

**VEREN LEUKOSYYTTIEN TELOMEERIEN PITUUDEN YHTEYS  
ALARAAJOJEN LIHASVOIMAAN JA VOIMANTUOTTOTEHOON**

Päivi Herranen

Gerontologian ja kansanterveyden pro gradu -  
tutkielma

Liikuntatieteellinen tiedekunta

Jyväskylän yliopisto

Kevät 2018

## TIIVISTELMÄ

Herranen, P. 2018. Veren leukosyyttien telomeerien pituuden yhteys alaraajojen lihasvoimaan ja voimantuottoon. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto, gerontologian ja kansanterveystieteen pro gradu -tutkielma, 58 s.

Telomeerien pituutta pidetään hyvänä ihmisen biologista ikääntymistä kuvaavana markkerina sekä ikääntymiseen liittyvien sairauksien ja kuolleisuuden ennustajana. Alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottoon on taas havaittu laskevan ikääntymisen myötä ja ennustavan toiminnanvajausten syntyä. Telomeerien pituuden yhteyttä alaraajojen lihasvoimaan ja voimantuottoon on tutkittu kuitenkin vielä hyvin vähän. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko veren leukosyyttien telomeerien pituudella yhteyttä alaraajojen lihasvoimaan ja voimantuottoon ikääntyneillä, 63–76-vuotiailla naisilla, ja selittävätkö ikä, painoindeksi, sairastavuus ja fyysinen aktiivisuus tätä yhteyttä. Lisäksi tutkittiin, ennustaako telomeerien pituus alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottoon heikentymistä ikääntyneillä naisilla kolmen vuoden seurannan aikana.

Tutkimus on osa Finnish Twin Study on Ageing – tutkimusta (FITSA), jossa tutkitaan geneettisten ja ympäristötekijöiden merkitystä toiminnanvajausten syntyyn. Tutkimukseen osallistui 386 63–76-vuotiasta naiskaksosta. Veren leukosyyttien telomeeripituus määriteltiin qPCR-menetelmällä tutkimuksen alussa vuonna 2000. Polven isometrinen ojennusvoima sekä voimantuotto mitattiin sekä tutkimuksen alussa että kolmen vuoden seurannan jälkeen. Ojennusvoima mitattiin dynamometrillä ja voimantuotto Nottingham Leg Extensor Power Rig -laitteella. Analyysimenetelminä käytettiin Pearsonin korrelaatiokertoimen tulkintaa, lineaarista regressioanalyysia, toisen asteen regressioanalyysia, toistettujen mittausten varianssianalyysia ja katoanalyysissa T-testiä.

Veren leukosyyttien telomeerien pituudella ei todettu olevan yhteyttä alaraajojen lihasvoimaan ( $p=0.274$ ) eikä voimantuottoon ( $p=0.622$ ). Tutkittavien alaraajojen lihasvoima ja voimantuotto eivät heikentyneet tilastollisesti merkitsevästi ( $p>0.050$ ) kolmen vuoden seurannan aikana. Telomeeripituudella ja ajalla ei havaittu myöskään yhteisvaikutusta alaraajojen lihasvoimaan ( $p=0.100$ ) eikä voimantuottoon ( $p=0.588$ ).

Tutkimustulokset eivät tue näkemystä, että veren leukosyyttien telomeeripituus olisi ikääntymiseen liittyvää alaraajojen lihasvoiman tai voimantuottoon laskua selittävä biologinen mekanismi. Aiheesta tarvitaan kuitenkin lisää tutkimusta. Jatkotutkimuksissa aiheutta tulisi tutkia pitkittäisasetelmilla, suuremmilla väestöryhmillä ja määrittämällä telomeeripituus lihaksen satelliittisolusta. Myös telomeerien pituuden mittaustarkkuutta ja käytettävissä olevia mittausten menetelmiä tulisi arvioida kriittisesti.

Asiasanat: telomeeri, lihasvoima, kaksostutkimus, ikääntyneet

## ABSTRACT

Herranen, P. 2018. The association between leukocyte telomere length and muscle strength and power of lower extremities. Faculty of Sport and Health Sciences, University of Jyväskylä, Gerontology and Public Health, Master's Thesis, 58 pages.

Age-associated loss of strength and power in the lower extremities has been found to be a good predictor of disability in elderly people. It is not fully known, what are the biological mechanisms that cause decrease in strength and power during aging. Telomere length is considered to be a marker of biological aging and predictor of age-related illnesses and mortality. However, it is not known if and how telomere length is associated with lower extremity muscle strength and power. The purpose of the study was to investigate the association between leukocyte telomere length and muscle strength and power in lower extremities in older women and to study whether age, body mass index, morbidity and physical activity explains this potential association. In addition, it was investigated whether leukocyte telomere length predicts decrease in muscle strength and power over the three year follow-up period.

The study is part of the Finnish Twin Study on Ageing (FITSA), which investigates the role of genetic and environmental factors in the development of functional disadvantages. The study involved 386 twin sisters aged 63-76. Leukocyte telomere length was determined by quantitative polymerase chain reaction at the beginning of the study in the year 2000. Isometric knee extensor strength was measured by dynamometer and leg extensor power with the Nottingham Leg Extensor Power Rig at the beginning of the study and after the three year follow-up. The data was analyzed using the Pearson correlation coefficient, linear regression analysis, polynomial regression analysis, repeated measures analysis of variance and T-test for estimate the bias in the drop-out analysis.

There was no association between leukocyte telomere length and lower extremity muscle strength ( $p=0.274$ ) and power ( $p=0.622$ ). Strength and power did not change significantly during the three-year follow-up ( $p>0.050$ ). Telomere length and time also showed no interaction with lower- extremities muscle strength ( $p=0.100$ ) or power ( $p=0.588$ ).

The results of this study do not support the hypothesis that leukocyte telomere length would be an age-related biological mechanism explaining the decrease in muscle strength and power in lower extremities. Further studies with telomere analysis in longitudinal study setups and larger study samples are needed to confirm or refute these findings. It is also possible that telomeres may have tissue specific associations with muscle strength and functional performance and therefore determining telomere length from muscle satellite cells in future studies might be useful. The measurement accuracy of telomere length and the available measurement methods should also be critically evaluated.

Key words: telomere, muscle strength, twin study, aged

# SISÄLLYS

## TIIVISTELMÄ

1 JOHDANTO.....	1
2 TELOMEERIT IKÄÄNTYMISEN BIOLOGISINA MARKKEREINA.....	3
2.1 Telomeerien rakenne ja toiminta.....	4
2.2 Telomeerit ikääntymisen ennustajina.....	8
3 IKÄÄNTYMISEN VAIKUTUKSET ALARAAJOJEN LIHASVOIMAAN JA VOIMANTUOTTOTEHOON.....	12
3.1 Ikääntymismuutokset hermolihaskudoksessa.....	13
3.2 Ikääntymismuutokset lihaskudoksessa.....	14
3.3 Ikääntymismuutokset eri lihassolutyypeissä.....	15
3.4 Ikääntymisen vaikutukset alaraajojen lihasvoimaan.....	16
3.5 Ikääntymisen vaikutukset voimantuottoon.....	18
4 TELOMEERIEN PITUUDEN YHTEYS IKÄÄNTYMISSÄ MUUTOKSIIN JA LIHASVOIMAAN IKÄÄNTYESSÄ.....	21
4.1 Telomeerien pituuden yhteys lihasvoimaan vaikuttaviin tekijöihin ikääntyessä ..	21
4.2 Telomeerien pituuden yhteys lihasvoimaan ikääntyessä.....	22
5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET.....	24
6 TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT.....	25
6.1 Tutkimusaineisto.....	25
6.2 Muuttujat ja mittarit.....	26
6.2.1 Veren leukosyyttien telomeerien pituus.....	26
6.2.2 Polven maksimaalinen isometrinen ojennusvoima.....	26
6.2.3 Alaraajojen ojentajien voimantuotto.....	27
6.2.4 Taustamuuttujat.....	28
6.3 Tilastolliset menetelmät.....	29

7 TULOKSET .....	31
7.1 Telomeerien pituuden yhteys alaraajojen lihasvoimaan.....	32
7.2 Telomeerien pituuden yhteys polven ojentajan voimantuottoon.....	33
7.3 Telomeerien pituus alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottoon ennustajana kolmen vuoden seurannassa .....	34
8 POHDINTA.....	37
LÄHTEET .....	42

## 1 JOHDANTO

Väestön ikääntyminen on maailmanlaajuinen ilmiö ja 60 vuotta täyttäneiden henkilöiden määrän on ennustettu olevan yli kaksi miljardia vuoteen 2050 mennessä (UNFPA 2012). Ikääntymistutkimuksen tärkeänä haasteena onkin viime aikoina pidetty niiden biologisten tekijöiden määrittämistä, jotka vaikuttavat ikääntymisen myötä tapahtuvaan fyysiseen ja kognitiiviseen heikkenemiseen (den Ouden ym. 2011; Blazer ym. 2015). Väestön ikääntymisellä on merkittäviä sosiaalisia ja taloudellisia vaikutuksia paitsi yksilöön itseensä myös hänen perheeseensä ja koko yhteiskuntaan (UNFPA 2012). Tämän vuoksi toimintakyvyn heikkenemiseen sekä toiminnanrajoitusten syntyyn johtavien fysiologisten ja etiologisten tekijöiden tuntemus on tärkeää paitsi tehokkaiden toimintakyvyn ongelmia ennaltaehkäisevien toimien kehittämiseksi myös ikääntyneen henkilön hyvän terveyden, terveydenhuollon ja hyvinvoinnin takaamiseksi (den Ouden ym. 2011; UNFPA 2012; Blazer ym. 2015).

Telomeerit ovat deoksiribonukleiinihappo- eli DNA-rakenteita, jotka suojaavat aitotumallisten solujen kromosomien päitä ja mahdollistavat solun toiminnallisen DNA:n täydellisen kopioitumisen uuteen soluun (Blackburn 1990; Aubert & Lansdorp 2008; Oeseburg ym. 2010; Kupiec 2014; Blackburn ym. 2015). Telomeerit toimivat solun ”biologisena kellona” lyhentyen jokaisen solunjakautumisen myötä, kunnes ne eivät enää kykene suojaamaan perintöainesta, mikä johtaa lopulta solukuolemaan (Bekaert ym. 2005; Aubert & Lansdorp 2008; Oeseburg ym. 2010; Kupiec 2014). Telomeerien pituutta pidetään hyvänä ihmisen biologista ikääntymistä kuvaavana markkerina sekä ikääntymiseen liittyvien sairauksien ja kuolleisuuden ennustajana (Bekaert ym. 2005; Blackburn ym. 2015; Opresko & Shay 2017).

Lihasmassa vähenee ja lihasvoima heikkenee ikääntymisen myötä (Grimby 1995; Porter ym. 1995; Luff 1998). Alaraajojen lihasvoiman on havaittu olevan yhteydessä ikääntyneiden henkilöiden kaatumisiin (Moreland ym. 2004; Liu & Latham 2009), liikkumisvaikeuksiin (Visser ym. 2005) ja päivittäisistä toiminnoista selviytymiseen (Kuo ym. 2006). Lihasten

voimantuottotehon eli kyvyn tuottaa mahdollisimman paljon voimaa nopeasti (Bean ym. 2002; Cormie ym. 2011a) on todettu laskevan ikääntyessä nopeammin kuin lihaksen voiman (Skelton ym. 1994; Metter ym. 1997) ja siten voimantuottotehoa pidetään jopa lihasvoimaa parempana toiminnanvajakausien ennustajana ikääntyneillä henkilöillä (Bean ym. 2003).

Vaikka alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottotehon merkitys pystyasennon hallinnan ylläpitämisessä (Moreland ym. 2004; Gillespie ym. 2009; Liu & Latham 2009) ja toiminnanrajoitteiden ennustajana (Bean ym. 2003; Visser ym. 2005; Kuo ym. 2006) tunnetaan, on telomeerien pituuden yhteyttä alaraajojen lihasvoimaan ja voimantuottotehoon tutkittu vielä hyvin vähän (Loprinzi & Loenneke 2016). Loprinzi ja Loenneke (2016) julkaisivat tiettävästi aiheesta ensimmäisen ja ainoan tutkimuksen, jonka perusteella he totesivat isokineettisen polven ojennusvoiman olevan yhteydessä veren leukosyyttien telomeerien pituuteen, mikä voisi heidän mukaansa selittää alaraajojen lihasvoiman yhteyttä ikääntyvien henkilöiden sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen.

Tämän pro gradu -tutkielman tarkoituksena onkin selvittää, onko veren leukosyyttien telomeerien pituudella yhteyttä alaraajojen lihasvoimaan ja voimantuottotehoon ikääntyneillä 63–76-vuotiailla naisilla ja selittävätkö ikä, painoindeksi, sairastavuus ja fyysinen aktiivisuus tätä yhteyttä. Lisäksi tutkitaan, ennustaako veren leukosyyttien telomeerien pituus alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottotehon heikentymistä ikääntyneillä naisilla kolmen vuoden seurannassa.

## 2 TELOMEERIT IKÄÄNTYMISEN BIOLOGISINA MARKKEREINA

Telomeerit ovat aitotumallisten eli eukaryoottisolujen kromosomien päissä olevia perintöainesta suojaavia DNA-rakenteita (Blackburn 1990; Aubert & Lansdorp 2008; Oeseburg ym. 2010; Kupiec 2014; Blackburn ym. 2015) (kuva 1). Telomeerien lyhentymisen on todettu liittyvän solun ikääntymiseen ja siten biologiseen ikääntymiseen sekä useisiin ikääntymisen myötä yleistyviin sairauksiin kuten syöpään, sydän- ja verisuonisairauksiin, nivelrikkoon, osteoporoosiin, diabetekseen, Alzheimerin tautiin ja keuhkosairauksiin (Bekaert ym. 2005; Aubert & Lansdorp 2008; Oeseburg ym. 2010; Mather ym. 2011; Sanders & Newman 2013; Albrecht ym. 2014; Blackburn ym. 2015; Opresko & Shay 2017). Vaikka joidenkin tutkimusten mukaan telomeerien pituuden yhteyttä kuolleisuuteen ei ole kyetty osoittamaan (Njajou ym. 2009; Strandberg ym. 2011; Svensson ym. 2014), useimmissa tutkimuksissa lyhyempien telomeerien on havaittu lisäävän riskiä kokonaiskuolleisuuteen (Ehrlenbach ym. 2009; Rode ym. 2015) sekä sairauksiin liittyvään kuolleisuuteen (Cawthon ym. 2003; Fitzpatrick ym. 2007).



KUVA 1. Fluoresenssi in situ -hybridisaatio (FISH) menetelmällä värjättyjä metafasisvaiheen kromosomeja. Telomeerit näkyvät vaaleina alueina kromosomien päissä (National Institutes of Health (NIH) on Foter.com / CC BY-NC).

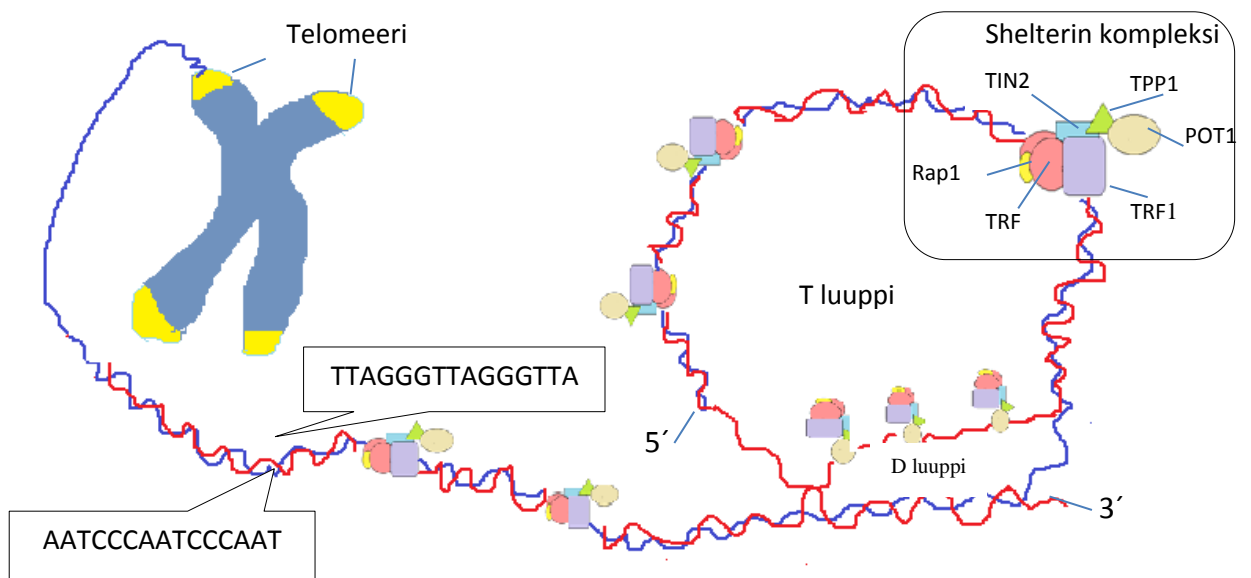


Telomeerien pituutta voidaan pitää biologisena muuttujana, johon vaikuttavat sekä geneettinen perimä että solun replikaatiivinen historia ja erilaisille ympäristötekijöiden vaikutuksille altistuminen (Oeseburg ym. 2010). Telomeerien pituus vaihtelee jo syntyessä eri yksilöiden, eri kudosten ja jopa eri kromosomien välillä (Takubo ym. 2002; Oeseburg ym. 2010). Telomeerien pituudesta yli seitsemänkymmentä prosenttia selittyykin geneettisellä perimällä (Slagboom ym. 1994; Aviv 2012). Telomeerien lyhenemistä kiihdyttävät monet tekijät, kuten miessukupuoli, oksidatiivinen stressi eli epätasapaino solujen hapetuspelkistystilassa, koholla oleva insuliini, ylipaino ja tupakointi, psyykinen stressi sekä liian vähäinen D-vitamiinin saanti (Bekaert ym. 2005; Valdes ym. 2005; Aubert & Lansdorp 2008; Mather ym. 2011; Sanders & Newman 2013; Blackburn ym. 2015). Lisäksi telomeerien toimintahäiriöt ja mutaatiot lyhentävät telomeerien pituutta (Aubert & Lansdorp 2008; Blackburn ym. 2015; Opresko & Shay 2017). Toisaalta elimistön nopeasti jakautuvissa soluissa, kuten kantasoluissa, solut pyrkivät itse korjaamaan ja ehkäisemään telomeerien kulumista erityisen telomeraasi-entsyymin avulla (Aubert & Lansdorp 2008; Oeseburg ym. 2010; Blackburn ym. 2015).

## 2.1 Telomeerien rakenne ja toiminta

*Telomeerin DNA-rakenne.* Nisäkkäiden telomeerit koostuvat toistuvista, lyhyistä DNA-jaksoista (5'-TTAGGG-3') ja proteiineista (Blackburn 1990; 2001; Aubert & Lansdorp 2008; Blackburn ym. 2015) (kuva 2). Telomeerirakenteelle on ominaista, että kaksoisjuosteen 3'pää on guanosini (G) voittoinen ilman sytosiinia (C), mikä vuoksi juosteita kutsutaan myös G- ja C-juosteiksi (Blackburn 1990; Palm & de Lange 2008). 3'pään juosteen loppu ei ole myöskään tarkkaan määritelty, kun taas ihmisellä kromosomien 5'pään juoste päättyy lähes aina ATC-sekvenssiin (Palm & de Lange 2008; Diotti & Loayza 2011). Telomeerin G-klusteripitoisesta rakenteesta johtuen telomeeri on kemiallisesti altis hapetusvaurioille ja siten itse herkkä genomitasolla tapahtuville muutoksille sekä vaurioille (Petersen ym. 1998). Telomeeria suojaavat proteiinirakenteet voivat myös heikentää tai jopa estää DNA:n korjausprosesseja (Palm & de Lange 2008).

