

**LIIKUNTA- JA KOGNITIIVISEN HARJOITTELUN VAIKUTUS
KASVUTEKIJÖIHIN 70–85-VUOTIAILLA HENKILÖILLÄ**

Timi Virkkunen

Gerontologian ja kansanterveyden pro gradu -
tutkielma

Liikuntatieteellinen tiedekunta

Jyväskylän yliopisto

Kevät 2021

TIIVISTELMÄ

Virkkunen, T. 2021. Liikunta- ja kognitiivisen harjoittelu vaikutus kasvutekijöihin 70–85-vuotiailla henkilöillä. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto, gerontologian ja kansanterveyden pro gradu -tutkielma, 46 s, 1 liite.

Aivoperäisen hermokasvutekijän (BDNF), sen esiasteen (proBDNF) ja insuliinin kaltaisen kasvutekijän (IGF-1) pitoisuus sekä lihasvoima, voimantuotto ja toiminnanohjaus heikkenevät iän myötä. Tietoa liikunta- ja kognitiivisen harjoittelun vaikutuksista kasvutekijöihin on saatavilla vielä rajoitetusti. Tämän tutkielman tarkoituksena on selvittää, miten vuoden kestänyt liikunta- ja kognitiivinen harjoittelu vaikuttavat kasvutekijöihin iäkkäillä henkilöillä verrattuna pelkkään liikuntaharjoitteluun. Lisäksi selvitetään, ovatko liikunnan ja kognitiivisen harjoittelun aiheuttamat muutokset kasvutekijöiden pitoisuuksissa yhteydessä lihasvoiman tai toiminnanohjauksen muutoksiin.

Tutkielma perustuu Promoting safe walking among older people -tutkimuksen (PASSWORD) aineistoon. PASSWORD-tutkimus on satunnaistettu kontrolloitu koe, johon rekrytoitiin väestörekisteristä satunnaisotannalla jyvaskyläläisiä kotona asuvia, 70–85-vuotiaita miehiä (n=126) ja naisia (n=188), jotka eivät liikkuneet vallitsevien liikuntasuosittelun mukaisesti. BDNF-, proBDNF- ja IGF-1-pitoisuudet mitattiin laskimoverinäytteinä paastotilassa olevilta tutkittavilta aamulla kello 8–10 välisenä aikana. Maksimaalinen isometrinen polven ojennusvoima mitattiin voimadynamometrillä (Good Strength, Metitur Ltd, Palokka, Suomi). Alaraajojen ojentajien voimantuotto mitattiin Nottingham Power Rig -laitteella. Tilastolliset analyysit perustuivat vastemuuttujien alku- ja loppumittausdataan. Analyysimenetelminä olivat toistomittausten varianssianalyysi ja Pearsonin korrelaatiokerroin.

Liikunta- ja kognitiivinen harjoittelu (LIKUKO) ei ollut tehokkaampaa kuin pelkkä liikuntaharjoittelu (LIKU) kasvattamaan kasvutekijöiden pitoisuuksia. BDNF-pitoisuus kuitenkin kasvoi molemmissa ryhmissä tilastollisesti merkitsevästi ($p < 0.001$). Molempien ryhmien polven ojennusvoiman, voimantuotto ja toiminnanohjauksen tulokset paranivat tutkimuksen aikana ($p < 0.001$). Stroopin väritestin tulos parani LIKUKO-ryhmässä enemmän kuin LIKU-ryhmässä ($p < 0.05$). Kasvutekijöiden ja lihasvoiman, voimantuotto ja toiminnanohjauksen muutosten välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä.

Tutkielman tulosten perusteella yhdistetty liikunta- ja kognitiivinen harjoittelu ei ole tehokkaampi tapa lisätä kasvutekijöiden pitoisuuksia pelkkään liikuntaharjoitteluun verrattuna. Tulokset kuitenkin viittasivat siihen, että liikuntaharjoittelulla voidaan nostaa BDNF-pitoisuuksia. Harjoittelun vaikutuksista kasvutekijöihin tarvitaan lisää tutkimustietoa.

Asiasanat: kasvutekijät, lihasvoima, voimantuotto, toiminnanohjaus, iäkkäät

ABSTRACT

Virkkunen, T. 2021. Effects of physical and cognitive training on growth factors in 70– to 85–year-old older adults. Faculty of Sport and Health Sciences, University of Jyväskylä, Master's thesis in Gerontology and Public Health, 46 pp, 1 appendix.

The concentrations of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), its precursor (proBDNF) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) as well as muscle strength, muscle power and executive functioning all decline during ageing. The information for the effects of physical and cognitive training on growth factors is still limited. The aim of this study is to determine whether combined physical and cognitive training affect growth factor concentrations more than physical training alone among 70– to 85–year-old older adults during a one-year intervention. In addition, the study investigates whether the changes in growth factor concentrations are associated with changes in muscle strength or executive functioning.

The study is based on the data of Promoting safe walking among older people –study (PASSWORD). The PASSWORD-study is a randomized controlled trial. Community-dwelling men (n=126) and women (n=188) aged 70 to 85 years old living in Jyväskylä who did not follow the prevailing physical activity recommendations were recruited from the Finnish National Registry. BDNF, proBDNF and IGF-1 concentrations were measured as venous blood samples from fasted subjects in the morning between 8 and 10 a.m. The maximum isometric knee extension force was measured with a force dynamometer (Good Strength, Metitur Ltd, Palokka, Finland). Leg extensor muscle power was measured with Nottingham Power Rig. Training effects on growth factor concentrations were analysed with repeated measures ANOVA. The association of changes in growth factor concentrations, muscle strength and executive functioning were measured with Pearson's correlation coefficient.

Combined physical and cognitive training (LIKUKO) was not more effective than physical training (LIKU) alone to increase the growth factor concentrations. However, BDNF concentrations increased in both groups ($p < 0.001$). The knee extension force, leg extensor muscle power and cognitive functioning improved in both groups ($p < 0.001$). The result of the Stroop color test improved more in the LIKUKO group than in the LIKU group ($p < 0.05$). There was no statistically significant association between the changes in growth factor concentrations, muscle strength and executive functioning.

Based on this study, combined physical and cognitive training is not a more effective way to increase growth factor concentrations than physical training alone. However, the results suggested that physical training can increase BDNF concentrations. More research is needed on the effects of training on growth factors.

Key words: growth factors, muscle strength, muscle power, executive function, older adults

KÄYTETYT LYHENTEET

BDNF	brain-derived neurotrophic factor, aivoperäinen hermokasvutekijä
BMI	body mass index, kehon painoindeksi
Ca ²⁺	calcium, kalsium
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry, kaksienergisien röntgensäteiden absorptiometria
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay, entsyymi-immunologinen määrittäminen
IGF-1	insulin-like growth factor 1, insuliinin kaltainen kasvutekijä
KSSHP	Central Finland Health Care District, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
LIIKU	physical training group, liikuntaharjoitteluryhmä
LIUKKO	combined physical and cognitive training group, liikunta- ja kognitiivisen harjoittelun ryhmä
LTP	long term potentiation, keuhkorostuminen
MMSE	Mini-mental state examination, lyhyt kognitiivinen testisarja
proBDNF	precursor brain-derived neurotrophic factor, aivoperäisen hermokasvutekijän esiaste
SPPB	Short physical performance battery, lyhyt fyysisen suorituskyvyn testistö
THL	Finnish Institute for Health and Welfare, Terveystieteiden tutkimuskeskus
TMT-B	Trail Making Test: Part B, Trail Making Testin B-osa
WHO	World Health Organization, Maailman terveysjärjestö
6 RM	six repetition maximum, kuuden toiston maksimi

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

1 JOHDANTO.....	1
2 KASVUTEKIJÄT JA IKÄÄNTYMINEN.....	3
2.1 Aivoperäinen hermokasvutekijä ja sen esiaste	3
2.2 Insuliinin kaltainen kasvutekijä	4
2.3 Ikääntymisen yhteys kasvutekijöihin.....	5
3 IKÄÄNTYNEIDEN HENKILÖIDEN FYYSINEN AKTIIVISUUS JA SEN VAIKUTUS KASVUTEKIJÖIHIN	7
3.1 Fyysisen aktiivisuuden suositukset.....	7
3.2 Fyysisen aktiivisuuden muutokset ikääntyessä	7
3.3 Liikuntaharjoittelun vaikutus kasvutekijöihin	9
4 KOGNITIIVISEN JA YHDISTELMÄHARJOITTELUN VAIKUTUKSET KASVUTEKIJÖIHIN	11
4.1 Ikääntyneiden henkilöiden kognitiivinen toimintakyky	11
4.2 Kognitiivisen harjoittelun vaikutus kasvutekijöihin.....	11
4.3 Yhdistelmäharjoittelun vaikutus kasvutekijöihin	12
5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET	14
6 TUTKIMUSMENETELMÄT JA AINEISTO	15
6.1 Tutkimusasetelma ja tutkittavat.....	15
6.2 Mittausmenetelmät	17
6.2.1 Päävastemuuttujat.....	17
6.2.2 Taustamuuttujat	18
6.3 Intervention kulku	20

6.4 Tutkimusaineiston analyysi	22
7 TULOKSET	24
8 POHDINTA.....	29
LÄHTEET	34
LIITTEET	

1 JOHDANTO

Ikääntyneiden henkilöiden kognitiivisen toimintakyvyn heikentymistä voidaan ennaltaehkäistä ja jopa parantaa liikuntaharjoittelulla (Voss ym. 2011; Chang ym. 2012). Myös kognitiivisella harjoittelulla voidaan parantaa kognitiivista toimintakykyä, mutta yhdistetyn liikunta- ja kognitiivisen harjoittelun vaikutus kognitioon on suurempi (Lauenroth ym. 2016). Aivoperäisellä hermokasvutekijällä (BDNF) on suotuista vaikutus aivojen muovautuvuuteen ja estävä vaikutus hermosolukuolemiin (Binder & Scharfman 2004). BDNF-pitoisuus kasvaa etenkin kestävyysharjoittelun seurauksena (Dinoff ym. 2017), mutta kognitiivisen harjoittelun vaikutus iäkkäiden henkilöiden BDNF-pitoisuuteen on vielä epäselvä (Tarassova ym. 2020). Esimerkiksi yksittäinen harjoituskerta (Håkansson ym. 2017) tai 10 viikon kognitiivinen harjoittelu (Küster ym. 2017) eivät lisänneet iäkkäiden henkilöiden BDNF-pitoisuutta, kun taas yhdessä tutkimuksessa BDNF-pitoisuus kasvoi viiden viikon kognitiivisen harjoittelun jälkeen ruotsalaisella kohortilla, mutta ei amerikkalaisella kohortilla (Ledreux ym. 2019). BDNF-pitoisuuden mittaaminen seerumista heijastaa melko tarkasti sen pitoisuutta aivoissa (Klein ym. 2011).

BDNF syntetisoidaan aluksi sen esiasteeksi (proBDNF), josta voidaan pilkkomalla muodostaa BDNF:ää. proBDNF ei kuitenkaan edistä BDNF:n tavoin hermosolujen selviytymistä, vaan on mukana apoptoosissa eli hermosolukuolemien säätelyssä (Lee ym 2001; Nykjaer ym. 2004). Liikunta- ja kognitiivisen harjoittelun vaikutuksista proBDNF-pitoisuuteen ei kuitenkaan ole tarpeeksi näyttöä. Insuliinin kaltainen kasvutekijä (IGF-1) suojaa verisuonia ja hermosoluja (Vitale ym. 2019) sekä edistää rasvattoman massan säilymistä ikääntyessä (Velloso 2008). Fyysisen harjoittelun, etenkin voimaharjoittelun, vaikutus IGF-1-pitoisuuden kasvuun näyttäisi olevan olemassa (Cassilhas ym. 2010; Tsai ym. 2015). Kestävyysharjoittelun vaikutus IGF-1-pitoisuuteen on epäselvä. Osa tutkimuksista on raportoinut, että kestävyysharjoittelulla ei ole ollut vaikutusta IGF-1-pitoisuuteen (Baker ym. 2010b; Rahe ym. 2015; Maass ym. 2016), kun taas osa raportoi merkitsevistä vaikutuksista (Baker ym. 2010a; Arazi ym. 2021). BDNF ja IGF-1 edistävät toisten toimintaa ja BDNF lisää esimerkiksi IGF-1:n muodostumista (Binder & Scharfman 2004).

Tietoa liikunta- ja kognitiivisen harjoittelun vaikutuksista kasvutekijöihin on saatavilla vielä rajoitetusti. Myöskään kasvutekijöiden sekä lihasvoiman, voimantuottotehon ja toiminnanohjauksen muutosten yhteyttä ei ole tutkittu. Tämän tutkielman tarkoituksena on selvittää miten vuoden kestänyt liikunta- ja kognitiivinen harjoittelu vaikuttavat kasvutekijöihin iäkkäillä henkilöillä verrattuna pelkkään liikuntaharjoitteluun. Lisäksi selvitetään, ovatko liikunnan ja kognitiivisen harjoittelun aiheuttamat muutokset kasvutekijöiden pitoisuuksissa yhteydessä lihasvoiman tai toiminnanohjauksen muutoksiin. Tutkielmassa käytetään Promoting safe walking among older people (PASSWORD) –tutkimusaineistoa. Analyyseissä käytetään tutkimuksen alku- ja loppumittausdataa.

2 KASVUTEKIJÄT JA IKÄÄNTYMINEN

Kasvutekijät, jotka yleensä luokitellaan sytokiineiksi eli solujen välisen viestinnän proteiinirakenteiseksi välittäjäaineeksi, ovat eri solujen tiedonvälitykseen erikoistuneita proteiineja (Ilvesmäki & Voutilainen 1994; Rose-John & Heinrich 1994). Kasvutekijät kiihdyttävät solujen kasvua, erilaistumista ja selviytymistä sekä estävät tulehdusta, korjaavat kudoksia ja säätelevät hormonituotantoa. Kasvutekijöitä erittävät naapurisolut, kudokset ja rauhaset tai jopa kasvainsolut. Normaalit solut tarvitsevat kasvutekijöitä lisääntymiseen ja selviytymiseen (Rose-John & Heinrich 1994). Kasvutekijät vaikuttavat endokriinisen, parakriinisen tai autokriinisen signalointimekanismin kautta. Kasvutekijöiden endokriininen säätely tarkoittaa, että kasvutekijät siirtyvät kudoksiin verenkierron mukana ja sitoutuvat hormonien tavoin reseptoreihin. Kasvutekijät voivat lisäksi sitoutua naapurisolujen reseptoreihin parakriinisen säätelyn tai paikallisesti saman solun reseptoreihin autokriinisen säätelyn avulla (Ilvesmäki & Voutilainen 1994). Kasvutekijöillä on lyhyt puoliintumisaika ja nopea diffuusio eli leviäminen vaikutuskohteesta, joten niiden vaikutus on yleensä paikallista (Ren ym. 2020).

2.1 Aivoperäinen hermokasvutekijä ja sen esiaste

Aivoperäinen hermokasvutekijä eli BDNF säätelee monia eri tekijöitä kuten hermosolujen selviytymistä, viejähaarakkeiden (aksonien) ja tuojahaarakkeiden (dendriittien) kasvua ja ohjautumista, hermoliitosten (synapsien) rakennetta, plastisuutta eli muovautuvuutta ja yhteyksiä, välittäjäaineiden erittymistä sekä kestokorostumista (long term potentiation, LTP) (Chao 2003). Kestokorostuminen on mekanismi, joka liittyy olennaisesti pitkäkestoiseen muistiin ja motoriseen oppimiseen. LTP tapahtuu tietyissä hermosoluissa, kun ne altistuvat jatkuville hermoärsykkeille. LTP vahvistaa BDNF:n muodostumista ja BDNF puolestaan vahvistaa LTP:tä (Wackerhage 2014). BDNF:llä on voimakas inhiboiva eli estävä vaikutus hermosolukuolemiin (Binder & Scharfman 2004). BDNF:ää syntetisoi pääasiallisesti hippokampuksessa sijaitsevat hermosolut (Greenberg ym. 2009). BDNF:ää esiintyy eniten aivoissa hippokampuksen ja hypotalamuksen alueilla, mutta myös muissa kudoksissa kuten kateenkorvassa, keuhkoissa, munuaisissa ja lihaskudoksessa (Koppel ym. 2009). BDNF voi

läpäistä veriaivoesteen ja näin kulkea ääreishermoston verisuonistosta keskushermoston verisuonistoon ja päinvastoin (Pan ym. 1998). BDNF:ää kiertää ääreishermostossa verihiutaleiden mukana (Yamamoto & Gurney 1990), joista se vapautuu veren hyytymisen seurauksena (Chacón-Fernández ym. 2016). BDNF:ää mitataan yleisimmin seerumista (Naegelin ym. 2018), mikä heijastaa myös melko tarkasti BDNF:n pitoisuutta aivoissa (Klein ym. 2011).

Kuten muutkin hermokasvutekijät, myös BDNF syntetisoidaan aluksi sen esiasteeksi (proBDNF) solulimakalvostossa, minkä jälkeen proteaasientsyymi pilkkoo sen BDNF:ksi (Deinhardt & Chao 2014). proBDNF:ää voidaan säilöä joko hermosolujen tuoja- tai viejähaarakkeissa (Lessman ym 2003). BDNF:n ja proBDNF:n vaikutukset ovat kuitenkin päinvastaiset hermosolujen aktiivisuuden säätelyssä (Sun ym. 2012). BDNF säätelee hermosolujen selviytymistä tyrosiinikinaasi-reseptorin (TrkB) aktivaatiolla, kun taas proBDNF säätelee hermosolujen kuolemaa p75- ja sortiliini-reseptorien avulla (Lee ym. 2001; Nykjaer ym. 2004).

2.2 Insuliinin kaltainen kasvutekijä

Insuliinin kaltaiset kasvutekijät ovat Guytonin ja Hallin (2000) mukaan pieniä proteiineja, jotka edistävät kasvua monissa eri kudoksissa. Nimensä mukaan niiden vaikutus on samanlainen kuin insuliinilla. Tärkein tunnettu insuliinin kaltainen kasvutekijä on somatomeidiini C eli IGF-1. IGF-1:n pitoisuus plasmassa on verrattavissa kasvuhormonin eritykseen. Kasvuhormonin anabolisesta eli kasvua lisäävästä vaikutuksesta suurin osa johtuukin IGF-1:n ja muiden insuliinin kaltaisten kasvutekijöiden välittämästä vaikutuksesta (Guyton & Hall 2000). IGF-1 ja BDNF toimivat monella tapaa samoin muun muassa vahvistamalla hermosolujen selviytymistä ja muovautuvuutta (McCusker ym. 2006). BDNF lisää myös IGF-1:n muodostumista (Binder & Scharfman 2004). Aivoperäisen hermokasvutekijän ja insuliinin kaltaisen kasvutekijän välillä on toisiaan stimuloiva vaikutus (Carro ym. 2001; McCusker ym. 2006). IGF-1 erittyy maksasta kasvuhormonin vaikutuksesta, mutta sitä voidaan myös säilöä ja vapauttaa muista kudoksista, kuten lihas- ja luukudoksesta, ilman kasvuhormonin vaikutusta

(Copeland & Heggie 2008). IGF-1:n pitoisuutta voidaan mitata seerumista (Chanson ym. 2016).

IGF-1:n pitoisuus, samalla tavalla kuin kasvuhormonipitoisuudet, ovat alhaiset varhaislapsuudessa, nousevat sen jälkeen tasaisesti, saavuttavat huipun murrosiässä ja laskevat jälleen ikääntymisen myötä (Blum ym. 2018). IGF-1:n synteesissä voi olla häiriöitä, jos kasvuhormonin synteesi häiriintyy (Clemmons 2004). Tämä voi johtua muun muassa aliravitsemuksesta (Hawkes & Grimberg 2015), sukupuolihormonivajeesta (Huffman ym. 2017) tai kroonisesta sairaudesta (Braverman ym. 2013). Aikuisilla ja vanhuksilla alhainen IGF-1:n synteesi voi johtaa luun mineraalitiheyden laskuun, heikentyneeseen lihasvoimaan ja rasva-arvojen nousuun (Locatelli & Bianchi 2014).

