

# **EPIGENEETTISEN IKÄÄNTYMISNOPEUDEN YHTEYS LIIKKUMISKYKYYN**

Hannamari Lankila

Gerontologian ja kansanterveyden pro gradu -  
tutkielma

Liikuntatieteellinen tiedekunta

Jyväskylän yliopisto

Kevät 2021

## TIIVISTELMÄ

Lankila, H. 2021. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys liikkumiskykyyn. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto, gerontologian ja kansanterveyden pro gradu -tutkielma, 64 s.

Riittävä liikkumiskyky on välttämätön edellytys itsenäiselle elämälle. Kävelynopeutta ja liikkumiskykyä ylipäänsä pidetään tärkeinä toiminnallisen itsenäisyyden määrittäjinä ikääntyvillä henkilöillä, sillä heikentynyt kävelykyky ennustaa toimintakyvyn laskua. Epigeneettinen ikä kuvastaa henkilön biologista ikää, jonka avulla voidaan mahdollisesti tunnistaa ja ennustaa vanhenemiseen liittyviä sairauksia ja toiminnanvajauksia. Epigeneettisellä kellolla tarkoitetaan biologisen ikääntymisen mittaria, joka perustuu DNA:n metylaatiotasojen muutoksiin. Kello on laskenta-algoritmi, joka tuottaa arvion iästä vuosina. Epigeneettinen ikääntymisnopeus saadaan, kun epigeneettistä ikää eli DNA-metylaatioikää verrataan kronologiseen ikään. Tämän pro gradu -tutkielman tarkoituksena oli selvittää, onko epigeneettinen ikääntymisnopeus yhteydessä liikkumiskykyyn, sekä selittävätkö polven ojennusvoima, fyysinen aktiivisuus ja painoindeksi mahdollista yhteyttä. Lisäksi tutkittiin, ennustaako epigeneettinen ikä liikkumiskyvyn heikkenemistä kolmen vuoden seurannassa.

Tässä tutkielmassa käytettiin FITSA -aineistoa, jossa tutkittiin geneettisten, sekä ympäristötekijöiden osuutta toiminnanvajauksien synnyssä ikääntyvillä naisilla. Tutkimukseen osallistui 413 kaksosnaista, jotka olivat iältään 63–76-vuotiaita. Lähtötilanteessa vuonna 2000 tutkittavien kokoverestä saadusta DNA-näytteestä analysoitiin aluksi metylaatiotasot EPIC-mikrosiruanalyysiä käyttäen. Tämän jälkeen metylaatiodata syötettiin vapaasti verkossa saatavilla olevaan laskenta-algoritmiin, josta saatiin epigeneettinen ikä GrimAge. Epigeneettinen ikääntymisnopeus määritettiin kronologisen iän ja DNA-metylaatioiän lineaarisen regression jäännöksistä. Laboratoriomittauksissa tutkittavilta testattiin lähtötilanteessa, sekä kolmen vuoden seurannassa 10 metrin maksimaalinen kävelynopeus, Timed Up and Go (TUG)-testi, sekä polven maksimaalinen isometrinen ojennusvoima dynamometrin avulla. Fyysisen aktiivisuuden taso arvioitiin validoidulla kyselyllä. Tilastollisina analyysimenetelminä käytettiin Pearsonin korrelaatiotarkastelua, lineaarista regressioanalyysiä, toistomittausten varianssianalyysiä sekä Mann-Whitneyn U -testiä katoanalyysissa.

Epigeneettinen ikääntymisnopeus ei ollut yhteydessä kävelynopeuteen ( $\beta=0,062$ ;  $p=0,220$ ). Sen sijaan epigeneettinen ikääntymisnopeus oli yhteydessä TUG-testin tulokseen siten, että niillä henkilöillä, jotka olivat epigeneettiseltä iältään kronologista ikäänsä vanhempia, TUG-testin tulos oli huonompi ( $\beta=0,156$ ;  $p=0,002$ ). Yhteys säilyi myös polven ojennusvoimalla, fyysisellä aktiivisuudella sekä painoindeksillä vakioinnin jälkeen tilastollisesti merkitsevänä ( $\beta=0,094$ ;  $p=0,039$ ). Liikkumiskyky ei heikentynyt kolmen vuoden seurannassa. Sen sijaan ajalla ja epigeneettisellä iällä oli tilastollisesti merkitsevä yhdysvaikutus ( $p=0,009$ ) siten, että useammalla epigeneettisesti yli 65 -vuotiaalla kävelynopeus hidastui seurannassa, kun taas epigeneettisesti alle 65 -vuotiailla kävelynopeus useammin parani kolmen vuoden seurannassa.

Tässä pro gradu -tutkielmassa epigeneettiseltä iältään kronologista ikäänsä vanhemmilla oli heikompi liikkumiskyky TUG-testin, mutta ei kävelynopeuden osalta. TUG-testi vaatii kävelynopeuteen verrattuna enemmän tasapainoa, lihasvoimaa sekä voimantuottoa, joten se saattaa olla monipuolisempi ja luotettavampi biologisen iän mittari ikääntymisen ilmiöiden tarkastelussa. Epigeneettinen kello mittaa ainoastaan metylaatiomuutoksia ikäriippuvaisissa CpG-kohdissa. Ikääntymismuutoksia tapahtuu kuitenkin solutasolla, ilmiösuissa ja toiminnallisuudessa, joten jatkossa olisi tarpeen tarkastella epigeneettisen ikääntymisen yhteyttä liikkumiskykyyn monipuolisilla biologisen iän mittareilla, jotta voidaan paremmin tunnistaa ne henkilöt, joiden riski liikkumiskyvyn ennalikaiseen heikkenemiseen on kohonnut ja toiminnallinen itsenäisyys on vaarassa heikentyä.

Asiasanat: epigeneettinen ikä, ikääntyneet, kävelynopeus, liikkumiskyky

## ABSTRACT

Lankila, H. 2021. The association between epigenetic age acceleration and mobility. Faculty of Sport and Health Sciences, University of Jyväskylä, Gerontology and Public Health, Master's thesis, 64 p.

Adequate mobility is a crucial prerequisite for an independent lifestyle. Gait speed and mobility are considered fundamental determinants of functional independency in elderly people, as functional decline is predicted by impaired gait speed. Epigenetic age reflects person's biological age, that possibly helps us to recognize and predict diseases and disabilities related to aging. Epigenetic clock refers to an indicator of biological age, that is based on alterations in DNA methylations. The clock is an algorithm that generates estimation of epigenetic age in years. Epigenetic age acceleration refers to a difference between DNA methylation age and chronological age. The purpose of this study was to investigate if epigenetic age acceleration is associated with mobility in elderly women, and whether the maximal knee extension strength, physical activity and body mass index explains this possible association. Furthermore, the purpose was to investigate whether the epigenetic age predicts decline in mobility.

The study sample used in this master's thesis was Finnish Twin Study on Ageing (FITSA), which is focused on the environmental and genetic factors contributing the disablement process in aging women. The study sample was 413 twin sisters aged 63-76. At the baseline in year 2000 the methylation levels were analysed from DNA samples from whole blood using EPIC array Bead Chip technique. After this, the methylation data was entered in computing algorithm, that generates epigenetic GrimAge. Epigenetic age acceleration was determined by using residuals from linear regression of DNA methylation age and chronological age. Ten meters maximal walking speed assessed using photocells, Timed Up and Go test, and maximal isometric knee extension strength using dynamometer, were measured at the baseline and also after the three-year follow-up. The level of physical activity was assessed with validated questionnaire. Statistical analysis was performed using Pearson's correlation coefficient, linear regression analysis, repeated measures ANOVA and Mann-Whitney's U -test for the drop-out analysis.

There was no association between epigenetic age acceleration and gait speed ( $\beta=0,062$ ;  $p=0,220$ ). However, epigenetic age acceleration was associated with the Timed Up and Go test result. Participants with higher epigenetic age acceleration had worse test result in Timed Up and Go test ( $\beta=0,156$ ;  $p=0,002$ ). The association continued to be significant after adjusting with maximal knee extension strength, physical activity and body mass index ( $\beta=0,094$ ;  $p=0,039$ ). Mobility did not change during a three-year follow-up period. Instead, there was a time-by-epigenetic age interaction in gait speed ( $p=0,009$ ), so that participants with epigenetic age higher than 65 years old, the gait speed more often decelerated in the three-year follow-up, and on the other hand, participants with epigenetic age lower than 65 years old, the gait speed more often became faster in the three-year follow-up.

In this master's thesis the participants epigenetically older than chronological age had poorer mobility regarding the Timed Up and Go test, but not gait speed. The timed Up and Go test demands more balance, muscle strength and muscle power compared to gait speed test, therefore might be more versatile and reliable an indicator of biological age when examining the phenotypes of aging. The epigenetic clock only measures alterations in methylation in age-specific CpGs. Since aging takes place in cellular, phenotypic and functional levels as well, the association between epigenetic aging and mobility should be investigated with more versatile and robust indicators of biological aging. Thus, it would be easier to recognize persons with higher risk for premature mobility loss and functional independency decline.

Key words: elderly, epigenetic age, gait speed, mobility

## KÄYTETYT LYHENTEET

|      |  |
|------|--|
| ADL  | Activities of daily living, päivittäisten toimintojen arviointiasteikko                    |
| BMI  | Body mass index, kehon painoindeksi  |
| CpG  | Sytosiini-fosfaatti-Guaniini -emäspari   |
| DZ   | Ditsygootti, erimunainen kaksonen  |
| IADL | Instrumental activities of daily living, päivittäisten välinetoimintojen arviointiasteikko |
| MMSE | Mini mental state examination, lyhyt kognitiivisen suorituskyvyn testi                     |
| MZ   | Monotsygootti, samamunainen kaksonen   |
| SPPB | Short Physical Performance Battery, lyhyt fyysisen toimintakyvyn testistö                  |
| TUG  | Timed Up and Go -testi, suorituskykytesti  |

# SISÄLLYS

## TIIVISTELMÄ

|     |   |    |
|-----|---|----|
| 1   | JOHDANTO.....   | 1  |
| 2   | LIKKUMISKYKY.....   | 3  |
| 2.1 | Liikkumiskyvyn mittaaminen.....   | 3  |
| 2.2 | Ikääntymisen vaikutus liikkumiskykyyn.....                                    | 5  |
| 2.3 | Liikkumiskyvyn heikkenemistä selittävät fysiologiset ikääntymismuutokset..... | 7  |
| 2.4 | Liikkumiskyvyn merkitys ikääntyvän elämänlaadulle.....                        | 10 |
| 3   | BIOLOGINEN IKÄÄNTYMINEN.....  | 12 |
| 3.1 | Biologiset vanhenemisteoriat.....   | 12 |
| 3.2 | Elimistön biologiset ikääntymismuutokset.....                                 | 13 |
| 3.3 | Biologisen ikääntymisen mittarit.....   | 15 |
| 4   | EPIGENEETTISET KELLOT JA LIKKUMISKYKY.....                                    | 17 |
| 4.1 | Epigeneettinen säätely.....   | 17 |
| 4.2 | Epigeneettiset kellot biologisen iän kuvaajina.....                           | 19 |
| 4.3 | Epigeneettisen ikääntymisen yhteys liikkumis- ja toimintakykyyn.....          | 23 |
| 5   | TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET.....                              | 25 |
| 6   | TUTKIMUSAINIESTON KUVAUS JA TUTKIMUSMENETELMÄT.....                           | 26 |
| 6.1 | Tutkimusaineisto.....   | 26 |
| 6.2 | Muuttujat.....  | 27 |
| 6.3 | Vakioivat muuttujat.....  | 28 |
| 6.4 | Tutkimusaineiston analyysi.....   | 30 |
| 7   | TULOKSET.....   | 31 |

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 7.1 | Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys kävelynopeuteen .....                                 | 32 |
| 7.2 | Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys Timed Up and Go -testin tulokseen.                    | 33 |
| 7.3 | Epigeneettinen ikä liikkumiskyvyn heikkenemisen ennustajana kolmen<br>vuoden seurannassa ..... | 34 |
| 8   | POHDINTA.....  | 36 |
|     | LÄHTEET .....  | 43 |

# 1 JOHDANTO

Riittävä liikkumiskyky on välttämätön edellytys itsenäiselle elämälle (Rantakokko ym. 2013) ja se nähdään osana tervettä ikääntymistä (Satariano ym. 2012). Ennenaikaisten haitallisten ikääntymismuutosten ehkäisyssä on tärkeää tunnistaa ne henkilöt, joiden riski toiminnanvajauksiin on suurentunut (Sillanpää ym. 2016), jotta voidaan paremmin vaikuttaa myös niihin tekijöihin, joilla ylläpidetään toimintakykyä ja saadaan lisää terveitä vuosia vanhuudessa (Belsky ym. 2018; Jylhävä ym. 2017; Bell ym. 2019; Maddock ym. 2020). Kävelykyky on yksi tärkeimmistä toiminnallisen itsenäisyyden määrittäjistä ikääntyneillä ihmisillä (Tiainen ym. 2005), sillä heikentynyt kävelykyky ennustaa liikkumisen rajoituksia ja toimintakyvyn laskua (Newman ym. 2006; Reinders ym. 2015). Kävelykyky on olennainen osa liikkumiskykyä (Satariano ym. 2012). Kävelynopeuden heikkeneminen voi johtua useista eri tekijöistä, sillä kävelykykyyn liittyviä toimintoja ja elinjärjestelmiä ovat keskus- ja ääreishermoston toiminta, aistitoiminnot, tuki- ja liikuntaelimet sekä energia-aineenvaihdunta (Ferrucci ym. 2000). Tärkeä liikkumiskykyyn vaikuttava yksittäinen tekijä on lihasvoima (Goodpaster ym. 2006), joka heikkenee ikääntymisen seurauksena (Delmonico ym. 2009). Erityisesti naisilla heikompi lihasvoima lisää riskiä kävelynopeuden hidastumiseen (Tiainen ym. 2005; Reinders ym. 2015).

Kronologinen ikä ei kuitenkaan selitä sitä, miksi joillakin ihmisillä liikkumis- ja toimintakyky heikkenee ikääntyessä muita nopeammin (Sillanpää ym. 2019; Maddock ym. 2020). Biologisen iän mittarilla voidaan tunnistaa ne henkilöt, joiden riski toiminnanvajauksiin on suurentunut (Belsky ym. 2018; Jylhävä ym. 2017; Bell ym. 2019; Maddock ym. 2020). Lupaava biologisen iän kuvaaja on epigeneettisen kellon avulla mitattava epigeneettinen ikä, joka korreloi vahvasti kronologisen iän kanssa (Jylhävä ym. 2017; Bell ym. 2019; Marioni ym. 2019).

Ensimmäisen sukupolven Horvathin (2013) ja Hannumin ym. (2013) epigeneettiset kellot, sekä toisen sukupolven Levinen ym. (2018) sekä Lun ym. (2019) luomat kellot ovat tunnetuimpia biologisen iän mittareita. Näistä Lun ym. (2019) GrimAge -epigeneettinen kello näyttää ennustavan kaikkein vahvimmin sekä elinikää että terveyttä (Bell ym. 2019). Aiemmat DNA-

metylaatioon perustuvat tutkimukset ikääntymisen biomarkkereista on tehty pääasiassa ensimmäisen polven biomarkkereilla, ja tulokset ovat osin epäjohdonmukaisia (Marioni ym. 2015; Belsky ym. 2018; Simpkin ym. 2017; Sillanpää ym. 2018; Maddock ym. 2020). Muiden biologisen iän mittareiden, kuten telomeerien pituuden, on todettu heikosti ennustavan liikkumiskykyä ja sen muutosta pitkittäisseurannassa (Sillanpää ym. 2016). Epigeneettistä ikääntymistä mittaavat kellot voivat ennustaa liikkumiskyvyn muutosta (McCrary ym. 2020). Epigeneettisen ikääntymisen yhteyttä kävelynopeuteen GrimAge -algoritmilla ei kuitenkaan tiittävästi ole tutkittu kuin yhdessä aiemmassa tutkimuksessa, jossa epigeneettinen ikääntymisnopeus oli yhteydessä muun muassa kävelynopeuteen myös sosioekonomisilla tekijöillä sekä muilla elämäntapoihin liittyvillä tekijöillä vakioinnin jälkeen (McCrary ym. 2020).

Tämän pro gradu -tutkielman tarkoitus on tutkia, onko epigeneettisellä iällä yhteyttä liikkumiskykyyn, sekä sitä, selittävätkö polven ojenusvoima, fyysinen aktiivisuus ja painoindeksi mahdollista yhteyttä. Lisäksi tarkastellaan, ennustaako epigeneettinen ikä liikkumiskyvyn heikkenemistä kolmen vuoden seurannassa. Epigeneettistä ikää tarkastellaan tässä tutkielmassa uudella GrimAge -epigeneettisellä kellolla, ja liikkumiskykyä tutkitaan kävelynopeuden, sekä TUG-testin avulla.



## 2 LIKKUMISKYKY

Optimaalisella liikkumiskyvyllä tarkoitetaan henkilön kykyä liikuttaa itseään paikasta toiseen itsenäisesti ja turvallisesti, itselle sopivalla tavalla (Satariano ym. 2012; Rantakokko ym. 2013), käyttäen tarvittaessa apuvälinettä (Webber ym. 2010). Liikkumiskyky käsitteenä limittyy osin toimintakyvyn alle, jolloin vaikeudet liikkumiskyvyssä voidaan käsittää myös toiminnanvajavuuksina. Toimintarajoitteet tai toiminnanvajavuudet näkyvät päivittäisissä toiminnoissa, ADL-toiminnoissa (activities of daily living), sekä IADL-toiminnoissa (instrumental activities of daily living) (Heikkinen ym. 2016; Laukkanen & Pekkonen 2016). Päivittäisiä toimintoja ovat peseytyminen, pukeutuminen, ruokailu, liikkuminen kodissa ja sen ulkopuolella, wc-käynnit ja pidätyskyky (Rosenvall 2016). IADL- eli instrumentaalisilla toimilla viitataan asioiden hoitamiseen usein jonkin välineen, esimerkiksi puhelimen tai tietokoneen avulla (Laukkanen & Pekkonen 2016). Liikkumiskyvyn ja toiminnanvajauksien laajempi teorettinen malli on alun perin Nagin 1960 -luvulla kehittämä toiminnanvajauksien kehittymismalli, jota Verbrugge ja Jette (1994) myöhemmin täydensivät sosiaalisilla ja lääketieteellisillä näkökulmilla, kuten erilaisilla riskitekijöillä (muun muassa demografiset, sosiaaliset ja elämäntapatekijät), yksilön ulkopuolelta vaikuttavilla tekijöillä (terveydenhuolto, ulkopuolinen tuki, sosiaalinen ympäristö), sekä yksilöstä itsestään riippuvilla tekijöillä, jotka kaikki yhdessä vaikuttavat toimintakykyyn (elämäntapamuutokset ja psykososiaalinen suoriutuminen) (Verbrugge & Jette 1994).

### 2.1 Liikkumiskyvyn mittaaminen

Liikkumis- ja toimintakykyä voidaan testata lukuisilla eri tavoilla. Testit on suunnattu ikääntyville henkilöille, joilla yleensä tarkoitetaan yli 65-vuotiaita, ja joilla mahdollisesti on jo liikkumisen vaikeuksia esimerkiksi neurologisesta sairaudesta johtuen (Tan ym. 2012), tai tyypillisesti aivohalvauksen jälkitila (Pickenbrock ym. 2016). Liikkumiskyvyn testeillä on kliinisesti tärkeä merkitys, sillä vaikeudet liikkumiskyvyssä ennustavat vakavampia toiminnanvajavuuksia (Fried & Guralnik 1997). Yleisesti liikkumiskyvyn mittareita käytetään ennustamaan kaatumisriskiä ikääntyneillä (Yang ym. 2014).

*Alaraajojen maksimaalista lihasvoimaa sekä voimantuottotehoa* mitataan yleisesti arvioitaessa henkilön liikkumiskykyä. *Lihassoiman* tiedetään olevan merkittävä ennustaja liikkumiskyvyn rajoituksille (Manini ym. 2007), sillä alaraajojen lihasvoima vaikuttaa merkittävästi tasapainon säilyttämiseen ja liikkuvuuteen (Chen & Chou 2017). Lihassoimaa arvioidaan yleisesti yhden toiston maksimivoimatestillä (1RM, one-repetition maximum) sekä mittaamalla isokineettistä huippuvääntövoimaa (Brown ym. 2001, Gentil ym. 2017 mukaan). *Voimantuottotehoa* pidetään lihasvoimaa vielä tärkeämpänä ennustajana fyysiselle suorituskyvyille ikääntyvillä (Reid & Fielding 2012). Voimantuottoteho lasketaan lihasvoiman ja lihassupistuksen nopeuden tulona (Reid & Fielding 2012), toisin sanoen sillä tarkoitetaan kykyä tuottaa mahdollisimman paljon voimaa mahdollisimman nopeasti (Cormie ym. 2011). Voimantuottotehoa voidaan arvioida esimerkiksi käyttämällä isokineettistä dynamometriä (Fielding ym. 2001). Lihassoiman ja voimantuottotehon lisäksi liikkumiskykyä voidaan testata useilla erilaisilla toiminnallisilla testeillä. *Bergin tasapainotesti* (Berg Balance Scale, BBS) koostuu 14 tehtävästä, jotka arvioivat toiminnallista tasapainoa ikääntyvillä (Giné-Garriga ym. 2010; Paltamaa & Peurala 2019). *Kävelynopeuden mittaaminen* on laajasti käytetty (Rantakokko ym. 2013) yksinkertainen ja toimiva tapa, joka itsenäisesti ennustaa toiminnanvajavuuksien riskiä ikääntyvillä (Perera ym. 2016) jopa usean vuoden ajan testin suorittamisesta (Guralnik ym. 2000). Kävelynopeutta pidetään sykkeen, hengitystaajuuden, verenpaineen, ruumiinlämmön ja kivun lisäksi kuudentena vitaaliparametrina, sillä useat eri fysiologiset toimintamekanismit ja eri elinjärjestelmät ovat osallisena kävelyyn suorituksena, ja ongelmat näissä toiminnoissa ja elinjärjestelmissä hidastavat kävelynopeutta (Lusardi 2012; Middleton ym. 2015). Sen on osoitettu olevan erittäin reliaabeli mittari, joka korreloi iän, pituuden, sekä alaraajojen lihasvoiman kanssa (Bohannon 1997). Bohannonin (1997) mukaan kävelynopeuden viitearvot voidaan jakaa tavanomaiseen kävelynopeuteen, maksimaaliseen kävelynopeuteen, sekä pituuteen suhteutettuun kävelynopeuteen siten, että maksimaalisen kävelynopeuden viitearvo 60–70-vuotiailla naisilla on noin 1,8 m/s, ja sen on todettu heikkenevän nopeammin kuin tavanomainen kävelynopeus (Bohannon 1997; Autenrieth ym. 2013). Tavanomaisen kävelynopeuden viitearvo 60–70-vuotiailla naisilla on noin 1,3 m/s (Bohannon 1997). Terveiden heikkenemisen ja kuoleman riskin on todettu kasvavan ikääntyneillä, joilla kävelynopeus on hitaampi kuin 0,8-1,0 m/s (Cesari ym. 2005; Cheung ym. 2016). *SPPB-testi* mittaa ikääntyneiden alaraajojen suorituskykyä (Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2020), ja sitä pidetään yhtenä lupaavimmista työkaluista ikääntyvien liikkumiskykyä arvioitaessa (Guralnik

ym. 1994, Pavašinin ym. 2016 mukaan). Testi koostuu tasapainotesteistä, kävelynopeuden mittaamisesta sekä tuolilta ylösnousutestistä (Terveyden ja hyvinvoinnin laitos 2020). *Timed Up and Go -testi* (TUG) mittaa toiminnallista liikkumiskykyä (Schoene ym. 2013). Testissä henkilön täytyy nousta tuolista, kävellä kolme metriä, kääntyä ja kävellä takaisin, ja istuutua. Tähän suoritukseen käytetty aika korreloi vahvasti toiminnallisen liikkumiskyvyn (Podsiadlo & Richardson 1991, Shumway-Cook ym. 2000 mukaan) ja kävelynopeuden kanssa (Podsiadlo & Richardson 1991, Viccaro ym. 2011 mukaan). Koska TUG-testi vaatii sekä lihasvoimaa, voimantuottoa, tasapainoa että kävelynopeutta, sitä käytetään yleisesti liikkumiskyvyn arvioimiseen (Bischoff ym. 2003; Schoene ym. 2013; Chen ym. 2017).