Kaksijuosteisen TTAGGG- toistojakson pituus ihmisellä on noin 2–20 nukleotidia, jonka jälkeen G-juoste jatkuu yksijuosteisena 50–500 nukleotidista koostuvana jälkijuosteena (Aubert & Lansdorp 2008; Palm & de Lange 2008). Jälkijuosteen tarkkaa syntymekanismia ei tunneta (Palm & de Lange 2008; Diotti & Loayza 2011) mutta on osoitettu, ettei se olisi telomeeraasin tuottamaa (Hemann & Greider 1999; Yuan ym. 1999). Solusyklin ei-mitoottisessa vaiheessa jälkijuoste kääntyy ja tunkeutuu kaksoisjuosteen läpi muodostaen siten telomeerin loppuosaan kaksi sisäkkäistä silmukkaa; päätesilmukan eli T-luupin ja siihen kuuluvan D-luupin (Aubert & Lansdorp 2008; Palm & de Lange 2008; Oeseburg ym. 2010) (kuva 2). D-luuppi muodostuu, kun kääntynyt jälkijuoste alkaa muodostaa emäspareja C-juosteen kanssa päätesilmukan risteyskohdassa (Palm & de Lange 2008). Päätesilmukka sitoo kromosomin päätä ja sen on myös päätelty suojaavan telomeerin jälkijuostetta DNA-vaurioiden korjausmekanismeilta (Palm & de Lange 2008; Oeseburg ym. 2010).



KUVA 2. Telomeerin DNA-rakenne, siihen liittyvät proteiinit ja T- sekä D-luuppi (Mukailtu Kovacic ym. 2011; Vannier ym. 2012)

Peräkkäisten toistojaksojen pituus vaihtelee yksittäisten kromosomien välillä riippuen kudostyyppistä, henkilön iästä ja solun DNA:n replikoitumishistoriasta (Aubert & Lansdorp 2008). Ihmisillä telomeerien pituus kromosomin päässä on tyypillisesti 0.5- 15 kiloemäsparia (kilo base: kb) (Aubert & Lansdorp 2008; Oeseburg ym. 2010), jossa yksi kiloemäspari vastaa yhtä tuhannen nukleotidin pituista DNA-jaksoa (CSC 2017).

*Shelterin kompleksi.* Telomeeriin kiinnittyneet TIRF1- ja TIRF2 -proteiinikompleksit muodostavat niin sanotun Shelterin kompleksin, jonka tehtävänä on suojata päätesilmukkaa sekä välittää telomeerien ja geenien välisiä signaaleja ja säädellä siten telomeerin pituutta (Blackburn 2001; de Lange 2005; Palm & de Lange 2008; Diotti & Loayza 2011) (kuva 2). Proteiinikompleksit koostuvat nukleoproteiineista POT1-, RAP1-, TIN2-, ja TPP1 (Aubert & Lansdorp 2008; de Lange 2005; Palm & de Lange 2008; Diotti & Loayza 2011; Kupiec 2014; Blackburn ym. 2015). Ne osallistuvat telomeerien toiminnan säätelyyn ja DNA-vaurioiden korjaamiseen (de Lange 2005; Palm & de Lange 2008; Diotti & Loayza 2011). Proteiinikompleksit TIRF1 ja TIRF2 kykenevät liittymään ainoastaan kaksijuosteiseen DNA:han, kun taas nukleoproteiini POT1 kykenee kiinnittymään suoraan myös yksijuosteiseen DNA:han ja sen oletetaan olevan tärkeä tekijä D-luopin muodostumisessa (Blackburn 2001; Oeseburg ym. 2010).

Lisäksi tunnetaan joukko muita telomeeriin liittyneitä nukleoproteiineja, joiden oletetaan toimivan apuproteiineina esimerkiksi päätesilmukan muodostamisessa sekä rekombinaatioiden korjaamisessa (Blackburn 2001; de Lange 2005; Palm & de Lange 2008). Rekombinaatioilla tarkoitetaan telomeerin DNA:n uudelleen järjestäytymisen tai sisartelomeeriin liittymisen seurauksena telomeerirakenteeseen syntyneitä uusia ominaisuusyhdistelmiä (de Lange 2005; Palm & de Lange 2008). Muutokset proteiinien ekspressiossa eli ilmentymisessä ja proteiinien mutaatiot voivat johtaa erilaisiin häiriöihin, kuten kasvaimiin ja ennenaikaiseen ikääntymiseen (de Lange 2005; Aubert & Lansdorp 2008; Palm & de Lange 2008; Diotti & Loayza 2011; Blackburn ym. 2015).

*Replikatiivinen vanheneminen.* Kromosomi lyhenee telomeeripäästään DNA-replikaatiossa eli DNA:n kahdetumisessa, kun DNA-polymeraasi ei kykene monistamaan täysin DNA-

juosteen 3'-päästä ja syntyy RNA-alukkeen mittainen nukleotidien vajaumus (Oeseburg ym. 2010; Cesare & Reddel 2010; Kupiec 2014; Blackburn ym. 2015). Telomeerien tehtävänä onkin suojata toiminnallista DNA:ta ja mahdollistaa sen täydellinen replikaatio (Palm & de Lange 2008; Oeseburg ym. 2010; Kupiec 2014; Blackburn ym. 2015). Lisäksi ne vakauttavat kromosomeja, tekevät ne vastustuskykyisiksi hajottavia entsyymejä vastaan sekä estävät kromosomeja fuusioitumasta eli sulautumasta toisiinsa (Blackburn 2001; Aubert & Lansdorp 2008; Palm & de Lange 2008; Oeseburg ym. 2010; Diotti & Loayza 2011; Kupiec 2014).

Solu kykenee jakautumaan noin viisikymmentä kertaa ennen kuin telomeerien pituus saavuttaa solunjakautumisen myötä kriittisen, niin sanotun Hayflickin rajan (Hayflick 1979; Bekaert ym. 2005; Oeseburg ym. 2010). Kun telomeeri on lyhentynyt liikaa, nukleoproteiinit eivät voi enää kiinnittyä siihen, jolloin päätesilmukan rakenne hajoaa eikä se enää kykene suojaamaan kromosomin päätä (Oeseburg ym. 2010). Hayflickin rajan saavutettuaan solun toiminnot heikentyvät tai se ei enää kykene jakautumaan, joka johtaa lopulta solujen jakautumista säätelevien geenien määräämään ohjelmoituun solukuolemaan eli apoptoosiin (Hayflick 1979; Bekaert ym. 2005). Edellä kuvattua telomeerin lyhenemisestä johtuvaa solun vanhenemista kutsutaan replikaatiiviseksi vanhenemiseksi (Hayflick 1979; Bekaert ym. 2005; Palm & de Lange 2008; Oeseburg ym. 2010).

*Telomeraasi.* Telomeerien kulumista vastaan soluissa toimii telomeraasi-entsyymi, joka ylläpitää telomeerien pituutta rakentaen lisää 3' telomeeripään DNA-juostetta RNA-mallin mukaan (Blackburn 2001; Aubert & Lansdorp 2008; Palm & de Lange 2008; Oeseburg ym. 2010; Blackburn ym. 2015). Kantasolut ja suurin osa syöpäsoluista ovat kuolemattomia, eikä niiden telomeeripituus lyhene aktiivisen telomeraasin ansiosta (Oeseburg ym. 2010; Blackburn ym. 2015). Myös nopeasti jakautuvien solujen kuten lymfosyyttien ja ihon keratinosyyttien telomeraasiaktiivisuus on suuri (Oeseburg ym. 2010). Sen sijaan somaattisissa soluissa, kuten esimerkiksi fibroblasteissa, telomeraasiaktiivisuus on hyvin vähäistä (Oeseburg ym. 2010; Blackburn ym. 2015) ja niiden telomeeripituus lyhenee noin 30–100 emäsparia yhtä replikoitumisjaksoa kohden (Bekaert ym. 2005; Wang ym. 2007).

Telomeraasi on ribonukleoproteiini-entsyymi, joka koostuu kahdesta telomeraasi-käänteis-transkriptaasista (hTERT), kahdesta telomeraasi-RNA:sta (hTR tai hTERC) ja kahdesta dyskeriinistä (DKC1), jotka ovat ribonukleoproteiineja (Wong & Collins 2003; Aubert & Lansdorp 2008; Oeseburg ym. 2010). Käänteistranskriptaasi (hTERT) tunnistaa DNA-juosteen 3'päässä olevan 3'OH-ryhmän ja pidentää telomeerin DNA:ta telomeraasi-RNA:n (hTERC) mallin mukaisesti (Wong & Collins 2003; Opresko & Shay 2017). Dyskeriini puolestaan huolehtii telomeraasi-RNA:n asianmukaisesta kokoonpanosta ja oikeasta kohdentamisesta (Wong & Collins 2006; Aubert & Lansdorp 2008). Telomeraasi-entsyymin ilmentymistä aktivoivat proto-onkogeeni c-Myc sekä estrogeeni ja sen toimintaa hillitsevät proteiinit Rb ja p21 (Kyo ym. 1999; Aubert & Lansdorp 2008). Mutaatiot telomeraasi-entsyymin rakenteissa (hTERT, hTERC ja DKC1) johtavat virheisiin telomeraasi-aktiivisuudessa, mikä heikentää solun kykyä pidentää ja ylläpitää telomeerien pituutta (Wong & Collins 2003; Aubert & Lansdorp 2008).

Pidetään todennäköisenä, että Shelterin kompleksin muodostamat proteiinit säätelevät T-luupin rakennetta ja solun telomeraasiaktiivisuutta (Blackburn 2001; Aubert & Lansdorp 2008). On esitetty, että kääntyneeseen jälkijuosteeseen kiinnittyneet POT1- TPP1- ja Ku-proteiini yhdessä RAP1- ja TIN2 – proteiinien kanssa sulkevat T-luupin ja estävät telomeraasi-entsyymin toiminnan, kun telomeerin pituus on riittävä. Sen sijaan, kun telomeeripituus lyhenee, T-luoppi aukeaa ja telomeraasi-entsyymi pääsee monistamaan juosteen loppupäätä POT-1, TPP1- TIN2- proteiinien mahdollisesti kiihdyttäessä telomeeri-entsyymin aktiivisuutta (Blackburn 2001; Wang ym. 2007; Aubert & Lansdorp 2008).

## **2.2 Telomeerit ikääntymisen ennustajina**

Telomeerien lyheneminen kiihtyy ikääntymisen ja sairauksien myötä (Oeseburg ym. 2010; Sanders & Newman 2013), joten telomeeripituutta onkin pidetty hyvänä ikääntymisen ja sairauksien markkerina (Bekaert ym. 2005; Blackburn ym. 2015; Opresko & Shay 2017). Pidemmät telomeerit ovat yhteydessä myös pienempään kuolleisuusriskiin (Cawthon ym. 2003) ja kokonaiskuolleisuuteen (Ehrlenbach ym. 2009), kun taas lyhyempien telomeerien on havaittu lisäävän riskiä kuolla sydän- ja verisuonisairauksiin sekä infektioihin (Cawthon ym.

2003; Fitzpatrick ym. 2007). Toisaalta kaikissa tutkimuksissa telomeerien yhteyttä kuolleisuuteen ei ole kyetty osoittamaan (Njajou ym. 2009; Mather ym. 2011; Strandberg ym. 2011; Svensson ym. 2014). Erittäin pitkäikäisillä, mutta terveillä henkilöillä, telomeerien on todettu olevan pidemmät kuin samanikäisillä, enemmän sairastavilla henkilöillä (Terry ym. 2008). Telomeeripituus ei välttämättä olekaan hyvä markkeri ennustamaan ikääntyneen henkilön elinikää, mutta se voi olla hyvä osoitin kertomaan terveestä ikääntymisestä (Njajou ym. 2009; Mather ym. 2011).

Iäkkäämpien henkilöiden, joilla on todettu yksi tai useampi sairaus, telomeerien lyhenemisnopeus on suurempi kuin nuoremmilla ja terveemmällä henkilöillä (Rizvi ym. 2014), mikä osoittaa, että ikääntyminen ja siihen liittyvät sairaudet voivat vaikuttaa telomeeripituuteen itsenäisesti, tai niillä voi olla yhteisvaikutuksia toisiinsa (Aubert & Lansdorp 2008; Mather ym. 2011; Muzumdar & Atzmon 2012, 4; Rizvi ym. 2014). Esimerkiksi oksidatiivinen stressi ja krooninen matala-asteinen tulehdus, jotka vaikuttavat paitsi ikääntymiseen liittyvien sairauksien syntyyn, (Aubert & Lansdorp 2008; Kupiec 2014; Blackburn ym. 2015), kiihdyttävät myös telomeerien kulumista (Kupiec 2014; Rizvi ym. 2014; Blackburn ym. 2015). Lisäksi monet elämäntapoihin liittyvät tekijät, kuten tupakointi ja ylipaino, lisäävät oksidatiivista stressiä sekä elimistön tulehdustilaa ja vaikuttavat siten telomeeripituuteen (Valdes ym. 2005). Telomeeripituuden voidaan siten ajatella ilmentävän oksidatiivisen stressin, elimistön matala-asteisen kroonisen tulehduksen ja jatkuvan solun jakautumisen vaikutuksia (Rizvi ym. 2014).

Ihmisillä telomeerien pituutta mitataan yleensä veren leukosyyteistä niiden suhteellisen helpon saatavuuden ja käsittelyn vuoksi (Oeseburg ym. 2010; Sanders & Newman 2013). Ihmisen veren leukosyyttien telomeerien pituus on noin 10 500 kiloemäsparia (kb) ja ne lyhenevät keskimäärin 33 kiloemäsparia (kb) vuodessa solujen jakautuessa (Nakagawa ym. 2004). Leukosyyttien telomeerien pituus vaihtelee kuitenkin yksilöittäin (Oeseburg ym. 2010) ja erityisen suuret erot kehittyvät ensimmäisten elinvuosien aikana (Rufer ym. 1999). Ihmisen syntyessä leukosyyttien telomeeripituudessa ei ole sukupuolien välisiä eroja (Okuda ym. 2002). Myöhemmin aikuisuudessa leukosyyttien telomeerit ovat naisilla pidemmät kuin miehillä (Benetos ym. 2001; Nawrot ym. 2004), mitä on selitetty estrogeenihormonin

telomeeria suojaavalla ja telomeraasia kiihdyttävällä vaikutuksella (Kyo ym. 1999; Aviv ym. 2005).

Leukosyyttien käyttöä erityisesti ikääntymistutkimuksissa on perusteltu niiden merkityksellä osana immuunipuolustusta, koska ikääntymiseen liittyvien sairauksien, kuten sydän- ja verisuonisairauksien, diabeteksen ja mahdollisesti dementian taustalla on osoitettu vaikuttavan elimistön krooninen matala-asteinen tulehduksellinen tila (Oeseburg ym. 2010; Blackburn ym. 2015). Toisaalta samasta syystä leukosyyttien käyttöä telomeeripituuden määrittelyssä on myös kritisoitu, sillä veren leukosyyttien telomeerien pituuden voidaan ajatella mittaavan elimistön immuunijärjestelmän aktiivisuustasoa, jolloin leukosyyttien telomeeripituuden on väitetty selittävän enemmän elimistön matala-asteista tulehdustilaa kuin ikääntymistä (Oeseburg ym. 2010; Mather ym. 2011; Sanders & Newman 2013).

On myös esitetty, etteivät veren leukosyyttien telomeerit välttämättä korvaa tutkimuksissa muiden kudosten telomeereja (Hornsby 2006; Longo 2009; Mather ym. 2011; Sanders & Newman 2013; Sillanpää ym. 2017), sillä telomeerien lyheneminen on erilaista eri kudoksissa sekä eri solujen kesken samassa kudoksessa (Hornsby 2006; Calado & Young 2009). Esimerkiksi Alwayn ym. (2014) mukaan aikuisten lihassoluja pidetään monitumaisina jälkimitoottisina soluina, joiden ei katsota jakautuvan ja siten kuluttavan telomeereja. Niiden ajatellaankin kuvaavan enemmän perinnöllistä telomeeripituutta. Luurankolihakset sisältävät kuitenkin myös lepovaiheessa olevia, satelliittisoluiksi kutsuttuja lihaksen kantasoluja, jotka voivat palata solusykliin solujen lisääntymisen aloittamiseksi. Satelliittisolut ovat välttämättömiä lihasten uudistumiselle ja lihasten koon kasvulle (Alway ym. 2014). Kronologisen iän ja luurankolihasten satelliittisolujen telomeerien välillä on merkittävä käänteinen yhteys (Wernig ym. 2005), joten satelliittisolujen telomeeripituus voi olla paremmin yhteydessä esimerkiksi lihasmassaan ja sitä kautta fyysiseen toimintakykyyn kuin veren leukosyyttien telomeerit (Sillanpää ym. 2017).

Vaikka telomeerien pituuden yhteyden tiedetään liittyvän vahvasti solujen ikääntymiseen, sekä ikääntymisen myötä kehittyvien sairauksien kehittymiseen ja ilmentymiseen (Aubert & Lansdorp 2008; Rizvi ym. 2014), sen asema ikääntymisen biologisena markkerina ei ole

kuitenkaan kiistaton (Aubert & Lansdorp 2008; Mather ym. 2011; Rizvi ym. 2014). Useimmissa tutkimuksissa telomeeripituuteen on saattanut vaikuttaa yhtäaikaaisesti sekä ikä että krooniset sairaudet, ja telomeerien pituuden yhteydestä normaaliin ikääntymiseen tarvitaankin lisää tutkimusta (Aubert & Lansdorp 2008; Mather ym. 2011). Toisaalta, koska tieto ikääntymisprosessista on vielä puutteellista, voi olla vaikea erottaa normaalia ikääntymistä ikääntymiseen liittyvistä sairauksista ja mitata niitä itsenäisesti (Butler ym. 2004; Karasik ym. 2005). Myös telomeerien pituudessa on suurta yksilöllistä vaihtelua ja tieto telomeerien pituudesta eri kudoksissa on hyvin rajallista (Aubert & Lansdorp 2008, Mather ym. 2011; Rizvi ym. 2014). Pitkittäisasetelmien avulla saataisiin tarkempaa tietoa telomeerien kokonaiskulumisesta ikääntymisen myötä yksilön tietyn hetkisen telomeeripituuden määrittämisen sijaan (Bekaert ym. 2005; Der ym. 2012). Vähäisen pitkittäistutkimuksen vuoksi telomeeripituuden ja ikääntymisen sekä siihen liittyvien mekanismien syy-seuraussuhteita ei ole voitukaan varmuudella osoittaa, joten tutkimusta telomeeripituuden vaihtelusta erilaisten sairauksien ja ikääntymisen ennustajana tarvitaan vielä lisää (Aubert & Lansdorp 2008; Oeseburgh ym. 2010; Mather ym. 2011; Rizvi ym. 2014).



