานวิจัยได้ไม่หมดทุกประเภทของการออกกำลังกาย อีกทั้งรูปแบบการออกกำลังกาย ระดับความหนัก และการมีผู้ดูแลกำกับที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษาทำให้ยากที่จะแนะนำโปรแกรมการออกกำลังกายหนึ่งเดียวให้เหมาะสมกับผู้สูงอายุในทุกระดับภาวะการรู้คิด

ทั้งนี้ แม้ว่าจะมีงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่รายงานผลของการออกกำลังกายต่อการรู้คิดอยู่บ้าง^{30,31} แต่บทความนี้มีความแตกต่างโดยได้คัดเลือกเฉพาะการศึกษาที่ผู้เข้าร่วมออกกำลังกายอย่างน้อย 150 นาทีต่อสัปดาห์ และมีระยะเวลาการแทรกแซงอย่างน้อย 12 สัปดาห์ขึ้นไป ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่เข้มงวดกว่า งานวิจัยในอนาคตควรพิจารณาออกแบบการศึกษาให้ควบคุมปัจจัยกวนอื่น ๆ อย่างรัดกุม และอาจพิจารณาใช้เครื่องมือประเมินการรู้คิดที่มีความไวสูงขึ้นในแต่ละกลุ่มประชากรเพื่อให้ตรวจจับการเปลี่ยนแปลงได้แม่นยำยิ่งขึ้น

สรุป

การออกกำลังกายช่วยปรับปรุงด้านความจำบางด้านในผู้สูงอายุที่การรู้คิดยังปกติหรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น MCI โดยมีหลักฐานว่าการเพิ่มขึ้นของสมรรถภาพทางกายและการพัฒนาการรู้คิดสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของปริมาตรสมองหรือการไหลเวียนเลือดในสมอง บทความนี้กำหนดเกณฑ์คัดเลือกการศึกษาค่อนข้างเข้มงวด (ต้องมีการออกกำลังกาย ≥ 150 นาที/สัปดาห์ เป็นเวลา ≥ 12 สัปดาห์) ซึ่งแตกต่างจากงานวิจัยบางส่วนก่อนหน้านี้ ผลการทบทวนชี้ว่าการออกกำลังกายอย่างต่อเนื่องส่งผลดีต่อการรู้คิดและสุขภาพสมองในผู้สูงอายุก่อนที่จะเกิดภาวะสมองเสื่อมอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก แต่ประโยชน์เหล่านี้จะลดลงเมื่อหยุดออกกำลังกาย สะท้อนให้เห็นถึงความเชื่อมโยงระหว่างการมีกิจกรรมทางกายกับความสามารถในการรู้คิด ดังนั้น การส่งเสริมให้ผู้สูงอายุออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอต่อเนื่องน่าจะมีศักยภาพสูงสุดในการรักษาการรู้คิดและสุขภาพสมอง

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

ทุนสนับสนุน: ไม่มีทุนสนับสนุนในการทำการศึกษารั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

- World Health Organization [internet]. Global Status Report on the Public Health Response to Dementia. Geneva: World Health Organization; 2021 [accessed 2025 Mar 26]. (Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/344701>)
- Ataollahi Eshkoor S, Mun CY, Ng CK, Hamid TA. Mild cognitive impairment and its management in older people. *Clin Interv Aging*. 2015;10:687–693.
- Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT, Tang Y, Bennett DA. Mild cognitive impairment: risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline. *Neurology*. 2006;67(3):441–445.
- Paillard T. Preventive effects of regular physical exercise against cognitive decline and the risk of dementia with age advancement. *Sports Med Open*. 2015;1(1):20.
- Rossman MJ, Kaplon RE, Hill SD, McNamara MN, Santos-Parker JR, Pierce GL, et al. Endothelial cell senescence with aging in healthy humans: prevention by habitual exercise and relation to vascular endothelial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;313(5):H890–H895.
- Bugg JM. Exercise engagement as a moderator of the effects of APOE genotype on amyloid deposition. *Arch Neurol*. 2012;69(5):636.
- Morris JK, Vidoni ED, Johnson DK, Van Sciver A, Mahnken JD, Honea RA, et al. Aerobic exercise for Alzheimer's disease: a randomized controlled pilot trial. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170547.
- Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, Green PS, Wilkinson CW, McTiernan A, et al. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: A controlled trial. *Arch Neurol*. 2010;67(1):71–79.
- Liu-Ambrose T, Best JR, Davis JC, Eng JJ, Lee PE, Jacova C, et al. Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2016;87(20):2082–2090.
- Sanders LMJ, Hortobágyi T, Karssemeijer EGA, van der Zee EA, Scherder EJA, van Heuvelen MJG. Effects of low- and high-intensity physical exercise on physical and cognitive function in older persons with dementia: a randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):28.
- Martin-Willett R, Morris B, Wilcox R, Giordano G, Andrews-Hanna J, Banich M, et al. The influence of a 16-week exercise program, APOE status, and age on executive function task performance: a randomized trial. *Exp Gerontol*. 2021;152:111431.
- Cassilhas RC, Viana VAR, Grassmann V, Santos RT, Santos RF, Tufik S, et al. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(8):1401–1407.
- Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Graf P, Beattie BL, Ashe MC, Handy TC. Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2010;170(2):170–178.
- Yoon DH, Lee JY, Song W. Effects of resistance exercise training on cognitive function and physical performance in cognitive frailty: a randomized controlled trial. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(8):944–951.
- Langlois F, Vu TT, Chassé K, Dupuis G, Kergoat MJ, Bherer L. Benefits of physical exercise training on

