

**EPIGENEETTISEN IKÄÄNTYMISNOPEUDEN YHTEYS SARKOPENIAA
MÄÄRITTÄVIIN TEKIJÖIHIN**

Aapo Pollari

Gerontologian ja kansanterveyden pro gradu -
tutkielma

Liikuntatieteellinen tiedekunta

Jyväskylän yliopisto

Kevät 2023

TIIVISTELMÄ

Pollari A. 2023. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys sarkopeniaa määrittäviin tekijöihin. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto, Gerontologian ja kansanterveyden pro gradu -tutkielma, 121 s.

Sarkopenia, eli lihasmassan, voiman ja toimintakyvyn heikentyminen on yleinen ikääntyvää väestöä koskeva luustolihassairaus. Sarkopenian on todettu olevan yhteydessä lukuisiin terveyshaittoihin sekä aiheuttavan yhteiskunnalle merkittäviä sosiaalisia ja taloudellisia kustannuksia. Sarkopenia on monitekijäinen ilmiö, jonka takana olevia biologisia mekanismeja ei vielä täysin ymmärretä. Epigeneettisellä säätelyllä saattaa olla merkittävä rooli useiden sairauksien, ja mahdollisesti myös sarkopenian kehittymisessä. Epigeneettiset tekijät vaikuttavat geenien toimintaan muuttamatta DNA:n emäsjärjestystä. Epigeneettiset muutokset ovat keskeisiä ikääntymisen tunnusmerkkejä. Tutkituin epigeneettinen mekanismi on DNA:n metylaatio. Tiettyjen DNA-ketjun metylaatiotasojen muutoksien on havaittu korreloivan voimakkaasti kronologisen iän kanssa. Havaintojen pohjalta tutkijat ovat kehittäneet niin sanottuja epigeneettisiä kelloja, jotka laskevat henkilön epigeneettisen iän tai epigeneettisen ikääntymisnopeuden metylaation perusteella. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden mittaaminen voi tarjota mahdollisuuden löytää vastauksia sille, miksi jotkin ihmiset ikääntyvät nopeammin kuin toiset, ja myös tunnistaa sarkopenian riskissä olevat henkilöt jo varhaisessa vaiheessa. Tämän pro gradu -tutkielman tarkoituksena oli selvittää, onko epigeneettinen ikääntymisnopeus yhteydessä sarkopeniaa määrittäviin tekijöihin sekä selittävätkö liikunnan määrä, tupakointi, painoindeksi ja kroonisten sairauksien lukumäärä mahdollista yhteyttä.

Tutkielman aineistona käytetään The Finnish Twin Study on Ageing (FITSA)-aineistoa. Aineisto koostui FITSA-tutkimuksen alkumittausten aikaan 63–76-vuotiaista 413 kaksosnaisesta. Tutkittavien metyylytasot analysoitiin kokoverestä otettujen DNA-näytteiden perusteella EPIC-mikrosiruanalyysiä hyödyntäen. DunedinPACE laskenta-algoritmilla laskettiin tutkittavien epigeneettinen ikääntymisnopeus R-ohjelmistossa hyödyntäen vapaasti saatavilla olevia komentosarjoja. Sarkopeniaa määrittäviä tekijöitä tarkasteltiin erikseen, koska aineistossa saatavilla olleet muuttajat eivät soveltuneet sarkopenien tutkittavien määrittämiseksi. Tutkittavien käden puristusvoima, 10 metrin maksimaalinen kävelynopeus sekä Timed Up and Go -testi (TUG), mitattiin laboratoriossa standardoiduilla toimintakykytesteillä. Tutkittavien kehon rasvattoman massan määrä arvioitiin bioimpedanssimittauksella. Liikunnan määrä määriteltiin aiemmin validoidulla kyselylomakkeella. Tilastollisina analyysimenetelminä käytettiin Pearsonin korrelaatiotarkastelua ja lineaarista regressioanalyysia.

Epigeneettinen ikääntymisnopeus oli yhteydessä TUG testin tulokseen ja kehon rasvattoman massan määrään. Elintapatekijöillä, kroonisten sairauksien lukumäärällä tai painoindeksillä vakiointi ei vaikuttanut havaittuun yhteyteen. Tutkittavat, joiden epigeneettinen ikääntymisnopeus oli kiihtynyt, saivat TUG-testistä heikomman tuloksen ($\beta=0,131$; $p=0,008$) ja heidän kehonsa rasvattoman massan määrä oli suurempi ($\beta=0,181$; $p=0,001$). Epigeneettinen ikääntymisnopeus oli yhteydessä käden puristusvoimaan ja maksimaaliseen kävelynopeuteen vakioimattomissa malleissa, mutta yhteydet eivät säilyneet tilastollisesti merkitsevinä elintavoilla, kroonisten sairauksien lukumäärällä ja kehon painoindeksillä vakioinnin jälkeen. Korkeampi liikunnan määrä oli yhteydessä parempiin tuloksiin käden puristusvoimamittauksissa sekä kävelynopeus- ja TUG-testissä. Useammista kroonisista sairauksista kärsivien puristusvoima-, kävelynopeus- ja TUG-testin tulokset olivat heikompia. Tupakointi sekä tupakointihistoria ja suurempi painoindeksi olivat myös yhteydessä heikompaan kävelynopeuteen.

Tutkielman tulosten perusteella nopeampi epigeneettinen ikääntymisnopeus oli yhteydessä heikompaan TUG-testin tulokseen ja suurempaan kehon rasvattoman massan määrään, mutta ei käden puristusvoimaan tai kävelynopeuteen. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteydet sarkopeniaa määrittäviin tekijöihin olivat epä johdonmukaisia, mutta tulokset ovat linjassa aikaisempien tutkimusten kanssa. Yhteenvetona voidaan todeta, että epigeneettinen ikääntymisnopeus DunedinPACE-algoritmilla määriteltynä ei tuo lisäarvoa sarkopenian riskissä olevien yksilöiden tunnistamiseen. Tutkielman poikkileikkausasetelma ei mahdollista vahvojen johtopäätösten muodostamista. Tämä tutkielma oli ensimmäinen, jossa tutkittiin epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteyttä sarkopeniaa määrittäviin tekijöihin käyttämällä uutta DunedinPACE-algoritmia.

Asiasanat: sarkopenia, epigeneettinen kello, biologinen ikääntyminen, DNA-metylaatio, lihasvoima, lihasmassa

ABSTRACT

Pollari, A. 2023. The associations between epigenetic age acceleration and defining factors of sarcopenia. Faculty of Sport and Health Sciences, University of Jyväskylä, Gerontology and Public health, Master's thesis, 121 pp.

Sarcopenia, i.e., a decrease in muscle mass, strength, and functional capacity, is a common skeletal muscle disorder affecting the aging population. Sarcopenia is associated with numerous adverse health outcomes and the high prevalence of sarcopenia causes significant social and economic burden to society. Sarcopenia is a multifactorial phenomenon and the biological mechanisms behind it are not yet fully understood. There is growing evidence that epigenetic factors play a significant role in the development of several diseases, and they might possibly also play a role in the development of sarcopenia. Epigenetic factors affect the function of genes without changing the sequence of DNA bases. Epigenetic changes are one of the key hallmarks of aging. The most studied epigenetic mechanism is DNA methylation. DNA methylation changes in specific CpG-sites have been found to correlate strongly with chronological age. Based on these findings, researchers have developed epigenetic clocks, which can estimate person's epigenetic age or epigenetic aging rate based on the methylation levels of specific age-related DNA sites. Measuring the rate of epigenetic aging may provide an opportunity to explain why some people age faster than others and to identify individuals at risk of sarcopenia at an early stage. The purpose of this master's thesis was to determine if the epigenetic age acceleration is associated with the defining factors of sarcopenia and if physical activity, smoking, body mass index (BMI) and the number of chronic diseases explain potential associations.

This thesis utilizes The Finnish Twin Study on Aging (FITSA) data. The data consisted of 413 twin women aged 63–76 at the time of the initial measurements of the FITSA study. Subject's genome-wide methylation levels were analyzed based on DNA samples taken from whole blood using EPIC microarray analysis. DunedinPACE algorithm and pre-processed methylation data were used to generate individual values reflecting the pace of ageing. Sarcopenia defining factors were examined separately because the variables available in the data were not suitable for determining sarcopenic subjects according to the standardized international criteria. The subjects' hand grip strength, maximum walking speed of 10 meters and the Timed Up and Go test (TUG) were measured in the laboratory using standardized tests. The amount of lean body mass (LBM) of the subjects was evaluated by bioimpedance analysis. Physical activity was defined using a previously validated questionnaire. Pearson's correlation analysis and linear regression analysis were used as statistical analysis methods.

The epigenetic age acceleration was associated with the result of the TUG test and the amount of lean body mass in both unadjusted and adjusted models. Subjects whose epigenetic age was accelerated had a poorer result in the TUG test ($\beta=0,131$; $p=0,008$) and their LBM was higher ($\beta=0,181$; $p=0,001$). The epigenetic age acceleration was associated with hand grip strength and maximal walking speed in unadjusted models, but the associations did not remain statistically significant after adjusting for lifestyle, number of chronic diseases, and body mass index. Higher physical activity was associated with better results in the hand grip strength test and walking speed and TUG tests. Those with more chronic diseases had lower grip strength and slower maximal walking speed and TUG test results. Current smoking status and smoking history, and higher BMI were associated with slower walking speed.

Based on the results of the thesis, higher epigenetic age acceleration was associated with a lower TUG test result and higher amount of LBM, but not with hand grip strength or walking speed. The inconsistent results of the thesis are in line with the results of previous studies. Based on the results, epigenetic age acceleration, as determined by the DunedinPACE algorithm, does not provide added value in defining individuals at risk of sarcopenia. However, the cross-sectional design of the thesis doesn't allow formation of strong conclusions. This study was the first to examine the association of epigenetic aging acceleration with defining factors of sarcopenia using the novel DunedinPACE algorithm.

Key words: sarcopenia, epigenetic clock, biological ageing, DNA methylation, muscle strength, muscle mass

KÄYTETYT LYHENTEET

1 RM	one repetition maximum, yhden toiston maksimi
AFAR	The American Federation for Aging Research
AWGS	Asian Working Group of Sarcopenia
BIA	bioelectrical impedance analysis, bioimpedanssianalyysi
BFR	blood flow restriction training
BMI	body mass index, kehon painoindeksi
CASP-19	control, autonomy, self-realisation and pleasure, elämän laatua arvioiva kyselylomake
CpG	sytosiini-fosfaatti-guaniini-emäspari
DNTM	DNA-metyylitransferaasi
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry, kaksiennergisen röntgensäteen absorptiometria
DZ	dizygotic, ditsygootti, erimunainen eli ei-identtinen kaksonen
EWGSOP	European Working Group on Sarcopenia
FITSA	the Finnish Twin Study on Aging
FNIH	The Foundation for the National Institutes of Health
HRO	Hauraus-raihnausoireyhtymä
ICD	International Classification of Diseases
ICFSR	International Conference on Frailty and Sarcopenia Research
LBM	lean body mass, kehon rasvaton massa
MRI	magnetic resonance imaging, magneettikuvaus
MZ	monozygotic, monotsygootti, samanmunainen eli identtinen kaksonen
RCT	randomized controlled trial, satunnaistettu vertailukoe
SARC-F	A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia, sarkopenian seulontaan käytettävä kyselylomake
SarQoL	for Sarcopenia & Quality of Life, sarkopeniaan liittyvä elämänlaatukyselylomake
SDOC	Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium
SNP	single nucleotide polymorphism, yhden emäksen monimuotoisuus
SPPB	Short Physical Performance Battery, lyhyt fyysisen suorituskyvyn testistö
TUG	Timed up and Go, liikkumiskykyä ja tasapainoa arvioiva testi

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

1 JOHDANTO.....	1
2 BIOLOGINEN IKÄÄNTYMINEN	4
2.1 Ikääntymisen tunnusmerkit	5
2.2 Biologisen ikääntymisen mittaaminen	10
2.3 Epigeneettiset kellot	11
3 SARKOPENIA.....	21
3.1 Luurankolihasiston ikääntymismuutokset.....	22
3.2 Ikääntymisen vaikutus lihasmassaan, lihasvoimaan ja voimantuottoon.....	23
3.3 Sarkopenian kliininen määrittely	27
3.4 Sarkopenian yleisyys	34
3.5 Sarkopenian etiologia ja patofysiologia	36
3.6 Sarkopenian yhteys terveyteen, toimintakykyyn ja koettuun elämänlaatuun.....	38
3.7 Sarkopenian ehkäisy ja hoito.....	40
4 EPIGENEETTISEN IKÄÄNTYMISEN YHTEYS LIHASVOIMAAN, LIHASMASSAAN JA LIHASTEN TOIMINTAKYKYYN	45
4.1 Epigeneettisen ikääntymisen yhteys lihasvoimaan ja lihasten toimintakykyyn....	45
4.2 Epigeneettisen ikääntymisen yhteys lihasmassaan.....	50
4.3 Epigeneettisten tekijöiden ja epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys sarkopeniaan	
51	
5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET	54
6 TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT	55
6.1 Tutkimusaineisto	55
6.2 Muuttujat ja mittarit.....	56
6.3 Aineiston analyysi	60

7 TULOKSET	62
7.1 Tutkittavien taustatiedot	62
7.2 Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys sarkopeniaa määrittäviin tekijöihin .	64
8 POHDINTA.....	72
LÄHTEET	82

1 JOHDANTO

Sarkopenia luokitellaan lihassairaudeksi, jonka ominaispiirteisiin kuuluu progressiivinen lihasvoiman, -massan sekä toimintakyvyn heikentyminen (Cruz-Jentoft ym. 2019). Sarkopenia on yksi merkittävimmistä, lukuisiin terveyshaittoihin johtavista ilmiöistä ikääntyneillä (Papadopoulou 2020). Sarkopenian on havaittu muun muassa lisäävän kaatumistapaturmia ja luunmurtumia, heikentävän yleistä toimintakykyä ja elämänlaatua sekä lisäävän sairaalahoidon tarvetta ja kuolleisuutta (Gensous ym. 2019; Landi ym. 2018). Väestön ikääntyessä maailmanlaajuisesti, voidaan sarkopeniaa pitää suurena, koko yhteiskuntaa koskettavana terveyshaasteena (Mankhong ym. 2020).

Kansanterveyden edistämisen kannalta erityisen tärkeää olisi löytää sarkopenian syntyä ja kehittymistä selittävät biomarkerit, jotta riskiryhmään kuuluvat henkilöt voitaisiin tunnistaa ajoissa (Curcio ym. 2016; Gensous ym. 2019). Korjaamalla mahdolliset ravitsemuspuutteet sekä lisäämällä vastusharjoittelua sarkopenian eteneminen tai kehittyminen voitaisiin mahdollista ehkäistä tai sen etenemistä hidastaa (Papadopoulou ym. 2020; Robinson ym. 2018; Rong ym. 2020). Sarkopenia on monimutkainen ja monitekijäinen sairaus, johon on yhteydessä monet sisäiset tekijät (mm. hormonaaliset muutokset, motoneuronikato, mitokondrioiden toimintahäiriöt) sekä ulkoiset elämäntapoihin liittyvät tekijät, kuten vähäinen liikunta ja heikko ravitsemus (Liguori ym. 2018). Moniulotteisuudesta johtuen täyttä ymmärrystä sarkopeniaan johtavista ja sen taustalla olevista biologisista tekijöistä ei ole vielä löytynyt (Cruz-Jentoft & Sayer 2019).

Vaikka viime vuosina sarkopeniaa käsitteleviä tutkimuksia on julkaistu paljon, niin sarkopenian yhteyttä epigeneettisiin tekijöihin, kuten DNA:n metylaatioon on tutkittu vähän (He ym. 2019 Yuan ym. 2022). Epigeneettiset muutokset ovat yksi ensisijaisista ikääntymisen tunnusmerkeistä ihmiskehon kaikissa kudoksissa (López-Otín ym. 2013; Schmauck-Medina ym. 2022). Epigeneettiset muutokset vaikuttavat DNA:n toimintaan muuttamatta itse geneettistä koodia (He ym. 2019; Sillanpää ym. 2018). Yksi laajimmin tutkittu ja parhaiten ymmärretty epigeneettinen mekanismi on DNA:n metylaatio (Gensous ym. 2019). DNA:n metylaation ja ikääntymisen välistä yhteyttä on tutkittu jo vuosikymmenien ajan. Viimeaikaiset

tutkimukset ovat tarjonneet vakuuttavia todisteita koko perimän laajuisista DNA-metylaatiomuutoksista ikääntyessä ja ikääntymiseen liittyvissä sairauksissa (Salameh ym. 2020). On osoitettu, että kalenteri-ian lisääntymisen myötä tapahtuviin DNA:n metylaatiotasojen systemaattisiin muutoksiin pohjautuvat epigeneettiset kellot ovat hyvin tarkkoja ennustamaan yksilön kronologista ikää (Hannum 2013; Horvath ym. 2013). Epigeneettiset kellot ovat koneoppimismalleihin pohjautuvia algoritmeja, joiden avulla voidaan mitata yksilön biologista ikää vuosissa (Horvath & Raj 2018). Niiden avulla voidaan määrittää useiden eri kudosten biologinen ikä koko ihmisen eliniän ajan (Chen ym. 2016; Fransquet ym. 2019; Hannum ym. 2013; Salameh ym. 2020). Yksilön epigeneettinen iän ollessa kronologista ikää korkeampi on viite siitä, että yksilön ikääntymisnopeus on kiihtynyt. Tutkimuksissa on havaittu yhä enemmän viitteitä siitä, että epigeneettisen ikääntymisnopeuden kiihtyminen on yhteydessä epäterveellisiin elintapoihin ja yleisiin sairauksiin (Salameh ym. 2020). DNA-metylaatioon pohjautuvia epigeneettisiä kelloja on esitetty varhaisen sairauden riskin biomarkkereiksi sekä elinajanodotteen ja kuolleisuuden ennustajiksi (Chen ym. 2016; Fransquet ym. 2019; Salameh ym. 2020). Epigeneettiset kellot ovat mahdollistaneet sellaisten yksilöiden tunnistamisen, joilla on huomattavia poikkeamia todellisesta kronologisesta iästään. Kalenteri-ikään verrattu kiihtynyt biologinen ikääntyminen on liitetty muun muassa epäterveellisiin elämäntapoihin, raihnaisuuteen, syöpään, diabetekseen, dementiaan sekä sydän- ja verisuonitauteihin (Fransquet ym. 2019).

Eliniänodotteen pidentyessä ja samalla ikääntyvän väestön määrän kasvaessa, on ikääntymiseen liittyvä toimintakyvyn heikkeneminen kasvava huolenaihe ympäri maailman (Papadopoulou 2020; Shafiee ym. 2017). Paremmalle ymmärrykselle lihaskudoksen ikääntymisestä ja sen takana olevista biologisista mekanismeista on suuri tarve. Tämänkaltaisen tutkimuksen avulla voidaan mahdollisesti kehittää lääkinnällisiä ja elintapatekijöihin keskittyviä hoitokeinoja ikääntymiseen liittyviin toimintakyvyn heikkenemiseen ja lihassairauksiin (Sillanpää ym. 2021).

Tämän pro gradu -tutkielman tarkoitus on selvittää, onko epigeneettinen ikääntymisnopeus DunedinPACE -epigeneettisellä kellolla määriteltynä yhteydessä sarkopeniaa määrittäviin tekijöihin; käden puristusvoimaan, kävelynopeuteen, Timed Up and Go-testin tulokseen ja kehon rasvattoman massan määrään. DunedinPACE on vuonna 2022 julkaistu epigeneettinen

kello, joka poikkeaa aikaisemmin julkaistuista kelloista siten, että se arvioi biologisen iän sijaan suoraan biologista ikääntymisnopeutta. DunidenPACE on kehitetty toimimaan ikään kuin ikääntymisen nopeusmittarina. DunedinPACE:n ikääntymisnopeuden arvioi pohjautuu elimistössä tapahtuneisiin fysiologisiin muutoksiin viimeisen 12 kuukauden aikana (Belsky ym. 2022). Tietääkseni tämä tutkielma on ensimmäinen, jossa tutkitaan epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteyttä sarkopeniaan määrittäviin tekijöihin käyttäen uutta DunedinPACE-algoritmia.

2 BIOLOGINEN IKÄÄNTYMINEN

Ikääntymistä pidetään biologisena ilmiönä, jota kuvastaa monitasoinen toimintakyvyn heikentyminen. Elimistön ikääntyessä, siitä tulee hauraampi ja alttiimpi sairauksille ja kuoleman todennäköisyys kasvaa (Booth & Brunet 2016; Lee ym. 2020). Korkea ikä on yksi suurimmista riskitekijöistä useille eri sairauksille, kuten sydän ja verisuonisairauksille, eri metabolisille ja neurologisille sairauksille sekä useille eri syöpätyypeille (Fransquet ym. 2019). Syitä sille miksi ikäännyimme, on haettu pitkään, mutta lukuisista eri teorioista huolimatta yhtenäistä vastausta ei ole löydetty (Ashapkin ym. 2017; Fulop ym. 2019; Ji ym. 2021). Eri ikääntymisteoriat jakaantuvat pääsääntöisesti kahteen eri luokkaan: ohjelmoituun ikääntymiseen ja virheiden kasaantumisteoriaan (Colloca ym. 2020). Tiedeyhteisö on myös yhtenäinen näkemyksessään, että ikääntymisen takana ovat lukuisat eri tekijät ja mekanismit (López-Otín ym. 2013; Schmauck-Medina ym. 2022).

Vaikka ihmiset ikääntyvät samaa kronologista vauhtia, niin yksilöiden biologisen ikääntymisnopeuden välillä saattaa esiintyä huomattavia eroja (McCartney ym. 2021). Osa ihmisistä säilyy virkeinä ja toimintakykyisinä aina hyvin korkeaan ikään saakka, kun taas osa ihmisistä saattaa tarvita apua jo melko varhaisessa vanhuudessa (Jylhävä ym. 2017; Tuttle & Maier 2018). Kronologista ikää ei voida pitää tarkkana osoittajana biologisen ikääntymisprosessin etenemisestä. Tämän vuoksi sen rinnalle on pyritty kehittämään luotettavia menetelmiä, joilla voidaan mitata henkilön biologinen ikä (Bergsma & Rogaeva 2020). Biologinen ikääntyminen on hyvin yksilöllinen prosessi, johon vaikuttaa niin geneettiset kuin ympäristötekijät (Bai 2018; McCartney ym. 2021). Tutkimuksissa, joissa on keskitytty selvittämään vanhenemisprosessin ja pitkäikäisyyden perinnöllisyyttä, on havaittu, että perinnöllisyys selittää eliniästä vain noin 25 prosenttia (Gustafsson & Ulfhake 2021; Ruby ym. 2018; van den Berg ym. 2019). Uskotaan, että etenkin elämän kahdeksan ensimmäisen vuosikymmenen aikana terveelliset elintavat ja ympäristötekijät ovat vahvempia tervettä ikääntymistä ja elinikää määrittäviä tekijöitä kuin genetiikka (Caruso ym. 2022).

2.1 Ikääntymisen tunnusmerkit

López-Otín tutkimusryhmineen (2012) määrittivät katsausartikkelissaan vanhenemiselle yhdeksän tyypillistä biologista tunnusmerkkiä. Nämä yhdeksän tunnusmerkkiä ovat: genomin epävakaas, telomeerien lyhentyminen, epigeneettiset muutokset, proteostaasin menetys, aineenvaihdunnan heikentyminen, mitokondrioiden toimintahäiriöt, solujen senesenssi, kantasolukato ja häiriöt solujen välisessä viestinnässä (López-Otín ym. 2012). Ehdotus näistä ikääntymisen tunnusmerkeistä on ohjannut ja edistänyt ikääntymisen biologiaa käsittelevää tutkimusta (Schmauck-Medina ym. 2022). Viimeisen yhdeksän vuoden aikana toteutettu syvälinen ikääntymistutkimus on laajentanut ymmärrystä biologisesta ikääntymisestä ja auttanut muotoilemaan uusia ikääntymisen tunnusmerkkejä. Vuonna 2022 ikääntymisen tunnusmerkeistä julkaistiin päivitetty näkemys (Schmauck-Medina ym. 2022). Uusia esitettyjä tunnusmerkkejä ovat vaurioitunut autofagia, mikrobiomin häiriö, muuttuneet mekanistiset ominaisuudet (soluissa ja solu ympäristössä), silmukointihäiriö (RNA:n käsittelyn häiriöt) ja tulehdustila. Tunnusmerkit esiintyvät ikääntyessä samanaikaisesti ja ovat toisiinsa yhteyksissä (Booth & Brunet 2016; Schmauck-Medina ym. 2022). Tunnusmerkit voidaan jakaa edelleen kolmeen pääkategoriaan (López-Otín ym. 2012 mukaan):

1. Ensisijaiset tunnusmerkit ja tekijät, jotka aiheuttavat vaurioita solujen toimintaan: genomin epävakaas, telomeerien lyhentyminen, epigeneettiset muutokset ja proteostaasin menetys
2. Antagonistiset, vahinkoihin reagoivat tunnusmerkit, jotka ensisijaisesti ovat vahinkoja rajoittavia ja ehkäiseviä prosesseja, mutta voivat pahentuessaan aiheuttaa soluvaurioita ja kiihdyttää ikääntymisprosessia. Tunnusmerkit ovat: häiriöt ravintoaineisiin liittyvässä signaloinnissa, mitokondrioiden toimintahäiriöt sekä solujen senesenssi
3. Integroivat, kudosten homeostaasiin ja toimintaan vaikuttavat tekijät: kantasolujen toimintahäiriöt ja kantasolukato sekä häiriöt solujen välisessä viestinnässä

Genomin epävakaas. DNA:han kohdistuu jatkuvasti tekijöitä, jotka haastavat sen eheyttä ja vakautta. Genomin vakauden ylläpitäminen on jatkuva prosessi. Vaurioita DNA:han voi aiheutua niin solunsisäisistä tekijöistä, kuten erilaisten aineenvaihdunnan sivutuotteiden (esimerkiksi reaktiiviset happiradikaalit) seurauksesta kuin myös ulkoisten tekijöiden kuten

UV-säteilyn seurauksesta (Yousefzadeh ym. 2021). Genomin epävakaudella viitataan edellä mainituista tekijöistä aiheutuviin monenlaisiin DNA-muutoksiin, aina pistemutaatioista kromosomien uudelleenjärjestymiseen tai esimerkiksi kokonaisten kromosomien määrällisiin muutoksiin, jotka lopulta johtavat genomin sisällön peruuttamattomiin muutoksiin (Vijg & Montagna 2017). Geenivaurioiden kasaantumisen on havaittu olevan merkittävässä roolissa ikääntymisprosessin etenemisessä (Fakouri ym. 2019; Rebelo-Marques ym. 2018).

Telomeerien lyheneminen. Yksi erityisen merkittävistä DNA-vaurioista ja genomin vakauteen vaikuttavista tekijöistä on telomeerien lyheneminen. Telomeerit ovat kromosomien päitä suojaavia proteeinirakenteita, jotka koostuvat lyhyistä ja toistuvista kuuden nukleotidin sekvensseistä (TTAGGG) (Lohman ym. 2021). Telomeerit toimivat erityisen tärkeässä roolissa solujen replikaatiokyvyn säätelyssä (Vaiserman & Krasnienkov 2021). Telomeerien toiminnallinen tila riippuu sen nukleoproteiinirakenteen vakaudesta ja pituudesta. Joka kerta kun solu jakautuu telomeerit lyhenevät DNA:n replikaatiojärjestelmän tehottomuudesta johtuen. Myös esimerkiksi oksidatiivisen stressin on havaittu lyhentävän telomeerejä (Lohman ym. 2021; Sanders & Newman 2013). Kun telomeerit ovat lyhentyneet tiettyyn pisteeseen saakka, solut menettävät kykynsä jakautua, mikä johtaa lopulta solukuolemaan (Sanders & Newman 2013). Telomeerit toimivat ”molekyylifelloseina” ja lyhyet telomeerit saattavat olla yhteydessä ikääntymisprosessin kiihtymiseen (Ferrucci ym. 2020). Ikääntymiseen liittyvien sairauksien ja nopeamman biologisen ikääntymisen on havaittu olevan yhteydessä telomeerien lyhentymiseen (Aunan ym. 2016).

Epigeneettiset muutokset. Englantilainen biologi Conrad Hall Waddington määritteli vuonna 1942 ensimmäistä kertaa termin epigenetiikka (Waddington 2012). Alkuperäisen määritelmän mukaan epigenetiikalla tarkoitettiin biologian tutkimushaaraa, joka tutkii geenien ja geenituotteiden välisiä kausaalisia vuorovaikutuksia, jotka synnyttävät fenotyypin, eli yksilön ilmiänsun (Deans & Maggert 2015; Goldberg ym. 2007; Kim & Costello 2017). Nykyään, laajasti hyväksytyn määritelmän mukaan epigenetiikalla tarkoitetaan kaikkia niitä mekanismeja, jotka säätelevät geenien ilmentymistä vaikuttamatta itse DNA:n emäsjärjestykseen (Arimondo ym. 2019; Hamilton 2011; Kim & Costello 2017). Nämä mekanismit voidaan jakaa karkeasti neljään pääasialliseen prosessiin: 1. ATP-riippuvainen kromatiinin uudelleenmuokkaus 2. DNA-muutokset 3. histonien muokkaus ja 4. ei-koodaavat

RNA:t (Pagiatakis ym. 2019). Epigeneettiset muutokset, kuten DNA:n metylaatio ja histonien muokkaus vaikuttavat kromatiinirakenteeseen ja DNA:n saavutettavuuteen ja säätelevät siten geenien ilmentymistä (Handy ym. 2011). Merkittävä seikka näille mekanismeille on se, että niiden toimintaa säätelevät lukuisat eri tekijät, kuten fysiologiset ja patologiset ärsykkeet, ympäristö- ja elintapatekijät kuten ruokavalio, stressi, fyysinen aktiivisuus ja päihteiden käyttö (Pagiatakis ym. 2019). Nämä prosessit ovat erityisen tärkeitä organismin eri solupopulaatioiden normaalille kehitykselle ja erilaistumiselle (Handy ym. 2011). Epigeneettiset muutokset voivat periytyä mitoosissa solulta solulle sekä meioosissa sukupolvelta toiselle (Gunes & Esteves 2021; Hamilton 2011). Kaikki eri epigeneettiset muutokset muodostavat yhdessä yksilön kokonaisuuden, jota kutsutaan epigenomiksi. Vaikka genomien sisältö on samanlainen eri solujen välillä, niin epigenomi vaihtelee kudoksesta toiseen samalla kontrolloidun geenien erilaista ilmentymistä ja muodostaen erilaisen ilmiön kullekin solutyypille (Fraga ym. 2005; Gunes & Esteves 2021).