### **3 IKÄÄNTYMISEN VAIKUTUKSET ALARAAJOJEN LIHASVOIMAAN JA VOIMANTUOTTOTEHOON**

Alaraajojen lihasvoiman ja alaraajojen voimantuottotehon heikentyessä ikääntyessä ongelmat ylläpitää tasapainoa sekä vaikeudet selviytyä päivittäisistä toiminnoista lisääntyvät (Bean ym. 2003; Moreland ym. 2004; Visser ym. 2005; Kuo ym. 2006; Liu & Latham 2009). Ongelmat, jotka ilmenevät vaikeuksina suoriutua erilaisista alaraajojen lihasvoimaa ja voimantuottotehoa vaativista tehtävistä, kuten tuolista ylös noususta, kävelystä ja pystyasennon ylläpitämisestä seisten, ennustavat hyvin ikääntyneiden henkilöiden toiminnanrajoitusten syntymistä, laitoshoidon tarvetta ja kuolleisuutta (Bean ym. 2002; Lamoureux ym. 2002; Bean ym. 2003).

Lihaskudokseen vaikuttavia tekijöitä ovat esimerkiksi sukupuoli (Grimby 1995; Doherty 2001; Macaluso & De Vito 2004), geeniperimä (Tiainen ym. 2007) ja hormonaaliset tekijät (Baumgartner ym. 1999; Van den Beld ym. 2000; Iannuzzi-Sucich ym. 2002; Messier ym. 2011) sekä ravitsemus (Roubenoff 2001; Iannuzzi-Sucich ym. 2002; Vandervoort 2002; Fragala ym. 2015). Myös antropometriset mitat ovat yksi tärkeimmistä lihasvoimaan vaikuttavista tekijöistä, ja usein kookkaammilla, ja erityisesti painavammilla henkilöillä lihasvoima on parempi verrattuna kooltaan pienempiin henkilöihin (Rantanen ym. 2000, Era ym. 1994 mukaan).

Ikääntymisen myötä tapahtuvat laadulliset ja määrälliset muutokset hermolihasjärjestelmässä sekä lihaskudoksessa selittävät pääosin lihasvoiman heikkenemistä ikääntyessä (Porter ym. 1995; Doherty 2003; Fragala ym. 2015). Ikääntyessä ja sairauksien myötä myös fyysinen aktiivisuus vähenee, mikä johtaa lihasten käyttämättömyydestä johtuvaan lihasten surkastumiseen eli atrofiaan ja lihasvoiman laskuun (Rantanen ym. 1997; Luff 1998; Roubenoff 2001; Bauman ym. 2016).

### 3.1 Ikääntymismuutokset hermolihasjärjestelmässä

Ikääntymisen myötä yleistyvällä sarkopenialla eli lihaskadolla tarkoitetaan tilannetta, jossa lihasmassa ja voima vähenevät asteittain, lihaskudoksen sisäisen rasvan määrä lisääntyy sekä lihaskudoksen toiminnalliset ominaisuudet, kuten voimantuottokapasiteetti, maksimaalinen lyhenemisnopeus ja yleinen supistusnopeus heikkenevät ilman, että taustalla vaikuttaisi varsinaisesti mikään tilanteen aiheuttava sairaus (Doherty 2003; Abellan van Kan 2009; Fragala 2015; Nikolaou 2016). Sarkopenia aiheuttaa suurempia toimintakyvyn haittoja ja lisää riskiä toiminnanvajausten syntyyn ikääntyessä erityisesti naisilla, koska heillä on lähtökohtaisesti vähemmän lihasmassaa ja heikompi lihasvoima mutta pidempi elinikä kuin miehillä (Roubenoff & Hughes 2000; Doherty 2001; 2003).

Ikääntymiseen liittyvä lihasvoiman lasku selittyy suurelta osin lihasmassan vähentymisellä, lihasten poikkipinta-alan pienentymisellä (Grimby 1995; Porter ym. 1995; Doherty 2001), motoristen yksiköiden vähentymisellä (Vandervoort 2002) ja lihassolujen supistuskyvyn heikentymisellä (Erim ym. 1999; Choi 2016). Hermolihasjärjestelmän toiminnalla on suuri vaikutus lihaksen voimaan ja voimantuottoon sekä liikkeiden koordinointiin (Luff 1998; Fragala ym. 2015; Piasecki ym. 2016). Ikääntyessä tapahtuu muutoksia lihassoluja hermottavissa motoneuroneissa, lihassoluja ja motoneuroneita yhdistävissä hermolihhasliitoksissa sekä motorisissa yksiköissä, joilla tarkoitetaan kaikkia tietyn motoneuronin hermottavia lihassoluja (Luff 1998; Piasecki ym. 2016).

Ikääntyessä hermosolujen halkaisija pienenee, hermo-yhteydet hidastuvat ja hermolihhasliitoksessa tapahtuu rappeutumista, mikä voi vaikuttaa lihassolun kykyyn säädellä kalsiumin vapautumista lihassupistuksessa (Luff 1998; Erim ym. 1999; Fragala ym. 2015). Myös motoristen yksiköiden määrä vähenee ja jäljelle jäävien yksiköiden koko kasvaa (Porter ym. 1995; Luff 1998; Piasecki ym. 2016). On arvioitu, että noin 70-vuotiaalla, terveellä ikääntyneellä henkilöllä motoristen yksiköiden määrä on vähentynyt 40 prosentilla, ja jäljelle jääneiden yksiköiden koko on kasvanut puolella, mikä lisää lihassolujen tiheyttä, monimutkaistaa hermolihhasjärjestelmän toimintoja sekä epävakauttaa hermolihhasliitoksen toimintaa (Piasecki ym. 2016). Yksittäiset ikääntymismuutoksista selvinneet lihassolut voivat

kuitenkin kompensoida motoristen yksiköiden kokonaismäärän vähenemistä ylläpitämällä lihassolujen kokoa, voimantuottoa ja yksittäisen lihassolun laatua (Frontera ym. 2008).

### **3.2 Ikääntymismuutokset lihaskudoksessa**

Lihasmassan vähenemistä on pidetty lihasvoiman alenemisen merkittävämpänä syynä ikääntyessä (Grimby 1995; Porter ym. 1995; Roubenoff 2001). Lihasmassa vähenee erityisesti vartalon distaaliosista ja enemmän alaraajoista kuin yläraajoista (Luff 1998). Lihasmassa vähenee noin 3-8 prosenttia vuosikymmenessä 30 ikävuoden jälkeen (Fragala ym. 2015). Aikuisen miehen luurankolihasmassa on noin puolet koko kehon painosta ja lähestyttäessä 80 ikävuotta luurankolihasmassa on pudonnut noin neljäsosaan koko kehon painosta (Lee ym. 2001). Luurankolihasmassan kokonaispoikkipinta-ala pienenee noin 40 prosenttia jo 20–40 ikävuoden välillä (Doherty 2001) ja ikääntyneiden henkilöiden nelipäisen reisilihasmassan poikkipinta-ala on todettu olevan noin 25–35 prosenttia pienemmän kuin nuorempien verrokkien (Porter ym. 1995).

Ikääntyessä lihaksen ei-supistuvan kudoksen, kuten rasva- ja sidekudoksen määrä kasvaa molemmilla sukupuolilla, mikä voi vaikuttaa lihaksen supistumisominaisuuksiin (Porter ym. 1995; Doherty 2001; Visser ym. 2005). Lisääntyneen rasva- ja sidekudoksen vuoksi supistuvan lihaskudoksen väheneminen saattaa olla kuitenkin suurempaa kuin lihaksen kokonaisvolyymin ja poikkipinta-alan väheneminen (Porter ym. 1995). Toisaalta lihasvoiman väheneminen on ikääntyessä jatkuvaa supistuvan lihaskudoksen määrän vähenemistä ja lihaksen poikkipinta-alasta huolimatta (Goodpaster ym. 2001; 2006). Havainto viittaisi siihen, että lihaksen laadulla, eli esimerkiksi sen aineenvaihduntaominaisuuksilla, kyvyllä supistua ja johtaa sähköä, olisi suurempi merkitys lihasvoiman suhteen kuin lihaskudoksen määrällä (Roubenoff 2001; Goodpaster ym. 2006; Fragala ym. 2015).

Miehillä on yleisesti huomattavasti enemmän lihaskudosta kuin naisilla (Janssen ym. 2000; Doherty 2001). Ero miesten ja naisten lihaskudoksen määrässä on suurempi yläraajoissa kuin alaraajoissa mutta lihaskudossa vähenee ikääntyessä enemmän alaraajoista molemmilla sukupuolilla (Janssen ym. 2000). Vaikka lihaskudoksen väheneminen ikääntyessä on

merkittävää sukupuolesta riippumatta, miesten raajojen kokonaislihassmassa vähenee ikääntymisen myötä naisia enemmän, kun se on suhteutettu ikään, pituuteen ja painoon (Gallagher ym. 1997, Janssen ym. 2000). Syy miesten suurempaan kokonaislihassmassan vähenemiseen on epäselvä, mutta sen on epäilty liittyvän hormonaalisiin tekijöihin, kuten kasvuhormonin, insuliinin kaltaisen kasvuhormonin ja androgeenien erittymisen heikentymiseen ikääntyessä (Janssen ym. 2000). Esimerkiksi testosteronihormonilla on anabolisia vaikutuksia lihakseen (Iannuzzi-Sucich ym. 2002) ja veren vapaan testosteronipitoisuuden pienentyminen ennustaa vahvasti lihassmassan määrän vähentymistä ikääntyessä varsinkin miehillä (Baumgartner ym. 1999). Toisaalta miehillä testosteronipitoisuus ja lihassmassa vähenevät ikääntyessä tasaisemmin (Roubenoff & Hughes 2000; Iannuzzi-Sucich ym. 2002), kun taas naisilla estrogeenihormonin väheneminen vaihdevuosina aiheuttaa kehon rasvamäärän nousua (Baumgartner ym. 1999) ja lihassmassan nopeaa vähenemistä vaihdevuosien yhteydessä (Messier ym. 2011).

### **3.3 Ikääntymismuutokset eri lihassolutyypeissä**

Ikääntymiseen liittyvän lihassmassan ja voiman väheneminen johtuu solutasolla tapahtuvista useista syistä (Fragala ym. 2015). Ikääntyessä sekä hitaiden, tyyppin I että nopeiden, tyyppin II, lihassolujen määrä vähenee ja lisäksi tyyppin II lihassolujen koko pienenee (Callahan ym. 1985; Grimby 1995; Porter ym. 1995; Luff 1998). Callahanin ym. (1985) mukaan miehillä näyttäisi olevan ikääntyessä vähemmän II tyyppin lihassoluja yksittäisessä lihassyssä mutta suurempi lihassyyn poikkipinta-ala. Sen sijaan naisilla lihassolujen koko on pienentynyt läpi lihassyyn poikkipinta-alueen (Callahan ym. 1985). Ikääntyneillä miehillä myös yksittäiset I tyyppin ja nopeasti supistuvat, mutta kohtalaisen hyvin väsymistä kestävät IIA tyyppin lihassolut, ovat vahvempia kuin ikääntyneillä naisilla (Frontera ym. 2000b; Pette & Staron 2000). Nuoremmilla henkilöillä erityyppiset lihassolut sijoittuvat yleensä erilleen lihaksessa, mutta neuraalisten muutosten johdosta ne pyrkivät kasautumaan yhteen ikääntyessä (Luff 1998; Fragala ym. 2015).

Ikääntymismuutosten vaikutusten ilmentymistä ensisijaisesti II tyyppin lihassoluissa on selitetty keskus- ja ääreishermoston rappeutumisella, muuttuneilla kilpirauhasen erittämällä

tyroksiinihormonipitoisuuksilla ja fyysisen aktiivisuuden heikentymisellä ikääntyessä (Pette & Staron 2000). On esimerkiksi ajateltu, että motoristen yksiköiden supistusjärjestyksen määrääminä hitaampien ja hitaammin väsyvien tyypin I lihassolujen käyttöaste on korkeampi ikääntyessä, kun taas II tyypin solut ja niistä erityisesti nopeaa, nykivää liikettä tuottavat sekä nopeasti väsyvät IIB tyypin solut, atrofoituvat asteittain käyttämättömyyden seurauksena (Luff 1998). Kirkeby & Garbarsch (2000) ovat lisäksi havainneet, että ikääntymismuutokset lihassoluissa voivat ilmentyä eri tavoin eri lihaksissa. Esimerkiksi uloimman reisilihaksen II tyypin lihassolujen määrä paitsi vähenee ja lihassolujen koko pienenee sekä muuttaa muotoaan, kun taas leuan ulomman puremalihaksen lihassolut säilyttävät pyöreän muotonsa ja ainoastaan pienenevät kooltaan (Kirkeby & Garbarsch 2000).

Ikääntyessä myös lihasten satelliittisolujen toiminta heikkenee solujen reagoidessa niiden ympäristöolosuhteiden vaihteluun ikääntymisen myötä lisääntyvän oksidatiivisen stressin ja muiden, vielä osin tuntemattomien tekijöiden seurauksena (Alway ym. 2014). Lisäksi proteiinisynteesi heikkenee ikääntyessä, millä on vaikutusta lihaksen hapetuskykyyn ja mitokondrioiden toimintoihin (Rooyackers 1996) sekä lihasmassan vähenemiseen ja lihasten supistuskkyyn (Balagobal ym. 1997). Lihassolujen supistusnopeuden hidastuminen liittyy hitaissa I tyypin lihassoluissa lähinnä myosiiniproteiinin (Höök ym. 1999) ja tyypin II lihassoluissa sarkoplasmisen solulimakalvoston toiminnan muutoksiin (Larsson & Salviati 1989). Callahan ym. (1985) ovat todenneet myös mitokondrioiden koon pienentyvän ikääntyessä, millä on käänteisiä ja suorita vaikutuksia sekä yksittäisen lihassyyn isometriseen jännitykseen että myosiini-aktiinisiltojen toimintaan. Ikävaikutukset näkyvät erityisesti naisilla. Vaikka koko lihaksen tasolla tapahtuvat ikääntymismuutokset ovat samansuuntaisia molemmilla sukupuolilla, voivat pienet solunsisäiset erot naisten ja miesten välillä vaikuttaa sukupuolten välisiin eroihin lihastoiminnassa ikääntyessä (Callahan ym. 1985).

### **3.4 Ikääntymisen vaikutukset alaraajojen lihasvoimaan**

Komin (2011) mukaan lihastyön tavat voidaan jakaa dynaamiseen lihastyöhön, johon kuuluu sekä konsentrisen että eksentrisen lihastyö, ja isometriseen lihastyöhön. Konsentrisen lihastyön aikana lihas lyhenee supistuessaan, kun taas eksentrisessä lihastyössä lihas pitenee

supistuksen aikana. Isometrisen eli staattisen lihassupistuksen aikana lihaksessa tapahtuu sisäistä uudelleenjärjestelyä, mutta lihaksen ulkoinen pituus ei muutu (Komi 2011, 6-7).

Maksimaalista lihasvoimaa eli maksimaalista lihaksen supistusvoimaa (Skelton ym. 1994; Herzog 2000, 24) voidaan mitata dynaamisesti, isometrisesti tai isokineettisesti (Lord ym. 1992; Macaluso & De Vito 2004). Lihaksen tuottama voima riippuu lihaksen pituudesta ja nivelkulmasta (Komi 2011, 8-10). Lordin ym. mukaan (1992) dynaamisessa lihasvoimamittauksessa nivelkulma muuttuu mittauksen aikana ja isokineettisessä mittauksessa nivelkulman muutoksen nopeus on vakioitu. Sen sijaan isometrisessä mittauksessa, jota käytetään useimmiten maksimivoimaa määriteltäessä, ennalta määritelty nivelkulma pysyy muuttumattomana mittauksen aikana (Lord ym. 1992). Maksimaalinen supistusvoima on suurimmillaan eksentrisen supistuksen aikana ja pienimmillään konsentrisessa lihassupistuksessa isometrisessä lihassupistuksessa tuotetun voiman suuruuden asettuessa edellä mainittujen voimien puoliväliin (Komi 2011, 6-7). Maksimivoimaa tuottaessa lihaksen voiman tuottamiseen kuluva aika eli voimantuottoaika on suhteellisen pitkä (Herzog 2000, 24–25, 27; Komi 2011, 7-8).

Alaraajojen lihasvoima heikkenee huomattavasti ikääntymisen myötä (Skelton ym. 1994; Porter ym. 1995; Lauretani ym. 2003). Maksimaalinen voimantuottokapasiteetti on huipussaan noin 20–30 -vuotiaana, jonka jälkeen lihasvoima alkaa hiljalleen laskea (Luff 1998, Lauretani ym. 2003). 50–60 -vuotiaalla henkilöllä lihasvoima alenee jo noin 12–15 prosenttia ja voiman väheneminen kiihtyy ikääntymisen edetessä (Lindle ym. 1997; Luff 1998). 70-vuotiaana henkilön polven ojentajien lihasvoima on enää keskimäärin 60 prosenttia 20–30 vuotiaan henkilön vastaavasta lihasvoimasta (Skelton ym. 1994; Luff 1998, Lauretani ym. 2003) ja 80 ikävuoden jälkeen lihasvoiman menetys kiihtyy entisestään (Lauretani ym. 2003; Doherty 2003; Garcia ym. 2011). Dohertyn (2001) mukaan 70–80 -vuotiaan henkilön lihasvoiman väheneminen ei saisi ylittää 10 prosentin raja-arvoa ikävuosikymmentä kohden, jotta lihasvoima olisi riittävä päivittäisistä toiminnoista selviytymiselle. Lihasvoiman väheneminen raja-arvonkaan puitteissa ei kuitenkaan turvaa lihasvoiman riittävyyttä enää siinä tapauksessa, jos henkilö sairastuu tai lihastyötä vaativat toiminnot ovat normaalia vaativampia (Doherty 2001).

Ikääntymismuutokset alaraajojen lihasvoimassa ovat samansuuntaiset molemmilla sukupuolilla (Skelton ym. 1994; Porter ym. 1995; Häkkinen ym. 1998; Lauretani ym. 2003; Macaluso & De Vito 2004), mutta voiman laskun haitalliset vaikutukset toimintakykyyn korostuvat erityisesti naisilla (Porter ym. 1995; De Vito ym. 1997; Doherty 2001; Lauretani ym. 2003). Naisilla on lähtökohtaisesti pienempi lihasten poikkipinta-ala ja heikompi lihasvoima kaikissa ikäryhmissä miehiin verrattuna (Grimby 1995; Doherty 2001; Macaluso & De Vito 2004). Naisilla lihasvoima laskee rajusti vaihdevuosien jälkeen (Doherty 2001) ja miehillä lihasvoiman lasku näyttää noudattavan testosteronitason asteittaista vähenemistä (Van den Beld ym. 2000; Iannuzzi-Sucich ym. 2002).