Laboratorio-olosuhteissa tehtävien mittausten lisäksi liikkumiskykyä voidaan arvioida erilaisilla vartaloon kiinnitettävillä sensoreilla, joiden avulla voidaan mitata päivittäistä fyysistä aktiivisuutta, tehdä kaatumisriskiarvioita, sekä arvioida motorista suorituskykyä, kuten kävelyä ja tasapainoa (Zijlstra & Aminian 2007). Näiden sensoreiden etuna on muun muassa se, että niiden avulla informaatiota voidaan kerätä henkilön omassa elinympäristössä riittävän pitkällä aikavälillä (Zijlstra & Aminian 2007).

## **2.2 Ikääntymisen vaikutus liikkumiskykyyn**

Ikääntyessä liikkumiskyvyn vaikeudet ja rajoitukset lisääntyvät (Brault ym. 2009; Stenholm ym. 2015; Ferrucci ym. 2016), mutta liikkumiskyvyn rajoitusten kehittymisessä ja etenemisessä on suurta yksilöllistä vaihtelua (Rantakokko ym. 2013; Ferrucci ym. 2016). Keskimäärin liikkumiskyvyn rajoitukset yleistyvät naisilla miehiä nopeammin (Sainio ym. 2018), mutta tästä eriäviä tuloksia on saatu tutkimuksista esimerkiksi käden puristusvoiman osalta (Makizako ym. 2017). Hiljalleen etenevä liikkumiskyvyn vaikeus on huomattavasti yleisempää kuin äkillinen liikkumiskyvyn menetys, joka on usein seurausta etenevästä sairaudesta, kuten nivelrikosta (Guralnik ym. 2001). Lisäksi komorbiditeetilla eli lisäsairauksilla on suuri merkitys progressiivisten liikkumiskyvyn vaikeuksien kehittymisessä (Guralnik ym. 2001). Silloin kun liikkumiskyvyn heikkeneminen on hitaasti etenevää, ja ennen kuin vaikeuksia tehtävän suorittamisessa varsinaisesti esiintyy, ikääntyvä pystyy kompensoimaan liikkumiskyvyn rajoitteita muokkaamalla käyttäytymistään esimerkiksi hidastamalla kävelynopeutta (Mänty

ym. 2007; Rantakokko ym. 2013, Baltasin & Baltasin 1990 mukaan; Skantz ym. 2020). Liikkumiskyvyn vaikeudet voidaan jakaa prekliinisiin liikkumiskyvyn vaikeuksiin ja näkyviin liikkumiskyvyn vaikeuksiin (Weiss ym. 2007). Prekliiniset vaikeudet liikkumiskyvyssä viittaavat päivittäisessä elämässä koettuihin liikkumiskyvyn muutoksiin, jotka eivät vielä varsinaisesti rajoita liikkumista (Weiss ym. 2007). Kompensaatiostrategiat voidaan nähdä prekliinisinä rajoitteina liikkumiskyvyssä (Fried ym. 2000). Tällaiset prekliiniset rajoitteet liikkumiskyvyssä voidaan määrittää itseraportoinnin avulla (Fried ym. 2000). Objektiiivisilla mittauksilla, kuten kävelynopeus, prekliinisiä rajoitteita voidaan sen sijaan tunnistaa jopa ennen kuin henkilö itse niitä havaitsee (Fried & Guralnik 1997).

Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa -raportin (Sainio ym. 2018) mukaan liikkumiskyvyn vaikeudet ovat iäkkäässä väestössä melko yleisiä, ja liikkumisrajoitteisten määrä kasvaa yhä tulevina vuosina väestön ikääntyessä. Kävelyvaikeuksia esiintyy työikäisillä vain vähän, mutta vaikeudet yleistyvät 50.–60. ikävuodesta alkaen siten, että vain noin kaksi kolmannelle eläkeikäisestä selviytyy puolen kilometrin kävelystä ongelmitta (Sainio ym. 2018). Kävelynopeuden on todettu heikkenevän nopeasti 65 ikävuoden jälkeen (Diehr ym. 2013). Toisaalta osa 80 vuotta täyttäneistä arvelee selviytyvänsä 100 metrin juoksusta vaikeuksista (Sainio ym. 2018). Toimintakykytesteissä sukupuolten välinen ero ja toisaalta iän mukanaan tuoma heikkeneminen näkyvät muun muassa siinä, että käden puristusvoima on kaikissa ikäryhmissä miehillä naisia suurempi, ja voima heikkenee iän myötä jo 40–49-vuotiaista alkaen sekä naisilla että miehillä (Sainio ym. 2018). Tuolilta nousuaika hidastui naisilla miehiä nopeammin: alle 50-vuotiailla eroa ei juuri ole, mutta 70 vuotta täyttäneet naiset suoriutuivat tuolilta nousutestistä selkeästi hitaammin kuin miehet (Sainio ym. 2018). Liikkumiskyvyn rajoitukset vaikeuttavat muun muassa terveyspalveluiden saatavuutta (Fitzpatrick ym. 2004), ja hankaloittavat kaupassa asiointia (Lee & Frongillo 2001a), jolloin joudutaan tinkimään omasta terveydestä ja hyvinvoinnista (Lee & Frongillo 2001b). Myös ympäristöllä on merkitystä liikkumiskykyyn ja mahdollisesti käytössä olevien apuvälineiden käyttöön, ja muihin liikkumiseen liittyviin kompensaatiostrategioihin (Ganesh ym. 2011).

### 2.3 Liikkumiskyvyn heikkenemistä selittävät fysiologiset ikääntymismuutokset

Häiriöt liikkumiskykyyn liittyvissä fysiologisissa elinjärjestelmissä lisääntyvät ikääntyessä, ja mitä enemmän häiriöitä esiintyy, sitä todennäköisemmin myös uusia ilmenee (Rantanen ym. 2001). Ikääntymiseen liittyvät liikkumiskyvyn ongelmat ovat monitekijäisiä (Sorond ym. 2015). Mahdollisia myötävaikuttajia ovat erilaiset sairaudet, lääkkeet ja ympäristötekijät. Liikkumisen ongelmat ovat usein seurausta edellä mainittujen tekijöiden yhteisvaikutuksesta (Sorond ym. 2015).

*Ikääntymisen vaikutus lihasvoimaan ja -massaan.* Sekä lihasvoima että -massa heikkenevät ikääntyessä (Goodpaster ym. 2006; Manini & Clark 2012). Erityisesti lihasvoiman heikkenemisellä on haitallisia seurauksia liikkumiskyvylle (Tiedemann ym. 2005; Mänty ym. 2012), ja näin ollen myös itsenäisyyden säilyttämiselle vanhuudessa (Rantakokko ym. 2013). Lihasvoimalla on käänteinen ja itsenäinen yhteys kokonaiskuolleisuuteen myös kardiorespiratorisella kunnolla, iällä, tupakoinnilla, alkoholin kulutuksella ja kehon rasvakoostumuksella vakioinnin jälkeen (Volaklis ym. 2015). Ikään liittyvä lihasvoiman heikkeneminen on seurausta useista eri mekanismeista, muun muassa motoristen yksiköiden rekrytoinnista, ja niiden syttymisnopeudesta (Manini ym. 2013), keskushermoston ikääntymismuutoksista (Aagaard ym. 2010; Ijzerman ym. 2012), lihassolujakaumasta (Deschenes 2004), ja lihasmassan vähenemisestä (Vandervoort 2002). Ikääntyessä lihasvoiman heikkeneminen on suurempaa lihasmassan vähenemiseen verrattuna (Delmonico ym. 2009; Manini & Clark 2012). Muutokset lihasmassassa- ja voimassa eivät reagoi samalla tavalla fyysisen aktiivisuuden muutokseen, joten lihasmassan lisäyksen ei tulisi olla päämääränä, kun tavoitellaan riittävää lihasvoimaa toiminnallisen tai fyysisen suorituskvyn ylläpitoon (Clark & Manini 2008). Toisin sanoen pelkkä lihasmassan ylläpito tai lisääminen eivät estä ikääntymiseen liittyvää lihasvoiman heikkenemistä (Manini & Clark 2012). Hermostolliset muutokset, kuten esimerkiksi liikehermosolujen väheneminen, motoristen yksiköiden syttymisjärjestys sekä niiden aktivaatio saavat aikaan lihasmassan vähenemistä (Clark & Manini 2008). Tämä johtaa heikentyneeseen lihaksen toimintaan, ja sitä kautta vaikuttaa myös liikkumiskyvyn heikkenemiseen (Clark & Manini 2008; Aagaard ym. 2010; Ijzerman ym. 2012). Erityisesti nopeasta voimantuotosta vastaavat tyypin II lihassolut vähenevät ikääntyessä (Andersen 2003; Deschenes 2004; Fragala ym. 2015). Tästä on myös vastakkaisia tuloksia,

kuten Fronteran ym. (2000) pitkittäistutkimuksessa, jossa hitaat, tyypin I lihassolut vähenivät yli 65 -vuotiailla tutkittavilla miehillä 12 vuoden seurannassa (Frontera ym. 2000). Lisäksi lihassolujen poikkipinta-ala (CSA, cross-sectional area) pienenee erityisesti nopeissa, tyypin II lihassoluissa (Callahan ym. 2014). Tämä muutos on voimakkainta ikääntyneillä naisilla (Callahan ym. 2014). Ikääntymiseen liittyvä patologinen lihasheikkous ja lihasmassan väheneminen eli sarkopenia heikentävät liikkumiskykyä ja vaikeuttavat päivittäisistä toiminnoista selviytymistä, sekä heikentävät terveyttä aiheuttaen ylipainoa, aineenvaihdunnallisia ongelmia, sekä alentunutta hapenottoa (Vandervoort 2002; Cruz-Jentoft ym. 2010). Sarkopeniasta johtuvan lihasten pienenemisen katsotaan johtuvan proteiinisynteesin eli anabolian ja proteiinien hajoamisen eli katabolian välisestä epätasapainosta (Rygiel ym. 2016). Sarkopenia erotetaan nykyään dynapeniasta, jolla viitataan erityisesti lihasvoiman heikkenemiseen ikääntyessä (Clark & Manini 2008). Lihasvoiman ja -massan heikkenemisen lisäksi myös lihaksen voimantuotto heikkenee ikääntyessä (Reid ym. 2014). Liikkumiskyvyn kannalta voimantuotto on tärkeää, sillä voimantuottoa tarvitaan niin kävelyssä (Bean ym. 2003; Cuoco ym. 2004), portaiden ylösnousussa (Bean ym. 2003), kuin tuolilta ylös noustessa (Bean ym. 2003).

*Ikääntymisen vaikutus tasapainoon.* Tasapaino voidaan määritellä kykynä ylläpitää ja hallita omaa painopistettä suhteessa tukipisteeseen, rajoitteet huomioon ottaen (Shumway-Cook & Woollacott 2001, Heebnerin ym. 2015 mukaan). Tasapaino jaetaan staattiseen ja dynaamiseen tasapainoon, joista ensimmäinen viittaa esimerkiksi paikallaan seisomiseen, ja jälkimmäinen tasapainon säilyttämiseen liikkeessä (Rogers ym. 2013). Ikääntyneillä on useissa tutkimuksissa todettu olevan heikompi tasapaino kuin nuoremmilla henkilöillä (Era ym. 2006). Sukupuolieroja esiintyy erityisesti vanhemmissa ikäryhmissä siten, että miehillä tasapainon heikkeneminen on usein voimakkaampaa (Era ym. 2006). Asennon hallintaan liittyvien mekanismien heikkeneminen voi alkaa jo 40-vuotiaana, ja se kiihtyy entisestään kuudenkymmenen ikävuoden jälkeen (Era ym. 2006). Tasapainon hallinta perustuu keskushermoston ennakoiviin ja palautetta antaviin mekanismeihin (Pajala ym. 2016). Asennonhallinta on dynaaminen prosessi, jossa keskushermoston sensorinen järjestelmä vastaanottaa informaatiota eri aistikanavista (Pajala ym. 2016). Tähän informaatioon motorisilla vasteilla pyritään reagoimaan mahdollisimman tarkoituksenmukaisesti, ennakoivasti ja samanaikaisesti (Pajala ym. 2016). Kehon asennon hallintaan osallistuvat tuki-

ja liikuntaelimistö, hermolihasjärjestelmä, vestibulaarijärjestelmä (sisäkorvan tasapainoelin), näkö- ja tuntoaistit, sekä sensomotoriikka (Pajala ym. 2016; Maki & McIlroy 1996, Lelardin & Ahmaidin 2015 mukaan). Näiden mekanismien ikääntymismuutosten on esitetty olevan ikääntymiseen liittyvän tasapainon heikkenemisen taustalla (Maki & McIlroy 1996, Lelardin & Ahmaidin 2015 mukaan; Era ym. 2006; Kanekar & Aruin 2014). Myös alaraajojen ja keskivartalon lihasvoimalla on olennainen merkitys tasapainon säilyttämisessä (Granacher ym. 2013). Fysiologisten mekanismien lisäksi tasapainoa saattavat heikentää muutokset elintavoissa ja terveydessä (Era ym. 2006). Fyysisen aktiivisuuden vähenemisellä voi olla haitallisia vaikutuksia asennonhallinnan säätelyyn ja tasapainoon (Perrin ym. 1999; Pau ym. 2014), lisäksi monet krooniset sairaudet, kuten diabetes ja erilaiset neurologiset sairaudet ja oireet voivat heikentää tasapainoa (Era ym. 2006). Lisäksi jotkin lääkkeet saattavat heikentää tasapainoa muun muassa alentamalla verenpainetta liiaksi ja aiheuttamalla huimausta. Tällaisia ovat muun muassa monet verenpaine- ja masennuslääkkeet (Kivelä 2016), sekä Parkinsonin taudin hoitoon tarkoitettu Levodopa (D'Andréa Greve ym. 2014).

*Ikääntymisen vaikutus hermostoon.* Hermosto voidaan jakaa eri osiin sijainnin (keskus- ja ääreishermosto) (Kenney ym. 2012, 70) tai toiminnan (somaattinen ja autonominen) perusteella (Leppäluoto ym. 2019, 328). Keskushermoston vanhenemismuutos, aivojen ikääntyminen eli aivoatrofia on melko yleistä myös terveillä henkilöillä (Fjell ym. 2009). Hermoston vanhenemisen erityispiirteisiin kuuluu se, että hermosolut ovat pitkäikäisiä, eivätkä juuri uusiudu (Boldrini ym. 2018). Sekä keskushermosto, että ääreishermosto ovat tärkeässä roolissa liikkumiskyvyn kannalta, sillä niiden heikentynyt toiminta lisää riskiä liikkumiskyvyn vaikeuksille (Rosso ym. 2013; Ward ym. 2014). Ikääntymiseen liittyvät poikkeamat keskushermostossa voivat joko itsenäisesti tai yhdessä lisätä liikkumishäiriöitä (Rosso ym. 2013). Tällaisia poikkeamia ovat muun muassa pienet infarktimuutokset aivojen verisuonissa (Sonnen ym. 2011) ja amyloidikerrostumat (Aizenstein ym. 2008). Lisäksi erilaiset ikääntymismuutokset keskus- ja ääreishermostossa voivat heikentää yksilön kykyä aktivoida lihaksistoa (Manini ym. 2013). Hermosto säätelee lihasvoimaa useiden mekanismien kautta, muun muassa motoristen yksiköiden rekrytointijärjestyksellä, niiden syttymisnopeudella sekä synkronoinnilla (Clark & Manini 2008).

*Ikääntymisen vaikutus sydän- ja verenkiertoelimistöön.* Ikääntymistä voidaan itsessään pitää riskitekijänä sydän- ja verisuonisairauksille (Lakatta & Levy 2003; Najjar ym. 2005), sillä se vaikuttaa sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan monin eri tavoin (Flaatten ym. 2018). Keskeisimpinä muutoksia ovat sydämen maksimisyykkeen ja supistumiskyvyn heikkeneminen, sekä sydämen minuuttitulavuuden (syke x iskutilavuus) heikkeneminen (Kallinen & Kujala 2016). Iskutilavuudella tarkoitetaan verimäärää, jonka vasen kammio pumppaa aorttaan yhdellä sydämeniskulla (Kenney ym. 2012, 149). Sydämen minuuttitulavuuden heikkeneminen yhdessä vähentyneen verenvirtauksen kanssa heikentävät kestävyyskuntoa mittaavaa maksimaalista hapenkulutusta (Kenney ym. 2012, 458). Maksimaalinen hapenkulutus heikkenee iän myötä siten, että 80 ikävuoteen mennessä aikuisiän maksimaalisesta hapenkulutuksesta ( $VO_2max$ ) on jäljellä noin 50 prosenttia (Fleg & Lakatta 1988, Flaattenin ym. 2018 mukaan). Iän myötä valtimoiden seinämät jäykistyvät, suurten valtimoiden seinämien paksuus kasvaa, systolinen verenpaine sekä pulssipaine (systolisen ja diastolisen paineen ero) nousevat, kun taas diastolinen verenpaine laskee (Lakatta & Levy 2003; Flaatten ym. 2018). Valtimoiden seinämien jäykkyys yhdessä perifeerisen vastuksen kanssa vaikuttavat niiden paineeseen niin, että seinämien jäykkyys toisaalta nostaa systolista, mutta laskee diastolista verenpainetta, kun taas perifeerinen vastus nostaa molempia yhtä lailla (Lakatta & Levy 2003). Systolisen verenpaineen nousu johtaa ennen pitkää vasemman kammion paksuuntumiseen eli hypertrofiaan, joka osaltaan lisää sydämen hapenkulutuksen tarvetta (Paneni ym. 2017).

#### **2.4 Liikkumiskyvyn merkitys ikääntyvän elämänlaadulle**

Elämänlaadulla viitataan moniulotteiseen käsitteeseen, joka sisältää elämän eri osa-alueita terveydestä ja sosiaalisista suhteista elinympäristöön sekä positiivisiin elämäkokemuksiin (Rantanen ym. 2020). Elämänlaatuun liittyvät myös yksilön omat tavoitteet ja odotukset (The WHOQOL Group 1998, Rantakokon ym. 2016 mukaan). Rajoitukset toimintakyvyssä päivittäisten perustoimintojen (activities of daily living, ADL) osalta ennustavat alentunutta liikkumiskykyä, joka taas ennustaa huonompaa elämänlaatua (Bentley ym. 2013). Siksi päivittäisistä toimista suoriutumisella ja liikkumiskyvyllä on ikääntyvän elämänlaadulle suuri merkitys. Elämänlaadun heikkenemistä ikääntyvillä voidaan mahdollisesti ennustaa jo varhaisessa vaiheessa toiminnallisten liikkumiskykytestien avulla (Oh ym. 2014).



Hidastunut kävelynopeus koetaan esteeksi omassa ympäristössä liikkumiselle, ja se heikentää elämänlaatua verrattuna tavanomaisella nopeudella käveleviin henkilöihin (Rantakokko ym. 2010). Myös lähiympäristön esteettömyydellä on tärkeä merkitys yksilön elämänlaadulle (Rantakokko ym. 2010), sillä rajoitukset ja esteet lähiympäristössä liikkumiselle ennustavat kaatumisia, sairaalahoitoa ja jopa ennen aikaista kuolemaa (Kuspinar ym. 2020). Toisaalta sosiaalisen tuen, riittävän kävelynopeuden, sekä mahdollisuuden ajaa autolla on todettu mahdollistavan liikkumiskyvyn säilymisen ikääntyessä (Kuspinar ym. 2020). Sosiaaliset suhteet ja sosiaalinen kanssakäyminen voivat edistää yksilön liikkumiskykyä rohkaisten liikkumaan myös kodin ulkopuolella (Kuspinar ym. 2020), ja näin ehkäistä kokemusta siitä, että fyysistä aktiivisuutta on liian vähän (Eronen ym. 2012). Liikkumiskyvyn rajoitukset sekä sosiaalisen tuen puute lisäävät myös riskiä kokemukselle siitä, että fyysistä aktiivisuutta on liian vähän (Eronen ym. 2012). Eronen ym. (2012) esittävät, että huomio kiinnittyisi aiempaa enemmän henkilökohtaisiin fyysisen aktiivisuuden täyttymättömiin tarpeisiin, kuin yleisiin fyysisen aktiivisuuden suosituksiin, sillä kokemus fyysisen aktiivisuuden täyttymättömistä tarpeista näyttää olevan yhteydessä sosiaalisen tuen puutteeseen, joka taas voi johtaa huonompaan elämänlaatuun (Eronen ym. 2012).

### 3 BIOLOGINEN IKÄÄNTYMINEN

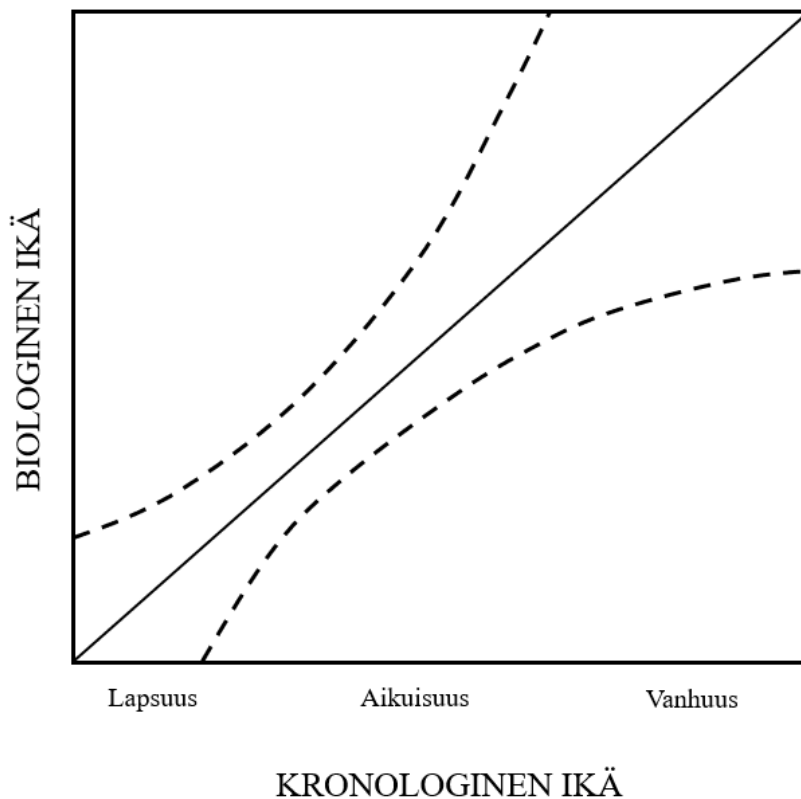
Vanhenemistutkimuksen hypoteesi (geroscience hypothesis) esittää, että terveyttä voidaan parantaa ja ikääntymiseen liittyviä sairauksia ehkäistä tai viivästyttää kohdistamalla interventioita suoraan biologiseen vanhenemiseen (Kennedy ym. 2014), kun taas perinteinen ikääntymistutkimus keskittyy rajanvetoon terveen ikääntymisen ja sairauksien välille (Ferrucci ym. 2020). Tarve biologisen iän mittaamiselle on lähtöisin siitä ajatuksesta, että vanhuudessa terveiden vuosien määrää voidaan lisätä tunnistamalla ennaikaiset vanhenemismuutokset (Belsky ym. 2018; Levine 2020). Kronologinen ikä on kuoleman ja sairauksien vahvimpia riskitekijöitä. Samanikäisten yksilöiden sairastavuus ja kuolleisuus vaihtelee kuitenkin suuresti, mikä viittaa biologisten ikääntymisprosessien etenemiseen yksilöllisellä nopeudella (Levine ym. 2018). Ihmisen biologista ikää voidaan tarkastella useilla eri biologisen iän mittareilla. Epigeneettiset kellot ovat useiden tutkimusten mukaan yksi lupaavimmista menetelmistä (Jylhävä ym. 2017; Bell ym. 2019; Marioni ym. 2019).