Proteostaasin menetys. Ikääntyminen sekä tietyt ikääntymiseen liittyvät sairaudet on yhdistetty elimistön heikentyneeseen proteiinitasapainoon (proteostaasi) (Rebelo-Marques ym. 2018). Proteiinitasapainoa ylläpidetään monimutkaisen solujärjestelmän, niin sanotun proteostaasiverkoston toimesta, joka normaaliolosuhteissa havaitsee ja korjaa nopeasti proteomissa, eli koko genomien tuottaman proteiinien kokonaisuudessa esiintyvät häiriöt homeostaasin palauttamiseksi (Kaushik & Cuervo 2015). Proteostaasin menetys, soluihin kohdistuvan stressin ja/tai laadunvalvontamekanismien häiriön vuoksi, johtaa väärin laskostuneiden proteiinien kasaantumiseen ja lopulta solujen toimintahäiriöön (Barbosa ym. 2018; Guerville ym. 2020). Väärin laskostuneiden proteiinien kertyminen ja aggregaatio on yksi päätekijöistä useiden ikään liittyvien sairauksien kehittymisessä (Aunan ym. 2016).

Häiriöt ravintoaineisiin liittyvässä signaalinnissa. Ihminen on riippuvainen kyvystä hyödyntää ravintoaineita kasvuun, kehittymiseen ja elimistön toimintojen ylläpitämiseksi koko elämän ajan. Kyky hyödyntää ravintoaineita aineenvaihduntaprosesseissa on elintärkeää solutasolla. Häiriöt mekanismeissa, jotka vastaavat ravintoaineiden hyödyntämisestä vaarantavat solujen homeostaasia (Aunan ym. 2016). Järjestelmät, jotka havaitsevat sokerin, aminohappojen ja lipidien sekä muiden metaboliittien solunsisäisissä ja ulkoisissa tasoissa tapahtuvia muutoksia säädellään eri hormonaalisten signaalien kautta (Efeyan ym. 2015). Ikääntymisen myötä

näiden järjestelmien toiminnassa tapahtuu muutoksia. Näistä tarkimmin tutkitut ja vahvinten ikääntymiseen liittyvät järjestelmät ovat insuliini/insuliininkaltainen kasvutekijä 1:n (IGF-1) -signalointi, rapamysiini (mTOR, mechanistic Target Of Rapamycin) -signalointi ja AMPK-signalointijärjestelmä (López-Otín ym. 2013; van der Rijt ym. 2020).

Mitokondrioiden toimintahäiriöt. Mitokondriot ovat soluelimiä, joita löytyy jokaisesta ihmissolusta ja niiden päätehtävänä on energiantuotto soluissa (Ferrucci 2020; van der Rijt ym. 2020). Yleisesti mitokondrioiden toiminta heikkenee iän myötä, minkä johdosta muun muassa energiantuotto heikkenee ja solunsisäisten reaktiivisten happiradikaalien määrä kasvaa. Heikentynyt energian tuotto on yhteydessä muun muassa raihnaisuuden syntyyn. Reaktiivisten happiradikaalien määrän kasvu sen sijaan aiheuttaa soluvaurioita ja mitokondriaalisen DNA:n mutaatioita (Chakravarti ym. 2021). Mitokondriot käyvät läpi jatkuvaa, dynaamista uudelleenjärjestäytymistä ja hajoamista fissio-, fuusio- ja mitofagiaprosessien kautta. Mitokondriot hyödyntävät näitä prosesseja laadunvalvontajärjestelmänä alentaen heikosti toimivien mitokondrioiden toimintaa. Mitofagian avulla eliminoidaan ei-toimivat mitokondriot. Ikääntymisen myötä mitofagia vähenee (van der Rijt ym. 2020). Eläinkokeissa on havaittu mitofagian toiminnan ylläpitämisen farmakologisilla menetelmien kautta johtavan pidempään elinkään (Ryu ym. 2016; van der Rijt ym. 2020).

Solujen senesenssi. Solujen senesenssillä viitataan soluihin, jotka ovat ikääntyneet ja toimivat heikosti tai ovat vaurioituneet (*senex* latinaa ja tarkoittaa vanhaksi kasvamista). Kun yksi solu ei toimi tarkoituksenmukaisesti, voi se mahdollisesti vahingoittaa koko monisoluisia organismeja (Mylonas & O’Loghlen 2022). Nuoressa kudoksessa solujen senesenssi estää vaurioituneiden solujen jakautumisen ylläpitäen kudosten toimintaa ja suojaten esimerkiksi syöpien kehittymiseltä (López-Otín ym. 2013). Tyypillisesti elimistö pyrkii tarpeen vaatiessa pääsemään senesenteistä soluista eroon, mutta ikääntyessä tämä solujen eliminointi heikentyy, joka johtaa senesenttien solujen kasaantumiseen kudoksissa johtaen ikääntymiseen ja ikääntymiseen liittyvien sairauksien kehittymiseen (Chakravarti ym. 2021; Dodig ym. 2019; López-Otín ym. 2013).

Kantasolujen toiminnan heikentyminen ja kantasolukato. Monien kudosten korjaus- ja uusiutumiskyky heikentyy ikääntymisen seurauksena, mikä johtuu useiden kantasolujen

toiminnan heikentymisestä (Pouikli & Tessarz 2022). Terveillä kantasoluilla on kyky itsensä uudistamiseen sekä kyky erilaistua kaikkiksi solutyypeiksi (Ahmed ym. 2017). Aikuisilla kantasoluja löytyy kaikista kudoksissa ja elimistä, ja ne vastaavat kudosaivurioiden korjauksista läpi elämän. Kantasolujen toiminnan heikentymisen ja kadon katsotaan olevan seuraus useista edellä kuvatuista ikääntymisen tunnusmerkeistä (Guerville ym. 2020).

Häiriöt solujen välisessä viestinnässä ja matala-asteinen tulehdustila. Solujen välinen viestintä on välttämätöntä solutoimintojen koordinoimisessa koko elimistössä. Viestinnästä vastaavat välittäjäaineet, kuten sytokiinit, kemokiinit, neurotransmitterit ja eri kasvutekijät niitä vastaavissa kudoksissa. Inflammatio (tulehdus) on yksi tärkeimmistä ja laajimmin tutkituista solujen välisistä viestintäprosesseista (Shannon ym. 2021). Ikääntyminen on usein yhdistetty immuunijärjestelmän toiminnan heikentymiseen, eli immunosenesenssiin ja siitä johtavaan krooniseen matala-asteiseen tulehdustilaan, joka on yksi merkittävistä tekijöistä erilaisissa ikään liittyvissä patologioissa ja luonnollisissa prosesseissa ikääntyvissä kudoksissa (Ferrucci & Fabbri 2018; Kudryashova ym. 2020; Sanada ym. 2018). Akuutin tulehduksen muodostuminen on välttämätön immuunivastereaktio tunkeutuville patogeeneille tai akuuteille traumaattisille vammoille (Barbé-Tuana ym. 2020; Sanada ym. 2018). Akuutti tulehdus vaikuttaa kuitenkin vain tarvittavan ajan, eikä siitä muodostu pitkäaikaisia seurauksia (Bektas ym. 2018). Tulehdustilan pitkittyessä, esimerkiksi immuunijärjestelmän sisäisestä häiriöstä johtuen, tai koska tulehdusreaktion aiheuttavaa tekijää ei ole poistettu, voi tulehdus johtaa vaurioiden kertymiseen ja lopulta ilmentyä patologiana, kuten valtimotautina, tyypin 2 diabeteksena (Bektas ym. 2018; Colloca, di Capua ym. 2020). Päivitetyissä ikääntymisen tunnusmerkeissä vanhenemiseen liittyvä krooninen, matala-asteinen tulehdus nostettiin omaksi, erilliseksi tunnusmerkiksi (Schmauck-Medina ym. 2022). Tämän kroonisen tulehdustilan on havaittu olevan useiden ikääntymiseen liittyvien sairauksien taustalla, kuten esimerkiksi sarkopenian, nivelrikon ja syövän (Saul & Kosinsky 2021).

Heikentynyt autofagia. Autofagiolla tarkoitetaan solujen kykyä hajottaa ja kierrättää soluelimiään ja rakenteitaan (Kaarniranta ym. 2016). Autofagiolla on tärkeä rooli solujen homeostaasin ylläpitämisessä ja säätelyssä. Autofagisen toiminnan on havaittu laskevan ikääntymisen myötä (Barbosa ym. 2018). Viimeaikaisissa tutkimuksissa on osoitettu, että autofagian toimintahäiriö on yhteydessä muun muassa hermostoa rappeuttaviin

(neurodegeneratiivisiin) sairauksiin ja kasvainten muodostumiseen (tuumorigeneesiin) (Cassidy & Narita 2022; Ichimiya ym. 2020).

Silmukointihäiriö. Ikääntymisen on havaittu aiheuttavan häiriöitä RNA-prosessointiin liittyvässä säätelyssä (Schmauck-Medina ym. 2022). Silmukoinnilla viitataan prosessiin, jossa esilähetti-RNA:ssa olevat intronit, eli proteiinia koodaamattomat DNA-jaksot poistuvat ja proteiinia koodaavat DNA-jaksot eli eksonit liittyvät toisiinsa muodostaakseen lähetti-RNA:n (Angarola & Anczuków 2021; Tieteen termipankki 2022.) Silmukointiprosessin säätelyhäiriöiden on havaittu olevan osallisena useissa sairauksissa, mukaan lukien ikääntymiseen liittyvissä sairauksissa, kuten hermostoa rappeuttavissa sairauksissa ja syövässä (Angarola & Anczuków 2021; Bhadra ym. 2019).

Mikrobiomin häiriöt. Uudet sekvensointitekniikat ovat mahdollistaneet muutosten tunnistamisen suoliston mikrobiomissa ikääntymisen seurauksesta (Schmauck-Medina ym. 2022). Yhä enemmän on saatavilla viitteitä siitä, että suoliston mikrobiomi on monien ikään liittyvien muutosten ytimessä ja siitä, että mikrobiomin toiminta vaikuttaa pitkäikäisyyteen eri lajeissa (Badal ym. 2020). Ikääntymisen myötä on havaittu muutoksia mikrobipopulaatiossa ja lajien monimuotoisuuden vähenemisessä, jotka osaltaan voivat aiheuttaa tulehdusta (Badal ym. 2020; Schmauck-Medina ym. 2022).

Solujen ja solunulkoisen ympäristön muuttuneet mekanistiset ominaisuudet. Nämä ikääntymiseen liittyvät muutokset vaikuttavat solujen liikkuvuuteen ja solujen väliseen viestintään ja aiheuttavat muutoksia solujen toiminnassa. Solurakenteiden lisääntynyt jäykkyys ja kimmoisuuden menetys voivat esimerkiksi johtaa useisiin ikääntymiseen liittyviin sairaustiloihin, kuten verenpainetautiin (Schmauck-Medina ym. 2022).

2.2 Biologisen ikääntymisen mittaaminen

Yksi gerontologian tieteenalan suurimmista tutkimustavoitteista on selvittää ja määrittellä ikääntymisen biomarkkerit (Ashapkin ym. 2017; Levine ym. 2018). The National Institutes of Health Biomarkers Definitions Working Group on määritellyt biomarkkerin seuraavasti: ominaisuus, joka on objektiivisesti mitattu ja arvioitu indikaattorina normaaleista biologisista

ja patogeenisistä prosesseista tai farmakologisista vasteista terapeutiseen interventioon (Atkinson ym. 2001; Colloca ym. 2020). The American Federation for Aging Research (AFAR) on määritellyt kolme kriteeriä, jotka ikääntymisen biomarkkereiden tulisi ihannetapauksessa täyttää (Butler ym. 2004; Guerville ym. 2020; Jylhävä ym. 2017):

1. Sen tulee ennustaa ikääntymisnopeutta ja olla kronologista ikää parempi elinajan ennustaja
2. Sen tulee seurata sairauksien vaikutuksien sijaan ikääntymismuutoksia monitasoisesti
3. Sen tulee olla testattavissa useasti aiheuttamatta haittaa testattavalle
4. Sen tulee toimia tutkittaessa ihmisillä ja koe-eläimillä

Menetelmä, jonka avulla voitaisiin tunnistaa ne yksilöt, jotka ovat suurimassa riskissä sairastua ikääntymiseen liittyviin sairauksiin, mahdollistaisi kohdennettujen preventiotoimenpiteiden ja interventioiden toteuttamisen (Fransquet ym. 2019; Guerville ym. 2020). Viime vuosien aikana on otettu valtavia kehitysaskelia biologista ikää arvioivien menetelmien kehittämisessä (Jiang & Guo 2020). Biologisen iän mittaamiseen on käytetty useita eri lähestymistapoja, jotka ovat pohjautuneet kliiniseen informaatioon kuten verikokeisiin, fyysisiin tekijöistä muodostettuihin haurausindekseihin, fysiologisiin tekijöihin, metabolomiikkaan ja DNA-metylaatioon (An ym. 2022). Lupaavimpana näistä pidetään DNA:n metylaatioon pohjautuvia menetelmiä (Jiang & Guo 2020; McCrory ym. 2021; Raj & Horvath 2020a). Tarkan biologista ikääntymisnopeutta mittaavan menetelmän löytäminen on avainasemassa, kun pyritään selvittämään ikääntymistä molekyyalitasolla (Ferrucci ym. 2020).

2.3 Epigeneettiset kellot

Genetiikka, eli perinnöllisyystiede on tieteenala, joka tutkii periytyviä muutoksia geenien aktiivisuudessa ja toiminnassa, jotka pohjautuvat suoriin muutoksiin DNA:n emäsjärjestyksessä. Tällaisia muutoksia ovat esimerkiksi pistemutaatiot (nukleotidijärjestyksessä tapahtuvat emäsmuutokset) ja eri kromosomimutaatiot, kuten kromosomiosien häviämät, liittymät (insertiot) ja kromosomien siirtymät eli translokaatiot (Moore ym. 2013). Epigenetiikka sen sijaan tutkii mahdollisesti periytyviä, ja palautuvia muutoksia geenien aktiivisuudessa ja toiminnassa eli fenotyypissä, jotka eivät ole seurausta

muutoksista DNA:n emäsjärjestyksessä eli genotyypissä (Moore ym. 2013; Pal & Tyler 2016; Wang & Chang 2018). Vaikka kromosomit genomissamme pitävät sisällään geneettisen informaation, niin epigenomi ohjaa kyseisen tiedon toiminnallista käyttöä ja vakautta, eli se yhdistää genotyypin fenotyyppiin (Pal & Tyler 2016). Epigeneettisiä mekanismeja välitetään joko DNA:n kemiallisten muutosten kautta tai DNA:han läheisesti yhteydessä olevien proteiinien, kuten kromatiinin muutoksien kautta (Eckhardt ym. 2014; Wang & Chang 2018). Epigeneettiset muutokset voivat olla joko spontaaneja tai ulkoisten tai sisäisten vaikutusten ohjaamia. Useiden ympäristötekijöiden, kuten muun muassa ravitsemustilan, lääkkeiden käytön ja ympäristömyrkköjen on havaittu vaikuttavan epigenomiin (Johansson ym. 2013; Torano ym. 2016). Toisin kuin DNA:n emäsjärjestys, joka pysyy vakaana koko eliniän, käy epigenomi läpi dynaamisia muutoksia (Hogenson 2013). Monotsygoottiset (MZ), eli identtiset kaksoset eivät ole vielä ensimmäisten elinvuosien aikana epigeneettisesti erotettavissa, mutta vanhemmilla kaksosilla on havaittavissa selkeitä eroja DNA:n metylaatioissa ja histonin asetylaation kokonaissisällössä ja genomisessa jakautumisessa (Fraga ym. 2005; Morris ym. 2019). Epigenetiikka voi kenties toimia mahdollisena vastauksena siihen, miksi ikääntymisprosessi eroaa kahdella samanikäisellä henkilöllä (Pal & Tyler 2016). Tarkempi ymmärrys ajan myötä tapahtuvista epigeneettisistä muutoksista voi auttaa tunnistamaan ikääntymisprosessin aikana tapahtuvia muutoksia elinjärjestelmän toiminnassa ja niiden takana olevista mekanismeista. Lisätutkimukset aiheesta voivat avata keinoja kehittää strategioita, joilla voidaan estää tai viivyttää ikääntymiseen liittyvien sairauksien puhkeamista, parantaa terveydentilaa ja kenties pidentää elinikää (Zhang ym. 2020).

DNA:n metylaatio. Tällä hetkellä laajimmin tutkittu ja parhaiten ymmärretty epigeneettinen mekanismi on DNA:n metylaatio. Tyypillisesti DNA:n metylaatiolla viitataan metyyliiryhmän (CH₃) kovalenttiseen sitoutumiseen DNA:n sytosiini-fosfaatti-guaniini-emäspariin (CpG) (Jones ym. 2015; Noroozi ym. 2021; Ryan ym. 2020).

Jokainen ihmissolu sisältää arvioiltaan noin 28 miljoonaa CpG-kohtaa, jotka muodostavat noin yhden prosentin sen koko perimästä, eli genomista ja näistä suurin osa, arvioiltaan noin 70 %:ia on metyloituneita (Field ym. 2018; Raj 2018; Xiao ym. 2019). CpG-emäsparit ovat pääosin jakautuneet kahdella eri tavalla. Valtaosa CpG-nukleotideista sijaitsevat melko harvasti geenimateriaalissa, kun taas loppuosa CpG-nukleotideista muodostavat niin sanottuna

saarekkeita, joissa niitä esiintyy hyvin tiheään pienehköllä alueella (He ym. 2019; Jones ym., 2015; Raj 2018; Zampieri ym. 2015). CpG-saarekkeet ovat yhteydessä 60–70 % geenipromoottereihin ja ovat suurelta osin metyloimattomia (Illingworth & Bird 2009; Raj, 2018). On havaittu, että jo pienet muutokset promoottorialueiden metylaatioissa voivat tuottaa pysyviä muutoksia geenien ilmentymisessä. Nämä voivat johtaa geenien hiljentymiseen ja siten vaikuttaa tärkeiden solureittien toimintaan, joiden on havaittu osallistuvan useiden sairauksien, kuten eri syöpien kehittymiseen (Johansson ym. 2013; Toraño ym. 2016). DNA-metyylitransferraasit (DNMTs), mukaan lukien DNMT1, DNMT3a ja DNMT3b toimivat DNA:n metylaation katalyytteinä (Benayoun ym. 2015; Jiang & Guo 2020; Moore ym. 2013). Uskotaan, että DNMT1 vastaa suuresti metylaatiokuvioiden ylläpitämisestä solujakautumisen aikana ja on siten tärkeässä roolissa epigeneettisen tiedon periytymisessä, kun taas DNMT3a ja DNMT3b ovat vastuussa de novo (uusista) CpG-metylaatioista (Field ym. 2018; Jiang & Guo 2020; Pham & Lee 2017; Unnikrishnan ym. 2019; Xiao ym. 2019). DNA:n metylaatio on dynaaminen prosessi, joten se voi olla myös käänteinen, jolloin puhutaan demetylaatiosta, jossa tapahtuu metyyliyhjelmien poisto, joista vastaavat ten-eleven translocation (TET) -entsyymit (Dor & Cedar 2018; Kohli & Zhang 2013; Martin & Fry 2018).

DNA-metylaatio säätelee geenien ilmentymistä aktivoimalla geenien hiljentämiseen osallistuvia proteiineja tai estämällä transkriptiotekijöiden sitoutumista DNA:han, joiden seurauksesta geenien toiminnassa ja ilmentymisessä tapahtuu usein muutoksia (Moore ym. 2013; Unnikrishnan ym. 2019). DNA:n metylaatio on osittain perinnöllinen ja mahdollisesti säilyvä epigeneettinen merkki, jolla on tärkeä rooli ihmisten kehitymisessä, erilaistumisessa ja soludentiteetin ylläpitämisessä geenien ilmentymisen hallinnan kautta (Booth & Brunet 2016; Kim & Costello 2017; Marioni ym. 2015; Xiao ym. 2019). DNA:n metyloituminen voi olla joko hypermetyloitunutta, eli lisääntyntä tai vähentyntä eli hypometyloitunutta.

DNA:n metylaation ja ikääntymisen välistä yhteyttä on tutkittu jo vuosikymmenien ajan (Jones ym. 2015; Xiao ym. 2019). DNA:n metylaatioissa tapahtuu muutoksia koko elämän ajan hedelmöityksestä alkaen (Jones ym. 2015). Kehityksen aikana tapahtuvat metylaatiot ovat tarkkoja sekä ennustettavia, ja ne lopulta muodostavat erilaistuneiden kudosten ilmentymiskuvion (Handy ym. 2011). Ohjelmoitujen DNA-metylaatioiden lisäksi on viitteitä myös stokastisemmasta prosessista, joka alkaa alkiossa ja jatkuu hitaasti ajan myötä, johtaen

muutoksiin perusgenomin ilmentymisessä (Dor & Cedar 2018). Ikääntyminen vaikuttaa lähes kolmannekseen CpG-kohdistista (Johansson ym., 2013; Noroozi ym. 2021; Wang ym. 2018). Se on yhteydessä etenkin CpG-saarekkeiden hypermetyloitumiseen sekä toistuvien geenijaksojen asteittaiseen hypometyloitumiseen (Horvath 2013; Jiang & Guo 2020; Xiao ym. 2016). Näitä muutoksia on havaittu esiintyvän kaikissa kudoksissa muodostaen selkeän kuvion, jonka suuruus kasvaa ikääntymisen myötä (Dor & Cedar 2018). DNA:n metylaatio voi olla sekä geneettisten että ei-geneettisten prosessien aiheuttamaa (Marioni ym. 2015; Reynolds ym. 2020).

Ympäristötekijät ja elintavat, kuten ruokavalio, tupakointi, ilmansaasteet ja stressi, vaikuttavat suuresti DNA:n metyloitumiseen (Gensous ym. 2017; Martin & Fry 2018; Xiao ym. 2019). Esimerkiksi van Dongen ym. (2016) osoittivat laajassa kaksoiskohorttitutkimuksessa, että ympäristölliset ja stokastiset vaikutukset olivat geneettisiä vaikutuksia merkittävimpiä selittäjiä ikääntymiseen liittyvissä DNA-metylaatiovariaatioissa (Declerck & Berghe 2018; van Dongen ym. 2016). Samoin myös Reynolds ym. 2020 tutkimusryhmineen havaitsivat kaksostutkimuksessaan, että ikääntymisen myötä DNA-metylaatioiden vakaus johtuu ensisijaisesti geneettisistä vaikutuksista, kun taas kaksosten välillä erilaiset kokemukset ja altistumiset selittävät metylaatioeroja (Reynolds ym. 2020).

Mikrosirutekniikan kehittyminen on mahdollistanut kyvyn analysoida suuria määriä genomikohtia ja havaita ikääntymiseen liittyviä muutoksia DNA-metylaatioissa (Jones ym. 2015; Salameh ym. 2020). Tämä on laajentanut ymmärrystä DNA:n metylaation dynamiikasta läpi elinkaaren ja osoittanut DNA-ketjun kohdat, joissa muutoksia tapahtuu ensisijaisesti (Jones ym. 2015; Raj 2018). DNA:n metylaatiotasojen muutokset voivat toimia biomarkkerina kronologiselle iälle sekä mahdollisesti myös biologiselle iälle. Ikääntymisen myötä DNA-ketjun tiettyjen kohtien metylaatiotasot muuttuvat kellomaisesti. Tämä havainto on johtanut epigeneettisten kellojen kehittämiseen (Horvath 2013; Booth & Brunet 2016).

Epigeneettiset kellot. Havainnot johdonmukaisista ikääntymiseen liittyvistä DNA-metylaatiomuutoksista eri kudosis- ja solutyypeissä johti useampiin tutkimuksiin, joissa pyrittiin kehittämään menetelmää, jonka avulla voidaan ennustaa yksilön kronologinen ikä (Bocklandt ym., 2011; Hannum ym., 2013; Horvath, 2013). Nämä DNA-metylaatioon pohjautuvat

ikäennustemenetelmät tunnetaan paremmin myös nimellä epigeneettiset kellot. Epigeneettiset kellot ovat siis DNA-metylaatioon pohjautuvia matemaattisia algoritmeja, joiden avulla voidaan määrittää yksilön biologista ikääntymistä (Chen ym. 2016; Raj & Horvath 2020a; Simpson & Chandra 2021). Epigeneettisiä kelloja pidetään yhtenä lupaavimpina ikääntymisprosessia määrittävinä biomarkkereina (Liu ym. 2020).

Yksi ensimmäisistä epigeneettisistä kelloista oli Hannumin tutkimusryhmineen julkaisema kello, joka kehitettiin verisoluista eristetyistä DNA-näytteistä (Bell ym. 2019; Hannum ym. 2013). Hannumin kello pohjautuu 71 CpG-kohtaan ja toimii tarkimmin kokoverinäytteillä. Hannumin kello ennustaa tarkasti yksilön kronologista ikää (Hannum ym. 2013). Samoihin aikoihin myös Horvath (2013) julkaisi oman, ensimmäisen useisiin eri kudosis- ja solutyyppeihin (mukaan lukien Hannumin ym. kellon verinäytteet) pohjautuvan epigeneettisen kellonsa. Horvathin kello hyödyntää 353:a CpG-kohtaa, jotka on valikoitu kuvaamaan parhaiten kronologista ikää. Horvathin kello ennustaa hyvin tarkasti kronologista ikää, korrelaation ollessa 0.96 ja mediaanivirheen 3,6 vuotta (Horvath ym. 2013).

Vuosien saatossa epigeneettisiä kelloja on julkaistu useampia (taulukko 1). Kellot poikkeavat hieman toisistaan esimerkiksi ennustettavan ilmiön ja käytettävän kudostyyppien osalta (Bell ym. 2019; Liu ym. 2020). Eri kellot jakavat vain vähän yhteisiä CpG-kohtia ja kellojen on havaittu korreloivan heikosti keskenään, mikä voi viitata siihen, että ne saattavat määrittää eri biologisia prosesseja (Horvath & Raj 2018; Liu ym. 2020). Siinä missä ensimmäisen sukupolven epigeneettiset kellot, kuten Hannumin ym. (2013) ja Horvathin (2013) kellot kehitettiin ennustamaan kronologista ikää, ovat myöhemmin julkaistut, toisen sukupolven kellot, kuten PhenoAge (Levine ym. 2018) ja GrimAge (Lu ym. 2019a) kehitetty ennustamaan sairastavuutta, jäljellä olevan eliniän pituutta ja kuolleisuutta (Noroozi ym. 2021; Oblak ym. 2021).

TAULUKKO 1. Esimerkkejä yleisimmin käytetyistä epigeneettisistä kelloista.

Lähde	Ilmiasu, johon ennustemalli perustuu	# CpG:t	Kudostyyppi	Kellon nimi
Bocklandt, S., 2011	Kronologinen ikä	1	Sylki	Bocklandt
Garagnani, P., 2012	Kronologinen ikä	1	Kokoveri	Garagnani
Hannum, G., 2013	Kronologinen ikä	71	Kokoveri	Hannum
Horvath, S., 2013	Kronologinen ikä	353	51 eri kudosta/solua	Horvath1
Weidner, C.I., 2014	Kronologinen ikä	3	Kokoveri	Weidner ^a
Lin, Q., 2016	Kuolleisuus	99	Kokoveri	Lin
Vidal-Bralo, L., 2016	Kronologinen ikä	8	Kokoveri	Vidal-Bralo
Yang Z., 2017	Kronologinen ikä	385	Kokoveri	Yang
Zhang Y., 2017	Kuolleisuus	10	Kokoveri	Zhang
Levine, M., 2018	Elämänkaari, kuolleisuusriskipisteet	513	Kokoveri	PhenoAge
Lu ym. 2019a	Fenotyyppinen ikä	1,113	Kokoveri	GrimAge
Horvath, S., 2018	Kronologinen ikä	391	Iho ja veri	(S&B) clock
Voisin ym. 2020	Kronologinen ikä	200	Lihäs	MEAT
Belsky ym. 2020	Ikääntymisnopeus	46	Valkosolut	DunedinPoAm
Belsky ym. 2022	Ikääntymisnopeus	176	Kokoveri	DunedinPACE

Levinen ym. 2018 julkaisema PhenoAge-kello on muodostettu kaksivaiheisen prosessin tuloksena. Ensimmäisessä vaiheessa muodostettiin fenotyyppisen iän arviot käyttämällä

kymmenen eri kliinisen ominaisuuden (kalenteri-ikä, albumiini, kreatiniini, glukoosi, c-reaktiivinen proteiini, lymfosyyttiprosentti, keskimääräinen solutilavuus, punasolujen jakautumispaino, alkalinen fosfataasi ja valkosolujen määrä) painotettua yhdistelmää. Toisessa vaiheessa fenotyypin iän arvio selitettiin DNA:n metylaatiotasolla ja valittiin tilastollisesti merkitsevät selittäjät. PhenoAge epigeneettiseen kelloon valikoitui 513 CpG-kohtaa. Näiden kohtien havaittiin osoittavan merkittäviä eroja sairauden ja kuolleisuuden suhteen saman kalenteri-ikänsä jakavien yksilöiden välillä (Levine ym. 2018; McCrory ym. 2021). Validointitutkimuksissa Levine tutkimusryhmineen havaitsi PhenoAge-kellon olevan ensimmäisen sukupolven kelloja tarkempi ennustamaan useita ikääntymiseen liittyviä sairauksia ja elinikää (Levine ym. 2018; McCrory ym. 2021).