2.3 Ikääntymisen yhteys kasvutekijöihin

Ikääntyminen ja siihen usein liittyvät sairaudet usein johtuvat Mattsonin ym. (2004) mukaan häiriintyneestä energia-aineenvaihdunnasta, hapettumisstressistä ja elimistön heikentyneestä kyvystä korjata soluvaurioita. Solujen välisten viestintämekanismien hyvä toiminta voi merkittävästi edistää ikääntyneiden henkilöiden terveyttä. Kasvutekijät aktivoivat näitä viestintämekanismia, joten kasvutekijät voivat esimerkiksi parantaa ikääntyneiden energia-aineenvaihduntaa, stressinsietokykyä sekä sydän- ja verisuonitoimintaa (Mattson ym. 2004). Ikääntymistä kuvaillaan usein normaaliksi fysiologiseksi prosessiksi, johon liittyy kognitiivisen toimintakyvyn alenemista. Esimerkiksi Alzheimerin tauti ja muut kognitiivista toimintakykyä rappeuttavat sairaudet usein liittyvät ikääntymiseen (Budni ym. 2015). Kognitiivisen toimintakyvyn heikentymisen yhteydessä myös hermoperäisten kasvutekijöiden, kuten BDNF:n, pitoisuus vähenee (Tapia-Arancibia ym. 2008).

Ikääntyvässä aivossa tapahtuu Petersin (2006) mukaan asteittaista aivojen kuorikerroksen surkastumista ja hippokampuksen tilavuuden pienenemistä. Aivojen kuorikerros ja hippokampus liittyvät olennaisesti muun muassa muisti- ja oppimisprosesseihin aivoissa (Peters 2006). Aivojen muovautuvuus heikentyy iän myötä, joten aivot eivät reagoi riittävän hyvin fysiologisiin tarpeisiin tai hermoston muutoksiin. Ikääntyneillä henkilöillä tämä näkyy

usein muistitoiminnan ja oppimisen vaikeutena (Tapia-Arancibia ym. 2008). BDNF auttaa hermosoluja suojautumaan erilaisilta uhkatekijöiltä, kuten infektiolta ja vammoilta. Näin ollen muutokset BDNF:n pitoisuudessa voivat liittyä erilaisiin sairauksiin ja kognitiivisen toimintakyvyn ongelmiin (Patterson 2014).

Eläintutkimuksissa on huomattu, että kasvuhormoni (GH)/IGF-1/insuliini -systemin oikeanlainen toiminta pidentää elinikää merkittävästi (Vitale ym. 2019). Ihmistutkimusten tulokset ovat kuitenkin olleet ristiriitaisia (Junnila ym. 2013; Reddy & Chaiban 2017). IGF-1:llä on Vitale ym. (2019) mukaan lukuisia erilaisia vaikutuksia ihmisen biologisessa ikääntymisessä. IGF-1 on olennaisesti mukana muun muassa sikiön kehityksessä, lasten ja nuorten kasvussa ja aikuisten kudosten itsesäätelystä eli homeostaasissa. IGF-1 myös suojaa verisuonia ja hermosoluja ja on mukana luiden aineenvaihdunnassa ja lihaskudoksen uusiutumisessa (Vitale ym. 2019). IGF-1 on kuitenkin myös riskitekijä erilaisille kasvaimille johtuen sen inhiboivasta vaikutuksesta solukuolemiin ja kiihdyttävästä vaikutuksesta solujen jakautumiseen (Belfiore ym. 2017).

IGF-1 tuottaa anabolisen vaikutuksen lihaksissa eli sillä on merkittävä rooli rasvattoman massan säilymisessä ikääntyneillä (Velloso 2008). IGF-1-pitoisuuden vähentyminen voi olla yhteydessä lihaskatoon ja fyysisen toimintakyvyn alenemiseen (Moran ym. 2007). Vastaavasti suurempi IGF-1-pitoisuus ennustaa parempaa fyysistä toimintakykyä (Rosendahl ym. 2002) ja pienentynyt sydän- ja verisuonitautien (Juul ym. 2002) sekä kuolleisuuden riskiä (Brugts ym. 2008).

3 IKÄÄNTYNEIDEN HENKILÖIDEN FYYSINEN AKTIIVISUUS JA SEN VAIKUTUS KASVUTEKIJÖIHIN

3.1 Fyysisen aktiivisuuden suositukset

UKK-instituutin (2019) mukaan liikunnalla voidaan ennaltaehkäistä ja hidastaa ikääntymisen mukana tuomia terveysongelmia, kuten lihaskatoa ja osteoporoosia. Yli 65-vuotiaiden liikuntasuosituksissa korostetaan kevyen liikunnan eli arkiaktiivisuuden roolia, jonka lisäksi tulisi harrastaa joko reipasta liikuntaa 75 minuuttia viikossa tai kohtalaisen kuormittavaa liikuntaa 150 minuuttia viikossa. Uutena asiana verrattuna aikaisempiin liikuntasuosituksiin on paikallaolon tauottaminen mahdollisimman usein sekä riittävän palauttavan unen korostaminen (UKK-instituutti 2019). Näiden lisäksi tulisi myös panostaa lihasvoimaa, tasapainoa, koordinaatiota ja liikkuvuutta kehittävään liikuntaan vähintään kaksi kertaa viikossa. Erityisen suuri merkitys on tasapaino- ja lihasvoimaharjoittelulla, sillä näiden on osoitettu tehokkaasti ennaltaehkäisevän erilaisia tapaturmia, kuten kaatumisia (Sherrington ym. 2019).

WHO:n (2020) mukaan kestävyysharjoittelun kesto tulisi olla vähintään 10 minuuttia kerrallaan. Lisähyötyjä liikunnasta voidaan saada, kun lisätään reippaan liikunnan viikkomäärä 150 minuuttiin tai kohtalaisesti kuormittavan liikunnan määrä 300 minuuttiin. Niiden yli 65-vuotiaiden, joilla on heikko liikkuvuus, tulisi tehdä tasapaino- ja liikkuvuusharjoittelua kolmena tai useampana kertana viikossa. Erilaiset toiminnanvajaukset voivat heikentää liikkumiskykyä. Tällöin tulisi valita omille kyvyilleen ja jaksamiselleen sopiva määrä suositusten mukaista liikuntaa, jota pystyy ongelmitta tekemään (WHO 2020).

3.2 Fyysisen aktiivisuuden muutokset ikääntyessä

Yli 60-vuotiaiden fyysinen aktiivisuus on alhaisemmalla tasolla kuin nuorempien henkilöiden (Hawkins ym. 2009). Erityisesti reipas ja kohtalaisesti kuormittava fyysinen aktiivisuus vähenee ikääntymisen myötä, mutta saman aikaisesti kevyt fyysinen aktiivisuus saattaa jopa kasvaa (Ayabe ym. 2009; Takagi ym. 2015). Päivittäisen fyysisen aktiivisuuden väheneminen on yleinen ikääntyneiden henkilöiden terveysongelmiin johtava syy (Pefoyo ym. 2015).

Tiedetään, että erityisesti reipas fyysinen aktiivisuus on tehokas keino ennaltaehkäistä erilaisia sydän- ja verisuonisairauksia, mistä syystä fyysisen aktiivisuuden kokonaismäärän tulisi pysyä suositusten rajoissa eikä reipas fyysinen aktiivisuus saisi vähentyä ikääntymisen myötä (Lee & Oh 2010; Ashor ym. 2014).

Lohne-Seilerin ym. (2014) tutkimuksessa 65–85-vuotiaat viettivät 66 % ajastaan paikoillaan ja vain 21 % liikkui liikuntasuosituksen mukaisesti. Lisäksi huomattiin, että vanhempi 80–85-vuotiaiden ryhmä liikkui 50 % vähemmän kuin 65–70-vuotiaiden ryhmä. Miehet käyttivät merkittävästi enemmän aikaa kohtalaisesti kuormittavan liikunnan parissa, kun taas naiset kuluttivat enemmän aikaa kevyesti kuormittavaan liikuntaan (Lohne-Seiler ym. 2014). Terveysten ja hyvinvoinnin laitoksen (THL 2017) mukaan yli 80-vuotiaista henkilöistä vain kymmenesosa liikkui liikuntasuosituksen vähimmäismäärän verran. Saman ikäluokan henkilöistä 49 % miehistä ja 73 % naisista ilmoitti, ettei harrasta mitään vapaa-ajan liikuntaa. Yli 80-vuotiaista miehistä alle neljäsosa ja naisista reilu kymmenesosa liikkui kestävyysliikunnan suositusten mukaisesti. Iäkkäiden henkilöiden ruutuaika ja istuminen olivat ikäryhmien vertailussa kaikkein suurinta, yli kolme tuntia päivässä (THL 2017).

Korkea ikä selittää suurimman osan ikääntyneiden henkilöiden vähäisestä fyysisestä aktiivisuudesta. Ikääntyneet ovat kuitenkin jopa muita ikäjoukkoja heterogeenisempi ryhmä, joten selittäviä tekijöitä on haettava myös muualta kuin iästä (Takagi ym. 2015). Yksi merkittävä inaktiivisuutta selittävä tekijä on eläköityminen. Eläköitymisen seurauksena työmatkaliikunta tai työpaikalla tapahtuva aktiivisuus jää kokonaan pois. Tämä koskee erityisesti heitä, joilla on ollut fyysisesti kuormittava työ (Chung ym. 2009). Muita selittäviä tekijöitä ovat muun muassa sosiaaliset suhteet, lihavuus, elinympäristö, kulttuuri ja terveydentila (Gomes ym. 2016). Yksi usein sivuutettu selittävä tekijä on Hirvensalon & Lintusen (2011) mukaan kuitenkin nuoruuden ja aikuisuuden fyysisen aktiivisuuden taso. Aikaisempien ikävaiheiden vähäinen fyysinen aktiivisuus näyttäisi ennustavan myös fyysisen aktiivisuuden tasoa vanhuudessa. Tämä on erityisen merkittävä syy etenkin alhaisemmissa sosioekonomisissa ryhmissä, naisilla ja niillä, jotka kokevat terveydentilansa heikoksi (Hirvensalo & Lintunen 2011).

Länsimaissa vain noin 30–40 % yli 65-vuotiaista harrastaa vähintään 150 minuuttia kohtalaisesti kuormittavaa liikuntaa tai 75 minuuttia reipasta liikuntaa viikossa (Moran ym. 2014). Tilanne on vielä heikompi, jos katsotaan vastaavia lukuja tasapaino-, lihasvoima- ja liikkuvuusharjoittelun osalta, sillä alle 15 % yli 65-vuotiaista ylittää liikuntasuosituksiin näillä osa-alueilla (Burton ym. 2017). Kestävyys- ja arkiliikuntaa voi haitata tai edesauttaa Moranin ym. (2014) mukaan se elinympäristö, jossa iäkäs henkilö asuu. Ongelmakohtia omassa elinympäristössä voi olla esimerkiksi huonot jalkakäytävät ja katukynnykset, heikko katuvalaistus ja taukopaikkojen puute sekä eri vuodenaikojen sääolosuhteiden tuomat haasteet. Ikääntyneille suunnattuja liikuntapalveluita ei ole tarjolla monenkaan elinympäristössä riittävästi, jos ollenkaan (Moran ym. 2014).

3.3 Liikuntaharjoittelun vaikutus kasvutekijöihin

Huangin ym. (2014) systemaattisen katsauksen mukaan liikunnalla näyttäisi olevan yhteys BDNF-pitoisuuden nousuun aikuisväestöllä, mukaan lukien ikääntyneillä henkilöillä (Huang ym. 2014). Erityisesti kestävyysharjoittelu nostaa BDNF:n pitoisuutta seerumista mitattuna. (mm. Knaepen ym. 2010; Huang ym. 2014). BDNF:n pitoisuus näyttäisi nousevan sekä välittömästi harjoittelun jälkeen että pidempien harjoittelujaksojen aikana ja niiden jälkeen. Lihasvoimaharjoittelun vaikutus BDNF:n pitoisuuteen näyttäisi olevan epäselvä, mutta vaikutus näyttäisi olevan huomattavasti pienempi kuin kestävyysharjoittelun (Knaepen ym. 2010; Huang ym. 2014). Toisaalta voimaharjoittelu näyttäisi nostavan IGF-1:n pitoisuutta kestävyysharjoittelua voimakkaammin (Borst ym. 2001; Cassilhas ym. 2010). Ratkaisevampi tekijä saattaa kuitenkin olla liikunnan intensiteetti (Knaepen ym. 2010) ja sen kognitiivinen vaatimustaso kuin harjoittelumuoto (Oztasyonar 2017).

Liikunnan vaikutuksista kasvutekijöihin on myös paljon ristiriitaista tietoa. Esimerkiksi Schifferin ym. (2009) tutkimuksessa kestävyysharjoittelu ei lisännyt BDNF- tai IGF-1-pitoisuutta verrattuna verrokkeihin 12 viikon mittaisessa interventiossa 20–24-vuotiailla henkilöillä (Schiffer ym. 2009). Sama tulos havaittiin 39–51-vuotiailla kestävyysharjoittelua suorittavilla henkilöillä kahdeksan viikon mittaisessa interventiossa (Schulz ym. 2004). Toisaalta kasvutekijöiden pitoisuuksissa, erityisesti BDNF:n, on havaittu tilastollisesti

merkitseviä parannuksia monissa eri tutkimuksissa (Szuhany ym. 2015; Dinoff ym. 2017; Hirsch ym. 2018; Feter ym. 2019). Harjoittelun korkea intensiteetti (Schiffer ym. 2009) ja pidempi kesto (Dinoff ym. 2017) näyttäisivät nostavan kasvutekijöiden pitoisuuksia voimakkaammin kuin alhainen intensiteetti ja lyhyt kesto (Dinoff ym. 2017). Toisaalta Leckien ym. (2014) tutkimuksessa vuoden kestänyt kohtalaisesti kuormittava kävelyharjoittelu paransi BDNF-pitoisuutta merkitsevästi yli 65-vuotiailla henkilöillä, kun taas alle 65-vuotiaiden henkilöiden ja verrokkiryhmän BDNF-pitoisuudet laskivat. Samassa tutkimuksessa havaittiin, että kävelyharjoittelusta johtuva BDNF-pitoisuuden kasvu oli yhteydessä toiminnanohjauksen paranemiseen vain yli 71-vuotiailla henkilöillä, mutta ei nuoremmilla henkilöillä (Leckie ym. 2014).

Liikuntaharjoittelun vaikutuksesta proBDNF-pitoisuuksiin ei ole riittävää tutkimusnäyttöä. Yhdessä tutkimuksessa kuusi viikkoa kestänyt kestävyysharjoittelu ei lisännyt nuorten miesten proBDNF-pitoisuuksia (Inoue ym. 2020). Ainoastaan voimaharjoittelu näyttäisi nostavan merkitsevästi IGF-1-pitoisuuksia (Borst ym. 2001; Marx ym. 2001; Cassilhas ym. 2007; Cassilhas ym. 2010; Tsai ym. 2015), kun taas kestävyysharjoittelulla samanlaista vaikutusta ei ole havaittavissa (Baker ym. 2010b; Rahe ym. 2015; Maass ym. 2016). Yhdessä tutkimuksessa kestävyysharjoittelu jopa laskee IGF-1-pitoisuuksia iäkkäillä henkilöillä (Voss ym. 2013). Yhdessä tutkimuksessa IGF-1-pitoisuus kuitenkin nousi merkitsevästi kestävyysharjoittelun seurauksena (Baker ym. 2010a).

IGF-1 lisää BDNF:n synteesiä ja parantaa sen kykyä reagoida erilaisiin ärsykkeisiin. IGF-1 toimii yhdessä BDNF:n kanssa parantamalla Ca^{2+} -aineenvaihduntaa. Hiirikokeissa on havaittu, että fyysisestä harjoittelusta johtuva IGF-1-pitoisuuden nousu ääreishermoston verisuonistossa stimuloi BDNF:n synteesiä aivoissa (Carro ym. 2001). Veressä kiertävä IGF-1 voi siirtyä ääreishermostosta aivoihin ja sitä kautta stimuloida BDNF:n synteesiä aivoissa (Carro ym. 2001). Nuorilla miehillä toteutetussa tutkimuksessa kahdeksan viikon mittainen kestävyysharjoittelujakso johti sekä BDNF- että IGF-1-pitoisuuksien kasvuun (Jeon & Ha 2015). Vaikka BDNF:n pitoisuus veressä laskee iän myötä (Erickson ym. 2010), liikunnan jälkeinen välitön BDNF:n pitoisuuden nousu ei näyttäisi laskevan iän myötä (Dinoff ym. 2017). Välitön BDNF:n pitoisuuden nousu liikunnan jälkeen on suhteellisen lyhytaikainen, sillä sen pitoisuus laskee perustasolle 10–60 minuuttia liikuntasuorituksen jälkeen (Nilsson ym. 2020).

4 KOGNITIIVISEN JA YHDISTELMÄHARJOITTELUN VAIKUTUKSET KASVUTEKIJÖIHIN

4.1 Ikääntyneiden henkilöiden kognitiivinen toimintakyky

Ikääntyminen väistämättä muuttaa ihmisten kognitiivista toimintakykyä, mutta muutokset voivat vaihdella hyvinkin paljon riippuen iästä ja sukupuolesta (Colcombe & Kramer 2003). Tietyt kognitiivisen toimintakyvyn osa-alueet, kuten kielellinen kyvykkyys, voivat Haradan ym. (2013) mukaan jopa parantua ikääntyessä. Toiset osa-alueet, kuten esimerkiksi päättelykyky, muisti ja prosessointinopeus heikentyvät helpommin ikääntyessä (Harada ym. 2013). Kognitiivisen toimintakyvyn muutokset ikääntyessä ovat kuitenkin hyvin yksilöllisiä (Wisdom ym. 2012). Säännöllisen liikunnan on todistettu olevan yhteydessä parempaan kognitiiviseen toimintakykyyn vaikuttaen esimerkiksi aivojen rakenteeseen ja tilavuuteen (Erickson ym. 2009; Niemann ym. 2014). Liikunta parantaa aivojen muovautuvuutta ja erityisesti BDNF:n synteesiä hippokampuksessa (Voss ym. 2011).

Huangin ym. (2014) ja Miyaken ja Friedmanin (2012) mukaan yksi tärkeä kognitiivisen toimintakyvyn osa-alue, toiminnanohjaus, heikkenee iän myötä. Toiminnanohjauksesta vastaa pääasiassa aivojen etuotsalohkon alue. Toiminnanohjauksella viitataan prosessiin, joka ohjaa ja säätelee merkityksellistä, tavoitteellista käyttäytymistä (Huang ym. 2014; Miyake & Friedman 2012). Tähän prosessiin sisältyy olennaisesti myös muun muassa suunnittelu, yhtäaikaisten (dual-task) toimintojen koordinointi (Huang ym. 2014), inhibitio (Miyake & Friedman 2012) ja työmuisti (Chan ym. 2008). Toiminnanohjaus näkyy selvästi päivittäisissä toiminnoissa ja sen heikentyminen on yhteydessä huonompaan toimintakykyyn (Ikeda ym. 2019).

4.2 Kognitiivisen harjoittelun vaikutus kasvutekijöihin

Kognitiivisen harjoittelun vaikutuksia kasvutekijöihin terveillä ihmisillä ei ole juurikaan tutkittu. Kuitenkin henkilöillä, joilla on jokin kognitiivista toimintakykyä heikentävä sairaus, kuten Parkinsonin tauti, on saatu lupaavia tuloksia kognitiivisen harjoittelun vaikutuksista kasvutekijöihin (Angelucci ym. 2015). Parkinsonin tautia sairastavilla on merkittävästi

alhaisemmat BDNF:n pitoisuudet kuin terveillä henkilöillä (Scalzo ym. 2010). Angeluccin ym. (2015) tutkimuksessa kognitiivisen harjoittelun ryhmä paransi tuloksiaan tilastollisesti merkitsevästi sekä kognitiivisissa testeissä että BDNF:n pitoisuudessa verrattuna terveisiin verrokkeihin (Angelucci ym. 2015).