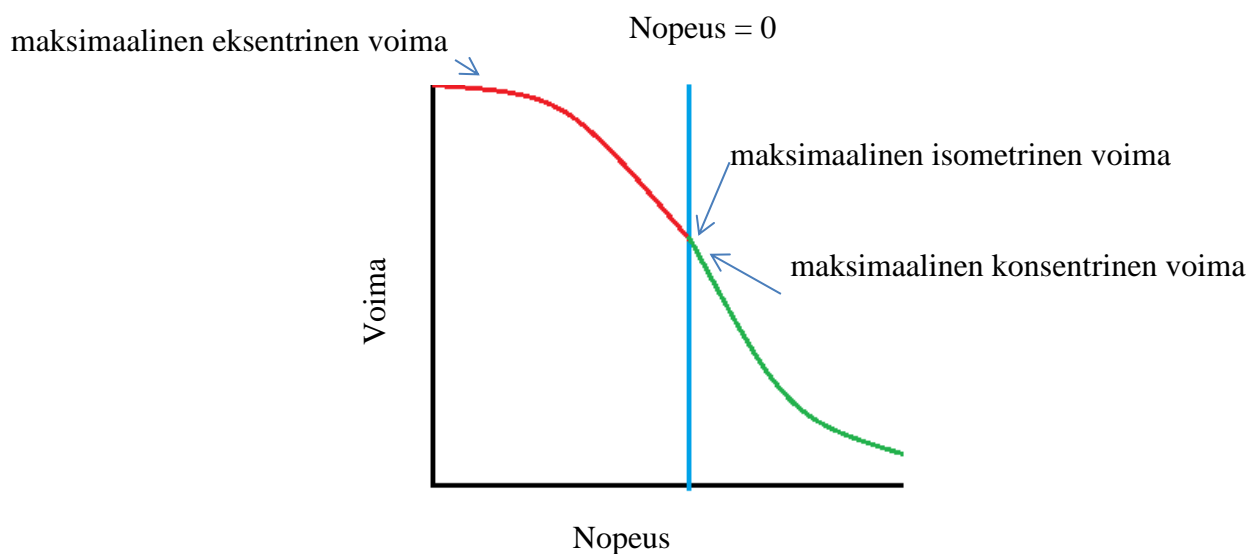
Eksentrisen voima heikkenee vähemmän sekä miehillä että naisilla verrattuna konsentriseen tai isometriseen voimaan (Porter ym. 1995). Sen on arveltu johtuvan siitä, että sidekudoksen lisääntyminen ja kollageenin ristiliitosten verkkoutuminen ikääntyessä voivat parantaa lihaksen elastisten osien suorituskykyä ja eksentristä voimantuottoa (Lindle ym. 1997). Lisäksi hormonaaliset tekijät saattavat vaikuttaa myosiini-aktiinisiltojen toimintaan enemmän isometrisissä toiminnoissa tai toiminnoissa, joissa lihas supistuessaan lyhenee kuin lihaksen pitenemistä vaativissa tehtävissä (Porter ym. 1995). Lindlen ym. (1997) mukaan ikä vaikuttaa vähemmän naisten polven ojentajien eksentriseen huippuvääntömomenttiin, minkä he totesivat johtuvan siitä, että naiset kykenevät paremmin säilyttämään lihasten laadun eksentrisessä työssä. Lisäksi heidän mukaansa ikääntyneillä naisilla vaikutti olevan parempi kapasiteetti elastisen energian varastoinniseksi ja hyödyntämiseksi verrattuna samanikäisiin miehiin (Lindle ym. 1997).

### **3.5 Ikääntymisen vaikutukset voimantuottoon**

Matemaattisesti ilmaistuna voimantuotto on voiman ja lihassupistukseen kuluvan ajan tulo (Herzog 2000, 24, Komi 2011, 12). Lihasten voimantuottoholla tarkoitetaan siis kykyä tuottaa mahdollisimman paljon lihasvoimaa mahdollisimman nopeasti (Kraemer & Newton 2000; Cormie ym. 2011a). Suuri voimantuotto edellyttää paitsi hyvää lihasvoimaa (Kraemer & Newton 2000; Cormie ym. 2011a; 2011b) myös lihassoluilta kykyä supistua

mahdollisimman nopeasti lihastyön aikana (Kraemer & Newton 2000; Cormie ym. 2011a) eli lyhyttä voimantuottoaikaa (Herzog 2000, 25, 27; Komi 2011, 10–11).

Lihaksen voima-nopeussuhteen mukaisesti lihas supistuu nopeammin kevyellä kuormalla ja lihaksen supistusnopeuden kasvaessa lihaksen voimantuotto kasvaa eksentrisessä lihastyössä mutta alenee konsentrisessä lihastyössä (Herzog 2000, 25; Kraemer & Newton 2000; Cormie ym. 2011a; Komi 2011, 10–11) (kuva 3). Suurin voimantuottoteho on liikkeissä, jotka sisältävät sekä eksentrisen että konsentrisen lihastyövaiheen, jolloin voimantuotossa hyödynnetään niin sanottua venymislyhenemissyklusta ja lihakseen varastoitunutta elastista energiaa aktiivisen lihaksen ensin venyessä ja sitten supistuessa (Kraemer & Newton 2000; Cormie ym. 2011a; 2011b; Komi 2011, 13).



KUVA 3. Voima-nopeus käyrä (Mukailtu Kenney ym. 2012)



Koska lihasten voimantuottoteho ilmentää liikenopeutta (Pojednic ym. 2012), alaraajojen lihasten voimantuottotehoa voidaan mitata hyödyntämällä ulkoista kuormaa, kuten kehon omaa painoa, esimerkiksi testaamalla istumasta seisomaan nousua, vertikaalihyppyä tai portaalle nousua (Forte & Macaluso 2008; Pojednic ym. 2012; Strollo ym. 2015). Näillä liikkeillä voidaan arvioida päivittäisiin toimintoihin tarvittavaa voimantuottoa (Strollo ym. 2015).

Alaraajojen voimantuottoteho alenee ikääntyessä jo ennen lihasvoimaa (Skelton ym. 1994; Metter ym. 1997; Lauretani ym. 2003) ja yli 65-vuotiailla sen vuosittainen aleneminen on 1-4 prosenttia suurempaa kuin lihasvoiman (Skelton ym. 1994; Lauretani 2003; Macaluso & De Vito 2004, Garcia ym. 2011). Voimantuottotehon merkitys ikääntyvän liikkumiskyvylle on suurempi kuin lihasvoiman (Bean ym. 2003). Voimantuottoteho on yhteydessä tavalliseen ja maksimaaliseen kävelynopeuteen (Rantanen & Avela 1997; Bean ym. 2002; 2003) sekä erilaisiin fyysisiin toimintoihin kuten portaiden nousunopeuteen, tuolista ylös nousuun ja alaraajojen lihasvoiman suorituskykyä mittaavan lyhyen fyysisen suorituskyvyn (The Short Physical Performance Battery: SPPB) testistön osa-alueisiin (Bean ym. 2002; 2003). Voimantuottotehon heikentyminen johtaa vakaviin toiminnallisiin haittoihin ikääntyneen henkilön arkielämässä (Bean ym. 2003; Garcia ym. 2011). Avustusta porraskävelyssä, tuolilta ylös nousussa tai kävelyssä tarvitsevien ikääntyneiden henkilöiden alaraajojen voimantuottoteho on 42–54 prosenttia heikompi kuin kyseisistä toiminnoista itsenäisesti suoriutuneilla henkilöillä (Macaluso & De Vito 2004, Bassey ym. 1992 mukaan).

Alentunut voimantuottoteho voi selittää liikkumisvaikeuksien esiintymistä erityisesti naisilla (Rantanen & Avela 1997). Naisten pidemmästä eliniästä ja sairastavuudesta johtuen naisten lihasvoiman maksimitasot voivat vähentyä elämän jälkipuoliskolla lähelle päivittäisistä toiminnoista selviytymisen vähimmäistasoa (Skelton ym. 1994; Doherty 2003). Ikääntyvien naisten lihasmassaa ja lihasvoimaa voidaan lisätä estrogeenikorvaushoidolla ja vastusharjoittelulla (Messier ym. 2011). Naisten lihasvoiman ja voimantuottotehon heikentymistä ikääntyessä pidetään kuitenkin edelleen merkittävänä ongelmana, johon tulisi kohdistaa tutkimusta tehokkaiden lihasvoimaa ja voimantuottotehoa ylläpitävien interventioiden kehittämiseksi sekä riskiryhmien kartoittamiseksi (Skelton ym. 1994; Doherty 2003; Macaluso & de Vito 2004, Garcia ym. 2011).

## **4 TELOMEERIEN PITUUDEN YHTEYS IKÄÄNTYMISMUUTOKSIIN JA LIHASVOIMAAN IKÄÄNTYESSÄ**

Koska telomeerien pituuteen vaikuttaa sekä geneettisiä että ei-geneettisiä tekijöitä (Buxton ym. 2014; Blackburn ym. 2015; Opresko & Shay 2017), on tutkimustieto telomeerien yhteydestä ikääntymisprosessiin vielä osin epäselvää (Longo 2009; Oeseburg ym. 2010; Mather ym. 2011; Sanders & Newman 2013; Blackburn ym. 2015) ja tulokset ristiriitaisia. Useissa tutkimuksissa telomeerien pituudella on todettu olevan yhteyttä esimerkiksi ikääntyneiden henkilöiden kognitiiviseen toimintakykyyn (Grodstein ym. 2008; Valdes ym. 2010; Hägg ym. 2017), käden puristusvoimaan (Woo ym. 2014), verenpaineeseen (Insel ym. 2012), kävelynopeuteen (Lee ym. 2013), kehon koostumukseen (Tzanetakou ym 2012; Meyer ym. 2016; Sillanpää ym. 2017), painoindeksiin (Müezzinler ym. 2014; Sillanpää ym. 2017) ja fyysiseen aktiivisuuteen (Sillanpää ym. 2016; Shadyab ym. 2017). Toisaalta monien tutkimusten mukaan yhteyttä näiden muuttujien välillä ei ole kyetty osoittamaan tai se on ollut vain vähäinen (Mather ym. 2010a; Mather ym. 2010b; Devore ym. 2011; Tzanetakou ym 2012; Insel ym. 2012; Gardner ym. 2013; Harris ym. 2016). Jatkossa pitkittäistutkimukset, jossa mahdolliset sekoittavat tekijät, kuten kronologinen ikä ja sukupuoli olisi kontrolloitu tarkemmin, voisivatkin selventää telomeerien pituuden ja ikääntymiseen liittyvän toimintakyvyn sekä fysiologisten toimintojen muutosten yhteyttä (Tzanetakou ym. 2012; Müezzinler ym. 2014; Meyer ym. 2016).

### **4.1 Telomeerien pituuden yhteys lihasvoimaan vaikuttaviin tekijöihin ikääntyessä**

*Telomeerien pituuden yhteys kehonkoostumukseen.* Lyhyet telomeerit on yhdistetty kehon painoindeksin nousemiseen, elimistön tavallista suurempaan rasvamäärään, kasvaneeseen vyötärö-lantio suhteeseen sekä ylimääräisen viskeraalisen rasvan lisääntymiseen (Tzanetakou ym. 2012). Yhtä lailla Müezzinler ym. (2014) havaitsivat meta-analyysissään, että aikuisten henkilöiden telomeerien pituuden ja kehon painoindeksin välillä on biologisesti uskottava käänteinen yhteys. Tosin tutkimustulosten välillä oli jonkin verran vaihtelua ja pitkittäistutkimusten määrä aiheesta oli erittäin rajallinen (Müezzinler ym. 2014). Lyhyiden telomeerien on havaittu olevan yhteydessä myös alhaisempaan kehon rasvattomaan massaan,

erityisesti alaraajoissa, ikääntyneillä miehillä ja naisilla (Meyer ym. 2016). Sillanpää ym. (2017) puolestaan havaitsivat, että veren leukosyyttien telomeerien pituus oli yhteydessä pienempään rasvaprosenttiin ja vähäisempään rasvan määrään reidessä ikääntyneillä hormonikorvaushoitoa saaneilla naiskaksosilla. Sen sijaan pidempi luurankoliuksen vähimmäistelomeeripituus, jonka on ajateltu ilmentävän hyvin satelliittisolujen telomeeripituutta, havaittiin olevan yhteydessä suurempaan rasvattoman massan määrään ja suurempaan reisilihaksen poikkipinta-alaan samalla tutkimusjoukolla (Sillanpää ym. 2017).

*Telomeerien yhteys fyysiseen aktiivisuuteen ja fyysiseen toimintakykyyn.* Veren leukosyyttien pitkien telomeerien havaittiin liittyvän korkeampaan fyysiseen aktiivisuuteen 11 vuoden seurannassa ja voivan niin ollen toimia ikääntymiseen liittyvien toiminnanvajauksien ennustajina (Sillanpää ym. 2016). Shadyab ym. (2017) totesivat samoin veren leukosyyttien pitkien telomeerien olevan yhteydessä korkeampaan fyysiseen vapaa-ajan aktiivisuuteen, korkeampaan itse raportoituun kohtalaiseen ja rasittavaan fyysiseen aktiivisuuteen sekä nopeampaan kävelynopeuteen. Lee ym. (2013) puolestaan totesivat pidempien veren leukosyyttien telomeerien korreloivan positiivisesti kävelynopeuden kanssa, josta he päättelivät, että telomeerien pituudella voi olla merkittävä rooli yleisen terveydentilan ylläpysymisessä.

#### **4.2 Telomeerien pituuden yhteys lihasvoimaan ikääntyessä**

Telomeerien pituuden yhteyttä fyysiseen suorituskyykyyn on tutkittu objektiivisilla mittareilla vain vähän ja esimerkiksi telomeerien pituuden yhteydestä puristusvoimaan ei ole juurikaan näyttöä (Gardner ym. 2013). Gardner ym. (2013) havaitsivatkin veren leukosyyttien telomeerien pituudella olevan vain heikko yhteys käden puristusvoimaan lähtömittauksessa kohorttitutkimuksessaan. Sen sijaan Woo ym. (2014) totesivat veren leukosyyttien pitkien telomeerien olevan yhteydessä hitaampaan käden puristusvoiman heikkenemiseen ikääntyneillä miehillä ja naisilla.

Leukosyyttien yhteyttä alaraajojen lihasvoimaan on tutkittu todennäköisesti vain yhdessä tutkimuksessa. Loprinzi & Loenneke (2016) totesivat veren leukosyyttien telomeerien

pituuden olevan yhteydessä maksimaalisen isokineettisen polven ojennusvoimaan ja siten selittävän alaraajojen lihasvoiman yhteyttä ikääntyvien henkilöiden sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen. Leukosyyttien telomeerien pituus ilmaistiin kvartaaleina, jossa ensimmäinen kvartaali sisälsi pienimmät arvot neljännen eli korkeimman kvartaaliryhmän toimiessa referenssiryhmänä. Selittävinä muuttujina käytettiin ikää, sukupuolta, kehon painoindeksiä, sairastavuutta diabeteksen ja sydän- ja verisuonitautien osalta, verenpainetta, tupakointia ja itse ilmoitettua fyysistä aktiivisuutta. Tulosten perusteella jokainen 50 newtonin voiman lisäys alaraajojen lihasvoimassa pienensi yhdeksän prosenttia tutkittavien riskiä kuulua ensimmäiseen telomeerikvartaaliin ja kahdeksan prosenttia toiseen telomeerikvartaaliin. Myös kronologinen ikä oli yhteydessä telomeerien pituuteen, mutta itseraportoidulla kohtuullisella tai voimakkaalla fyysisellä aktiivisuudella ei havaittu olevan yhteyttä telomeerien pituuteen. Tutkijat muistuttavat kuitenkin, ettei veren leukosyyttien telomeerien kudostyyppi vastaa lihaskudosta, mikä saattaa vaikuttaa tulokseen. Tutkijoiden mukaan telomeerien välillisestä yhteydestä lihasvoimaan ja monisairastavuuteen tarvitaankin lisää erityisesti pitkittäistutkimusta. Jatkotutkimuksissa tulisi selvittää esimerkiksi oksidatiivisen stressin yhteyttä lihasvoimaan ja telomeerien pituuteen, sekä kontrolloida myös muita mahdollisia yhteyttä sekoittavia tekijöitä kuten aerobista kuntoa (Loprinzi & Loenneke 2016).

## 5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, onko veren leukosyyttien telomeerien pituudella yhteyttä alaraajojen lihasvoimaan ja voimantuottoon ikääntyneillä naisilla, ja tutkia, selittävätkö ikä, painoindeksi, sairastavuus ja fyysinen aktiivisuus tätä yhteyttä. Lisäksi tutkitaan, ennustaako veren leukosyyttien telomeerien pituus alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottoon heikentymistä ikääntyneillä naisilla kolmen vuoden seurannassa.

Tutkimuskysymykset ovat:

1. Onko veren leukosyyttien telomeerien pituus yhteydessä alaraajojen lihasvoimaan ja voimantuottoon?
2. Selittävätkö ikä, painoindeksi, sairastavuus ja fyysinen aktiivisuus tutkittavaa yhteyttä?
3. Ennustaako veren leukosyyttien telomeerien pituus alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottoon heikentymistä kolmen vuoden seurannassa?

## 6 TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

### 6.1 Tutkimusaineisto

Tutkimuksen aineisto on osa suomalaista Finnish Twin Study on Ageing -tutkimusta (FITSA), jossa tutkitaan geneettisten ja ympäristötekijöiden merkitystä toiminnanvajojauksien syntyyn ikääntyneillä, tutkimuksen aloitusaikaan 63–76-vuotiailla naiskaksosilla (Pajala ym. 2004; Tiainen ym. 2004; 2005; Kaprio 2006). Tutkimukseen osallistujat rekrytoitiin Suomen kaksoskohorttitutkimuksesta (The Finnish Twin Cohort), joka sisältää kaikki ennen vuotta 1958 syntyneet samaa sukupuolta edustavat kaksosparit, joista molemmat olivat elossa tutkimuksen alkaessa vuonna 1975 (Kaprio & Koskenvuo 2002; Pajala ym. 2004; Tiainen ym. 2004; 2005; Kaprio 2006). Kaksosparien tsygoottisuus määriteltiin perustutkimuksessa vuonna 1975 validoidulla kyselylomakkeella ja se vahvistettiin FITSA- tutkimuksessa laskimoverestä uutetusta DNA:sta (Tiainen ym. 2004; 2005).

Elokuussa vuonna 2000 elossa oli 1 260 vuonna 1975 Suomen kaksoskohorttitutkimukseen osallistunutta 63–76-vuotiasta naiskaksosparia (Kaprio & Koskenvuo 2002; Pajala ym. 2004; Tiainen ym. 2004; 2005). Kutsu FITSA – tutkimukseen lähetettiin 414 naiskaksosparille (828 henkilölle), joista tutkimukseen osallistui 103 monotsygoottista (MZ) eli samanmunaista ja 114 ditsygoottista (DZ) eli erimunaista naiskaksosparia (434 henkilöä) (Kaprio & Koskenvuo 2002; Tiainen ym. 2004; 2005; Kaprio 2006). Sisäänottokriteereinä oli, että molemmat sisaruksista olivat halukkaita osallistumaan tutkimukseen ja kykenivät matkustamaan laboratoriomittauksiin Jyväskylän yliopiston Liikunta ja terveys – laboratorioon (Kaprio & Koskenvuo 2002; Pajala ym. 2004; Tiainen ym. 2004; 2005). Vuonna 2003 tehtiin seurantamittauksiin osallistui 313 henkilöä (145 monotsygoottista henkilöä ja 168 ditsygoottista henkilöä) kaikista alkumittaukseen osallistuneista 434 henkilöstä (Kaprio 2006; Tiainen ym. 2009). Keski-Suomen sairaanhoitopiirin eettinen toimikunta oli hyväksynyt tutkimusprotokollan, ja ennen laboratoriomittauksia tutkittavat saivat tietoa tutkimuksesta sekä allekirjoittivat kirjallisen suostumuslomakkeen. (Tiainen ym. 2004; 2005; 2007).

Tutkimuksen kulku ja tiedot osallistujista on raportoitu tarkemmin Pajalan ym. (2004) sekä Tiaisen ym. (2004; 2005; 2009) artikkeleissa.

Tässä tutkimuksessa tutkittavia käsitellään yksilöinä. Veren leukosyyttien telomeerien pituuden analyysi puuttui tai se oli epäonnistunut 48 henkilöltä alkumittauksessa, joten lopullisen tutkimusjoukon koko oli siten 386 henkilöä (Sillanpää ym. 2016).