Myös Lu ym. (2019a) julkaisema GrimAge-kello muodostettiin kaksivaiheisen prosessin tuloksena. Ensimmäisessä vaiheessa tunnistettiin CpG-kohdat, joiden metylaatiotilat korreloivat tarkasti joko sellaisten seerumin proteiinitasojen kanssa, jotka ennustivat kuolleisuutta, tai itse ilmoittaman tupakointihistorian, kalenteri-ikänsä tai sukupuolen kanssa (Lu ym. 2019a; McCrory ym. 2021; Protsenko ym. 2021). Toisessa vaiheessa näillä seerumiproteiineihin, tupakointihistoriaan, ikään ja sukupuoleen perustuvilla metylaatiokorvikebiomarkkereilla ennustettiin eliniän pituutta. Näin lopulta tunnistettiin 1030 CpG-kohtaa, jotka yhdessä ennustivat ennenaikaisen kuoleman riskiä (Lu ym. 2019a; McCrory ym. 2021; Protsenko ym. 2021). Validointitutkimuksissa GrimAge-kello oli aikaisemmin julkaistuja kelloja tarkempi ennustamaan kuolleisuutta viidessä riippumattomassa kohortissa. GrimAge-kellon havaittiin myös pystyvän ennustamaan aikaa sepelvaltimotaudin puhkeamiseen, sekä olevan yhteydessä muun muassa sydämen vajaatoimintaan, verenpaineeseen, tyypin 2-diabetekseen, fyysiseen toimintakykyyn ja varhaiseen menopausiin (Lu ym. 2019a; Protsenko ym. 2021). Vaikka nämä niin sanotut toisen sukupolven kellot ovat vielä melko varhaisessa validointivaiheessa, niin ne ovat alustavissa tutkimuksissa ennustaneet aiempia biomarkkereita huomattavasti paremmin monia merkittäviä ikääntymiseen liittyviä terveys- ja toimintakykyongelmia sekä elinikää (McCrory ym. 2021).

Vaikka suurin osa epigeneettisistä kelloista pohjautuu kokoverestä otettuihin DNA-näytteisiin, niin kellojen on havaittu toimivan tarkasti myös eri kudoksissa (Sillanpää ym. 2021; Voisin ym. 2020). Horvathin 2013 julkaisema kello on muodostettu käyttämällä useita eri kudoksia sekä

tumallisia solutyyppejä ja siksi se soveltuu käytettäväksi useissa eri kudosis- ja solutyypeissä (Horvath 2013). Horvathin kellon mukaan useimmat eri kudokset jakavat samankaltaisen epigeneettisen iän, mutta on olemassa myös muutamia poikkeuksia (Voisin ym. 2020). Pikkuaivojen on esimerkiksi havaittu ikääntyvän hitaammin kuin muiden aivoalueiden, ja taas esimerkiksi etenkin nuoremmilla naisilla rintakudoksen epigeneettinen ikääntymisnopeus on kiihtynyt (Horvath ym. 2015; Voisin ym. 2020). Horvathin vuonna 2013 julkaiseman kellon kudosisnäytteisiin ei sisällynyt kehitysvaiheessa kuitenkaan luurankolihaskudosisnäytteitä (Horvath 2013; Voisin ym. 2020). Tämän vuoksi Voisin tutkimusryhmineen päätti kehittää epigeneettisen kellon, joka on spesifinen luurankolihasistolle (Voisin ym. 2020). Luurankolihasistossa hyvin kalibroitu kello voisi osoittautua hyödylliseksi tutkittaessa ympäristötekijöiden ja elintapojen, kuten liikuntaharjoittelun, vaikutusta lihaskudoksen epigeneettiseen ikääntymiseen ja kudosisn ikääntymisen yhteyttä terveyteen ja eri sairausprosesseihin (Voisin ym. 2020). Kehitystyön lopputuloksena Voisin tutkimusryhmineen julkaisi vuonna 2020 lihaskudosislle spesifisen epigeneettisen kellon, joka pohjautuu genomisn laajuisiin DNA-metylaatiodataan 683 luurankolihasnäytteestä, jotka olivat peräisin 12 riippumattomasta aineistosta. Lihaskellon nimi on Muscle Epigenetic Age Test (MEAT) ja se hyödyntää 200 CpG-kohtaa arvioidakseen luurankolihasn kronologista ikää. Näistä 200 CpG-kohtasta 16 on yhteisiä Horvathin (2013) kellon 353 CpG-kohtan kanssa. Voisin, tutkimusryhmineen havaitsi lihaskellon suoriutuvan paremmin arvioidessa kronologista ikää lihaskudosisesta, mediaanivirheen ollessa 4,6 vuotta eri tutkimusaineistoissa ja keskimääräinen korrelaatio $\rho=0,62$ todellisen ja ennustetun iän välillä. Verrattuna vastaavasti Horvathin kelloon, jonka mediaanivirhe oli 13,1 vuotta ($p < 0,0001$) ja keskimääräinen korrelaatio $\rho=0,51$ (Voisin ym. 2020). Samoin myös Sillanpää ym. 2021 tutkimusryhmineen havaitsi lihaskudosisesta MEAT-kellolla arvioidun DNA-metylaatioiän osoittavan korkeampaa korrelaatiota kronologisen iän kanssa ($r=0,962$) kuin Horvathin (2013) kello ($r=0,696$). Samassa tutkimuksessa havaittiin kuitenkin GrimAge-kellon antavan DNA-metylaatioikäarvioita, joilla oli hieman MEAT-kelloa korkeammat korrelaatiot kronologisen iän kanssa ($r=0,979$). MEAT-kello osoitti kuitenkin suurinta tarkkuutta (keskipoikkeaman 3,2 vuotta). GrimAge kellon tuottamat arviot erosivat kronologisesta iästä 5,0 vuotta ja Horvathin (2013) arviot 9,5 vuotta. Nuorempien tutkittavien osalta kaikilla kelloilla oli taipumus tuottaa lihaskudosisessa korkeampia ikäarvioita verrattuna kronologiseen ikään (Sillanpää ym. 2021).

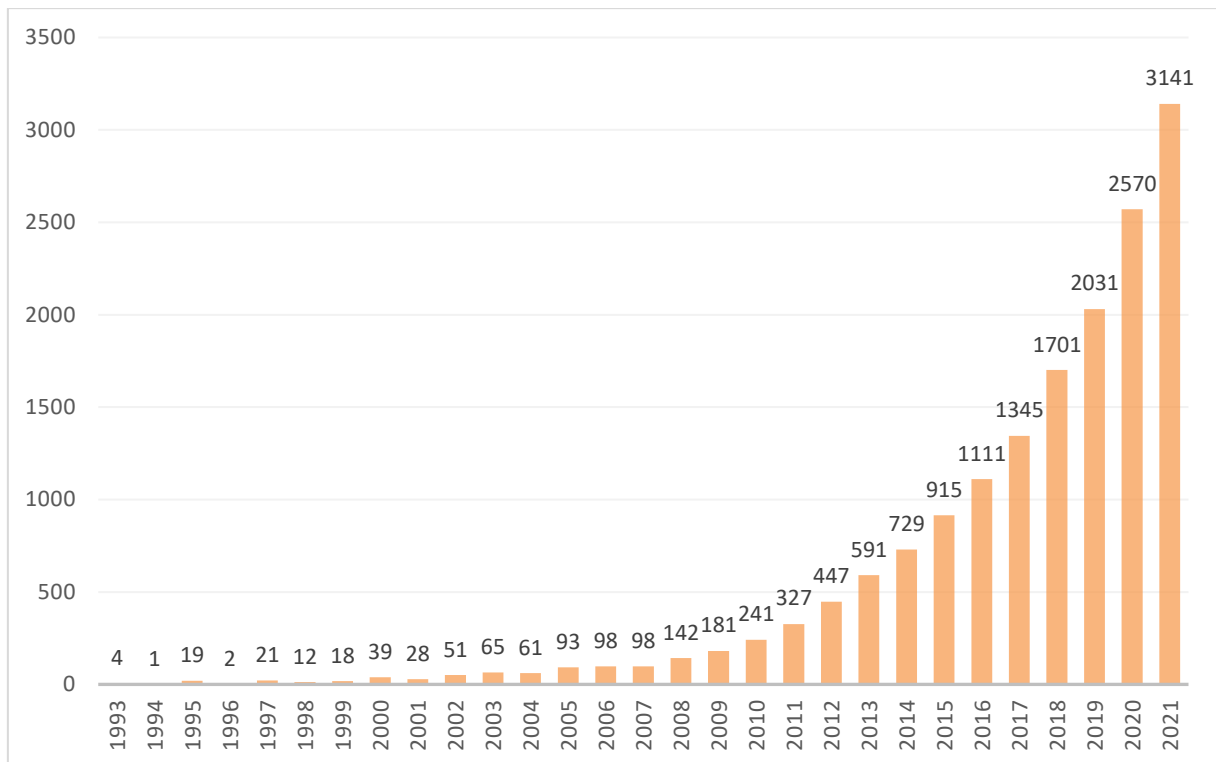
Belsky ym. 2020 julkaisi tutkimusryhmineen DunedinPoAm -epigeneettisen kellon, joka poikkeaa edeltävistä ensisijaisesti kronologista ikää ennustavista menetelmistä siten, että se on kehitetty ennustamaan yksilön ikääntymisnopeutta (Belsky ym. 2020; Kankaanpää ym. 2022b). Aikaisemmin julkaistut kellot on kehitetty vertaamalla ikääntyneitä nuoriin, ja nämä menetelmät arvioivat sitä, kuinka paljon yksilö on ikääntynyt mittausajankohtaan asti (Belsky ym. 2020). DunedinPoAm arvioi sitä, kuinka nopeasti yksilö on ikääntynyt mittausajankohtaa edeltävien vuosien aikana ja toimii ikään kuin nopeusmittarina. Belsky ym. muodostivat DunedinPoAm-kellon analysoimalla 954 tutkittavan DNA-metylaatiotasot veren valkosolunäytteistä (Belsky ym. 2020; 2022). Tutkittavien tiedot on kerätty uusiseelantilaisesta pitkittäisestä terveystutkimuksesta, Dunedinin tutkimuksesta (The Dunedin Study) (Belsky ym. 2020). DunedinPoAm-kello on pitkän kehitystyön tulos. Ensimmäisessä vaiheessa Belsky ym. (2015) keräsivät ja koostivat 18 biomarkkerin paneelin, joka kuvastaa ikääntymiseen liittyvien elinjärjestelmien toimintaa ja korreloi kroonisten sairauksien sekä kuolleisuuden kanssa (Belsky ym. 2015; 2020). Tutkittavilta kerättiin tiedot kolmeen otteeseen, ensimmäiset mittaukset suoritettiin heidän ollessaan 26-vuotiaita, seuraavat 32-vuotiaina ja viimeisimmät heidän ollessaan 38-vuotiaita. Belsky ym. mallinsivat jokaisen 18 biomarkkerin muutosnopeuden ja laskivat, miten kunkin tutkimuksen jäsenen henkilökohtainen muutosnopeus kyseisessä biomarkkerissa poikkesi kohortin keskiarvosta. Tämän jälkeen Belsky ym. yhdistivät 18 eri biomarkkerin henkilökohtaiset muutosnopeudet laskeakseen näiden pohjalta tutkittaville yksilöllisen yhdistelmäarvon, jota nimitettiin ”ikäntymisen tahdiksi” (the Pace of Aging). Tämä arvo edustaa henkilökohtaista, useiden eri elinjärjestelmien heikkenemisnopeutta kymmenien vuosien aikana. Belsky ym. havaitsivat tämän ikääntymisvauhdin olevan normaalisti jakautunut ja osoittavan huomattavaa vaihtelua kronologisesti samanikäisten tutkittavien välillä. Yksilölliset erot biologisessa ikääntymisessä ilmenivät jo 38 vuoden iässä. Toisessa vaiheessa Belsky ym. (2015) suorittivat validoivia tutkimuksia. Belsky ym. havaitsivat tutkittavien, joilla oli nopeampi ikääntymistahti muun muassa suoriutuvan huonommin fyysisen toimintakyvyn testeistä, ja osoittavan merkkejä kognitiivisen toimintakyvyn heikentymisestä. Heidät arvioitiin kasvokuvien perusteella ikäistään vanhemmiksi ja tutkittavat ilmoittivat myös koetun terveytensä olevan heikompi (Belsky ym. 2015). Belskyn ym. Pace of Aging-mittarin ei havaittu korreloivan vahvasti aikaisemmin julkaistujen, perinteisten epigeneettisten kellojen kanssa, jotka on suunniteltu mittaamaan ikääntymisnopeuden sijaan enemmän sitä, kuinka vanha ihminen on

mittaushetkellä (Belsky ym. 2018). Kolmannessa vaiheessa Belsky ym. (2020) muodostivat Pace of Aging-mittarin pohjalta DunedinPoAm algoritmin DNA-metylaatiotietoihin pohjautuen. Tämä algoritmi taltioi verinäytteen pohjalta DNA:n metylaatiomallit, jotka liittyvät yksilöiden väliseen ikääntymisvauhdin vaihteluun Pace of Aging-mittarilla määritettynä (Belsky ym. 2020). Tämän algoritmin avulla yksilön ikääntymisnopeus voidaan määrittää yhdellä verikokeella, kun aikaisempi Pace of Aging-menetelmällä ikääntymisvauhdin mittaaminen kestää useita vuosia ja vaatii useita eri mittauksia (Belsky ym. 2022). Vuonna 2022 Belsky ym. julkaisivat DunedinPoAm-kellosta päivitetyn version, DunedinPACE:n. Päivitettyyn algoritmiin sisällytettiin Dunedinin kohortin uudet seurantamittausten tiedot, jotka laajensivat ikääntymisvauhdin seurantaan lisäten neljännen mittausajankohdan viidenneltä elämän vuosikymmeneltä. Uudesta DNA-metylaatiomallinnuksesta poistettiin myös CpG-kohdat, joilla todettiin olevan alhainen luotettavuus toistomittauksissa (Belsky ym. 2022). Belsky ym. (2022) havaitsivat, että keski-ikäiset ja ikääntyneet, joiden ikääntymisnopeus oli nopeampaa DunedinPACE:lla mitattuna, olivat suuremmassa riskissä toiminnan vajauksille, kroonisille sairauksille ja kuolleisuudelle. Tutkittavat, jotka arvioivat terveyden tilansa olevan heikompi, osoittivat myös nopeampaa ikääntymisnopeutta DunedinPACE:lla mitattuna (Belsky ym. 2022).

Yhteenvetona epigeneettisistä kelloista voidaan todeta, että ne pohjautuvat kymmenistä satoihin tuhansiin eri CpG-kohtiin genomissa (Bergsma & Rogaeva 2020; Liu ym. 2020). Ennen analyysia kudoksen DNA-metylaatiotasot on määritettävä mikrosirutekniikan avulla (Illumina HumanMethylation 27K ja 450K BeadChip, sekä uudempi EPIC 850K). Epigeneettisten kellojen CpG-kohdat on valikoituneet koneoppimismallien perusteella. Mallit hyödyntävät erityyppisiä matemaattisia algoritmeja (regressiomalleja kuten: *LASSO* ja *elastic-net*), jotka valikoivat CpG-kohdista kaikkein informaatorikkaimmat selittäjät suhteessa kellon päävastemuuttuun (kronologinen ikä tai ikääntymiseen liittyvät muutokset) (Horvath & Raj 2018; Liu ym. 2020). Vaikka CpG-kohdat ovat valittu matemaattisesti, niin joidenkin kohtien tiedetään liittyvän sellaisten geenien säätelyyn, joilla on tärkeä merkitys biologisessa ikääntymisessä (Raj & Horvath 2020b).

3 SARKOPENIA

Irwin Rosenberg käytti tiedettävästi ensimmäisen kerran termiä ”sarkopenia” vuonna 1989 kuvaamaan ikääntymiseen liittyvää lihasmassan menetystä (Cruz-Jentoft ym. 2010; Janssen 2010; Rosenberg 1989). Sana, sarkopenia, muodostuu kreikan kielen sanoista *sarx* (liha) ja *penia* (menetys). Siitä lähtien kun sarkopenia-termiä alettiin käyttää tutkimuskirjallisuudessa yli 20 vuotta sitten, ovat tutkijat, kliinikot, lääketeollisuus sekä sääntelyviranomaiset yrittäneet päästä yhteisymmärrykseen sen tarkasta määritelmästä: onko kyseessä ikääntymiseen liittyvä lihasmassan ja toiminnan heikentyminen, sairaus vai normaali ikääntymisprosessi (Cruz-Jentoft & Morley 2021; Meza-Valderrama ym. 2021). Sarkopenian määritelmä ja diagnoosi kehittyvätkin jatkuvasti uusien havaintojen haastaessa vallalla olevaa ymmärrystä (Chen ym. 2020). Maailman terveysjärjestö (WHO, World Health Organization), tunnusti sarkopenian vuonna 2000 merkittäväksi uhkaksi omatoimisuudelle ja monien ikääntymiseen liittyvien sairauksien riskitekijäksi, ja kohteeksi, jonka muodostumiseen ja etenemiseen voidaan vaikuttaa kohdennetuilla elämäntapainterventiolla (WHO 2000; Gustafsson & Ulfhake 2021). Vuonna 2016 sarkopenia sai virallisen ICD-tautiluokituksen (ICD, International Classification of Diseases), jonka mukaan se luetaan lihassairaudeksi (koodi M62.84) (Anker ym. 2016). Virallisen tautiluokituksen saaminen lisäsi huomattavasti sarkopeniaan liittyvää kliinistä, diagnosointiin ja terapeuttisiin kokeisiin pohjautuvaa tutkimusta (Dent ym. 2018; Chen ym. 2020). PubMed-tietokantaan lisättyjen sarkopeniaa käsittelevien julkaisujen määrä on kasvanut eksponentiaalisesti ja viimeisen 3 vuoden aikana on julkaistu yli 2000 artikkelia vuodessa (kuva 1) ja vuoden 2022 osalta tämä määrä on ylittynyt jo elokuussa (PubMed 2022; Lee 2021a; Qu ym. 2022).



KUVA 1. Sarkopeniaa käsittelevien julkaisujen määrät PubMed-tietokannassa vuonna 2022 (PubMed 2022).

3.1 Luurankolihasiston ikääntymismuutokset

Ihmiskeho koostuu yli 500 hermoston ohjaamasta luurankolihasesta. Luurankolihakset muodostuvat lihassäikeistä, joista jokainen sisältää sarkomeerejä, eli lihasten pienimpiä toiminnallisia osia (McCuller ym. 2022; Tieland ym. 2018). Sarkomeerit ovat vastuussa lihasten supistumisesta ja rentoutumisesta, jotka mahdollistavat ihmiskehon suorittamaan laajan valikoiman erilaisia liikkeitä, aina nopeista ja voimakkaista liikkeistä pieniin ja tarkkoihin liikkeisiin. Luurankolihakset vastaavat kaikista tahdonalaisista ihmiskehon liikkeistä ja lihasten tarkoituksenmukainen toiminta on välttämätön osa fyysistä suorituskykyä (Tieland ym. 2018; Brooks 2003). Ihmisen kehon kokonaismassasta luurankolihakset muodostavat karkeasti 40 prosenttia (Bilski ym. 2022; Frontera & Ochala 2014). Luurankolihakset koostuvat useista eri lihassolutyypeistä, jotka ovat pääsääntöisesti luokiteltu ihmisillä seuraavasti: tyyppi I (ns. hitaat lihassolut), tyyppi Iia ja Iix (nopeat lihassolut). Luokittelu nopeiksi tai hitaiksi lihassoluille kuvastaa niiden supistumisnopeutta vasteena hermoärsykkeille (Dao ym. 2020).

Eri lihassolutyypeillä on erilaiset biokemialliset ja fysiologiset ominaisuudet (Shur ym. 2021). Aikuisten luustolihasolujen määrän uskotaan määrittävän jo kohdussa, ja monitumaiset aikuisen lihassolut ovat postmitoottisia, eli jakautumiskyvyttömiä ja terminaalisesti erilaistuneita. Lihaskudosten vaihtuvuuden, korjauksen ja uudistumisen säätely tapahtuu suurelta osin kudosten kantasolujoukon, satelliittisolujen kautta (Dumont ym. 2015; Snijders ym. 2015).

Luurankolihakset ovat myös merkittävä aineenvaihduntaelin, sillä ne voivat varastoida, hyödyntää ja tuottaa suuren määrän energiaa (Aversa ym. 2019; Wiedmer ym. 2021; Wilkinson ym. 2018). Aineenvaihdunnan häiriöt lihaksissa voivat johtaa mahdollisesti insuliiniresistenssiin, metaboliseen oireyhtymään ja ylipainoon (G. Kim & Kim 2020; Tieland ym. 2018). Fysiologiset muutokset luurankolihasissa, kuten motoristen yksiköiden menetys, muutokset lihassolutyypeissä, lihassolujen surkastuminen ja hermo-lihas-aktivaatioiden heikentyminen, voivat heikentää fyysistä suorituskykyä, johtaen pahimmillaan toimintakyvyn romahtamiseen ja laitoshoidon tarpeeseen (Tieland ym. 2018). Luurankolihasen massan, voiman ja toiminnan säilyttäminen koko elinkaaren on yksi ensisijaisista tekijöistä hyvän elämänlaadun takaamisessa (Girolamo ym. 2021).

3.2 Ikääntymisen vaikutus lihasmassaan, lihasvoimaan ja voimantuottoon

Ikääntyminen on yhteydessä progressiivisiin muutoksiin luurankolihasen massassa, aineenvaihdunnassa sekä toimintakyvyssä, jotka ovat yhteydessä muun muassa omatoimisuuden heikkenemiseen ja kohonneeseen kokonaiskuolleisuuteen (Shur ym. 2021). Ikääntymiseen liittyvä lihasen toiminnan heikentyminen selittyy sekä määrällisten, että laadullisten muutoksien kautta lihasen rakenteessa ja toiminnassa (Larsson ym. 2019).

Ikääntymisen vaikutus lihasmassaan. Lihasmassan vähenemisen nopeudesta ikääntymisen myötä ei ole täyttä yksimielisyyttä, osittain laadukkaiden pitkittäistutkimusten puutteen vuoksi (Shur ym. 2021). Suuri osa tutkimuksista on poikittaistutkimuksia, joissa otantavirheiden todennäköisyys on ilmeinen. Useat sekoittavat tekijät ja kohorttien väliset erot, kuten sukupolvien väliset kulttuurilliset erot, tekevät tulosten tulkinnasta hyvin haasteellista (Mitchell ym. 2012; Larsson ym. 2019; Gustafsson & Ulfhake 2021). Haasteena on esimerkiksi selvittää,

johtuvatko muutokset lihasten toiminnassa ja massassa ikääntymisestä sinänsä, vai ovatko ne pikemminkin seurausta elämäntavoista ja eri sairauksista (Distefano & Goodpaster 2018). On esitetty arvioita, että lihasmassa laskee 1–2 prosenttia vuodessa 50 ikävuoden jälkeen (Rong ym. 2020; von Haehling ym. 2012).

Luurankolihasmassaa säädellään lihasproteiinisynteesin ja lihasproteiinien hajoamisen tasapainon kautta (Wilkinson ym. 2018). Tämä tasapaino noudattaa vuorokausivaihtelua, jota stimuloi pääasiassa energiansaanti ja fyysinen aktiivisuus (Atherton & Smith 2012; Shur ym. 2021). Ravinnon anabolista vaikutusta ohjaa ensisijaisesti ravinnon proteiineista saadut aminohapot (Wackerhage & Rennie, 2006). Yksi mekanismi, joka saattaa selittää ikääntymiseen yhteydessä olevaa, kroonista lihasmassan menetystä on ilmiö nimeltä anabolinen resistenssi, eli kyvyttömyys stimuloida lihasproteiinisynteesiä tai hillitä lihasproteiinien hajotusta ravinnonsaannin tai harjoitusärsyksen jälkeen (Tieland ym. 2018; Dao ym. 2020; Kim ym. 2020; Gustafsson & Ulfhake 2021; Shur ym. 2021). Lihasmassan menetys edellyttää, että lihasproteiinien hajotus on suurempaa kuin lihasproteiinisynteesi ja tämä voi tapahtua joko lihasproteiinisynteesin laskun tai lihasproteiinien hajoamisen kohoamisen myötä (Wilkinson ym. 2018). Muita mekanismeja, jotka voivat olla osallisia lihaskudoksen uusiutumiskyvyn asteittaiseen heikentymiseen iän myötä, ovat lihasten mitokondrioiden toimintahäiriöt, somaattisten mutaatioiden kerääntyminen lihaskudoksen satelliittisoluihin, lisääntynyt oksidatiivinen stressi ja krooninen inflammaatio (DiStefano ym. 2018; Gustafsson & Ulfhake 2021). Edellä mainittuja mekanismeja on kuvattu tämän työn kappaleessa 2.1 Ikääntymisen tunnusmerkit. Tutkimuksissa on havaittu myös satelliittisolujen määrän vähentyneen ikääntyneissä lihaskudoksissa, ja näitä muutoksia on havaittu etenkin tyypin II-lihassoluissa (Franco ym. 2018; Gustafsson & Ulfhake 2021). On esitetty myös, että ikään liittyvät muutokset suoliston mikrobiomissa saattavat olla yhteydessä anaboliseen resistenssiin ja krooniseen tulehdustilaan, jotka taas vaikuttavat kaikki luurankolihasvoiman toimintaan (Dao ym. 2020; Ticinesi ym. 2019).

Ikääntymisen vaikutus lihasvoimaan. Tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että luurankolihasvoiman menetys on ikääntymisen myötä säännöllisesti suurempaa kuin lihasmassan (Goodpaster ym. 2006; Mayhew ym. 2019; Shur ym. 2021). Lihasvoiman on arvioitu laskevan 1.5 prosentin vuosivauhdilla 50 ja 60 ikävuoden välillä ja 3 prosentin

vauhdilla tämän jälkeen (von Haehling ym. 2012; Rong ym. 2020). Lihasvoiman menetyksen on havaittu olevan alaraajoissa suurempaa kuin yläraajoissa (Distefano ym. 2018). Lihasvoiman heikkenemisen takana olevat syyt eivät ole täysin selvät, mutta tiedetään että menetetty lihasmassa ei täysin selitä muutoksia lihasvoimassa (Clark 2019; Shur ym. 2021). Lihasmassan menetyksen lisäksi todennäköisiä tekijöitä lihasvoiman heikkenemisessä ovat laaja-alaiset muutokset hermolihasjärjestelmän toiminnassa, kuten tahdonalaisen lihasten hermotuskyvyn heikentyminen sekä erilaiset rakenteelliset muutokset lihassolujen hermolihaskyvyksissä (Cannataro ym. 2021; Distefano & Goodpaster 2018).

Ikääntymisen vaikutus lihasten voimantuottoon. Lihasten voimantuottoon, eli kyvyn tuottaa maksimaalinen voima mahdollisimman lyhyessä ajassa (*voima x nopeus*) on raportoitu heikkenevän nopeammin kuin maksimivoiman kronologisen iän myötä (Deschenes 2004; Metter ym. 1997). Voimantuottoa vaaditaan erityisesti toimintoihin, kuten tuolista ylösnousuun, portaiden nousuun ja asennon palauttamiseen tasapainohäiriön jälkeen (Lang ym. 2010). Ikääntymisen seurauksesta heikentyvä voimantuottoon nähdään selittyvän pääosin lihasmassan menetyksestä sekä erityisesti nopeiden lihassolujen määrän vähentymisestä, sidekudoksen määrän lisääntymisestä ja lihasten hermotuksen heikentymisestä (Bilski ym. 2022). Lihasten voimantuottoon lasku on havaittu etenkin ikääntyneillä, joilla on liikuntarajoitteita, joka voi selittää nopeiden, tyypin II-lihassolujen suhteellisesti suuremmasta määrän sekä koon menetyksestä (Dao ym. 2020; Deschenes 2004; Kirwan ym. 2020; Nilwik ym. 2013; Shur ym. 2021; Wackerhage & Rennie 2006). Vastaavasti tutkimukset ovat osoittaneet tyypin I-lihassolujen säilyvän ikääntyessä. Tyypin I-lihassolut rekrytoidaan lihastyössä ensiksi ja ne ovat täten pääosin vastuussa kestävyystyyppisistä fyysisestä aktiivisuudesta. Sen sijaan tyypin II-lihassolut rekrytoidaan/aktivoidaan myöhemmin ja ne ovat vastuussa korkeamman intensiteetin tehtävistä (Mukund & Subramaniam 2020; Tieland ym. 2018).

Näiden edellä kuvattujen muutoksien määrässä ja nopeudessa esiintyy paljon yksilöiden, sukupuolen ja esimerkiksi etnisyyden välisiä eroja (Goodpaster ym. 2006; Kim ym. 2018; Ning ym. 2021). Yksilöiden välisiä eroja muutoksien alkamisessa ja etenemisnopeudessa selittävät niin geneettiset kuin ympäristölliset ja elämäntapoihin liittyvät tekijät (Gustafsson & Ulfhake 2021). Nuorilla aikuisilla lihasvoiman ja massan määrä selittyy suurelta osin geneettisiillä

tekijöillä (Gustafsson & Ulfhake 2021; Zempo ym. 2017). Ikääntyneillä on kuitenkin havaittu, että pienempi osuus lihasvoiman ja -massan varianssista johtuu geneettisistä tekijöistä ja että ympäristötekijöiden selittävä osuus kasvaa ikääntymisen myötä (Mitchell ym. 2012; Zempo ym. 2017). Fyysisen aktiivisuuden ja liikkumisen tärkeyttä lihasmassan ylläpitämisessä voidaan havaita hyvin immobilisaation, kuten pitkittyneen vuodelevon, tai niin sanotun ”osittaisen immobilisaation”, eli yleisen liikkumisen vähentymisen myötä. Molemmat näistä tekijöistä voivat aiheuttaa nopeaa lihasten surkastumista (Gao ym. 2018; Tieland ym. 2018; Wilkinson ym. 2018). Tutkimuksissa on havaittu myös, että immobilisaatio johtaa lihasmassan menetykseen iästä riippumatta (Gao ym. 2018; Wall ym. 2013; Wilkinson ym. 2018). Immobilisaatio- ja vuodelepotutkimuksissa on havaittu, että tutkittavat ovat menettäneet yhden kilogramman lihasmassaa kymmenen päivän liikkumattomuuden seurauksesta (Kortebein ym. 2007; Tieland ym. 2018). Merkittävän lihasmassan menetyksen lisäksi immobilisaatio aiheuttaa myös huomattavaa laskua lihasvoimassa, jonka on havaittu vaihtelevan 0.3 %:sta ja 4.2 %:iin per päivä (Tieland ym. 2018; Wall & van Loon 2013). Toistuvat ajanjaksot, joiden aikana lihasten käyttö vähenee, voivat johtaa lihasten ja yleisen fyysisen toimintakyvyn merkittävään laskuun, jolloin riski fyysiselle toimintakyvyttömyydelle kasvaa (Tieland ym. 2018). Neurofysiologisilla muutoksilla uskotaan myös olevan merkittävä rooli lihasten toimintakyvyn heikentymisessä ikääntyessä (Hepple & Rice 2016). Etenevä hermosolujen ja kudosten rappeutuminen on tyypillinen ikääntymiseen liitetty ilmiö, joka saattaa vaikuttaa suuresti myös lihasten toimintaan (Kim & Choi 2013; Malafarina ym. 2012). Lihasmassan ylläpitäminen vaatii neuraalisen ohjauksen normaalia toimintaa sekä säännöllistä lihasten aktivaatiota. Neuraalisen ohjauksen ja siihen liittyvien elementtien toimintahäiriöt voivat johtaa lihasmassan ja toiminnan heikkenemiseen (Rygiel ym. 2016).