#### 3.1 Biologiset vanhenemisteoriat

Modernit biologiset vanhenemisteoriat jaetaan kahteen pääryhmään: ohjelmoituihin teorioihin ja ei-ohjelmoituihin (stokastiset) eli satunnaisuudesta johtuviin teorioihin (Jin 2010; Libertini ym. 2018). Ohjelmoitu teoria pitää sisällään kolme alaryhmää: ohjelmoitu pitkäikäisyys, endokriininen teoria, sekä immunologinen teoria (Jin 2010). Ohjelmoitu teoria perustuu ajatukseen, että vanheneminen on geneettisesti ohjelmoitu fysiologinen prosessi, ja se etenee ennalta suunnitellun aikataulun mukaisesti (Jin 2010; Park & Yeo 2013). Ei-ohjelmoituidut teoriat jaetaan wear and tear -teoriaan, rate of living -teoriaan, cross-linking -teoriaan, vapaiden radikaalien teoriaan sekä DNA-vaurioiden teoriaan (Jin 2010). Ikääntymisen ajatellaan olevan ei-adaptiivista, ja johtuvan erilaisten haitallisten ympäristötekijöiden kumulatiivisista vaikutuksista elimistössä (Jin 2010; Libertini ym. 2018). On tärkeää ymmärtää, että mitkään biologiset vanhenemisteoriat eivät selitä ikääntymistä täysin, vaan eri teoriat täydentävät toisiaan ja ovat vuorovaikutuksessa keskenään (Gavrilov & Gavrilova 2002). Vaikka yhteistä konsensusta ikääntymisteorioista ei ole saavutettu (Jin 2010; Park & Yeo 2013), on tärkeää lisätä ymmärrystä jo olemassa olevista teorioista, sekä testata uusia (Jin 2010).

### 3.2 Elimistön biologiset ikääntymismuutokset

Vanhenemista voidaan ajatella hierarkkisenä mallina, joka koostuu biologisesta vanhenemisestä (solu- ja molekyyli-tason vauriot), ilmiäsun vanhenemisestä (kehon koostumus, homeostaattiset mekanismit, aivojen terveys ja energia-aineenvaihdunta) sekä toiminnallisesta vanhenemisestä (fyysinen ja kognitiivinen toiminta, mielenterveys) (Ferrucci ym. 2018). Ajan kuluessa biologisen vanhenemisen solu- ja molekyyli-tason vauriot heikentävät elimistön elinkelpoisuutta ja lisäävät haavoittuvuutta (Kananen & Marttila 2019). Muutokset alkavat sikiöaikana ja heti syntymän jälkeen, jolloin ne ovat nopeita, massiivisia ja tarkasti ennalta määrättyjä geneettisen ohjelmoinnin seurauksena (Ferrucci ym. 2020). Tätä kehitysvaihetta seuraa tasannevaihe, jolloin muutokset elimistön toiminnoissa ovat vähäisiä. Kuitenkin tämän tasannevaiheen aikana useat kompensatoriset ja homeostaattiset mekanismit ylläpitävät biokemiallista tasapainoa elimistössä, ja ehkäisevät muun muassa toimintakyvyn laskua (Ferrucci ym. 2020). Kun häiriöt näissä mekanismeissa lisääntyvät vanhetessa, ne aiheuttavat muutoksia anatomisissa ja fysiologisissa muuttujissa (Ferrucci ym. 2018). Tällaisia muuttujia voivat olla esimerkiksi vanhenevat solut, jotka lisääntyvät lihaskudoksessa, mikä johtaa heikompaan lihasvoimaan, ja lopulta fyysisen toimintakyvyn rajoitteisiin (Ferrucci ym. 2018). Ajan ja perimän lisäksi biologiseen ikääntymiseen vaikuttavat myös ympäristö ja elintavat (Dato ym. 2017; Kananen & Marttila 2019). Elintavoilla biologista ikääntymistä voidaan siis osittain hidastaa (Kananen & Marttila 2019). Biologinen ikääntyminen etenee aina yksilöllisesti, ja biologisen iän heterogeenisyys ihmisten välillä lisääntyy vanhuudessa (kuvio 1) (Jylhävä ym. 2017).



KUVIO 1. Biologisen iän vaihtelu kronologisen iän suhteen. Katkoviivat kuvaavat vanhuudessa lisääntyvää biologisen iän epäyhtenäisyyttä väestössä (Jylhävä ym. 2017; mukailtu).

Biologisen vanhenemisen tunnusmerkit on kuvattu López-Otínin ym. (2013) artikkelissa, jossa vanhenemisen tunnusmerkit jaetaan kolmeen eri luokkaan: primaarit, sekundaariset sekä integroivat tunnusmerkit (López-Otín ym. 2013; Kananen & Marttila 2019). Primaareihin tunnusmerkkeihin kuuluvat genomien epästabiilius, telomeerien lyheneminen, epigeneettiset muutokset sekä proteostaasin häiriöt, sekundaarisiin solujen senesenssi sekä häiriöt ravintoaineisiin liittyvässä signaaloinnissa ja mitokondrioiden toiminnassa ja integroiviin tunnusmerkkeihin kantasolukato ja muuttunut solujen välinen kommunikointi (López-Otín ym. 2013; Kananen & Marttila 2019; Ferrucci ym. 2020). Primaarit tunnusmerkit ovat yksiselitteisesti negatiivisia, sekundaarisilla tunnusmerkeillä sen sijaan voi olla myös positiivisia vaikutuksia (López-Otín ym. 2013). Esimerkiksi solujen senesenssi vähäisissä määrin auttaa suojelemaan organismia syövältä, mutta suuremmissa mittakaavoissa se edistää

ikäntymistä (López-Otín ym. 2013). Biologisen vanhenemisen tunnusmerkkien määrittäminen auttaa ymmärtämään vanhenemisprosessin mekanismeja, sekä kehittämään interventioita terveiden elinvuosien lisäämiseksi (Levine 2013; López-Otín ym. 2013).

### 3.3 Biologisen ikääntymisen mittarit

Biologisen ikääntymisen mittari on organismin biologinen muuttuja, joka joko yksinään tai yhdessä toisen muuttujan kanssa ilman sairautta ennustaa toimintakykyä myöhemmällä iällä paremmin kuin kronologinen ikä (Baker & Sprott 1988, Johnsonin 2006 mukaan). Biologisen iän mittaamiseen voidaan käyttää useita erilaisia mittareita, joista osa arvioi muutoksia molekyyllitasolla (muutokset DNA:ssa ja RNA:ssa), osa ilmiöiden mukaan (muun muassa verenpaine, käden puristusvoima), tai verestä mitattavien muuttujien (muun muassa tulehdusmuuttujat) mukaan (Wagner ym. 2016; Jylhävä ym. 2017). Biologisen iän mittareiden kehityksessä yhteisenä tavoitteena on tunnistaa normaali biologinen ikääntyminen, ja tarjota luotettavia mittareita tai ennustajia terveyttä uhkaaville tapahtumille (Wagner ym. 2016; Ferrucci ym. 2020), sekä ennustaa terveiden elinvuosien määrää (Belsky ym. 2018). Parhaimmillaan tällainen mittari tunnistaa jo aikaisessa vaiheessa ne henkilöt, jotka ikääntyvät ”nopeammin” kuin muut (Ferrucci ym. 2020). Mikään yksittäinen mittari ei kuitenkaan todennäköisesti pysty määrittämään henkilön biologista ikää luotettavasti (Wagner ym. 2016; Ferrucci ym. 2020).

Biologisen iän mittareita ovat muun muassa epigeneettiset kellot, leukosyyttien telomeeripituus, ja aineenvaihduntaan sekä proteomiikkaan perustuvat biologisen iän muuttujat (Jylhävä ym. 2017; Horvath & Raj 2018). Näistä tutkituimpia uusia biologisen iän mittareita ovat DNA-metylaatioon perustuvat epigeneettiset kellot (Portela & Esteller 2010; Jylhävä ym. 2017), jotka ennustavat voimakkaasti kuolleisuutta myös silloin, kun huomioidaan kronologinen ikä ja eri riskitekijät kuten fyysinen aktiivisuus ja kehon painoindeksi (BMI) (Chen ym. 2016). Leukosyyttien telomeeripituus on toinen tutkituimmista biologisen iän mittareista (Jylhävä ym. 2017). Telomeerit ovat genomia suojaavia, kromosomien päissä sijaitsevia peräkkäisiä kaksijuosteisia nukleotiditoistojaksoja (TTAGGG), sekä niihin liittyviä proteiineja (Blackburn ym. 2015; Ferrucci ym. 2020). DNA:n replikaation eli kahdentumisen

aikana DNA-polymeraasit eivät täysin pysty monistamaan DNA:n telomeeripäitä, jolloin ne lyhenevät aina solun jakautuessa (Blackburn ym. 2015; Sillanpää ym. 2018; Ferrucci ym. 2020). Telomeerien käyttö biologisen iän mittarina perustuu tähän solujen jakautumishistoriaan (Aviv 2008; Whitemore ym. 2019). Leukosyyttien telomeeripituuden rooli biologisen iän mittarina on epäselvä (Mather ym. 2011; Sanders & Newman 2013). Telomeerien on todettu ennustavan biologista ikää, sekä myös kuolleisuutta (Rode ym. 2015), mutta myös päinvastaisia tuloksia on saatu pitkittäisasetelmissa, joissa telomeeripituuden ei todettu ennustavan ennen aikaista kuolleisuutta (Jodczyk ym. 2014; Arai ym. 2015).

Osa biologisen iän mittareista on niin sanottuja yhdistelmäbiomarkkereita, jotka muodostetaan useammasta ikääntymisen mittarista (Belsky ym. 2015). Yksittäiset biologisen iän mittarit näyttävät ennustavan ikääntymisprosessin eri osia, ja yhdistelemällä näitä mittareita on mahdollista lisätä niiden ennustettavuutta (Jylhävä ym. 2017). Eräs tällainen yhdistelmäbiomarkkeri on US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) -tutkimukseen perustuva 10-kohtainen Biological Age -biomarkkeri, johon on sisällytetty C-reaktiivinen proteiini (CRP), sokerihemoglobiini (HbA1c), kokonaiskolesteroli, kreatiniini, albumiini, sytomegalovirusitiheys, alkalinen fosfataasi, virtsan typpipitoisuus, systolinen verenpaine sekä uloshengityksen tilavuus (Levine 2013). Nämä biologisen iän mittarit valittiin siksi, että niillä on keskeinen merkitys ikääntymisprosessissa, ja niiden tasot ovat yhteydessä kronologisen iän muutoksiin (Levine 2013). Yhdistelmäbiomarkkeri osoittautui hyvin herkäksi ja tarkaksi mittariksi kuolleisuutta ennustettaessa, on kuitenkin huomattava, että tutkimus toteutettiin poikkileikkausasetelmassa, mikä saattaa aiheuttaa harhaa tuloksissa (Levine 2013).

Biologisen iän mittarien kehityksessä tavoitteena on sellainen mittari, joka auttaa ymmärtämään ikääntymisprosessia, ja sitä kautta luomaan ennaltaehkäiseviä interventioita terveiden elinvuosien lisäämiseksi (Levine 2013). Ikääntyminen on monimutkainen prosessi, johon myötävaikuttavat niin geneettiset, epigeneettiset, kuin ympäristötekijätkin (Egger ym. 2004; López-Otín ym. 2013; Dodig ym. 2019). Lisäksi eri kudokset ja elinjärjestelmät ikääntyvät eri nopeudella, joten ihanteellista olisi luoda sellainen biologisen iän mittari, joka tavoittaa koko organismin ikääntymisprosessin (Karasik ym. 2005).

## 4 EPIGENEETTISET KELLOT JA LIKKUMISKYKY

Perittyjen geenien lisäksi epigenetiikalla on vaikutusta siihen, kuinka terveenä ja toimintakykyisenä ikääntyvä henkilö säilyy (Egger ym. 2004; Taipale 2005). Epigenetiikalla tarkoitetaan geenien ilmentymisen säätelymekanismeja, jotka joko vaimentavat tai aktivoivat geenien toimintaa, mutta eivät vaikuta niiden alkuperäiseen DNA-sekvenssiin eli emäsjärjestykseen (Moore ym. 2013; Hurme 2015; Martin & Fry 2018). Epigeneettisellä ikääntymisellä tarkoitetaan näiden säätelymekanismien ohjaamaa biologista ikääntymistä, joka saattaa erota kronologisesta ikääntymisestä (Horvath 2013; Levine ym. 2018). Epigeneettisen ikääntymisen yhteyttä liikkumiskykyyn on toistaiseksi tutkittu hyvin vähän, mutta näyttää siltä, että eräät DNA-metylaatioon perustuvat biologisen iän mittarit voisivat ennustaa ikään liittyvää fyysisen toimintakyvyn heikkenemistä (Maddock ym. 2020).

### 4.1 Epigeneettinen säätely

Ihmisen epigenomi koostuu kromatiinista ja sen muutoksista (Barros & Offenbacher 2009). Epigeneettinen säätely muovaa geeniekspressiota eli geenien ilmentymistä ohjaamalla sekä kehitystä että ikääntymistä (Roy ym. 2002) toimien linkkinä geenien ja ympäristön välillä (Barros & Offenbacher 2009; Lu ym. 2019; He ym. 2020). Säätelyä tapahtuu useilla eri mekanismeilla, joista DNA-metylaatio on tutkituin (He ym. 2020) ja parhaiten ymmärretty mekanismi (Gravina & Vijg 2010). Sellaisia mekanismeja, jotka säätelivät näitä ikääntymiseen liittyviä metylaatiomuutoksia, ei vielä kuitenkaan täysin tunneta (Hannum ym. 2013). Monet eri tekijät kuten ikä, elämäntavat sekä ravitsemus voivat laukaista DNA:ssa metylaatiomuutoksia (He ym. 2020). Haasteita DNA-metylaatioon perustuvalla ikääntymistutkimukselle asettavat monet mahdolliset sekoittavat tekijät, kuten tyypin II diabetes (De Mello ym. 2014, Jungin & Pfeiferin 2015 mukaan), sekä siihen liittyvä ylipaino (Almén ym. 2014). Asiasta tarvitaan kuitenkin lisää tutkimusta, sillä monissa DNA-metylaatiotutkimuksissa ympäristötekijöiden merkitystä ei ole otettu huomioon (Jung & Pfeifer 2015). Muita epigeneettisen säätelyn muotoja ovat muun muassa kromatiinirakenteen uudelleenmuotoilu, histonien muokkaus, sekä ei-koodaava mikroRNA (Jang ym. 2017; Ferrucci ym. 2020). Näiden säätelymuotojen tutkiminen on kallista ja aikaa vievää, kun taas

genomin laajuiset DNA-metylaatiotasot pystytään nykyisin analysoimaan kudoksenäytteestä käyttämällä esimerkiksi mikrosirutekniikkaa (Ferrucci ym. 2020).

DNA-metylaatiolla viitataan metyyliiryhmän lisäykseen tai poistoon (demetylaatio) sytosiini-fosfaatti-guaaniinimäsparin (CpG -kohta) 5 -hiilikohdassa (Grazioli ym. 2017; McCrory ym. 2020). CpG -dinukleotidit muodostavat yleensä saarekkeitä, jotka koostuvat yli 200 emäksestä ja niihin liittyneistä guaniini -sytosiinipareista (Portela & Esteller 2010). Metylaatio tapahtuu lähes aina sytosiini -guaaniinimäsparissa, mutta on mahdollista myös muissa emäspareissa (Portela & Esteller 2010; Hurme 2015). Mikäli metylaation CpG-kohta on geenin säätelyalueella, lisääntynyt metylaatio (hypermetylaatio) useimmiten vaimentaa geenin ilmenemistä (Hurme 2015), mutta tätä sääntöä ei voida yleistää, sillä joissakin geneeissä metylaatio voi myös aktivoida geenin ilmenemistä (Hurme 2015; Jung & Pfeifer 2015). DNA-metylaatioiden muokkaamiseen osallistuu kolmenlaisia katalyyttisiä entsyymeitä: kirjoittajat (writers), pyyhkijät (erasers) ja lukijat (readers) (Moore ym. 2013). Nämä entsyymit joko katalysoivat metyyliiryhmien lisäystä sytosiiniin (kirjoittajaentsyymit), muokkaavat ja siirtävät metyyliiryhmiä (pyyhkiäjäentsyymit), tai sitoutuvat metyyliiryhmiin vaikuttaen lopulta geenien ilmentymiseen (lukijaentsyymit) (Moore ym. 2013).

Identtisillä kaksosilla DNA-metylaatio on erilainen kaksosten ikääntyessä (Fraga ym. 2005), vaikka perimä (DNA) on sama. Tätä DNA:n metylaatiota kutsutaan epigeneettiseksi kasaantumiseksi tai sattumanvaraisiksi epigeneettisiksi muutoksiksi (epigenetic drifting) (Fraga ym. 2005). Laajempi epigeneettisen kasaantumisen näkökulma huomioi lisäksi sen, että ikään liittyvät DNA-metylaatiomuutokset tapahtuvat genomin tietyissä kohdissa (Zheng ym. 2016), ja voivat tapahtua eri kudoksissa ja soluissa, myös kantasoluissa (Teschendorff ym. 2010). Epigenomi ei siis ole pysyvä jälki perimässä, vaan sillä on dynaaminen luonne (Hannum ym. 2013). Vielä ei täysin olla selvillä niistä mekanismeista, jotka säätelevät näitä muutoksia, mutta ne johtuvat ainakin kahdesta tekijästä: yhtäältä ympäristötekijöille altistuminen muokkaa epigenomia johdonmukaisesti, toisaalta spontaanit epigeneettiset muutokset voivat tapahtua myös ilman ympäristön vaikutusta (Fraga ym. 2005; Hannum ym. 2013).

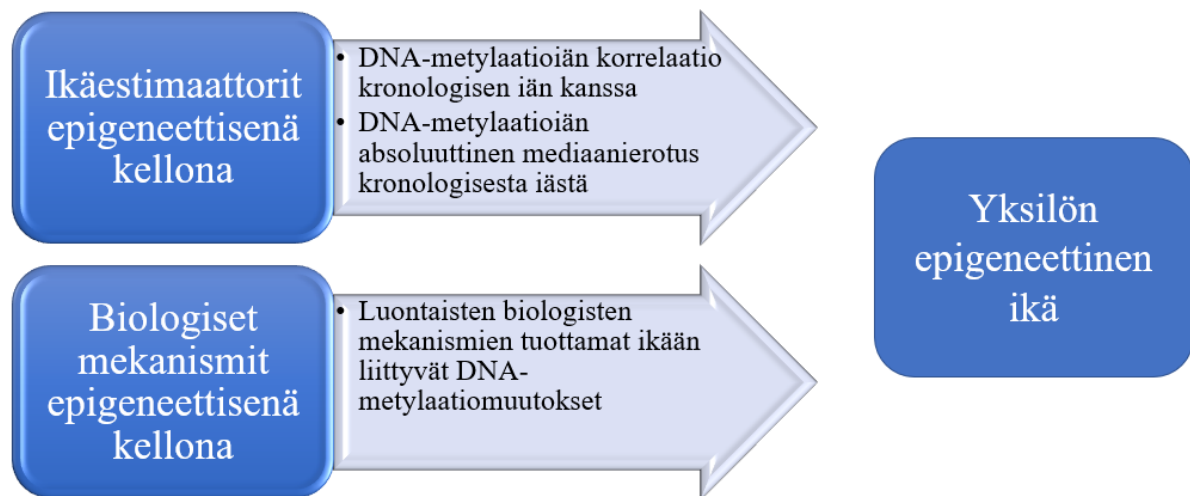


## 4.2 Epigeneettiset kellot biologisen iän kuvaajina

Epigeneettisellä kellolla viitataan Horvathin (2013) luomaan biologisen iän mittariin. Horvath (2013) arvioi biologista ikää DNA-metylaatioista erityisen laskenta-algoritmin avulla. Tästä käytetään nimitystä epigeneettinen kello, jolla viitataan nykyään kaikkiin DNA-metylaatioon perustuviin biologisen iän mittareihin (Chen ym. 2016). Epigeneettinen kello arvioi koko genomin DNA-metylaatioiden määrää eri kudoksista tuottaen epigeneettisen ikäarvion vuosina (Hannum ym. 2013; Horvath & Raj 2018). Epigeneettinen ikä eli DNA-metylaatioikä korreloi voimakkaasti kronologisen iän kanssa (Marioni ym. 2015; Jylhävä ym. 2017; Field ym. 2018), mutta yksilötasolla epigeneettisen iän poikkeama kronologisesta iästä voi olla huomattavaa (Chen ym. 2016). Tätä epigeneettisen iän erotusta kronologisesta iästä kutsutaan epigeneettiseksi ikääntymisnopeudeksi (Horvath 2013), ja se saadaan määrittämällä jäännökset (residuaalit) kronologisen iän ja DNA-metylaatioiän regressioanalyysistä (Chen ym. 2016). Ikääntymisnopeuden positiivinen arvo kuvaa kronologista ikää korkeampaa, ja negatiivinen taas alhaisempaa epigeneettistä ikää (Quach ym. 2017; Horvath & Raj 2018; Lu ym. 2019). DNA-mikrosirutekniikka on mahdollistanut metylaatiotasojen analysoinnin genomin laajuisesti. Tämän seurauksena on voitu paikallistaa CpG-lokuksia, joiden metylaatio muuttuu systemaattisesti ikääntymisen myötä (Tra ym. 2002; McCrory ym. 2020). Lapsuudessa ja nuoruudessa kronologisen ja epigeneettisen iän suhde on logaritminen, mutta tasoittuu lineaariseksi aikuisuudessa (Horvath 2013). Ikääntyessä epigeneettisen kellon tahti näyttää hidastuvan, sillä erityisesti ikääntyvässä väestössä epigeneettinen ikä on kronologista ikää alhaisempi (Marioni ym. 2019). Myös sukupuolten välillä on eroa, sillä miehillä epigeneettinen ikääntymisnopeus on suurempaa kuin naisilla (Hannum ym. 2013).