## **6.2 Muuttujat ja mittarit**

### **6.2.1 Veren leukosyyttien telomeerien pituus**

Tutkimuksessa määriteltiin veren leukosyyttien suhteellinen telomeeripituus telomeerien ja yhden kopion geenin suhteen (T/S-suhde) avulla (Cawthon 2002). Veren leukosyyttien telomeerien suhteellinen pituus määriteltiin ääreisverestä uutetusta DNA:sta kvantitatiivisella reaaliaikaisella polymeraasiketjureaktiolla (qPCR) (Cawthon 2002) Aholan ym. (2012) kuvaaman protokollan mukaisesti. qPCR-reaktio suoritettiin telomeerisekvenssispesifisillä alukkeilla ja yksikopioisena referenssigeeninä käytettiin  $\beta$ -hemoglobiinia (Sillanpää ym. (2016; 2017). Jokainen PCR-levy sisälsi DNA-laimennussarjan (0,5, 1,0, 2,0, 5,0, 10, 20, ja 30 ng), jota käytettiin standardikäyrän luomiseen ja kunkin näytteen kvantifoimiseksi. Näytteet ja vakioidut laimennukset analysoitiin kolmena kappaleena (triplikaatteina). Sekä telomeeri- että  $\beta$ -hemoglobiinireaktiot suoritettiin CFX384 Real-time PCR-detektointijärjestelmällä (Bio-Rad, Hercules, CA). Laadunvalvonnan varmistamiseksi ja yhden kopion geenin suhteen (T/S-suhde) määrittämiseksi käytettiin Bio-Rad CFX Manager v.1.1 ohjelmistoa. Jokainen qPCR-levy sisälsi viisi normaalia näytettä ja kontrollinäytteenä yhden lyhyen telomeerin pituuden. Kontrollinäytteen avulla pyrittiin kontrolloimaan mahdollinen levyjen välinen hajonta (Sillanpää ym. 2016; 2017).

### **6.2.2 Polven maksimaalinen isometrinen ojennusvoima**

Tiaisen ym. (2005; 2007; 2009) mukaan polven maksimaalinen isometrinen ojennusvoima mitattiin istuma-asennossa ensin dominantin käden puoleisella alaraajalla tuoliin kytketyllä

säädettävällä dynamometrillä (Good Strength, Metitur, Palokka, Suomi), minkä jälkeen mittaus toistettiin toisella alaraajalla. Mittaus suoritettiin polvinivelen ollessa 60 ° asteen kulmassa nilkka kiinnitettynä hihnalla mittauslaitteeseen. Ennen varsinaista mittausta tutkittava sai harjoitella suoritusta tehden 2-3 toistoa submaksimaalisella teholla. Varsinainen mittaus sisälsi 3-5 maksimaalista suoritusta. Toistojen välillä oli minuutin mittainen lepotauko. Analyysissä käytettiin parasta mittaustulosta eli suurinta tutkittavan tuottamaa voimaa, jonka ohjelmisto (Good Strength, Metitur) ilmoitti newtoneina (N) (Tiainen ym. 2005; 2007; 2009). Polven isometrisen maksimaalisen ojennusvoiman tulos saatiin alkumittauksessa 369 henkilöltä ja seurantamittauksessa kolmen vuoden kuluttua 253 henkilöltä.

### **6.2.3 Alaraajojen ojentajien voimantuottoteho**

Alaraajojen ojentajien voimantuottotehoa mitattiin käyttäen Nottingham Leg Extensor Power Rig – laitetta (Basse & Short 1990; Tiainen ym. 2005; 2007; 2009). Mittaus suoritettiin selkäsuorana istuen ja käsivarret ristissä rinnan päällä. Suorittavan alaraajan jalkaterä oli työntö-pedaalin päällä toisen alaraajan ollessa vapaasti lattialla. Työntö-pedaali sijaitsi suoraan istuimen edessä, jolloin suoritettavan liikkeen suunta oli lähes horisontaalinen. Ensin mittaus suoritettiin dominantin käden puoleisella alaraajalla, jonka jälkeen mittaus toistettiin toisella alaraajalla. Testattavaa kehoitettiin työntämään pedaalia mahdollisimman kovaa ja niin nopeasti kuin mahdollista. Ennen varsinaista suoritusta tutkittavat saivat kokeilla suoritusta pari kertaa. Varsinainen mittaus toistettiin, kunnes suoritus ei enää parantunut, kuitenkin vähintään viisi kertaa. Suoritusten välinen lepoaika oli 30 sekuntia. Kunkin testattavan paras suoritus otettiin mukaan analyysiin. Tulokset ilmoitettiin watteina (W) the Leg Rig ohjelmiston mukaisesti (PC214E; University of Nottingham, Medical Faculty Workshops, Queen's Medical Centre, Nottingham, UK) (Tiainen ym. 2005; 2007; 2009). Alaraajojen ojentajien voimantuottotehon tulos kirjattiin alkumittauksessa 377 henkilöltä ja seurantamittauksessa kolmen vuoden kuluttua 250 henkilöltä.



#### 6.2.4 Taustamuuttujat

Tutkittavien pituus ja paino mitattiin laboratoriossa, joiden perusteella määriteltiin kunkin tutkittavan kehon painoindeksi (body mass index: BMI, kg/m<sup>2</sup>) (Pajala ym. 2004). Vaikka painoindeksin perusteella ei voida tehdä päätelmiä kehon koostumuksesta, se korreloi kehon rasvamassan määrän kanssa ja kertoo kehon koosta (Davison 2002; Nuttal 2015). Tässä tutkimuksessa henkilön koon vaikutus alaraajojen lihasvoimaan ja voimantuottotehoon pyrittiin huomioimaan myös muodostamalla alaraajojen lihasvoimasta ja voimantuottotehosta uudet muuttujat, joissa lihasvoima ja voimantuotto teho olivat suhteutettu henkilön painoon (N/kg ja W/kg). Koska siten muodostetuilla muuttujilla ei kuitenkaan havaittu olevan merkitystä tämän tutkimuksen tulosten kannalta, niitä ei käytetty varsinaisissa analyyseissa.

Tiedot terveydentilasta, tupakoinnista, lääkityksestä ja kroonisista sairauksista kerättiin kyselylomakkeilla, jotka perustuivat aikaisemmissa epidemiologisissa tutkimuksissa ja kaksostutkimuksissa käytettyihin kyselyihin (Pajalan ym. 2004; Kaprio 2006; Kaprio & Koskenvuo 2002). Kyselylomakkeessa listattuja sairauksia olivat sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta, verenpainetauti, keuhkotaudit, astma, multippeliskleroosi, Parkinsonin tauti, niveltulehdus, reumaniveltulehdus, fibromyalgia, kihti, kilpirauhasen vaja- tai liikatoiminta, diabetes ja syöpä. Ilmoitettujen tietojen oikeellisuus vahvistettiin lääkärintarkastuksessa. Kroonisten sairauksien lukumäärä vaihteli 0-8 välillä (Pajala ym. 2004). Tähän tutkimukseen sairastavuutta kuvaavaksi muuttujaksi muodostettiin jatkuvasta muuttujasta kolmiluokkainen muuttuja, jonka luokat olivat 1) ”terveet” (ei sairauksia), 2) ”kohtalaisesti sairastavat” (1-2 sairautta) ja 3) ”paljon sairastavat” (yli kaksi sairautta). Lisäksi tutkittavien kognitiivisia toimintoja arvioitiin MMSE-testillä (The Mini-Mental State Examination) (Folstein ym. 1975) ja masennusoireita CES-D mittarilla (The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) (Radloff 1977; Sillanpää 2016).

Tutkittavien fyysistä aktiivisuutta arvioitiin käyttämällä 7-luokkaisen Grimby-asteikon muunnettua versiota (Grimby ym. 2015) lähtötilanteessa ja kolmen vuoden seurannassa. Kyselyssä fyysisen aktiivisuuden luokat olivat: 1. passiivinen, 2. kevyt aktiivisuus 1-2 kertaa viikossa, 3. kevyt aktiivisuus useita kertoja viikossa, 4. kohtalainen aktiivisuus 1-2 kertaa

viikossa, 5. kohtalainen aktiivisuus useita kertoja viikossa, 6. korkea aktiivisuus useita kertoja viikossa ja 7. kilpaurheilua useita kertoja viikossa (Sillanpää ym. 2016). Luokittelu yhdistettiin edelleen kolmiportaiseksi asteikoksi, jolloin osallistujat luokiteltiin ”istuviksi” (luokat 1-2) ”kohtalaisen aktiivisiksi” (luokat 3-4) ja ”aktiivisiksi” (luokat 5-7) (Tiainen ym. 2004; Pajala ym. 2004).

### **6.3 Tilastolliset menetelmät**

Muuttujien normaalijakautuneisuutta tarkasteltiin Kolmogorovin-Smirnovin testillä ja histogrammeista jakauman vinouden perusteella, minkä jälkeen muuttujien välisiä yhteyksiä tarkasteltiin Pearsonin korrelaatiokertoimien avulla. Telomeerien pituuden yhteyttä polven isometriseen maksimaaliseen ojennusvoimaan sekä alaraajojen ojentajien voimantuottoon tutkittiin tarkemmin lineaarisella regressionanalyysillä. Telomeeripituutta, alaraajojen lihasvoimaa ja voimantuottoa tarkasteltiin mallissa jatkuvina muuttujina, mutta analyysia varten sairastavuus ja fyysinen aktiivisuus muuttujista muodostettiin kaksiluokkaiset dummy-muuttujat, joissa referenssiryhminä toimivat ”paljon sairastavat” ja ”aktiiviset”. Ikä toimi analyysissa kontrollimuuttujana sen korreloidessa sekä telomeeripituuden että alaraajojen lihasvoiman sekä voimantuottoon kanssa.

Kuvaajien ja aiemman kirjallisuuden perusteella pidettiin mahdollisena, että veren leukosyyttien telomeeripituuden ja alaraajojen lihasvoiman tai voimantuottoon yhteys voisi olla myös käyräviivainen. Mahdollinen käyräviivainen yhteys testattiin muodostamalla telomeerimuuttujasta toisen asteen polynomikomponentti ja lisäämällä se yhtenä muuttujana toisen asteen regressiomalliin.

Veren leukosyyttien telomeerien pituutta alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottoon heikentymisen ennustajana kolmen vuoden seurannassa tutkittiin toistettujen mittausten varianssianalyysillä. Telomeeripituus toimi analyysissa kovariaattina. Analyysistä jätettiin pois ne tutkittavat, joilta puuttui tulos joko alku- tai loppumittauksesta. Pitkittäisasetelman vuoksi tehtiin myös katoanalyysi riippumattomien otosten t-testillä, jonka avulla selvitettiin, poikkesivatko molempiin mittauksiin osallistuneet niistä, jotka olivat osallistuneet vain

alkumittaukseen. Aineiston tilastolliseen analyysiin käytettiin IBM SPSS Statistics 22-ohjelmaa. Tilastollisen merkitsevyyden rajaksi asetettiin  $p < 0.050$ .

## 7 TULOKSET

Taulukossa 1 on esitetty tutkittavien perustiedot tutkimuksen alussa. Alkumittauksiin osallistui 386 naista, joiden ikä vaihteli 63–76 vuoden välillä. Suurimmalla osalla tutkittavista oli ainakin yksi krooninen sairaus. Hieman alle kolmannes tutkittavista luokiteltiin fyysisesti passiivisiksi ja alle kymmenes ilmoitti tupakoivansa.

TAULUKKO 1. Tutkittavien perustiedot

<b>Muuttuja</b>			<b>ka</b>	<b>(kh)</b>
Telomeeripituus			0.90	(0.19)
Ikä (vuosia)			68.5	(3.4)
Paino (kg)			69.9	(12.0)
Pituus (cm)			158.5	(6.2)
BMI (kg/ m <sup>2</sup> )			27.9	(4.7)
Itse ilmoitettujen kroonisten sairauksien lukumäärä (n, %)			2.0	(1.5)
terveet (ei yhtään ilmoitettua sairautta)	54	(14.0)		
kohtalaisesti sairastavat (1-2 kroonista sairautta)	219	(56.7)		
paljon sairastavat (yli 2 kroonista sairautta)	113	(29.3)		
Reseptilääkkeiden lukumäärä			2.0	(2.0)
Fyysinen aktiivisuus (n, %)			2.3	(1.3)
istuvat	105	(27.0)		
kohtalaisen aktiiviset	197	(51.0)		
aktiiviset	84	(22.0)		
Tupakoi	31	(8.0)		
CES-D			10.5	(9.0)
MMSE			27.1	(2.2)

ka= keskiarvo, kh= keskihajonta, CES-D= The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, MMSE= - The Mini Mental State Examination

## 7.1 Telomeerien pituuden yhteys alaraajojen lihasvoimaan

Linearisella regressioanalyysillä selvitettiin, onko telomeeripituus yhteydessä alaraajojen lihasvoimaan ikääntyneillä naisilla ja selittävätkö ikä, painoindeksi, sairastavuus ja fyysinen aktiivisuus tätä yhteyttä. Mallit vakioitiin kronologisella iällä.

Taulukosta 2 selviää, ettei telomeeripituus korreloinut tilastollisesti merkitsevästi polven isometrisen maksimaalisen ojennusvoiman kanssa ( $p=0.103$ ) ja ettei telomeerien pituudella todettu olevan lineaarista yhteyttä alaraajojen lihasvoimaan ( $p=0.274$ ), kun malli oli vakioitu iällä (malli 1) (taulukko2). Telomeeripituus säilytettiin kuitenkin analyysissa, kun malliin lisättiin yksitellen muita selittäviä tekijöitä. Tulosten perusteella alaraajojen lihasvoimaan olivat yhteydessä ikä ( $p<0.001$ ) ja painoindeksi ( $p=0.003$ ), sairastavuus ( $p=0.002$ ) sekä fyysinen aktiivisuus ( $p=0.002$ ) siten, että lihasvoima oli parempi painoindeksiltään suuremmilla henkilöillä ja terveillä henkilöillä verrattuna kohtalaisesti ja paljon sairastaviin henkilöihin. Sen sijaan korkeampi ikä ja alhainen fyysisen aktiivisuuden taso olivat yhteydessä heikompaan lihasvoimaan (malli 2) (taulukko 2).

TAULUKKO 2. Polven isometrinen ojennusvoima telomeeripituuden sekä iän, painoindeksin, sairastavuuden ja fyysisen aktiivisuuden suhteen (korrelaatiot ja lineaarinen regressioanalyysi, mallit vakioitu iän suhteen)

Muuttuja	voima Malli 1				voima Malli 2			
	r	(p-arvo)	$\beta$	(p-arvo)	r	p-arvo	$\beta$	(p-arvo)
Telomeeripituus	.085	(.103)	.056	(.274)			.038	(.432)
Ikä	-.233	(.000)**	-.225	(.000)**			-.185	(.000)**
BMI					.097	(.061)	.147	(.003)**
Sairastavuus					-.243	(.000)**		
<i>Terveet</i>							.183	(.002)**
<i>Kohtalaisesti sairastavat</i>							.106	(.063)
Fyysinen aktiivisuus					-.278	(.000)**		
<i>Istuvat</i>							-.176	(.002)**
<i>Kohtalaisen aktiiviset</i>							.104	(.060)
<b>R<sup>2</sup> (p-arvo)</b>	<b>.052 (.000)**</b>				<b>.146 (.000)**</b>			
<b>F</b>	<b>(2,366)=11.111</b>				<b>(7,361)=10.001</b>			

r= Pearsonin korrelaatiokerroin, \* =  $p<0.050$ , \*\* =  $p<0.010$ ,  $\beta$ = standardoitu beta-kerroin, R<sup>2</sup> = mallin selitysaste, F= F-testi

## 7.2 Telomeerien pituuden yhteys polven ojentajan voimantuottoon

Lineaarista regressioanalyysia käytettiin myös selvittäessä onko telomeeripituus yhteydessä polven ojentajan voimantuottoon ikääntyneillä naisilla ja selittävätkö ikä, painoindeksi, sairastavuus ja fyysinen aktiivisuus tätä yhteyttä. Mallit vakioitiin kronologisella iällä.

Taulukosta 3 voidaan havaita, ettei telomeeripituus korreloinut tilastollisesti merkitsevästi myöskään polven ojentajien voimantuottoon ( $p=0.276$ ) kanssa eikä telomeerien pituudella todettu olevan lineaarista yhteyttä alaraajojen voimantuottoon ( $p=0.622$ ), kun malli oli vakioitu iällä (malli 1) (taulukko 3). Kun analyysia jatkettiin lisäämällä yksitellen muita selittäviä tekijöitä havaittiin, että korkeampi ikä oli edelleen yhteydessä alhaisempaan voimantuottoon ( $p<0.001$ ). Sen sijaan voimantuotto oli parempi kohtalaisen aktiivisilla henkilöillä ( $p<0.001$ ) kuin passiivisilla tai aktiivisilla henkilöillä sekä henkilöillä, joilla oli suurempi painoindeksi ( $p<0.001$ ) (malli 2) (taulukko 3).

TAULUKKO 3. Polven ojentajan voimantuotto telomeeripituuden sekä iän, painoindeksin, sairastuvuuden ja fyysisen aktiivisuuden suhteen (korrelaatiot ja lineaarinen regressioanalyysi, mallit vakioitu iän suhteen)

Muuttuja	teho Malli 1				teho Malli 2			
	r	(p-arvo)	$\beta$	(p-arvo)	r	(p-arvo)	$\beta$	(p-arvo)
Telomeeripituus	.056	(.276)	.025	(.622)			.015	(.769)
Ikä	-.222	(.000)**	-.218	(.000)**			-.192	(.000)**
BMI					.163	(.002)**	.182	(.000)**
Sairastavuus					-.096	(.063)		
<i>Terveet</i>							.058	(.310)
<i>Kohtalaisesti sairastavat</i>							.003	(.094)
Fyysinen aktiivisuus					.207	(.000)**		
<i>Istuvat</i>							-.033	(.568)
<i>Kohtalaisen aktiiviset</i>							.206	(.000)**
<b>R<sup>2</sup> (p-arvo)</b>	<b>.045 (.000)**</b>				<b>.111 (.000)**</b>			
<b>F</b>	<b>(2,374)=9.795</b>				<b>(7,365)=7.705</b>			

r= Pearsonin korrelaatiokerroin, \*=  $p<0.050$ , \*\* =  $p<0.010$ ,  $\beta$ = standardoitu beta-kerroin, R<sup>2</sup> = mallin selityssaste, F= F-testi

Mahdollinen käyräviivainen yhteys testattiin muodostamalla telomeerimuuttujasta toisen asteen polynomikomponentti ja lisäämällä se yhtenä muuttujana toisen asteen

regressiomalliin. Telomeeripituudella ei kuitenkaan havaittu analyyseissa tilastollisesti merkitsevää yhteyttä alaraajojen lihasvoiman ( $p=0.982$ ) eikä voimantuottotehon ( $p=0.898$ ) kanssa.

### 7.3 Telomeerien pituus alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottotehon ennustajana kolmen vuoden seurannassa

Veren leukosyyttien telomeerien pituutta alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottotehon heikentymisen ennustajana kolmen vuoden seurannassa tutkittiin toistettujen mittausten varianssianalyysillä. Tulosten perusteella ikääntyneiden naisten alaraajojen lihasvoima ja voimantuottoteho eivät heikentyneet tilastollisesti merkitsevästi ( $p>0.050$ ) kolmen vuoden seurannassa eikä telomeeripituudella ja ajalla ollut yhdysvaikutusta alaraajojen lihasvoimaan ( $p=0.100$ ) eikä voimantuottotehoon ( $p=0.588$ ) (taulukko 4).