Eläintutkimukset ovat näyttäneet, että luomalla erilaisia ärsykeitä, kuten ympäristöllisiä tai erilaisia kognitiivisia ärsykeitä, voidaan säädellä BDNF:n pitoisuuden määrää hippokampuksessa (Ramírez-Rodríguez ym. 2014) ja muilla aivoalueilla (Angelucci ym. 2009). Rottakokeissa BDNF:n infusointi tyvitumakkeisiin paransi kognitiota, hermoliitosten muovautuvuutta ja solujen välistä viestintää ikääntyneillä rotilla (Li ym. 2012). Damirchin ym. (2018) tutkimuksessa tietokonepohjainen kognitiivinen harjoittelu nosti BDNF:n pitoisuutta tehokkaammin kuin liikuntaharjoittelu. Kognitiivista harjoittelua tekevillä ryhmillä kognitiivinen toimintakyky säilyi ennallaan myös kuusi kuukautta intervention jälkeen, mikä voi olla yhteydessä BDNF:n hermosolujen toimintaa edistävään vaikutukseen (Damirchi ym. 2018).

4.3 Yhdistelmäharjoittelun vaikutus kasvutekijöihin

Liikunta edistää aivotoimintaa tehokkaasti (Hillman ym. 2008), ja sen positiiviset vaikutukset voivat korostua yhdistämällä mukaan kognitiivista harjoittelua (Heisz 2017). Liikunta edistää uusien hermosolujen muodostumista hippokampuksessa, kun taas kognitiivinen harjoittelu edistää näiden hermosolujen selviytymistä ja integraatiota eli yhdentymistä hermosoluverkossa. Sekä liikunta- että kognitiivinen harjoittelu edistävät hippokampuksen toimintaa, mutta niiden vaikutusmekanismit ovat erilaiset (Fabel ym. 2009). Damirchin ym. (2018) tutkimuksessa yhdistelmäharjoitteluryhmä sai tilastollisesti merkitseviä tuloksia muistitesteissä ja BDNF:n pitoisuudessa verrattuna liikuntaryhmään. Tämä voi johtua kognitiivisen harjoittelun tehokkuudesta BDNF:n pitoisuuden nousuun, mutta liikunnan alhainen intensiteetti voi olla myös vaikuttava tekijä (Damirchi ym. 2018). Heiszin ym. (2017) tutkimuksessa sekä liikuntaryhmä että yhdistelmäharjoitteluryhmä paransivat merkitsevästi tuloksiaan muistitesteissä. Yhdistelmäharjoitteluryhmä paransi tuloksiaan merkitsevästi useammalla muistin osa-alueella verrattuna liikuntaryhmään. Ryhmätasolla BDNF- ja IGF-1-pitoisuudet

eivät kuitenkaan kasvaneet kummassakaan ryhmässä. Tutkimuksessa kuitenkin havaittiin, että liikuntatesteissä merkitsevästi tuloksiaan parantavilla oli myös suuremmat BDNF- ja IGF-1-pitoisuudet intervention loppumittauksessa verrattuna niihin, jotka eivät parantaneet merkitsevästi tuloksiaan. Yhdistelmäharjoittelun vaikutus kasvutekijöihin näyttäisi vaihtelevan yksilön ominaisuuksien mukaan (Heisz ym. 2017).

Yhdistelmäharjoittelun vaikutus kasvutekijöihin voi vaihdella riippuen siitä, tehdäänkö kognitiivinen harjoittelu ennen liikuntaharjoitusta vai sen jälkeen (Gheysen ym. 2018). Koska välitön liikunnan jälkeinen BDNF:n pitoisuuden nousu kestää keskimäärin 10–60 minuuttia (Nilsson ym. 2020), arvellaan kognitiivisen harjoittelun välittömästi liikunnan jälkeen tuottavan parempia vaikutuksia kognitioon (Walsh & Tschakovsky 2016). Nilssonin ym. (2020) tutkimuksessa liikunnan ja kognitiivisen harjoittelun ajoituksella ei ollut merkitystä ryhmätasolla mitattuna BDNF:n pitoisuuksissa. Yksilötasolla kuitenkin havaittiin, että liikunnan jälkeinen suurempi BDNF:n pitoisuus viittasi myös parempiin tuloksiin kognitiivisessa harjoittelussa. Tämä vaikutus havaittiin vain, kun liikuntaharjoitus suoritettiin ennen kognitiivista harjoittelua (Nilsson ym. 2020).

5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän pro gradu -tutkielman tarkoituksena on selvittää, miten vuoden kestänyt liikunta- ja kognitiivinen harjoittelu vaikuttavat kasvutekijöihin iäkkäillä henkilöillä verrattuna pelkkään liikuntaharjoitteluun. Lisäksi selvitetään, ovatko liikunnan ja kognitiivisen harjoittelun aiheuttamat muutokset kasvutekijöiden pitoisuuksissa yhteydessä lihasvoiman tai toiminnanohjauksen muutoksiin.

Tutkimuskysymykset:

1. Miten liikunta- ja kognitiivinen harjoittelu vaikuttavat 70–85-vuotiaiden henkilöiden seerumin BDNF-, proBDNF- ja IGF-1-pitoisuuksiin pelkkään liikuntaharjoitteluun verrattuna?
2. Ovatko liikunnan ja kognitiivisen harjoittelun aikaiset muutokset seerumin BDNF-, proBDNF- ja IGF-1-pitoisuuksissa yhteydessä lihasvoiman tai toiminnanohjauksen muutoksiin 70–85-vuotiailla henkilöillä?

6 TUTKIMUSMENETELMÄT JA AINEISTO

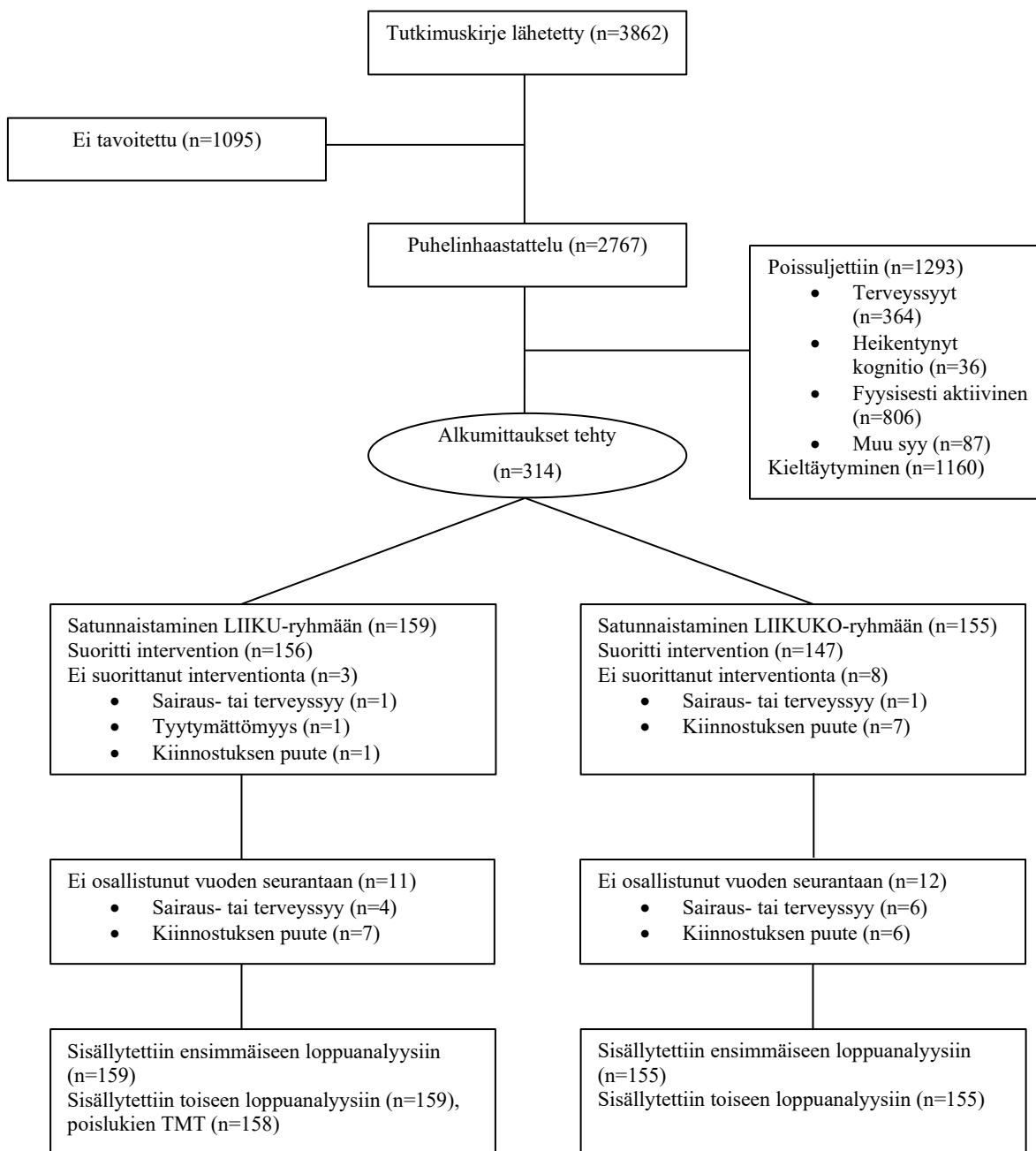
Tässä pro gradu -tutkielmassa käytetään Promoting safe walking among older people (PASSWORD) tutkimuksen (rekisterinumero ISRCTN52388040) aineistoa. PASSWORD-tutkimuksessa selvitetään vuoden kestävän liikunta- ja kognitiivisen harjoittelun vaikutuksia kotona asuvien, vähän liikkuvien 70–85-vuotiaiden henkilöiden kävelynopeuteen ja kaatumisiin verrattuna pelkkään liikuntaharjoitteluun. Tutkielmassa käytetään PASSWORD-tutkimuksen alku- ja loppumittaustuloksia.

6.1 Tutkimusasetelma ja tutkittavat

PASSWORD-tutkimus on satunnaistettu kontrolloitu koe (RCT), johon rekrytoitiin väestörekisteristä satunnaisotannalla jyvaskyläläisiä kotona asuvia, 70–85-vuotiaita miehiä ja naisia, jotka eivät liikkuneet liikuntasuosituksen mukaisesti. Mahdollisille tutkittaville lähetettiin postitse tieto tutkimuksesta, jonka jälkeen heitä haastateltiin standardoidun kysymyspatteriston avulla puhelimitse. Haastattelun perusteella karsittiin pois paljon liikkuvat ja henkilöt, joilla oli vakavia sairauksia sekä heidät, jotka eivät pystyneet liikkumaan itsenäisesti 500 metrin matkaa. Haastattelun ja alkumittausten perusteella tutkimukseen valikoitui 314 sisäänotto- ja poissulkukriteerit täyttävää henkilöä. Sisäänottokriteereinä olivat 70–85 vuoden ikä, kotona asuminen, kyky kävellä 500 metriä itsenäisesti (kävelykeppi sallittu), ei liikkunut liikuntasuosituksen mukaisesti (<150 minuuttia kävelyä per viikko, ei säännöllistä voimaharjoittelua), Mini-Mental State Examination (MMSE) tulos 24 tai yli ja tutkittavan suostumus tutkimukseen. Poissulkukriteereinä olivat vakava sairaus tai lääkitys, joka vaikuttaa merkittävästi fyysiseen tai kognitiiviseen toimintakykyyn, tutkimusturvallisuutta merkittävästi heikentävät sairaudet, runsas alkoholinkäyttö, merkittävät kuulo- ja näkövaikeudet, toisen kotitalouden henkilön osallistuminen tutkimukseen tai jokin muu tekijä, joka haittaa osallistumista interventioon ja sen suorittamiseen.

Alkumittausten jälkeen tutkittavat henkilöt satunnaistettiin tietokonepohjaisen ohjelman avulla kahteen eri interventioryhmään: Liikunta (LIIKU) ja liikunta ja kognitiivinen harjoittelu (LIIKUKO). Tutkimuksen vaiheet ovat nähtävissä kuviossa 1. LIIKU-ryhmä suoritti

tutkimuksen aikana ainoastaan liikuntaharjoittelua, kun taas LIKUKO-ryhmässä oli tämän lisäksi mukana tietokonepohjaista kognitiivista harjoittelua. Mittaukset tehtiin tutkimuksen alussa, kuuden ja 12 kuukauden jälkeen alkumittauksista.



KUVIO 1. PASSWORD-tutkimuksen mukailtu kulkukaavio (Sipilä ym. 2018; Sipilä ym. 2021).

Tutkimukselle haettiin tutkimuslupa Keski-Suomen sairaanhoitopiiriin (KSSH) eettiseltä toimintakunnalta. KSSH antoi tutkimukselle puoltavan lausunnon joulukuussa 2016. Tutkittavat osallistuivat tutkimukseen vapaaehtoisesti, ja he pystyivät keskeyttämään tutkimuksen halutessaan missä tahansa tutkimuksen vaiheessa. Ennen tutkimuksen aloitusta tutkittavien kanssa käytiin läpi tutkimuksen kirjallinen suostumuslomake, jonka jälkeen he allekirjoittivat suostumuslomakkeen. Tutkimusdata ja tiedot ovat vain tähän tutkimukseen osallistuvien tutkimustyöntekijöiden saatavilla lukituissa ja suojatuissa säilytystiloissa.

6.2 Mittausmenetelmät

6.2.1 Päävastemuuttujat

Kasvutekijöiden mittaukset. Seerumin BDNF-, proBDNF-, ja IGF-1-pitoisuudet mitattiin tutkimuksen alku- ja loppumittauksissa paastotilassa olevilta tutkittavilta aamulla kello 8–10 välisenä aikana. Verinäytteet olivat laskimoverinäytteitä, jotka otettiin seerumiputkeen. Näytteenoton jälkeen näytettä seisotettiin noin 30 minuutin ajan, jonka jälkeen ne sentrifugoitiin (4000 rpm) 10 minuutin ajan. Sentrifugoinnin jälkeen seerumi eroteltiin ja säilytettiin -80°C:ssa niiden analysointiin asti. BDNF analysoitiin Quantikine human BDNF immunoassay (R&D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA #cat DBD00) ELISA-analyysillä (enzyme-linked immunosorbent assay). proBDNF analysoitiin human proBDNF (Aviscera Bioscience, Inc., Santa Clara, CA, USA #cat SK00752-09) ELISA-analyysillä. IGF-1 mitattiin Immulite 2000 -laitteella ja -analyysillä (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Gwynedd, UK #cat L2KGF2). Mittaus perustuu kemiluminesenssiin eli kemiallisten reaktioiden tuloksena muodostuneeseen valoon.

Alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottotehon mittaukset. Maksimaalinen isometrisen polven ojennusvoima mitattiin dominoivan käden puoleisesta jalasta istuma-asennossa voimadynamometrillä (Good Strength, Metitur Ltd, Palokka, Suomi). Nilkka kiinnitettiin voima-anturiin polvikulman ollessa 120 astetta ja lonkkanivelkulman ollessa 90 astetta. Tutkittavat kiinnitettiin lantion kohdalta penkkiin kiinni vyöllä. Kahden harjoitussuorituksen jälkeen, tutkittavia kannustettiin tuottamaan jokaisella kolmella mittauskerralla

mahdollisimman paljon voimaa. Jos kolmas mittauskerta tuotti parhaimman tuloksen, mittaus jatkettiin, kunnes tulos ei enää parantunut. Suoritusten välissä oli 30 sekunnin tauko. Maksimaalinen voimatulos ilmoitettiin Newtonina (N).

Jalkojen ojentajien voimantuottoa mitattiin watteina (W) molemmista jaloista Nottingham Leg Extensor Power Rig -laitteella. Mittauksessa tutkittava istui laitteelle ja asetti jalat polkimille. Kun sopiva etäisyys saatiin säädettyä, niin tutkittavia ohjeistettiin ojentamaan toinen jalka suoraksi mahdollisimman nopeasti toisen jalan ollessa koukussa. Mittaus suoritettiin molemmille jaloille ja suoritusta sai harjoitella 2–3 kertaa. Testin paras tulos valittiin 3–5 suorituksen jälkeen, kun suoritus ei enää parantunut.

Toiminnanohjauksen mittaukset. Toiminnanohjauskykyä arvioitiin Stroopin väritestillä (color Stroop Test) ja Trail Making Test B –testillä (TMT-B). Stroopin väritestissä tutkittavat lukivat ääneen 72 mustalla musteella kirjoitettua sanaa, jonka jälkeen heidän tuli nimetä ääneen 72 eri x-kirjaimen väri. Lopuksi tutkittavia pyydettiin nimeämään ääneen 72 sanan listasta, minkä värisiä eri värein kirjoitetut sanat olivat. Sanan väri ja merkitys olivat ristiriidassa keskenään (esimerkiksi sana punainen oli kirjoitettu sinisellä musteella). Stroopin väritestin tarkoituksena on mitata tutkittavien inhibitiokykyä eli ärsykkeiden säätelyä. Tuloksena ilmoitettiin 3. ja 2. osion aikaero sekunteina.

TMT–B-testissä puolestaan yhdistettiin numero sitä vastaavaan kirjaimen (1-A, A-2, 2-B, B-3 ja niin edelleen) L-kirjaimen asti. TMT–B-testillä mitattiin tutkittavien kognitiivista joustavuutta eli ajattelun sopeutumista, kykyä vaihtaa ajatusmallien ja käsitteiden välillä sekä useiden asioiden samanaikaista ajattelua. Lyhyempi TMT–B-testiin käytetty aika viittasi parempaan testitulokseen.

6.2.2 Taustamuuttujat

Tutkittavien ikä, tämänhetkinen koettu terveys ja fyysinen aktiivisuus selvitettiin kyselylomakkeella. Koettua terveyttä selvitettiin kysymällä, kokeeko tutkittava terveydentilansa erittäin hyväksi, hyväksi, keskinkertaiseksi, huonoksi vai erittäin huonoksi.

Tähän tutkielmaan luokiteltiin vastaukset kahteen eri luokkaan; hyvä (erittäin hyvä tai hyvä) ja keskinkertainen tai huono (keskinkertainen, huono tai erittäin huono).

Itseraportoitua fyysistä aktiivisuutta selvitettiin kysymyksellä, jossa oli seitsemän eri vastausvaihtoehtoa: 1. en liiku sen enempää kuin välttämättä on tarpeen päivittäisistä toiminnoista selviämiseksi, 2. harrastan kevyttä kävelyä ja ulkoilua 1–2 kertaa viikossa, 3. harrastan kevyttä kävelyä ja ulkoilua useita kertoja viikossa, 4. harrastan 1–2 kertaa viikossa sellaista reipasta liikuntaa, joka aiheuttaa jonkin verran hengästymistä ja hikoilua (esim. pihatöitä, kävelyä, pyöräilyä), 5. harrastan useita kertoja (3-5 kertaa) viikossa sellaista reipasta liikuntaa (esim. pihatöitä, kävelyä, pyöräilyä), joka aiheuttaa jonkin verran hengästymistä ja hikoilua, 6. harrastan kuntoliikuntaa useita kertoja viikossa siten, että hikoilen ja hengästyn melko voimakkaasti liikunnan aikana sekä 7. harrastan kilpaurheilua ja pidän yllä kuntoani säännöllisen harjoittelun avulla. Tätä tutkielmaa varten muodostettiin kolme eri luokkaa: 1. välttämätön liikunta, 2. kevyt liikunta ja 3. reipas liikunta. Luokka 1. välttämätön liikunta sisälsi vastausvaihtoehdon: liikun vain sen, mikä on välttämätöntä päivittäisistä toiminnoista selviämiseksi. Luokka 2. kevyt liikunta sisälsi vaihtoehdot: harrastan kevyttä kävelyä ja ulkoilua 1–2 kertaa viikossa, harrastan kevyttä kävelyä ja ulkoilua useita kertoja viikossa ja harrastan 1–2 kertaa viikossa sellaista reipasta liikuntaa, joka aiheuttaa jonkin verran hengästymistä. Luokka 3. reipas liikunta sisälsi vaihtoehdot, joissa tutkittava henkilö ilmoitti liikkuvansa 3–5 kertana viikossa reipasta liikuntaa, joka aiheuttaa jonkin verran hikoilua ja hengästymistä ja vastauksista, joissa tutkittava henkilö kertoi harrastavansa kuntoliikuntaa useita kertoja viikossa hikoillen ja hengästyen melko voimakkaasti liikunnan aikana.

Tutkittavien paino ja pituus mitattiin tavanomaisilla menetelmillä. Kehonpainoindeksi (body mass index, BMI) laskettiin kaavalla $\text{paino (kg)} / \text{pituus (m}^2\text{)}$. Kehon rasvaton massa mitattiin kaksiennergisen röntgensäde absorptiometriaan perustuvalla laitteella (DXA, Lunar Prodigy, GE Healthcare, Madison WI, USA). DXA-mittauksessa tutkittavat makasivat keskellä skannausalustaa selällään. DXA-mittauksessa skannattiin koko keho.