Horvath ja Raj (2018) esittelevät epigeneettiselle kellolle kaksi erilaista, mutta toisiinsa läheisesti liittyvää tulkintaa: ensimmäisellä tarkoitetaan DNA-metylaatioihin perustuvaa hyvin tarkkaa ikäestimaattoria, toinen taas viittaa kehon synnynnäiseen prosessiin, joka jatkuu vääjäämättä johtaen ikääntymiseen (kuvio 2) (Horvath & Raj 2018). Ikäestimaattorin kyky määrittää epigeneettistä ikää perustuu muun muassa ikäkorrelaation ja sen mediaanivirheen määrittämiseen (Horvath & Raj 2018). Pearsonin korrelaatiokertoimen avulla DNA-metylaatioikää verrataan kronologiseen ikään, ja mediaanivirhe taas kuvaa erotusta arvioidun iän (DNA-metylaatioiän) ja kronologisen iän välillä (Horvath & Raj 2018). Erotusta

kronologisen ja DNA-metylaatioiän välillä kutsutaan myös deltaiksi ( $\Delta$ ikä) (Chen ym. 2016; Marioni ym. 2019). Horvathin ja Rajn (2018) mukaan riittävä korrelaatiokerroin on enemmän kuin 0.8, jolloin voidaan puhua epigeneettisestä ikää mittaavasta kellosta. Estimaattorin luotettavuuteen vaikuttaa myös validointi riittävän suurella kronologisen iän vaihteluvälillä (20-100 vuotta) otoksessa (Horvath & Raj 2018). Toinen tulkinta epigeneettisestä kellosta viittaa synnyntäiseen biologiseen prosessiin eli niihin luontaisiin biologisiin mekanismeihin, jotka aiheuttavat DNA-metylaatiomuutoksia säädellen yksilön elinikää (Horvath & Raj 2018).



KUVIO 2. Epigeneettisen kellon kaksi erilaista tulkintaa (Horvath & Raj 2018).

Horvath ja Ritz (2015) jakavat epigeneettisen ikääntymisnopeuden yleiseen ikääntymisnopeuden mittariin (*AgeAccel*), sisäsyntyiseen ikääntymisnopeuteen (*intrinsic epigenetic age acceleration*, IEAA) ja ulkoiseen ikääntymisnopeuteen (*extrinsic epigenetic age acceleration*, EEAA). Yleinen ikääntymisnopeuden mittari soveltuu käytettäväksi lähes kaikissa kudoksissa ja solutyypeissä (Horvath & Ritz 2015). Sisäsyntyinen ikääntymisnopeus mittaa epigeneettisen ikääntymisen vaikutuksia verestä, pohjimmiltaan solunsisäistä ikääntymistä, ja ulkoinen immuunijärjestelmän ikääntymistä (Horvath & Ritz 2015; Carrol ym. 2017; Quach ym. 2017). Vanhenemisen on todettu muuttavan myös veren solutyypin jakaumaa (Horvath & Raj 2018). Sisäsyntyiseen ikääntymisnopeuteen veren solutyypin jakauma ei vaikuta, kun taas ulkoinen ikääntymisnopeus on riippuvainen ikään liittyvistä

muutoksista verisolujen jakaumassa (Horvath & Ritz 2015; Chen ym. 2016). Sekä sisäsyntyinen että ulkoinen ikääntymisnopeus verestä mitattuna ennustavat yleistä kuolleisuusriskiä (Marioni ym. 2015; Chen ym. 2016; Christiansen ym. 2016).

*Horvathin kello.* Ensimmäisen useasta eri kudoksesta DNA-metylaatioikää mittaavan epigeneettisen kellon kehitti Steve Horvath (2013). Horvath analysoi 7844 tervettä kudoksenäytettä 82 eri aineistosta, 51 eri kudoksen- ja solutyypistä, lisäksi 5826 syöpäsolunäytettä 32 erillisestä syöpäaineistosta. Horvathin kello muodostuu 353 ikäriippuvaisesta CpG-kohdasta, joista 193 kohtaa indikoi positiivista (hypermetylaatio), ja 163 negatiivista (hypometylaatio) korrelaatiota kronologiseen ikään (Horvath 2013). Erityistä laskenta-algoritmia käyttäen saadaan määritetyksi henkilön epigeneettinen ikä. Horvathin kello korreloi verestä mitattuna kronologisen iän kanssa vahvasti,  $r = 0.96$  (Horvath 2013; Jylhävä ym. 2017). Sen sijaan esimerkiksi luurankolihaksista mitattuna korrelaatio on heikompi ( $r = 0,70$ ) (Horvath 2013; Sillanpää ym. 2021). Ennen Horvathin kelloa Bocklandt ym. (2011) kuvasivat sylkinäytteestä mitattavan DNA-metylaation perustuvan ikäestimaattorin. Tästä ensimmäisestä DNA-metylaation perustuvasta kellosta on kehitetty myöhemmin useita tarkempia kelloja (Horvath & Raj 2018).

*Hannumin ym. kello.* Samaan aikaan Horvathin (2013) kanssa julkaistiin myös Hannumin ym. (2013) kehittämä metylaation perustuva epigeneettinen kello. Hannum ym. (2013) loivat ensin ennustemallin primäärikohortista, jossa metylaatioikä laskettiin 71 eri CpG-kohdasta kokoverinäytteestä (Hannum ym. 2013). Tämä malli validoitiin sekundäärikohortilla, jonka lisäksi tutkittiin DNA-metylaatioprofilia 386 henkilöltä eri kudoksista (rinta-, munuais-, keuhko- ja ihokudoksesta) (Hannum ym. 2013). Sekä alkuperäisessä ( $r = 0.96$ ), että validointikohortissa ( $r = 0.91$ ) ennustuskyky kronologiseen ikään oli vahva (Hannum ym. 2013). Sekä Horvathin (2013) että Hannumin ym. (2013) kellot on kehitetty käyttäen suurta otosta, jotka sisälsivät useita etnisiä ryhmiä (Jylhävä ym. 2017). Näiden kahden kellon välinen korrelaatio vaihtelee kuitenkin kohtalaisesta ( $r = 0,37$ ) melko vahvaan ( $r = 0,76$ ) korrelaatioon eri tutkimuksissa (Belsky ym. 2015; Chen ym. 2016).

*Levinen ym. kello.* Levinen ym. kello luotiin kuvaamaan niin sanottua fenotyyppi-ikää kronologisen iän sijasta (Levine ym. 2018). Levinen ym. PhenoAge -kello koostuu 513 CpG-kohdasta, joista 41 on samoja Horvathin (2013) kellon kanssa (Levine ym. 2018). PhenoAge on luotu kolmessa eri vaiheessa: ensimmäisessä vaiheessa luotiin uusi mittari ”fenotyyppi-ikä”. Fenotyyppi-ikä estimaattoreita olivat muun muassa albumiini, kreatiniini, seerumin glukoosi sekä kronologinen ikä (Levine ym. 2018). Toisessa vaiheessa määritettiin DNA-metylaatioikä kokoverestä, ja lopulta ”DNAm PhenoAge” muodostettiin 513 CpG-kohdasta regressiomallin avulla (Levine ym. 2018). PhenoAge ennustaa tarkasti lukuisia ikääntymisen ilmiä, kuten kokonaiskuolleisuutta, syöpiä, terveyttä, fyysistä toimintakykyä sekä Alzheimerin tautia (Levine ym. 2018). Ikääntymisen ilmiöiden ennustaminen kronologisen iän sijasta on tehnyt PhenoAge -kellosta luotettavamman kuolleisuuden ja terveiden elinvuosien ennustajan, sillä se tavoittaa eri elinjärjestelmien ja kudosten iän paremmin kuin kronologinen ikä (Levine ym. 2018).

*GrimAge-kello.* Uusimpia DNA-metylaatioon perustuvia epigeneettisiä kelloja ovat tässä tutkielmassa käytettävä Lun ym. (2019) GrimAge-kello, sekä Voisinin ym. kehittämä lihaskudoksesta metylaatioikä mittaava kello MEAT (2020). GrimAge-kello perustuu 1030 CpG-kohdan metylaatiomuutoksiin, ja se on rakennettu kaksivaiheisesti: aluksi määriteltiin DNA-metylaation korvikebiomarkkerit fysiologisille riskitekijöille ja stressoreille. Korvikebiomarkkereita olivat ikä, sukupuoli, seitsemän erilaista plasmaproteiinia sekä tupakoinnin askivuosista määritetty korvikebiomarkkeri. Plasmaproteiineista mukaan otettiin verisuonten toimintaa säätelevä adrenomedulliini (ADM), kasvainmerkkiaine beta-2-mikroglobuliini (B2M), munuaistoimintaa mittaava kystatiini C, kasvutekijä GDF-15, ruokahalua ja näläntunnetta säätelevä leptiini, plasminogeenin aktivaattorin inhibiittori PAI-1 ja metalloproteiinaasin kudosestaji (TIMP-1). Kun korvikebiomarkkerit yhdistettiin, niistä muodostui uusi eliniän biomarkkeri *GrimAge*, joka kertoo epigeneettisen iän vuosina (Lu ym. 2019).

Vaikka alkuperäisessä Horvathin (2013) kellossa epigeneettinen ikä on kehittymättömissä kantasoluissa sekä indusoiduissa pluripotentissa kantasoluissa (iPS) lähellä nollaa, ja kellon käymisnopeus on suurinta organismin kasvun alkuvaiheessa (Horvath 2013), se ei kuitenkaan puhtaasti mittaa vain solun jakautumista, sillä se ennustaa vanhenemista myös

uusiutumattomassa kudoksessa kuten aivoissa (Jylhävä ym. 2017). Nopeutunut epigeneettinen ikääntyminen liitetään useisiin haitallisiin vanhenemismuutoksiin myöhemmässä elämässä, mutta se saattaa olla hyödyllistä varhaisessa elämänvaiheessa (Horvath & Raj 2018). Lapset, jotka ovat epigeneettisesti vanhempia syntyvät suurempina ja heillä on enemmän rasvamassaa lapsena ja nuorena (Simpkin ym. 2016). Epigeneettisellä ikääntymisnopeudella on yhteys myös sukupuoleen: pojat ovat nuorena epigeneettisesti vanhempia kuin tytöt, ja ero säilyy vanhuuteen näkyen muun muassa miesten korkeampana kuolleisuusriskinä (Horvath ym. 2016; Simpkin ym. 2016). Epigeneettiset säätelymekanismit toimivat ja muuttuvat läpi elämän, ja ovat välttämättömiä yksilön kehitykselle, mutta toisaalta muutokset aikuisen epigenomissa voivat olla altistavana tekijänä ikääntymiseen liittyville vahingollisille tapahtumille (Jung & Pfeifer 2015), kuten syövälle (Jaenisch & Bird 2003) tai tulehduksellisille sairauksille (Jung & Pfeifer 2015). DNA-metylaatioon perustuvien biomarkkereiden hyvä puoli on se, että toisin kuin DNA:n mutaatiot, epigeneettiset muutokset ovat ainakin osin palautettavissa, jolloin DNA-metylaatiobiomarkkereista on hyötyä, kun kehitetään ja validoidaan interventioita ikääntymisprosessin hidastamiseksi (Jung & Pfeifer 2015; Horvath & Raj 2018).

### **4.3 Epigeneettisen ikääntymisen yhteys liikkumis- ja toimintakykyyn**

Liikkumiskyvyllä on suuri merkitys ikääntyvälle henkilölle, ja fyysisen inaktiivisuuden tiedetään olevan yksi suurimmista riskitekijöistä sairauksille ja ennen aikaiselle kuolemalle (Lee ym. 2012). Epigeneettisen ikääntymisen yhteyttä liikkumiskykyyn on tutkittu vasta vähän aikaa, ja tulokset ovat vielä osin epä johdonmukaisia. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteyttä liikkumiskykyyn ja fyysiseen toimintakykyyn on tutkittu ainakin kokoverestä (Marioni ym. 2015; Breitling ym. 2016; Quach ym. 2017; Gale ym. 2018), veren valkosoluista (Sillanpää ym. 2018) sekä posken soluista suuontelossa (Simpkin ym. 2017). Epigeneettisellä ikääntymisnopeudella näyttää *poikkileikkausasetelmassa* olevan yhteys ainakin alhaisempaan käden puristusvoimaan (Marioni ym. 2015; Sillanpää ym. 2018), mutta ei heikompaan kävelynopeuteen (Sillanpää ym. 2018). Ensimmäisen polven kelloilla mitattuna epigeneettinen ikääntymisnopeus ei *pitkittäistutkimuksessa* näytä ennustavan fyysisen liikkumiskyvyn laskua kävelynopeuden (Marioni ym. 2015), tuoilta ylös nousun eikä seisomistasapainon (Simpkin ym. 2017) osalta. Simpkinin ym. (2017) tutkimuksessa epigeneettinen ikääntymisnopeus oli kuitenkin yhteydessä heikentyneeseen käden puristusvoimaan kahdeksan vuoden seurannassa.

Lukuun ottamatta alhaisempaa käden puristusvoimaa (Marioni ym. 2015; Sillanpää ym. 2018), ensimmäisen polven epigeneettisillä kelloilla ei ole todettu olevan yhteyttä huonontuneeseen fyysiseen toimintakykyyn (Maddock ym. 2020; McCrory ym. 2020). Tämän on arveltu johtuvan siitä, että ensimmäiset kellot kehitettiin ennusteiksi kronologiselle iälle, jolloin niihin valikoitui vain ikää selittäviä CpG-kohtia, ja ne CpG-kohdat, jotka liittyvät ihmisen yksilölliseen toiminnalliseen ikääntymiseen, jäivät kelloista pois. Toisen polven kellojen kehityksessä on huomioitu myös fysiologiset ikääntymismuutokset, ja näillä kelloilla (Levinen ym. PhenoAge ja Lun ym. GrimAge) mitattuna epigeneettisellä ikääntymisnopeudella näyttää olevan yhteys myös fyysiseen toimintakykyyn (Maddock ym. 2020). Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteydestä fyysiseen toimintakykyyn ja liikkumiskykyyn GrimAge-kellolla on tehty toistaiseksi vain muutama tutkimus (Maddock ym. 2020; McCrory ym. 2020). Maddock ym. (2020) tutkivat käden puristusvoimaa sekä tuolilta ylösnousunopeutta Levinen ym. (2018) PhenoAge-kellolla sekä Lun ym. (2019) GrimAge-kellolla, ja epigeneettinen ikääntymisnopeus näytti ennustavan näillä mittareilla fyysistä toimintakykyä (Maddock ym. 2020). Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteydestä kävelynopeuteen ja liikkumiskykyyn GrimAge-algoritmillä on tiettävästi tehty vain yksi tutkimus (McCrory ym. 2020). Kyseisessä tutkimuksessa epigeneettinen ikääntymisnopeus oli yhteydessä kävelynopeuteen siten, että epigeneettisesti nopeammin ikääntyvillä kävelynopeus oli hitaampaa. Yhteys säilyi myös sosioekonomisilla tekijöillä, sekä elämäntapaan liittyvillä tekijöillä vakioinnin jälkeen (McCrory ym. 2020).

Epigeneettisiä kelloja on tutkittu noin 10 vuotta, mutta biologiset mekanismit kellojen taustalla ovat vielä epäselviä (Ferrucci ym. 2020). Toisin sanoen emme tiedä, säätelee DNA-metylaatio fyysisen toimintakyvyn ikääntymisprosesseja, vai onko se sittenkin vain passiivinen ja stokastinen mekanismi ja ikääntymisen biomarkkeri, joka korreloi voimakkaasti kronologisen iän, sekä ikääntymisen fenotyyppien, kuten fyysisen suorituskyvyn kanssa (Jylhävä ym. 2017; Declerck & Vanden Berghe 2018; Sillanpää ym. 2018).

## 5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän pro gradu -tutkielman tarkoituksena on tutkia, onko epigeneettisellä ikääntymisnopeudella yhteyttä liikkumiskykyyn 63–76-vuotiailla naisilla. Lisäksi tarkastellaan selittävätkö alaraajojen lihasvoima, fyysinen aktiivisuus sekä painoindeksi mahdollista yhteyttä. Lopuksi tutkitaan, ennustaako epigeneettinen ikä liikkumiskyvyn heikkenemistä kolmen vuoden seurannassa. Epigeneettisen iän määrittämiseen käytetään tässä tutkielmassa uutta GrimAge- epigeneettistä kelloa.

Tutkimuskysymykset ovat:

1. Onko epigeneettinen ikääntymisnopeus yhteydessä liikkumiskykyyn 63–76-vuotiailla naisilla?
2. Selittävätkö polven ojennusvoima, fyysinen aktiivisuus ja painoindeksi mahdollista yhteyttä?
3. Ennustaako epigeneettinen ikä liikkumiskyvyn heikkenemistä kolmen vuoden seurannassa?

## 6 TUTKIMUSAINEISTON KUVAUS JA TUTKIMUSMENETELMÄT

### 6.1 Tutkimusaineisto

Tutkimusaineistona käytettiin Finnish Twin Study on Ageing -tutkimuksen (FITSA) aineistoa. Tutkittavat on rekrytoitu suomalaisesta kaksoskohorttitutkimuksesta (The Finnish Twin Cohort) (Kaprio ym. 2019). FITSA-tutkimuksessa tutkitaan geneettisten sekä ympäristötekijöiden osuutta toiminnanvajauksien synnyssä vanhemmilla kaksosnaisilla (Pajala ym. 2004; Tiainen ym. 2004; 2005; Kaprio 2006; Tiainen ym. 2008).

*Rekrytointi.* Suomalainen kohorttitutkimus alkoi vuonna 1975 kaikkien ennen vuotta 1958 syntyneiden ja Suomessa asuvien kaksosten rekrytoinnilla (Pajala ym. 2004; Kaprio ym. 2019). Kaksoskohorttitutkimuksen 13 888 kaksosparista valittiin FITSA-tutkimukseen 1260 naiskaksosparia ikäryhmästä 63–76-vuotiaat (Pajala ym. 2004; Tiainen ym. 2005; 2008). Tästä ryhmästä elokuussa 2000 lähetettiin kutsu tutkimukseen 178 monotsygoottiselle (samanmunaisille) ja 212 ditsygoottiselle (erimunaisille), sekä 24 kaksosparille, joiden tsygoottisuus oli määrittelemättä (Pajala ym. 2004; Sillanpää ym. 2016). Näistä lopulliseen aineistoon valikoitui tutkimuksen alkaessa 63–76-vuotiaita kaksosnaisia, joista monotsygootteja oli 103 paria, ja ditsygootteja 114 paria (Kaprio 2006; Tiainen ym. 2008; Kaprio ym. 2019). Sisäänottokriteereinä tutkimuksessa oli molempien kaksossiskojen suostumus, kyky suoriutua kahden kilometrin kävelymatkasta, sekä mahdollisuus matkustaa itsenäisesti laboratorioissa tehtäviin tutkimuksiin (Pajala ym. 2004). Kaksosten tsygositeetti määritettiin validoidulla kyselyllä tutkimuksen alussa vuonna 1975, ja vahvistettiin FITSA-tutkimuksessa käyttämällä laskimoverinäytteestä eristetyn DNA:n 10 polymorfista geenimerkkiä (Tiainen ym. 2004; 2008).

*Suostumus.* Ennen laboratoriomittauksia tutkittavat allekirjoittivat tietoon perustuvan suostumuslomakkeen (Pajala ym. 2004; Tiainen ym. 2005; 2008), ja tutkimusprotokolla käsiteltiin Keski-Suomen sairaanhoitopiirin eettisessä toimikunnassa, joka puolsi tutkimusta (K-S shp: Dnro: 24/2000) (Tiainen ym. 2005; 2008; Sillanpää ym. 2016).



*Seurantamittaukset.* Ensimmäiseen seurantaan vuonna 2003 osallistui 419 henkilöä, joista 313 täytti sekä kyselylomakkeen että osallistui laboratoriomittauksiin (Kaprio ym. 2019). Toinen seuranta oli vuonna 2011, jolloin 344 elossa olevaa henkilöä vastasi postitettuun kyselyyn, jota täydennettiin tarvittaessa puhelinhaastattelulla (Kaprio ym. 2019). Toisen seurannan aineistoa ei ole käytetty tässä työssä.

Tämän opinnäytetyön aineisto koostuu 413:stä FITSA-tutkimukseen osallistuneelta kaksoselta, joita käsitellään analyysissä toisistaan riippumattomina yksilöinä.

## 6.2 Muuttujat

*Epigeneettinen ikä.* Tutkittavien epigeneettinen ikä laskettiin kokoverestä saadun DNA-näytteen perusteella käyttäen GrimAge- algoritmia. GrimAge on muodostettu kronologisesta iästä, sukupuolesta, sekä seitsemästä eri plasmaproteiinista ja tupakointivuosista muodostuvasta korvikebiomarkkerista (Lu ym. 2019). Genominlaajuinen DNA-metylaatio analysoitiin Illumina Infinium HumanMethylation EPIC BeadChip-mikrosirutekniikalla (Kaprio ym. 2019; Sillanpää ym. 2019). DNA-metylaatioikä laskettiin käyttämällä validoitua algoritmia ja verkossa vapaasti saatavilla olevaa laskentaohjelmaa (<https://dnamage.genetics.ucla.edu/new>).

*Epigeneettinen ikäänäytymisnopeus.* Epigeneettinen ikäänäytymisnopeus saatiin vertaamalla tutkittavien kronologista ja epigeneettistä ikää lineaarisella regressioanalyysillä, jonka jäännöksistä (residuaalit) muodostui epigeneettinen ikäänäytymisnopeus *AgeAccelGrim* (Lu ym. 2019). Epigeneettinen ikäänäytymisnopeus ei korreloi kronologisen iän kanssa. Positiivinen jäännösluku merkitsee sitä, että henkilö ikäänäyttyi kronologista ikäänsä nopeammin, ja negatiivinen vastaavasti sitä, että henkilö on epigeneettiseltä iältään kronologista ikäänsä nuorempi (Lu ym. 2019).

*Maksimaalinen 10 metrin kävelynopeus.* Kävelynopeutta mitattiin laboratorion käytävällä käyttäen ajanottoon valokennoja (Pajala ym. 2005; Tiainen ym. 2008). Tutkittavia ohjeistettiin kävelemään mahdollisimman nopeasti, kuitenkin vaarantamatta omaa turvallisuuttaan, ja

heillä oli mahdollisuus tarvittaessa käyttää apuvälinettä (Pajala ym. 2005; Tiainen ym. 2008). Maksimaalinen kävelynopeus testattiin kahdesti, ja parempi aika kirjattiin tulokseksi (Pajala ym. 2005; Tiainen ym. 2008). Analyysia varten kävelynopeus mitattiin metreinä sekunnissa (Pajala ym. 2005; Tiainen ym. 2008).

*Timed Up and Go -testi (TUG).* Timed Up and Go -testi mittaa toiminnallista liikkumiskykyä (Schoene ym. 2013), ja muun muassa lihasheikkouden on raportoitu olevan voimakkaasti yhteydessä TUG-testin tulokseen (Campbell ym. 1989, Chenin & Choun 2017 mukaan). Testissä henkilöä pyydetään nousemaan käsinojallisesta tuolista ylös, kävelemään kolme metriä tavanomaisen apuvälineensä kanssa, kääntymään ja palaamaan takaisin sekä istuutumaan tuoliin (Podsiadlo & Richardson 1991, Schoenen ym. 2013 mukaan). Tulokseen kirjataan tehtävään kulunut aika sekunneissa. Yleisimmin käytetyssä testiversiossa tutkittavaa pyydetään kävelemään mukavalta tuntuvaa kävelynopeutta, mutta joissakin muokatuissa testeissä kävelynopeus pyydetään pitämään mahdollisimman suurena (Schoene ym. 2013). FITSA-tutkimuksessa tutkittavat suorittivat tehtävän tavanomaisella kävelynopeudellaan.