Lihasarjestelmän ikääntymismuutoksien tutkiminen ihmisillä on kokonaisuudessaan hyvin haastavaa. Tutkimusta vaikeuttaa ikääntymisprosessin pitkä kesto, suuret yksilöiden väliset vaihtelut ja useat lihaksiin vaikuttavat tekijät, jotka eivät ensisijaisesti liity ikääntymiseen sinänsä (Larsson ym. 2019). Lihaskudoksen laatuun vaikuttavien tekijöiden tutkimiseksi vaaditaan lihaskudosnäytteitä, joiden ottaminen perinteisin kajoavin lihasbiopsian menetelmin, etenkin hauraammilta henkilöiltä, voi olla kyseenalaista infektiotaaran vuoksi (Ackermans ym. 2022). Kehitteillä on ollut kuitenkin mikrobiopsian menetelmiä, joiden avulla voidaan tutkia lihaskudoksen rakennetta hyvin pienestä määrästä lihaskudosnäytettä ja tulokset tämän

tekniikan osalta ovat olleet lupaavia (Hester ym. 2022). Yksittäisten lihaskudosnäytteiden osalta on silti huomioitava, että ne eivät välttämättä edusta yksilön koko lihaksistoa (Moreira-Pais ym. 2022; Wilson ym. 2018). Uusien ja innovatiivisten tutkimusmenetelmien kehittäminen luustolihasen ikääntymismuutosten tutkimiseksi olisi tärkeää (Hester ym. 2022).

3.3 Sarkopenian kliininen määrittely

Sarkopenian vakavuudesta huolimatta sille ei ole vielä löydetty yhtä yhtenäisiä standardoituja diagnostisia kriteerejä tai määritelmiä (Petermann-Rocha ym. 2022). Sarkopenian yhtenäisen määritelmän puute on rajoittanut muun muassa kliinikoiden kykyä diagnosoida ja hoitaa sarkopeniaa. Hoitomenetelmien kehitykseen liittyvää tutkimusta on hidastanut myös se, että tiedeyhteisö ei ole päässyt yksimielisyyteen raja-arvoista, joita tulisi käyttää interventioiden vaikutuksen arvioinnissa (Bhasin ym., 2020; Pollari, 2019; Sanchez-Rodriguez ym. 2020). Ajansaatossa sarkopenia on määritelty usean eri asiantuntijaryhmän toimesta (taulukko 2). Suosituksia ovat laatineet niin eurooppalaiset (Cruz-Jentoft ym. 2010; 2019), aasialaiset (Chen ym. 2014; Chen ym. 2016; Chen ym. 2020), yhdysvaltalaiset (Studenski ym. 2014) kuin myös kansainväliset (Bhasin ym. 2020) asiantuntijaryhmät (Pollari 2019).

Vuonna 2010 eurooppalainen asiantuntijaryhmä, European Working Group on Sarcopenia (EWGSOP) julkaisi konsensuslausunnon, jonka tavoitteena oli luoda sarkopenialle yhtenäinen määritelmä sekä selkeät diagnostiset kriteerit (Cruz-Jentoft ym. 2010; Cruz-Jentoft ym. 2019; Pollari 2019). EWGSOP:n laatimasta konsensuksesta muodostui myöhemmin yksi laajimmin hyväksytyistä ja käytetyistä sarkopenian määritelmistä ja diagnosoinnin apuvälineistä (Cruz-Jentoft ym. 2010; Chen ym. 2014; Cruz-Jentoft & Sayer 2019; Pollari 2019). Hieman myöhemmin, vuonna 2011, myös toinen kansainvälinen asiantuntijaryhmä IWGS (International Working Group of Sarcopenia) julkaisi oman määritelmänsä sarkopenialle (Fielding ym. 2011). Näiden lisäksi myös aasialainen asiantuntijaryhmä Asian Working Group of Sarcopenia (AWGS) julkaisi vuonna 2014 aasialaista väestöä koskevat määritelmät ja suositukset sarkopenian diagnosoinnin osalta. Samana vuonna myös Yhdysvaltain terveysviraston säätiö, The Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) julkaisi oman määritelmänsä sarkopenian diagnosointiin (Chen ym. 2014; Studenski ym. 2014). FNIH:n suositukset pohjautuvat yhdeksän eri tutkimuksen aineistoon kotona asuvista

ikäntyneistä eri puolilta maapalloa (Studenski ym. 2014). 2018 vuonna ICFSR-työryhmä (International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia) julkaisi omat ohjeistuksensa sarkopenian seulontaan, diagnostointiin ja hoitoon (Dent ym. 2018). ICFSR:n ohjeistukset pohjautuvat aikaisemmin tehtyihin kirjallisuuskatsauksiin ja asiantuntijatyöryhmien konsensuslausuntoihin (mm. EWGSOP, AWGS, FNIH ja IWGS) sekä satunnaistettuihin kontrolloituihin kokeisiin (Dent ym. 2018).

EWGSOP päivitti vuonna 2018 alkuperäisen konsensusjulkaisunsa sarkopenian määritelmästä ja diagnostisista kriteereistä tuoreimpaan tutkimustietoon pohjautuen. Päivityksessä lihasvoiman merkitys nostettiin entistä suurempaan rooliin sarkopeniaa määrittävistä tekijöistä (Cruz-Jentoft ym. 2019; Pollari 2019). Aikaisemmasta julkaisusta poiketen, uudessa julkaisussa EWGSOP antoi myös suositukset diagnostisista raja-arvoista sarkopeniaa määritteleville tekijöille, eli alhaiselle lihasmassalle, lihasvoimalle ja lihasten toimintakyvyille. EWGSOP:n suositukset keskittyvät eurooppalaiseen väestöön ja vertailuluvut pohjautuvat nuorten aikuisten keskiarvoihin (Cruz-Jentoft ym. 2019; Pollari 2019). Vuonna 2019 AWGS päivitti myös alkuperäistään konsensusjulkaisuaan toistamiseen (Chen ym. 2014; Chen ym. 2016; Chen ym. 2020). AWGS:n määritelmä sarkopeniasta pysyi pääpiirtein samana, mutta diagnostinen algoritmi, protokollat ja tarkemmat numeraaliset kriteeristöt kokivat päivityksen (Chen ym. 2020). Kansainvälisestä asiantuntijaryhmästä koostunut Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium (SDOC) julkaisi vuonna 2020 oman kannanoton sarkopenian määritelmästä (Bhasin ym. 2020). SDOC:n kannanotto pohjautuu havaintotutkimuksiin hoivakodinasukkailla sekä kliinisen populaation satunnaistettuihin tutkimuksiin ja erilaisiin kohorttitutkimuksiin. Kaikki tutkimukset muodostuivat laajoista aineistoista, jotka sisälsivät sekä miehiä että naisia (Bhasin ym. 2020).

TAULUKKO 2. Yhteenveto sarkopenian kliinisistä määritelmistä (mukaihen Pollari 2019).

Tutkimus	Lihasmassa	Käden puristusvoima	Lihasten suorituskyky	Muuta
EWGSOP				
Cruz-Jentoft ym. 2019	ASM miehet: < 20 kg ASM naiset: <15 kg ASM/ /height ² : miehet: < 7.0 kg/ m ² naiset: <5.5 kg/m ²	Miehet: <27 kg Naiset: <16 kg	Kävelynopeus: ≤0.8 m/s SPPB: ≤8 pistettä TUG: ≥20 s	Suositukset raja-arvoista keskittyvät eurooppalaiseen väestöön. Vertailuarvot: terheet nuoret aikuiset, -2 SD keskimääräiseen viitearvoon.
AWGS				
Chen ym. 2020	DXA: ASM/height ² : miehet: 7.0 kg/m ² naiset: 5.4 kg/m ² BIA: ASM/ /height ² : miehet: < 7.0 kg/ m ² naiset: <5.7 kg/m ²	Miehet: <28 kg Naiset: <18 kg	Kävelynopeus: <1.0 m/s SPPB: ≤9 pistettä Tuolilta nousu: 5 kertaa: ≥ 12 s	Raja-arvosuositukset keskittyvät aasialaiseen väestöön. AWGS ehdottaa myös erillisiä algoritmeja tehdessä diagnoosia yhteisössä ja sairaalapotilaiden keskuudessa. Seulonta aloitetaan molemmissa mittaamalla pohkeen ympäritys ja täyttämällä SARC-F-kysely.
IWGS				
Fielding ym. 2011	DXA: ASM/height ² : miehet: ≤ 7.23 kg/m ² naiset: ≤ 5.67 kg/m ²	Ei raja-arvoja	Kävelynopeus: < 1.0 m/s	Toimintakykyarviointi: Ei kykene tuolilta nousuun ilman apua

FNIH Studenski ym. 2014	ASM/BMI: miehet: <0.789 kg naiset: <0.512 kg	Miehet: < 26 kg Naiset: < 16 kg	Kävelynopeus: ≤ 0.8 m/s	
ICSFR Dent ym. 2018	DXA: alhainen näytönaste hyödyistä, ei raja-arvoja	Ei annettuja raja-arvoja – kohderyhmä huomioiden	Kävelynopeus: ei raja-arvoja – kohderyhmä huomioiden	
SDOC Bhasin ym. 2020	DXA: ALM/ht ² : miehet: 7.26 kg/m ² naiset: 5.45 kg/m ²	Miehet: <35.5 kg Naiset: <20 kg	Kävelynopeus: < 0.8 m/s	Osatutkimukset raja-arvojen määrittämisen muodostamisesta löytyy tutkimuksista: Cawthon ym. 2020 (kehonkoostumus, puristusvoima) ja Manini ym. 2020 (kävelynopeus)

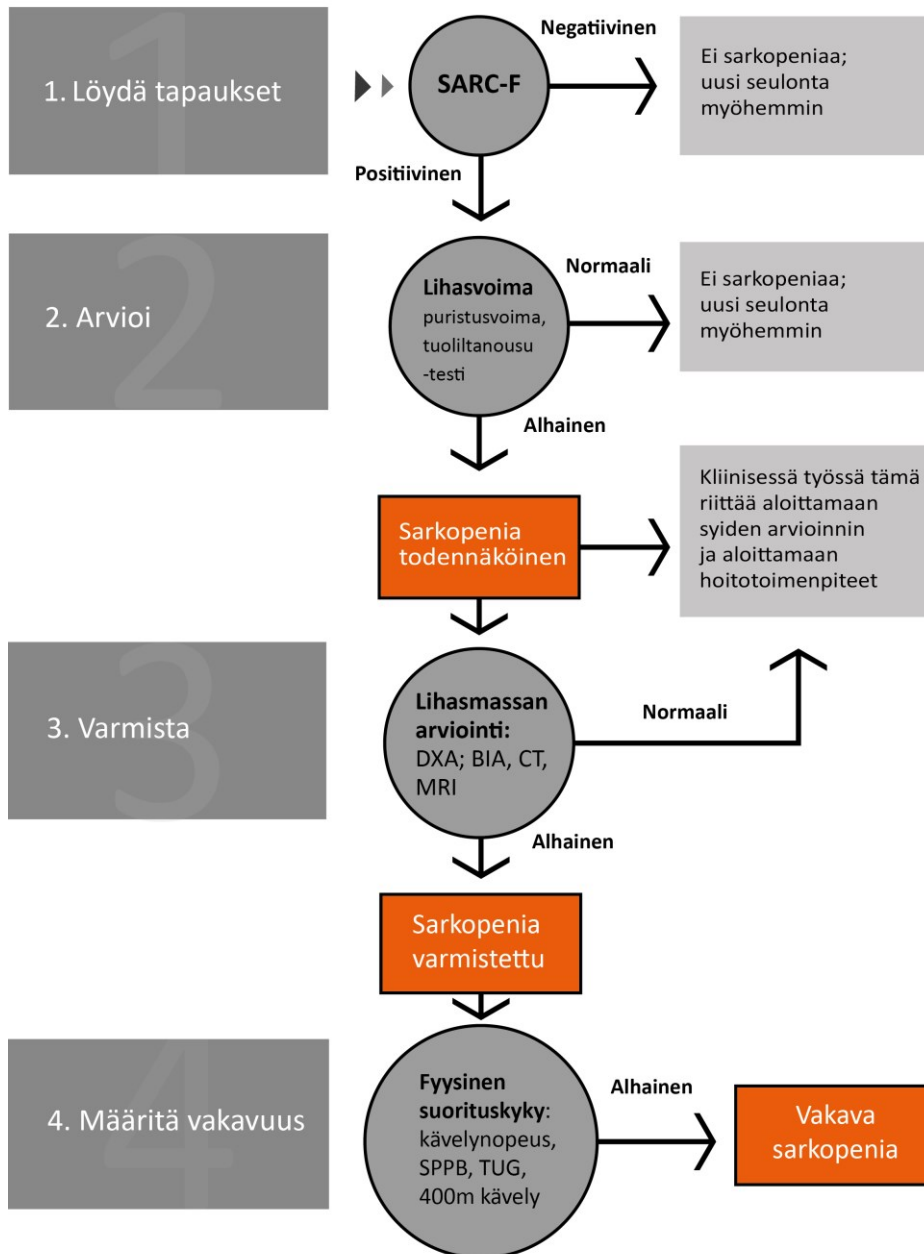
ALM = Appendicular Lean Mass (raajojen rasvaton massa), ASM = Appendicular Skeletal Muscle Mass (raajojen luurankolihasmassa), DXA = Dual-energy X-ray Absorptiometry, BMI = body mass index, BIA = Bioelectrical impedance analysis, SPPB = Short Physical Performance Battery, TUG = Timed Up and Go

Asiantuntijaryhmien määritelmiä yhdistää se, että sarkopenian diagnoosissa tulisi täytyä sekä alhainen lihasmassa että lihasten heikko toimintakyky, joka määritellään joko alhaisen lihasvoiman tai heikentyneen fyysisen suorituskyvyn, kuten hidastuneen kävelynopeuden kautta (Carvalho ym. 2018b; McLean & Kiel 2015; Pollari 2019). Alhaisen lihasmassan raja-arvot pohjautuvat eri asiantuntijaryhmien konsensuslausunnoissa kaksienenergisestä röntgensäteestä absorptiometriin (dual-energy absorptiometry, DXA) ja bioimpedanssianalyysin (BIA) tuottamiin tuloksiin raajojen lihasmassasta jaettuna pituuden neliöllä (m²) tai kehonpainoindeksillä (body mass index, BMI) (Pollari 2019). Alhaisen lihasvoiman raja-arvot on määritetty käden puristusvoimatestien perusteella. Lihasten toimintakyvyn arviointimittarina toimii pääasiassa kävelynopeustesti. Muita hyödynnettyjä testejä ovat lyhyt fyysisen suorituskyvyn testistö (SPPB, short physical performance battery), Timed Up and Go -testi (TUG) sekä tuolilta nousu -testi. Taulukkoon 2. on listattu tarkemmat tiedot eri asiantuntijaryhmien suositamista raja-arvoista (Pollari 2019). Yhteenvedonä suosituksista voidaan todeta, että siinä missä sarkopenia-termin kehittämisen aikaan keskiössä oli ikääntymisen liittyvä lihasmassan menetys, niin nykyisin vallalla olevan käsityksen keskiössä on näkemys, että lihasten toimintakyky on tärkeämpi kliinisesti merkittävien tulosten ennustaja kuin pelkkä lihasmassa (Cruz-Jentoft & Sayer 2019; Mayhew ym. 2019).

Kliinisten mittausten lisäksi sarkopenian määrittämisessä voidaan hyödyntää yksinkertaisia kyselylomakkeita. SARC-F-kyselylomake (A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia) on yleisesti käytössä oleva ja hyödylliseksi todettu työkalu nopeaan sarkopenian arviointiin (Malmstrom & Morley 2013; Qaisar ym. 2021). SARC-F-kyselylomake on viiden kohdan kyselylomake, jonka potilaat täyttävät itse sarkopeniariskin seulonnassa. Vastaukset perustuvat potilaan omaan näkemykseen voimarojoituksistaan, kävelykyvystään, tuolilta ylösnousemista, portaiden noususta ja kaatumiskokemuksista (Malmstrom ym. 2016; Malmstrom & Morley 2013). Kyselylomakkeen toimivuutta ja luotettavuutta arviointiin kolmessa isossa populaatiossa (Afroamerikkalainen terveystutkimus, Baltimoren pitkittäinen ikääntymistutkimus ja yhdysvaltalaisessa terveys- ja ravitsemustutkimuksessa). Näissä populaatioissa SARC-F-kyselylomake todettiin päteväksi ja johdonmukaiseksi arviointityökaluksi tunnistamalla ne henkilöt, joilla oli kohonnut riski sarkopeniaan liittyviin

haittavaikutuksiin (Cruz-Jentoft ym. 2019; Malmstrom ym. 2016; Malmstrom & Morley 2013). SARC-F-kyselylomakkeen spesifisyyden on todettu olevan korkea, mutta sensitiivisyyden matala (Ackermans ym. 2022; Ida ym. 2018). SARC-F:n avulla tunnistetaan luotettavasti vakavimmat sarkopeniatapaukset, mutta lievemmat tapaukset saattavat jäädä tunnistamatta (Bahat ym. 2022). EWGSOP2 suosittaa SARC-F-kyselylomaketta käytettäväksi osana sarkopenian kliinisiä arviointi- ja hoitokäytänteitä, ja toteavat kyselylomakkeen olevan edullinen sekä kätevä menetelmä sarkopeniariskin seulomiseen (Cruz-Jentoft ym. 2019).

Sarkopenian seulonnassa ja diagnosoinnissa EWGSOP2 suosittaa nelivaiheista polkua (kuva 2). Ensimmäinen vaihe on löytää sarkopeniatapaukset. Sarkopenian riskissä olevien henkilöiden tunnistamiseksi EWGSOP neuvoo käyttämään SARC-F-kyselylomaketta tai kliinisiä havaintoja (esim. kaatumistaipuilu) sarkopeniaan liittyvien oireiden löytämiseksi. Toinen vaihe on arvioida havaitut tapaukset ja heidän mahdolliset sarkopeniaan viittaavat oireensa. Arvioinnissa suositellaan käytettäväksi käden puristusvoimatestiä tai tuolilta nousu - testiä ja näille testeille asetettuja raja-arvoja. Kolmas vaihe on vahvistaa epäilyt arvioimalla lihasmassan määrä DXA:lla tai bioimpedanssilla ja laatu magneettikuvauksella tai tietokonetomografialla. Neljännessä vaiheessa tulee määritellä sarkopenian vakavuus. Sarkopenian vakavuus voidaan arvioida suorituskykytesteillä, kuten kävelynopeustestillä tai SPPB-testillä (kuva 2) (Cruz-Jentoft ym. 2019).



KUVA 2. EWGSOP2-algoritmi sarkopeniatapausten löytämiseen, diagnosointiin ja sairauden vakavuuden tason määrittämiseen käytännön työssä (mukailtu lähteestä Cruz-Jentoft ym. 2019). Lyhenteet: SARC-F-kyselylomake, DXA (dual-energy x-ray absorptiometry), BIA (bioelectrical impedance analysis), CT (computed tomography), MRI (magnetic resonance imaging), SPPB (Short Physical Performance Battery), TUG (Timed Up and Go).

3.4 Sarkopenian yleisyys

Sarkopenian esiintyvyyden arviointi on ollut haastavaa. Arviot esiintyvyydestä vaihtelevat suuresti riippuen metodologisesta lähestymistavasta, diagnostisista kriteereistä ja kohderyhmästä (Mayhew ym. 2019; Papadopoulou ym. 2020; Purcell ym. 2020; Sobestiansky ym. 2019; Wiedmer ym. 2021). Tutkimukset ovat esimerkiksi osoittaneet, että sarkopenian yleisyys vaihtelee sen mukaan, mitä menetelmää lihasmassan arviointiin on käytetty (Petermann-Rocha ym. 2022). Tiedetään, että esimerkiksi bioimpedanssimenetelmä systemaattisesti aliarvioi rasvamassan määrää ja yliarvioi lihasmassan määrää (Sillanpää ym. 2014). Sarkopenian on havaittu olevan yleisempää, kun lihasmassan arviointiin on käytetty bioimpedanssia DXA:n sijasta (Shafiee ym. 2017; Papadopoulou ym. 2020). Sarkopenian esiintyvyydestä on esitetty arvio, jonka mukaan 10 prosenttia ikääntyneestä väestöstä kärsisi siitä maailmanlaajuisesti (Shafiee ym. 2017; Lin ym. 2020). Esimerkiksi Mayhew ym. 2019 toteavat 109 tutkimusartikkelia sisältäneessä meta-analyysissä, että arviot sarkopenian esiintyvyydestä vaihtelevat 9,9–40,4 %:iin käytetystä määritelmästä riippuen (Mayhew ym. 2019).

Myös Papadopoulou ym. 2020 tarkastelivat tutkimuskatsauksessaan sarkopenian esiintyvyyttä eri väestöryhmillä. Meta-analyysiin päätyi lopulta 41 soveltuvaa tutkimusartikkelia. Alkuperäiset tutkimukset oli suoritettu laajasti eri puolella maailmaa. Meta-analyysin aineistossa tutkittavia oli yhteensä noin 35 tuhatta, joista miehiä 45 % ja naisia 55 %. Suurin osa tutkittavista oli kotona asuvia (87 %) ja loput tutkittavista oli joko sairaalahoitossa (11 %) tai hoivakodissa (2,5 %). Tutkimuksissa lihasmassaa arvioitiin DXA:lla viidessätoista tutkimuksessa ja bioimpedanssimittauksella 21 tutkimuksessa ja kuudessa tutkimuksessa hyödynnettiin antropometrisiä yhtälöitä (Papadopoulou ym. 2020). Meta-analyysiin sisällytettiin tutkimukset, joissa sarkopenian esiintyvyys oli arvioitu joko EWGSOPin, AWGS:n tai IWGS:n sarkopeniamääritelmien mukaan (Papadopoulou ym. 2020). Analyyseistä jätettiin pois tutkimukset, jotka olivat keskittyneet eri sairauksia sairastaviin potilaisiin, kuten syöpä- ja hemodialyysipotilaisiin. Meta-analyysin tuloksina havaittiin, sarkopenian yleisen esiintyvyyden olevan miehillä 14 % (95 % CI: 11–17 %) ja naisilla 12 % (95 % CI: 10–15 %). Kotona asuvien keskuudessa sarkopenian esiintyvyyden arvioitiin olevan 10 % ja hoivakodeissa asuvien keskuudessa 38 % ja sairaalahoitossa olevien keskuudessa 23 %. Meta-

analyysiin sisältyneiden tutkimusten perusteella sarkopenian yleinen esiintyvyys oli miehillä (14 %) hieman naisia (12 %) korkeampi (Papadopoulou ym. 2020). Aikaisempien tutkimustulosten perusteella sukupuolten väliset erot sarkopenian esiintyvyydessä eivät ole olleet kuitenkaan yhtä johdonmukaiset (Kirchengast & Huber 2009; Shafiee ym. 2017), etenkin eurooppalaisen väestön keskuudessa (Búeaudart ym. 2014; Chen ym. 2021; Fielding ym. 2011). Tämänhetkisen tutkimuskirjallisuuden perusteella sukupuolen ja sarkopenian esiintyvyyden välillä ei ole johdonmukaista yhteyttä (Petermann-Rocha ym. 2022; Mayhew ym. 2019; Shafiee ym. 2017). Osassa tutkimuksia on havaittu korkeampaa esiintyvyyttä miehillä (Choo & Chang 2021; Du ym. 2019), kun taas osassa tutkimuksissa on havaittu päinvastaisia tuloksia (Alodhayani 2021; Hwang & Park 2022).

Eri kansallisuuksien osalta Shafiee ym. 2017 että Papadopoulou ym. 2020 havaitsivat meta-analyysissään sarkopenian esiintyvyyden olevan alhaisempaa aasialaisen väestön keskuudessa. Syyt ei-aasialaisen väestön korkeammalle alttiudelle sarkopeniaan saattavat johtua eroista etnisissä ominaisuuksissa, kehon koossa, liikunta-aktiivisuudessa ja ruokavaliossa (Shafiee ym. 2017; Papadopoulou ym. 2020; Chen ym. 2021).

Liu ym. 2020 havaitsivat 4500 koehenkilöä sisältäneessä tutkimuksessa sarkopenian esiintyvyyden olevan keskimäärin korkeampaa iäkkäämpien, alhaisemmin koulutettujen, yksinasuvien, leskien ja eronneiden, huonosta unenlaadusta kärsivien, vähän liikkuvien, enemmän tupakoivien, masentuneiden ja enemmän kroonisista sairauksista kärsivien keskuudessa (Liu ym. 2020). Myös Papadopoulou ym. 2020 toteavat meta-analyysissään fyysisen aktiivisuuden ja ravitsemustilan olleen merkittävä selittäjä eroissa sarkopenian esiintyvyydessä (Papadopoulou ym. 2020).

Johtuen huomattavan suurista eroista esiintyvyyden suhteen eri kohderyhmillä (kotona asuvat, hoivakodeissa ja laitoshuollossa olevat), on yleisten sarkopeniaa ehkäisevien ja terapeuttisten toimenpiteiden muodostaminen hankalaa. Tämän vuoksi toimenpiteitä suunniteltaessa vaaditaan henkilökohtaisempia lähestymistapoja (Papadopoulou ym. 2020). Esiintyvyyssarvioiden laajat erot viittaavat osittain myös siihen, että sarkopenian erilaiset määritelmät eivät mittaa pohjimmiltaan samoja asioita (Mayhew ym. 2019).

3.5 Sarkopenian etiologia ja patofysiologia

Sarkopeniaan johtavien syiden esitetään yleensä liittyvän luonnollisiin ikääntymisprosesseihin, jotka ovat hyvin monitahoisia eivätkä vielä täysin ymmärrettyjä. Tutkimuksissa on selvitetty muun muassa eri hormonien, tulehdustekijöiden sekä mekanismien ja proteostaasin menetyksen roolia sarkopenian synnyssä (Wiedmer ym. 2021). Merkityksellisiä prosesseja uskotaan olevan muuan muassa muutokset hormonaalisessa tilassa, krooninen tulehdustila, oksidatiivinen stressi, alfamotoneuronikato, lihasten mitokondrioiden toimintahäiriöt, muutokset myosyytien autofagiassa, kiihtynyt lihassolun tumien apoptoosi ja satelliittisolujen toiminnan heikentyminen ja menetys (Kim & Choi 2013; Picca ym. 2020; Yoo ym. 2018). Solutasolla tapahtuviin muutoksiin sarkopeenisessa lihaskudoksessa lukeutuu myofibrillien määrän ja koon pientyminen, joka vaikuttaa etenkin tyypin II-lihassoluihin (Cho ym. 2022). Tämä johtuu osittain lihassäikeiden muutoksesta tyypin II-lihassäikeistä tyypin I-lihassoluiksi ikääntymisen myötä sekä lihaksen sisäisestä ja lihaksen välisestä rasvainfiltraatiosta sekä tyypin II-lihassolujen satelliittisolujen määrän vähenemisestä (Cruz-Jentoft & Sayer 2019). Lihaskudokseen kertyneen rasvakudoksen on osoitettu heikentävän fyysistä suorituskykyä ja rajoittavan liikkumiskykyä ikääntyneillä (Tieland ym. 2018). Sarkopeenisen lihaksen molekyyliin muutoksiin kuuluu muutokset monimutkaisissa signaalintijärjestelmissä, kuten insuliinin kaltaisen kasvutekijä yhden (IGF-1), mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) -signaaloinnissa, FOX (fork headbox protein) -transkriptiotekijöissä sekä muissa toisiinsa yhteydessä olevissa reiteissä (Cruz-Jentoft & Sayer 2019). Luurankolihasiston ikääntymismuutoksia on käsitelty tarkemmin tämän työn kappaleessa 3.1 Luurankolihasmassan ikääntymismuutokset.

Primaarinen ja sekundaarinen sarkopenia. Sarkopenia voidaan luokitella ”ensisijaiseksi” sekä ”toissijaiseksi” sarkopeniaksi (Cruz-Jentoft ym. 2019). Primaarissa eli ensisijaisessa sarkopeniassa sen aiheuttajaksi nähdään ikääntyminen ja tämän vuoksi sitä kutsutaan myös ikääntymiseen liittyväksi sarkopeniaksi. Sekundaarisen, eli toissijaisen sarkopenian nähdään johtuvan yhdestä tai useammasta sitä muokkaavasta tekijästä, kuten kroonisesta sairaudesta, pitkälle edenneestä elinten vajaatoiminnasta, liikunnan puutteesta tai riittämättömästä energian ja/tai proteiinin saannista (Bauer ym. 2019; Wiedmer ym. 2021). Näiden kahden luokituksen erottaminen voi kuitenkin olla hankalaa, koska sarkopenian aiheuttavat syyt saattavat olla

päällekkäisiä tai olla vahvasti yhteyksissä toisiinsa erityisesti ikääntyneillä henkilöillä. Näitä seikkoja voidaan osittain pitää myös osoituksena siitä, että sarkopeniassa on kyse monitahoisesta oireyhtymästä (Wiedmer ym. 2021). Myös esimerkiksi psykososiaaliset tekijät, kuten kaatumisen pelko, psykologinen resilienssi, minäpystyvyys ja yksinäisyys voivat olla välillisiä ja välittömiä osatekijöitä lihastoiminnan heikentymiseen ikääntyneillä (Supriya ym. 2021; Tieland ym. 2018).

Sarkopeeninen lihavuus. Sarkopeeninen lihavuus on kliininen tila, jota kuvastaa samanaikaisesti esiintyvät alhainen lihasmassa ja alhainen lihasten toiminta (sarkopenia) sekä liiallinen rasvakudoksen määrä (lihavuus) (Donini ym. 2022; Kalinkovich & Livshits 2017). Lihavuus voi itsessään johtaa lihasmassan ja toiminnan heikentymiseen rasvakudoksesta johtuvien aineenvaihduntahäiriöiden, kuten oksidatiivisen stressin, tulehdustilan tai insuliiniresistenssin negatiivisista vaikutuksista, jotka vaikuttavat negatiivisesti lihaskudokseen samalla pahentaen sarkopeniaa (Bilski ym. 2022; Cruz-Jentoft ym. 2019; Donini ym. 2022; Kalinkovich & Livshits 2017). Yhtäläisyyksistä huolimatta sarkopeeninen lihavuus tulkitaan kuitenkin sarkopeniasta ja lihavuudesta erilliseksi sairaudeksi (Cruz-Jentoft ym. 2019; Donini ym. 2022).