Fyysisen suorituskyvyn mittaukset. Kymmenen metrin kävelytestissä tutkittavia pyydettiin kävelemään 10 metrin matka maksimaalisella nopeudella juoksematta. Tutkittavat saivat

kiihdyttää 2–3 metriä ennen ajan mittausta. Testi toistettiin kaksi kertaa ja paras tulos valittiin analyysiin. Testiaika mitattiin valokennojen avulla ja kävelynopeus saatiin laskettua kaavalla $\text{matka (m)} / \text{aika (s)}$. Dominoivan käden isometrinen puristusvoima mitattiin Newtonina (N) dynamometrillä. Kyynärvarsi tuettiin tuolin käsinojaan kyynärnivelen ollessa 90 asteen koukistuksessa. Ennen virallisia mittauskertoja tutkittavat saivat harjoitella suoritusta 2–3 kertaa. Varsinaisissa mittauksissa tutkittavat pyrkivät tuottamaan kolmen yrityksen aikana mahdollisimman paljon voimaa puristamalla dynamometrin kahvoja yhteen. Mittauskertojen välissä oli 30 sekunnin tauko, ja paras tulos valittiin analyysiin.

Lyhyessä fyysisen suorituskyvyn testissä (Short Physical Performance Battery, SPPB) mitataan tasapainoa, kävelynopeutta ja alaraajojen lihasvoimaa. Tasapaino mitataan kolmella eri asennolla: jalat rinnakkain, puolitandem ja tandem. Tavoitteena on pysyä asennossa 10 sekuntia. Tavanomainen kävelynopeus mitataan neljän metrin matkalta, joista paras kahdesta suorituksesta valitaan tulokseksi. Alaraajojen lihasvoimaa mitataan nousemalla tuolista viidesti pitäen kätet rinnan päälle koukistettuna mahdollisimman nopeasti. SPPB mittaa iäkkäiden henkilöiden liikkumiskykyä ja testin maksimipistemäärä on 12, korkeamman pistemäärän kertoen paremmasta suorituksesta.

Yleistä kognitiivista toimintakykyä selvitettiin MMSE-testillä. MMSE-testin ylin pistemäärä on 30 ja suurempi pistemäärä viittaa parempaan kognitiiviseen toimintakykyyn. Tutkittavien tuli ennen alkumittauksia saada yli 24 pisteen MMSE-tulos päästäkseen mukaan tutkimukseen.

6.3 Intervention kulku

Interventiot aloitettiin 60–90 minuutin aloitusseminaarilla, jonka aikana pyrittiin motivoimaan ja kertomaan fyysisen aktiivisuuden hyödyistä ikääntyneille henkilöille. LIKUKO-ryhmä myös osallistui seminaariin, jossa käytiin läpi kognitiivisen harjoitusohjelman harjoitteet ja käyttöliittymä tietokoneella.

Molemmat ryhmät osallistuivat liikuntaharjoitteluun, joka noudatti vallitsevaa yli 65-vuotiaiden liikuntasuosituksia. Liikuntaharjoitteluun sisältyi sekä ohjattuja että itsenäisesti

kotona toteutettavia harjoituksia. Ohjattuja harjoituksia oli kaksi kertaa viikossa; kerran viikossa ohjatut lihasvoima- ja tasapainoharjoittelu sekä kerran viikossa ohjattu tasapaino- ja kävelyharjoittelu. Harjoitteluohjelmat suunniteltiin jaksoittain huomioiden harjoittelun spesifisyys, volyymi ja intensiteetti. Tämän tarkoituksena oli varmistaa harjoittelun nousujohteisuus ja minimoida liiallinen kuormitus. Ohjattu kävelyharjoittelu järjestettiin kerran viikossa sisä- tai ulkoradoilla sään mukaan. Harjoituksen alussa tehtiin alkuverryttely, joka koostui noin viiden minuutin kävelystä ja 10–15 minuutin kestäneestä dynaamisesta tasapainoharjoittelusta. Alkuverryttelyn jälkeen, varsinainen kävelyharjoitus kesti 10–20 minuuttia ja tavoitteena oli kävellä hieman rasittavalla kuormitustasolla (Borgin asteikolla 13–15).

Lihaskuntoharjoittelu toteutettiin kolmella eri kuntosalilla, joissa oli HUR-paineilmalaitteet (AB Hur Oy, Kokkola, Finland). Jokainen harjoituskerta alkoi alkuverryttelyllä, joka sisälsi tasapainoharjoituksia. Tämän jälkeen varsinainen lihaskuntoharjoittelu sisälsi 8–9 lihaskuntoharjoitetta. Lihaskuntoharjoittelun perustan muodostivat alaraajojen harjoittelu; jalkaprässi sekä polven koukistus ja ojennus –liikkeet. Näille kolmelle liikkeelle mitattiin ensimmäisellä harjoituskerralla kuuden toiston maksimi (6 RM), jonka avulla laskettiin liikkeille sopiva kuorma. Uudet maksimit määriteltiin kolmannen ja viidennen harjoittelujakson jälkeen. Harjoitteluohjelma sisälsi myös lonkan lähennyksen, loitonnuksen ja ojennuksen, varpaille nousun, soutu liikkeen, rintaprässin sekä kyynärnivelen ojennuksen. Niille liikkeille, joille ei laskettu kuuden toiston maksimia, saivat tutkittavat itse asettaa sopivan kuorman niin, että sarja- ja toistomäärät olivat samat kuin pääliikkeissä. Sarjamäärät vaihtelivat 1–3 välillä ja toistomäärät 6–20 välillä riippuen harjoittelujaksosta.

Ohjattujen harjoituskertojen lisäksi tutkittavat tekivät itsenäisesti kotonaan lihasvoima-, tasapaino- ja liikkuvuusharjoittelua heille annettujen ohjeiden mukaisesti 2–3 kertaa viikossa. Lihaskuntoharjoitteiden vastusta lisättiin vastuskuminauhoilla ja tasapainoharjoittelua vaikeutettiin intervention edetessä ja fyysisten ominaisuuksien parantuessa. Intervention aikana kotiharjoittelussa käytettiin kolmea erilaista vastuskuminauhaa tutkittavien voimatasojen mukaan. Tasapainoharjoittelu sisälsi kantapäille ja varpaille nousun, tandemseisannon, yhdellä jalalla seisomisen sekä viivakävelyä ja kävelyä piirtäen numeron kahdeksan. Tasapainoharjoittelua vaikeutettiin vähentämällä käsitukea ja seisoma-alustan pinta-alaa sekä

vaikeuttamalla näkökenttää. Tutkittavia kehoitettiin myös tekemään omatoimista kohtalaisesti kuormittavaa kestävyysharjoittelua 150 minuuttia viikossa, mielellään ulkona liikkuen. Suositeltavat lajit olivat kävely, sauvakävely, hiihto ja pyöräily.

LIKUKO-ryhmä osallistui liikuntaharjoittelun lisäksi tietokoneella tehtävään kognitiiviseen harjoitteluun (iPASS) 3–4 kertaa viikossa. Kognitiivisen harjoittelun tavoitteena oli parantaa toiminnanohjauksen kolmea osa-aluetta: inhibitiota, työmuistia ja kognitiivista joustavuutta. Kognitiivinen harjoittelu aloitettiin ohjatuilla harjoituskerroilla, ja tutkittavat saivat apua tietokoneen käytössä. Tutkittavat, joilla oli riittävät tietotekniset taidot ja tietokoneen käyttömahdollisuus kotona, saivat tehdä harjoituksen kotonaan 2–3 ohjatun harjoituskerran jälkeen. Harjoittelumahdollisuuksia järjestettiin myös esimerkiksi kirjastoon niitä varten, joilla ei ollut tietokonetta kotona. Jokainen harjoituskerta koostui neljästä eri tehtävästä ja niistä tuli suoritua mahdollisimman nopeasti ja virheettömästi. Kognitiivinen harjoittelu jaettiin kahteen eri osioon. Ensimmäinen blokki sisälsi neljä eri osa-aluetta: kirjaimien muistitestin (letter updating), huomion vaihtamisen tehtävästä toiseen (predictable set-shifting), avaruudellinen työmuisti, (spatial working memory maintenance) ja Stroopin väritestin (inhibitiotesti). Toinen osio sisälsi myös neljä osa-aluetta: avaruudellinen päivitys (spatial updating), huomion vaihtaminen tehtävästä toiseen, avaruudellinen työmuisti ja Stroopin numerotesti. Yksi harjoituskerta kesti keskimäärin 20 minuuttia ja intervention edetessä tehtävät vaikeutuivat.

6.4 Tutkimusaineiston analyysi

Tulokset analysoitiin IBM SPSS Statistics versio 26-ohjelmalla. Tilastollisen merkitsevyyden raja-arvoksi asetettiin $p < 0.050$. Muuttujien katsottiin olevan normaalisti jakautuneita. Päätulosmuuttujista laskettiin keskiarvot ja keskihajonnat LIIKU- ja LIKUKO-ryhmille erikseen. Liikunta- ja kognitiivisen harjoittelun vaikutusta kasvutekijöihin pelkkään liikuntaharjoitteluun verrattuna analysoitiin toistomittausten varianssianalyysillä. Jos interventoryhmien välillä ei ole eroja kasvutekijöiden pitoisuuksien muutoksissa, niin ryhmät yhdistetään. Yhdistetylle ryhmälle lasketaan voima-, kognitio- ja kasvutekijämuuttujien keskiarvot ja keskihajonnat. Voima-, kognitio- ja kasvutekijämuuttujien muutosten yhteyksiä arvioidaan Pearsonin korrelaatiokertoimella. Tulokset raportoidaan myös käyttäen

konservatiivista imputointia. Imputoiduissa tuloksissa alkumittaustulos imputoitiin loppumittaustuloksena, joka tukee nollahypoteesia. BDNF-muuttujaan imputoitiin tieto kolmelle, proBDNF-muuttujaan yhdeksälle ja IGF-1-muuttujaan kolmelle tutkittavalle henkilölle. Maksimaalisen isometrisen polven ojennusvoima –muuttujaan imputoitiin tieto 41:lle, alaraajojen voimantuottoteho –muuttujaan 39:lle, Stroopin väritesti –muuttujaan 25:lle ja TMT-B-muuttujaan 25:lle tutkittavalle henkilölle. Taustamuuttujista raportoidaan luokiteltujen muuttujien osalta frekvenssit ja niiden prosenttiosuudet sekä laskettiin keskiarvot ja keskihajonnat jatkuville muuttujille.

7 TULOKSET

Tutkittavista naisia oli noin 60 % (Taulukko 1). Tutkittavien ikä oli tutkimuksen alussa keskimäärin 74 vuotta. Keskimääräinen pituus molemmissa ryhmissä oli 166 senttimetriä ja paino 77 kilogrammaa. Keskimääräinen painoindeksi oli BMI:llä tarkasteltuna 28 molemmissa ryhmissä. Hieman yli puolet ilmoitti koetun terveyden olevan keskinkertainen tai huono. Noin puolet ilmoitti liikkumisensa olevan kevyttä liikuntaa ja noin kaksi viidestä ilmoitti liikkuvansa reippaasti. Vain välttämättömästi liikkuvien osuus oli pienin molemmissa ryhmissä. Tutkittavien kehon rasvattoman massan määrä oli keskimäärin 28 kilogrammaa ja heidän kävelynopeutensa 2 metriä sekunnissa. SPPB- ja MMSE-testien perusteella tutkittavilla ei ollut suuria fyysisen tai kognitiivisen toimintakyvyn ongelmia.

TAULUKKO 1. LIIKU- ja LIKUKO-ryhmien tutkittavien taustatiedot (n=314) alkumittauksissa. Taulukon jatkuvat muuttujat on ilmoitettu keskiarvojen ja keskihajontojen osalta sekä luokiteltujen muuttujien osalta frekvenssit ja prosenttiosuudet.

	LIIKU (n=159)	LIKUKO (n=155)
Sukupuoli (%)		
Mies	67 (42.1)	59 (38.1)
Nainen	92 (57.9)	96 (61.9)
Ikä (vuosia)	74.5 (3.7)	74.4 (3.9)
Pituus (cm)	166.0 (8.8)	166.0 (8.9)
Paino (kg)	76.9 (14.0)	76.9 (14.5)
BMI (paino/pituus²)	27.9 (4.5)	28.0 (4.9)
Koettu terveys, n (%)		
Hyvä	68 (42.8)	73 (47.1)
Keskinkertainen/huono	91 (57.2)	82 (52.9)
Itseraportoitu fyysinen aktiivisuus, n (%)		
Välttämätön liikunta	23 (14.5)	20 (12.9)
Kevyt liikunta	80 (50.3)	75 (48.4)
Reipas liikunta	56 (35.2)	60 (39.7)
Kehon rasvaton massa (kg)	27.7 (8.9)	28.1 (9.5)
10 metrin kävelytesti (m/s)	2.0 (0.4)	2.0 (0.4)
Puristusvoima (N)	281.2 (111.5)	263.5 (102.7)
SPPB (pisteitä)	10.1 (1.6)	10.2 (1.5)
MMSE (pisteitä)	27.4 (1.5)	27.9 (1.4)

BMI = Body Mass Index, SPPB = Short Physical Performance Battery, MMSE = Mini-Mental State Examination

Tarkasteltaessa liikunta- ja kognitiivisen harjoittelun vaikutusta kasvutekijöiden pitoisuuksiin verrattuna pelkkään liikuntaharjoitteluun, tilastollisesti merkitsevää ajan ja ryhmän yhdysvaikutusta ei havaittu minkään kasvutekijän osalta (Taulukko 2). proBDNF:n osalta tulos oli melkein tilastollisesti merkitsevä: LIIKUKO-ryhmän proBDNF:n pitoisuus kasvoi mittausten välillä yli 70 %, kun taas LIIKU-ryhmän proBDNF:n pitoisuus laski lähes 30 %. Tuloksista voidaan myös havaita melko suuri keskihajonta kasvutekijöiden pitoisuuksissa, mikä viittaa merkittävään yksilölliseen vaihteluun kasvutekijöiden pitoisuuksissa.

TAULUKKO 2. Kasvutekijöiden pitoisuuksien keskiarvot, keskihajonnat ja toistomittausten varianssianalyysin tulokset (n=273–288).

Kasvutekijät	LIIKU		LIIKUKO		p-arvo		
	Alku	Loppu	Alku	Loppu	A	R	Y
BDNF (mg/l)	18.0 (10.5)	24.5 (9.0)	15.9 (10.3)	23.9 (9.3)	<.001	.149	.284
proBDNF (ng/ml)	7.0 (28.7)	5.1 (16.1)	3.0 (10.4)	5.2 (19.7)	.900	.359	.082
IGF-1 (ng/ml)	13.7 (4.3)	13.5 (4.4)	13.2 (3.9)	13.0 (4.1)	.123	.348	.776

A = ajan vaikutus

R = ryhmän vaikutus

Y = ajan ja ryhmän yhdysvaikutus

Puuttuvien mittauskertojen tulosten imputointi alkumittausten arvoilla ei muuttanut tulosta (Taulukko 3). Imputointi kuitenkin vähensi ryhmien välistä eroa proBDNF:n pitoisuudessa. Imputoidussa aineistossa LIIKU-ryhmän proBDNF:n pitoisuus laski 26 %, kun taas LIIKUKO-ryhmän proBDNF:n pitoisuus kasvoi 44 % alku- ja loppumittausten välillä.

TAULUKKO 3. Imputoidun aineiston kasvutekijöiden pitoisuuksien keskiarvot, keskihajonnat ja toistomittausten varianssianalyysin tulokset (n=282–290).

Kasvutekijät	LIIKU		LIIKUKO		p-arvo		
	Alku	Loppu	Alku	Loppu	A	R	Y
BDNF (mg/l)	18.0 (10.5)	24.6 (8.9)	16.0 (10.2)	23.8 (9.2)	<.001	.135	.366
proBDNF (ng/ml)	7.4 (28.6)	5.5 (16.4)	4.7 (15.9)	6.8 (22.6)	.925	.769	.083
IGF-1 (ng/ml)	13.7 (4.3)	13.5 (4.4)	13.1 (3.9)	13.0 (4.1)	.106	.297	.712

A = ajan vaikutus

R = ryhmän vaikutus

Y = ajan ja ryhmän yhdysvaikutus

Molemmat ryhmät paransivat tilastollisesti merkitsevästi alaraajojen voimantuottotehon, maksimaalisen polven ojennusvoiman ja toiminnanohjaustestien tuloksiaan tutkimuksen aikana (Taulukko 4). Samoin, molemmat ryhmät paransivat Stroop ja TMT-B –testien tuloksia tutkimuksen aikana. Stroopin väritestissä, LIKUKO-ryhmän tutkittavat paransivat tulostaan tilastollisesti merkitsevästi enemmän (25 %) kuin LIKU-ryhmä (9 %).

TAULUKKO 4. Alaraajojen voimantuottotehon, maksimaalisen isometrisen polven ojennusvoiman ja toiminnanohjaustestien keskiarvot, keskihajonnat ja toistomittausten varianssianalyysin tulokset (n=254–289).

Muuttujat	LIKU		LIKUKO		p-arvo		
	Alku	Loppu	Alku	Loppu	A	R	Y
Teho (W)	131.4 (60.4)	155.5 (59.9)	125.5 (55.2)	144.4 (52.9)	<.001	.228	.079
Voima (N)	379.0 (118.4)	422.0 (114.4)	361.4 (119.5)	399.9 (120.8)	<.001	.161	.428
Stroop (s)	47.7 (27.6)	43.5 (20.4)	45.6 (21.3)	34.2 (17.2)	<.001	.014	.002
TMT-B (s)	132.2 (55.0)	126.4 (53.6)	130.7 (62.9)	116.8 (63.7)	<.001	.277	.234

A = ajan vaikutus

R = ryhmän vaikutus

Y = ajan ja ryhmän yhdysvaikutus

Stroop = Stroopin väritestin 3. ja 2. osion välinen aikaero sekunteina

TMT-B = Trail Making Test B-osioon käytetty aika sekunteina

Imputoidun aineiston toistomittausten varianssianalyysissä tulokset pysyivät samoina, kuin imputoimattoman aineiston analyysissä. Ainoa ero oli, että voimantuottotehon ajan ja ryhmän yhdysvaikutus tuli tilastollisesti merkitseväksi (Taulukko 5).

TAULUKKO 5. Imputoidun aineiston alaraajojen voimantuottotehon, maksimaalisen isometrisen polven ojennusvoiman ja toiminnanohjaustestien keskiarvot, keskihajonnat ja toistomittausten varianssianalyysin tulokset (n=293–313).

Muuttujat	LIIKU		LIUKUKO		p-arvo		
	Alku	Loppu	Alku	Loppu	A	R	Y
Teho (W)	126.9 (59.9)	148.4 (61.5)	125.4 (56.0)	141.3 (54.6)	<.001	.516	.035
Voima (N)	369.0 (116.0)	406.6 (116.7)	356.4 (119.5)	389.3 (122.8)	<.001	.260	.365
Stroop (s)	48.4 (28.4)	44.3 (22.3)	45.1 (20.8)	34.8 (17.1)	<.001	.006	.003
TMT-B (s)	132.5 (55.0)	125.9 (53.1)	130.7 (62.9)	120.5 (67.6)	<.001	.581	.346

A = ajan vaikutus

R = ryhmän vaikutus

Y = ajan ja ryhmän yhdysvaikutus

Stroop = Stroopin väritestin 3. ja 2. osion välinen aikaero sekunteina

TMT-B = Trail Making Test B-osioon käytetty aika sekunteina

Päätulosmuuttujien muutosten välillä ei näyttäisi olevan suurta lineaarista riippuvuutta, sillä Pearsonin korrelaatiokertoimien arvot jäivät melko pieniksi, eivätkä yhteydet ole tilastollisesti merkitseviä (Taulukko 6.) Päätulosmuuttujien alkumittaustuloksia tarkastellessa huomattiin, että IGF-1 korreloi tilastollisesti merkitsevästi voimantuottotehon ja polven ojennusvoiman kanssa.

TAULUKKO 6. Yhdistetyn LIIKU- ja LIUKUKO-ryhmän päätulosmuuttujien muutosten ja alkumittaustulosten väliset Pearsonin korrelaatiokertoimet ja korrelaatiokertoimien p-arvot (n=254–289).