### **6.3 Vakioivat muuttujat**

*Polven maksimaalinen isometrinen ojennusvoima.* Polven ojennusvoima mitattiin istuma-asennossa dominoivan käden puolelta käyttäen säädettävää dynamometria (Good Strength, Metitur LTD, Palokka, Suomi) 60 asteen polvikulmalla, nilkka kiinnitettynä mittalaitteeseen (Tiainen ym. 2004; 2005; 2008). Ennen varsinaista mittausta, tutkittavat saivat harjoitella suoritusta 2-3 kertaa submaksimaalisella teholla (Tiainen ym. 2004; 2005; 2008). Varsinainen testimittaus sisälsi 3-5 maksimaalista suoritusta, minuutin tauoilla toistojen välissä (Tiainen ym. 2004; 2005; 2008). Analysoinnissa käytettiin tutkittavan parasta mittaustulosta, jonka Good Strength- ohjelmisto ilmoitti newtoneina (N) (Tiainen ym. 2004; 2005; 2008).

*Fyysinen aktiivisuus.* Fyysistä aktiivisuutta arvioitiin kyselylomakkeella 7-luokkaista mukailtua Grimby -asteikkoa käyttäen (Grimby & Frändin 2018). Kyselyssä käytetyt luokat olivat: 1 – inaktiivinen, 2 – kevyttä aktiivisuutta 1-2 kertaa viikossa, 3 – kevyttä aktiivisuutta useita kertoja viikossa, 4 – kohtalaista aktiivisuutta 1-2 kertaa viikossa, 5 – kohtalaista

aktiivisuutta useita kertoja viikossa, 6 – korkea aktiivisuus useita kertoja viikossa, 7 – kilpaurheilua useita kertoja viikossa (Sillanpää ym. 2016). Luokat yhdistettiin kolmiportaiseksi niin, että luokka 1 tarkoitti ”istuvaa” (luokat 1-2), luokka 2 ”kohtalaisen aktiivista” (luokat 3-4), ja luokka 3 ”aktiivista” (luokat 5-7) (Pajala ym. 2004; Tiainen ym. 2004).

*Painoindeksi.* Laboratoriossa tutkittavien pituus ja kehon massa mitattiin painoindeksin (BMI, kg/m<sup>2</sup>) laskemiseksi (Pajala ym. 2004; Sillanpää ym. 2016). Vaikka kehon painoindeksi ei suoraan kerro kehon koostumuksesta, eikä sen takia voida tehdä varmoja päätelmiä rasvan määrästä kehossa (Davison ym. 2002; Hergenroeder ym. 2011), on normaalin painoindeksin säilyttämisen keski- ja vanhuusiässä todettu olevan yhteydessä parempaan liikkumiskykyyn vanhuudessa (Hergenroeder ym. 2011; Windham ym. 2017). Ne geenit, jotka altistavat keski-ikästä eteenpäin korkeammalle painoindeksille, lisäävät riskiä huonompaan liikkumiskykyyn ikääntyessä (Ortega-Alonso ym. 2009).

*Tutkittavien taustatiedot.* Kaikilta tutkittavilta kerättiin tietoja aiempiin epidemiologisiin sekä kaksostutkimuksiin perustuvalla kyselylomakkeella koskien fyysistä terveyttä, mahdollisia sairauksia, tupakointia sekä kävelyvaikeuksia (Pajala ym. 2004; Kaprio 2006). Kyselylomakkeeseen listatut sairaudet olivat sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta, korkea verenpaine, keuhkosairaudet, astma, multippeliskleroosi, Parkinsonin tauti, nivelrikko, nivelreuma, fibromyalgia, kihti, kilpirauhasen liika- tai vajaatoiminta, diabetes sekä syöpä. Itseilmoitettujen sairauksien todenperäisyys varmistettiin lääkärintarkastuksella. Kroonisia sairauksia tutkittavilla oli 0-8 (Pajala ym. 2004). Tutkittavilla todetuista sairauksista muodostettiin tätä tutkimusta varten kolmiluokkainen muuttuja, jonka luokat olivat terveet (ei sairauksia), kohtalaisesti sairastavat (1-2 kroonista sairautta) ja paljon sairastavat (enemmän kuin 2 kroonista sairautta). Lisäksi tutkittavilta testattiin kognitiivisia toimintoja Mini Mental State Examination -testillä (MMSE), jossa korkein pistemäärä on 30 (Folstein ym. 1975).

Kaikkia mittauksia ei pystytty suorittamaan jokaisen tutkittavan osalta, syiksi oli ilmoitettu muun muassa ajanpuute, mittauksen kieltäminen lääkärin taholta, laiterikko, tai epäonnistunut mittaus. Alkumittaukset kävelynopeudesta, TUG-testistä ja polven ojennusvoimasta saatiin

387-405 tutkittavalta, ensimmäisen seurannan mittaukset 272-281 tutkittavalta, kun kokonaisosallistujamäärä oli 413.

#### **6.4 Tutkimusaineiston analyysi**

Aineiston tilastollinen analyysi toteutettiin IBM SPSS Statistics 26 -ohjelmalla. Merkitsevyystasoksi kaikissa tilastollisissa testeissä asetettiin  $p < 0,050$ . Muuttujien normaalijakautuneisuutta tarkasteltiin Kolmogorov-Smirnov -testin, graafisten kuvaajien, sekä vinous- ja huipukkuusarvojen avulla. Pearsonin korrelaatiokerrointa käytettiin muuttujien välisten yhteyksien tarkastelussa. Epigeneettisen iän yhteyttä liikkumiskykyyn tutkittiin lineaarisella regressioanalyysillä, jossa selittävinä tekijöinä olivat polven ojennusvoima, fyysinen aktiivisuus ja painoindeksi. Kävelynopeus ja TUG-testi korreloivat voimakkaasti keskenään ( $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ), joten ne analysoitiin erillisissä lineaarisen regression malleissa. Epigeneettistä ikää, polven ojennusvoimaa ja TUG-testin tulosta tarkasteltiin jatkuvina muuttujina. Jotta luokitteluasteikollinen fyysisen aktiivisuuden muuttuja voitiin sisällyttää malliin, siitä muodostettiin kaksiluokkainen dummy-muuttuja.

Epigeneettisen iän vaikutusta liikkumiskyvyn heikkenemiseen kolmen vuoden seurannassa tutkittiin toistomittausten varianssianalyysillä, jossa kävelynopeus ja TUG-testin tulos analysoitiin erikseen epigeneettisen iän (GrimAge) toimiessa kovariaattina. Mann-Whitneyn U -testiä käytettiin katoanalyysissa vertaamaan tuloksia vain alkumittauksiin osallistuneiden, sekä alku- ja loppumittauksiin osallistuneiden kesken. Vastemuuttujien vinous- ja erityisesti huipukkuusarvot kolmen vuoden seurantamittauksissa olivat korkeita, joten testiksi valittiin epäparametrinen testi.

## 7 TULOKSET

Tutkimusaineistossa oli yhteensä 413 kaksosnaista, joista DNA-testillä varmistettuja monotsygootteja oli 199 henkilöä, ja ditsygootteja 214 henkilöä. Tutkittavat olivat iältään 63–76-vuotiaita. Alkumittauksessa tutkittavien BMI:n keskiarvo oli 27,9 kg/m<sup>2</sup>, mikä tarkoittaa ylipainoa. Suurimmalla osalla tutkittavista oli yksi tai kaksi itseilmoitettua kroonista sairautta. Tutkittavien taustatiedot ja epigeneettinen ikä- ja ikääntymisnopeus sekä liikkumiskykyä mittaavat muuttujat alkutilanteessa on esitetty taulukossa 1.

TAULUKKO 1. Tutkittavien taustatiedot ja epigeneettinen ikä- ja ikääntymisnopeus sekä liikkumiskyvyn muuttujat (10m maksimaalinen kävelynopeus ja TUG-testi) alkutilanteessa

| Muuttuja  | keskiarvo  | keskihajonta |
|---|------------|--------------|
| Ikä (vuosia)                                    | 68.6       | 3.4          |
| Epigeneettinen ikä (vuosia) <sup>a</sup>        | 59.9       | 4.4          |
| Epigeneettinen ikääntymisnopeus <sup>a</sup>    | -0.05      | 3.19         |
| 10m maksimaalinen kävelynopeus (s) <sup>b</sup> | 6.0        | 1.3          |
| TUG-testi (s) <sup>c</sup>                      | 9.3        | 1.9          |
| Painoindeksi (kg/m <sup>2</sup> )               | 27.9       | 4.7          |
| Sairauksien lukumäärä (n, %)                    |            |              |
| terveet (ei sairauksia)                         | 58 (14.0)  |              |
| kohtalaisesti sairastavat (1-2 sairautta)       | 235 (57.0) |              |
| paljon sairastavat (> 2 sairautta)              | 120 (29.0) |              |
| Fyysinen aktiivisuus (n, %)                     |            |              |
| istuvat   | 117 (28.3) |              |
| kohtalaisen aktiiviset                          | 207 (50.1) |              |
| aktiiviset                                      | 89 (21.5)  |              |
| Tupakoi (n, %)                                  | 20 (4.9)   |              |

<sup>a</sup>= GrimAge- epigeneettinen kello; <sup>b</sup>= n= 397; <sup>c</sup>= n= 405

## 7.1 Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys kävelynopeuteen

Lineaarilla regressioanalyysillä selvitettiin, onko epigeneettisellä ikääntymisnopeudella yhteyttä kävelynopeuteen, ja selittävätkö polven maksimaalinen ojennusvoima, fyysinen aktiivisuus ja painoindeksi mahdollista yhteyttä.

Lineaarisen regressioanalyysin ensimmäisessä mallissa selittävänä tekijänä oli ainoastaan epigeneettinen ikääntymisnopeus. Taulukosta 2 nähdään, että epigeneettinen ikääntymisnopeus ei ollut yhteydessä kävelynopeuteen ( $p=0,220$ ) (malli 1). Epigeneettinen ikääntymisnopeus sisällytettiin kuitenkin analyysiin, kun malliin lisättiin muita selittäviä tekijöitä. Lopullisessa mallissa 2 selittävinä tekijöinä olivat lisäksi polven ojennusvoima, fyysinen aktiivisuus sekä painoindeksi. Lopullisessa mallissa kävelytestin tulos oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä polven ojennusvoimaan ( $p<0,001$ ), fyysiseen aktiivisuuteen ( $p<0,001$ ) sekä painoindeksiin ( $p<0,001$ ) siten, että huonompi tulos kävelytestissä oli niillä, joiden painoindeksi oli korkeampi, polven ojennusvoima heikompi, ja jotka olivat fyysisesti vähemmän aktiivisia (malli 2) (taulukko 2). Malli selitti 31 % kävelynopeuden muutoksesta (Taulukko 2).

TAULUKKO 2. Kävelynopeus epigeneettisen ikääntymisnopeuden sekä polven ojennusvoiman, fyysisen aktiivisuuden ja painoindeksin suhteen (korrelaatiot ja lineaarinen regressioanalyysi)

| Muuttuja                                    | Kävelynopeus Malli 1   |        | Kävelynopeus Malli 2     |        |         |        |
|---|------------------------|--------|--------------------------|--------|---------|--------|
|   | $\beta$                | p-arvo | r                        | p-arvo | $\beta$ | p-arvo |
| Ikääntymisnopeus <sup>a</sup>               | 0.062                  | 0.220  |                          |        | 0.011   | 0.810  |
| Polven ojennusvoima                         |                        |        | -0.400                   | <0.001 | -0.396  | <0.001 |
| Fyysinen aktiivisuus                        |                        |        | -0.293                   | <0.001 |         |        |
| Istuvat vs. aktiiviset (ref)                |                        |        | 0.262                    | <0.001 | 0.095   | 0.047  |
| Kohtalaisen aktiiviset vs. aktiiviset (ref) |                        |        | 0.172                    | <0.001 | 0.083   | 0.072  |
| Painoindeksi                                |                        |        | 0.322                    | <0.001 | 0.341   | <0.001 |
| <b>R<sup>2</sup> (p-arvo)</b>               | <b>0.004 (0.220)</b>   |        | <b>0.308 (&lt;0.001)</b> |        |         |        |
| <b>F</b>                                    | <b>(1,395) = 1.507</b> |        | <b>(5,367) = 32.740</b>  |        |         |        |

<sup>a</sup>= AgeAccelGrim;  $\beta$ = standardoitu beta-kerroin; r= Pearsonin korrelaatiokerroin; R<sup>2</sup>= mallin selitysaste; F= F - testin testisuure

## 7.2 Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys Timed Up and Go -testin tulokseen

Lineaarisella regressioanalyysillä selvitettiin epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteyttä TUG-testin tulokseen. Selittävinä tekijöinä toimivat polven maksimaalinen ojennusvoima, fyysinen aktiivisuus ja painoindeksi.

Lineaarisen regressioanalyysin ensimmäisessä mallissa selittävänä tekijänä oli ainoastaan epigeneettinen ikääntymisnopeus. Taulukosta 3 nähdään, että epigeneettinen ikääntymisnopeus oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä TUG-testin tulokseen siten, että nopeammin ikääntyvät saivat TUG-testistä huonomman tuloksen ( $p=0,002$ ) (malli 1). Mallin selitysaste oli kuitenkin hyvin matala, noin 2 prosenttia. Kun malliin lisättiin muita selittäviä tekijöitä, yhteys epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja TUG-testin välillä säilyi edelleen tilastollisesti merkitsevä (p=0,039). Mallissa 2 selittävinä tekijöinä olivat polven ojennusvoima, fyysinen aktiivisuus ja painoindeksi, ja malli selitti 26 % TUG-testin tuloksen vaihtelusta (taulukko 3).

TAULUKKO 3. TUG-testin tulos epigeneettisen ikääntymisnopeuden sekä polven ojennusvoiman, fyysisen aktiivisuuden ja painoindeksin suhteen (korrelaatiot ja lineaarinen regressioanalyysi)

| Muuttuja                                    | TUG-testi Malli 1       |        | TUG-testi Malli 2        |        |         |        |
|---|-------------------------|--------|--------------------------|--------|---------|--------|
|   | $\beta$                 | p-arvo | r                        | p-arvo | $\beta$ | p-arvo |
| Ikääntymisnopeus <sup>a</sup>               | 0.156                   | 0.002  |                          |        | 0.094   | 0.039  |
| Polven ojennusvoima                         |                         |        | -0.412                   | <0.001 | -0.390  | <0.001 |
| Fyysinen aktiivisuus                        |                         |        | -0.263                   | <0.001 |         |        |
| Istuvat vs. aktiiviset (ref)                |                         |        | 0.266                    | <0.001 | 0.109   | 0.029  |
| Kohtalaisen aktiiviset vs. aktiiviset (ref) |                         |        | 0.131                    | 0.010  | 0.023   | 0.632  |
| Painoindeksi                                |                         |        | 0.217                    | <0.001 | 0.236   | <0.001 |
| <b>R<sup>2</sup> (p-arvo)</b>               | <b>0.024 (0.002)</b>    |        | <b>0.259 (&lt;0.001)</b> |        |         |        |
| <b>F</b>                                    | <b>(1,403) = 10.054</b> |        | <b>(5,375) = 26.217</b>  |        |         |        |

<sup>a</sup>= AgeAccelGrim;  $\beta$ = standardoitu beta-kerroin; r= Pearsonin korrelaatiokerroin; R<sup>2</sup>= mallin selitysaste; F= F - testin testisuure

### 7.3 Epigeneettinen ikä liikkumiskyvyn heikkenemisen ennustajana kolmen vuoden seurannassa

Epigeneettistä ikää liikkumiskyvyn ennustajana kolmen vuoden seurannassa tutkittiin toistomittausten varianssianalyysillä. Muutos liikkumiskyvyn heikentymisessä (kävelynopeus ja TUG-testin tulos) ei ollut tilastollisesti merkitsevä mittauskertojen välillä ( $p > 0,050$ ) (taulukko 4). Kävelynopeuden osalta ajalla ja epigeneettisellä iällä oli kuitenkin tilastollisesti merkitsevä yhdysvaikutus ( $p = 0,009$ ) siten, että useammalla epigeneettisesti (GrimAge) yli 65 -vuotiailla henkilöillä kävelynopeus hidastui kolmen vuoden seurannassa, kun taas epigeneettiseltä iältään alle 65 -vuotiailla kävelynopeus useammin parani seurannassa. Sen sijaan TUG-testin osalta yhdysvaikutusta ei havaittu ( $p = 0,700$ ) (taulukko 4).

TAULUKKO 4. Epigeneettinen ikä (GrimAge) liikkumiskyvyn (kävelynopeus ja TUG-testi) heikentymisen ennustajana kolmen vuoden seurannassa (toistomittausten varianssianalyysi)

|                     | keskiarvo | keskivirhe | p-arvo | 95% luottamusväli |
|---------------------|-----------|------------|--------|-------------------|
| <b>Kävelynopeus</b> |           |            |        |                   |
| (n= 275)            |           |            |        |                   |
| alkumittaus         | 5.92      | 0.07       |        | 5.77-6.06         |
| seurantamittaus     | 5.85      | 0.10       |        | 5.65-6.04         |
| muutos              | -0.07     | 0.08       | .346   |                   |
| aika*GrimAge        |           |            | .009*  |                   |
| <b>TUG-testi</b>    |           |            |        |                   |
| (n= 278)            |           |            |        |                   |
| alkumittaus         | 9.15      | 0.11       |        | 8.95-9.36         |
| seurantamittaus     | 9.03      | 0.12       |        | 8.79-9.26         |
| muutos              | -0.13     | 0.09       | .180   |                   |
| aika*GrimAge        |           |            | .700   |                   |

\*=  $p < 0.050$

Pitkittäisasetelman vuoksi tehtiin myös katoanalyysi Mann-Whitneyn U -testillä, jotta saatiin selville, erosivatko vain alkumittauksiin ja alku- sekä loppumittauksiin osallistuneiden tulokset toisistaan. Muuttujien huipukkuuden ja vinouden takia analyysissä ei käytetty parametrista riippumattomien otosten t -testiä.



Taulukosta 5 nähdään, että niillä henkilöillä, jotka eivät osallistuneet loppumittauksiin, oli alkumittauksessa keskimäärin huonompi kävelynopeus (Md = 5,99; n = 122) verrattuna niihin, jotka osallistuivat myös seurantaan (Md = 5,75; n = 275) (p = 0,010). Mann-Whitneyn testin mukaan erot TUG-testin osalta vain alku- ja alku- sekä loppumittauksiin osallistuneiden välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevä (p>0,050) (taulukko 5).

TAULUKKO 5. Kävelynopeuden ja TUG-testin vain alku, - ja alku- sekä loppumittauksiin osallistuneiden vertailu (Mann-Whitneyn testi)

|                     | mittauskerrat | n   | järjestyslukujen keskiarvo | mediaani | Mann-Whitney U | p-arvo <sup>a</sup> |
|---------------------|---------------|-----|----------------------------|----------|----------------|---------------------|
| <b>Kävelynopeus</b> | alku          | 122 | 221.05                     | 5.99     | 14085.50       | 0.010               |
|                     | alku ja loppu | 275 | 189.22                     | 5.75     |                |                     |
| <b>TUG-testi</b>    | alku          | 127 | 217.87                     | 9.12     | 15764.50       | 0.087               |
|                     | alku ja loppu | 278 | 196.21                     | 8.88     |                |                     |

<sup>a</sup>= Monte Carlo p-arvo

## 8 POHDINTA

Tutkimusnäyttö epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteydestä liikkumiskykyyn on verraten vähäistä, ja erityisesti toisen polven GrimAge-kelloa hyödyntäviä tutkimuksia on vain muutama. Tässä pro gradu -tutkielmassa tutkittiin, onko epigeneettinen ikääntymisnopeus yhteydessä liikkumiskykyyn ikääntyvillä naisilla ja selittävätkö polven ojennusvoima, fyysinen aktiivisuus ja painoindeksi mahdollista yhteyttä. Lisäksi tarkasteltiin sitä, ennustaako epigeneettinen ikä liikkumiskyvyn heikkenemistä kolmen vuoden seurannassa. Tutkimuksessa havaittiin, että nopeammin ikääntyvät saivat TUG-testistä huonomman tuloksen, sen sijaan tilastollista yhteyttä kävelynopeuteen ei havaittu. Epigeneettisen ikääntymisen ja TUG-testin yhteys ei selittynyt polven ojennusvoimalla, fyysisellä aktiivisuudella tai painoindeksillä. Nämä muuttujat kuitenkin selittivät vaihtelua sekä kävelynopeudessa että TUG-testissä. Epigeneettinen ikä ei ennustanut liikkumiskyvyn muutoksia kolmen vuoden seurannassa.

Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteyttä kävelynopeuteen GrimAge -algoritmia käyttäen on tutkittu vain yhdessä aiemmassa tutkimuksessa. McCroryn ym. (2020) tutkimustulos on vastakkainen tämän pro gradu -tutkimuksen kanssa, sillä kyseisessä tutkimuksessa epigeneettinen ikääntymisnopeus oli yhteydessä heikompaan kävelynopeuteen. McCroryn ym. (2020) tutkimuksen otos vastaa otoskoon, tutkittavien iän, painoindeksin ja fyysisen aktiivisuuden suhteen melko hyvin tämän tutkielman tutkimusotosta. Kuitenkin toisin kuin tässä tutkielmassa, jossa tutkittavina oli ainoastaan naisia, McCroryn ym. tutkimuksessa mukana oli naisten lisäksi myös miehiä. Lisäksi kävelynopeuden arvioinnissa käytettiin maksimaalisen nopeuden sijaan tavanomaista kävelynopeutta, joka saattaa olla validimpi tapa arvioida fyysistä toimintakykyä (Kim ym. 2016). Maksimaalinen kävelynopeus on kuitenkin laajasti validoitu ja käytetty menetelmä, mutta saattaa olla, että yhteys jäi tässä tutkimuksessa havaitsematta epäsovikkaan mittarin takia. Epigeneettiseltä ikääntymisnopeudeltaan tämän tutkielman tutkittavat olivat hitaammin ikääntyviä kuin McCroryn ym. tutkimuksessa. Tämä voi viitata parempaan fyysiseen toimintakykyyn, ja selittää, miksi yhteyttä kävelynopeuteen ei havaittu. Toisaalta naiset ovat tyypillisesti epigeneettiseltä iältään miehiä nuorempia, joten epigeneettisen iän ero tutkimuksissa voi selittyä myös sukupuolella (Kankaanpää ym. 2021a).