Hauraus-raihnausoireyhtymä (HRO). Hauraus-raihnausoireyhtymä (HRO, gerastenia, frailty) on moniulotteinen geriatrinen oireyhtymä, johon liittyy useiden kehon järjestelmien tai toimintojen kumulatiivinen heikentyminen (Cruz-Jentoft ym. 2019; Morley ym. 2013). Hauraus-raihnausoireyhtymälle tunnusomaisia piirteitä ovat lihasheikkous, hidas kävely, alhainen fyysinen aktiivisuus, koettu alhainen energia ja tahaton laihtuminen, jotka eivät selity muulla erillisellä sairauden patogeneesillä (Fried ym. 2001; Zampino ym. 2022). Sarkopenian ja HRO:n etiologia ja määritelmät ovat osittain päällekkäisiä ja ne voivat esiintyä samalla henkilöllä (Gingrich ym. 2019). Primaarinen sarkopenia, eli ikääntymiseen liittyvä lihasmassan ja toiminnan menetys edeltää usein HRO:n kehittymistä (Álvarez-Bustos ym. 2022; Cederholm 2015). Siinä missä hauraus-raihnausoireyhtymä on nimensä mukaisesti geriatrinen oireyhtymä, on sarkopenia lihassairaus ja vaikka sarkopenia edistää haurauden kehittymistä, niin HRO edustaa kuitenkin laajempaa ilmiötä (Cruz-Jentoft ym. 2019).

3.6 Sarkopenian yhteys terveyteen, toimintakykyyn ja koettuun elämänlaatuun

Riittävällä luurankolihasmassalla ja lihasten toimintakyvyllä on välttämätön rooli fyysisen toiminnan ylläpitämisessä ja päivittäisten toimintojen suorittamisessa (Laskou ym. 2022; Wang ym. 2020). Kyky suoriutua päivittäisistä perustoiminnoista, kuten peseytymisestä, syömisestä, pukeutumisesta ja wc-käynneistä, ovat välttämättömiä itsenäiselle elämälle ja ennustavat myös sairastavuutta ja kuolleisuutta iäkkäässä väestössä (Millán-Calenti ym. 2010; Wang ym. 2020). Myös alhaisen käden puristusvoiman ja lihasmassan sekä hitaan kävelyvauhdin, jotka on sarkopeniaa määrittäviä tekijöitä, on osoitettu olevan vahvoja riippumattomia sairastavuutta ja kuolleisuutta ennustavia tekijöitä keski-ikäisillä ja iäkkäillä henkilöillä (Petermann-Rocha ym. 2020). Lisäksi sarkopenian on todettu olevan yhteydessä lukuisiin terveyshaittoihin, kuten esimerkiksi masennukseen, kaatumistapaturmiin ja kognitiivisen toimintakyvyn heikentymiseen, erityisesti ikääntyneillä väestöryhmillä (Beaudart ym. 2017a; Beerli ym. 2021; Cruz-Jentoft & Sayer 2019; Xia ym. 2020). Nämä tulokset ovat kuitenkin pääosin poikkileikkaustutkimuksista, joten suoria kausaalipäätelmiä sarkopenian haitallisista vaikutuksista terveyteen ei voida tehdä (Beaudart ym. 2017a).

Beaudart ym. (2017a) ovat julkaisseet myös systemaattisen kirjallisuuskatsauksen ja meta-analyysin, jossa he selvittävät prospektiivisten tutkimuksien tuloksia sarkopenian terveyshaitoista. Katsaukseen kuului yhteensä 17 seurantatutkimusta, vuosilta 2012–2015. Tutkimuksista yhdeksän oli suoritettu Euroopassa, viisi Amerikassa ja kolme tutkimusta Aasiassa. Tutkimusten tutkittavat olivat 60-vuotiaita tai vanhempia, tutkittavien määrä vaihteli 99:stä 6658:aan ja tutkimusten seuranta-ajan pituudet kolmesta kuukaudesta 9,8 vuoteen. Tutkimuksissa sarkopenia määriteltiin EWGSOP1:n mukaan. Tutkimuksista suurin osa (11) oli suoritettu kotona asuvilla, neljä tutkimusta oli suoritettu sairaalahoidossa olevilla ja kaksi tutkimusta hoivakodin asukkailla. Yksi katsauksen tutkimuksista sisälsi tutkittavina vain miehiä, muut tutkimukset sisälsivät sekä miehiä että naisia. Katsauksen tutkimusten pohjalta Beaudart ym. (2017a) tunnistivat kuusi terveyshaittaa: kuolleisuusriski, toimintakyvyn heikentyminen, kaatumistapaturmat, murtumat, sairaalahoidon pituus (Beaudart ym. 2017a). Yleisin sarkopenian seuraus oli kuolleisuus. Meta-analyysin perusteella Beaudart ym. (2017a) havaitsivat, että sarkopeniapotilailla oli neljä kertaa suurempi kuolleisuusriski kuin ei-sarkopeenisilla potilailla. Toimintakyvyn heikentyminen oli myös

katsauksen tutkimuksissa kattavasti tutkittu. Katsauksen kuusi tutkimusta seitsemästä, jotka tarkastelivat toimintakyvyn heikentymistä, osoittivat merkitsevän yhteyden sarkopenian ja toimintakyvyn heikentymisen välillä. Kaatumisten esiintyvyyden, sairaalahoidon ja murtumien ilmaantuvuuden ja sairaalahoidon pituuden osalta Beudart ym. (2017a) eivät suorittaneet meta-analyysiä johtuen näitä tekijöitä käsittelevien tutkimusten vähäisestä määrästä.

Sarkopenian ja elämänlaadun välisestä yhteydestä on saatavilla ristiriitaisia löydöksiä (Beudart ym. 2017b; Veronese ym. 2022). Näissä tutkimuksissa on käytetty paljon poikkileikkausasetelmia tai tutkittu erityisiä kliinisiä sairausryhmiä. Laadukkaita pitkittäistutkimuksia, joissa on tutkittu sarkopenian yhteyttä koettuun elämänlaatuun on tehty vielä melko vähän. Kuitenkin Veronese ym. 2022 julkaisivat hiljattain pitkittäistutkimuksen, jossa tutkittiin sarkopenian yhteyttä elämänlaatuun suurella otoksella englantilaisia ikääntyneitä (Veronese ym. 2022). Tutkimuksessa sarkopenia määriteltiin EWGSOP2:n kriteereitä noudattaen ja elämänlaatua arvioitiin CASP-19-kyselylomakkeella (control, autonomy, self-realisation and pleasure) (Hyde ym. 2010). Lähtötilanteessa mukana olleista 4044 tutkittavasta (keski-ikä 70.7 vuotta, 55,1 % naisia), 376:lla todettiin sarkopenia (esiintyvyys 8,75 %). Usealla mahdollisella sekoittavalla tekijällä vakioidun monimuuttuja-analyysin perusteella lähtötilanteessa sarkopenia oli yhteydessä korkeampaan huonon elämänlaadun ilmaantuvuuteen (todennäköisyysuhde, OR= 5,82; 95 %:n luottamusväli, CI 3,45-9,82 $p < 0,0001$). Kymmenen vuoden seurannan jälkeen sarkopeeninen tutkittavat raportoivat merkittävästi alhaisempia tuloksia koetussa elämänlaadussa (keskimääräinen ero = 3.94; 95 % CI: 4.77-3.10; $p < 0,0001$). Tämän tutkimuksen heikkoutena on kuitenkin huomioitava elämänlaadun arviointiin käytetty kyselylomake, jota ei ole validoitu sarkopeenisilla ihmisillä. Geneeriset elämänlaatua arvioivat kyselylomakkeet eivät välttämättä pysty havaitsemaan kaikkia sarkopenian hienovaraisia vaikutuksia elämänlaatuun (Beudart ym. 2017b). Tulevaisuudessa tulisi suorittaa vastaavanlaisia tutkimuksia, joissa elämänlaatua on arvioitu SarQoL (Sarcopenia & Quality of Life) -kyselylomakkeella, joka on validoitu sarkopeenisilla tutkittavilla (Beudart ym. 2017c; Veronese ym 2022).

3.7 Sarkopenian ehkäisy ja hoito

Viime vuosien aikana on julkaistu useita tutkimuskatsauksia sarkopenian ehkäisystä ja hoidosta (mm. Martone ym. 2015; Landi ym. 2016; Robinson ym. 2018; Bauer ym. 2019; Hardee & Lynch 2019; Serafini ym. 2019; Ganapathy & Nieves 2020; Negm ym. 2022). Etenkin liikunnan ja ravitsemuksellisten keinojen vaikuttavuutta sarkopenian ehkäisyssä ja hoidossa on tutkittu runsaasti (esim. Beckwée ym. 2019; Ganapathy & Nieves 2020; Kakehi ym. 2022; Serafini ym. 2019). Myös lääkkeellisten keinojen löytäminen sarkopenian ehkäisyyn ja hoitoon on ollut pitkään tutkimuksen kohteena, mutta tulokset ovat olleet heikkoja. Ravitsemukseen ja liikuntaan liittyvät toimenpiteet ovat edelleen ensisijaiset lähestymistavat sarkopenian ehkäisyssä ja hoidossa (Bruyère ym. 2022; Cesari ym. 2022; Negm ym. 2022).

Liikunta sarkopenian ehkäisyssä ja hoidossa. Beckwée ym. (2019) julkaisivat sateenvarjokatsauksen liikuntainterventioiden vaikutuksista sarkopenian hoidossa ja ehkäisyssä (Pollari 2019). Katsaukseen kuului yhteensä 14 tutkimusartikkelia (systemaattisia kirjallisuuskatsauksia ja meta-analyysejä), jotka sisälsivät neljää eri harjoittelumuotoa: vastusharjoittelua, vastusharjoittelua yhdistettynä lisäravitsemukseen, monimuotoisia harjoitteluohjelmia ja BFR (blood flow restriction) -harjoittelua. BFR-harjoittelussa rajoitetaan laskimoverenkiertoa sitomalla mansetti harjoitettavan raajan proksimaaliseen päähän. BFR-harjoittelu on tyypillisesti matalan intensiteetin harjoittelua, joka aiheuttaa mekaanisen ja metabolisen kuormituksen yhdistelmän. Tavanomainen, korkeamman intensiteetin vastusharjoittelu lisää lihasvoimaa hermoston kehittymisen kautta, kun BFR-harjoittelu lisää lihasvoimaa pääasiassa lihasmassan kasvun kautta (Zhang ym. 2022). Sateenvarjokatsauksen yhteenvedona Beckwée ym. (2019) toteavat, että vastusharjoittelun hyödyistä on olemassa kattavasti laadukasta näyttöä lihasmassan kasvatukseen, voiman lisäämiseen sekä fyysisen suorituskyvyn parantamiseen ikääntyneillä henkilöillä (Pollari 2019). Beckwée ym. (2019) suosittavat keskittymään vastusharjoittelussa koko kehon harjoittamiseen, mutta panostaen etenkin suuriin lihasryhmiin. Lihasvoiman lisäämisen kannalta Beckwée ym. (2019) suosittelevat korkea intensiivistä harjoitteluohjelmaa, jossa sarjojen toistot tulisi olla 80 %:ia yhden toiston maksimista (80 % 1 RM). Yleisinä vastusharjoittelu ohjeina Beckwée ym. (2019) suosittelevat tekemään yhdestä neljään 8–15 toiston sarjaa ja 2–3 eri harjoitusliikettä viikossa (Pollari 2019). Monimuotoisen harjoittelun hyödyistä lihamassan kasvattamisessa, lihasvoiman

lisäämisessä ja suorituskyvyn parantamisessa todetaan olevan keskinkertaista näyttöä. BFR-harjoittelun osalta näytön todetaan olevan laadukasta ja Beckwée suosittavat kyseistä harjoittelumuotoa ikääntyneille henkilöille lihasvoiman lisäämiseksi. BFR-harjoittelun osalta mainitaan myös, että harjoittelu tulisi suorittaa asiantuntevan liikuntaohjaajan alaisuudessa (Beckwée ym. 2019; Pollari 2019). Yleisten harjoitteluohjeiden osalta on kuitenkin huomioitava, että ne eivät välttämättä sovellu jo sarkopeenisille henkilöille, vaan heidän osaltansa vaaditaan tarkempaa ja henkilökohtaisempaa suunnittelua liikuntaharjoittelun toteuttamisessa (Coelho-Júnior ym. 2022a).

Ravitsemus sarkopenian ehkäisyssä ja hoidossa. Ravitsemuksella on olennainen rooli sarkopenian ehkäisyssä sekä hoidossa (Laviano ym. 2014; Robinson ym. 2018; Hanach ym. 2019; Chen ym. 2022; Pollari 2019). Etenkin liian vähäinen energiansaanti ja aliravitsemus sekä vähäinen proteiinin saanti on yhdistetty sarkopeniaan (Coelho-Junior ym. 2022b; Cruz-Jentoft & Sayer 2019). Lihasterveyden ylläpitoon ikääntyneille suositellaan päivittäiseksi proteiininsaanniksi 1.0–1.2 g/painokilo (Aragon ym. 2022; Bauer ym. 2013; Landi ym. 2016). Akuuteista tai kroonisista sairauksista kärsiville ikääntyneille suositellaan päivittäiseksi proteiininsaanniksi 1.2–1.5 g/painokilo ja vakavista sairauksista tai aliravitsemuksesta kärsiville ikääntyneille 2 g/painokilo (Aragon ym. 2022; Serafani ym. 2019; Pollari 2019).

Ravitsemuksella yksinään näyttäisi olevan suurempi rooli lihasmassan kuin lihasten toimintakyvyn ja voiman säilyttämisen näkökulmasta (Hsu ym. 2019; Y. Lu ym. 2019b; Martínez-Amat ym. 2018; ten Haaf ym. 2019). Lisäravitsemuksellisista keinoista haaraketjuisten aminohappojen, etenkin leusiinin käytöstä saattaa olla hyötyä lihasmassan säilymisen kannalta ikääntyessä (Bai ym. 2022; Granic ym. 2019; Lee ym. 2022). Tuoreessa satunnaistetussa vertailukokeessa (randomized controlled trial, RCT) Achison ym. (2022) eivät havainneet leusiinin parantavan fyysistä toimintakykyä tai lisäävän lihasmassaa sarkopeenisilla. Samaisessa tutkimuksessa Achison ym. (2022) suorittivat myös 13 RCT-tutkimusta sisältäneen meta-analyysin, jonka lopputulemana oli, että leusiini ei paranna fyysistä suorituskykyä kliinisesti merkitsevästi. Myös HMB (beeta-hydroksi-beeta-metyylilybutyraatti), leusiinin metaboliitti, eli aineenvaihduntatuote, saattaa lisäravinteena käytettynä hidastaa lihasmassan menetystä ja lisätä lihasvoimaa (Pollari 2019; Oktaviana ym. 2019). Tulokset ovat kuitenkin olleet myös HMB:n osalta epäjohdonmukaisia (Aragon ym. 2022; Martone ym. 2015;

Pollari 2019; Robinson ym. 2018). Muita lisäravitsemuksellisia keinoja, joita on tutkittu runsaasti sarkopenian hoidossa on esimerkiksi D-vitamiinilisä (Robinson ym. 2021). D-vitamiinilisan nauttimisesta näyttäisi olevan hyötyä lihasmassan, voiman ja fyysisen toimintakyvyn ylläpidossa ikääntyessä (Pollari 2019; Robinson ym. 2018; Serafini ym. 2019), mutta sarkopenian ehkäisyyn tai hoidon osalta tulokset ovat vielä epäselvät (Robinson ym. 2021). Monityydyttymättömät rasvahapoista saattaa myös olla hyötyä sarkopenian hoidossa ja ehkäisyssä (Bird ym., 2021; Serafini ym., 2019). Monityydyttymättömien rasvahappojen on havaittu toimivan mahdollisina anti-inflammatorisina aineina alentaen tulehdustekijöitä, kuten CRP:tä (C-reaktiivinen proteiini), TNF- α :ta (Tuumorinekroositekijä alfa) ja IL-6:sta (interleukiini 6), joiden on havaittu olevan yhteydessä sarkopenian kehittymiseen (Aragon ym. 2022; Robinson ym. 2018; Serafini ym. 2019). Tulehdustekijöitä alentavan vaikutuksen lisäksi on havaittu viitteitä siitä, että omega-3-rasvahapot vaikuttavat positiivisesti suoraan proteiinisynteesiin (Buoite Stella ym. 2018; di Girolamo ym. 2014; Gray & Mittendorfer 2018; Smith ym. 2011). Omega 3-rasvahappojen lisäravitsemus saattaa edistää lihasmassan ja voiman kasvua ikääntyneillä ehkäisemällä anabolista resistenssiä (Bird ym. 2021; Dupont ym. 2019; Gray & Mittendorfer 2018; Robinson ym. 2018; Pollari 2019). Anabolinen resistenssi tarkoittaa ilmiötä, jossa lihasten vaste on heikentynyt lihassupistuksille (esim. vastusharjoittelu) sekä ravitsemuksen kautta saatavalle proteiineille (aminohapot), mikä vaikeuttaa lihasmassan ja voiman ylläpitoa sekä kasvatusta ikääntyessä (Aragon ym. 2022). Anabolisen resistenssin uskotaan olevan myös yksi ikääntymiseen liittyvän lihassolujen surkastumisen päätekijöistä (Morton ym. 2018). Myös kreatiinilisan käyttöä on tutkittu runsaasti ja siitä yksinään saattaa olla hyötyä myös sarkopenian ehkäisyssä ja hoidossa, mutta tulokset ovat olleet kuitenkin tutkimusten osalta epäjohdonmukaisia (Candow ym. 2019; Dolan ym. 2019; Phillips 2015; Pollari 2019; Wu ym. 2022).

Farmakologiset keinot sarkopenian ehkäisyssä ja hoidossa. Lääkkeellisten keinojen löytäminen sarkopenian ehkäisyyn ja hoitoon ovat olleet pitkään tutkimus- ja kehittämiskohteena (Feike ym. 2021; Hardee & Lynch, 2019; Landi ym. 2018; Rooks & Roubenoff, 2019; Pollari 2019). Huolimatta liikunnan selkeistä hyödyistä terveen ikääntymisen edistämisessä, on tosiasia, että fyysinen aktiivisuus ja ravitsemus eivät yksinään voi täysin pysäyttää lihastoiminnan progressiivista heikkenemistä. Tämä voidaan havaita tutkimuksista, jotka on toteutettu huipputason Master-urheilijoilla, jotka ovat harjoitelleet läpi elämänsä. Edes

heillä lihasten suorituskyky ei pysy vastaavalla tasolla kuin nuorena (Lynch 2022). Farmakologisia keinoja tarvitaan myös etenkin ihmisille, jotka eivät reagoi elämäntapamuutoksiin, ja niille, jotka eivät pysty sitoutumaan tällaisiin interventioihin tai joille ne eivät ole mahdollisia toteuttaa (Achison ym. 2022; Cesari ym. 2022).

Sarkopenian hoitoon on tutkittu useita eri lääkeaineita, kuten myostatiini-inhibiittoreita, testosteronia, selektiivisiä androgeenimodulaattoreita, AMPK-agonisteja (AMP-activated protein kinase), IGF-1:tä (insuliinin kaltainen kasvutekijä I) ja greliiniä, mutta yksikään näistä ei ole osoittautunut selkeästi hyödylliseksi (Kwak & Kwon 2019; Landi ym. 2018; Martone ym. 2015; Pollari 2019). Esimerkiksi kasvua edistävien aineiden, kuten myostatiini-inhibiittoreiden, testosteronin ja selektiivisten androgeenimodulaattoreiden on havaittu kyllä lisäävän lihasmassaa, mutta tieto siitä, lisäävätkö nämä vaikutukset lihasvoimaa tai fyysistä toimintakykyä ikääntyneillä on vielä epäselvää (Feike ym. 2021; Hardee & Lynch 2019; Pollari 2019). Huomioitavaa on myös, että esimerkiksi anabolisten lääkeaineiden, kuten testosteronin ja sen johdannaisten ja kasvuhormonin käytöstä saattaa aiheuta terveydelle haitallisia vaikutuksia ja lisätä riskiä sydän- ja verisuonitaudeille, syöville tai muille elinjärjestelmän komplikaatioille (Lynch 2022). Heikosta näytöstä sekä lääkkeiden mahdollisista haittavaikutuksista johtuen, esimerkiksi ICFSR-asiantuntijaryhmä ei suosittele lääkkeiden käyttöä ensisijaisena sarkopenian hoitomenetelmänä (Dent ym. 2018; Pollari 2019).

De Spiegeleer ym. julkaisivat vuonna 2018 sateenvarjokatsauksen farmakologisista interventioista ikääntyneiden lihasmassan, voiman ja toimintakyvyn parantamiseen (de Spiegeleer ym. 2018; Pollari 2019). Sateenvarjokatsaus koostui yhteensä seitsemästä tutkimusartikkelista (systemaattisia kirjallisuuskatsauksia ja meta-analyysyjä). Tutkimusartikkeleissa tarkasteltiin kymmenen eri farmakologisen intervention: D-vitamiinin, estrogeeni-progesteroni -yhdistelmän, dehydroepiandrosteronin, kasvuhormonin, kasvuhormonia vapauttavan hormonin, testosteroni-kasvuhormoni -yhdistelmän, insuliininkaltaisen kasvutekijä yhden (IGF-1), pioglitatoni, testosteronin ja angiotensiinikonvertaasin estäjän vaikutuksia (de Spiegeleer ym. 2018; Pollari 2019). Katsauksen lopputulema oli, että de Spiegeleer ym. (2018) suosittelevat farmakologisista interventioista D-vitamiinilisän päivittäistä käyttöä ikääntyneille naisille lihasmassan, voiman ja toimintakyvyn parantamiseksi. Kliinisesti todetusta testosteronivajeesta ja lihasheikkoudesta

kärsiville miehille de Spiegeeler suosittavat testosteronikorvaushoitoa (de Spiegeeler ym. 2018; Pollari 2019). Katsauksen perusteella muiden lääkkeellisten keinojen hyödyistä ei ole riittävästi näyttöä (de Spiegeeler ym. 2018). Parhaillaan kliinisessä arvioinnissa on kuitenkin useita farmakologisia keinoja sarkopenian hoitoon ja alustavat tulokset ovat olleet lupaavia (Cesari ym. 2022; Feike ym. 2021).

4 EPIGENEETTISEN IKÄÄNTYMISEN YHTEYS LIHASVOIMAAN, LIHASSMASSAAN JA LIHASTEN TOIMINTAKYKYYN

Sarkopeniaan liittyvä tutkimus on ollut viime vuosien aikana runsasta ja ymmärrys sarkopenian takana olevista biologisista mekanismeista on laajentunut. Kuitenkin epigeneettisten tekijöiden, kuten DNA:n metylaation yhteydestä sarkopeniaan tiedetään vielä melko vähän (Gensous ym. 2019; He ym. 2020). Useiden sarkopeniaan yhteydessä olevien tekijöiden, kuten esimerkiksi vajaaravitsemuksen ja vähäisen liikunnan määrän on havaittu kuitenkin olevan yhteydessä DNA:n metylaatiomuutoksiin. On esitetty, että myös sarkopenian ja DNA:n metylaation välillä saattaa vallita yhteys (He ym. 2019). Tähän mennessä on tehty useampia ihmistutkimuksia, joissa on verrattu DNA-metylaatiota nuorten ja ikääntyneiden yksilöiden lihaskudoksessa (esim. Turner ym. 2020; Voisin ym., 2021; Zykovich ym. 2014), ja havaittu nuorten ja ikääntyvien metylaatiotasojen eroavan geneeissä, jotka vaikuttavat aksonin ohjaukseen, solutukirangan toimintaan, solukiinnitykseen (soluadheesio), lihassupistuksiin, kalsium- ja mTOR -signalointiin (Antoun ym. 2022). Tutkimuksia, joissa on verrattu DNA-metylaatiota lihaskudoksessa sarkopenisten tutkittavien ja terveiden samanikäisten verrokkien välillä ei ole vielä raportoitu (Antoun ym. 2022).

Parempi ymmärrys ikääntymiseen liittyvistä DNA:n metylaatiomuutoksista luurankolihasissa voi tarjota oivalluksia lihasten ikääntymismuutoksien takana olevista biologisista mekanismeista (Sillanpää ym. 2021). Menetelmä, jolla voitaisiin arvioida ja ennustaa lihasten ikääntymismuutoksia auttaisi tunnistamaan ne henkilöt, joilla on riski ikääntymiseen liittyviin toimintakyvyn heikentymiseen tai sairastumiseen, ja myös lisätä ymmärrystä mahdollisista hoito- ja interventiotoinenpiteistä ikääntyvän väestön lihastoiminnan parantamiseksi (He ym. 2020; Sillanpää ym. 2021).

4.1 Epigeneettisen ikääntymisen yhteys lihasvoimaan ja lihasten toimintakykyyn

Bell ym. 2012 vertasivat DNA:n metylaatiotasoja kronologiseen ikään 172 naiskaksosen (mediaani-ikä 57 vuotta) kokoverinäytteessä ja tutkivat epigeneettisen vaihtelun yhteyttä ikääntymiseen liittyviin fenotyyppeihin, kuten kädenpuristusvoimaan. Bell ym. (2012) eivät

kuitenkaan määritelleet tutkimuksessa tutkittavien epigeneettistä ikää. Tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä yksittäisten GpG-kohtien metylaatiotasojen ja käden puristusvoiman välillä (Bell ym. 2012; Gensous ym. 2019).

Lihassoiman yhteyttä biologista ikää kuvaaviin epigeneettisiin summamuuttujiin eli epigeneettisiin kelloihin on myös tutkittu niukasti. Marioni ym. 2015 havaitsivat poikkileikkaustutkimuksessaan kiihtyneen epigeneettisen iän olevan yhteydessä alhaisempaan käden puristusvoimaan tutkimuksen alkumittauksissa. Kävelynopeudella ei havaittu merkittävää yhteyttä kiihtyneeseen epigeneettiseen ikään. Tutkimuksen kuuden vuoden seuranta-ajan aikana kävelynopeuden sekä käden puristusvoiman havaittiin heikentyvän ajan myötä, mutta kiihtynyt epigeneettinen ikä ei korreloinut seuranta-ajan aikana tapahtuneiden muutosten kanssa (Marioni ym. 2015). Yksittäisten CpG-metylaatiokohtien ja fyysisen toimintakyvyn ominaisuuden välillä ei havaittu merkittäviä yhteyksiä. Tutkimuksen alkukohortti sisälsi 1091 henkilöä, joiden keski-ikä oli 69.5 vuotta (keskihajonta 0.8) ja tutkittavista 49.8 %:ia oli naisia. Tutkittavien epigeneettinen ikä määriteltiin Horvathin ensimmäisen sukupolven kellolla (Horvath 2013; Marioni ym. 2015).

Simpkin ym. 2017 toteuttamassa pitkittäistutkimuksessa havaittiin kiihtyneen epigeneettisen iän olevan yhteydessä suurempaan käden puristusvoiman heikentymiseen ikävuodesta 53 ikävuosiin 60–64 (0.42 kg:n lasku suhteessa yhden epigeneettisen ikääntymisvuoden kanssa, 95 % CI 0.03, 0.82 kg; $p=0.03$, $n=152$). Tuolilta ylösnousun ja tasapainotestin osalta ei havaittu vastaavia yhteyksiä. Epigeneettinen ikä laskettiin Horvathin ensimmäisen sukupolven kellolla posken limakalvoilta sekä kokoverinäytteiden pohjalta otettujen DNA-näytteiden perusteella (Horvath 2013). Kaikki tutkittavat olivat naisia, tutkimuksen alkumittauksiin osallistui yhteensä 790 henkilöä (keski-ikä 53 vuotta), joista 152 tutkittavaa testattiin myöhemmin heidän ollessaan 60–64-vuotiaita (Simpkin ym. 2017).

Belsky ym. (2018) selvittivät poikittaistutkimuksessaan 11 eri biologisen ikäarviointimenetelmän yhteyttä ikääntymisen toiminnallisiin ja kliinisiin kuvaajiin, mukaan lukien käden puristusvoimaan. Tutkimukseen osallistui 964 keski-ikäistä tutkittavaa, joista miehiä oli 52 %. Tutkittavien DNA-metylaatiotiedot analysoitiin verinäytteiden perusteella. Belsky ym. (2018) havaitsivat, että kiihtynyt epigeneettinen ikä Hannumin ym. (2013) kellolla

mutta ei Horvathin (2013) kellolla mitattuna, oli yhteydessä muun muassa heikompaan tasapainoon ja motoriikkaan sekä itse ilmoittamiin fyysisen toimintakyvyn rajoitteisiin. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja käden puristusvoiman osalta tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu yhteyttä (Belsky ym. 2018).

Sillanpää ym. (2018) tutkivat biologisten ikääntymiskellojen ja fyysisen toimintakyvyn välistä yhteyttä 48 monotsygoottisella naiskaksosella (keski-ikä 61.3 ± 5.9 vuotta). Tutkimuksessa havaittiin kiihtyneen DNA-metylaatioiän olevan yhteydessä alhaisempaan käden puristusvoimaan, mutta ei polven ojennusvoimaan tai kävelynopeuteen (Sillanpää ym. 2018). Tutkittavien epigeneettinen ikä laskettiin Horvathin (2013) ensimmäisen sukupolven kellolla veren valkosolunäytteiden pohjalta (Sillanpää ym. 2018).

Soerensen ym. (2019) tutkimusryhmineen selvittivät yhteyttä käden puristusvoiman ja DNA:n metylaatioprofiilien välillä verisoluissa 672 monotsygoottisella kaksosella, jotka olivat iältään 55–90-vuotiaita. Tutkimuksessa tutkittiin epigenomin vaihtelun ja käden puristusvoiman välistä yhteyttä sekä poikkileikkaus- että pitkittäisaineiston perusteella (Soerensen ym. 2019). Soerensen ym. eivät havainneet genomien laajuisia merkittäviä CpG-kohtia, jotka olisivat yhteydessä käden puristusvoimaan. Tältä osin tulokset olivat samansuuntaiset kuin Bell ym. (2012) sekä Marionin ym. (2015) suorittamissa tutkimuksissa (Soerensen ym. 2019). Bell ym. ja Soerensen ym. tutkimuksissa tarkasteltiin kuitenkin vain DNA-metylaatioprofiilien ja käden puristusvoiman välisiä yhteyksiä, mutta tutkimuksissa ei määritelty tutkittavien epigeneettistä ikää (Bell ym. 2012; Soerensen ym. 2019).