Muuttujat	BDNF		proBDNF		IGF-1	
	r	p-arvo	r	p-arvo	r	p-arvo
Alkumittaus						
Voimantuottoteho (W)	-.030	.627	.060	.335	.281	<.001
Polven ojennusvoima (N)	-.063	.284	.086	.154	.212	<.001
Stroopin väritesti (s)	.034	.567	.007	.902	.006	.921
TMT-B (s)	.109	.064	.083	.168	.107	.068
Muutos						
Voimantuottoteho (W)	.027	.514	-.012	.853	-.041	.665
Polven ojennusvoima (N)	-.105	.093	-.094	.134	.103	.085
Stroopin väritesti (s)	-.021	.168	-.025	.685	.081	.725
TMT-B (s)	-.054	.851	-.019	.756	.011	.362

TMT-B = Trail Making Test B-osa

Stroopin väritesti = 3. ja 2. osion välinen aikaero sekunteina

r = Pearsonin tulomomenttikorrelaatiokerroin, [-1, 1]

Tutkimusaineiston puuttuvien tietojen imputointi alkumittaustuloksilla ei juurikaan muuttanut päätulosmuuttujien välisiä korrelaatiokertoimia tai niiden tilastollista merkitsevyyttä (Taulukko 7). Päätulosmuuttujien välisten korrelaatioiden hajontakuviot on esitetty liitteenä kuvioissa 2–13.

TAULUKKO 7. Yhdistetyn LIIKU- ja LIKUKO-ryhmän päätulosmuuttujien muutosten ja alkumittaustulosten väliset Pearsonin korrelaatiokertoimet ja korrelaatioiden p-arvot imputoidusta aineistosta (n=281–312).

Muuttujat	BDNF		proBDNF		IGF-1	
	r	p-arvo	r	p-arvo	r	p-arvo
Alkumittaus						
Voimantuottoteho (W)	-.028	.650	.061	.327	.278	<.001
Polven ojennusvoima (N)	-.063	.285	.083	.166	.212	<.001
Stroopin väritesti (s)	.033	.572	.002	.979	.000	.996
TMT-B (s)	.109	.065	.074	.214	.105	.074
Muutos						
Voimantuottoteho (W)	.030	.622	-.007	.907	-.031	.609
Polven ojennusvoima (N)	-.093	.119	-.087	.147	.103	.081
Stroopin väritesti (s)	-.021	.725	-.024	.682	-.035	.552
TMT-B (s)	-.054	.362	-.020	.740	-.021	.728

TMT-B = Trail Making Test B-osa

Stroopin väritesti = 3. ja 2. osion välinen aikaero sekunteina

r = Pearsonin tulomomenttikorrelaatiokerroin, [-1, 1]

8 POHDINTA

Tämän tutkielman tavoitteena oli selvittää liikunta- ja kognitiivisen harjoittelun vaikutuksia 70–85-vuotiaiden kasvutekijöiden pitoisuuksiin pelkkään liikuntaharjoitteluun verrattuna. Lisäksi tutkielmassa selvitettiin, ovatko harjoittelun aikaiset muutokset kasvutekijöiden seerumin pitoisuuksissa yhteydessä lihasvoiman tai toiminnanohjauksen muutoksiin.

Tämän tutkielman mukaan liikunta- ja kognitiivinen harjoittelun vaikutus kasvutekijöihin ei eronnut pelkän liikuntaharjoittelun vaikutuksista (Taulukko 2). Molempien tutkimusryhmien BDNF-pitoisuus kasvoi kuitenkin tilastollisesti merkitsevästi tutkimuksen aikana, kun taas proBDNF- ja IGF-1-pitoisuuksissa merkitsevää muutosta ei tapahtunut (Taulukko 2). Harjoittelun aikaiset muutokset kasvutekijöiden pitoisuuksissa sekä alaraajojen voimantuottotehossa, maksimaalisessa polven ojennusvoimassa ja toiminnanohjauksessa eivät korreloineet keskenään tilastollisesti merkitsevästi (Taulukko 6). Yhdistetyn liikunta- ja kognitiivisen harjoittelun vaikutusta kasvutekijöihin on tutkittu melko vähän. Damirchin ym. (2018) tutkimuksessa yhdistelmäharjoitteluryhmän BDNF:n pitoisuus kasvoi merkitsevästi enemmän kuin liikuntaharjoitteluryhmällä, kun taas Heizin ym. (2017) ja Nilssonin ym. (2020) tutkimuksissa ryhmätason muutoksia ei huomattu, vaikka joidenkin yksilöiden kasvutekijäpitoisuudet nousivat merkittävästi tutkimuksen aikana. Harjoittelun vaikutukset kasvutekijöiden pitoisuuksiin voivat vaihdella riippuen siitä, suoritetaanko kognitiivinen harjoittelu ennen liikuntaharjoittelua vai sen jälkeen (Walsh & Tschakovsky 2016; Gheysen ym. 2018). PASSWORD-tutkimuksessa ei kognitiivisen harjoittelun ajoitusta kuitenkaan kontrolloitu.

Tämän tutkielman analyysissä ei havaittu yhteyttä kasvutekijöiden pitoisuuksien muutosten ja alaraajojen voimantuottotehon, maksimaalisen polven ojennusvoiman ja toiminnanohjausmuutosten välillä (Taulukko 6). Tämä on linjassa aikaisempien tutkimusten kanssa, vaikkakin tutkimusten lukumäärä on niukka, eikä kasvutekijöiden pitoisuuksien muutosten ja voimantuottoteho- tai voimamuutosten yhteyttä ole tutkittu. Ferrisin ym. tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä BDNF-pitoisuuden kasvun ja kognition (Stroop-testi) tai maksimaalisen hapenottokyvyn paranemisen välillä (Ferris ym. 2017). Toisessa tutkimuksessa

löydettiin kuitenkin yhteys veri-plasmasta mitatun BDNF-pitoisuuden ja parantuneen kognitiotulosten välillä. Samaa ei kuitenkaan havaittu, kun BDNF-pitoisuus mitattiin seerumista plasman sijaan (Nilsson ym. 2020). Kasvutekijäpitoisuuksien mittaaminen plasmasta voi kuitenkin antaa vääristyneen kuvan oikeista kasvutekijöiden pitoisuuksista, sillä plasman kasvutekijäpitoisuudet voivat olla yli 100 kertaa alhaisemmat kuin seerumista mitatut pitoisuudet, johtuen kasvutekijöiden sitoutumisesta verihiutaleisiin (Rosenfeld ym. 1995).

Tämän tutkielman havainnot liikuntaharjoittelun vaikutuksista BDNF-pitoisuuden kasvuun ovat osittain samansuuntaisia aiempien tutkimusten kanssa (Huang ym. 2014). Tässä tutkielmassa tutkimusryhmät suorittivat monipuolista liikuntaharjoittelua, joka piti sisällään niin kestävyys-, voima- kuin liikkuvuusharjoittelua. Aiempien systemaattisten katsauksien perusteella erityisesti kestävyysharjoittelu nostaa BDNF-pitoisuutta (Knaepen ym. 2010; Huang ym. 2014). Tässä tutkielmassa ei kuitenkaan havaittu merkitsevää nousua muissa kasvutekijöiden pitoisuuksissa. Kasvutekijöiden pitoisuus näyttäisi kasvavan voimakkaammin korkean intensiteetin ja pitkäkestoisien harjoittelun seurauksena (Schiffer ym. 2009; Dinoff ym. 2017). PASSWORD-tutkimuksen liikuntaharjoittelu kuitenkin toteutettiin progressiivisesti voima- ja liikkuvuusharjoittelun osalta, mutta kestävyysharjoittelun intensiteetin kasvun arviointi on vaikeampaa, koska intensiteetin valinta perustui omaan kokemukseen harjoittelun rasittavuudesta ja oli pääasiassa kävelyä. Liikuntaharjoittelun vaikuttavuuteen on voinut myös vaikuttaa harjoitteluun sitoutuminen, mitä ei tässä tutkielmassa otettu huomioon.

Liikuntaharjoittelun vaikutuksista ikääntyneiden kasvutekijäpitoisuuksiin on melko vähän tutkimustietoa, mutta liikuntaharjoittelun jälkeinen välitön vaikutus etenkin BDNF-pitoisuuden kasvuun näyttäisi olevan olemassa (Dinoff ym. 2017; Nilsson ym. 2020). Koska BDNF säätelee hermosolujen selviytymistä ja kasvua (Chao 2003), on myös alhaisen BDNF-pitoisuuden huomattu olevan yhteydessä pienempään hippokampuksen tilavuuteen ja heikentyneeseen muistitoimintaan ikääntyneillä henkilöillä (Erickson ym. 2010). Harjoitteluvaste kasvutekijöiden pitoisuuksiin voi nuorilla ja ikääntyneillä olla erilainen. Liikuntaharjoittelun vaikutukset BDNF- ja IGF-1-pitoisuuksiin ovat kuitenkin tutkimuksissa hieman ristiriitaisia, sillä esimerkiksi Schifferin ym. (2009) tutkimuksessa kahdeksan viikon kestävyys- tai voimaharjoittelujakso ei lisännyt nuorten aikuisten BDNF- tai IGF-1-pitoisuutta. Vastaavanlainen tulos havaittiin myös saman mittaisessa keski-ikäisiä koskevassa

kestävyysharjoittelututkimuksessa (Schulz ym. 2004). Tämän tutkielman tutkimusaineistoon verrattuna kahdeksan viikkoa on kuitenkin melko lyhyt aika. Schulzin ym. (2009) tutkimuksessa intensiteetti oli alhainen, eikä kummassakaan tutkimuksessa raportoitu harjoitteluohjelmien progressiivisuudesta (Schulz ym. 2004; Schiffer ym. 2009). Tulokseen on voinut vaikuttaa myös tutkittavien aikaisempi ja nykyinen harjoittelutausta, koska esimerkiksi Schifferin ym. (2009) tutkimuksessa tutkittavat tekivät heidän normaaliin elämäänsä kuuluvaa, rasittavaa liikuntaharjoittelua ainakin kaksi kertaa viikossa tutkimuksen harjoitteluohjelman lisäksi (Schiffer ym. 2009). Monien tutkimusten perusteella näyttää kuitenkin siltä, että liikuntaharjoittelu nostaa BDNF-pitoisuutta merkitsevästi (Szuhan ym. 2015; Dinoff ym. 2017; Hirsch ym. 2018; Feter ym. 2019).

Tässä tutkielmassa harjoittelu ei vaikuttanut IGF-1-pitoisuuteen. Liikuntaharjoittelun vaikutukset IGF-1-pitoisuuteen ikääntyneillä henkilöillä aikaisemmissa tutkimuksissa ovat ristiriitaisia. Osa tutkimuksista raportoi tilastollisesti merkitsevää IGF-1-pitoisuuden kasvusta (Borst ym. 2001; Marx ym. 2001; Cassilhas ym. 2007; Baker ym. 2010a; Cassilhas ym. 2010; Tsai ym. 2015), kun taas osassa tutkimuksissa merkitseviä muutoksia ei havaittu (Borst ym. 2002; Rahe ym. 2015; Maass ym. 2016). On jopa havaittu IGF-1-pitoisuuden lasku kestävyysharjoittelun seurauksena 66-vuotiailla henkilöillä (Voss ym. 2013). Näiden tutkimusten perusteella voidaan kuitenkin huomata, että lihasvoimaharjoittelu näyttäisi nostavan IGF-1-pitoisuutta (Borst ym. 2001; Marx ym. 2001; Cassilhas ym. 2007; Cassilhas ym. 2010; Tsai ym. 2015), kun taas kestävyysharjoittelulla ei näyttäisi olevan vaikutusta (Baker ym. 2010b; Rahe ym. 2015; Maass ym. 2016) tai voi jopa laskea sitä (Voss ym. 2013). Bakerin ym. (2010) tutkimuksessa IGF-1-pitoisuus kuitenkin nousi merkitsevästi kestävyysharjoittelun seurauksena (Baker ym. 2010a).

Tässä tutkielmassa havaittiin, että LIIKU-ryhmän proBDNF-pitoisuus laski, kun taas LIIKUKO-ryhmän proBDNF-pitoisuus nousi. proBDNF-pitoisuuksien yksilöllinen vaihtelu oli suurta (Taulukot 2 & 3). Aineistossa oli kaksi poikkeavaa (outlier) havaintoa. Näitä tapauksia ei kuitenkaan poissuljettu analyyseista, sillä proBDNF:n pitoisuuksissa näyttää tutkimusten perusteella olevan suurta yksilöllistä vaihtelua (Södersten ym. 2014; Hashimoto 2015; Senkal ym. 2020). Liikuntaharjoittelun vaikutuksista proBDNF-pitoisuuteen on hyvin vähän

tutkimustietoa, mutta esimerkiksi Inouen ym. (2020) tutkimuksessa kuuden viikon kestävyysharjoittelu ei vaikuttanut proBDNF-pitoisuuksiin.

PASSWORD-tutkimukseen osallistujat rekrytoitiin väestörekisteristä satunnaisotannalla, mikä on tärkeää yleistettävyyden kannalta. Myös tässä käytetyt alaraajojen ojentajien voimantuottotehon (Alcazar ym. 2020) ja maksimaalisen polven ojennusvoiman (Portegijs ym. 2005) mittausmenetelmät sekä Stroopin väritesti (Lee ym. 2019) ja TMT-B-testi (Arbuthnott & Frank 2000) ovat osoitettu toistettavuudeltaan, pätevyydeltään ja luotettavuudeltaan hyväksi ja paljon käytetyiksi menetelmiksi. ELISA-analyysin pätevyys BDNF-pitoisuuden mittauksessa on todettu tarkaksi ja toistettavuudeltaan hyväksi seerumista mitattuna (Elfving ym. 2010; Naegelin ym. 2018). Eri valmistajien ELISA-analyysit voivat myös tuottaa erilaisia tuloksia, sillä niiden herkkyys BDNF- (Yoshida ym. 2012; Polacchini ym. 2015) ja proBDNF-pitoisuuksien (Yoshida ym. 2012) havaitsemiseen voivat vaihdella eri valmistajien välillä. Myös IGF-1-pitoisuuden havaitsemisherkkyys vaihtelee riippuen valmistajasta (Chanson ym. 2016). Eri valmistajien kasvutekijäanalyyysien vaihtelevat havaitsemisherkkyudet voivat osittain selittää, miksi samankaltaiset harjoitteluohjelmat tutkimuksien välillä tuottavat erilaisia tuloksia kasvutekijöiden pitoisuuksissa.

PASSWORD-tutkimuksen vahvuus on etenkin laaja otoskoko (n=314), joka antaa melko hyvän perustan yleistettävyydelle keskisuomalaisiin 70–85-vuotiaisiin henkilöihin. Tutkimuksesta poispuodonneiden määrä oli pieni, mikä lisää tutkimuksen luotettavuutta. BDNF- ja IGF-1-pitoisuuksien mittausarvot puuttuivat 24:lta tutkittavalta ja pelkkä loppumittaustulos puuttui kolmelta tutkittavalta henkilöltä. proBDNF-pitoisuuden mittaustulos puuttui kokonaan 32:lta tutkittavalta, alkumittaustulos neljältä ja loppumittaustulos kuudelta tutkittavalta henkilöltä. Puuttuvat mittaustulokset olisivat voineet muuttaa tuloksia. Kasvutekijöiden pitoisuudet mitattiin aamulla, kun tutkittavat olivat paastotilassa. Liikuntaa ennen mittauksia ei kuitenkaan kontrolloitu. Kasvutekijöiden seerumin pitoisuudet voivat olla perustasoa korkeammat liikunnan jälkeen 60 minuuttia (Nilsson ym. 2020), joten mahdollinen liikunta ennen mittausta, esimerkiksi pyöräily mittausta paikalle, on voinut antaa vääristyneen tuloksen.

PASSWORD-tutkimuksella on Keski-Suomen sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan puoltava lausunto. Tutkittavia informoitiin tutkimuksesta asianmukaisesti suullisesti ja kirjallisesti, ja he allekirjoittivat kirjallisen suostumuksen tutkimukseen osallistumisesta ennen tutkimuksen käynnistymistä. Tutkittavia informoitiin myös tutkimuksen vapaaehtoisuudesta, ja heillä oli mahdollisuus jäädä tutkimuksesta pois missä vaiheessa tahansa. Tutkimuksen turvallisuus huomioitiin sisäänotto- ja poissulkukriteereissä; tutkimukseen soveltumattomat henkilöt poissuljettiin tutkimuksesta. Tutkittavien terveydentilaa seurattiin tutkimuksen aikana ja tutkittavat kirjasiivat ylös tutkimuksen aikana esiin tulleita terveysongelmia (Sipilä ym. 2018).

Tämän pro gradu -tutkielman tekemisessä noudatettiin hyvää tieteellistä käytäntöä. Käytetty lähdekirjallisuus perustuu vertaisarvioituihin alkuperäisjulkaisuihin. Tutkimusaineistoa säilytettiin koko ajan asianmukaisella tavalla. Tutkittavia ei voida tunnistaa tutkielmasta eikä tekijällä ole ollut hallussaan sellaisia tietoja, joista tutkittavat olisi voinut tunnistaa. Tutkielman tulokset raportoitiin huolellisesti ja rehellisesti.

Tämän tutkielman mukaan yhdistetty liikunta- ja kognitiivinen harjoittelu ei vaikuta kasvutekijöiden pitoisuuksiin eri tavalla kuin pelkkä liikuntaharjoittelu. Kasvutekijöiden pitoisuuksien muutokset eivät myöskään olleet yhteydessä voimantuottotehon, lihasvoiman tai toiminnanohjauksen muutosten kanssa. Tuloksista saatiin kuitenkin viitteitä siitä, että liikuntaharjoittelu lisää BDNF-pitoisuutta ja yhdistetty liikunta- ja kognitiivinen harjoittelu saattaa lisätä seerumin proBDNF-pitoisuutta. Tarvitaan kuitenkin lisätutkimuksia siitä, miksi joidenkin yksilöiden kasvutekijöiden pitoisuudet nousevat harjoittelusta johtuen muita enemmän, kun samanaikaisesti toisen henkilön pitoisuudet voivat laskea. Lisäksi kasvutekijöiden pitoisuuksien muutosten ja muiden kognition osa-alueiden yhteyttä olisi syytä tutkia.