Epigeneettisen ikääntymisen ja TUG-testin yhteydestä saatu tutkimusnäyttö on myös vielä vähäistä. McCroryn ym. (2019) tutkimuksessa epigeneettiseltä iältään kronologista ikäänsä vanhemmilla TUG-testin tulos oli heikompi, kuin nuoremmilla tutkittavilla. Tutkimuksessa epigeneettistä ikää mitattiin Levinen ym. (2018) PhenoAge-kellolla. Tulos tukee tämän pro gradu -tutkielman havaintoja TUG-testin käytettävyydestä ikääntymisen ilmiöiden tarkastelussa. Levinen PhenoAge-kello on GrimAgen tapaan kehitetty arvioimaan muun muassa fyysisen toimintakyvyn ilmiöitä ikääntyessä (Levine ym. 2018). Tässä pro gradu -tutkielmassa epigeneettinen ikääntymisnopeus selitti kuitenkin vain 2 % TUG-testituloksen vaihtelusta. Tutkittavien melko kapea ikähaarukka (63-76 vuotta), sekä kohtalaisen korkea ikä voivat olla syynä siihen, miksi selitysaste epigeneettisen ikääntymisnopeuden suhteen jäi varsin vaatimattomaksi, sillä epigeneettisen kellon tahti on nopeampi lapsuudessa ja nuoruudessa, mutta se hidastuu vanhuudessa (Horvath 2013; Marioni ym. 2019). Tämän lisäksi myös sukupuolella on merkitystä ikääntymisnopeutta tutkittaessa, sillä naisten epigeneettinen ikääntymisnopeus on yleisesti ottaen pienempää kuin miehillä (Hannum ym. 2013; Horvath ym. 2016). Koska tässä pro gradu -tutkielmassa tutkittavat olivat naisia, on epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys liikkumiskykyyn saattanut tämän takia jäädä heikommaksi. Perinteisempien liikkumiskykyyn yhteydessä olevien tekijöiden (polven ojennusvoima, fyysinen aktiivisuus ja painoindeksi) selitysaste oli huomattavasti parempi, ja yhdessä nämä tekijät nostivat mallin selitysasteen 26 %:een. Sekä polven ojennusvoiman (Visser ym. 2005; Manini ym. 2007), fyysisen aktiivisuuden (Patel ym. 2006), että painoindeksin (Hergenroeder ym. 2011; Windham ym. 2017) on todettu olevan yhteydessä liikkumiskykyyn.

Tutkielmassa käytetyt fyysisen toimintakyvyn mittausten menetelmät ovat laajalti käytössä, ja ne ovat valideja ja reliabeleita mittareita liikkumiskyvyn arvioinnissa (Rantanen ym. 1997; Shumway-Cook ym. 2000; Tiainen ym. 2005; Kim ym. 2016). Kävelynopeus on todettu erittäin validiksi tavaksi arvioida terveyttä ja toimintakykyä ikääntyneillä aikuisilla (Fried & Guralnik 1997; Kim ym. 2016). Myös TUG-testiä pidetään luotettavana mittarina ikääntyneiden toiminnalliselle liikkumiskyvylle (Shumway-Cook ym. 2000). Toisaalta TUG-testin tuloksissa esiintyy usein paljon vaihtelua tutkittavan ryhmän sisällä (Nordin ym. 2006; Idland ym. 2013), mikä näkyi myös tämän tutkielman tutkittavien mittaustuloksissa. Vaihtelua TUG-testin suoritusajassa oli noin 6 sekunnista aina liki 30 sekuntiin. TUG-testin tuloksen vaihtelua on aiemmin selittänyt ainakin korkea painoindeksi, sekä heikko lihasvoima (Idland ym. 2013).

Tulos on yhteneväinen tämän tutkielman tuloksen kanssa, sillä myös tässä painoindeksi ja polven ojennusvoima olivat tilastollisesti merkitsevästi selittämässä epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja TUG-testin tuloksen vaihtelua.

Tässä tutkielmassa käytetyt liikkumiskyvyn testit (maksimaalinen kävelynopeus ja TUG-testi) eroavat toisistaan siten, että TUG-testi vaatii parempaa tasapainoa, lihasvoimaa, ja erityisesti nopeaa voimantuottoa, sekä riittäviä kognitiivisia ominaisuuksia. Ikääntyminen vaikuttaa kaikkiin näihin ominaisuuksiin heikentävästi (Era ym. 2006; Goodpaster ym. 2006; Horak 2006; Manini & Clark 2012; Reid ym. 2014). TUG-testissä tuolilta ylösnousu ja tasapainon säilyttäminen vaativat voimantuottoa, joka heikkenee vielä lihasvoimaa nopeammin ikääntyessä (Lauretani ym. 2003; McKinnon ym. 2017). TUG-testin tuloksia tulkittaessa on huomioitava se seikka, että testi vaatii myös kognitiolta paljon (Horak 2006), sillä TUG-testi sisältää useita eri vaiheita. Muistia ja muita kognitiivisia toimintoja mittaavan Mini Mental State Examination eli MMSE-testin tuloksilla saattaa olla yhteys liikkumiskyvyn testeistä selviytymiseen. Tässä tutkielmassa 12,4 % tutkittavista sai 24 pistettä tai vähemmän, mikä voi olla merkki kognition alenemasta (TOIMIA-tietokanta 2014). Tällä saattaa olla vaikutusta tuloksiin. Koska TUG-testi arvioi heikkenemistä kaikissa edellä mainituissa osioissa, on mahdollista, että juuri testin monipuolisuuden ansiosta tässä tutkielmassa epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja liikkumiskyvyn välillä havaittiin yhteys TUG-testin tuloksen osalta.

Tässä tutkimuksessa epigeneettinen ikä ei ennustanut muutoksia liikkumiskyvyssä. Tämä johtunee siitä, että liikkumiskyky ei heikentynyt merkitsevästi seurannan aikana tässä ikäryhmässä. Ajan ja epigeneettisen iän yhdysvaikutus näkyi epigeneettiseltä iältään yli 65 -vuotiaiden kävelynopeuden hidastumisena ja toisaalta alle 65 -vuotiaiden kävelynopeuden paranemisena. Tätä voi selittää se, että vanhimmat tutkittavista olivat huonokuntoisia jo ennestään, joten myös kävelynopeus heikkeni edelleen seurannan aikana. Epigeneettiseltä iältään nuoremmat olivat keskimäärin parempikuntoisia ja vähemmän sairaita. On myös mahdollista, että epigeneettiseltä iältään kalenteri-ikänsä nuoremmat ovat motivoituneet tutkimuksen ansiosta, ja lisänneet kävelyharjoittelua. Kävelynopeuden muutokset epigeneettisesti vanhimmilla olivat kuitenkin verraten pieniä, sillä suurin osa muutoksista oli alle sekunnin luokkaa. Pidempi seuranta-aika olisi ollut tarpeellinen, sillä pitkittäisasetelmassa

kolmen vuoden seuranta-aika on melko lyhyt tuomaan esiin muutoksia ikääntymisen ilmiöissä.

Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys kävelynopeuteen ei ollut merkitsevä, mikä saattaa selittyä mittauskadolla. Pelkästään alkumittauksiin osallistuneita oli yhteensä 122 henkilöä, joten yli 40 % tutkittavista ei osallistunut seurantamittaukseen. Tutkittavien ikä saattaa myös selittää sitä, miksi ikääntymisnopeuden ja kävelynopeuden välillä ei havaittu merkitsevää yhteyttä. Tässä pro gradu -tutkielmassa tutkittavien ikä oli keskimäärin 68,6 (kh 3,4) vuotta. Tämän päivän 70-vuotiaita voidaan pitää keskimäärin hyväkuntoisina verrattuna aiempiin ikäkohortteihin. Tuoreessa kohorttieroja tarkastelevassa tutkimuksessa havaittiin selkeä ero fyysisessä toimintakyvyssä kahden eri vuosikymmenenä syntyneen kohortin välillä. Näyttää siltä, että myöhemmin syntynyt kohortti pärjää toimintakyvyn testeissä (käden puristusvoima, 10 metrin maksimaalinen kävelynopeus) paremmin kuin aiemmin syntynyt (Koivunen ym. 2020). Tämän päivän ikääntyneet ovat siis suhteellisesti nuorempia, kuin vaikkapa kyseisen tutkimuksen 1900 -luvun alkupuolella syntyneet. Muun muassa parantunut elintaso ja terveydenhuolto, koulutustason kasvu, sekä kevyemmät työolosuhteet ja sitä kautta lisääntynyt vapaa-ajan harrastaminen ovat saattaneet vaikuttaa liikkumis- ja toimintakyvyn paranemiseen myöhemmin syntyneissä kohorteissa (Koivunen ym. 2020).

TUG-testi heijastelee fyysistä suorituskykyä jokapäiväisessä elämässä (Bischoff ym. 2003). TUG-testille onkin ehdotettu raja-arvoa (12 sekuntia), jonka ylittäneillä riski suorituskyvyn laskuun on korkeampi. Tämä raja-arvo on määritetty 65–85-vuotiaita kotona asuville naisille (Bischoff ym. 2003). Bohannonin (2006) meta-analyysissä kuitenkin normaali TUG-testin tulos vaihteli 9,4 sekunnista 11,3 sekuntiin riippuen ikäryhmästä. Eri tutkimuksissa käytetyt mittaukset olivat keskenään hyvin samanlaisia, joten tulokset ovat verrattavissa keskenään (Bohannon 2006). Tässä tutkielmassa 92 % tutkittavista suoriutui TUG-testistä 12 sekunnissa tai sen alle alkumittauksessa. Ensimmäisessä kolmen vuoden seurannassa tulos oli hieman parempi, sillä 95 % tutkittavista sai tulokseksi  $\leq 12$  sekuntia. Tämä voi olla seurausta mittauskadosta, minkä seurauksena kaikkein huonokuntoisimmat tutkittavat eivät ole osallistuneet seurantamittaukseen lainkaan. Myös kognitiolla on voinut olla vaikutusta tulosten paranemiseen. Tutkittavat ovat toisin sanoen voineet suoriutua testistä paremmin oppimisen seurauksena.

Kävelynopeuden raja-arvoista käytetyimpiä ovat tavanomaisen kävelynopeuden viitearvo, joka on noin 1,3 m/s, sekä maksimaalisen kävelynopeuden arvo 1,8 m/s 60–70-vuotiaiden naisten ikäryhmässä (Bohannon 1997). Tässä tutkielmassa arvioitiin maksimaalista kävelynopeutta. Tutkittavista 55 % suoritti 10 metrin maksimaalisen kävelytestin 6 sekunnissa tai nopeammin. Tämä tarkoittaa kävelynopeutta 1,67 m/s, joten noin puolet tutkittavista jää alle Bohannonin esittämän raja-arvon. Tässä tutkimuksessa myös kävelynopeus parani hieman kolmen vuoden seurantamittauksissa tutkittavilla. Tulos ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä, ja erot aikapisteiden välillä olivat marginaalisia. Voidaan kuitenkin ajatella, että liikkumiskyky on säilynyt sekä TUG-testin että kävelynopeuden osalta hyvänä myös seuranta-aikana, sillä liikkumiskyky yleisesti heikkenee ikääntyessä (Brault ym. 2009; Stenholm ym. 2015), mutta tässä tutkimuksessa se on suurella osalla tutkittavista jopa hieman parantunut seurannassa.

*Vahvuudet ja heikkoudet.* Tämän tutkimuksen vahvuutena voidaan pitää sitä, että liikkumiskykyä arvioitiin kävelynopeuden lisäksi myös monipuolisemman TUG-testin avulla. Liikkumiskykyyn liittyy olennaisena osana tasapaino, kävelynopeus ja voimantuottoteho, joihin myös TUG-testi perustuu. Tasapainohäiriöt luultavasti vaikuttavat TUG-testin tulokseen enemmän kuin pelkkään kävelytestiin, sillä TUG-testi sisältää asennonvaihtoja ja käännöksiä. Lisäksi toiminnallisuuteen perustuvat mittarit kertovat toiminta- ja liikkumiskyvyn heikkenemisestä tarkemmin, kuin esimerkiksi pelkkää lihasvoimaa mittaavat testit (McKinnon ym. 2017). Tutkimuksen vahvuutena voidaan myös pitää sitä, että analyysissä oli huomioitu myös sekoittavien tekijöiden mahdollinen yhteys. Toisaalta vakioiviin muuttujiin olisi ollut hyvä lisätä vielä ainakin krooniset sairaudet, sillä niillä voi olla sekoittava vaikutus analyysin tuloksiin (Jung & Pfaffer 2015). Lisäksi aiempien tutkimusten mukaan muun muassa erilaiset tulehdusmuuttujat (Verghese ym. 2011) ovat yhteydessä liikkumiskykyyn, mutta näitä tekijöitä ei tässä tutkimuksessa huomioitu. Tutkimusasetelmana poikkileikkaustutkimus ei kerro mitään kausaalisuuden suunnasta, vaan pelkästään mahdollisesta yhteydestä (Nelson ym. 2020). Tässä tutkielmassa tarkasteltiin kuitenkin myös pitkittäisasetelmalla liikkumiskyvyn mahdollista heikkenemistä kolmen vuoden seurannassa. Toisaalta kolmen vuoden seuranta on melko lyhyt aika tällaisten muutosten tarkasteluun. Tutkielman vahvuutena voidaan pitää myös toisen polven epigeneettisen kellon käyttöä liikkumiskyvyn arvioinnin yhteydessä, sillä toisen polven kellot ennustavat liikkumiskyvyn heikkenemistä vanhempia kelloja luotettavammin (Maddock ym. 2020).

Tämän tutkielman tuloksia ei täysin voida yleistää koko ikääntyvään väestöön, sillä kaikki tutkittavat olivat naisia. Lisäksi tutkittiin ainoastaan ikääntyneitä, eikä tutkimuksessa huomioitu lainkaan lapsuudessa ja nuoruudessa tapahtuneita DNA-metylaatiomuutoksia. Muutoksia DNA-metylaatioissa tapahtuu kuitenkin läpi elämän (Pacchierotti & Spanò 2015). Tutkimustuloksen luotettavuutta olisi myös lisännyt fyysisen aktiivisuuden arvioinnissa käytetty objektiivinen mittari, kuten askel- tai aktiivisuusmittari. Tässä tutkimuksessa fyysinen aktiivisuus oli kuitenkin tutkittavien itsensä ilmoittama. Fyysisen aktiivisuuden kategorisoitu muuttuja oli alun perin 7 -luokkainen muuttuja, josta luotiin aluksi kolmiluokkainen, ja lopulta analyyseja varten vielä kaksiluokkainen dummy-muuttuja. Vaikka kyselylomake perustuu aiempiin epidemiologisiin tutkimuksiin, on hyvin mahdollista, että yhdistellyissä luokissa saattaa olla hyvin erilaisia fyysisen aktiivisuuden määriä johtuen tutkittavien subjektiivisista kokemuksista liikuntamäärien arvioinnin suhteen. Tämä voi osaltaan vääristää tutkimustulosta, minkä takia liikunta-aktiivisuutta tulisi aina tarkastella objektiivisesti monitoroimalla (Grazioli ym. 2017). Lisäksi on huomioitava, että vapaa-ajan aktiivisuus näyttää olevan yhteydessä hitaampaan epigeneettiseen ikääntymiseen, kun taas työhön liittyvä aktiivisuus näyttää kiihdyttävän epigeneettistä ikääntymistä (Kankaanpää ym. 2021b). Tässä tutkielmassa suurin osa tutkittavista oli kohtalaisen aktiivisia tai aktiivisia, ja toisaalta jo eläkeiässä, mikä viittaa korkeampaan vapaa-ajan aktiivisuuteen.

*Eettisyys.* Tämä pro gradu -tutkielma on toteutettu hyvää tieteellistä käytäntöä noudattaen (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012). Tässä tutkielmassa on noudatettu eettisesti kestäviä tiedonhankintamenetelmiä, sekä minimointiperiaatetta, toisin sanoen on käytetty valmista tutkimusaineistoa, joka sisältää vain sellaista tietoa, mikä on oleellista analyysin teon kannalta. Aineisto ei sisällä suoria tunnistetietoja. FITSA -tutkimuksen tutkittavat ovat ennen tutkimuksen alkua allekirjoittaneet tietoon perustuvan suostumuslomakkeen (Pajala ym. 2004; Tiainen ym. 2005). Keski-Suomen keskussairaalan eettinen toimikunta on puoltanut tutkimusprotokollaa, ja tutkimus on tehty Helsingin julistuksen mukaisesti. Tutkittavat ovat kuitenkin allekirjoittaneet tietoon perustuvan suostumuslomakkeen yli 20 vuotta sitten. Onkin syytä pohtia, voiko samaa suostumusta hyödyntää vielä vuosien jälkeen epigeneettisessä ikääntymistutkimuksessa. Tutkimusaiheen valinnassa eettisyys nojaa vaikuttavuus- ja hyötynäkökulmaan. Genetiikan ja täten myös epigeneettisen iän tutkiminen on kuitenkin eettisyyden kannalta yksi vaikeimmista tutkimusalueista, sillä tutkimuksen toteutuksessa

vaaditaan kajoavia toimenpiteitä, kuten verinäytteen ottoa. On pohdittava, onko ennenaikaisia liikkumiskyvyn muutoksia mahdollista tunnistaa muilla keinoin kuin epigenetiikan tutkimuksella. Epigeneettisen iän tutkimista kuitenkin tukee ajatus hyötynäkökulmasta liikkumiskyvyn rajoitteiden ennaltaehkäisyssä alati kasvavassa ikääntyvässä väestössä (Ferrucci ym. 2020). Tutkimustulokset hyödyttävät ikääntymistutkimusta vahvistaen käsitystä siitä, että biologisen iän arvioinnissa tulisi käyttää toimintakykyä mittaavia monipuolisia biomarkkereita.

Eliniän pidentyessä yhteiskunnassa on yhä suurempi joukko ikääntyneitä, joilla on suurentunut riski liikkumiskyvyn heikkenemiseen. Esimerkiksi kävelyvaikeudet ovat yleisiä yli 65 -vuotiailla (Brault ym. 2005). Biologisen ikääntymistutkimuksen avulla voidaan paremmin tunnistaa ne henkilöt, joilla riski ennenaikaiseen liikkumiskyvyn menetykseen on suurentunut. Lisäksi ikääntyvillä henkilöillä tyypillisesti sairauksien lukumäärä lisääntyy, ja on tärkeää jatkaa biologisten vanhenemisprosessien tutkimista, jotta voidaan kehittää entistä tehokkaampia interventioita hidastamaan ja ennaltaehkäisemään sekä kroonisia sairauksia, että ennenaikaista vanhenemisprosessia (Ferrucci ym. 2020).

*Johtopäätökset.* Tässä pro gradu -tutkielmassa epigeneettiseltä iältään kronologista ikäänsä vanhemmilla oli heikompi liikkumiskyky TUG-testin osalta, mutta ei kävelynopeuden osalta. TUG-testi vaikuttaa kävelynopeuteen verrattuna olevan monipuolinen ja luotettava biologisen iän mittari ikääntymisen ilmiöiden tarkastelussa. Aiheesta tarvitaan kuitenkin lisää tutkimustietoa riittävän pitkällä tutkimusasetelmilla, huomioiden myös epigeneettisen ikääntymisen sukupuolierot. Biologisen iän tarkasteluun kehitetty epigeneettinen kello mittaa muutoksia vain perimän CpG-kohdissa. Koska biologisia ikääntymismuutoksia kuitenkin tapahtuu niin solutasolla, ilmiöissä, kuin toiminnallisuudenkin osalta, jatkossa epigeneettisen ikääntymisen yhteyttä liikkumiskykyyn tulisi tarkastella monipuolisilla, ja kenties useammilla biologisen iän mittareilla, jotka arvioivat sekä elimistön eri parametreja, että toiminnallisuutta. Tällä tavoin on mahdollista tunnistaa paremmin ne henkilöt, joiden riski liikkumiskyvyn ennenaikaiseen heikkenemiseen on kohonnut ja toiminnallinen itsenäisyys vaarassa heikentyä.



## LÄHTEET

- Aagaard, P., Suetta, C., Magnusson, S. P. & Kjær, M. 2010. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 20(1), 49-64.
- Aizenstein, H. J., Nebes, R. D., Saxton, J. A., Price, J. C., Mathis, C. A., Tsopoulos, N. D., Ziolkowski, S. K., James, J. A., Snitz, B. E., Houck, P. R., Bi, W., Cohen, A. D., Lopresti, B. J., DeKosky, S. T., Halligan, E. M. & Klunk, W. E. 2008. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Archives of Neurology* 65(11), 1509-1517.
- Almén, M. S., Nilsson, E. K., Jacobsson, J.A., Kalnina, I., Klovins, J., Fredriksson, R. & Schiöth, H. B. 2014. Genome-wide analysis reveals DNA methylation markers that vary with both age and obesity. *Gene* 548(1), 61-67.
- Andersen, J. L. 2003. Muscle fibre type adaptation in the elderly human muscle. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 13(1), 40-47.
- Arai, Y., Martin-Ruiz, C. M., Takayama, M., Abe, Y., Takebayashi, T., Koyasu, S., Suematsu, M., Hirose, N. & von Zglinicki. 2015. Inflammation, but not telomere length, predicts successful ageing at extreme old age: a longitudinal study of semi-supercentenarians. *EBioMedicine* 2(10), 1549-1558.
- Autenrieth, C. S., Karrasch, S., Heier, M., Gorzelniak, L., Ladwig, K-H., Peters, A. & Döring, A. 2013. Decline in gait performance detected by an electronic walkway system in 907 older adults of the population-based KORA-Age Study. *Gerontology* 59(2), 165–173.
- Aviv, A. 2008. The epidemiology of human telomeres: faults and promises. *Journal of Gerontology: Medical sciences* 63A(9), 979-983.
- Barros, S. P. & Offenbacher, S. 2009. Epigenetics: Connecting environment and genotype to phenotype and disease. *Journal of dental research* 88 (5), 400-408.
- 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? *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 58A(8), 728-733.
- Bell, C. G., Lowe, R., Adams, P. D., Baccarelli, A. A., Beck, S., Bell, J. T., Christensen, B. C., Gladyshev, V. N., Heijmans, B. T., Horvath, S., Ideker, T., Issa, J-P. J., Kelsey, K. T.,

- Marioni, R. E., Reik, W., Relton, C. L., Schalkwyk, L. C., Teschendorff, A. E., Wagner, W., Zhang, K. & Rakyan, V. K. 2019. DNA methylation aging clocks: challenges and recommendations. *Genome Biology* 20. doi: 10.1186/s13059-019-1824-y.
- Belsky, D. W., Caspi, A., Houts, R., Cohen, H. J., Corcoran, D. L., Danese, A., Harrington, H., Israel, S., Levine, M. E., Schaefer, J. D., Sugden, K., Williams, B., Yashin, A. I., Poulton, R. & Moffitt, T. E. 2015. Quantification of biological aging in young adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America* 112(30), E4104-E4110.
- Belsky, D. W., Moffitt, T. E., Cohen, A. A., Corcoran, D. L., Levine, M. E., Prinz, J. A., Schaefer, J., Sugden, K., Williams, B., Poulton, R. & Caspi, A. 2018. Eleven telomere, epigenetic clock, and biomarker-composite quantifications of biological aging: do they measure the same thing? *American Journal of Epidemiology* 187(6), 1220-1230.
- Bentley, J. P., Brown, C. J., McGwin Jr., G., Sawyer, P., Allman, R. M. & Roth, D. L. 2013. Functional status, life-space mobility, and quality of life: a longitudinal mediation analysis. *Quality of Life Research* 22(7), 1621-1632.
- Bischoff, H. A., Stähelin, H. B., Monsch, A. U., Iversen, M. D., Weyh, A., von Dechend, M., Akos, R., Conzelmann, M., Dick, W. & Theiler, R. 2003. Identifying a cut-off point for normal mobility: a comparison of the timed 'up and go' test in community-dwelling and institutionalised elderly women. *Age and Ageing* 32(3), 315-320.
- 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), 1193-1199.
- Bocklandt, S., Lin, W., Sehl, M. E., Sánchez, F. J., Sinsheimer, J. S., Horvath, S. & Vilain, E. 2011. Epigenetic predictor of age. *PLoS ONE* 6(6), e14821. doi: 10.1371/journal.pone.0014821.
- Bohannon, R.W. 1997. Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20-79 years: reference values and determinants. *Age and Ageing* 26(1), 15-19.
- Bohannon, R. W. 2006. Reference values for the timed up and go test: A descriptive meta-analysis. *Journal of Geriatric Physical Therapy* 29(2), 64-68.
- Boldrini, M., Fulmore, C. A., Tartt, A. N., Simeon, L. R., Pavlova, I., Poposka, V., Rosoklija, G. B., Stankov, A., Arango, V., Dwork, A. J., Hen, R. & Mann, J. J. 2018. Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. *Cell Stem Cell* 22(4), 589-599.