- cognition and quality of life in frail older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2013;68(3):400–404.
16. Rockwood K, Fay S, Gorman M, Carver D, Graham JE. The clinical meaningfulness of ADAS-Cog changes in Alzheimer's disease patients treated with donepezil in an open-label trial. *BMC Neurol.* 2007;7(1):26.
 17. Kaufman DM, Geyer HL, Milstein MJ. Dementia. In: Kaufman's Clinical Neurology for Psychiatrists. 7th ed. Elsevier; 2017. p. 105–149.
 18. Pisani S, Mueller C, Huntley J, Aarsland D, Kempton MJ. A meta-analysis of randomised controlled trials of physical activity in people with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment with a comparison to donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2021;36(10):1471–1487.
 19. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, Foster JK, van Bockxmeer FM, Xiao J, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300(9):1027–1037.
 20. Yu F, Vock DM, Zhang L, Salisbury D, Nelson NW, Chow LS, et al. Cognitive effects of aerobic exercise in Alzheimer's disease: A pilot randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2021;80(1):233–244.
 21. Varela S, Ayán C, Cancela JM, Martín V. Effects of two different intensities of aerobic exercise on elderly people with mild cognitive impairment: a randomized pilot study. *Clin Rehabil.* 2012;26(5):442–450.
 22. Muscari A, Giannoni C, Pierpaoli L, Berzigotti A, Maietta P, Foschi E, et al. Chronic endurance exercise training prevents aging-related cognitive decline in healthy older adults: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009;25(10):1055–1064.
 23. Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS, Beyer N, Vogel A, Vestergaard K, et al. Moderate-to-high intensity physical exercise in patients with Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2016;50(2):443–453.
 24. Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, Nichols V, Nichols V, Mistry D, et al. Dementia and Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ.* 2018;361:k1675.
 25. Westwood AJ, Beiser A, DeCarli C, Harris TB, Chen TC, Chen TC, et al. Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy. *Neurology.* 2014;82(18):1613–1619.
 26. Chapman SB, Aslan S, Spence JS, Defina LF, Keebler MW, Didehbani N, et al. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:75.
 27. Toots A, Littbrand H, Boström G, Hörnsten C, Holmberg H, Lundin-Olsson L, et al. Effects of exercise on cognitive function in older people with dementia: a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(1):323–332.
 28. Swanberg MM, Tractenberg RE, Mohs R, Thal LJ, Cummings JL. Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2004;61(4):556–560.
 29. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. The 2024 update of the Lancet Commission on dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2024;404(10452):572–628. Doi: 10.1016/S0140-6736(24)01296-0.
 30. Huang X, Zhao X, Li B, Cai Y, Zhang S, Wan Q, et al. Comparative efficacy of various exercise interventions on cognitive function in patients with mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and network meta-analysis. *J Sport Health Sci.* 2022;11(2):212–223.
 31. Venegas-Sanabria LC, Caverro-Redondo I, Martínez-Vizcaíno V, Cano-Gutierrez CA, Álvarez-Bueno C. Effect of multicomponent exercise in cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):617.