LÄHTEET

- Alcazar, J., Kamper, R. S., Aagaard, P., Haddock, B., Prescott, E., Ara, I. & Suetta, C. 2020. Relation between leg extension power and 30-s sit-to-stand muscle power in older adults: validation and translation to functional performance. *Scientific Reports* 10 (16337), doi: 10.1038/s41598-020-73395-4.
- Angelucci, F., Cariesimo, G. A., Peppe, A. & Serafini, F. 2015. A pilot study on the effect of cognitive training on BDNF serum levels in individuals with Parkinson's disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, doi: 10.3389/fnhum.2015.00130.
- Angelucci, F., De Bartolo, P., Gelfo, F., Foti, F., Cutuli, D., Bossu, P., Caltagirone, C. & Petrosini, L. 2009. Increased concentrations of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor in the rat cerebellum after exposure to environmental enrichment. *The Cerebellum* 8, 499-506.
- Arazi, H., Babaei, P., Moghimi, M. & Asadi, A. 2021. Acute effects of strength and endurance on serum BDNF and IGF-1 levels in older men. *BMC Geriatrics* 21 (1), doi: 10.1186/s12877-020-01937-6.
- Arbuthnott, K. & Frank, J. 2000. Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 22 (4), 518-528.
- Ashor, A. W., Lara, J., Siervo, M., Celis-Morales, C. & Mathers, J. C. 2014. Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: a systematic and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 9 (10), e110034.
- Ayabe, M., Yahiro, T., Yoshioka, M., Higuchi, H., Higaki, Y., Tanaka, H. 2009. Objectively measured age-related changes in the intensity distribution of daily physical activity in adults. *Journal of Physical Activity & Health* 6 (4), 419-425.
- Baker, L. D., Frank, L. L., Foster-Schubert K., Wilkinson, C. W., McTiernan, A., Plymate, S. R., Fishel, M. A., Watson, G. S., Cholerton, B. A., Duncan, G. E., Mehta, P. D. & Craft, S. 2010a. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Archives of Neurology* 67 (1), 71-79.
- Baker, L. D., Frank, L. L., Foster-Schubert K., Green, P. S., Wilkinson, C. W., McTiernan, A., Cholerton, B. A., Plymate, S. R., Fishel, M. A., Watson, G. S., Duncan, G. E., Mehta,

- P. D. & Craft, S. 2010b. Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 22 (2), 569-579.
- Belfiore, A., Malaguarnera, R., Vella, V., Lawrence, M. C., Sciacca, L., Frasca, F., Morrione, A. & Vigneri, R. 2017. Insulin receptor isoforms in physiology and disease: An updated view. *Endocrine Reviews* 38 (5), 379-431.
- Binder, D. K. & Scharfman, H. E. 2004. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors* 22 (3), 123-131.
- Blum, W. F., Alherbish, A., Alsagheir, A., El Awwa, A., Kaplan, W., Koledova, E. & Savage, M. O. 2018. The growth hormone-insulin like growth factor-1 axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocrine Connections* 7 (6), R212-R222.
- Borst, S. E., De Hoyos, D. V., Garzarella, L., Vincent, K., Pollock, B. H., Lowenthal, D. T. & Pollock, M. L. 2001. Effects of resistance training on insulin-like growth factor-I and IGF binding proteins. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 33(4), 648-65.
- Borst, S. E., Vincent, K. R., Lowenthal, D. T. & Braith, R. W. 2002. Effects of resistance training on insulin-like growth factor and its binding proteins in men and women aged 60 to 85. *Journal of the American Geriatrics Society* 50 (5), 884-888.
- Braverman, E., Oscar-Berman, M., Lohmann, R., Kennedy, R., Kerner, M., Dushaj, K. & Blum, K. 2013. Low and normal IGF-1 levels in patients with chronic medical disorders (CMD) is independent of anterior pituitary hormone deficiencies: Implications for treating IGF-1 abnormal deficiencies with CMD. *Journal of Genetic Syndromes & Gene Therapy* 4 (123), doi: 10.4172/2157-7412.1000123.
- Brugts, M. P., van den Beld, A. W., Hofland, L. J., van der Wansem, K., van Koetsveld, P. M., Frystyk, J., Lamberts, S. W. J. & Janssen, J. A. M. J. L. 2008. Low circulating insulin-like growth factor I bioactivity in elderly men is associated with increased mortality. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 (7), 2515-2522.
- Budni, J., Bellettini-Santos, T., Mina, F., Garcez, M. L. & Zugno, A. I. 2015. The involvement of BDNF, NGF and GDNF in aging and Alzheimer's disease. *Aging and Disease* 6 (5), 331-341.
- Burton, E., Hill, A-M., Pettigrew, S., Lewin, G., Bainbridge, L., Farrier, K., Airey, P. & Hill K. D. 2017. Why do seniors leave resistance training programs? *Clinical Interventions in Aging* 12, 585-592.

- Cassilhas, R. C., Viana, V. A. R., Grassmann, V., Santos, R. T., Santos, R. F., Tufik, S. & Mello, M. T. 2007. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 39 (8), 1401-1407.
- Cassilhas, R. C., Antunes, H. K. M., Tufik, S. & De Mello, M. T. 2010. Mood, anxiety, and serum IGF-1 in elderly men given 24 weeks of high resistance exercise. *Perceptual and Motor Skills* 110(1), 265-276
- Carro, E., Trejo, J. L., Busiguina, S. & Torres-Aleman, I. 2001. Circulating Insulin-Like Growth Factor I Mediates the Protective Effects of Physical Exercise against Brain Insults of Different Etiology and Anatomy. *The Journal of Neuroscience* 21(15), 5678–5684.
- Chacón-Fernández, P., Säuberli, K., Colzani, M., Moreau, T., Ghevaert, C. & Barde, Y-A. 2016. Brain-derived neurotrophic factor in megakaryocytes. *The Journal of Biological Chemistry* 291 (19), 9872-9881.
- Chan, R. C. K., Shum, D., Touloupoulou, T. & Chen, E. Y. H. 2008. Assessment of executive functions: review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology* 23 (2), 201-216.
- Chang, Y. K., Labban, J. D., Gapin, J. I. & Etnier, J. L. 2012. The effects of acute exercise on cognitive performance: a meta-analysis. *Brain research* 1453, 87-101.
- Chanson, P., Arnoux, A., Mavromati, M., Brailly-Tabard, S., Massart, C., Young, J., Piketty, M-L. & Souberbielle, J-C. 2016. Reference values for IGF-1 serum concentrations: comparison of six immunoassays. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 101 (9), 3450-3458.
- Chao, M. V. 2003. Neurotrophins and their receptors: A convergence point for many signalling pathways. *Nature Reviews Neuroscience* 4, 299-309.
- Chung, S., Domino, M., Stearns, S. & Popkin, B. 2009. Retirement and physical activity: analyses by occupation and wealth. *American Journal of Preventive Medicine* 36 (5), 422-428.
- Clemmons, D. R. 2004. The relative roles of growth hormone and IGF-1 in controlling insulin sensitivity. *The Journal of Clinical Investigation* 113 (1), 25-27.
- 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.

- Copeland, J. L. & Heggie, L. 2008. IGF-I and IGFBP-3 during Continuous and Interval Exercise. *International Journal of Sports Medicine* 29, 182–187.
- Damirchi, A., Hosseini, F. & Babaei, P. 2018. Mental training enhances cognitive function and BDNF more than either physical or combined training in elderly women with MCI: A small-scale study. *Current Topics in Research* 33 (1), 20-29.
- Deinhardt, K. & Chao, M. V. 2014. Shaping neurons: Long and short-range effects of mature and proBDNF signalling upon neuronal structure 76, 603-609.
- Dinoff, A., Hermann, N., Swardfager, W. & Lanctôt, K. L. 2017. The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: A meta-analysis. *The European Journal of Neuroscience* 46 (1), 1635-1646.
- Elfving, B., Plougmann, P. H. & Wegener, G. 2010. Detection of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in rat blood and brain preparations using ELISA: pitfalls and solutions. *Journal of Neuroscience Methods* 187 (1), 73-77.
- 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.
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Heo, S., McLaren, M., Pence, B. D., Martin, S. A., Vieira, V. J., Woods, J. A., McAuley, E. & Kramer, A. F. 2010. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. *The Journal of Neuroscience* 30 (15), 5368-5375.
- 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 (50), doi: 10.3389/neuro.22.002.2009.
- Feter, N., Alt, R., Dias, M. G. & Rombaldi, A. J. 2019. How do different physical exercise parameters modulate brain-derived neurotrophic factor in healthy and non-healthy adults? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Science & Sports* 34 (5), 293-304.
- Gheysen, F., Poppe, L., DeSmet, A., Swinnen, S., Cardon, G., De Bourdeaudhuij, I., Chastin, S. & Fias, W. 2018. Physical activity to improve cognition in older adults: can physical activity programs enriched with cognitive challenges enhance the effects? A

- systematic review and meta-analysis. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 15 (1), doi: 10.1186/s12966-018-0697-x.
- Gomes, M., Figueiredo, D., Teixeira, L., Poveda, V., Paúl, C., Santos-Silva, A. & Costa, E. 2016. Physical inactivity among older adults across Europe based on the SHARE database. *Age and Ageing* 46 (1), 71-77.
- Greenberg, M. E., Xu, B., Lu, B. & Hempstead, B. L. 2009. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *The Journal of Neuroscience* 29 (41), 12764-12767.
- Guyton, A. C. & Hall, J. E. 2000. *Textbook of medical physiology*. 10. painos. Philadelphia, PA: W. B. Saunders.
- Harada, C. N., Natelson-Love, M. C. & Triebel, K. 2013. Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine* 29 (4), 737-752.
- Hashimoto, K. 2016. Ethnic differences in the serum levels of proBDNF, a precursor of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), in mood disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 266, 285-287.
- Hawkes, C. P. & Grimberg, A. 2015. Insulin-like growth factor-1 is a marker for the nutritional state. *Pediatric Endocrinology Reviews* 13 (2), 499-511.
- Hawkins, M. S., Storti, K. L., Richardson, C. R., King, W. C., Strath, S. J., Holleman, R. G. & Kriska, A. M. 2009. Objectively measured physical activity of USA adults by sex, age, and racial/ethnic groups: a cross-sectional study. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 6 (31), doi: 10.1186/1479-5868-6-31.
- Heisz, J. J., Clark, I. B., Bonin, K., Paolucci, E. M., Michalski, B., Becker, S. & Fahnestock, M. 2017. The effects of physical exercise and cognitive training on memory and neurotrophic factors. *Journal of Cognitive Neuroscience* 29 (11), 1895-1907.
- Hillman, C. H., Erickson, K. I. & Kramer, A. F. 2008. Be smart, exercise your heart: Exercise effects on brain and cognition. *Nature Reviews: Neuroscience* 9, 58-65.
- Hirsch, M. A., van Wegen, E. E. H., Newman, M. A. & Heyn, P. C. 2018. Exercise-induced increased in brain-derived neurotrophic factor in human Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Translational Neurodegeneration* 7 (7), doi: 10.1186/s40035-018-0112-1.
- Hirvensalo, M. & Lintunen, T. Life-course perspective for physical activity and sports participation. *Academic Literature Review* 8, 13-22.

- Huang, C-J., Lin, P-C., Hung, C-L., Chang, Y-K. & Hung, T-M. 2014. Type of physical exercise and inhibitory function in older adults: an event-related potential study. *Psychology of Sports and Exercise* 15 (2), 205-211.
- Huang, T., Larsen, K. T., Ried-Larsen, M., Møller, N. C. & Andersen, L. B. 2014. The effects of physical activity and exercise on brain-derived neurotrophic factor in healthy humans: A review. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 24, 1-10.
- Huffman, J., Hoffmann, C. & Taylor, G. T. 2017. Integrating insulin-like growth factor-1 and sex hormones into neuroprotection: Implications for diabetes. *World Journal of Diabetes* 8 (2), 45-55.
- Ikeda, Y., Ogawa, N., Yoshiura, K., Han, G., Maruta, M., Hotta, M. & Tabira, T. 2019. Instrumental activities of daily living: The processes involved in and performance of these activities by Japanese community-dwelling older adults with subjective memory complaints. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16 (14), doi: 10.3390/ijerph16142617.
- Ilvesmäki, V. & Voutilainen, R. 1994. Kasvutekijät ja sytokiinit hormonivaikutusten välittäjänä. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 110 (10), 949–957.
- Inoue, D. S., Monteiro, P. A., Gerosa-Neto, J., Santana, P. R., Peres, F. P., Edwards, K. M. & Lira, F. S. 2020. Acute increases in brain-derived neurotrophic factor following high or moderate-intensity exercise is accompanied with better cognition performance in obese adults. *Scientific Reports* 10, (13493), doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70326-1>.
- Jeon, Y. K. Y. & Ha, C. H. 2015. Expression of brain-derived neurotrophic factor, IGF-1 and cortisol elicited by regular aerobic exercise in adolescents. *The Journal of Physical Therapy Science* 27(3), 737-741.
- Junnila, R. K., List, E. O., Berryman, D. E., Murrey, J. W. & Kopchick, J. J. 2013. The GH/IGF-1 axis in ageing and longevity. *Nature Reviews: Endocrinology* 9 (6), 366-376.
- Juul, A., Scheike, T., Davidsen, M., Gyllenberg, J. & Jørgensen, T. 2002. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study. *Circulation* 106 (8), 939-944.
- Klein, A. B., Williamson, R., Santini, M. A., Clemmensen, C., Ettrup, A., Rios, M., Knudsen, G. M. & Aznar, S. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 14 (3), 347-353.

- Knaepen, K., Goekint, M., Heyman, E. M. & Meeusen, R. 2010. Neuroplasticity – Exercise-Induced Response of Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Systematic Review of Experimental Studies in Human Subjects. *Sports Medicine* 40 (9), 765–801.
- Koppel, I., Aid-Pavlidis, T., Jaanson, K., Sepp, M., Pruunsild, P., Palm, K. & Timmusk, T. 2009. Tissue-specific and neural activity-regulated expression of human BDNF gene in BAC transgenic mice. *BMC Neuroscience* 10 (68).
- Küster, O. C., Laptinskaya, D., Fissler, P., Schnack, C., Zügel, M., Nold, V., Thurm, F., Pleiner, S., Karabatsiakos, A., von Einem, B., Weydt, P., Liesener, A., Borta, A., Woll, A., Hengerer, B., Kolassa, I-T. & von Arnim, C. A. F. Novel blood-based biomarkers of cognition, stress, and physical or cognitive training in older adults at risk of dementia: preliminary evidence for a role of BDNF, irisin, and the kynurenine pathway. *Journal of Alzheimer’s Disease* 59 (3), 1097-1111.
- Lauenroth, A., Ioannidis, A. E. & Teichmann, B. 2016. Influence of combined physical and cognitive training on cognition: a systematic review. *BMC Geriatrics* 16 (141), doi: 10.1186/s12877-016-0315-1.
- Leckie, R. L., Oberlin, L. E., Voss, M. W., Prakash, R. S., Szabo-Reed, A., Chaddock-Heyman, L., Phillips, S. M., Gothe, N. P., Mailey, E., Vieira-Potter, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Lin, M., Parasuraman, R., Greenwood, P. M., Fryxell, K. J., Woods, J. A., McAuley, E., Kramer, A. F. & Erickson, K. I. 2014. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Frontiers in Human Neuroscience* 8 (985), doi: 10.3389/fnhum.2014.00985.
- Ledreux, A., Håkansson, K., Carlsson, R., Kidane, M., Columbo, L., Terjestam, Y., Ryan, E., Tusch, E., Winblad, B., Daffner, K., Granholm, A-C. & Mohammed, A. K. H. 2019. Differential effects of physical exercise, cognitive training, and mindfulness practice on serum BDNF levels in healthy older adults: a randomized controlled intervention study. *Journal of Alzheimer’s Disease*. 71 (4), 1245-1261.
- Lee, C., Landre, N. & Sweet, J. J. 2019. Performance validity on the Stroop color and word test in a mixed forensic and patient sample. *The Clinical Neuropsychologist* 33 (8), 1403-1419.
- Lee, H-Y. & Oh, B-H. 2010. Aging and arterial stiffness. *Circulation Journal* 74 (11), 2257-2262.

- Lee, R., Kermani, P., Teng, K. K. & Hempstead, B. L. 2001. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science* 294, 1945–1948.
- Locatelli, V. & Bianchi, V. E. 2014. Effect of GH/IGF-1 on bone metabolism and osteoporosis. *International Journal of Endocrinology*, <https://doi.org/10.1155/2014/235060>.
- Lohne-Seiler, H., Hansen, B. H., Kolle, E. & Anderssen, S. A. 2014. Accelerometer-determined physical activity and self-reported health in a group population of older adults (65-85 years): A cross-sectional study. *BMC Public Health* 14, doi: 10.1186/1471-2458-14-284.
- Maass, A., Düzel, S., Brigadski, T., Goerke, M., Becke, A., Sobieray, U., Neumann, K., Lövdén, M., Lindenberger, U., Bäckman, L., Braun-Dullaeus, R., Ahrens, D., Heinze, H-J., Müller, N. G., Lessmann, V., Sendtner, M. & Düzel, E. 2016. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF, and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage* 1 (131), 142-154.
- Marx, J. O., Ratamess, N. A., Nindl, B. C., Gotshalk, L. A., Volek, J. S., Dohi, K., Bush, J. A., Gómez, A. L., Mazzetti, S. A., Fleck, S. J., Häkkinen, K., Newton, R. U. & Kraemer, W. J. 2001. Low-volume circuit versus high-volume periodized resistance training in women. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 33 (4), 635-643.
- Mattson, M. P., Maudsley, S. & Martin, B. 2004. A neural signaling triumvirate that influences ageing and age-related disease: insulin/IGF-1, BDNF and serotonin. *Ageing Research Reviews* 3 (4), 445-464.
- McCusker, R. H., McCrea, K., Zunich, S., Dantzer, R., Broussard, S. R., Johnson, R. W. & Kelley, K. W. 2006. Insulin-like growth factor-1 enhances the biological activity of brain-derived neurotrophic factor on cerebrocortical neurons. *Journal of Neuroimmunology* 179 (1-2), 186-190.
- Miyake, A. & Friedman, N. P. 2012. The nature and organization of individual differences in executive functions: four general conclusions. *Current Directions in Psychological Science* 21 (1), 8-14.
- Moran, M., Cauwenberg, J. V., Hercky-Linnewiel, R., Cerin, E., Deforche, B. & Plaut, P. 2014. Understanding the relationships between the physical environment and physical activity in older adults: a systematic review of qualitative studies. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 11 (79), doi: <https://doi.org/10.1186/1479-5868-11-79>.

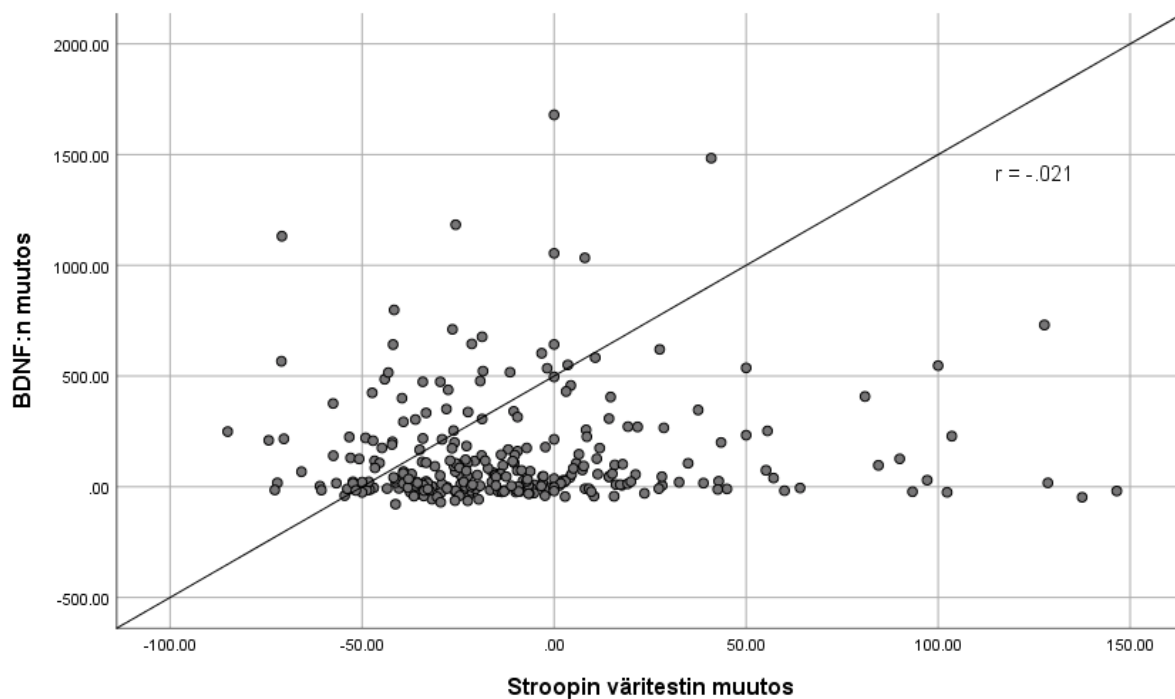
- Moran, S., Chen, Y., Ruthie, A. & Nir, Y. 2007. Alterations in IGF-1 affect elderly: role of physical activity. *European Review of Aging and Physical Activity* 4, 77-84.
- Naegelin, Y., Dingsdale, H., Säuberli, K., Schädelin, S., Kappos, L. & Barde, Y-A. 2018. Measuring and validating the levels of brain-derived neurotrophic factor in human serum. *eNeuro* 5 (2), doi: 10.1523/ENEURO.0419-17.2018.
- Niemann, C., Godde, B., Staudinger, U. M. & Voelcker-Rehage, C. 2014. Exercise-induced changes in basal ganglia volume and cognition in older adults. *Neuroscience* 5 (281), 147-163.
- Nilsson, J., Ekblom, Ö., Ekblom, M., Lebedev, A., Tarassova, O., Moberg, M. & Lövdén, M. 2020. Acute increased in brain-derived neurotrophic factor in plasma following physical exercise relates to subsequent learning in older adults. *Scientific Reports* 10 (4395), <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60124-0>.
- Nykjaer, A., Lee, R., Teng, K. K., Jansen, P., Madsen, P. & Nielsen, M. S. Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death. *Nature* 427, 843-848.
- Oztasyonar, Y. 2017. Interaction between different sports branches such as taekwondo, box, athletes, and serum brain derived neurotrophic factor levels. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 57 (4), 457-60.
- Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J. & Kastin, A. J. 1998. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology* 37, 1553–1561.
- Patterson, S. L. 2014. Immune dysregulation and cognitive vulnerability in the aging brain: Interactions of microglia, IL-1B, BDNF and synaptic plasticity. *Neuropharmacology* 96 (Part A), 11-18.
- Pefoyo, A. J. K., Bronskill S. E., Gruneir, A., Calzavara, A., Thavorn, K., Petrosyan, Y., Maxwell, C. J., Bai, Y. Q. & Wodchis, W. P. 2015. The increasing burden and complexity of multimorbidity. *BMC Public Health* 15 (415), doi: 10.1186/s12889-015-1733-2.
- Peters, R. 2006. Ageing and the brain. *Postgraduate Medical Journal* 82 (964), 84-88.
- Polacchini, A., Metelli, G., Francavilla, R., Baj, G., Florean, M., Mascaretti, L. G. & Tongiorgi, E. 2015. A method for reproducible measurements of serum BDNF: comparison of the performance of six commercial assays. *Scientific Reports* 5 (17989), <https://doi.org/10.1038/srep17989>.