- Brault, M. W., Hootman, J., Helmick, C. G., Theis, K. A. & Armour, B. S. 2009. Prevalence and most common causes of disability among adults – United States, 2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 58(16), 421-426.
- Breitling, L. P., Saum, K.-U., Perna, L., Schöttker, B., Holleczeck, B. & Brenner, H. 2016. Frailty is associated with the epigenetic clock but not with telomere length in a German cohort. *Clinical Epigenetics* 8, doi: 10.1186/s13148-016-0186-5.
- Callahan, D. M., Bedrin, N. G., Subramanian, M., Berking, J., Ades, P. A., Toth, M. J. & Miller, M. S. 2014. Age-related structural alterations in human skeletal muscle fibers and mitochondria are sex specific: relationship to single-fiber function. *Journal of Applied Physiology* 116(12), 1582-1592.
- Carroll, J.E., Irwin, M. R., Levine, M., Seeman, T. E., Absher, D., Assimes, T. & Horvath, S. 2017. Epigenetic aging and immune senescence in women with insomnia symptoms: Findings from the Women’s Health Initiative Study. *Biological Psychiatry* 81(2), 136-144.
- Cesari, M., Kritchevsky, S. B., Penninx, B. W. H. J., Nicklas, B. J., Simonsick, E. M., Newman, A. B., Tylavsky, F. A., Brach, J. S., Satterfield, S., Bauer, D. C., Visser, M., Rubin, S. M., Harris, T. B. & Pahor, M. 2005. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people – results from the Health, Aging and Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 53(10), 1675-1680.
- Chen, B. H., Marioni, R. E., Colicino, E., Peters, M. J., Ward-Caviness, C. K., Tsai, P.-C., Roetker, N. S., Just, A. C., Demerath, E. W., Guan, W., ym. 2016. DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging* 8(9), 1844–1865.
- Chen, T. & Chou, L-S. 2017. Effects of muscle strength and balance control on sit-to-walk and turn durations in the Timed Up and Go Test. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 98(12), 2471-2476.
- Cheung, C-L., Lam, K. S. L. & Cheung, B. M. Y. 2016. Evaluation of cutpoints for low lean mass slow gait speed in predicting death in the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* 71(1), 90-95.

- Christiansen, L., Lenart, A., Tan, Q., Vaupel, J. W., Aviv, A., McGue, M. & Christensen, K. 2016. DNA methylation age is associated with mortality in a longitudinal Danish twin study. *Aging Cell* 15(1), 149-154.
- Clark, B. C. & Manini, T. M. 2008. Sarcopenia  $\neq$  Dynapenia. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* 63A(8), 829-834.
- Cornie, P., McGuigan, M. R. & Newton, R. U. 2011. Developing maximal neuromuscular power. Part 1 – Biological basis of maximal power production. *Sports Medicine* 41(1), 17-38.
- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T. & Landi, F. 2010. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age and Ageing* 39(4), 412-423.
- Cuoco, A., Callahan, D. M., Sayers, S., Frontera, W. R., Bean, J. & Fielding, R. A. 2004. Impact of muscle power and force on gait speed in disabled older men and women. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 59(11), 1200-1206.
- D'Andréa Greve, J. M., Silva Luna, N. M., Plato de Siqueira, J., Prota, C. & Castilho Alonso, A. 2014. Assessment of postural balance among individuals with Parkinson disease with and without effects from dopaminergic medications. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* 93(5), 365-371.
- Dato, S., Rose, G., Crocco, P., Monti, D., Garagnani, P., Franceschi, C. & Passarino, G. 2017. The genetics of human longevity: an intricacy of genes, environment, culture and microbiome. *Mechanisms of Ageing and Development* 165, 147-155.
- 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.
- Declerck, K. & Vanden Berghe, W. 2018. Back to the future: Epigenetic clock plasticity towards healthy aging. *Mechanisms of Ageing and Development* 174, 18-29.
- Delmonico, M. J., Harris, T. B., Visser, M., Park, S. W., Conroy, M. B., Velasquez-Mieyer, P., Boudreau, R., Manini, T. M., Nevitt, M., Newman, A. B. & Goodpaster, B. H. 2009. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *American Journal of Clinical Nutrition* 90(6), 1579-1585.
- Deschenes, M. R. 2004. Effects of aging on muscle fibre type and size. *Sports Medicine* 34(12), 809-824.

- Diehr, P. H., Thielke, S. M., Newman, A. B., Hirsch, C. & Tracy, R. 2013. Decline in health for older adults: Five-year change in 13 key measures of standardized health. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* 68(9), 1059-1067.
- Dodig, S., Čepelak, I. & Pavić, I. 2019. Hallmarks of senescence and aging. *Biochemia Medica* 29(3), 030501.
- Egger, G., Liang, G., Aparicio, A. & Jones, P. A. 2004. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* 429(6990), 457-463.
- Era, P., Sainio, P., Koskinen, S., Haavisto, P., Vaara, M. & Aromaa, A. 2006. Postural balance in a random sample of 7979 subjects aged 30 years and over. *Gerontology* 52(4), 204-213.
- Eronen, J., von Bonsdorff, M., Rantakokko, M. & Rantanen, T. 2012. Accumulation of disparity in physical activity in old age. *Aging Clinical and Experimental Research* 24(5), 475-479.
- Ferrucci, L., Bandinelli, S., Benvenuti, E., Di Iorio, A., Macchi, C., Harris, T. B. & Guralnik, J. M. 2000. Subsystems contributing to the decline in ability to walk: bridging the gap between epidemiology and geriatric practice in the InCHIANTI Study. *Journal of American Geriatric Society* 48(12), 1618-1625.
- Ferrucci, L., Cooper, R., Shardell, M., Simonsick, E. M., Schrack, J. A. & Kuh, D. 2016. Age-related change in mobility: Perspectives from life course epidemiology and geroscience. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* 71(9), 1184-1194.
- Ferrucci, L., Levine, M. E., Kuo, P-L. & Simonsick, E. M. 2018. Time and the metrics of aging. *Circulation Research* 123(7), 740-744.
- Ferrucci, L., Gonzalez-Freire, M., Fabbri, E., Simonsick, E., Tanaka, T., Moore, Z., Salimi, S., Sierra, F. & de Cabo, R. 2020. Measuring biological aging in humans: a quest. *Aging Cell* 19(2), 1-21.
- Field, A. E., Robertson, N. A., Wang, T., Havas, A., Ideker, T. & Adams, P. D. 2018. DNA methylation clock in aging: categories, causes and consequences. *Molecular Cell* 71(6), 882-895.
- Fielding, A. R., Suzuki, A. T. & Bean, A. J. 2001. Muscle power of the ankle flexors predicts functional performance in community dwelling older women. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 33(5 suppl 1), S344.

- Fitzpatrick, A. L., Powe, N. R., Cooper, L. S., Lawton, S., Ives, D. G. & Robbins, J. A. 2004. Barriers to health care access among the elderly and who perceives them. *The American Journal of Public Health* 94(10), 1788-1795.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D., Brewer, J. B. & Dale, A. M. 2009. One-year brain atrophy evident in healthy aging. *The Journal of Neuroscience* 29(48), 15223-15231.
- Flaatten, H., Skaar, E. & Gavin, J. 2018. Understanding cardiovascular physiology of ageing. *Intensive Care Medicine* 44(6), 932-935.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. 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.
- Fraga, M. F., Ballestar, E., Paz, M. F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M. L., Heine-Suñer, D., Cigudosa, J. C., Urioste, M., Benitez, J., ym. 2005. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States* 102(30), 10604-10609.
- Fragala, M.S., Kenny, A.M. & Kuchel, G.A. 2015. Muscle quality in aging: a multidimensional approach to muscle functioning with applications for treatment. *Sports Medicine* 45 (5), 641-58.
- Fried, L. P. & Guralnik, J. M. 1997. Disability in older adults: Evidence regarding significance, etiology, and risk. *Journal of the American Geriatrics Society* 45(1), 92-100.
- Fried, L. P., Bandeen-Roche, K., Chaves, P. H. M. & Johnson, B. A. 2000. Preclinical mobility disability predicts incident mobility disability in older women. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 55A(1), 43-52.
- Frontera, W., Hughes, V., Fielding, R. & Fiatarone, M. 2000. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *Journal of Applied Physiology* 88(4), 1321-1326.
- Gale, C. R., Marioni, R. E., Čukić, I., Chastin, S. F., Dall, P. M., Dontje, M. L., Skelton, D. A. & Deary, I. J. 2018. The epigenetic clock and objectively measured sedentary and walking behavior in older adults: the Lothian Birth Cohort 1936. *Clinical Epigenetics* 10(1), 1-6.
- Ganesh, S. P., Fried, L. P., Taylor, T. H., Pieper, C. F. & Hoenig, H. M. 2011. Lower extremity physical performance, self-reported mobility difficulty, and use of compensatory

- strategies for mobility by elderly women. *Archives of Physical Medicine Rehabilitation* 92(2), 228-235.
- Gavrilov, L. A. & Gavrilova, N. S. 2002. Evolutionary theories of aging and longevity. *The Scientific World Journal* 2, 339-356.
- Gentil, P., Boscolo Del Vecchio, F., Paoli, A., Schoenfeld, B. J. & Bottaro, M. 2017. Isokinetic dynamometry and 1RM tests produce conflicting results for assessing alterations in muscle strength. *Journal of Human Kinetics* 56, 19-27.
- Giné-Garriga, M., Guerra, M., Manini, T. M., Marí-Dell'Olmo, M., Pagés, E. & Unnithan, V. B. 2010. Measuring balance, lower extremity strength and gait in the elderly: Construct validation of an instrument. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 51(2), 199-204.
- 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. 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.
- Granacher, U., Gollhofer, A., Hortobágyi, T., Kressig, R. W. & Muehlbauer, T. 2013. The importance of trunk muscle strength for balance, functional performance, and fall prevention in seniors: a systematic review. *Sports Medicine* 43(7), 627-641.
- Gravina, S. & Vijg, J. 2010. Epigenetic factors in aging and longevity. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology* 459(2), 247-258.
- Grazioli, E., Dimauro, I., Mercatelli, N., Wang, G., Pitsiladis, Y., Di Luigi, L. & Caporossi, D. 2017. Physical activity in the prevention of human diseases: role of epigenetic modifications. *BMC Genomics* 18(8), 802.
- Grimby, G. & Frändin, K. 2018. On the use of a six-level scale for physical activity. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* 28(3), 819-825.
- Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Pieper, C. F., Leveille, S. G., Markides, K. S., Ostir, G. V., Studenski, S., Bergman, L. F. & Wallace, R. B. 2000. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 55A(4), M221-M231.
- Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Balfour, J. L., Volpato, S. & Di Iorio, A. 2001. Progressive versus Catastrophic Loss of the Ability to Walk: Implications for the Prevention of Mobility Loss. *Journal of the American Geriatrics Society* 49(11), 1463-1470.

- Hannum, G., Guinney, J., Zhao, L., Hughes, G., Sada, S., Klotzle, B., Bibikova, M., Fan, JB., Gao, Y., Deconde, R., Chen, M., Rajapakse, I., Friend, S., Ideker, T. & Zhang, K. 2013. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Molecular cell resource* 49 (2), 359-367.
- He, L., Khanal, P., Morse, C. I., Williams, A. & Thomis, M. 2020. Associations of combined genetic and epigenetic scores with muscle size and muscle strength: a pilot study in older women. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. doi: 10.1002/jcsm.12585.
- Heebner, N. R., Akins, J. S., Lephart, S. M. & Sell, T. C. 2015. Reliability and validity of an accelerometry based measure of static and dynamic postural stability in healthy and active individuals. *Gait and Posture* 41(2), 535-539.
- Heikkinen, E., Laukkanen, P. & Rantanen, T. 2016. Toimintakyvyn käsitteen ja arvioinnin evoluutio ja kehittämistarpeet. Teoksessa E. Heikkinen, J. Jyrkämä & T. Rantanen (toim.) *Gerontologia*. 3.-4. painos. Helsinki: Duodecim, 280-281.
- Hergenroeder, A. L., Wert, D. M., Hile, E. S., Studenski, S. A. & Brach, J. S. 2011. Association of body mass index with self-report and performance-based measures of balance and mobility. *Physical Therapy* 91(8), 1223-1234.
- Horak, F. 2006. Postural orientation and equilibrium: What do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age and ageing* 35(S2), 7.
- Horvath, S. 2013. DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology* 14(19), 3156.
- Horvath, S. & Ritz, B. R. 2015. Increased epigenetic age and granulocyte counts in the blood of Parkinson's disease patients. *Aging* 7(12), 1130-1142.
- Horvath, S., Gurven, M., Levine, M. E., Trumble, B. C., Kaplan, H., Allayee, H., Ritz, B. R., Chen, B., Lu, A. T., Rickabaugh, T. M. ym. 2016. An epigenetic clock analysis of race/ethnicity, sex, and coronary heart disease. *Genome Biology* 17(1). doi: 10.1186/s13059-016-1030-0.
- Horvath, S. & Raj, K. 2018. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of aging. *Nature Reviews Genetics* 19, 371-384.
- Hurme, M. 2015. Epigeneettinen kello käy. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 131(17), 1535-1536.



- Idland, G., Rydwick, E., Småstuen, M. C. & Bergland, A. 2013. Predictors of mobility in community-dwelling women aged 85 and older. *Disability and Rehabilitation* 35(11), 881-887.
- Ijzerman, T. H., Schaper, N. C., Melai, T., Meijer, K., Willems, P. J. B. & Savelberg, H. H. C. M. 2012. Lower extremity muscle strength is reduced in people with type 2 diabetes, with and without polyneuropathy, and is associated with impaired mobility and reduced quality of life. *Diabetes research and clinical practice* 95(3), 345-351.
- Jaenisch, R. & Bird, A. 2003. Epigenetic regulation of gene expression: How the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics* 33(3S), 245-254.
- Jang, H. S., Shin, W. J., Lee, J. E. & Do, J. T. 2017. CpG and non-CpG methylation in epigenetic gene regulation and brain function. *Genes* 8(6). doi: 10.3390/genes8060148.
- Jin, K. 2010. Modern biological theories of aging. *Aging and disease* 1(2), 72-74.
- Jodczyk, S., Fergusson, D. M., Horwood, L. J., Pearson, J. F. & Kennedy, M. A. 2014. No association between mean telomere length and life stress observed in a 30 year birth cohort. *PLoS One* 9(5), e97102. doi: 10.1371/journal.pone.0097102.
- Johnson, T. E. 2006. Recent results: biomarkers of aging. *Experimental Gerontology* 41(12), 1243-1246.
- Jung, M. & Pfeifer, G. P. 2015. Aging and DNA methylation. *BMC Biology* 13(1). doi: 10.1186/s12915-015-0118-4.
- Jylhävä, J., Pedersen, N. L. & Hägg, S. 2017. Biological age predictors. *EBioMedicine* 21, 29-36.
- Kallinen, M. & Kujala, U. 2016. Kestävyys. Teoksessa E. Heikkinen, J. Jyrkämä & T. Rantanen (toim.) *Gerontologia*. 3.-4. painos. Helsinki: Duodecim, 154.
- Kananen, L. & Marttila, S. 2019. Mikä meitä vanhentaa? Vanhenemisen biologiset mekanismit ja miten niihin voi vaikuttaa. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 135(11), 1098-1106.
- Kanekar, N. & Aruin, A. S. 2014. Aging and balance control in response to external perturbations: role of anticipatory and compensatory postural mechanisms. *Age* 36(3), 1067-1077.
- Kankaanpää, A., Tolvanen, A., Saikkonen, P., Heikkinen, A., Laakkonen, E. K., Kaprio, J. Ollikainen, M. & Sillanpää, E. 2021a. Do epigenetic clocks provide explanations for

- sex differences in life-span? A cross-sectional twin study. *MedRxiv preprint*. doi: 10.1101/2021.02.23.21252194.
- Kankaanpää, A., Tolvanen, A., Bollepalli, S., Leskinen, T., Kujala, U. M., Kaprio, J., Ollikainen, M. & Sillanpää, E. 2021b. Leisure-time and occupational physical activity associates differently with epigenetic aging. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 53(3), 487-495.
- Kaprio, J. 2006. Twin studies in Finland 2006. *Twin Research and Human Genetics* 9(6), 772-777.
- Kaprio, J., Bollepalli, S., Buchwald, J., Iso-Markku, P., Korhonen, T., Kovanen, V., Kujala, U., Laakkonen, E. K., Latvala, A., Leskinen, T., Lindgren, N., Ollikainen, M., Piirtola, M., Rantanen, T., Rinne, J., Rose, R. J., Sillanpää, E., Silventoinen, K., Sipilä, S., Viljanen, A., Vuoksimaa, E. & Waller, K. 2019. The older Finnish twin cohort – 45 years of follow-up. *Twin Research and Human Genetics* 22(4), 240-254.
- 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. *Journal of Gerontology: Biological Sciences* 60A(5), 574-587.
- Kennedy, B. K., Berger, S. L., Brunet, A., Campisi, J., Cuervo, A. M., Epel, E. S., Franceschi, C., Lithgow, G. J., Morimoto, R. I., Pessin, J. E., Rando, T. A., Richardson, A., Schadt, E. E., Wyss-Coray, T. & Sierra, F. 2014. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell* 159(4), 709-713.
- Kenney, W.L., Wilmore, J.H. & Costill, D.L. 2012. *Physiology of sport and exercise*. 5. painos. Champaign, IL: Human Kinetics.
- Kim, H., Park, I., Lee, H. & Lee, O. 2016. The reliability and validity of gait speed with different walking pace and distances against general health, physical function and chronic disease in aged adults. *Journal of Exercise Nutrition and Biochemistry* 20(3), 046-050.
- Kivelä, S-L. 2016. Lääkkeet. Teoksessa E. Heikkinen, J. Jyrkämä & T. Rantanen (toim.) *Gerontologia*. 3.-4. painos. Helsinki: Duodecim, 346.
- Koivunen, K., Sillanpää, E., Munukka, M., Portegijs, E. & Rantanen, T. 2020. Cohort differences in maximal physical performance: a comparison of 75 -and 80 -year-old men and women born 28 years apart. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* xx(xx), 1-9. doi: 10.1093/gerona/glaa224.

- Kuspinar, A., Verschoor, C. P., Beauchamp, M. K., Dushoff, J., Ma, J., Amster, E., Bassim, C., Dal Bello-Haas, V., Gregory, M. A., Harris, J. E., Letts, L., Neil-Sztramko, S. E., Richardson, J., Valaitis, R. & Vrkljan, B. 2020. Modifiable factors related to life-space mobility in community-dwelling older adults: results from the Canadian Longitudinal Study on Aging. *BMC Geriatrics* 20(1), 35.
- Lakatta, E. G. & Levy, D. 2003. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: Aging arteries: A “set up” for vascular disease. *Circulation* 107(1), 139-146.
- Laukkanen, P. & Pekkonen, A. K. 2016. Päivittäisistä toiminnoista selviytymistä arvioivat menetelmät. Teoksessa E. Heikkinen, J. Jyrkämä & T. Rantanen (toim.) *Gerontologia*. 3.-4. painos. Helsinki: Duodecim, 303.
- 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. *Journal of Applied Physiology* 95(5), 1851-1860.
- Lee, J. S. & Frongillo, E. A. Jr. 2001a. Factors associated with food insecurity among U.S. elderly persons: importance of functional impairments. *The Journals of Gerontology, series B* 56(2), S94.
- Lee, J. S. & Frongillo, E. A. Jr. 2001b. Nutritional and health consequences are associated with food insecurity among U.S. elderly persons. *The Journal of Nutrition* 131(5), 1503-1509.
- Lee, I-M., Shiroma, E. J., Lobelo, F., Puska, P., Blair, S. N. & Katzmarzyk, P. T. 2012. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of diseases and life expectancy. *Lancet* 380(9838), 219-229.
- Lelard, T & Ahmaidi, S. 2015. Effects of physical training on age-related balance and postural control. *Clinical Neurophysiology* 45(4-5), 357-369.
- Leppäluoto, J., Rintamäki, H., Vakkuri, O., Vierimaa, H. & Lauri, T. 2019. *Anatomia ja fysiologia – rakenteesta toimintaan*. 9. uudistettu painos. Helsinki: Sanoma Pro Oy.
- Levine, M. E. 2013. Modeling the rate of senescence: can estimated biological age predict mortality more accurately than chronological age? *Journals of Gerontology: Biological Sciences* 68(6), 667-674.

- Levine, M. E., Lu, A. K., Quach, A., Chen, B., Assimes, T. L., Bandinelli, S., Hou, L., Baccarelli, A. A., Stewart, J. D., Li, Y., Whitsel, E. A., Wilson, J. G., Reiner, A. P., Aviv, A., Lohman, K., Liu, Y., Ferrucci, L. & Horvath, S. 2018. An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging* 10(4), 573-591.
- Levine, M. E. 2020. Assessment of epigenetic clocks as biomarkers of aging in basic and population research. *Journals of Gerontology: Biological Sciences* 75(3), 463-465.
- Libertini, G., Ferrara, N., Rengo, G. & Corbi, G. 2018. Elimination of senescent cells: Prospects according to the subtelomere-telomere theory. *Biochemistry* 83(12), 1477-1488.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. 2013. The hallmarks of aging. *Cell* 153(6), 1194–1217.
- Lu, A. T., Quach, A., Wilson, J. G., Reiner, A. P., Aviv, A., Raj, K., Hou, L., Baccarelli, A. A., Li, Y., Stewart, J. D., Whitsel, E. A., Assimes, T. L., Ferrucci, L. & Horvath, S. 2019. DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging* 11(2), 303-327.
- Lusardi, M. M. 2012. Is walking speed a vital sign? Absolutely. *Topics in Geriatric Rehabilitation* 28(2), 67-76.
- Maddock, J., Castillo-Fernandez, J., Wong, A., Cooper, R., Richards, M., Ong, K. K., Ploubidis, G. B., Goodman, A., Kuh, D., Bell, J. T. & Hardy, R. 2020. DNA methylation age and physical and cognitive aging. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* 75(3), 504-511.
- Makizako, H., Shimada, H., Doi, T., Tsutsumimoto, K., Lee, S., Lee, S. C., Harada, K., Hotta, R., Nakakubo, S., Bae, S., Harada, K., Yoshida, D., Uemura, K., Anan, Y., Park, H. & Suzuki, T. 2017. Age-dependent changes in physical performance and body composition in community-dwelling Japanese older adults. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 8(4), 607-614.
- Manini, T. M., Visser, M., Won-Park, S., Patel, K. V., Strotmeyer, E. S., Chen, H., Goodpaster, B., De Rekeneire, N., Newman, A. B., Simonsick, E. M., Kritchevsky, S. B., Ryder, K., Schwartz, A. V. & Harris, T. B. 2007. Knee extension strength cutpoints for maintaining mobility. *Journal of American Geriatrics Society* 55(3), 451-457.
- Manini, T. M. & Clark, B. C. 2012. Dynapenia and aging: an update. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* 67A(1), 28-40.