Marionin ym. (2013), Simpkin ym. (2017), Belskyn ym. (2018) sekä Sillanpään ym. (2018) tutkimuksissa epigeneettistä ikääntymistä tarkasteltiin ensimmäisen sukupolven kelloilla. Maddock ym. (2020) julkaisivat tutkimuksen, jossa he tarkastelivat neljällä eri kellolla määriteltynä epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteyttä fyysiseen ja kognitiiviseen toimintakykyyn poikkitaite- ja pitkittäisasetelmassa. Tutkittavat olivat peräisin kolmesta eri brittiläisestä kohortista, kohortit sisälsivät sekä naisia että miehiä ja tutkittavat olivat iältään 45–87-vuotiaita. Tutkittavien epigeneettinen ikä määriteltiin verinäytteiden pohjalta ensimmäisen sukupolven Hannumin ym. (2013) ja Horvathin (2013) kelloilla sekä toisen sukupolven Levinen ym. (2018) ja Lun ym. (2019) kelloilla. Tutkittavien fyysistä

toimintakykyä mitattiin käden puristusvoimatestillä ja tuolilta ylösnousu -testillä. Yhden kohortin (National Survey of Health and Development, NSHD) osalta tutkimuksessa oli saatavilla suorituskykymittauksien seurantatulokset kolmelta eri ajankohdalta ja näiden tulosten pohjalta tehtiin myös pitkittäisanalyysit. Maddock ym. (2020) eivät havainneet tutkimuksessaan yhteyttä ensimmäisen sukupolven Hannumin ym. (2013) tai Horvathin (2013) kelloilla mitattuna epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja fyysisen suorituskyvyn välillä. Sen sijaan, toisen sukupolven PhenoAge-kellolla (Levine ym. 2018) mitattuna nopeampi epigeneettinen ikääntymisnopeus oli yhteydessä alhaisempaan käden puristusvoimaan (Maddock ym. 2020). NSHD kohortissa epigeneettinen ikääntymisnopeus GrimAge-kellolla arvioituna oli yhteydessä puristusvoiman heikentymiseen 13 vuoden seurannassa siten, että vuodella kiihtynyt epigeneettinen ikä oli yhteydessä -0.25 kg:n heikompaan puristusvoimatulokseen (95 % CI: -0.37 to -0.14) (Maddock ym. 2020).

McCrary ym. 2021 suorittivat pitkittäistutkimuksen, jossa he tarkastelivat neljän epigeneettisen kellon Horvath (2013), Hannum ym. (2013) ja Levine ym. (2018) ja Lu ym. (2019a) kellojen yhteyttä useisiin eri kliinisiin fenotyyppeihin, mukaan lukien käden puristusvoimaan ja kävelynopeuteen (McCrary ym. 2021). Tähän osatutkimukseen sisältyi 490 tutkittavaa, jotka osallistuivat Irlannin pitkittäiseen ikääntymistutkimukseen (The Irish Longitudinal Study of Ageing, TILDA). Tutkittavat olivat alkumittausten aikaan 50-vuotiaita tai vanhempia (keskiarvo 62.2 ± 8.3 vuotta). Tutkittavien epigeneettinen ikä määriteltiin kokoverestä otettujen DNA-näytteiden pohjalta. McCrary ym. (2021) havaitsivat tutkimuksessaan nopeamman epigeneettisen ikääntymisnopeuden olevan yhteydessä hitaampaan kävelynopeuteen GrimAge-kellolla määriteltynä. Paradoksaalisesti kiihtynyt epigeneettinen ikääntymisnopeus oli Horvathin kellolla mitattuna yhteydessä suurempaan käden puristusvoimaan. Muiden kellojen osalta McCrary ym. (2021) eivät havainneet yhteyksiä epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja kävelynopeuden tai käden puristusvoiman välillä.

Sillanpää ym. (2021) julkaiseman tutkimuksen tavoitteena oli selvittää eri epigeneettisten kellojen vastaavuutta veressä ja lihaskudoksessa ja niiden yhteyksiä fyysiseen aktiivisuuteen, fyysiseen toimintakykyyn ja kehonkoostumukseen. Tutkimuksen tutkittavat olivat peräisin kahdesta erillisestä kohortista 1. ERMA (Estrogenic Regulation of Muscle Apoptosis study), ($n = 47$ (joista 100 % naisia, ikäjakauma 48–55 vuotta) ja 2. Finnish twin cohort (FTC), ($n = 93$

(nuoret aikuiset: ikäjakauma 23–42 ja $n = 46$, vanhemmat aikuiset: ikäjakauma 57–69). DNA-metylaatio analysoitiin kokoverinäytteiden ja vastus lateralis-lihaksesta otettujen lihasbiopsien pohjalta. Epigeneettinen ikä määriteltiin neljällä eri kellolla, Horvathin (2013), Hannumin ym. (2013) ja Levinen ym. 2018 ja Lun ym. 2019 kelloilla. Lisäksi lihasspesifinen metylaatioikä arvioitiin käyttämällä Voisin ym. 2020 julkaisemaa MEAT-kelloa (Sillanpää ym. 2021). Tutkittavien fyysinen toimintakyky arvioitiin kohorteissa useammalla eri testillä. Sydän- ja hengityselimistön kuntoa arvioitiin maksimaalisella hapenkulutustestillä FCT-kohorissa. ERMA-kohortissa kuuden minuutin kävelytestillä arvoitiin kestävyyskuntoa, lihasvoimaa arvioitiin käden puristusvoima- ja polvenojennustestillä sekä alaraajojen lihastehoa arvioitiin ponnistushyppytestillä. Tutkimuksessa ei havaittu epigeneettisten ikääntymisnopeuden veressä tai lihaskudoksessa liittyvän fyysisen toimintakyvyn fenotyyppeihin (Sillanpää ym. 2021).

Hiljattain julkaistussa tutkimuksessa Föhr ym. (2022) selvittivät neljän eri epigeneettisen kellon (Horvath, Hannum, GrimAge ja PhenoAge) ja fyysisen toimintakyvyn välisiä yhteyksiä kolmen vuoden seurannan aikana (Föhr ym. 2022). Tutkimuksen aineistona käytettiin FITSA-aineistoa, joka on sama kuin tässä tutkielmassa käytetty aineisto. Kyseinen aineisto on kuvattu tarkemmin kappaleessa 6.1 Tutkimusaineisto. Alkumittausten osalta Föhr ym. (2022) havaitsivat, että kiihtynyt epigeneettinen ikääntymisnopeus GrimAge-kellolla mitattuna oli yhteydessä hitaampaan TUG-testin tulokseen, mutta ei maksimaaliseen kävelynopeuteen tai käden puristusvoimaan. Muiden kellojen osalta epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja fyysisen toimintakyvyn välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä. Pitkittäisanalyysin osalta Föhr ym. (2022) havaitsivat, että kiihtynyt epigeneettinen ikääntymisnopeus GrimAge-kellolla mitattuna oli yhteydessä fyysisen suorituskyvyn heikentymiseen TUG-testissä, maksimaalisessa kävelynopeustestissä ja 6 minuutin kävelytestissä vakioimattomissa malleissa. Samoin kiihtynyt epigeneettinen ikääntymisnopeus GrimAge, oli yhteydessä alentuneeseen nilkan ojennusvoimaan ja polvenojennusvoimaan. Horvathin, Hannumin eikä PhenoAge-kellon havaittu olevan yhteydessä fyysinen toimintakyvyn muutoksiin. Tupakonnilla, alkoholinkäytöllä ja kroonisten sairauksien lukumäärällä vakioiduissa malleissa yhteys kiihtyneen GrimAgen ja nilkan ojennusvoiman heikkenemisen välillä katosi, mutta muut yhteydet pysyivät tilastollisesti merkitsevinä (Föhr ym. 2022).

Vaikka edellä mainituista tutkimuksista muutamissa on havaittu yhteys epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja käden puristusvoiman välillä, niin yhteydet eivät ole olleet erityisen vahvoja (Fuggle ym. 2022). Tilastollisesti merkitsevien yhteyksien raportointia saattaa vääristää myös julkaisuharha, eli tiedeyhteisön taipumus julkaista suotuisia ja odotettuja tuloksia kielteisten sijaan (McCrary ym. 2021). Voisin ym. 2020 julkaisivat epigeneettisen kellon (MEAT), jolla voidaan arvioida biologinen ikä luustolihas kudoksesta. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja lihasten välisten yhteyksien tutkimisessa kudskohtaisemmasta kellosta saattaa olla hyötyä (Fuggle ym. 2022). Sillanpää ym. 2021 eivät kuitenkaan havainneet tutkimuksessa yhteyttä epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja fyysisen toimintakyvyn, fyysisen aktiivisuuden tai kehonkoostumuksen välillä MEAT-kellolla mitattuna. Sillanpää ym. (2021) hypotetisoivat, että tämä saattaa ainakin osittain selittyä sillä, että MEAT-kello on kehitetty ennustamaan kronologista ikää eikä sen muodostamisessa ole hyödynnetty kronologisen iän lisäksi biologisia fenotyyppisiä tai toimintakykyä kuvaavia parametrejä, kuten esimerkiksi uudemman sukupolven GrimAge- ja PhenoAge-kellojen kehittämisessä on tehty (Sillanpää ym. 2021; Voisin ym. 2020).

4.2 Epigeneettisen ikääntymisen yhteys lihasmassaan

Epigeneettisen ikääntymisen yhteyttä lihasmassaan ei ole vielä tutkittu kovin laajasti. Tutkimuksia, joissa on verrattu genominlaajuisia DNA:n metylaatioprofiileja nuorena sekä ikääntyneessä lihaskudoksessa on kuitenkin esimerkiksi toteutettu muutamia (Turner ym. 2020; Zykovich ym. 2014). Zykovich ym. (2014) havaitsivat että verrattuna nuoreen luustolihas kudokseen, ikääntynyt luustolihas kudokseksi oli hypermetyloitunut koko genomissa. Myös Turner ym. 2020 tekivät tutkimuksessaan samankaltaiset havainnot.

Livshits ym. 2016 suorittivat genomin laajuisen DNA-metylaatiotutkimuksen, jonka tavoitteena oli selvittää yhteyttä DNA:n metylaation ja luurankolihasmassan välillä (Livshits ym. 2016). Tutkimukseen sisältyi 1196 naiskaksosta, iältään 17-82-vuotiaita (keskiarvo 51.8 ± 13.7 vuotta). Tutkittavien lihasmassa arvioitiin DXA-laitteella ja DNA-metylaatiota analysoitiin kokoverestä otettujen näytteenäytteiden perusteella. Livshits tutkimusryhmineen havaitsivat seitsemän CpG-kohtaa, joiden metylaatiotilat oli yhteydessä luurankolihasmassan vaihteluun (Livshits ym. 2016).

Sillanpää ym. (2018) toteuttamassa tutkimuksessa monotsygoottisilla naiskaksosilla kiihtyneen epigeneettisen iän havaittiin olevan yhteydessä suurempaan koko kehon rasvattomaan massaan, mutta ei rasvaprosenttiin. Tutkittavien kehon koostumus analysoitiin bioimpedanssimittauksella. Sillanpää ym. (2018) mukaan tulokset saattavat osittain selittyä sillä, että kehon rasva- ja rasvattoman massan määrä lisääntyvät koko kehon tasolla hitaasti aikuisiän myötä, vaikka alaraajojen lihasmassa pienenee usein aikuisiän myötä, samoin kuin lihasvoima. Tutkimuksen osalta on myös huomioitava, että tutkittavien välisessä rasvattoman massan määrässä ei esiintynyt suurta vaihtelua, tutkittavat olivat iältään melko nuoria ja samaa sukupuolta. Tutkimukseen ei otettu mukaan tutkittavia, joilla oli vakava sairaus, sarkopenia tai haurautta (Sillanpää ym. 2018).

Sillanpään ym. (2021) aikaisemmin raportoidussa tutkimuksessa tutkittiin myös epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteyttä kehonkoostumukseen. Kehonkoostumusanalyysi tehtiin DXA-laitteella ja analyysi sisälsi arviot kehon rasvamassasta ja rasvaprosentista sekä kehon rasvattomasta massasta. Verestä arvioituna epigeneettinen ikääntymisnopeus Horvathin, Hannumin tai Lun ym. GrimAge-kellolla ei ollut yhteydessä kehonkoostumukseen. Tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä lihaksen epigeneettisen ikäarvioiden ja painoindeksin välillä. Kuitenkin Horvathin (2013) sekä Lun ym. (2019) GrimAge-kellolla arvioituna kiihtynyt epigeneettinen ikääntymisnopeus lihaksessa oli yhteydessä alhaisempaan rasvamassaan ja rasvaprosenttiin vielä selittäväillä muuttujilla vakioituissa malleissa. Kehon rasvattoman massan ja epigeneettisen ikääntymisen välillä ei havaittu yhteyttä (Sillanpää ym. 2021)

4.3 Epigeneettisten tekijöiden ja epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys sarkopeniaan

He ym. 2019 suorittivat tutkimuksen, jonka tavoitteena oli selvittää kokoverinäytteisiin perustuvia metylaatioeroja sarkopeenisten ja ei-sarkopeenisten tutkittavien välillä. Tutkimuksen sarkopeeniseen ryhmään kuului 24 tutkittavaa, jotka valikoituivat 247 ikääntyneen naisen joukosta (ikä 65–80 vuotta), perustuen luurankolihasmassaindeksin raja-arvoon $6,75 \text{ kg/m}^2$ ja käden puristusvoimatulokseen $> 26 \text{ kg}$, joka oli pitovoimatuloksen alempi kvantiili tutkimusjoukossa. Ei-sarkopeeninen ryhmä ($n = 24$) luotiin samanlaisella ikäjakaumalla kuin sarkopeeninen ryhmä. Erilaisesti metyloituneet CpG-kohdat tunnistettiin

kynnysarvolla $p < 0,001$ vertaamalla metylaatiotasojä sarkopeenisten ja ei-sarkopeenisten ryhmien välillä kussakin CpG-kohdassa. Kaikkien analysoitujen CpG-kohtien genomilaajuinen metylaatiotaso ($n = 788074$) ei osoittanut tilastollisesti merkitsevää eroa sarkopeenisten ja ei-sarkopeenisten ryhmien välillä ($p = 0,812$). CpG-kohtien keskimääräinen metylaatiotaso ($n = 6258$) oli merkittävästi alhaisempi sarkopeenisessa ryhmässä ($p = 0,004$). He ym. (2019) eivät kuitenkaan määritelleet tutkimuksessa tutkittavien epigeneettistä ikää tai ikääntymisnopeutta. Jatkoanalyysissä He ym. (2019) havaitsivat, että tutkimuksessa sarkopeniaan yhteydessä olleet CpG-kohdat ovat aikaisemmin osoitettu olevan yhteydessä myös muihin lihaksiin liittyviin tekijöihin, kuten lihasten erilaistumiseen, lihasten toimintaan ja energia-aineenvaihduntaan (He ym. 2019).

Samainen tutkimusryhmä julkaisi vuonna 2020 samalla aineistolla jatkotutkimuksen, jonka tavoitteena oli selvittää geneettisiä ja epigeneettisiä yhteyksiä lihasten fenotyyppeihin (lihasten poikkipinta-ala, lihasvoima) ikääntyneillä naisilla (He ym. 2020). Haislihaksen (*biceps brachii*) paksuus ja ulomman reisilihaksen (*vastus lateralis*) poikkipinta-ala arvioitiin ultraäänitutkimuksella. Isometrinen kyynärvarren koukistusvoima ja polvenojennusvoima mitattiin dynamometreillä. Lihasperäinen geneettinen taipumus (GPS_{SNP}) laskettiin seitsemän lihakseen liittyvän yksittäisen yhden emäsparin vaihtelun (SNP) perusteella. DNA:n metylaatiopistemäärä laskettiin sarkopenian aiheuttamien CpG-kohtien metylaatiotasojen painotettuna summana (MS_{SAR}) tai yleisenä geenikohtaisena metylaatiotiasummana (MS_{SNP} , lihakseen liittyvissä geneeissä sijaitsevien CpG-kohtien keskimääräinen metylaatiotiaso). Lineaarisen regressiomallien avulla tutkittiin geneettisiä ja epigeneettisiä yhteyksiä lihaskoon ja voiman kanssa. Sarkopeniasta johtuva metylaatiotiaso (MS_{SAR}) oli negatiivisesti yhteydessä ulomman reisilihaksen poikkipinta-alaan, kyynärvarren koukistusvoimaan ja polvenojennusvoimaan. MS_{SAR} selitti 33,2–40,1 %:ia yksilöiden välisestä varianssista lihasvoimassa (He ym. 2020). He ym. (2020) havaitsivat tutkimuksessaan 379 CpG-kohtaa, jotka olivat mahdollisesti yhteydessä sarkopeniaan.

Antoun ym. (2022) pyrkivät tutkimuksessaan tunnistamaan sarkopeniaan liittyviä DNA-metylaatiomuutoksia lihaksissa ja selvittää liittyvätkö mahdolliset metylaatioerot sarkopeniaan ja sarkopeniaa määrittäviin tekijöihin: käden puristusvoimaan, lihasmassaan ja kävelynopeuteen. Tutkimuksessa lopulliseen analyysiin kuului yhteensä 77 tutkittavaa, jotka

kaikki olivat miehiä, keski-ikä 75.66 ± 3.55 vuotta. Tutkittavista 11 oli sarkopeenisia, EWGSOP2:n määritelmien mukaisesti. Tutkittavien DNA-metylaatio mitattiin ulommasta reisilihaksesta otettujen lihasbiopsien avulla. Lihaskudosten epigeneettinen ikä määriteltiin MEAT-kellolla (Voisin ym. 2020). Antoun ym. 2022 havaitsivat tutkimuksessaan tilastollisesti merkitsevän yhteyden DNA-metylaation ja sarkopenian välillä (hylkäysvirheaste, FDR $p < 0,05$) ja 176 CpG-kohtaa oli merkitsevästi yhteydessä sarkopeniaan. Antoun ym. 2022 pyrkivät myös selvittämään lihasmassan, voiman ja toiminnan osuutta sarkopeniaan liittyvien metylaatiomuutosten osalta. Lihasmassa oli yhteydessä 71 poikkeavasti metyloiloituneiden CpG-kohdan kanssa, puristusvoima 49 CpG-kohdan ja kävelynopeus 23 CpG-kohdan kanssa. Tutkimuksessa havaittiin merkitseviä päällekkäisyyksiä CpG-kohtien kanssa, jotka olivat yhteydessä sarkopeniaan ja lihasmassaan ($p < 0.001$), sarkopeniaan ja kävelynopeuteen ($p = 0.00478$) sekä sarkopeniaan ja käden puristusvoimaan ($p < 0.001$). Lihasmassaan, käden puristusvoimaan ja kävelynopeuteen liittyvien CpG-kohtien välillä ei kuitenkaan havaittu päällekkäisyyttä. Lihasten kiihtyneen epigeneettisen ikääntymisen ja sarkopenian, lihasmassan, kävelynopeuden tai käden puristusvoiman välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä (Antoun ym. 2022).

Tutkimus epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja sarkopeniaa määrittävien tekijöiden välillä on ollut vielä kokonaisuudessaan hyvin vähäistä ja tulokset ovat olleet epäjohdonmukaisia. Tähän mennessä tutkimuksissa ei ole vielä tarkasteltu DunedinPACE-kellolla määritellyn epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteyttä sarkopeniaa määrittäviin tekijöihin; käden puristusvoimaan, kävelynopeuteen, lihasmassaan tai TUG-testin tulokseen.

5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän Pro Gradu -tutkielman tarkoitus on tutkia, onko sarkopeniaa määrittävillä tekijöillä yhteyttä epigeneettiseen ikääntymisnopeuteen 67–76-vuotiailla naiskaksosilla. Tutkittavien epigeneettisen iän määrittämiseen hyödynnetään DunedinPACE-epigeneettistä kelloa.

Tutkimuskysymykset ovat:

1. Ovatko sarkopeniaa määrittävät tekijät; käden puristusvoima, kävelynopeus, TUG-testin tulos, kehon koostumus, yhteydessä epigeneettiseen ikääntymisnopeuteen?
2. Selvittävätkö liikunnan määrä, tupakointi, painoindeksi ja kroonisten sairauksien lukumäärä mahdollisia yhteyksiä?

6 TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

6.1 Tutkimusaineisto

Tämän tutkimuksen aineisto on peräisin Finnish Twin Study on Aging (FITSA) -tutkimuksesta. FITSA-tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia geneettisten ja ympäristötekijöiden yhteyttä eri toiminnanvajojauksien syntyyn ikääntyneillä naiskaksosilla (Kaprio 2006; Kaprio & Koskenvuo 2002; Pajala ym. 2005; Tiainen ym. 2004).

FITSA-tutkimuksen osallistajat rekrytoitiin Helsingin yliopiston kansanterveystieteen laitoksen vuonna 1974 aloittamasta kaksoiskohorttitutkimuksesta (Finnish Twin Cohort) (Tiainen ym. 2004; 2009). Alkuperäinen kohortti koostuu 13 888 aikuisesta kaksoisparista. Alkuperäisen kyselytutkimuksen vastanneiden joukossa oli yhteensä 1260 naiskaksosparia, jotka olivat syntyneet vuosien 1924–1937 aikana. Tästä ryhmästä osallistumiskutsu lähetettiin syksyllä 2000 FITSA-tutkimukseen 414 63–76-vuotiaalle naiskaksosparille iän ja tsygositeetin perusteella (Tiainen ym. 2004). Lopullinen FITSA-otos koostui 103 monotsygootista (MZ) ja 114 ditsygootista (DZ) kaksosparista. Pääasialliset syyt tutkimukseen osallistumatta jättämiseen olivat tutkittavan kieltäytyminen tai tutkittavan heikko terveydentila (Tiainen ym. 2008; Viljanen ym. 2009). Tämän tutkielman aineisto koostui 413:sta FITSA-tutkimuksen alkumittauksiin osallistuneista kaksosista. Tutkittavia käsitellään tässä aineistoissa yksilöinä.

Tutkimusmittaukset järjestettiin Jyväskylän yliopiston liikuntatieteellisen tiedekunnan laboratoriossa. Tutkittavat saapuivat ympäri Suomea ilta ennen tutkimuksia Jyväskylään ja yöpyivät hotellissa. Molemmat kaksosista saapuivat laboratorioon samaan aikaan ja vastaanottivat henkilökohtaiset testiaikataulut. Aluksi tutkittaville suoritettiin 30 minuutin lääkärintarkastus, joka sisälsi sydänsähkökäyrätutkimuksen sekä verenpaineen mittauksen. Tutkittavat olivat itseraportoineet aikaisemmin mahdollisista akuuteista ja kroonisista sairauksista sekä käyttämistään lääkityksistä. Nämä raportit varmistettiin vielä lääkärin toimesta tarkastuksen aikana (Tiainen ym. 2004).

FITSA-tutkimus suoritettiin noudattaen Helsingin julistuksen mukaisia, hyviä klinisiä ja tieteellisiä toimintaperiaatteita (Sillanpää ym. 2016; World Medical Association 2013). Tutkimusprotokolla hyväksyttiin Keski-Suomen sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan toimesta (K-S shp: Dnro 24/2000) (Sillanpää ym. 2016). Ennen laboratoriotutkimuksia tutkittavia informoitiin heille suoritettavista mittauksista ja he antoivat allekirjoitetun suostumuksensa osallistumisestaan tutkimukseen (Tiainen ym. 2008).

6.2 Muuttujat ja mittarit

Epigeneettinen ikääntymisnopeus. Laboratoriotestien yhteydessä tutkittavilta otettiin verinäytteet geneettisiä sekä epigeneettisiä tutkimuksia varten (Kaprio ym. 2019). Kokoverinäytteestä saatu genominlaajuinen DNA-metylaatiodata analysoitiin käyttäen Illumina EPIC BeadChip-mikrosirutekniikkaa. Tutkittavien epigeneettinen ikääntymisnopeus määriteltiin saatujen DNA-näytteiden pohjalta hyödyntäen uutta DunedinPACE-algoritmia, jonka ohjelmisto on saatavilla vapaasti verkosta (<https://github.com/danbelsky/DunedinPACE>) (Kankaanpää ym. 2022b; Belsky ym 2022). DunedinPACE arvioi yksilön elimistön fysiologisen toiminnan laskun yhtä kronologista vuotta kohti (Belsky ym. 2022; Sugden ym. 2022). Arvot, jotka ovat suurempia kuin yksi, osoittavat yksilön biologisen ikääntymisnopeuden olevan kiihtynyttä ja alle yhden olevat arvot tarkoittavat, että ikääntymisnopeus on hidastunut.

Lihassoiman arviointi kädenpuristusvoimastellillä. Käden puristusvoiman mittaaminen on yksinkertainen ja edullinen tapa arvioida lihasvoimaa. Alhainen käden puristusvoima ennustaa tehokkaasti terveyshaittoja, kuten pidempiä sairaalaolojaksoja, toimintarajoitusten lisääntymistä, heikkoa terveyteen liittyvää elämänlaatua ja kuolemaa (Cruz-Jentoft ym. 2019; Ibrahim ym. 2016; Sayer & Kirkwood 2015). Käden puristusvoiman mittaus on yksi ensimmäisistä ja tärkeimmistä mittareista sarkopenian diagnosoinnissa. Alhaisen puristusvoiman tunnistaminen on tärkeää, koska se ennustaa hyvin erilaisia haitallisia terveysseurauksia (Cruz-Jentoft & Sayer 2019). Tutkimusnäyttö puoltaa käden puristusvoimastellin käyttöä selittävänä tai ennustavana biomarkkerina arvioidessa esimerkiksi yleistä lihasvoiman ja toimintakyvyn tasoa, luun mineraalitiheyttä, murtumia ja kaatumisia, ravitsemustilaa, kognitiota ja masennusta (Bohannon 2019).

Käden puristusvoimamittaus suoritettiin dominoivasta kädestä tutkittavan ollessa istuma-asennossa, niin että hänen kyynärvartensa oli koukistuneena 90 asteen kulmaan. Mittaukseen käytettiin säädettävää dynamometrituolia (Good Strength, Metitur, Palokka, Finland). Mittaukset suoritettiin kahden koulutetun fysioterapeutin toimesta ja dynamometri kalibroitiin joka aamu ennen mittauksia. Ennen varsinaista mittaussuoritusta tutkittavat saivat suorittaa muutaman sub-maksimaalisen harjoitussuorituksen. Tämän jälkeen tutkittavat suorittivat kolmesta viiteen maksimaalista suoritusta, niin että suoritusten välissä oli minuutin lepotauko. Puristusvoimamittauksen aikana tutkittavia kannustettiin verbaalisesti maksimisuoritukseen. Korkeimman arvon tuottanut suoritus merkittiin lopulliseksi tulokseksi (Tiainen ym. 2004).

Lihasten toimintakyvyn arviointi kävelynopeustestillä ja Timed Up and Go -testillä (TUG). Kävelynopeus on yksinkertainen, edullinen ja kliinisesti hyödyllinen ja luotettava ikääntyneiden henkilöiden fyysistä toimintakykyä mittaava tekijä (Dommershuijsen ym. 2022). Kävelynopeuden on osoitettu ennustavan sarkopeniaan liittyviä terveydelle haitallisia seuraamuksia, kuten laitoshoidon tarvetta, kognition heikentymistä, kaatumistapaturmia ja kuolleisuutta. Kävelynopeuden mittaaminen on yksi sarkopenian diagnosoinnissa käytettävä testi (Dommershuijsen ym. 2022; Cruz-Jentoft ym. 2019). Maksimaalisen kävelynopeuden mittaamiseen käytettiin 10 metrin kävelytestiä. Mittaus suoritettiin laboratorion käytävällä ja ajanotto suoritettiin valokennojen avulla (Pajala ym. 2005). Tutkittavia ohjeistettiin kävelemään niin nopeasti kuin he pystyvät, ilman että he vaarantavat turvallisuuttansa. Tutkittavat saivat kiihdyttää kävelynopeutta kolme metriä ennen mittauksen aloitusta. Tutkittavat käyttivät kävelykenkiä tai lenkkitosseja testin suorittamiseen. Turvallisuussyistä kaksi tutkittavaa käytti testin suorittamisessa kävelykeppiä. Testi suoritettiin kaksi kertaa ja nopein tulos jäi voimaan. Analyysejä varten kävelynopeus (m/s) laskettiin jakamalla kymmenen metrin matkaan kuluneella ajalla (Pajala ym. 2005).

Timed Up and Go-testi (TUG) on yksinkertainen ja nopeasti toteutettavissa oleva fyysistä toimintakykyä arvioiva testi (Podsiadlo & Richardson 1991). TUG-testissä tutkittavaa pyydetään nousemaan käsinojallisesta tuolista seisomaan, kävelemään kolme metriä eteenpäin, kääntymään ympäri ja palaamaan takaisin istumaan. Testisuoritus arvioidaan siihen kuluneen ajan perusteella (Cruz-Jentoft ym. 2019). TUG-testin on todettu olevan toimiva ja luotettava menetelmä alaraajojen toimintakyvyn arvioinnissa (Shin ym. 2022).

Lihasmassan arviointi bioimpedanssilla. Lihasmassan määrää voidaan arvioida useilla eri tekniikoilla, kuten magneettikuvauksella, tietokonetomografialla ja on olemassa useita tapoja vakioida saatuja tuloksia pituuden tai painoindeksin mukaan. Lihasmassan määrä voidaan ilmoittaa esimerkiksi koko kehon luurankolihasmassana tai raajojen lihasmassana tai tiettyjen lihasryhmien tai kehonosien lihasten poikkileikkauspinta-alana. Bioelektrinen impedanssimittaus on ehkä laajimmin saatavilla oleva, yksinkertainen, kustannustehokas sekä liikutettavissa oleva lihasmassan arviointimenetelmä, jota voidaan hyödyntää myös sarkopenian diagnosoinnissa (Ardeljan & Hurezeanu 2022; Cruz-Jentoft ym. 2019). On kuitenkin huomioitava, että bioimpedanssimittauksen arvioima lihasmassatulokset ei ole yhtä luotettava kuin kalliimpien ja monimutkaisempien sekä heikommin saatavilla olevien menetelmien mittaustulos, kuten magneettikuvauksen, tietokonetomografian tai kaksiennergisen röntgenabsorptiometrian tulokset (Qaisar ym. 2021).