- Portegijs, E., Sipilä, S., Alen, M., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Tiainen, K. & Rantanen, T. 2005. Leg extension power asymmetry and mobility limitation in healthy older women. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 86 (9), 1838-1842.
- Rahe, J., Becker, J., Fink, G. R., Kessler, J., Kukulja, 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 and Neuroscience* 13 (7), doi: 10.3389/fnagi.2015.00187.
- Ramírez-Rodríguez, G., Ocana-Fernández, M. A., Vega-Rivera, N. M., Torres-Pérez, O. M., Gómez-Sánchez, A., Estrada-Camarena, E. & Ortiz-López, L. 2014. Environmental enrichment induces neuroplastic changes in middle-aged female Balb/c mice and increases the hippocampal levels of BDNF, p-Akt and p-MAPK1/2. *Neuroscience* 28 (260), 158-170.
- Reddy, S. S. K. & Chaiban, J. T. 2017. The endocrinology of aging: A key to longevity “Great expectations”. *Endocrine Practice* 23 (9), 1107-1116.
- Ren, X., Zhao, M., Lash, B., Martion, M. M. & Julier, Z. 2020. Growth factor engineering strategies for regenerative medicine applications. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 7 (469), doi: 10.3389/fbioe.2019.00469.
- Rosendahl, L., Langberg, H., Flyvbjerg, A., Frystyk, J., Ørskov, H. & Kjaer, M. 2002. Physical capacity influences the response of insulin-like growth factor and its binding proteins to training. *Journal of Applied Physiology* 93 (5), 1669-1675.
- Rosenfeld, R. D., Haniu, L. Z. M., Talvenheimo, J., Radka, S. F., Bennett, L., Miller, J. A. & Welcher, A. A. 1995. Purification and identification of brain-derived neurotrophic factor from human serum. *Protein expression and purification* 6 (4), 465-471.
- Rose-John, S. & Heinrich, P. C. 1994. Soluble receptors for cytokines and growth factors: generation and biological function. *Biochemical Journal* 300 (2), 281-290.
- Scalzo, P., Kummer, A., Bretas, T. L., Cardoso, F. & Teixeira, A. L. 2010. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson’s disease. *Journal of Neurology* 257 (4), 540-545.
- Schiffer, T., Schulte, S., Hollmann, W., Bloch, W. & Strüder, H. K. 2009. Effects of strength and endurance training on brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor 1 in humans. *Hormone and Metabolic Research* 41 (3), 250-254.

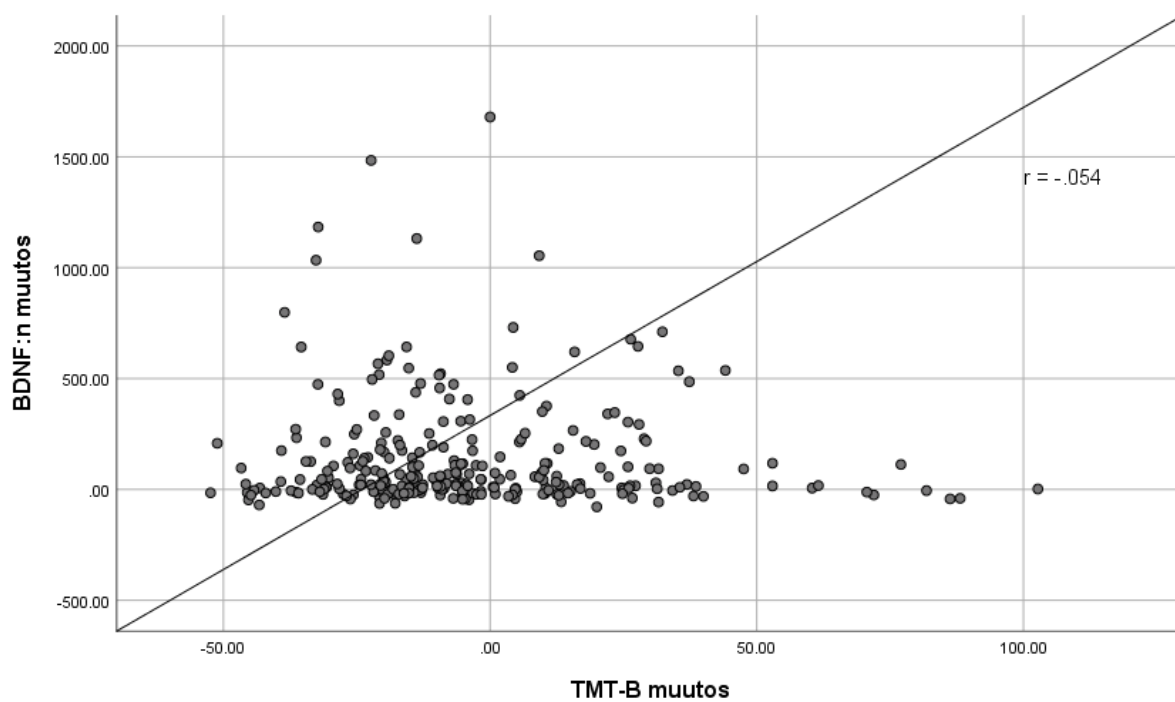
- Schulz, K. H., Gold, S. M., Witte, J., Bartsch, K., Lang, U. E., Hellweg, R., Reer, R., Braumann, K. M. & Heesen, C. 2004. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *Journal of Neurological Science* 225, 11-18.
- Senkal, E., Durankus, F., Cam, S., Potas, N., Beyazyüz, M. & Albayrak, Y. 2020. Increased serum BDNF and proBDNF levels in children with irritable bowel syndrome. *Journal of Psychosomatic Research* 137, <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110216>.
- Sherrington, C., Fairhall, N. J., Wallbank, G. K., Tiedemann, A., Michaleff, Z. A., Howard, K., Clemson, L., Hopewell, S. & Lamb, S. E. 2019. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1 (1), doi: 10.1002/14651858.CD012424.pub2.
- Sipilä, S., Tirkkonen, A., Hänninen, T., Laukkanen, P., Alen, M., Fielding, R. A., Kivipelto, M., Kokko, K., Kulmala, J., Rantanen, T., Sihvonen, S. E., Sillanpää, E., Stigsdotter-Neely, A. & Törmäkangas, T. 2018. Promoting safe walking among older people: the effects of a physical and cognitive training intervention vs. physical training alone on mobility and falls among older community-dwelling men and women (the PASSWORD study): design and methods of a randomized controlled trial. *BMC Geriatrics* 18 (215), doi: 10.1186/s12877-018-0906-0.
- Sipilä, S., Tirkkonen, A., Savikangas, T., Hänninen, T., Laukkanen, P., Alen, M., Fielding, R. A., Kivipelto, M., Kulmala, J., Rantanen, T., Sihvonen, S. E., Sillanpää, E., Stigsdotter-Neely, A. & Törmäkangas, T. 2021. Effects of physical and cognitive training on gait speed and cognition in older adults: a randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, doi: 10.1111/sms.13960.
- Szuhany, K. L., Bugatti, M., Otto, M. W. 2015. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research* 60, 56-64.
- Södersten, K., Pålsson, E., Ishima, T., Funa, K., Landén, M., Hashimoto, K. & Ågren, H. 2014. Abnormality in serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in mood-stabilized patients with bipolar disorder: a study of two independent cohorts 160, 1-9.
- Takagi, D., Nishida, Y. & Fujita, D. Age-associated changes in the level of physical activity in elderly adults. *Journal of Physical Therapy Science* 27 (12), 3685-3687.

- Tapia-Arancibia, L., Aliaga, E., Silhol, M. & Arancibia, S. 2008. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Research Reviews* 59 (1), 201–220.
- Tarassova, O., Ekblom, M. M., Moberg, M., Lövdén, M. & Nilsson, J. 2020. Peripheral BDNF response to physical and cognitive exercise and its association with cardiorespiratory fitness in healthy older adults. *Frontiers in Physiology* 11 (1080), doi: 10.3389/fphys.2020.01080.
- THL. 2017. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa – FinTerveys 2017 -tutkimus. Viitattu 06.12.2020. https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/136223/Rap_4_2018_FinTerveys_verkko.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Tsai, C-L., Wang, C-H., Pan, C-Y. & Chen, F-C. 2015. The effects of long-term resistance exercise on the relationship between neurocognitive performance and GH, IGF-1, and homocysteine levels in the elderly. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 9 (23), doi: 10.3389/fnbeh.2015.00023.
- UKK-instituutti. 2019. Yli 65-vuotiaiden liikkumisen suositus. UKK-instituutin verkkosivut. Lainattu 22.11.2020. <https://ukkinstituutti.fi/liikkuminen/liikkumisen-suositukset/liikkumisen-suositus-yli-65-vuotiaille/>.
- Velloso, C. P. 2008. Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-1. *British Journal of Pharmacology* 154 (4), 557-568.
- Vitale, G., Pellegrino, G., Vollery, M. & Hofland, L. J. 2019. Role of IGF-1 system in the modulation of longevity: Controversies and new insights from a centenarians' perspective. *Frontiers in Endocrinology* 10 (27), doi: 10.3389/fendo.2019.00027.
- Voss, M. W., Nagamatsu, L. S., Liu-Ambrose, T. & Kramer, A. F. 2011. Exercise, brain, and cognition across the life span. *Journal of Applied Physiology* 111 (5), 1505-1513.
- Voss, M. W., Erickson, K. I., Prakash, R. S., Chaddock, L., Kim, J. S., Alves, H., Szabo, A., Phillips, S. M., Wójcicki, T. R., Mailey, E. L., Olson, E. A., Gothe, N., Vieira-Potter, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Cook, M. D., Woods, J. A., Mcauley, E. & Kramer, A. F. 2013. Neurobiological markers of exercise-related brain plasticity in older adults. *Brain, behavior, and immunity* 28, 90-99.
- Wackerhage, S. *Molecular Exercise Physiology*. 2014. Routledge, New York.

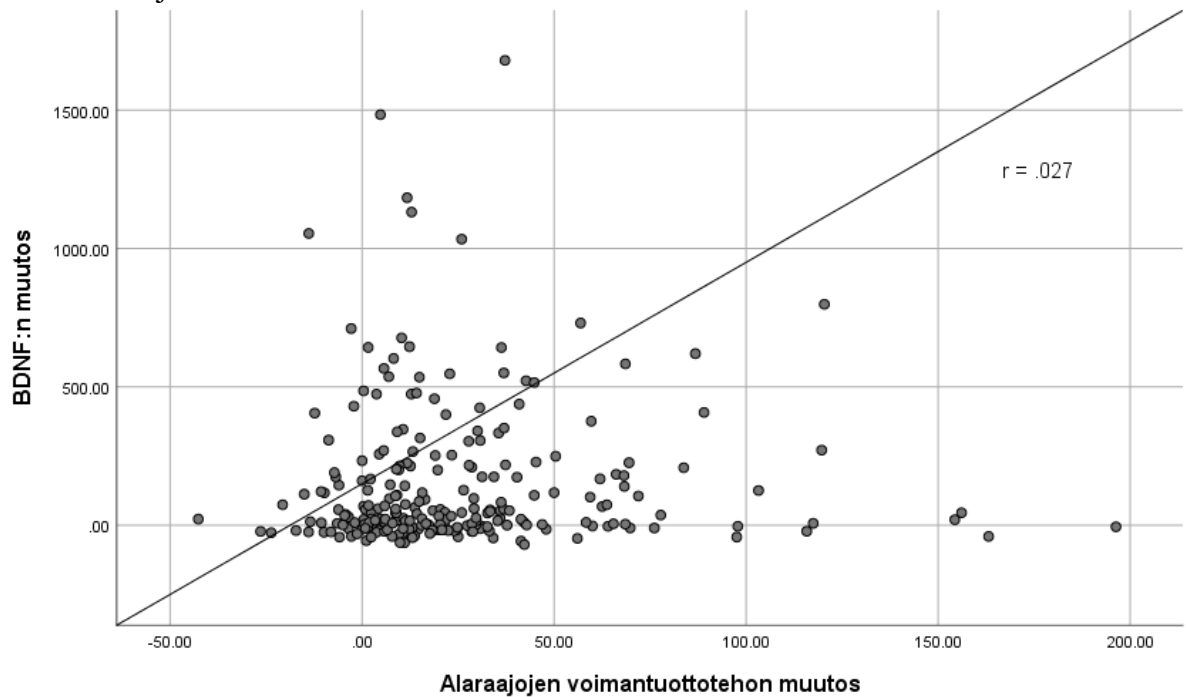
- Walsh, J. J. & Tschakovsky, M. E. 2016. Exercise and circulating BDNF: Mechanisms of release and implications for the design of exercise interventions. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 43 (11), 1095-1104.
- Wisdom, N. M., Mignogna, J. & Collins, R. L. 2012. Variability in Wechsler Adult Intelligence Scale-IV subtest performance across age. *Archives of Clinical Neuropsychology* 27 (4), 389-397.
- WHO. 2020. Physical activity and older adults. Recommended levels of physical activity for adults aged 65 and above. Viitattu 22.11.2020. <https://www.who.int/teams/health-promotion/physical-activity/physical-activity-and-older-adults>.
- Yamamoto, H. & Gurney, M. E. 1990. Human platelets contain brain-derived neurotrophic factor. *The Journal of Neuroscience* 10 (11), 3469-3478.
- Yoshida, T., Ishikawa, M., Iyo, M. & Hashimoto, K. 2012. Serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in healthy subjects. *The Open Clinical Chemistry Journal* 5, 7–12.



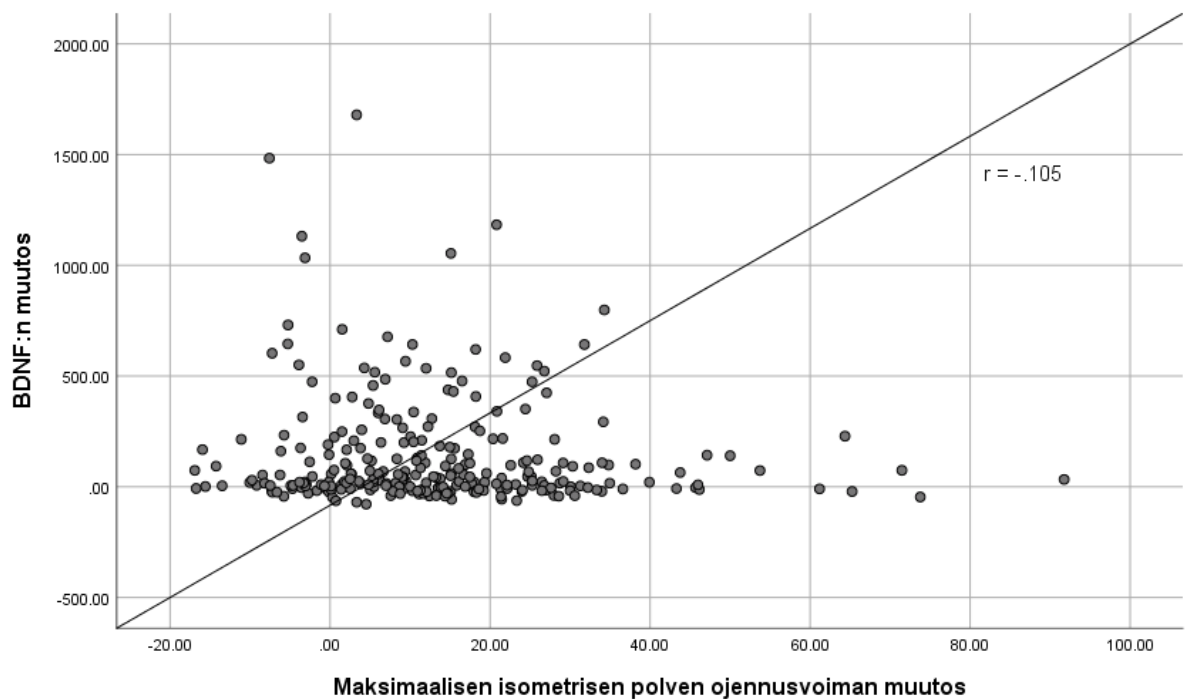
KUVIO 2. Yhdistetyn LIIKU- ja LIIKUKO-ryhmän BDNF-pitoisuuksien ja Stroopin väritestin muutosten hajontakuvio.



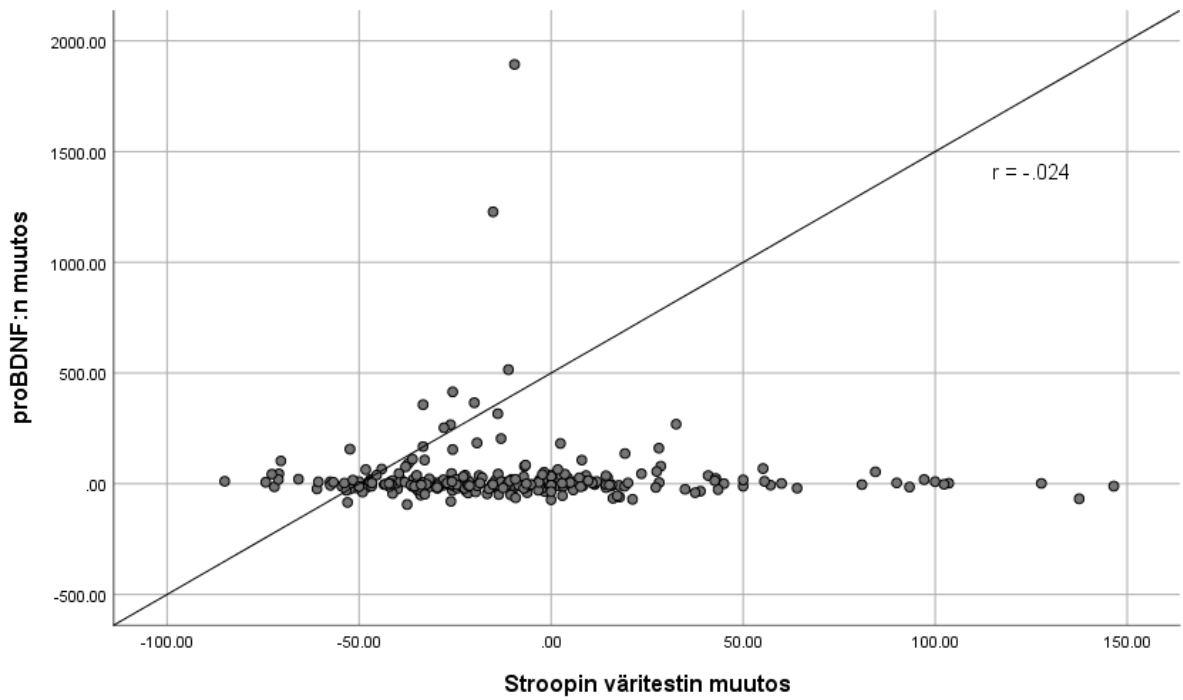
KUVIO 3. Yhdistetyn LIIKU- ja LIKUKO-ryhmän BDNF-pitoisuuksien ja TMT-B testin muutosten hajontakuvio.