- Manini, T. M, Hong, S. L. & Clark, B. C. 2013. Aging and muscle: a neuron's perspective. *Current opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 16(1), 21-26.
- Marioni, R. E., Shah, S., McRae, A. F., Ritchie, S. J., Muniz-Terrera, G., Harris, S. E., Gibson, J., Redmond, P., Cox, S. R., Pattie, A., Corlie, J., Taylor, A., Murphy, L., Starr, J. M., Horvath, S., Visscher, P. M., Wray, N. R. & Deary, I. J. 2015. The epigenetic clock is correlated with physical and cognitive fitness in the Lothian Birth Cohort 1936. *International Journal of Epidemiology* 44(4), 1388-1396.
- Marioni, R. E., Suderman, M., Chen, B. H., Horvath, S., Bandinelli, S., Morris, T., Beck, S., Ferrucci, L., Pedersen, N. L., Relton, C. L., Deary, I. J. & Hägg, S. 2019. Tracking the epigenetic clock across the human life course: A meta-analysis of longitudinal cohort data. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 74(1), 57-61.
- Martin, E. M. & Fry, R. C. 2018. Environmental influences on the epigenome: Exposure-associated DNA methylation in human populations. *Annual Review of Public Health* 39, 309-333.
- 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.
- McCrary, C., Fiorito, G., Cheallaigh, C. N., Polidoro, S., Karisola, P., Alenius, H., Layte, R., Seeman, T., Vineis, P. & Kenny, R. A. 2019. How does socio-economic position (SEP) get biologically embedded? A comparison of allostatic load and the epigenetic clock(s). *Psychoneuroendocrinology* 104, 64-73.
- McCrary, C. Fiorito, G., Hernandez, B, Polidoro, S., O'Halloran, A. M., Hever, A., Cheallaigh, C. N., Lu, A. T., Horvath, S., Vineis, P. & Kenny, R. A. 2020. GrimAge outperforms other epigenetic clocks in the prediction of age-related clinical phenotypes and all-cause mortality. *Journals of Gerontology: Biological Sciences* XX(xx), 1-9. doi: 10.1093/gerona/glaa286.
- McKinnon, N. B., Connelly, D. M., Rice, C. L., Hunter, S. W. & Doherty, T. J. 2017. Neuromuscular contributions to the age-related reduction in muscle power: mechanisms and potential role of high velocity power training. *Aging Research Reviews* 35, 147-154.
- Middleton, A., Fritz, S. L. & Lusardi, M. 2015. Walking speed: the functional vital sign. *Journal of Aging and Physical Activity* 23(2), 314-322.

- Moore, L. D., Le, T. & Fan, G. 2013. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology* 38(1), 23-38.
- Mänty, M., Heinonen, A., Leinonen, R., Törmäkangas, T., Sakari-Rantala, R., Hirvensalo, M., von Bonsdorff, M. & Rantanen, T. 2007. Construct and predictive validity of a self-reported measure of preclinical mobility limitation. *Archives of Physical medicine and rehabilitation* 88(9), 1108-1113.
- Mänty, M., Mendes de Leon, C. F., Rantanen, T., Era, P., Pedersen, A. N., Ekman, A., Schroll, M. & Avlund, K. 2012. Mobility-related fatigue, walking speed, and muscle strength in older people. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* 67A(5), 523-529.
- Najjar, S. S., Scuteri, A. & Lakatta, E. G. 2005. Arterial aging. Is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 46(3), 454-462.
- Nelson, P. G., Promislow, D. E. L. & Masel, J. 2020. Biomarkers of aging identified in cross-sectional studies tend to be non-causative. *Journals of Gerontology: Biological Sciences* 75(3), 466-472.
- Newman, A. B., Simonsick, E. M., Naydeck, B. L., Boudreau, R. M., Kritchevsky, S. B., Nevitt, M. C., Pahor, M., Satterfield, S., Brach, J. S., Studenski, S. A. & Harris, T. B. 2006. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation and disability. *JAMA* 295(17), 2018-2026.
- Nordin, E., Rosendahl, E. & Lundin-Olsson, L. 2006. Timed "Up & Go" test: reliability in older people dependent in activities of daily living – focus on cognitive state. *Physical Therapy* 86(5), 646-655.
- Oh, B., Cho, B., Choi, H-C., Son, K-Y., Park, S. M., Chun, S. & Cho, S-I. 2014. The influence of lower extremity function in elderly individuals' quality of life (QOL): An analysis of the correlation between SPPB and EQ-5D. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 58(2), 278-282.
- Ortega-Alonso, A., Sipilä, S., Kujala, U. M., Kaprio, J. & Rantanen, T. 2009. Genetic influences on adult body mass index followed over 29 years and their effects on late-life mobility: a study of twin sisters. *Journal of Epidemiology and Community Health* 63(8), 651-658.
- Pacchierotti, F. & Spanò, M. 2015. Environmental impact on DNA methylation in the germline: state of the art and gaps of knowledge. *BioMed Research International*. doi: 10.1155/2015/123484.

- 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.
- Pajala, S., Era, P., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Alén, M., Tolvanen, A., Tiainen, K. & Rantanen, T. 2005. Contribution of genetic and environmental factors to individual differences in maximal walking speed with and without second task in older women. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 60A(19), 1299-1303.
- Pajala, S., Sihvonen, S. & Era, P. 2016. Asennon hallinta ja havaintomotorinen kyvykkyys. Teoksessa E. Heikkinen, J. Jyrkämä & T. Rantanen (toim.) *Gerontologia*. 3.-4. painos. Helsinki: Duodecim, 168.
- Paltamaa, J. & Peurala, S. 2019. Bergin tasapainotesti. TOIMIA-tietokanta. Viitattu 30.11.2020. <https://www.terveysportti.fi/dtk/tmi/tmm00051>.
- Paneni, F., Diaz Cañestro, C., Libby, P., Lüscher, T. F. & Camici, G. G. 2017. The aging cardiovascular system. Understanding it at the cellular and clinical levels. *Journal of the American College of Cardiology* 69(15), 1952-1967.
- Park, D. C. & Yeo, S. G. 2013. Aging. *Korean Journal of Audiology* 17(2), 39-44.
- Patel, K. V., Coppin, A. K., Manini, T. M., Lauretani, F., Bandinelli, S., Ferrucci, L. & Guralnik, J. M. 2006. Midlife physical activity and mobility in older age. *American Journal of Preventive Medicine* 31(3), 217-224.
- Pau, M., Leban, B., Collu, G. & Migliaccio, G. M. 2014. Effect of light and vigorous physical activity on balance and gait of older adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 59(3), 568-573.
- Pavasini, R., Guralnik, J., Brown, J. C., di Bari, M., Cesari, M., Landi, F., Vaes, B., Legrand, D., Verghese, J., Wang, C., Stenholm, S., Ferrucci, L., Lai, J. C., Arnau Bartes, A., Espauella, J., Ferrer, M., Lim, J.-Y., Ensrud, K. E., Cawthon, P., Turusheva, A., Frolova, E., Rolland, Y., Lauwers, V., Corsonello, A., Kirk, G. D., Ferrari, R., Volpato, S. & Campo, G. 2016. Short physical performance battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 14(1), 215.
- Perera, S., Patel, K. V., Rosano, C., Rubin, S. M., Satterfield, S., Harris, T., Ensrud, K., Orwoll, E., Lee, C. G., Chandler, J. M., Newman, A. B., Cauley, J. A., Guralnik, J. M., Ferrucci, L. & Studenski, S. A. 2016. Gait speed predicts incident disability: a pooled analysis. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* 71(1), 63-71.

- Perrin, P. P., Gauchard, G. C., Perrot, C. & Jeandel, C. 1999. Effects of physical and sporting activities on balance control in elderly people. *British Journal of Sports Medicine* 33(2), 121-126.
- Pickenbrock, H. M., Diel, A. & Zapf, A. 2016. A comparison between The Static Balance Test and the Berg Balance Scale: validity, reliability and comparative resource use. *Clinical Rehabilitation* 30(3), 288-293.
- Portela, A. & Esteller, M. 2010. Epigenetic modifications and human disease. *Nature Biotechnology* 28(10), 157-168.
- Quach, A., Levine, M. E., Tanaka, T., Lu, A. T., Chen, B. H., Ferrucci, L., Ritz, B., Bandinelli, S., Neuhausser, M. L., Beasley, J. M., Snetselaar, L., Wallace, R. B., Tsao, P. S., Absher, D., Assimes, T. L., Stewart, J. D., Li, Y., Hou, L., Baccarelli, A. A., Whitsel, E. A. & Horvath, S. 2017. Epigenetic clock analysis of diet, exercise, education, and lifestyle factors. *Aging* 9(2), 419-437.
- Rantanen, T., Era, P. & Heikkinen, E. 1997. Physical activity and 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., Guralnik, J. M., Ferrucci, L., Penninx, B. W. J. H., Leveille, S., Sipilä, S. & Fried, L.P. 2001. Coimpairments as predictors of severe walking disability in older women. *Journal of the American Geriatrics Society* 49(1), 21-27.
- Rantanen, T., Eronen, J., Kauppinen, M., Kokko, K., Sanaslahti, S., Kajan, N. & Portegijs, E. 2020. Life-space mobility and active aging as factors underlying quality of life among older people before and during COVID-19 lockdown in Finland – a longitudinal study. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* XX(XX), 1-8. doi: 10.1093/gerona/glaa274.
- Rantakokko, M., Iwarsson, S., Kauppinen, M., Leinonen, R., Heikkinen, E. & Rantanen, T. 2010. Quality of life and barriers in the urban outdoor environment in old age. *Journal of the American Geriatrics Society* 58(11), 2154-2159.
- Rantakokko, M., Mänty, M. & Rantanen, T. 2013. Mobility decline in old age. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 41(1), 19-25.
- Rantakokko, M., Portegijs, E., Viljanen, A., Iwarsson, S., Kauppinen, M. & Rantanen, T. 2016. Changes in life-space mobility and quality of life among community-dwelling older people: a 2-year follow-up study. *Quality of Life Research* 25(5), 1189-1197.



- Reid, K. F. & Fielding, R. A. 2012. Skeletal muscle power: a critical determinant of physical functioning in older adults. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 40(1), 4-12.
- Reid, K. F., Pasha, E., Doros, G., Clark, D. J., Patten, C., Phillips, E. M., Frontera, W. R. & Fielding, R. A. 2014. Longitudinal decline of lower extremity muscle power in healthy and mobility-limited older adults: influence of muscle mass, strength, composition, neuromuscular activation and single fiber contractile properties. *European Journal of Applied Physiology* 114(1), 29-39.
- Reinders, I., Murphy, R. A., Koster, A., Brouwer, I. A., Visser, M., Garcia, M. E., Launer, L. J., Siggeirsdottir, K., Eiriksdottir, G., Jonsson, P. V., Gudnason, V. & Harris, T. B. 2015. Muscle quality and muscle fat infiltration in relation to incident mobility disability and gait speed decline: the Age, Gene / Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* 70(8), 1030-1036.
- Rode, L., Nordestgaard, B. G. & Bojesen, S. E. 2015. Peripheral blood leukocyte telomere length and mortality among 64637 individuals from the general population. *Journal of the National Cancer Institute* 107(6), djv074. doi: 10.1093/jnci/djv074.
- Rogers, M. E., Page, P. & Takeshima, P. 2013. Balance training for the older athlete. *International Journal of Sports and Physical Therapy* 8(4), 517-530.
- Rosenvall, A. 2016. Toimintakyvyn arviointi. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Käypä hoito johtoryhmän asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 25.3.2021. <https://www.kaypahoito.fi/>.
- Rosso, A. L., Studenski, S. A., Chen, W. G., Aizenstein, H. J., Alexander, N. B., Bennett, D. A., Black, S. E., Camicioli, R., Carlson, M. C., Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Hausdorff, J. M., Kaye, J., Launer, L. J., Lipsitz, L. A., Verghese, J. & Rosano, C. 2013. Aging, the central nervous system, and mobility. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* 68(11), 1379-1386.
- Roy, A. K., Oh, T., Rivera, O., Mubiru, J., Song, C. S. & Chatterjee, B. 2002. Impacts of transcriptional regulation on aging and senescence. *Aging Research Reviews* 1(3), 367-380.
- Rygiel, K. A., Picard, M. & Turnbull, D. M. 2016. The aging neuromuscular system and sarcopenia: a mitochondrial perspective. *Journal of Physiology* 594(16), 4499-4512.
- Sainio, P., Stenholm, S., Valkeinen, H., Vaara, M., Heliövaara, M. & Koskinen, S. 2018. Toiminta- ja työkyky. Teoksessa P. Koponen, K. Borodulin, A. Lundqvist, K.

- Sääksjärvi & S. Koskinen (toim.) *Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa – FinTerveys 2017 -tutkimus*. Helsinki: Terveystieteiden tutkimuskeskus, 108-112.
- Sanders, J. L. & Newman, A. B. 2013. Telomere length in epidemiology: A biomarker of aging, age-related disease, or neither? *Epidemiologic Reviews* 35,112-131.
- Satariano, W. A., Guralnik, J. M., Jackson, R. J., Marottoli, R. A., Phelan, E. A. & Prohaska, T. R. 2012. Mobility and aging: new directions for public health action. *American Journal of Public Health* 102(8), 1508-1515.
- Schoene, D., Wu, S. M.-S., Mikolaizak, A. S., Menant, J. C., Smith, S. T., Delbaere, K. & Lord, S. R. 2013. Discriminative ability and predictive validity of the Timed Up and Go Test in identifying older people who fall: Systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 61(2), 202-208.
- Shumway-Cook, A., Brauer, S. & Woollacott, M. 2000. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Physical Therapy* 80(9), 896-903.
- Sillanpää, E., Törmäkangas, T., Rantanen, T., Kaprio, J. & Sipilä, S. 2016. Does telomere length predict decline in physical functioning in older twin sisters during an 11-year follow-up? *AGE* 38: 34
- Sillanpää, E., Laakkonen, E. K., Vaara, E., Rantanen, T., Kovanen, V., Sipilä, S., Kaprio, J. & Ollikainen, M. 2018. Biological clocks and physical functioning in monozygotic female twins. *BMC Geriatrics* 18(1).
- Sillanpää, E., Ollikainen, M., Kaprio, J., Wang, X., Leskinen, T., Kujala, U. M. & Törmäkangas, T. 2019. Leisure-time physical activity and DNA methylation age – a twin study. *Clinical Epigenetics* 11. doi: 10.1186/s13148-019-0613-5.
- Sillanpää, E., Heikkinen, A., Kankaanpää, A., Paavilainen, A., Kujala, U. M., Tammelin, T. H., Kovanen, V., Sipilä, S., Pietiläinen, K. H., Kaprio, J., Ollikainen, M. & Laakkonen, E. K. 2021. Blood and skeletal muscle ageing determined by epigenetic clocks and their associations with physical activity and functioning. *Clinical Epigenetics* 13(1), 110.
- Simpkin, A. J., Hemani, G., Suderman, M., Gaunt, T. R., Lyttleton, O., Mcardle, W. L., Ring, S. M., Sharp, G. C., Tilling, K., Horvath, S., Kunze, S., Peters, A., Waldenberger, M., Ward-Caviness, C., Nohr, E. A., Sørensen, T. I. A., Relton, C. L. & Davey Smith, G. 2016. Prenatal and early life influences on epigenetic age in children: A study of mother-offspring pairs from two cohort studies. *Human Molecular Genetics* 25(1), 191-201.

- Simpkin, A. J., Cooper, R., Howe, L. D., Relton, C. L., Smith, G. D., Teschendorff, A., Widschwendter, M., Wong, A., Kuh, D. & Hardy, R. 2017. Are objective measures of physical capability related to accelerated epigenetic age? Findings from a British birth cohort. *BMJ Open* 7(19).
- Skantz, H., Rantanen, T., Palmberg, L., Rantalainen, T., Aartolahti, E., Portegijs, E., Viljanen, A., Eronen, J. & Rantakokko, M. 2020. Outdoor mobility and use of adaptive or maladaptive walking modifications among older people. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* 75(4), 806-812.
- Sonnen, J. A., Santa Cruz, K., Hemmy, L. S., Woltjer, R., Leverenz, J. B., Montine, K. S., Jack, C. R., Kaye, J., Lim, K., Larson, E. B., White, L. & Montine, T. J. 2011. Ecology of the aging human brain. *Archives of Neurology* 68(8), 1049-1056.
- Sorond, F. A., Cruz-Almeida, Y., Clark, D. J., Viswanathan, A., Scherzer, C. R., De Jager, P., Csiszar, A., Laurienti, P. J., Hausdorff, J. M., Chen, W. G., Ferrucci, L., Rosano, C., Studenski, S. A., Black, S. E. & Lipsitz, L. A. 2015. Aging, the central nervous system, and mobility in older adults: neural mechanisms of mobility impairment. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* 70(12), 1526-1532.
- Stenholm, S., Shardell, M., Bandinelli, S., Guralnik, J. M. & Ferrucci, L. 2015. Physiological factors contributing to mobility loss over 9 years of follow-up – results from the InChianti Study. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* 70(5), 591-597.
- Taipale, M. 2005. Epigenetiikka, geeninsäätely ja syöpä. *Läketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 122(21), 2611-2618.
- Tan, D., Danoudis, M., McGinley & Morris, M. E. 2012. Relationships between motor aspects of gait impairments and activity limitations in people with Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism and Related Disorders* 18(2), 117-124.
- Terveyden ja hyvinvoinnin laitos. 2020. Liikkumis- ja toimintakyvyn testaaminen. Viitattu 30.11.2020. [www.thl.fi](http://www.thl.fi).
- Teschendorff, A. E., Menon, U., Gentry-Maharaj, A., Ramus, S. J., Weisenberger, D. J., Shen, H., Campan, M., Noushmehr, H., Bell, C. G., Maxwell, A. P., ym. 2010. Age-dependent DNA methylation of genes that are suppressed in stem cells is a hallmark of cancer. *Genome Research* 20(4), 440-446.

- Tiainen, K., Sipilä, S., Alén, M., Heikkinen, E., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Tolvanen, A., Pajala, S. & Rantanen, T. 2004. Heritability of maximal isometric muscle strength in older female twins. *Journal of Applied Physiology* 96(1), 173-180.
- Tiainen, K., Sipilä, S., Alén, 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 & Science in Sports & Exercise* 37(1), 72-78.
- Tiainen, K. M., Perola, M., Kovanen, V. M., Sipilä, S., Tuononen, K. A., Rikalainen, K., Kauppinen, M. A., Widen, E. I. M., Kaprio, J., Rantanen, T. & Kujala, U. M. 2008. Genetics of maximal walking speed and skeletal muscle characteristics in older women. *Twin Research and Human Genetics* 11(3), 321-334.
- Tiedemann, A., Sherrington, C. & Lord, S. R. 2005. Physiological and psychological predictors of walking speed in older community-dwelling people. *Gerontology* 51(6), 390-395.
- TOIMIA -tietokanta. 2014. Mini Mental State -asteikko. Viitattu 25.3.2021. <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/tmi/article/tmm00091/search/MMSE>.
- Tra, J., Kondo, T., Lu, Q., Kuick, R., Hanash, S. & Richardson, B. 2002. Infrequent occurrence of age-dependent changes in CpG island methylation as detected by restriction landmark genome scanning. *Mechanisms of Ageing and Development* 123(11), 1487-1503.
- Tutkimuseettinen neuvottelukunta. 2012. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan ohje. Helsinki. Viitattu 7.3.2021. [https://tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK\\_ohje\\_2012.pdf](https://tenk.fi/sites/tenk.fi/files/HTK_ohje_2012.pdf).
- Vandervoort, A. A. 2002. Aging of the human neuromuscular system. *Muscle and Nerve* 25(1), 17-25.
- Verbrugge, L. M. & Jette, A. M. 1994. The disablement process. *Social Science and Medicine* 38(1), 1-14.
- Verghese, J., Holtzer, R., Oh-Park, M., Derby, C. A., Lipton, R. B. & Wang, C. 2011. Inflammatory markers and gait speed decline in older adults. *Journal of Gerontology: Medical Sciences* 66A(10), 1083-1089.
- Viccaro, L. J., Perera, S. & Studenski, S. A. 2011. Is Timed Up and Go better than gait speed in predicting health, function and falls in older adults? *Journal of the American Geriatrics Society* 59(5), 887-892.

- 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.
- Voisin, S., Harvey, N. R., Haupt, L. M., Griffiths, L. R., Ashton, K. J., Coffey, V. G., Doering, T. M., Thompson, J-L. M., Benedict, C., Cedernaes, J., Lindholm, M. E., Craig, J. M., Rowlands, D. S., Sharples, A. P., Horvath, S. & Eynon, N. 2020. An epigenetic clock for human skeletal muscle. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 11(4), 887-898.
- Volaklis, K., Halle, M. & Meisinger, C. 2015. Muscular strength as a strong predictor of mortality: A narrative review. *European Journal of Internal Medicine* 26(5), 303-310.
- Wagner, K-H., Cameron-Smith, D., Wessner, B. & Franzke, B. 2016. Biomarkers of aging: from function to molecular biology. *Nutrients* 8(6), 338.
- Ward, R. E., Boudreau, R. M., Caserotti, P., Harris, T. B., Zivkovic, S., Goodpaster, B. H., Satterfield, S., Kritchevsky, S. B., Schwartz, A. V., Aaron, I., Cauley, J. A., Simonsick, E. M., Newman, A. B. & Strotmeyer, E. S. 2014. Sensory and motor peripheral nerve function and incident mobility disability. *Journal of the American Geriatrics Society* 62(12), 2273-2279.
- Webber, S. C., Porter, M. M. & Menec, V. H. 2010. Mobility in older adults: a comprehensive framework. *The Gerontologist* 50(4), 443-448.
- Weiss, C. O., Hoenig, H. M. & Fried, L. P. 2007. Compensatory strategies used by older adults facing mobility disability. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 88(9), 1217-1220.
- Whittemore, K., Vera, E., Martínez-Nevado, E., Sanpera, C. & Blasco, M. A. 2019. Telomere shortening rate predicts species life span. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 116(30), 15122-15127.
- Windham, B. G., Griswold, M. E., Wang, W., Kucharska-Newton, A., Demerath, E. W., Gabriel, K. P., Pompeii, L. A., Butler, K., Wagenknecht, L., Kritchevsky, S. & Mosley Jr, T. H. 2017. The importance of mid-to-late-life body mass index trajectories on late-life gait speed. *Journals of Gerontology: Medical Sciences* 72(8), 1130-1136.
- Yang, Y., Wang, Y., Zhou, Y., Chen, C., Xing, D & Wang, C. 2014. Validity of the functional gait assessment in patients with Parkinson disease: Construct, concurrent, and predictive validity. *Physical Therapy* 94(3), 392-400.

- Zheng, S. C., Widschwendter, M. & Teschendorff, A. E. 2016. Epigenetic drift, epigenetic clocks, and cancer risk. *Epigenomics* 8(5), 705-719.
- Zijlstra, W. & Aminian, K. 2007. Mobility assessment in older people: new possibilities and challenges. *European Journal of Aging* 4(1), 3-12.