TAULUKKO 4. Telomeerien pituus alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottotehon heikentymisen ennustajana kolmen vuoden seurannassa (toistettujen mittausten varianssianalyysi)

	ka	kh	p-arvo
<b>Polven maksimaalinen isometrinen ojennusvoima (N)</b>			
(n= 249)			
alkumittaus	300.9	78.3	
seurantamittaus	287.0	79.1	
muutos	-13.9	51.9	.477
aika*telomeeripituus			.100
<b>Polven ojentajan voimantuottoteho (W)</b>			
(n= 248)			
alkumittaus	104.2	32.2	
seurantamittaus	101.7	28.6	
muutos	-6.0	21.8	.366
aika*telomeeripituus			.588

ka= keskiarvo, kh= keskihajonta

Pitkittäisasetelman vuoksi tehtiin katoanalyysi, jonka avulla selvitettiin, poikkesivatko molempiin mittauksiin osallistuneet niistä, jotka olivat osallistuneet vain alkumittaukseen.

Riippumattomien otosten t-testin perusteella sekä polven ojennusvoiman että voimantuottotehon osalta molempiin mittauksiin osallistuneiden tulos alkumittauksessa oli tilastollisesti merkitsevästi parempi ( $p < 0.050$ ) kuin vain alkumittaukseen osallistuneilla ja he olivat tilastollisesti merkitsevästi nuorempia sekä fyysisesti aktiivisempia ( $p < 0.050$ ) kuin vain alkumittaukseen osallistuneet. Lisäksi voimantuottotehon osalta molempiin mittauksiin osallistuneilla oli tilastollisesti merkitsevästi vähemmän itseilmoitettuja sairauksia kuin vain alkumittauksiin osallistuneilla ( $p = 0.018$ ). Telomeeripituus ei eronnut tilastollisesti merkitsevästi ( $p > 0.050$ ) ryhmien välillä. (taulukot 5 ja 6).

TAULUKKO 5. Polven maksimaalisen isometrisen ojennusvoiman vain alku- ( $n = 120$ ) ja alku sekä loppumittaukseen ( $n = 249$ ) osallistuneiden vertailu telomeeripituuden, iän, painoindeksin, kroonisten sairauksien lukumäärän ja fyysisen aktiivisuuden suhteen (riippumattomien otosten t-testi)

	<b>voimamittaus</b>	<b>ka</b>	<b>kh</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
Telomeeri	vain alku	.89	.17		
	alku ja loppu	.90	.20	-.38	.705
Polven isometrinen ojennusvoima alussa	vain alku	278.1	87.72		
	alku ja loppu	300.8	78.34	-2.52	.012*
Ikä (vuosia)	vain alku	69.2	3.66		
	alku ja loppu	68.0	3.01	3.20	.002**
BMI ( $\text{kg}/\text{cm}^2$ )	vain alku	27.7	4.11		
	alku ja loppu	27.8	4.97	-.20	.840
Kroonisten sairauksien lukumäärä	vain alku	2.1	1.34		
	alku ja loppu	1.8	1.40	1.51	.133
Fyysinen aktiivisuus	vain alku	2.0	1.21		
	alku ja loppu	2.4	1.27	-2.76	.006**

ka = keskiarvo, kh= keskihajonta, t= t-testisuure, p= p-arvo, \* =  $p < 0.050$ , \*\* =  $p < 0.010$



TAULUKKO 6. Polven ojentajan voimantuottotehon vain alku- (n= 129) ja alku sekä loppumittaukseen (n= 248) osallistuneiden vertailu telomeeripituuden, iän, painoindeksin, kroonisten sairauksien lukumäärän ja fyysisen aktiivisuuden suhteen (riippumattomien otosten t-testi)

	<b>tehomittaus</b>	<b>ka</b>	<b>kh</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
Telomeeri	vain alku	.89	.17		
	alku ja loppu	.89	.20	.05	.963
Voimantuottoteho alussa	vain alku	92.4	36.54		
	alku ja loppu	104.2	32.22	-3.20	.001**
Ikä (vuosia)	vain alku	69.1	3.80		
	alku ja loppu	68.0	3.01	2.70	.008**
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	vain alku	27.9	4.42		
	alku ja loppu	27.9	4.92	-.01	.992
Kroonisten sairauksien lukumäärä	vain alku	2.2	1.42		
	alku ja loppu	1.8	1.42	2.38	.018*
Fyysinen aktiivisuus	vain alku	2.1	1.21		
	alku ja loppu	2.4	1.28	-2.79	.006**

ka = keskiarvo, kh= keskihajonta, t= t-testisuure, p= p-arvo, \* = p<0.050, \*\* = p<0.010

## 8 POHDINTA

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää telomeerien pituuden yhteyttä alaraajojen lihasvoimaan ja voimantuottotehoon sekä tutkia, selittävätkö ikä, painoindeksi, sairastavuus ja fyysinen aktiivisuus tätä yhteyttä. Lisäksi tutkittiin, ennustaako veren leukosyyttien telomeerien pituus alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottotehon heikentymistä ikääntyneillä naisilla kolmen vuoden seurannassa. Tulosten perusteella veren leukosyyttien telomeeripituus ei ollut yhteydessä alaraajojen lihasvoimaan eikä voimantuottotehoon ikääntyneillä naisilla tässä tutkimuksessa. Telomeeripituus ei myöskään ennustanut lihasvoimassa ja voimantuottotehossa kolmen vuoden aikana tapahtuvaa muutosta. Muutos lihasvoimassa ja voimantuottotehossa oli lisäksi niin vähäinen, että se ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Alaraajojen lihasvoimaa selittivät ikä, matala fyysisen aktiivisuuden taso, painoindeksi sekä sairastamattomuus. Sen sijaan voimantuottotehoa selittäväksi tekijäksi iän ja painoindeksin lisäksi osoittautui kohtalainen fyysinen aktiivisuus.

Tämän tutkimuksen tulos on vastakkainen verrattuna Loprinzin ja Loenneken (2016) aiempaan tutkimukseen, jossa he havaitsivat positiivisen yhteyden alaraajojen lihasvoiman ja leukosyyttien telomeeripituuden välillä. Heidän tutkimusjoukkonsa (n= 2 410) oli kuitenkin huomattavasti suurempi kuin tässä tutkimuksessa. Toisin kuin tässä tutkimuksessa, he eivät tutkineet lineaarista yhteyttä kyseisten muuttujien välillä, ja tutkimustulos saattaakin heidän mukaansa selittyä osin ikääntymiseen liittyvällä monisairastavuudella, oksidatiivisella stressillä ja matala-asteiseen tulehdukseen liittyvällä mitokondrioiden toimintahäiriöllä. Heidän tutkimuksensa perusteella telomeerien pituuden voidaankin ajatella olevan jollain tapaa välillinen mekanismi alaraajojen lihasvoiman ja monisairastavuuden välillä, jonka yhteyden parempi ymmärtäminen on vielä epäselvää (Loprinzi & Loenneke 2016).

Tässä tutkimuksessa telomeerien pituus määriteltiin veren leukosyyteistä. Koska veren leukosyytit eroavat monista soluista nopeamman solunjakautumisnopeuden ja alhaisemman eliniän suhteen (Abramson & Melton 2000) on huomioitava, että eri kudostyyppien telomeerit voivat olla eri tavoin yhteydessä tutkimuksen kohteena olevaan muuttujaan (Longo 2009; Mather ym. 2011; Sanders & Newman 2013; Sillanpää ym. 2017). Hiirikokeissa on havaittu,

että samalla yksilöllä telomeeripituus voi olla lyhentynyt lihasten mutta ei veren- tai maksan soluissa, ja yksilön telomeeripituuksissa on havaittu eroja jopa eri lihasten välillä (Lund ym. 2007). Ei-geneettillä tekijöillä onkin suuri vaikutus esimerkiksi luurankoli hasten satelliittisolujen telomeerien pituuteen (Kadi & Ponsot 2010). Ihmisten lihasten satelliittisolujen rajoittuneen uudistumiskapasiteetin on havaittu korreloivan telomeerien pituuden kanssa (Lund ym. 2007, Decary ym. 1997 mukaan) ja on arveltu, että lihasten satelliittisolujen telomeeripituus voi olla veren leukosyyttien telomeereja paremmin yhteydessä esimerkiksi lihasmassaan (Sillanpää ym. 2017), mikä tulee huomioida myös tämän tutkimuksen tuloksia arvioitaessa.

Tässä tutkimuksessa veren leukosyyttien telomeerien pituus oli mitattu reaaliaikaisella kvantitatiivisella polymeraasiketjureaktiolla (qPCR). Menetelmää on käytetty useissa aiemmissa tutkimuksissa, ja tulosten on todettu korreloivan hyvin hybridisaatiolla eli niin sanotulla Southern blot -tekniikalla saatuihin tuloksiin (Brouillette ym. 2007; Svensson ym. 2014). PCR- menetelmän vahvuus on, että se on toistettavissa, ja sen avulla kyetään havaitsemaan solun jakautumisesta johtuva telomeerien lyheneminen soluviljelmissä (Brouillette ym. 2007). On kuitenkin olemassa tutkimuksia, joiden mukaan mittausvirhe saattaa olla suurempi PCR-määrittystä käyttämällä kuin Southern blot -tekniikalla (Elbers ym. 2014). Oleellista mittaustuloksen tarkkuuden kannalta onkin se, käytetäänkö telomeerien pituuden määrittämiseen tavanomaista qPCR-mittausta vai tarkempaa, niin sanottua absoluuttista telomeerien pituuden qPCR-määrittystä (O'Callaghan ym. 2008). Lisäksi leukosyyttien telomeeripituuden vuotuinen väheneminen on suhteellisen pieni suhteessa leukosyyttien telomeerien kokonaispituuteen (Aviv ym. 2011), joten pieniä eroja ei ehkä havaita kvantitatiivisella PCR-määrittelyllä (Svensson ym. 2014).

Muut tässä tutkimuksessa käytetyt mittaukset ovat yleisiä, sopivia ja turvallisia sekä validiteetiltaan ja reliabiliteetiltaan hyviksi osoittautuneita menetelmiä ikääntyneiden toimintakyvyn tutkimuksissa (Basse y & Short 1990; Rantanen ym. 1997; Grimby ym. 2015). Esimerkiksi polven isometrisen ojennusvoiman mittauksissa FITSA- tutkimuksessa käytetyllä menetelmällä kahden mittauksen välinen vaihtelu oli 6 % (Rantanen ym. 1997) ja voimantuottotehon 8 % (Tiainen ym. 2004). Fyysisen aktiivisuuden osalta tämän tutkimuksen tulosten luotettavuutta saattaa heikentää se, että alun perin seitsemän luokkainen Grimby

asteikko oli tiivistetty aineistoissa kolmiluokkaiseksi ja josta edelleen analyysia varten muodostettiin dummy-muuttujat. Myös alun perin jatkuvasta sairastavuus-muuttujasta muodostettiin tähän tutkimukseen kolmiluokkainen muuttuja, josta analyysiin muokattiin dummy-muuttujat. Tämän tutkimuksen tuloksissa ei myöskään analysoitu tarkemmin minkälaisia tai minkä asteisia kroonisia sairauksia vastaajat raportoivat, mikä heikentää tulosten vertailtavuutta. Vaikka tiedot itse raportoitujen sairauksien määrästä vahvistettiin lääkäriin tutkimuksessa, fyysisen aktiivisuuden määrä oli tutkittavan itse ilmoittama, mikä voi heikentää vastausten luotettavuutta.

Alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottotehon on todettu laskevan ikääntyessä (Skelton 1994; Frontera ym. 2000a; Hughes ym. 2001), mutta tässä tutkimuksessa tutkittavien henkilöiden lihasvoiman ja voimantuottotehon lasku oli suhteellisen vähäistä, eikä niiden todettu laskevan tilastollisesti merkitsevästi kolmen vuoden seurannan aikana. Toisaalta tässä tutkimuksessa seuranta-aika oli suhteellisen lyhyt verrattuna aiempiin tutkimuksiin, joissa seuranta-aika oli 10–12 vuotta (Frontera ym. 2000a; Hughes ym. 2001). Tämän tutkimuksen tulos onkin luonnollisesti osin samansuuntainen kuin Tiaisen ym. (2009) tekemässä FITSA-aineistoon perustuvassa tutkimuksessa, jossa tutkimusjoukon koko oli kuitenkin hieman suurempi, koska siinä ei ollut rajattu pois telomeerimittauksessa tuloksia vaille jääneitä henkilöitä. Tässä tutkimuksessa seurantamittauksen tulosten luotettavuutta heikentää tutkittavien suuri kato seurannassa. Polven isometrinen ojennusvoiman osalta 52 % ja voimantuottotehon osalta vain 48 % osallistui molempiin mittauksiin. Osa tutkittavista oli tosin saanut tuloksen vain loppumittauksessa, mutta seurannassa ja katoanalyysissä huomioitiin vain henkilöt, joilla oli tulos joko vain alkumittauksessa tai molemmissa mittauksissa. Tässä tutkimuksessa ei myöskään eritelty syitä tuloksen puuttumiselle eri mittauksista.

Tässä tutkimuksessa sekä alku- että seurantamittauksiin osallistuneiden henkilöiden lihasvoima ja voimantuottoteho olivat jo alkumittauksessa tilastollisesti merkitsevästi paremmat kuin vain alkumittaukseen osallistuneilla ( $p < 0.050$ ). Tutkittavien joukossa oli lisäksi myös runsaasti henkilöitä, joiden alaraajojen lihasvoima ja voimantuottotehon tulokset paranivat huomattavasti loppumittauksessa verrattuna alkumittaukseen, mikä saattoi johtua monista tässä tutkimuksessa analysoimatta jääneistä syistä, kuten alkumittauksessa tuntuneesta kivusta tai mittauksen jännittämisestä. Katoanalyysin perusteella molempiin

mittauksiin osallistuvat olivat myös nuorempia ja fyysisesti aktiivisempia kuin vain alkumittaukseen osallistuneet. Lisäksi voimantuottotehon osalta molempiin mittauksiin osallistuneilla oli tilastollisesti merkitsevästi vähemmän itseilmoitettuja sairauksia kuin vain alkumittauksiin osallistuneilla, mitkä tekijät saattavat osaltaan selittää (Hughes ym. 2001; Tiainen ym. 2009) seurantamittauksen tuloksia alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottotehon vähäisen heikentymisen osalta tässä tutkimuksessa.

Tämän tutkimuksen aineistona käytetyn FITSA-tutkimuksen osallistujat olivat kotoisin eri puolilta Suomea, mutta toisaalta aineiston erityislaatuisuuden vuoksi he olivat tutkimukseen melko valikoituja. Koska tutkimuksen sisäänottokriteerien vuoksi tutkittavien tuli esimerkiksi kyetä kävelemään kahden kilometrin matka ja saapumaan mittauksiin omatoimisesti, he edustivat melko hyväkuntoisia ikäisiään henkilöitä. Tämän tutkimuksen tulosten luotettavuuteen saattaa lisäksi vaikuttaa, että vaikka tutkittavat olivat kaksosia, tässä tutkimuksessa heitä käsiteltiin yksilöinä, eikä kaksosparien välistä korrelaatiota otettu huomioon aineiston analyysissä. Lisäksi, koska veren leukosyyttien telomeerien pituuden vaihtelu yksilöiden välillä eroaa jo syntymässä (Aviv ym. 2006) ja siihen, sekä lihasvoiman ja voimantuottotehon vaihteluun ikääntyessä vaikuttaa paitsi geneettisiä tekijöitä myös sukupuoli, tulehdukselliset tilat ja useat ympäristöstä johtuvat tekijät (Baumgartner ym. 1999; Aviv ym. 2006, Tiainen 2009; Fragala ym. 2015), tulisi tutkimukseen määritellyn otoskoon ja otoksen ikäjakauman olla riittävän suuri (Aviv ym. 2006). Tämän tutkimuksen tulosten yleistettävyyttä heikentääkin otoksen suhteellisen pieni koko, tutkittavien verrattain kapea ikäjakauma sekä se, että tutkimuksessa oli mukana vain naisia. Aihetta tulisikin tutkia vielä suuremmilla ja erikuntoisilla, vanhempia ikäluokkia sekä miehiä ja naisia sisältävillä väestöryhmillä.

Vaikka tässä tutkimuksessa alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottotehon muutosta kyettiin analysoimaan pitkittäisanalyysillä, telomeeripituuden suhteen tämän tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää poikkileikkausasetelmaa. Telomeeripituus määriteltiin vain lähtötilanteessa, joten telomeerien kokonaiskulumisesta ikääntymisen myötä ei ole tietoa (Bekaert ym. 2005; Der ym. 2012). Tämän tutkimuksen vahvuuksina voidaan pitää kuitenkin lihasvoiman ja voimantuottotehon laboratorio-olosuhteissa tehtyjä mittauksia, tutkimuskysymysten

tarkastelua monipuolisia analyysimenetelmiä käyttäen ja pyrkimystä menetelmien, tulosten sekä lähdekirjallisuuden asianmukaiseen ja tarkkaan raportointiin.

Tämän tutkimuksen kaikissa vaiheissa on pyritty myös toimimaan hyvän tieteellisen käytännön mukaisesti. FITSA-tutkimus on hyväksytty Keski-Suomen sairaanhoitopiirin eettisessä lautakunnassa. Ennen laboratoriomittauksia kaikki tutkittavat saivat tietoa tutkimuksesta ja suostuivat tutkimukseen tietoisesti ja vapaaehtoisesti allekirjoittamalla kirjallisen suostumuslomakkeen. Tähän tutkimukseen saatiin vain tutkimuksen kannalta välttämätön osa aineistoa. Tarvittava aineisto saatiin valmiina tiedostona, eikä tutkimusaineistoon sisältynyt tutkittavien nimi-, henkilö- tai asuinpaikkatietoja, joista tutkittavat olisi voitu tunnistaa. Tutkijalla ei ollut myöskään minkäänlaista kontaktia tutkittaviin, joten heidän tietonsa jäivät täysin nimettömiksi ja tunnistamattomiksi. Aineiston käsittelyssä ja säilyttämisessä noudatettiin tarkkaa huolellisuutta eikä siihen ollut pääsyä ulkopuolisilla henkilöillä.

Vaikka veren leukosyyttien telomeerien pituudella ei todettu olevan yhteyttä alaraajojen lihasvoimaan ja voimantuottotehoon, eikä veren leukosyyttien telomeerien pituuden todettu ennustavan alaraajojen lihasvoiman ja voimantuottotehon heikentymistä ikääntyneillä naisilla kolmen vuoden seurannassa tässä tutkimuksessa, tulisi aiheesta tehdä vertailutiedon lisäämiseksi enemmän tutkimuksia aiemman, erittäin niukan tutkimustiedon lisäksi. Jatkossa aihetta tulisi tutkia erityisesti pitkittäisasetelmilla, suuremmilla väestöryhmillä ja arvioida telomeerien pituutta lihaskudoksen satelliittisoluista veren leukosyyttien lisäksi. Myös telomeerien pituuden mittaustarkkuutta ja käytettävissä olevia mittausmenetelmiä tulisi arvioida kriittisesti ja kehittää niitä edelleen yhä toistettavammiksi.