Tämän tutkielman aineistossa tutkittavien kehonkoostumus arvioitiin bioimpedanssimittauksella (Ortega-Alonso ym. 2008). Testit suoritettiin kliinisten kokeiden yhteydessä ensimmäisenä ennen muiden testien suorittamista ja vähintään kaksi tuntia viimeisestä ruokailusta. Pituus- ja painomittaukset suoritettiin kalibroiduilla stadiometrillä ja vaa'alla. Tutkittavilla oli antropometrinen mittausten aikana päällään kevyet sisävaatteet, eivätkä he pitäneet jalkineita. Kehonkoostumus analysoitiin neljän mittauspisteen bioimpedanssimittauksella (RJL Spectrum Bioelectrical Impedance, BIA 101/SC Akern; RJL-System, Clinton Twp, MI) laitevalmistajan ohjeistuksien mukaisesti (Ortega-Alonso ym. 2008). Tutkittavia oli ohjeistettu välttämään liikuntaa tai saunomista 12 tuntia ennen laboratoriomittauksia sekä välttämään alkoholin nauttimista 24 tuntia ennen mittauksia. Kehonkoostumusanalyysin aikana tutkittavat ohjeistettiin makaamaan selällään tarkastuspöydällä, käsivarsien ollessa 30° kehosta ja jalkojen koskematta toisiaan. Mittaukseen käytettävät elektrodit asetettiin kulkemaan oikeasta kädestä oikeaan jalkaan. Tulokset analysoitiin tietokoneohjelmistolla, joka laskee tutkittavien lihas- ja rasvamassan saatujen resistanssi- ja reaktanssiarvojen perusteella hyödyntäen yhtälöitä, jotka perustuvat tutkittavien sukupuoleen, ikään sekä pituuteen ja painoon (Ortega-Alonso ym. 2008). Koska absoluuttisia kehon rasvattoman massan arvoja on vaikea tulkita erikseen, koska saadut arvot vaihtelevat järjestelmällisesti tutkittavien pituuden mukaan. Tämän vuoksi aineiston alkuperäisestä kehon rasvattoman massan (kg) muuttujasta muodostettiin uusi muuttuja, rasvattoman massan indeksi,

jossa kehon rasvattoman massan määrä jaettiin pituuden neliöllä (kg/m^2). Tämä uusi muuttuja suhteuttaa tutkittavien kehon rasvattoman massan määrän tutkittavien pituuteen.

Liikunnan määrä. Tutkittavien liikunnan määrä määriteltiin kyselylomakkeen vastausten perusteella. Tutkittaville esitettiin seuraava kysymys koskien heidän liikuntansa määrää: "Mikä vaihtoehto kuvaa parhaiten ympärivuotista vapaa-ajan liikuntaanne?". Kysymyksen viisi vastausvaihtoehtoa olivat seuraavat: En harrasta liikuntaa (0), hiukan (1), kohtalaisesti (2), melko paljon (3) ja runsaasti (4). Liikunnan määrää käsiteltiin analyyseissä jatkuvana muuttujana.

Tupakointi. Tutkittavien tupakointia käsittelevät tiedot saatiin kyselylomakkeiden vastausten perusteella. Vastausten perusteella tutkittavat luokiteltiin seuraavasti: nykyiset tupakoitsijat, entiset tupakoitsijat, ei koskaan tupakoineet. Lineaarista regressioanalyysiä varten tupakointimuuttujat koodattiin dummy-muuttujiksi. Analyyseissä oli mukana kaksi tupakointimuuttujaa: *nykyiset tupakoitsijat* (1= tupakoivat mittaushetkellä, 0 = entiset ja ei koskaan tupakoineet), *ei koskaan tupakoineet* (1 = entiset ja nykyiset tupakoitsijat, 0 = ei koskaan tupakoineet).

Kroonisten sairauksien lukumäärä. Sairauksia koskevat tiedot kerättiin tutkittavilta ensiksi kyselylomakkeilla. Tutkittavat ilmoittivat kroonisista sairauksistaan seuraavan sairausluettelon perusteella: sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta, verenpaineauti, keuhkosairaudet, astma, multippeliskleroosi, Parkinsonin tauti, nivel tulehdus, nivelreuma, fibromyalgia, kihti, kilpirauhasen vajaa- tai liikatoiminta, diabetes ja syöpä. Myöhemmin lääkäri varmisti sairauden tilan kliinisten tutkimuksien aikana (Pajala ym. 2005).

Painoindeksi. Tutkittavien pituus ja paino mitattiin laboratoriossa kalibroiduilla laitteilla. Painoindeksi laskettiin jakamalla kehon paino pituuden neliöllä (kg/m^2) (Ortega-Alonso ym. 2008).

6.3 Aineiston analyysi

Tutkielman aineiston tilastolliset analyysit suoritettiin IBM SPSS Statistics 26 -ohjelmalla. Kaikkien tilastollisten testien merkitsevyystasoksi asetettiin $p < 0,050$. Tässä tutkielmassa kaksosia käsiteltiin sovitusti yksilöinä, eikä kaksosparien korreloituneisuutta huomioitu analyysissä. Aineiston tarkastelu aloitettiin tutkimalla muuttujien normaalijakautuneisuutta. Tämän jälkeen aineistosta selvitettiin tutkittavat, jotka täyttivät EWGSOP2:n laatimien kriteerien mukaisesti sarkopenian määrytykset (Cruz-Jentoft ym. 2019). Aineistossa käytetyistä mittausten menetelmistä suositusten mukaiset kriteerit täyttyivät käden puristusvoimatestin ja TUG-testin osalta. Aineistossa kävelynopeuden mittaamisessa käytettiin 10 metrin maksimaalista kävelynopeustestiä. Asiantuntijalausunnoissa, mukaan lukien EWGSOP2 suositellaan 10 metrin kävelynopeustestiä, joka on suoritettu tavanomaisella kävelynopeudella. Tätä muuttujaa aineistossa ei ollut saatavilla. Eri suosituksissa sarkopenian määrytyksessä lihasmassan arviointi tulisi ensisijaisesti suorittaa DXA-laitteella (Taulukko 2). EWGSOP suosittaa tieteellisissä tutkimuksissa kehon lihasmassan arviointiin käytettävän DXA-laitetta, jonka avulla määritellään raajojen lihasmassa tai vaihtoisesti magneettikuvausta (MRI), jonka avulla määritellään koko kehon lihasmassa. Bioimpedanssilla suoritettu testi tulisi suorittaa algoritmilla, joka määrittää raajojen rasvattoman massan (Cruz-Jentoft ym. 2019). Tutkielmassa käytettävässä aineistossa bioimpedanssilla suoritettulla kehonkoostumusanalyysillä oli määritelty koko kehon rasvaton massa, eikä tuloksia voitu tämän vuoksi verrata asiantuntijasuosituksien raja-arvoihin. Näihin edellä kuvattuihin faktoihin perustuen aineiston jatkoanalysointi määrittäen tutkittavista sarkopeeniset ja ei-sarkopeeniset tutkittavat ei ollut järkevää. Tämän vuoksi sarkopeniaa määrittäviä tekijöitä päätettiin tarkastella analyysissä erillisinä jatkuvina muuttujina.

Sarkopeniaa määrittävien tekijöiden yhteys epigeneettiseen ikääntymisnopeuteen. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja sarkopeniaa määrittävien tekijöiden: käden puristusvoiman, kävelynopeuden, TUG-testin ja kehon rasvattoman massan välistä yhteyttä tarkasteltiin Pearsonin korrelaatiokertoimella ja lineaarisella regressioanalyysillä. Regressioanalyysissä selitettävänä muuttujana toimi sarkopeniaa määrittävä tekijä ja selittävänä tekijänä epigeneettinen DunedinPACE-algoritmilla määritelty ikääntymisnopeus. Ensimmäisissä malleissa epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteyttä sarkopeniaa

määrittävään tekijään tarkasteltiin ilman muita selittäviä tekijöitä. Myöhemmin malleihin lisättiin selittäviksi tekijöiksi liikunnan määrä, tupakointistatus ja tupakointihistoria sekä painoindeksi ja kroonisten sairauksien lukumäärä.

7 TULOKSET

7.1 Tutkittavien taustatiedot

Tutkielman aineistossa oli yhteensä 413 tutkittavaa. Kaikki tutkittavat olivat naisia ja iältään 63–76-vuotiaita (taulukko 3.). Painoindeksin perusteella tutkittavat olivat keskimäärin ylipainoisia (keskiavo 27.9 kg/m², keskihajonta 4.7). Tutkittavien epigeneettinen ikääntymisnopeus, DunedinPACE oli keskimäärin hidastunut suhteessa kalenteri-ikään (0.98, keskihajonta 0.11). Yli puolet tutkittavista ilmoitti sairastavansa yhtä tai useampaa kroonista sairautta. Taulukossa 3. on kuvailtu tarkemmin tutkittavien taustatiedot, epigeneettinen ikääntymisnopeus sekä sarkopeniaa määrittävät tekijät.

TAULUKKO 3. Tutkittavien taustatiedot, epigeneettinen ikääntymisnopeus sekä sarkopeniaa määrittävät tekijät; maksimaalinen kävelynopeus, käden puristusvoima, TUG-testi ja kehonkoostumus.

Muuttuja	n	keskiarvo	keskihajonta
Ikä (vuosia)	413	68.6	3.4
Epigeneettinen ikääntymisnopeus ^a	413	0.98	0.11
10 m maksimaalinen kävelynopeus (s)	397	6.0	1.3
Käden puristusvoima (N)	413	190	57.1
TUG-testi (s)	405	9.3	1.9
Painoindeksi (kg/m ²)	413	27.9	4.7
Bioimpedanssimittaus	412		
- Rasvakudos, kg	412	23.9	8.5
- Rasvaton kudos, kg	412	45.9	4.7
Rasvattoman massan indeksi (kg/m ²)	412	18.3	1.7
Kroonisten sairauksien lkm.	413	2	1.5
- Ei sairauksia	58 (14 %)		
- 1–2 sairautta	235 (57 %)		
- > 2 sairautta	120 (29 %)		
Reseptilääkkeiden lukumäärä	412	2	2
Liikunnan määrä	413	2.02	0.81
- (0) En harrasta liikuntaa	20 (4.8 %)		
- (1) Hiukan	59 (14.3 %)		
- (2) Kohtalaisesti	235 (56.9 %)		
- (3) Melko paljon	86 (20.8 %)		
- (4) Runsaasti	13 (3.1 %)		
Tupakointi	412		
- Ei tupakoi	362 (87.6 %)		
- Lopettanut	30 (7.3 %)		
- Tupakoi	20 (4.8 %)		

^a = DunedinPACE- epigeneettinen kello, TUG= Timed Up and G

7.2 Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys sarkopeniaa määrittäviin tekijöihin

Epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja sarkopeniaa määrittävien tekijöiden: käden puristusvoiman, TUG-testin tuloksen, maksimaalisen kävelynopeuden ja kehon rasvattoman massan välisten yhteyksien tarkastelu aloitettiin Pearsonin korrelaatiokerrointen avulla (taulukko 4).

TAULUKKO 4. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden, käden puristusvoiman, TUG-testin tuloksen, maksimaalisen kävelynopeuden ja kehon rasvattoman massan määrän väliset yhteydet (Pearsonin korrelaatiot)

Muuttuja		1.	2.	3.	4.	5.
1. Epigeneettinen ikääntymisnopeus ^a	r	1	-0.120	0.221	0.147	0.152
	p-arvo		0.015	<0.001	0.003	0.002
	n	413	413	405	397	412
2. Puristusvoima (N)	r	-0.120	1	-0.257	0.272	0.046
	p-arvo	0.015		<0.001	<0.001	0.351
	n	413	413	405	397	412
3. TUG-testi (s)	r	0.221	-0.257	1	0.742	0.072
	p-arvo	<0.001	<0.001		<0.001	0.147
	n	405	405	405	395	404
4. Maksimaalinen kävelynopeus (s)	r	0.147	-0.272	0.742	1	0.173
	p-arvo	0.003	<0.001	<0.001		<0.001
	n	397	397	395	397	396
5. Kehon rasvaton massa (kg/m ²)	r	0.152	0.046	0.072	0.173	1
	p-arvo	0.002	0.351	0.147	<0.001	
	n	412	412	404	396	433

^a= DunedinPACE, r= Pearsonin korrelaatiokerroin, N= Newtonia, TUG= Timed Up and Go, n= tutkittavien lukumäärä

Tarkastelu osoitti, että kaikki sarkopeniaa määrittävät tekijät korreloivat tilastollisesti merkitsevästi epigeneettisen ikääntymisnopeuden kanssa. Suurempi käden puristusvoima oli yhteydessä alhaisempaan epigeneettiseen ikääntymisnopeuteen ($p=0,015$). Hitaampi TUG-testin tulos ja maksimaalinen kävelynopeus olivat yhteydessä nopeampaan epigeneettiseen ikääntymisnopeuteen ($p<0,001$ ja $p=0,003$). Suurempi kehon rasvattoman massan määrä (kg/m^2) oli yhteydessä nopeampaan epigeneettiseen ikääntymisnopeuteen ($p=0,002$) (taulukko 4).

Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys käden puristusvoimaan. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja käden puristusvoiman yhteyden tarkastelua jatkettiin lineaarisella regressioanalyysillä. Ensimmäisessä mallissa selittävänä tekijänä toimi pelkästään DunedinPACE-kellolla määritetty epigeneettinen ikääntymisnopeus. Ensimmäisessä mallissa epigeneettinen ikääntymisnopeus oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä käden puristusvoimaan siten, että hitaammin ikääntyvien puristusvoimatestin tulos oli suurempi ($p=0,013$). Mallin selitysaste oli 1,5 % (taulukko 5, malli 1). Toiseen malliin selittäviksi tekijöiksi lisättiin elintapatekijät: liikunnan määrä sekä tupakointi. Mallin selitysaste nousi 1,5 prosentista 3,6 prosenttiin ja malli oli tilastollisesti merkitsevä ($p=0,005$). Elintapatekijöillä vakioinnin jälkeen epigeneettinen ikääntymisnopeus ei kuitenkaan säilynyt tilastollisesti merkitsevä selittäjänä, mutta sen sijaan elintapatekijöistä liikunnan määrä oli tilastollisesti merkitsevä selittäjä ($p=0,006$). Mallin perusteella fyysisesti aktiivisemmilla tutkittavilla oli suurempi käden puristusvoima (taulukko 5, malli 2).

TAULUKKO 5. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys käden puristusvoimaan

Muuttuja	Käden puristusvoima (N)						
	Malli 1		Malli 2		Malli 3		
	r	β	p-arvo	β	p-arvo	β	p-arvo
Epigeneettinen ikääntymisnopeus ^a	-0.123 (0.006)	-0.123	0.013	-0.087	0.085	-0.068	0.189
Liikunnan määrä	0.156 (0.001)			0.136	0.006	0.102	0.048
Nykyiset tupakoitsijat				-0.058	0.357	-0.071	0.259
Tupakointihistoria ^b				0.014	0.822	0.013	0.836
Painoindeksi (kg/m ²)	-0.047 (0.170)					0.005	0.929
Kroonisten sairauksien lkm.	-0.173 (0.000)					-0.139	0.007
R ² (p-arvo)		0.015 (0.013)		0.036 (0.005)		0.053 (0.001)	
F		6.246		3.794		3.798	
n		412		412		412	

^a = DunedinPACE, ^b = referenssiryhmä ”ei tupakointihistoriaa”, r = Pearsonin korrelaatio (p-arvo), β = standardoitu beta-kerroin, R²= mallin selityssaste, F= F-testin testisuure, n = tutkittavien lukumäärä. Malli 1. Vakioimaton malli. Malli 2. Vakioitu liikunnan määrällä ja tupakoinnilla. Malli 3. Vakioitu liikunnan määrällä, tupakoinnilla, painoindeksillä sekä kroonisten sairauksien lukumäärällä.

Kolmanteen malliin selittäviksi tekijöiksi lisättiin vielä tutkittavien painoindeksi sekä kroonisten sairauksien lukumäärä (taulukko 5, malli 3). Myös kolmas malli oli tilastollisesti merkitsevä (p=0,001). Mallin selityssaste pysyi 5,3 prosentissa. Kolmannen mallin perusteella epigeneettinen ikääntymisnopeus ei ollut yhteydessä käden puristusvoimaan. Mallissa tilastollisesti merkitseviä selittäjiä olivat liikunnan määrä (p=0,048) sekä kroonisten sairauksien lukumäärä (p=0,007). Mallin perusteella fyysisesti aktiivisempien käden puristusvoima oli suurempi ja niiden puristusvoima heikompi, joilla oli enemmän kroonisia sairauksia (taulukko 5, malli 3).

Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys kävelynopeuteen. Epigeneettiseen ikääntymisnopeuden ja maksimaalisen kävelynopeuden yhteyttä tarkasteltiin lineaarisella regressioanalyysillä. Ensimmäisessä mallissa selittävänä tekijänä toimi pelkästään epigeneettinen ikääntymisnopeus. Mallin perusteella epigeneettinen ikääntymisnopeus oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä maksimaaliseen kävelynopeuteen ($p=0,003$). Mallin perusteella nopeammin ikääntyneiden kävelynopeus oli hitaampaa. Mallin selityksaste oli noin 2 prosenttia (taulukko 6, malli 1). Seuraavaan malliin selittäviksi tekijöiksi lisättiin elintapatekijät: liikunnan määrä sekä tupakointistatus ja tupakointihistoria. Elintapatekijöillä vakioinnin jälkeen epigeneettinen ikääntymisnopeus säilyi tilastollisesti merkitsevänä selittäjänä ($p=0,045$) ja yhteyden suunta pysyi samana. Myös liikunnan määrä oli mallissa tilastollisesti merkitsevä selittäjä ($p<0,001$). Fyysisesti aktiivisempien kävelytestin tulos oli parempi kuin fyysisesti vähemmän aktiivisten. Viimeinen malli vakioitiin vielä painoindeksillä sekä kroonisten sairauksien lukumäärällä (taulukko 6, malli 3). Kolmannessa mallissa epigeneettinen ikääntymisnopeuden ja kävelynopeuden välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Sen sijaan mallissa tilastollisesti merkitseviä selittäjiä olivat liikunnan määrä, tupakointi ja tupakointihistoria, painoindeksi sekä kroonisten sairauksien lukumäärä. Malli oli tilastollisesti merkitsevä ja malli selitti kävelynopeuden muutoksesta 20 %. Mallin perusteella fyysisesti aktiivisempien kävelynopeus oli nopeampaa. Suurempi painoindeksi ja kroonisten sairauksien lukumäärä oli yhteydessä hitaampaan kävelynopeuteen. Nykyisten tupakoitsijoiden kävelynopeus oli myös hitaampaa kuin lopettaneiden ja ei koskaan tupakoineiden (taulukko 6, malli 3).

TAULUKKO 6. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys maksimaaliseen kävelynopeuteen

Muuttuja	Kävelynopeus (s)						
		Malli 1		Malli 2		Malli 3	
	r	β	p-arvo	β	p-arvo	β	p-arvo
Epigeneettinen ikääntymisnopeus ^a	0.147 (0.002)	0.147	0.003	0.100	0.045	0.024	0.628
Liikunnan määrä	-0.302 (0.000)			-0.283	<0.001	-0.188	<0.001
Nykyiset tupakoitsijat				0.056	0.359	0.126	0.034
Tupakointihistoria ^b				-0.117	0.052	-0.125	0.029
Painoindeksi (kg/m ²)	0.292 (0.000)					0.214	<0.001
Kroonisten sairauksien lkm.	0.304 (0.000)					0.216	<0.001
R ² (p-arvo)		0.022 (0.003)		0.109 (<0.001)		0.200 (<0.001)	
F		8.670		11.956		16.196	
n		396		396		396	

^a = DunedinPACE, ^b = referenssiryhmä ”ei tupakointihistoriaa”, r = Pearsonin korrelaatio (p-arvo), β = standardoitu beta-kerroin, R² = mallin selitysaste, F = F-testin testisuure, n = tutkittavien lukumäärä. Malli 1. Vakioimaton malli. Malli 2. Vakioitu liikunnan määrällä ja tupakoinnilla. Malli 3. Vakioitu liikunnan määrällä, tupakoinnilla, painoindeksillä ja kroonisten sairauksien lukumäärällä.

Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys TUG-testin tulokseen. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja TUG-testin tuloksen välisen yhteyden tarkastelua jatkettiin lineaarisella regressioanalyysillä (taulukko 7). Ensimmäisessä mallissa selittävänä tekijänä toimi pelkästään epigeneettinen ikääntymisnopeus, DunedinPACE. Mallin perusteella epigeneettinen ikääntymisnopeus oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä TUG-testin tulokseen (p<0,001). Epigeneettinen ikääntymisnopeus oli nopeampaa tutkittavilla, joilla TUG-testin suoritus aika oli heikompi. Seuraavaan malliin selittäviksi tekijöiksi lisättiin elintapatekijät: liikunnan määrä

sekä tupakointi. Mallin selitysaste nousi 5 prosentista 14 prosenttiin ja malli pysyi tilastollisesti erittäin merkitsevänä ($p < 0,001$). Elintapatekijöillä vakioinnin jälkeen epigeneettinen ikääntymisnopeus säilyi tilastollisesti merkitsevänä selittäjänä ($p < 0,001$) ja suunta pysyi samana. Elintapatekijöistä liikunnan määrä oli myös mallissa tilastollisesti merkitsevä selittäjä ($p < 0,001$). Toisen mallin perusteella epigeneettisten nopeammin ikääntyvien TUG-testin tulos oli heikompi ja fyysisesti aktiivisempien tulos parempi (taulukko 7, malli 2). Kolmanteen malliin selittäviksi tekijöiksi lisättiin painoindeksi sekä kroonisten sairauksien lukumäärä. Mallin selitysaste nousi 16,5 prosenttiin ja malli säilyi tilastollisesti erittäin merkitsevänä ($p < 0,001$). Myös kolmannessa mallissa epigeneettinen ikääntymisnopeus pysyi tilastollisesti merkitsevänä selittäjänä ($p = 0,008$). Epigeneettisen ikääntymisnopeuden lisäksi mallissa tilastollisesti merkitseviä selittäjiä olivat liikunnan määrä ($p < 0,001$) ja kroonisten sairauksien lukumäärä ($p = 0,007$). Kolmannen mallin perusteella TUG-testin tulos oli heikompi epigeneettisesti nopeammin ikääntyneillä ja useammista kroonisista sairauksista kärsivillä (taulukko 7, malli 3).

TAULUKKO 7. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys Timed Up and Go:n testitulokseen

Muuttuja	Timed Up and Go (s)						
	Malli 1		Malli 2		Malli 3		
	r	β	p-arvo	β	p-arvo	β	p-arvo
Epigeneettinen ikääntymisnopeus ^a	0.219 (0.000)	0.219	<0.001	0.169	<0.001	0.131	0.008
Liikunnan määrä	-0.339 (0.000)			-0.310	<0.001	-0.262	<0.001
Nykyiset tupakoitsijat				-0.006	0.917	0.027	0.653
Tupakointihistoria ^b				-0.032	0.591	-0.037	0.528
Painoindeksi (kg/m ²)	0.190 (0.000)					0.084	0.088
Kroonisten sairauksien lkm.	0.235 (0.000)					0.131	0.007
R ² (p-arvo)		0.048 (<0.001)		0.142 (<0.001)		0.165 (<0.001)	
F		20.334		16.486		13.112	
n		404		404		404	

^a = DunedinPACE, ^b = referenssiryhmä ”ei tupakointihistoriaa”, r = Pearsonin korrelaatio (p-arvo), β = standardoitu beta-kerroin, R²= mallin selitysaste, F= F-testin testisuure, n = tutkittavien lukumäärä. Malli 1. Vakioimaton malli. Malli 2. Vakioitu liikunnan määrällä ja tupakoinnilla. Malli 3. Vakioitu liikunnan määrällä, tupakoinnilla, painoindeksillä ja kroonisten sairauksien lukumäärällä.

Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys kehon rasvattomaan massa. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteyttä kehon rasvattoman massan määrään tarkasteltiin lineaarisella regressioanalyysillä (taulukko 8). Ensimmäisessä mallissa selittävänä tekijänä oli pelkästään epigeneettinen ikääntymisnopeus, DunedinPACE. Mallin perusteella epigeneettinen ikääntymisnopeus oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä kehon rasvattoman massan määrään ($\beta=0,155$, $p=0,002$). Mallin perusteella nopeampi epigeneettinen ikääntymisnopeus oli yhteydessä suurempaan kehon rasvattomaan massan määrään (taulukko 8, malli 1). Toinen malli vakioitiin elintapatekijöillä: fyysisellä aktiivisuudella sekä tupakoinnilla (taulukko 8, malli 2). Malli oli tilastollisesti merkitsevä ja mallin selitysaste nousi 2,4 prosentista 6,3

prosenttiin. Vakioinnin jälkeen epigeneettinen ikääntymisnopeuden yhteys säilyi tilastollisesti merkitseväenä ($p < 0,001$) ja saman suuntaisena ($\beta = 0,187$). Kolmanteen malliin lisättiin selittäviksi tekijöiksi vielä kroonisten sairauksien lukumäärä. Multikollineaarisuuden välttämiseksi malliin ei lisätty painoindeksiä selittäväksi tekijäksi. Mallin selitysaste nousi 6,5 prosenttiin ($p < 0,001$). Myös kolmannen mallin perusteella nopeampi epigeneettinen ikääntymisnopeus oli yhteydessä suurempaan kehon rasvattoman massan määrään ($\beta = 0,181$, $p = 0,001$). Elintapatekijöistä tupakointi oli tilastollisesti merkitsevä selittäjä vakioituissa malleissa. Nykyisillä tupakoitsijoilla oli alhaisempi kehon rasvattoman massan määrä ($\beta = -0,184$, $p = 0,003$, malli 3).

TAULUKKO 8. Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteys kehon rasvattoman massan määrään

Muuttuja	Kehon rasvaton massa (kg/m^2)						
		Malli 1		Malli 2		Malli 3	
	r	β	p-arvo	β	p-arvo	β	p-arvo
Epigeneettinen ikääntymisnopeus ^a	0.155 (0.001)	0.155	0.002	0.187	<0.001	0.181	<0.001
Liikunnan määrä	-0.078 (0.056)			-0.060	0.217	-0.051	0.316
Nykyiset tupakoitsijat				-0.188	0.002	-0.184	0.003
Tupakointihistoria ^b				-0.011	0.852	-0.011	0.856
Kroonisten sairauksien lkm.	0.094 (0.028)					0.040	0.434
R^2 (p-arvo)		0.024 (0.002)		0.063 (<0.001)		0.065 (<0.001)	
F		10.117		6.835		5.585	
n		411		411		411	

^a = DunedinPACE, r = Pearsonin korrelaatiokerroin, β = standardoitu beta-kerroin, R^2 = mallin selitysaste, F = F-testin testisuure, n = tutkittavien lukumäärä. Malli 1. Vakioimaton malli. Malli 2. Vakioitu liikunnan määrällä ja tupakoinnilla. Malli 3. Vakioitu liikunnan määrällä, tupakoinnilla, painoindeksillä ja kroonisten sairauksien lukumäärällä.

8 POHDINTA

Tämän tutkielman tarkoituksena oli selvittää, onko epigeneettinen ikääntymisnopeus yhteydessä sarkopeniaa määrittäviin tekijöihin 63–76-vuotiailla naisilla ja selittävätkö liikunnan määrä, tupakointi, painoindeksi ja kroonisten sairauksien lukumäärä mahdollista yhteyttä. Tutkielmassa sarkopeniaa määrittävät tekijät pohjautuvat EWGSOP2:n laatimiin suosituksiin ja olivat seuraavat: käden puristusvoima, kävelynopeus, TUG-testi sekä kehon rasvattoman massan määrä. Tietääkseni tämä tutkimus oli ensimmäinen, jossa tutkittiin epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteyttä sarkopeniaa määrittäviin tekijöihin käyttämällä uutta DunedinPACE-algoritmia. DunedinPACE on niin sanottu kolmannen sukupolven epigeneettinen kello, joka on kehitetty arvioimaan yksilön ikääntymisnopeutta (Belsky ym. 2022). Tutkielman tulosten perusteella uudella DunedinPACE-algoritmilla määritelty epigeneettinen ikääntymisnopeus oli yhteydessä sarkopeniaa määrittävistä tekijöistä TUG-testin tulokseen sekä kehon rasvattoman massan määrään. Epigeneettisesti nopeammin ikääntyvät suoriutuivat heikommin TUG-testissä ja alkuperäisen hypoteesin vastaisesti, nopeampi epigeneettinen ikääntymisnopeus oli yhteydessä suurempaan kehon rasvattoman massan määrään. Kiihtynyt epigeneettinen ikääntyminen ei ollut tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä alhaisempaan käden puristusvoimaan tai hitaampaan kävelynopeuteen liikunnan määrällä, tupakoinnilla, kroonisten sairauksien lukumäärällä ja painoindeksillä vakioituissa malleissa. Paremmat tulokset fyysisen toimintakyvyn testeissä näyttivät osittain selittyvän korkeammalla liikunnan määrällä sekä vähemmällä kroonisten sairauksien lukumäärällä. Epigeneettinen ikääntymisnopeus ei ollut johdonmukaisesti yhteydessä sarkopeniaa määrittäviin tekijöihin ja havaitut yhteydet olivat pääsääntöisesti heikkoja. Tutkielman tulosten perusteella epigeneettisen ikääntymisnopeuden määrittäminen uudella DunedinPACE-algoritmilla ei tarjoa lisäarvoa sarkopenian riskissä olevien henkilöiden tunnistamiseen.