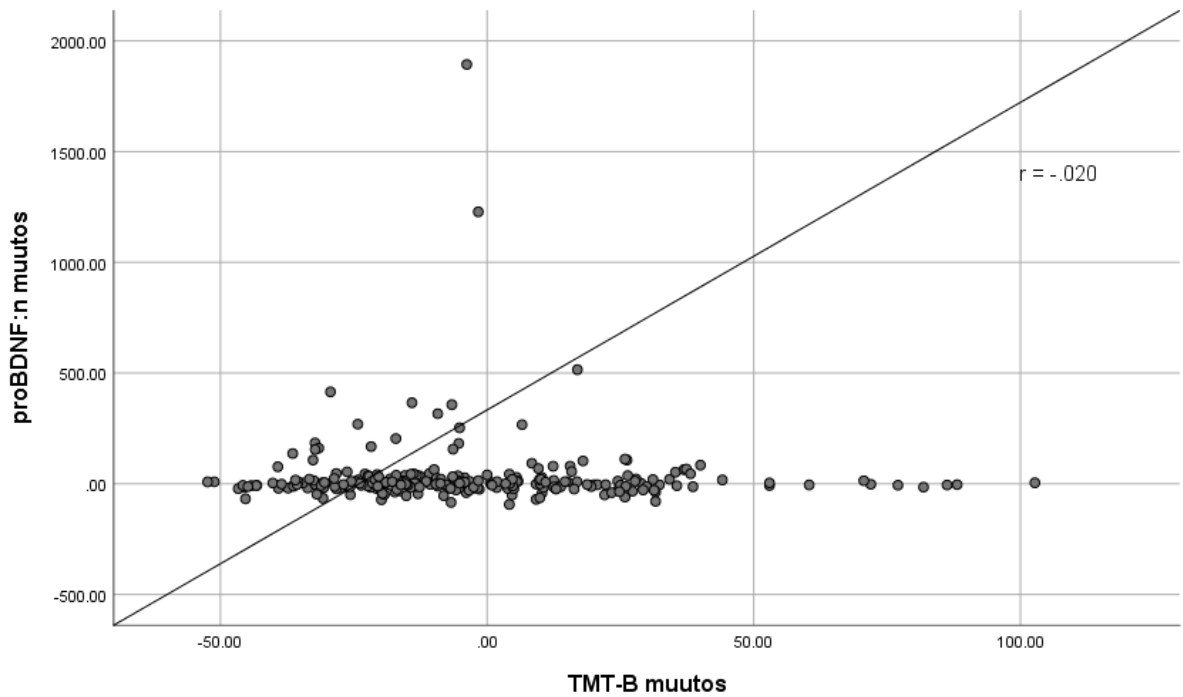
KUVIO 4. Yhdistetyn LIIKU- ja LIKUKO-ryhmän BDNF-pitoisuuksien ja alaraajojen voimantuottotehon muutosten hajontakuvio.



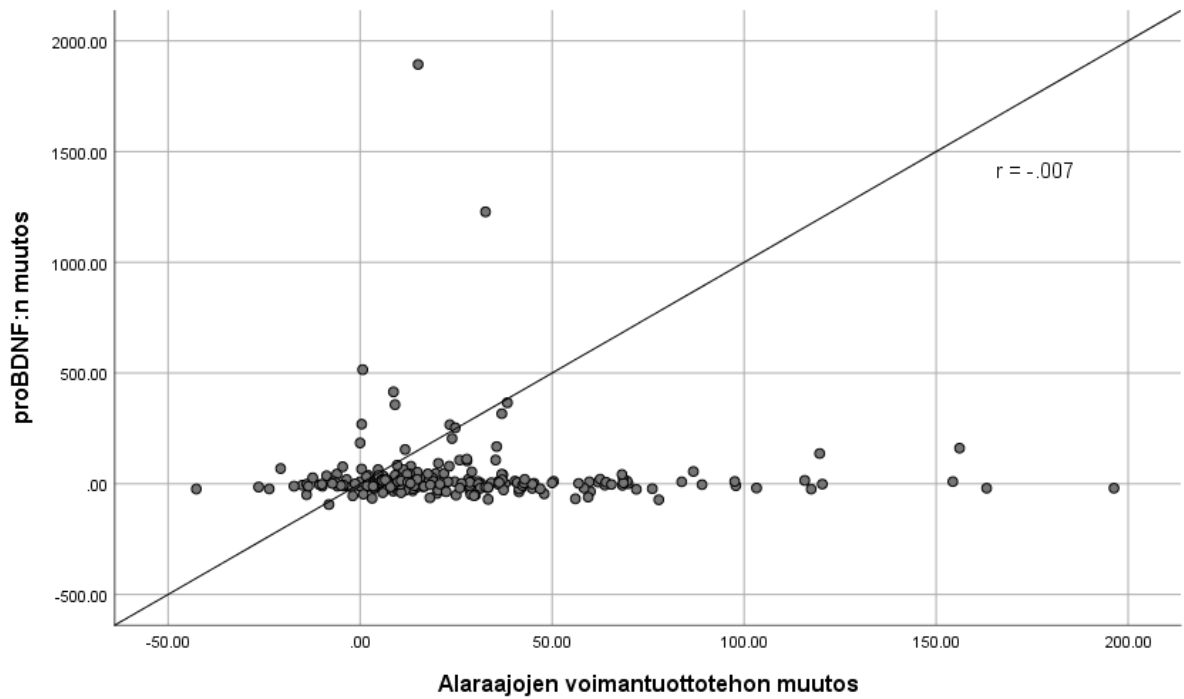
KUVIO 5. Yhdistetyn LIIKU- ja LIKUKO-ryhmän BDNF-pitoisuuksien ja maksimaalisen isometrisen polven ojennusvoiman muutosten korrelaatioiden hajontakuvio.



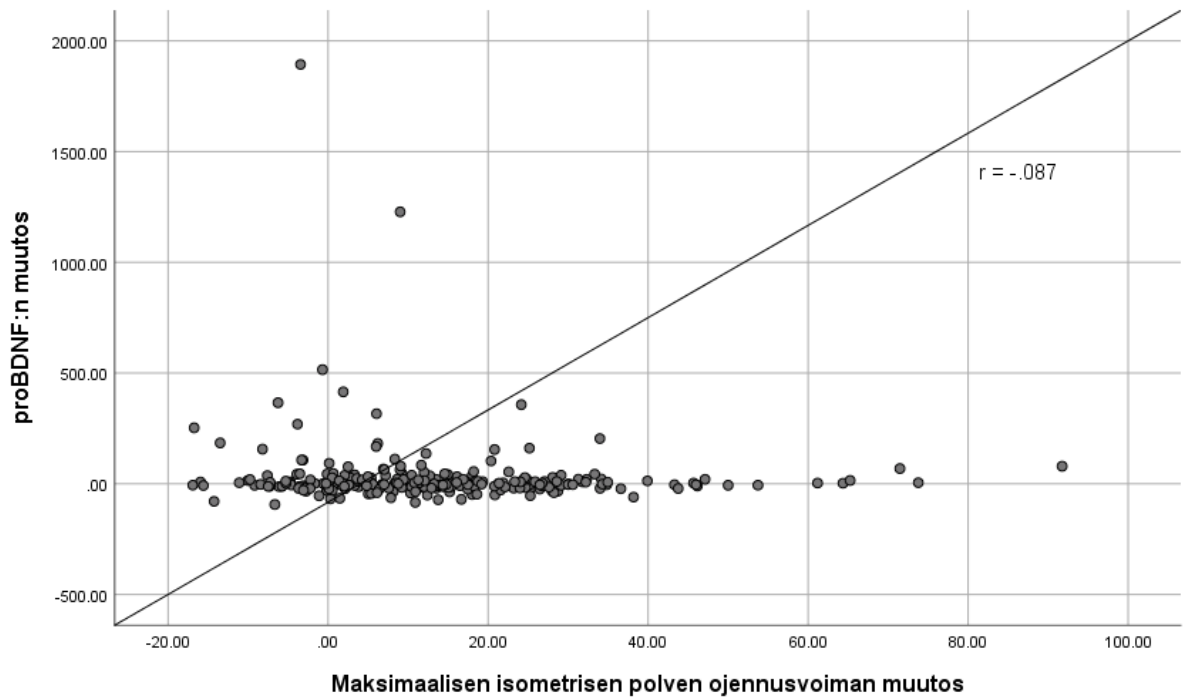
KUVIO 6. Yhdistetyn LIIKU- ja LIKUKO-ryhmän proBDNF-pitoisuuksien ja Stroopin väritestin muutosten korrelaatioiden hajontakuviio.



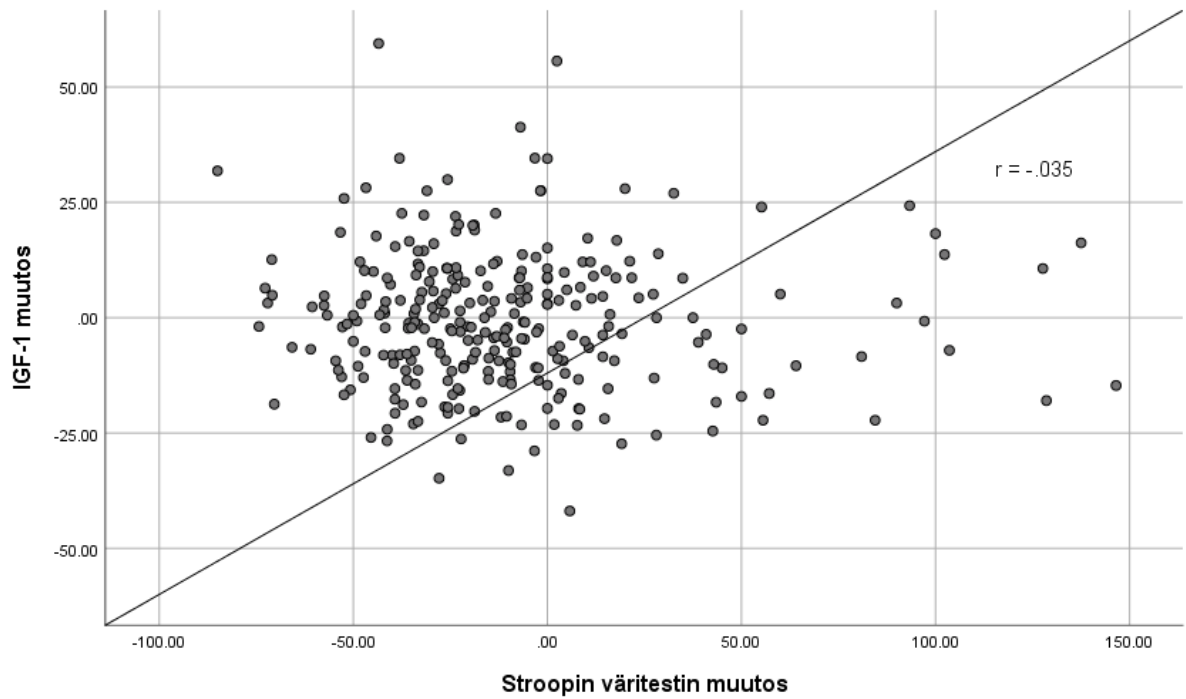
KUVIO 7. Yhdistetyn LIIKU- ja LIKUKO-ryhmän proBDNF-pitoisuuksien ja TMT-B testin muutosten korrelaatioiden hajontakuviio.



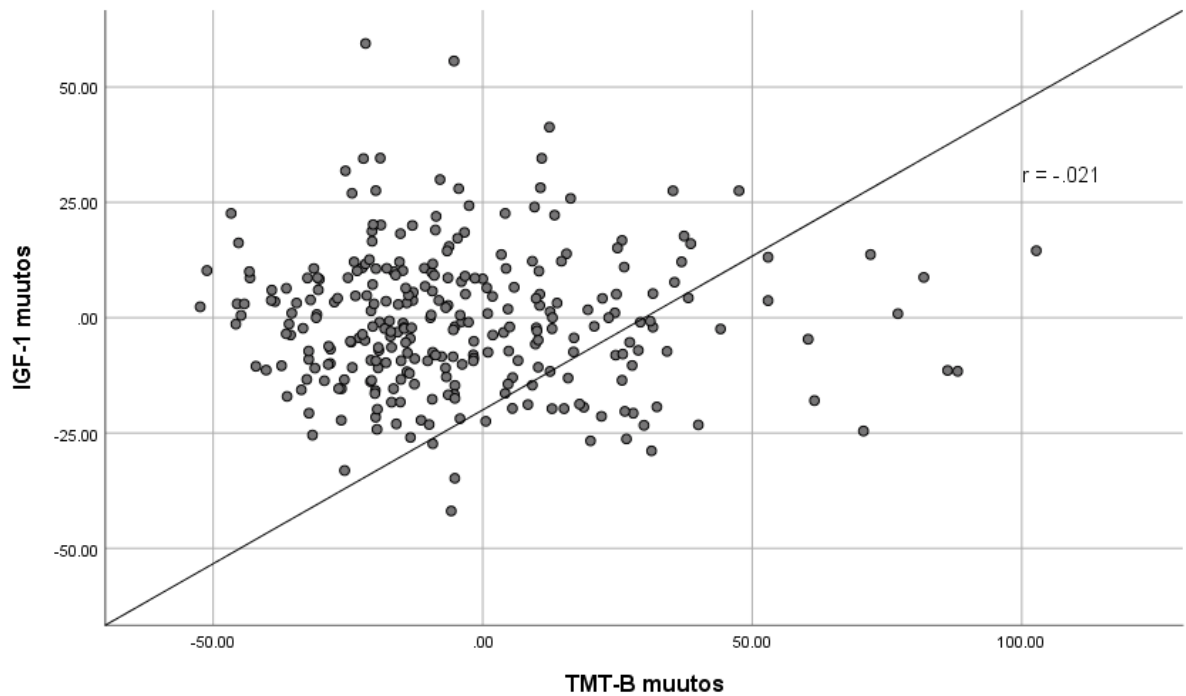
KUVIO 8. Yhdistetyn LIIKU- ja LIIKUKO-ryhmän proBDNF-pitoisuuksien ja alaraajojen voimantuottotehon muutosten korrelaatioiden hajontakuvio.



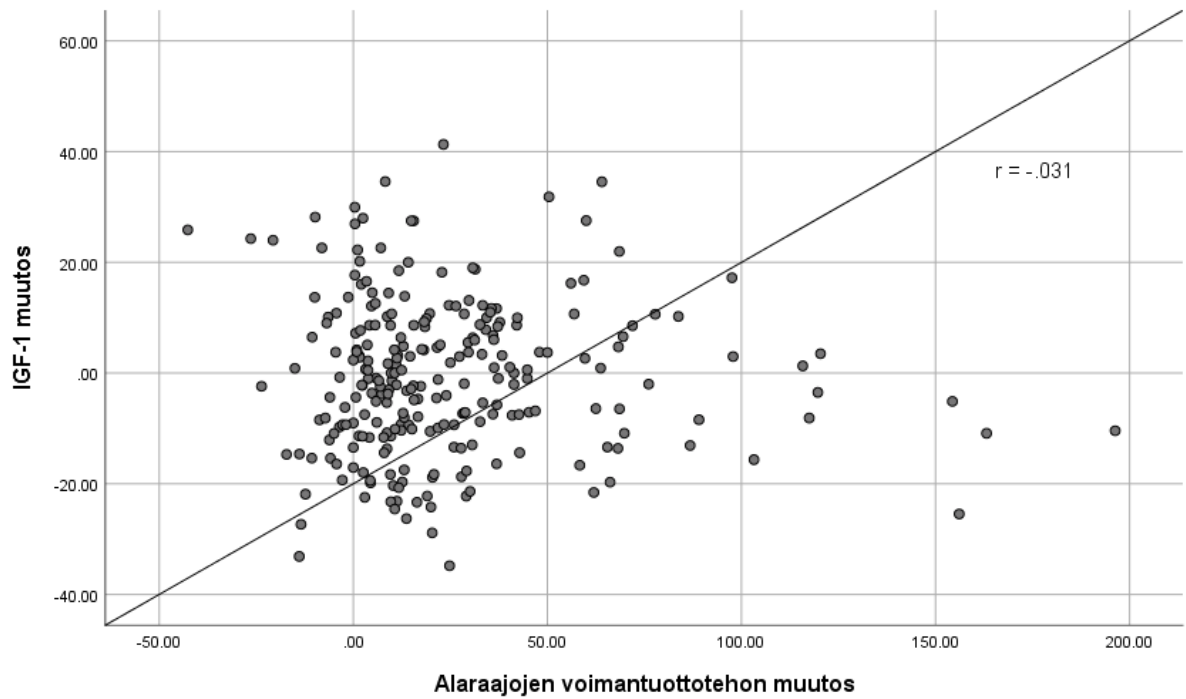
KUVIO 9. Yhdistetyn LIIKU- ja LIIKUKO-ryhmän proBDNF-pitoisuuksien ja maksimaalisen isometrisen polven ojennusvoiman muutosten korrelaatioiden hajontakuvio.



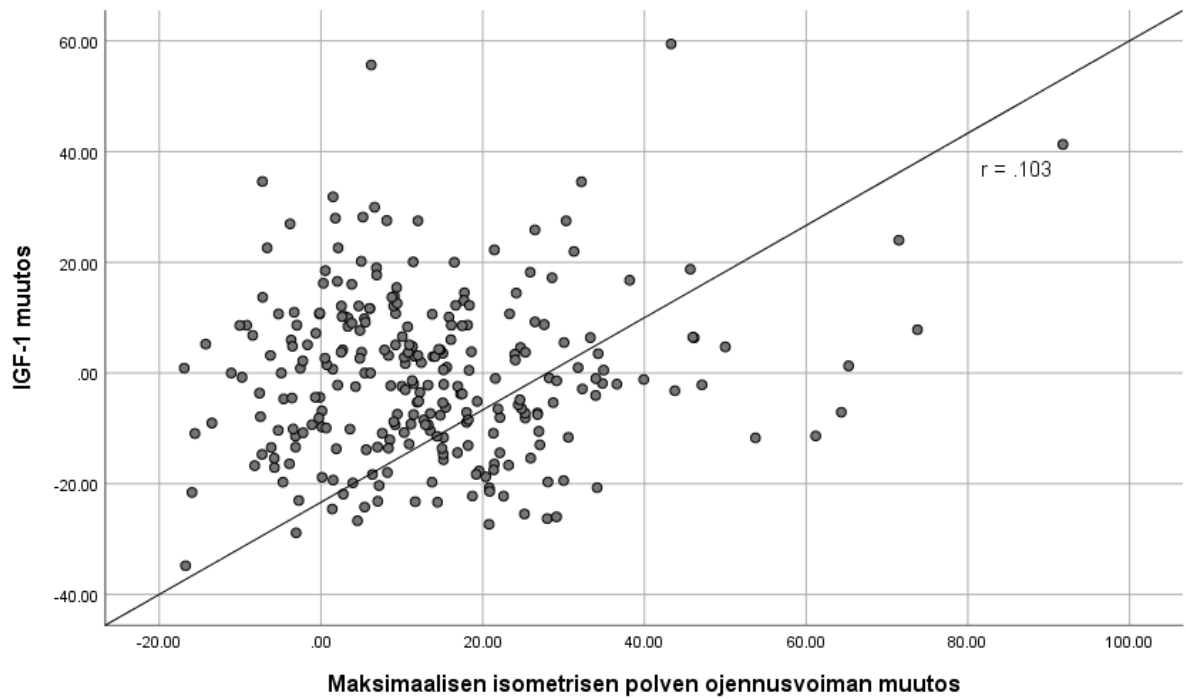
KUVIO 10. Yhdistetyn LIIKU- ja LIKUKO-ryhmän IGF-1-pitoisuuksien ja Stroopin väritestin muutosten korrelaatioiden hajontakuviio.



KUVIO 11. Yhdistetyn LIIKU- ja LIKUKO-ryhmän IGF-1-pitoisuuksien ja TMT-B testin muutosten korrelaatioiden hajontakuviio.



KUVIO 12. Yhdistetyn LIIKU- ja LIKUKO-ryhmän IGF-1-pitoisuuksien ja alaraajojen voimantuottotehon muutosten korrelaatioiden hajontakuvio.



KUVIO 13. Yhdistetyn LIIKU- ja LIKUKO-ryhmän IGF-1-pitoisuuksien ja maksimaalisen isometrisen polven ojennusvoiman muutosten korrelaatioiden hajontakuvio.