## LÄHTEET

- Abellan van Kan, G. 2009. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 13 (8), 708–712.
- Abramson, N. & Melton, B. 2000. Leukocytosis: Basics of clinical assessment. *American Family Physician* 62 (9), 2053–2060.
- Ahola, K., Siren, I., Kivimäki, M., Ripatti, S., Aromaa, A., Lönnqvist, J. & Hovatta, I. 2012. Work-related exhaustion and telomere length: a population-based study. *PLoS One* 7:e40186. doi:10.1371/journal.pone.0040186; 10.1371/journal.pone.0040186.
- Albrecht, E., Sillanpää, E., Karrasch, S., Couto Alves, A., Codd, V., Hovatta, I., Buxton, J.L., Nelson, C.P., Broer, L., Hägg, S., Mangin, M., Willemsen, G., Surakka, I., Ferreira, M.A.R., Amin, N., Oostra, B.A., Bäckmand, H.M., Peltonen, M., Sarna, S., Rantanen, T., Sipilä, S., Korhonen, T., Madden, P.A.F., Gieger, C., Jörres, R.A., Heinrich, J., Behr, J., Huber, R.M., Peters, A., Strauch, K., Wichmann, H.E., Waldenberger, M., Blakemore, A.I.F., de Geus, E.J.C., Nyholt, D.R., Henders, A.K., Piirilä, P.L., Rissanen, A., Magnusson, P.K.E., Vinuela, A., Pietiläinen, K.H., Martin, N.G., Pedersen, N.L., Boomsma, D.I., Spector, T.D, van Duijn, C.M., Kaprio, J., Samani, N.J., Jarvelin M-R. & Schulz, H. 2014. Telomere length in circulating leukocytes is associated with lung function and disease. *The European Respiratory Journal* 43 (4), 983–992.
- Alway, S. E., Myers, M. J. & Mohamed, J. S. 2014. Regulation of satellite cell function in sarcopenia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6 (246). doi: 10.3389/fnagi.2014.00246.
- Aubert, G. & Lansdorp, P.M. 2008. Telomeres and aging. *Physiological Reviews* 88 (2), 557-579.
- Aviv, A., Shay, J., Christensen, K. & Wright, W. 2005. The longevity gender gap: are telomeres the explanation? *Science of Aging Knowledge Environment: SAGE KE* 2005 (23), pe16. doi: 10.1126/sageke.2005.23.pe16.
- Aviv, A., Valdes, A.M. & Spector, T.D. 2006. Human telomere biology: pitfalls of moving from the laboratory to epidemiology. *International Journal of Epidemiology* 35 (6), 1424–1429.

- Aviv, A., Hunt, S., Lin, J., Cao, X., Kimura, M. & Blackburn, E. 2011. Impartial comparative analysis of measurement of leukocyte telomere length/DNA content by Southern blots and qPCR. *Nucleic Acids Research* 39 (20), e134. doi: 10.1093/nar/gkr634.
- Aviv, A. 2012. Genetics of leukocyte telomere length and its role in atherosclerosis. *Mutation Research* 730 (1-2), 68–74.
- Balagopal, P., Rooyackers, O.E., Adey, D.B., Ades, P.A. & Nair, K.S. 1997. Effects of aging on in vivo synthesis of skeletal muscle myosin heavy-chain and sarcoplasmic protein in humans. *The American Journal of Physiology* 273 (4 Pt1), E790-800.
- Bassey, E.J. & Short, A.H. 1990. A new method for measuring power output in a single leg extension: Feasibility, reliability and validity. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 60 (5), 385-390.
- Bauman, A., Merom, D., Bull, F.C., Buchner, D.M. & Fiatarone Singh, M.A. 2016. Updating the evidence for physical activity: summative reviews of the epidemiological evidence, prevalence, and interventions to promote “active aging”. *The Gerontologist* 56 (S2), S268–S280.
- Baumgartner, R.N., Waters, D.L., Gallagher, D., Morley, J.E. & Garry, P. J. 1999. Predictors of skeletal muscle mass in elderly men and women. *Mechanisms of Ageing and Development* 107 (2), 123-136.
- Bean, J.F., Kiely, D.K., Herman, S., Leveille, S.G., Mizer, K., Frontera, W.R. & Fielding, R.A. 2002. The relationship between leg power and physical performance in mobility-limited older people. *Journal of the American Geriatrics Society* 50 (3), 461-467.
- Bean, J.F., Leveille, S.G., Kiely, D.K., Bandinelli, S., Guralnik, J. M. & Ferrucci, L. 2003. A comparison of leg power and leg strength within the InCHIANTI study: Which influences mobility more? *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 58 (8), 728-733.
- Bekaert, S., De Meyer, T. & Van Oostveldt, P. 2005. Telomere attrition as ageing biomarker. *Anticancer Research* 25 (4), 3011-3021.
- Benetos, A., Okuda, K., Lajemi, M., Kimura, M., Thomas, F., Skurnick, J., Labat, C., Bean, K. & Aviv, A. 2001. Telomere length as an indicator of biological aging: The gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension* 37 (2 Pt 2), 381-385.



- Blackburn, E.H. 1990. Telomeres: structure and synthesis. *The journal of biological chemistry* 265 (11), 5919-5921.
- Blackburn, E.H. 2001. Switching and signaling at the telomere. *Cell* 106 (6), 661–67.
- Blackburn, E.H., Epel, E.S. & Lin, J. 2015. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science* 350 (6265), 1193-1198.
- Blazer, D.G., Yaffe, K. & Karlawish, J. 2015. Cognitive aging: a report from the Institute of Medicine. *JAMA*. 313 (21), 2121-2122.
- Brouillette, S., Moore, J., McMahon, A., Thompson, J., Ford, I., Shepherd, J., Packard, C. & Samani, N. 2007. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case–control study. *Lancet* 369, 107–114.
- Butler, R.N., Sprott, R., Warner, H., Bland, J., Feuers, R., Forster, M., Fillit, H., Harman, S.M., Hewitt, M., Hyman, M., Johnson, K., Kligman, E., McClearn, G., Nelson, J., Richardson, A., Sonntag, W., Weindruch, R. & Wolf, N. 2004. Biomarkers of aging: from primitive organisms to humans. *Journal of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES* 59A (6), 560–B567.
- Buxton, J.L., Suderman, M., Pappas, J.J., Borghol, N., McArdle, W., Blakemore, A.I.F., Hertzman, C., Power, C., Szyf, M. & Pembrey, M. 2014. Human leukocyte telomere length is associated with DNA methylation levels in multiple subtelomeric and imprinted loci. *Scientific Reports* 4, 4954. doi: 10.1038/srep04954.
- Calado, R.T. & Young, N.S. 2009. Telomere Diseases. *The New England Journal of Medicine* 361 (24), 2353-2365.
- Callahan, D.M., Bedrin, N.G., Subramanian, M., Berking, J., Ades, P.A., Toth, M.J. & Miller, M.S. 1985. Age-related structural alterations in human skeletal muscle fibers and mitochondria are sex specific: relationship to single-fiber function. *The Journal of Applied Physiology* 116 (12), 1582–1592. doi: 10.1152/jappphysiol.01362.2013.
- Cawthon, R.M. 2002. Telomere measurement by quantitative PCR. *Nucleic Acids Research* 30 (10), e47.

- Cawthon, R.M., Smith, K.R., O'Brien, E., Sivatchenko, A. & Kerber, R.A. 2003. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *Lancet (London, England)* 361 (9355), 393-395.
- Cesare, A.J. & Reddel, R.R. 2010. Alternative lengthening of telomeres: Models, mechanisms and implications. *Nature Reviews Genetics* 11 (5), 319-330.
- Choi, S-J. 2016. Age-related functional changes and susceptibility to eccentric contraction-induced damage in skeletal muscle cell. *Integrative Medicine Research* 5 (3), 171–175. doi.org/10.1016/j.imr.2016.05.004.
- Cormie, P., McGuigan, M.R. & Newton, R.U. 2011a. Developing maximal neuromuscular power: Part 1-biological basis of maximal power production. *Sports Medicine* 41 (1), 17-38.
- Cormie, P., McGuigan, M.R. & Newton, R.U. 2011b. Developing maximal neuromuscular power: Part 2 - training considerations for improving maximal power production. *Sports Medicine* 41 (2), 125–146.
- CSC. 2017. Bioinformatiikan sanasto. Nukleotidit ja nukleiinihapot. Scientific Computing Ltd. Finland. Tieteen tietotekniikan keskus. Viitattu 11.11.2017. <http://www.bioinf.fi/sanasto/html/nukleotidit.html>.
- Davison, K.K., Ford, E.S., Cogswell, M.E. & Dietz, W.H. 2002. Percentage of body fat and body mass index are associated with mobility limitations in people aged 70 and older from NHANES III. *Journal of the American Geriatrics Society* 50 (11), 1802–1809.
- de Lange, T. 2005. Shelterin: The protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes & Development* 19 (18), 2100-2110.
- den Ouden, M.E., Schuurmans, M.J., Arts, I.E. & van der Schouw, Y.T. 2011. Physical performance characteristics related to disability in older persons: a systematic review. *Maturitas* 69 (3), 208-219.
- Der, G., Batty, G.D., Benzeval, M., Deary, I.J., Green, M.J., McGlynn, L., McIntyre, A., Robertson, T. & Shiels, P.G. 2012. Is telomere length a biomarker for aging: Cross-sectional evidence from the west of Scotland? *PLoS One* 7 (9), e45166. doi:10.1371/journal.pone.0045166.

- De Vito, G., Bernardi, M., Forte, R., Pulejo, C., Macaluso, A. & Figura, F. 1998. Determinants of maximal instantaneous muscle power in women aged 50-75 years. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 78 (1), 59-64.
- Devore, E.E., Prescott, J., De Vivo, I. & Grodstein, F. 2011. Relative Telomere Length and Cognitive Decline in the Nurses' Health Study. *Neuroscience Letters* 492 (1), 15–18.
- Diotti, R. & Loayza, D. 2011. Shelterin complex and associated factors at human telomeres. *Nucleus* 2 (2), 119-135.
- Doherty, T.J. 2001. The influence of aging and sex on skeletal muscle mass and strength. *Clinical Nutrition and Metabolic Care* 4 (6), 503-508.
- Doherty, T.J. 2003. Invited review: Aging and sarcopenia. *The Journal of Applied Physiology* 95 (4), 1717-27.
- Ehrleben, S., Willeit, P., Kiechl, S., Willeit, J., Reindl, M., Schanda, K., Kronenberg, F. & Brandstätter, A. 2009. Influences on the reduction of relative telomere length over 10 years in the population-based Bruneck Study: introduction of a well-controlled high-throughput assay. *International Journal of Epidemiology* 38 (6), 1725–1734.
- Elbers, C., Garcia, M., Kimura, M., Cummings, S., Nalls, M., Newman, A., Park, V., Sanders, J., Tranah, G., Tishkoff, S., Harris, T. & Aviv, A., 2014. Comparison between Southern blots and qPCR analysis of leukocyte telomere length in the Health ABC study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 69 (5), 527–531.
- Erim, Z., Beg, M.F., Burke, D.T. & de Luca, C.J. 1999. Effects of aging on motor-unit control properties. *Journal of Neurophysiology* 82 (5), 2081–2091.
- Fitzpatrick, A.L., Kronmal, R.A., Gardner, J.P., Psaty, B.M., Jenny, N.S., Tracy, R.P., Walston, J., Kimura, M. & Aviv, A. 2007. Leukocyte telomere length and cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *American Journal of Epidemiology* 165 (1), 14-21.
- Folstein, M., Folstein, S. & McHugh, P. 1975. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12 (3), 189–198.

- Forte, R. & Macaluso, A. 2008. Relationship between performance-based and laboratory tests for lower-limb muscle strength and power assessment in healthy older women. *Journal of Sports Sciences* 26 (13), 1431-1436.
- Fragala, M.S., Kenny, A.M. & Kuche, G.A. 2015. Muscle quality in aging: a multi-dimensional approach to muscle functioning with applications for treatment. *Sports Medicine* 45 (5), 641-58.
- Frontera, W.R., Hughes, V., Fielding, R., Fiatarone, M., Evans, W. & Roubenoff, R. 2000a. Aging of skeletal muscle: A 12-yr longitudinal study. *Journal of Applied Physiology* 88 (4), 1321-1326.
- Frontera, W.R., Suh, D., Krivickas, L.S., Hughes, V.A., Goldstein, R. & Roubenoff, R. 2000b. Skeletal muscle fiber quality in older men and women. *The American Journal of Physiology-Cell Physiology* 279 (3), C611-118.
- Frontera, W.R., Kieran, F.R., Phillips, E.M., Krivickas, L.S., Hughes, V.A., Roubenoff, R. & Fielding, R.A. 2008. Muscle fiber size and function in elderly humans: a longitudinal study *Journal of Applied Physiology* 105 (2), 637-642.
- Gallagher, D., Visser, M., De Meersman, R.E., Sepulveda, D., Baumgartner, R.N., Pierson, R.N., Harris, T. & Heymsfield, S. B. 1997. Appendicular skeletal muscle mass: Effects of age, gender, and ethnicity. *Journal of Applied Physiology* 83 (1), 229-239.
- Garcia, P.A., Dias, J.M.D., Dias, C.D., Santos, P. & Zampa, C.C. 2011. A study on the relationship between muscle function, functional mobility and level of physical activity in community-dwelling elderly. *Revista Brasileira de Fisioterapia* 15 (1), 15-22.
- Gardner, M.P., Martin-Ruiz, C., Cooper, R., Hardy, R., Aihie Sayer, A., Cooper, C., Deary, I.J., Gallacher, J., Harris, S.E., Shiels, P.G., Starr, J.M., Kuh, D., von Zglinicki, T., Ben-Shlomo, Y. & the Halcyon study team. 2013. Telomere Length and Physical Performance at Older Ages: An Individual Participant Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8 (7), e69526. doi: 10.1371/journal.pone.0069526.
- Gillespie, L.D., Robertson, M.C., Gillespie, W.J., Lamb, S.E., Gates, S., Cumming, R.G. & Rowe, B.H. 2009. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 2*. Art.No.: CD007146. doi: 10.1002/14651858.CD007146.pub2.

- Goodpaster, B.H., Carlson, C.L., Visser, M., Kelley, D.E., Scherzinger, A., Harris, T.B., Stamm, E. & Newman, A.B. 2001. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. *The Journal of Applied Physiology* 90 (6), 2157–2165.
- Goodpaster, B.H., Park, S.W., Harris, T.B., Kritchevsky, S.B., Nevitt, M., Schwartz, A.V., Simonsick, E.M., Tylavsky, F.A., Visser, M. & Newman, A.B. for the Health ABC Study. 2006. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The Health, Aging and Body composition Study. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* 61A (10), 1059–1064.
- Grimby, G. 1995. Muscle performance and structure in the elderly as studied cross-sectionally and longitudinally. *The Journals of Gerontology* 50A (Special Issue), 17-22.
- Grimby, G., Börjesson, M., Jonsdottir, I.H., Schnohr, P., Thelle, D.S. & Saltin, B. 2015. The "Saltin-Grimby Physical Activity Level Scale" and its application to health research. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 25 (4), 119-125.
- Grodstein, F., van Oijen, M., Irizarry, M.C., Rosas, H.D., Hyman, B.T., Growdon, J.H. & De Vivo, I. 2008. Shorter telomeres may mark early risk of dementia: preliminary analysis of 62 participants from the nurses' health study. *PLoS ONE* 3 (2) e1590. doi: 10.1371/journal.pone.0001590.
- Harris, S.E., Marioni, R.E., Martin-Ruiz, C., Pattie, A., Gow, A.J., Cox, S.R., Corley, J., von Zglinicki, T., Starr, J.M. & Deary, A.J. 2016. Longitudinal telomere length shortening and cognitive and physical decline in later life: The Lothian Birth Cohorts 1936 and 1921. *Mechanisms of Ageing and Development* 154, 43-48. doi: 10.1016/j.mad.2016.02.004.
- Hayflick, L. 1979. The cell biology of aging. *The Journal of Investigative Dermatology* 73 (1), 8-14.
- Hemann, M.T. & Greider, C.W. 1999. G-strand overhangs on telomeres in telomerase-deficient mouse cells. *Nucleic Acids Research*, 27 (20), 3964-3969.
- Herzok, W. 2000. Mechanical properties and performance in skeletal muscles. Teoksessa V.M., Zatsiorsky. *Biomechanics in sport: performance enhancement and injury prevention*. An IOC Medical Commission publication in collaboration with the International Federation of Sports Medicine. Blackwell Science, Oxford; Malden, MA, 21-32.

- Hornsby, P.J. 2006. Short telomeres: cause or consequence of aging? *Aging Cell* 5 (6), 577–578.
- Hughes, V.A., Frontera, W.R., Wood, M., Evans, W.J., Dallal, G.E., Roubenoff, R. & Fiatarone Singh, M.A. 2001. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity and health. *Journal of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES* 56A (5), B209–B217.
- Hägg, S., Zhan, Y., Karlsson, R., Gerritsen, L., Ploner, A., van der Lee, S.J., Broer, L., Deelen, J., Marioni, R.E., Wong, A., Lundquist, A., Zhu, G., Hansell, N.K., Sillanpää, E., Fedko, I.O., Amin, N.A., Beekman, M., de Craen, A.J.M., Degerman, S., Harris, S.E., Kan, K.-J., Martin-Ruiz, C.M., Montgomery, G.W., NeuroCHARGE Cognitive Working Group, Adolfsson, A.N., Reynolds, C.A., Samani, N.J., Suchiman, H.E.D., Viljanen, A., von Zglinicki, T., Wright, M.J., Hottenga, J.-J., Boomsma, D.I., Rantanen, T., Kaprio, J.A., Nyholt, D.R., Martin, N.G., Nyberg, L., Adolfsson, R., Kuh, D., Starr, J.M., Deary, I.J., Slagboom, P.E., van Duijn, C.M., Codd, V. & Pedersen, N.L. 2017. Short telomere length is associated with impaired cognitive performance in European ancestry cohorts. *Translational Psychiatry* 7, e1100. doi:10.1038/tp.2017.73.
- Häkkinen, K., Kallinen, M., Izquierdo, M., Jokelainen, K., Lassila, H., Mälkiä, E., Kraemer, W.J., Newton, R.U. & Alen, M. 1998. Changes in agonist-antagonist EMG, muscle CSA, and force during strength training in middle-aged and older people. *Journal of Applied Physiology* 84 (4), 1341–1349.
- Höök, P., Li, X., Sleep, J., Hughes, H. & Larsson, L. 1999. The effect of age on in vitro motility speed of slow myosin extracted from single rat soleus fibres. *Acta Physiologica Scandinavica* 167 (4), 325–326.
- Iannuzzi-Sucich, M., Prestwood, K.M. & Kenny, A.M. 2002. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* 57A (12), M772–M777.
- Insel, K.C., Merkle, C.J., Hsiao, C.P., Vidrine, A.N. & Montgomery, D.W. 2012. Biomarkers for cognitive aging part I: telomere length, blood pressure and cognition among individuals with hypertension. *Biological Research For Nursing* 14 (2), 124–132.

- Janssen, I., Heymsfield, S.B., Wan, Z.M. & Ross, R. 2000. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *The Journal of Applied Physiology* 89 (1), 81-88.
- Kadi, F. & Ponsot, E. 2010. The biology of satellite cells and telomeres in human skeletal muscle: effects of aging and physical activity. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 20 (1), 39-48.
- Kaprio, J. & Koskenvuo, M. 2002. Genetic and environmental factors in complex diseases: the Older Finnish Twin Cohort. *Twin Research* Volume 5 (5), 358–365.
- Kaprio, J. 2006. Twin Studies in Finland 2006. *Twin Research and Human Genetics* 9 (6), 772–777.
- Karasik, D., Demissie, S., Cupples, L.A. & Kiel, D.P. 2005. Disentangling the genetic determinants of human aging: biological age as an alternative to the use of survival measures. *The journals of gerontology: Biological sciences and medical sciences*. 60 (5), 574–587.
- Kenney, W.L., Wilmore, J.H. & Costill, D.L. 2012. *Physiology of sport and exercise*. 5. painos. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Kirkeby, S. & Garbarsch, C. 2000. Aging affects different human muscles in various ways. An image analysis of the histomorphometric characteristics of fiber types in human masseter and vastus lateralis muscles from young adults and the very old. *Histology and Histopathology* 15 (1), 61-71.
- Komi, P.V. 2011. From isolated actions to true muscle function. Teoksessa P.V. Komi Neuromuscular aspects of sport performance. An IOC Medical Commission publication. Wiley-Blackwell: Chichester, West Sussex, UK, 1-14.
- Kovacic, J.C., Moreno, P., Hachinski, V., Nabel, E.G. & Fuster, V. 2011. Cellular senescence, vascular disease, and aging: part 1 of a 2-part review. *Circulation* 123 (15), 1650-1660.
- Kraemer, W.J., & Newton, R.U. 2000. Training for muscular power. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America* 11 (2), 341-368.
- Kuo, H-K., Leveille, S.G., Yen, C., Yen, C-J., Chai, H-M., Chang, C-H., Yeh, Y-C., Yu, Y-H. & Bean, J.F. 2006. Exploring how peak leg power and usual gait speed are linked to late-life disability: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999–2002. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 85 (8), 650–658.

- Kupiec, M. 2014. Biology of telomeres: lessons from budding yeast. *FEMS Microbiology Reviews* 38 (2), 144–171.
- Kyo, S., Takakura, M., Kanaya, T., Zhuo, W., Fujimoto, K., Nishio, Y., Orimo, A. & Inoue, M. 1999. Estrogen activates telomerase. *Cancer Research* 59 (23), 5917–5921.
- Lamoureux, E.L., Sparrow, W.A., Murphy, A. & Newton, R.U. 2002. The relationship between lower body strength and obstructed gait in community-dwelling older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 50 (3), 468-473.
- Larsson, L. & Salviati, G. 1989. Effects of age on calcium transport activity of sarcoplasmic reticulum in fast- and slow-twitch rat muscle fibres. *The Journal of Physiology* 419, 253–64.
- Lauretani, F., Russo, C.R., Bandinelli, S., Bartali, B., Cavazzini, C., Di Iorio, A., Corsi, A.M., Rantanen, T., Guralnik, J.M. & Ferrucci, L. 2003. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *Canadian Journal of Applied Physiology* 95 (5), 1851-60.
- Lee, R.C., Wang, Z. & Heymsfield, S.B. 2001. Skeletal muscle mass and aging: regional and whole-body measurement methods. *Canadian Journal of Applied Physiology* 26 (1), 102-122.
- Lee, J.Y., Bang, H.W., Ko, J.H., Kim, J.H. & Lee, D.C. 2013. Leukocyte telomere length is independently associated with gait speed in elderly women. *Maturitas* 75 (2), 165-169.
- Lindle, R.S., Metter, E.J., Lynch, N.A., Fleg, J.L., Fozard, J.L., Tobin, J., Roy, T.A. & Hurley, B.F. 1997. Age and gender comparisons of muscle strength in 654 women and men aged 20–93. *The Journal of Applied Physiology* 83 (5), 1581–1587.
- Liu, C.J. & Latham, N.K. 2009. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Issue 3. Art. No.: CD002759. doi: 10.1002/14651858.CD002759.pub2.
- Longo, D.L. 2009. Telomere dynamics in aging: much ado about nothing. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* 64A (9), 963–964.
- Loprinzi, P.D. & Loenneke, J.P. 2016. Lower extremity muscular strength and leukocyte telomere length: implications of muscular strength in attenuating age-related chronic disease. *Journal of Physical Activity and Health* 13 (4), 454–457.



- Lord, J. P., Aitkens, S. G., McCrory, M. A. & Bernauer, E. M. 1992. Isometric and isokinetic measurement of hamstring and quadriceps strength. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 73 (4), 324-330.
- Luff, A. R. 1998. Age-associated changes in the innervation of muscle fibers and changes in the mechanical properties of motor units. *Annals of the New York Academy of Sciences* 854, 92-101.
- Lund, T.C., Grange, R.W. & Lowe, D.A. 2007. Telomere shortening in diaphragm and tibialis anterior muscles of aged mdx mice. *Muscle Nerve* 36 (6), 387–390.
- Macaluso, A. & De Vito, G. 2004. Muscle strength, power and adaptations to resistance training in older people. *European Journal of Applied Physiology*, 91(4), 450-472.
- Mather, K.A., Jorm, A.F., Milburn, P.J., Tan, X., Easteal, S. & Christensen, H. 2010a. No associations between telomere length and age-sensitive indicators of physical function in mid and later life. *Journal of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES* 65 (8), 792–799.
- Mather, K.A., Jorm, A.F., Anstey, K.J., Milburn, P.J., Easteal, S. & Christensen, H. 2010b. Cognitive performance and leukocyte telomere length in two narrow age-range cohorts: a population study. *BMC Geriatrics* 10:62. doi: 10.1186/1471-2318-10-62.
- Mather, K.A., Jorm, A.F., Parslow, R.A. & Christensen, H. 2011. Is Telomere Length a Biomarker of Aging? A Review. *Journal of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES* 66A (2), 202–213.
- Messier, V., Rabasa-Lhoret, R., Barbat-Artigas, S., Elisha, B., Karelis, A.D. & Aubertin-Leheudre, M. 2011. Menopause and sarcopenia: A potential role for sex hormones. *Maturitas* 68 (4), 331-336.
- Metter, E.J., Conwit, R., Tobin, J. & Fozard, J.L. 1997. Age-associated loss of power and strength in the upper extremities in women and men. *Journal of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES* 52A (5), B267–B276.
- Meyer, A., Salewsky, B., Spira, D., Steinhagen-Thiessen, E., Norman, K. & Demuth, I. 2016. Leukocyte telomere length is related to appendicular lean mass: cross-sectional data from the Berlin Aging Study II (BASE-II). *The American Journal of Clinical Nutrition* 103 (1), 178–183.

- Moreland, J.D., Richardson, J.A., Goldsmith, C.H. & Clase, C.M. 2004. Muscle weakness and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 52 (7), 1121-1129.
- Muzumdar, R. & Atzmon, G. 2012. Telomere length and aging. Teoksessa B., Li. *Reviews on Selected Topics of Telomere Biology*. InTech, 3-30. doi: 10.5772/53227. Viitattu 2.12.2017 <https://www.intechopen.com/books/reviews-on-selected-topics-of-telomere-biology/telomere-length-and-aging>.
- Müezzinler, A., Zaineddin, A.K. & Brenner, H. 2014. Body mass index and leukocyte telomere length in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews* 15 (3), 192-201.
- Nakagawa, S., Gemmell, N.J. & Burke, T. 2004. Measuring vertebrate telomeres: Applications and limitations. *Molecular Ecology* 13 (9), 2523-2533.
- Nawrot, T. S., Staessen, J. A., Gardner, J. P. & Aviv, A. 2004. Telomere length and possible link to X chromosome. *Lancet* 363 (9408), 507-510.
- NIH. 2018. Viitattu 15.4.2018. <a href="https://foter.com/author/08e358">National Institutes of Health (NIH)</a> on <a href="https://foter.com/re/10aed8">Foter.com</a> / <a href="http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/">CC BY-NC</a>.
- Nikolaou, D. 2016. Sarcopenia and frailty: the detectable overlapping and the possible diagnostic approaches. *Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls* 1 (1), 8-12.
- Njajou, O.T., Hsueh, W-C., Blackburn, E.H., Newman, A.B., Wu, S-H., Li, R., Simonsick, E.M., Harris, T.M., Cummings, S.R., Cawthon, R.M. & the Health ABC study. 2009. Association between telomere length, specific causes of death, and years of healthy life in health, aging, and body composition, a population-based cohort study. *Journal of Gerontology: BIOLOGICAL SCIENCES* 64A (8), 860–864.
- Nuttall, F. 2015. Body Mass Index. Obesity, BMI and health: A critical review. *Nutrition Today* 50 (3), 117–128.
- O'Callaghan, N., Dhillon, V., Thomas, P. & Fenech, M. 2008. A quantitative real-time PCR method for absolute telomere length. *Biotechniques* 44 (6), 807–809.
- Oeseburg, H., de Boer, R.A., van Gilst, W.H. & van der Harst, P. 2010. Telomere biology in healthy aging and disease. *Pflugers Archiv European Journal of Physiology* 459 (2), 259-268.

- Okuda, K., Bardegué, A., Gardner, J. P., Rodríguez, P., Ganesh, V., Kimura, M., Skurnick, J., Awad, G. & Aviv, A. 2002. Telomere length in the newborn. *Pediatric Research* 52 (3), 377-381.
- Opresko, P.L. & Shay, J.W. 2017. Telomere-associated aging disorders. *Ageing Research Reviews* 33, 52–66.
- Pajala, S., Era, P., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Tolvanen, A., Heikkinen, E., Tiainen, K. & Rantanen, T. 2004. Contribution of genetic and environmental effects to postural balance in older female twins. *Journal of Applied Physiology* 96 (1), 308-315.
- Palm, W., & de Lange, T. 2008. How shelterin protects mammalian telomeres. *Annual Review of Genetics* 42 (1), 301-334.
- Petersen, S., Saretzki, G. & Zglinicki, von T. 1998. Preferential accumulation of single-stranded regions in telomeres of human fibroblasts. *Experimental Cell Research* 239 (1), 152-160.
- Pette, D. & Staron, R.S. 2000. Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. *Microscopy Research and Technique* 50 (6), 500–509.
- Piasecki, M., Ireland, A., Jones, D.A & McPhee, J.S. 2016. Age-dependent motor unit remodelling in human limb muscles. *Biogerontology* 17 (3), 485–496.
- Pojednic, R.M., Clark, D.J., Patten, C., Reid, K., Phillips, E.M. & Fielding, R.A. 2012. The specific contributions of force and velocity to muscle power in older adults. *Experimental Gerontology* 47 (8), 608–613.
- Porter, M.M., Vandervoort, A.A. & Lexell, J. 1995. Aging of human muscle: Structure, function and adaptability. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 5 (3), 129-142.
- Radloff, L.S. 1977 The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1:385-401. doi: 10.1177/014662167700100306.
- Rantanen, T. & Avela, J. 1997. Leg extension power and walking speed in very old people living independently. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* 52A (4), M225-M231.
- Rantanen, T., Era, P. & Heikkinen, E. 1997. Physical activity and the changes in maximal isometric strength in men and women from the age of 75 to 80 years. *Journal of the American Geriatrics Society* 45 (12), 1439-1445.

- Rantanen, T., Harris, T., Leveille, S.G., Visser, M., Foley, D., Masaki, K. & Guralnik, J.M. 2000. Muscle strength and body mass index as long-term predictors of mortality in initially healthy men. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* 55A (3), M168–M173.
- Rizvi, S., Raza, S.T. & Mahdi, F. 2014. Telomere length variations in aging and age-related diseases. *Current Aging Science* 7 (3), 161-167.
- Rode, L., Nordestgaard, B.G. & Bojesen, S.E. 2015. Peripheral blood leukocyte telomere length and mortality among 64637 individuals from the general population. *The Journal of the National Cancer Institute* 107 (6): djv074. doi:10.1093/jnci/djv074.
- Rooyackers, O.E., Adey, D.B., Ades, P.A. & Nair, K.S. 1996. Effect of age on in vivo rates of mitochondrial protein synthesis in human skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93 (26), 15364-15359.
- Roubenoff, R. & Hughes, V.A. 2000. Sarcopenia: Current Concepts. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* 55A (12), M716–M724.
- Roubenoff, R. 2001. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Canadian Journal of Applied Physiology* 26 (1), 78-89.
- Rufer, N., Brummendorf, T.H., Kolvraa, S., Bischoff, C., Christensen, K., Wadsworth, L., Schulzer, M. & Lansdorp, P. M. 1999. Telomere fluorescence measurements in granulocytes and T lymphocyte subsets point to a high turnover of hematopoietic stem cells and memory T cells in early childhood. *The Journal of Experimental Medicine* 190 (2), 157-167.
- Sanders, J.L. & Newman, A.B. 2013. Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? *Epidemiologic Reviews* 35 (1), 112-131.
- Shadyab, A.H., LaMonte, M.J., Kooperberg, C., Reiner, A.P., Carty, C.L., Manini, T.M., Hou, L., Di, C., Macera, C.A., Gallo, L.C., Shaffer, R.A., Jain, S. & LaCroix, A.Z. 2017. Leisure-time physical activity and leukocyte telomere length among older women. *Experimental Gerontology* 95, 141–147.
- Sillanpää, E., Törmäkangas, T., Rantanen, T., Kaprio, J. & Sipilä, S. 2. 2016. Does telomere length predict decline in physical functioning in older twin sisters during an 11-year follow up? *AGE* 38 (2), 34. doi: 10.1007/s11357-016-9898-x.

- Sillanpää, E., Niskala, P., Laakkonen, E., Ponsot, E., Alén, M., Kaprio, J., Kadi, F., Kovanen, V. & Sipilä, S. 2017. Leukocyte and skeletal muscle telomere length and body composition in monozygotic twin pairs discordant for long-term hormone replacement therapy. *Twin Research and Human Genetics* 20 (2), 119–131.
- Skelton, D.A., Greig, C.A., Davies, J.M. & Young, A. 1994. Strength, power and related functional ability of healthy people aged 65-89 years. *Age and Ageing* 23 (5), 371–377.
- Slagboom, P.E., Droog, S. & Boomsma, D.I. 1994. Genetic determination of telomere size in humans: a twin study of three age groups. *American Journal of Human Genetics* 55 (5), 876-882.
- Strandberg, T.E., Sajonmaa, O., Tilvis, R.S., Pitkälä, K.H., Strandberg, A.Y., Miettinen, T.A. & Fyhrquist, F. 2011. Association of telomere length in older men with mortality and midlife body mass index and smoking. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* 66A (7), 815–820.
- Strollo, S.E., Caserotti, P., Ward, R.E., Glynn, N.W., Goodpaster, B.H. & Strotmeyer, E.S. 2015. A review of the relationship between leg power and selected chronic disease in older adults. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 19 (2), 240–248.
- Svensson, J., Karlsson, M.K., Ljunggren, Ö., Tivesten, Å, Mellström, D. & Movérare-Skrtic, S. 2014. Leukocyte telomere length is not associated with mortality in older men *Experimental Gerontology* 57, 6-12.
- Takubo, K., Izumiyama-Shimomura, N., Honma, N., Sawabe, M., Arai, T., Kato, M., Oshimura, M. & Nakamura, K-I. 2002. Telomere lengths are characteristic in each human individual. *Experimental Gerontology* 37 (4), 523-531.
- Terry, D.F., Nolan, V.G., Andersen, S.L., Perls, T.T. & Cawthon, R. 2008. Association of longer telomeres with better health in centenarians. *The Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 63 (8), 809–812.
- Tiainen, K., Sipilä, S., Alen, M., Heikkinen, E., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Tolvanen, A., Pajala, S. & Rantanen, T. 2004. Heritability of maximal isometric muscle strength in older female twins. *The Journal of Applied Physiology* 96 (1), 173–80.

- Tiainen, K., Sipilä, S., Alen, M., Heikkinen, E., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Tolvanen, A., Pajala, S. & Rantanen, T. 2005. Shared genetic and environmental effects on strength and power in older female twins. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 37 (1), 72-78.
- Tiainen, K., Pajala, S., Sipilä, S., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Alén, M., Heikkinen, E., Tolvanen, A. & Rantanen, T. 2007. Genetic effects in common on maximal walking speed and muscle performance in older women. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 17 (3), 274-280.
- Tiainen, K., Sipilä, S., Kauppinen, M., Kaprio, J. & Rantanen, T. 2009. Genetic and environmental effects on isometric muscle strength and leg extensor power followed up for three years among older female twins. *Journal of Applied Physiology* 106 (5), 1604-1610.
- Tzanetakou, I.P., Katsilambros, N.L., Benetos, A., Mikhailidis, D.P. & Perreaa, D.N. 2012. “Is obesity linked to aging?” Adipose tissue and the role of telomeres. *Ageing Research Reviews* 11 (2), 220-229.
- UNFPA. 2012. *Ageing in the twenty-first century: a celebration and a challenge*. New York: the United Nations Population Fund.
- Valdes, A.M., Andrew, T., Gardner, J.P., Kimura, M., Oelsner, E., Cherkas, L.F., Aviv, A. & Spector, T.D. 2005. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. *The Lancet* 366 (9486), 662-664.
- Valdes, A.M., Deary, I.J., Gardner, J., Kimura, M., Lu, X, Spector, T.D., Aviv, A. & Cherkas, L.F. 2010. Leukocyte telomere length is associated with cognitive performance in healthy women. *Neurobiology of Aging* 31 (6), 986–992.
- Van den Beld, A., de Jong, F., Grobbee, D., Pols, H. & Lamberts, S. 2000. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85 (9), 3276-3282.
- Vandervoort, A. A. 2002. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle & Nerve* 25 (1), 17-25.
- Vannier, J-B., Pavicic-Kaltenbrunner, V., Petalcorin, M.I.R., Ding, H. & Boulton, S.J. 2012. RTEL1 dismantles T Loops and counteracts telomeric G4-DNA to maintain telomere integrity. *Cell* 149 (4), 795–806.

- Visser, M., Goodpaster, B.H., Kritchevsky, S.B., Newman, A.B., Nevitt, M., Rubin, S.M., Simonsick, E.M. & Harris, T.B. 2005. Muscle mass, muscle strength, and muscle fat infiltration as predictors of incident mobility limitations in well-functioning older persons. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* 60A (3), 324–333.
- Wang, F., Podell, E.R., Zau, J., Yang, Y., Baciú, P., Cech, T.R. & Lei, M. 2007. The POT1-TPP1 telomere complex is a telomerase processivity factor. *Nature* 445 (7127), 506–510.
- Wernig, A., Schafer, R., Knauf, U., Mundegar, R.R., Zweyer, M., Hogemeier, O., Martens, U.M. & Zimmermann, S. 2005. On the regenerative capacity of human skeletal muscle. *Artificial Organs* 29 (3), 192-198.
- Wong, J.M.Y. & Collins, K. 2003. Telomere maintenance and disease. *The Lancet* 362 (9388), 983-988.
- Wong, J.M.Y. & Collins, K. 2006. Telomerase RNA level limits telomere maintenance in X-linked dyskeratosis congenita. *Genes & Development* 20 (20), 2848-2858.
- Woo, J., Yu, R., Tang, N. & Leung, J. 2014. Telomere length is associated with decline in grip strength in older persons aged 65 years and over. *AGE* 36 (5), 9711. doi: 10.1007/s11357-014-9711-7.
- Yuan, X., Ishibashi, S., Hatakeyama, S., Saito, M., Nakayama, J., Nikaido, R., Haruyama, T., Watanabe, Y., Iwata, H., Iida, M., Sugimura, H., Yamada, N. & Ishikawa, F. 1999. Presence of telomeric g-strand tails in the telomerase catalytic subunit TERT knockout mice. *Genes to Cells* 4 (10), 563–572.