Epigeneettiset kellot ovat koneoppimismalleihin perustuvia algoritmeja, jotka laskevat tietyissä DNA:n kohdissa tapahtuvien metylaatiomuutoksien perusteella arvioin yksilön epigeneettisestä iästä. Epigeneettisellä ikääntymisnopeudella tarkoitetaan näiden kellojen ennustaman iän ja kronologisen, eli kalenteri-iän välistä eroa. Epigeneettinen ikä, jota usein kutsutaan myös biologiseksi iäksi, on kiihtynyt, kun algoritmin ennustama ikä on korkeampi kuin yksilön

kalenteri-ikä (Beynon ym. 2022; Horvath & Raj 2018). Tämä tarkoittaa, että yksilö on biologiselta iältään vanhempi kuin kalenteri-ikä osoittaa. Yksilön epigeneettinen ikääntymisnopeus voi olla myös hidastunutta, jolloin yksilö on biologiselta iältään nuorempi kuin kalenteri-ikä osoittaa. Epigeneettisten kellojen mittaamaan ikääntymisnopeuden on havaittu olevan yhteydessä kuolleisuuteen ja sairastavuuteen kronologisesta iästä ja muista riskitekijöistä riippumatta. Nämä havainnot tukevat ajatusta, että epigeneettiset kellot mittaavat biologista ikääntymistä ja toimivat lupaavina ikääntymisen biomarkkereina (Gale ym. 2018). Tutkimuksissa on havaittu, että epigeneettistä ikääntymisnopeutta kiihdyttävät elintapoihin ja ympäristöön liittyvät tekijät, kuten tupakointi, ylipaino, ilmansaasteet, pitkittynyt henkinen stressi ja alhainen sosioekonominen asema (Horvath & Raj 2018). Kohtalaisen vapaa-ajan fyysisen aktiivisuuden ja terveellisen ruokavalion on sen sijaan havaittu olevan yhteydessä hitaampaan epigeneettiseen ikääntymisnopeuteen (Fiorito ym. 2021; Horvath & Raj 2018). Nämä elintapatekijät ovat myös keskeinen osa sarkopenian ennaltaehkäisyä (Cruz-Jentoft & Sayer 2019). Epigeneettisen ikääntymisnopeuden kiihtymisen on havaittu olevan yhteydessä myös haurauteen, jonka ilmiäsu on hyvin samankaltainen kuin sarkopenian (Gensous ym. 2019). Tähän mennessä on kuitenkin tehty hyvin vähän tutkimusta siitä, miten epigeneettiset tekijät ja epigeneettinen ikääntymisnopeus on yhteydessä sarkopeniaan (Fuggle ym. 2022). Luotettava biologisen ikääntymisnopeuden mittausmenetelmä voisi auttaa tunnistamaan henkilöt, jotka ovat muita suuremmassa riskissä ikääntymiseen liittyvään lihasvoiman, lihasmassan ja lihasten toimintakyvyn heikentymiseen eli sarkopeniaan. Sarkopeniaa ei usein tunnisteta riittävän ajoissa, sillä tunnistaminen perustuu pääsääntöisesti heikentyneeseen fyysiseen toimintakykyyn. Fyysinen toimintakyky heikkenee vasta, kun lihasmassa ja -voima ovat selkeästi alentuneet. Tämän vuoksi olisi tärkeää löytää keinot, joilla sarkopenia ja sarkopenian riskissä olevat yksilöt voidaan havaita jo varhaisessa vaiheessa ja aloittaa ajoissa ennaltaehkäisevät toimenpiteet, kuten vastusharjoittelu ja ravitsemusterapia (Hwang & Park 2022).

Epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteyttä sarkopeniaa määrittäviin tekijöihin on tutkittu vähän. Aikaisemmissa tutkimuksissa, joissa on tutkittu esimerkiksi kävelynopeuden ja käden puristusvoiman yhteyttä epigeneettiseen ikääntymisnopeuteen, on ikääntymisnopeus määritelty pääosin käyttämällä ensimmäisen sukupolven epigeneettisiä kelloja (esim. Marioni ym. 2015; Simpkin ym. 2017; Belsky ym. 2018; Sillanpää ym. 2018). Tulokset näissä aikaisemmissa

tutkimuksissa ovat olleet epäjohdonmukaisia ja havaitut yhteydet heikkoja (Maddock ym. 2020; Fuggle ym. 2022). Ensimmäisen sukupolven, ensisijaisesti kronologista ikää ennustavien kellojen on todettu olevan heikkoja ennustamaan ikääntymiseen liittyvää toimintakyvyn heikentymistä, koska kellojen ennustemalleihin ei ole sisällytetty kliinisiä biomarkkereita algoritmien kehitysvaiheessa. (Horvath & Raj 2018; McCrory ym. 2020; 2021). Uudempia toisen sukupolven, sairastavuutta ja kuolleisuutta ennustavia kelloja fyysiseen toimintakykyyn liittyvissä tutkimuksissaan ovat hyödyntäneet esimerkiksi Maddock ym. (2020), McCrory ym. (2021) ja Föhr ym. (2022). Maddock ym. (2020) havaitsivat PhenoAge-kellolla mitattuna, että nopeampi epigeneettinen ikääntymisnopeus oli yhteydessä alhaisempaan käden puristusvoimaan vakioimattomassa mallissa, mutta yhteys ei säilynyt, kun malliin lisättiin selittäviksi tekijöiksi elintapatekijät. Tulos tukee tämän tutkielman havaintoja. GrimAge-kellolla mitatun epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteydet puristusvoimaan ovat olleet aiemmissa tutkimuksissa epäjohdonmukaisia. Maddock ym. (2020) raportoi kiihtyneen ikääntymisen olevan yhteydessä puristusvoiman heikentymiseen 13 vuoden pitkäikäisyyden seurauksena, mutta McCrory ym. (2021) eivät havainneet yhteyttä poikkileikkaustutkimuksessaan. Sen sijaan he havaitsivat kiihtyneen epigeneettisen ikääntymisnopeuden olevan yhteydessä hitaampaan kävelynopeuteen. Hiljattain julkaistussa tutkimuksessa Föhr ym. (2022) käyttivät myös uuden sukupolven GrimAge- ja PhenoAge -epigeneettisiä kelloja tutkiessaan epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteyttä fyysiseen toimintakykyyn. Tutkimuksessaan heillä oli käytössä sama aineisto kuin tässä pro gradu -tutkielmassa. Alkumittausten osalta kiihtynyt epigeneettinen ikääntymisnopeus GrimAge-kellolla mitattuna oli yhteydessä hitaampaan TUG-testin tulokseen, mutta ei maksimaaliseen kävelynopeuteen tai käden puristusvoimaan. Nämä tulokset ovat yhteneväiset tämän tutkielman tulosten kanssa. Pitkäikäisyyden osalta Föhr ym. (2022) havaitsivat kiihtyneen epigeneettisen ikääntymisnopeuden GrimAge-kellolla mitattuna olevan yhteydessä fyysisen suorituskyvyn heikentymiseen TUG-testissä, maksimaalisessa kävelynopeustestissä ja 6 minuutin kävelytestissä. Kiihtynyt epigeneettinen ikääntymisnopeus, oli myös yhteydessä alentuneeseen nilkan ojennusvoimaan ja polvenojennusvoimaan seurantamittauksissa. Käden puristusvoiman osalta tutkimuksessa ei havaittu vastaavia yhteyksiä. PhenoAge -kellon tai ensimmäisen sukupolven Horvathin ja Hannumin kellojen osalta ei havaittu yhteyksiä fyysisen toimintakyvyn ja epigeneettisen ikääntymisnopeuden välillä (Föhr ym. 2022). Tässä pro gradu -tutkielmassa ei kuitenkaan suoritettu pitkäikäisyyden analyysiä. Kaiken kaikkiaan aikaisempia

tutkimuksia epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteydestä fyysiseen toimintakykyyn on ollut vähän, eikä näiden perusteella voida muodostaa vahvoja johtopäätöksiä. Uudemmissa toisen sukupolven kelloilla suoritetuissa tutkimuksissa on kuitenkin havaittu vahvempia yhteyksiä kuin ensimmäisen sukupolven kelloilla.

Sarkopeniaa määrittävistä tekijöistä lihasmassan yhteyttä epigeneettiseen ikääntymisnopeuteen on tutkittu vähiten. Sillanpää ym. (2018) havaitsi, että kiihtynyt epigeneettinen ikääntymisnopeus oli yhteydessä suurempaan kehon rasvattoman massan määrään, aivan kuten tämän tutkielman tuloksissa. Tutkimuksessa epigeneettinen ikääntymisnopeus arvioitiin Horvathin kellolla ja kehon koostumusanalyysi suoritettiin bioimpedanssimittauksella (Sillanpää ym. 2018). Vuonna 2021 julkaistussa tutkimuksessa Sillanpää ym. (2021) tutkivat myös epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteyttä kehonkoostumukseen osana tutkimustaan. Kehonkoostumus analysoitiin DXA-laitteella ja epigeneettinen ikääntymisnopeus arvioitiin käyttämällä neljää eri epigeneettistä kelloa (Horvath, Hannum, PhenoAge ja GrimAge). Tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä kehon rasvattoman massan ja epigeneettisen ikääntymisnopeuden välillä (Sillanpää ym. 2021). Havaintojen epä johdonmukaisuutta saattaa osittain selittää poikkeavuudet tutkimusmenetelmissä, kuten käytetyssä kehonkoostumusanalyysissä ja epigeneettisissä kellossa tutkimusten välillä. Luotettavat kehonkoostumusmittaukset edellyttävät myös laboratorio-olosuhteita, ja luultavasti tästä johtuen aikaisempien tutkimusten aineistot ovat olleet melko pieniä ja mahdollisesti valikoituneita hyväkuntoisiin ikääntyviin. Aikaisemmissa tutkimuksissa on havaittu suuremman kehon painoindeksin olevan yhteydessä kiihtyneeseen epigeneettiseen ikääntymisnopeuteen (Levine ym. 2018; Lu ym. 2019a; Nevalainen ym. 2017). Tässä tutkielmassa tutkittavien keskimääräinen painoindeksi oli 27.9 kg, joka viittaa ylipainoon ja lievään lihavuuteen (Zierle-Ghosh & Jan 2022). Tutkittavien keskimääräinen vyötärönympäryys oli 86,9 cm, joka viittaa myös lievään vyötärölihavuuteen ja kohonneeseen metabolisten komplikaatioiden riskiin (WHO 2011).

Näistä edellä kuvatuista tutkimuksista poiketen tässä pro gradu -tutkielmassa epigeneettisen ikääntymisnopeuden määrittelyyn käytettiin uutta DunedinPACE-algoritmia (Belsky ym. 2022). Aikaisemmin julkaistut kellot ovat ensisijaisesti kehitetty arvioimaan sitä kuinka vanha yksilö on biologiselta iältään, ja ne voivat myös ennustaa yksilön riskiä sairastua ja kuolla.

DunedinPACE on kehitetty arvioimaan suoraan sitä, kuinka nopeasti yksilö ikääntyy (Belsky ym. 2022; Kankaanpää ym. 2022b). DunedinPACE:n algoritmi perustuu elinjärjestelmän fysiologisten ominaisuuksien heikentymiseen 20 vuoden seurantamittausten pohjalta ja saattaa siksi olla aiempia kelloja herkempi havaitsemaan tekijöitä, jotka kiihdyttävät fysiologista ikääntymistä. DunedinPACE:a vanhemmat kellot pohjautuvat myös poikkileikkausdataan, joissa DNA-näytteet on kerätty hyvin eri-ikäisiltä tutkittavilta. Tämän kaltaiseen aineistoon kertyy helposti niin sanottua kohinaa, ei haluttua informaatiota, esimerkiksi kohorttivaikutusten myötä. DunedinPACE sen sijaan pohjautuu pitkittäisasetelmaan, jossa DNA-näytteet on kerätty ryhmältä kronologisesti samanikäisiä henkilöitä neljänä eri ajankohtana, kattaen seurantatiedot ikävuosilta 26, 32, 38 ja 45 (Belsky ym. 2022). Tämänkaltaisen tiedonkeruu kuitenkin rajoittaa usein aineiston kokoa. DunedinPACE:n algoritmin kehittämiseen käytetyt tiedot pohjautuvatkin melko pieneen määrään samasta maasta olevia tutkittavia. Seurantamittaukset ovat myös toteutettu tutkittavien ollessa vielä melko nuoria aikuisia, viimeisimmät heidän ollessa 45-vuotiaita ja tämä on saattanut rajoittaa havaintoja biologisista ikääntymismuutoksista. Tämän tutkielman tutkittavat olivat keski-ikäiltään noin 69-vuotiaita, joten on mahdollista, että algoritmi ei toimi tarkasti vielä tämän ikäisillä. DunedinPACE on julkaistu vuonna 2022, eikä sitä ole vielä käytetty kuin muutamassa vertaisarvioidussa tutkimuksessa. Menetelmä vaikuttaa lupaavalta, mutta sen osalta tarvitaan lisää validoivia tutkimuksia riippumattomilla aineistoilla. Tässä tutkielmassa DunedinPACE:lla arvioidun epigeneettisen ikääntymisnopeuden ja sarkopeniaa määrittävien tekijöiden väliset yhteydet eivät olleet johdonmukaisia tai erityisen vahvoja. Tutkittavien vähäinen määrä, heterogeenisuus, hyvä terveydentila ja elintavat ja keskimääräisesti hidastunut epigeneettinen ikääntymisnopeus voivat selittää saatuja tuloksia.

On myös huomioitavaa, että koko ikääntymisen epigenetiikan tutkimusalue on vielä melko tuore ja hyvin nopeasti kehittyvä (Raj & Horvath 2020b). Epigeneettisten kellojen tutkimusalalla tapahtuva innovaatiovauhti on lupaavaa, mutta silti on olemassa useita perustuvaa laatua olevia kysymyksiä, joihin ei ole löydetty vastausta. Vielä ei tiedetä esimerkiksi ovatko DNA:n metylaatioissa tapahtuvat muutokset ikääntymisen syy vai seuraus (Li ym. 2022; Raj & Horvath 2020a; Rutledge ym. 2022).

Tutkielman heikkoudet ja vahvuudet. Tutkielman heikkoutena voidaan pitää sarkopeniaa määrittävien tekijöiden arvioimiseen käytettyjä analyysimenetelmiä. Kehon koostumuksen analysointi suoritettiin tutkielman aineistossa bioimpedanssimittauksella, jonka tarkkuudessa ja luotettavuudessa on puutteita (Tagliafico ym. 2022). Myös EWGSOP2:n laatimissa suosituksissa bioimpedanssimittausta ei suositella käytettäväksi sarkopenian arvioimiseen tieteellisissä tutkimuskäytänteissä (Cruz-Jentoft ym. 2019). Bioimpedanssimittaus saattaa yliarvioida lihasmassan määrää noin kahden kilogramman verran, kun tuloksia verrataan esimerkiksi ”kultaisena standardina” pidettyyn kaksiennergiaisella röntgenabsorptiometrialla tehtyihin mittauksiin (Lee ym. 2018). Koska bioimpedanssianalyysi perustuu kudosten johtavuuden mittaukseen, vaikuttaa sen tuottamiin mittaustuloksien tarkkuuteen esimerkiksi tutkittavien nesteytystila. Tässä tutkielmassa käytetyssä aineistossa kehonkoostumuksen analysointi pyrittiin vakioimaan mahdollisimman tarkasti. Tutkittavia ohjeistettiin ennen mittauksia esimerkiksi välttämään liikuntaa (12 tuntia ennen), saunomista ja alkoholin nauttimista (24 tuntia) ennen mittauksia (Ortega-Alonso ym. 2008). Vaikka bioimpedanssimittaus ei ole suositeltavin menetelmä lihasmassan arviointiin tieteellisissä tutkimuksissa, sitä voidaan kuitenkin hyödyntää kliinisessä tutkimuksessa, jos kalliimpia, monimutkaisempia ja tarkempia menetelmiä, kuten DXA:aa tai tietokonetomografiaa, ei ole saatavilla (Chen ym. 2020; Cruz-Jentoft ym. 2019). Kliinisissä tutkimuskäytänteissä bioimpedanssin käyttöä puoltavat monet käytännölliset tekijät, kuten menetelmän nopeus, saatavuus ja kustannustehokkuus (Ackermans ym. 2022). Tutkielman aineistossa bioimpedanssimittauksesta oli saatavilla tiedot tutkittavien kokonaisrasvamassasta, kehon nesteistä ja kehon rasvattomasta massasta, joka koostuu lihamassan lisäksi sisäelinten ja luiden massasta. Asiantuntijaryhmien suosituksissa asetetut raja-arvot lihasmassalle pohjautuvat tyypillisesti lihasmassaindekseihin, jotka ovat laskettu jakamalla raajojen lihasmassa pituuden neliöllä (kg/m^2) (Cruz-Jentoft ym. 2019). Koska aineistossa ei ollut saatavilla suositusten mukaisia tietoja, ei aineiston tuloksia kehon rasvattomasta massasta voitu peilata suositusten raja-arvoihin. On kuitenkin huomioitava, että myös edistyneemmät kehonkoostumuksen ja lihasmassan analysointiin käytettävät menetelmät ovat puutteellisia. Aiheellista on myös pohtia sitä, milloin lihasmassan arviointi on oleellista yksilön terveyden ja toimintakyvyn kannalta. Alhaisen käden puristusvoiman ja hitaan kävelynopeuden on osoitettu olevan vahvemmin yhteydessä terveyshaittoihin ja kuolleisuuteen kuin esimerkiksi DXA:lla arvioidun kehon rasvattoman massan määrän (Cawthon ym. 2020). Esimerkiksi SDOC:n asiantuntijaryhmän

toteaa omissa sarkopenian diagnosointisuosituksissa, että DXA:lla määritelty rasvattoman massan määrä ei ole hyvä terveyshaittoja ennustava tekijä ikääntyneillä (Bhasin ym. 2020; Cawthon ym. 2020).

Tässä tutkielmassa käytetty kävelynopeustesti ei sovellu sarkopenian arvioimiseen asiantuntijaryhmien suositusten mukaisesti. Kävelynopeuden arvioinnissa käytettiin maksimaalista kävelynopeustestiä, kun eri asiantuntijaryhmien suosituksissa kävelynopeuden raja-arvot pohjautuvat tavanomaiseen kävelynopeuteen (taulukko 2). Kuitenkin Bohannon ym. (1997) havaitsivat, että ikääntymisen myötä maksimaalinen kävelynopeus laskee nopeammin kuin tavanomainen kävelynopeus. Tämä huomioiden, maksimaalisen kävelynopeuden mittaaminen saattaa olla sensitiivisempi menetelmä arvioidessa toimintakyvyn heikentymistä hyväkuntoisilla ikääntyneillä, kuten tämän tutkielman tutkittavilla. Maksimaaliselle kävelynopeudelle ei löydy kuitenkaan sarkopenian määrittämiseksi raja-arvoja. Tämän tutkielman aineistossa käytettyjen analyysimenetelmien pohjalta sarkopenisten tutkittavien määrittäminen noudattaen asiantuntijalausuntoja ei ollut mahdollista.

Tutkielmassa valideja testimenetelmiä sarkopenian määrittämiseen olivat käden puristusvoimatesti ja Timed Up and Go -testi. Käden puristusvoimatesti on hyvin yleisesti käytössä oleva ja luotettavaksi todettu lihasvoiman arviointimenetelmä etenkin ikääntyneillä henkilöillä. Käden puristusvoima on todettu kuvaavan hyvin yleistä, koko kehon lihasvoiman tasoa, ennustavan vahvasti ikääntymiseen liittyviä terveysvaikutuksia ja olevan hyödyllinen yleisestä terveydentilaa kuvaava tekijä (Benton ym. 2022; Lee 2021b). Käden puristusvoiman on todettu ennustavan luotettavasti toimintakyvyn heikentymistä, sairastavuutta ja kuolleisuutta korkeassa iässä (Bohannon 2019; Herranen ym. 2022). Käden puristusvoiman mittaaminen on yksi ensimmäisistä suositettavista kliinisistä toimenpiteistä, kun tutkittavalla epäillään sarkopeniaa (Cruz-Jentoft ym. 2019). Käden puristusvoimaa on esitetty myös yhdeksi ikääntymisen biomarkkereista (Bohannon ym. 2019). TUG-testi on laajasti käytössä oleva, yksinkertainen toiminnallista liikkumiskykyä, tasapainoa ja alaraajojen toimintaa arvioiva testi (Herman ym. 2011). TUG-testiä suositellaan käytettäväksi etenkin arvioidessa sarkopenian vakavuutta (Cruz-Jentoft & Sayer 2019). EWGSOP2:n laatimien raja-arvoja noudattaen alkumittausten tulosten perusteella tutkittavista sarkopenian kriteerit täytyivät käden puristusvoimatuloksen osalta 120 tutkittavalla 413:sta tutkittavasta (29,06 %). TUG-testin

osalta sarkopenian kriteerit täyttyivät vain kahdella tutkittavalla 405:stä testin suorittaneesta (0,49 %). Nämä tulokset viittaavat myös siihen, että tutkittavat ovat olleet fyysiseltä toimintakyvyltään melko hyväkuntoisia.

Tutkittavien fyysisen aktiivisuus määriteltiin kyselylomakkeiden vastausten perusteella. Koska fyysisen aktiivisuuden määrittäminen perustuu tutkittavien omiin, subjektiivisiin kokemuksiin eivät tiedot ole välttämättä niin luotettavat kuin objektiivisesti mitattuna (Prince ym. 2008). On myös huomioitava, että vaikka objektiiviset mittarit saattavat poistaa muisti- ja vastausharhaa, niin myös näihin menetelmiin liittyy puutteita tarkkuudessa ja luotettavuudessa. Tutkittavista 59 (14,3 %) ilmoitti harrastavan hiukan liikuntaa ja 20 (4,8 %) tutkittavaa ilmoitti, ettei harrasta liikuntaa ollenkaan. Suurin osa tutkittavista (235 tutkittavaa, 56,9 %) ilmoitti harrastavan liikuntaa kohtalaisesti eli olivat keskimäärin melko aktiivisia. Liikuntaa harrastamalla voidaan ylläpitää lihasvoimaa ja lihasten toimintakykyä hyvin korkeassakin iässä ja ehkäistä näin sarkopenian muodostumista. Valikoitunut kohdejoukko on voinut vähentää sarkopenisten tutkittavien lukumäärää ja selittää perusväestöä parempia tuloksia toimintakykytesteissä.

Tutkielman tulosten yleistettävyyden osalta on lisäksi huomioitava, että kaikki tutkittavat olivat sukupuoleltaan naisia ja että tutkittavien ikäjakauma oli melko kapea. Naiset elävät pääsääntöisesti pidempään kuin miehet ja samoin miehillä epigeneettinen ikääntymisnopeus on suurempaa kuin naisilla (Kankaanpää ym. 2022a). Paradoksaalisesti kuitenkin naiset ovat hauraampia ja terveydentilaltaan heikommassa kunnossa korkeassa iässä, kun taas miehet suoriutuvat paremmin fyysisten toimintakyvyn testeistä (Hägg & Jylhävä 2021). Lisäksi useat ikään liittyvät sairaudet osoittavat selkeitä sukupuolikohtaisia eroja, mutta sarkopenian osalta nämä tulokset eivät ole olleet yhdenmukaisia (Hägg & Jylhävä 2021; Petermann-Rocha ym. 2022). Tässä tutkielmassa tutkittavien epigeneettinen ikääntymisnopeus oli keskimäärin hidastunut, joka voi selittyä ainakin osittain tutkittavien terveellisillä elintavoilla, kuten kohtalaisella fyysisellä aktiivisuudella ja vähäisellä tupakoinnilla. Tutkielman tutkittavat olivat melko hyväkuntoisia, ja myös halukkaita osallistumaan ja matkustamaan päivän kestoisiin laboratoriotutkimuksiin eri puolelta Suomea. Nämä seikat huomioituna, on aineiston keruussa mahdollisesti voinut tapahtua valikoitumisharhaa (Föhr ym. 2022). Tämän tutkielman poikkileikkausasetelmaa voidaan pitää myös heikkoutena, sillä tämä asetelma ei mahdollista

vankkojen johtopäätösten tekemistä epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteydestä sarkopeniaa määrittäviin tekijöihin.

Tutkielman eettisyys. Tutkielmassa hyödynnetyistä, valmiista ja aikaisemmin kerätystä FITSA-aineistosta käsiteltiin tässä tutkielmassa vain tutkimuskysymykseen oleellisia tietoja. Alkuperäisestä aineistosta tiedot luovutettiin opiskelijalle tutkielmaohjaajan toimesta, eikä opiskelijalla ole ollut vapaata pääsyä aineiston tietoihin. Opiskelijan käsittelemät tiedot tutkittavista ovat anonymiteetin suojaamia, eikä opiskelijalla ole täten ollut tietoa tutkittavien tarkemmista henkilötiedoista. Aineiston käytöstä opiskelija on allekirjoittanut erillisen aineistosopimuksen, joka sisältää tarkemmat käyttöohjeet aineiston osalta. Aineisto on käytettävissä opiskelijalla vain ennalta määritellyn ajan.

Alkuperäisen FITSA-tutkimuksen ja tutkimusaineiston keräämiseen sekä käsittelyyn liittyviä eettisiä kysymyksiä on käsitelty Keski-Suomen sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan toimesta, ja tutkimusprotokolla on saanut heidän hyväksyntänsä (Tiainen ym. 2004; Kaprio 2006; Kaprio ym. 2019). FITSA-tutkimuksen aineistonkeruussa on noudatettu eettisiä sääntöjä ja tutkimus on toteutettu hyviä tieteellisiä käytäntöjä noudattaen. Tutkittavat ovat olleet tietoisia tutkimuksen tarkoituksesta ja ovat antaneet tietoisesti suostumuksensa osallistumisestaan tutkimukseen. Tutkittavilla on ollut mahdollisuus jättäytyä tutkimuksesta pois niin halutessaan (Tiainen ym. 2004; Kaprio 2006).

Tutkielman johtopäätökset. Tässä tutkielmassa havaittiin, että epigeneettinen ikääntymisnopeus oli yhteydessä sarkopeniaa määrittävistä tekijöistä TUG-testin tulokseen sekä kehon rasvattoman massan määrään, mutta ei käden puristusvoimaan tai kävelynopeuteen. Nopeammin ikääntyvien TUG-testin tulos oli heikompi ja kehon rasvattoman massan määrä suurempi, joka oli alkuperäisen hypoteesin kannalta päinvastainen. Vaikka nämä havaitut yhteydet olivat tilastollisesti merkitseviä, niin ne eivät olleet erityisen vahvoja ja epigeneettisen ikääntymisnopeuden selitysaste jäi hyvin alhaiseksi. Epigeneettinen ikääntymisnopeus selitti vain 2 prosenttia kehon rasvattoman massan määrän vaihtelusta ja 5 prosenttia TUG-testituloksen vaihtelusta. Suurempi liikunnan määrä sen sijaan selitti vahvemmin parempia tuloksia käden puristusvoiman, TUG-testin ja kävelynopeuden osalta. Nämä tulokset antavat

lisävahvistusta fyysisen aktiivisuuden positiivisesta vaikutuksesta sarkopenian ennaltaehkäisyssä.

Kokonaisuudessaan tutkimus epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteydestä sarkopeniaa määrittäviin tekijöihin on ollut vielä hyvin vähäistä ja tulokset ovat olleet epäjohdonmukaisia. Tämä oli tietääkseni ensimmäinen tutkimus, jossa epigeneettisen ikääntymisnopeuden yhteyttä tarkasteltiin sarkopenian määrittäviin tekijöihin käyttämällä uutta DunedinPACE-algoritmia. Tutkielman tulosten perusteella algoritmin hyödyntäminen ei tuota lisäarvoa arvioidessa sarkopenian riskissä olevia henkilöitä. Aiheesta tarvitaan kuitenkin lisää tutkimusta pitkittäisasetelmilla, suuremmilla otoskooilla sekä elintavoiltaan ja terveydentilaltaan heterogeenisemmilla tutkimusjoukoilla. Huolellisesti toteutettujen seurantatutkimusten avulla voidaan saada selkeämpiä vastauksia sille, liittyvätkö epigeneettisessä ikääntymisnopeudessa tapahtuvat muutokset myös lihasmassan, -voiman ja toimintakyvyn muutoksiin.

LÄHTEET

- Achison, M., Adamson, S., Akpan, A., Aspray, T., Avenell, A., Band, M. M., Bashir, T., Burton, L. A., Cvoro, V., Donnan, P. T., Duncan, G. W., George, J., Gordon, A. L., Gregson, C. L., Hapca, A., Henderson, E., Hume, C., Jackson, T. A., Kemp, P., ... Witham, M. D. (2022). Effect of perindopril or leucine on physical performance in older people with sarcopenia: the LACE randomized controlled trial. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13(2), 858. <https://doi.org/10.1002/JCSM.12934>
- Ackermans, L. L. G. C., Rabou, J., Basrai, M., Schweinlin, A., Bischoff, S. C., Cussenot, O., Cancel-Tassin, G., Renken, R. J., Gómez, E., Sánchez-González, P., Rainoldi, A., Boccia, G., Reisinger, K. W., ten Bosch, J. A., & Blokhuis, T. J. (2022). Screening, diagnosis and monitoring of sarcopenia: When to use which tool? *Clinical Nutrition ESPEN*, 48, 36–44. <https://doi.org/10.1016/J.CLNESP.2022.01.027/ATTACHMENT/CCC10546-D204-401C-95E9-DB65C6A8EEA9/MMC1.DOCX>
- Ahmed, A. S. I., Sheng, M. H., Wasnik, S., Baylink, D. J., & Lau, K.-H. W. (2017). Effect of aging on stem cells. *World Journal of Experimental Medicine*, 7(1), 1–10. <https://doi.org/10.5493/wjem.v7.i1.1>
- Alodhayani, A. A. (2021). Sex-specific differences in the prevalence of sarcopenia among pre-frail community-dwelling older adults in Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28(7), 4005–4009. <https://doi.org/10.1016/J.SJBS.2021.04.010>
- Álvarez-Bustos, A., Carnicero-Carreño, J. A., Davies, B., Garcia-Garcia, F. J., Rodríguez-Artalejo, F., Rodríguez-Mañas, L., & Alonso-Bouzón, C. (2022). Role of sarcopenia in the frailty transitions in older adults: a population-based cohort study. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. <https://doi.org/10.1002/JCSM.13055>
- An, S., Ahn, C., Moon, S., Sim, E. J., & Park, S. K. (2022). Individualized Biological Age as a Predictor of Disease: Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES) Cohort. *Journal of Personalized Medicine*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/JPM12030505/S1>
- Angarola, B. L., & Anczuków, O. (2021). Splicing alterations in healthy aging and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews. RNA*, 12(4), e1643. <https://doi.org/10.1002/WRNA.1643>

- Anker, S. D., Morley, J. E., & von Haehling, S. (2016). Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 7(5), 512–514. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12147>
- Antoun, E., Garratt, E. S., Taddei, A., Burton, M. A., Barton, S. J., Titcombe, P., Westbury, L. D., Baczynska, A., Migliavacca, E., Feige, J. N., Sydall, H. E., Dennison, E., Dodds, R., Roberts, H. C., Richardson, P., Sayer, A. A., Shaw, S., Cooper, C., Holbrook, J. D., ... Lillycrop, K. A. (2022). Epigenome-wide association study of sarcopenia: findings from the Hertfordshire Sarcopenia Study (HSS). *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13(1), 240. <https://doi.org/10.1002/JCSM.12876>
- Aragon, A. A., Tipton, K. D., & Schoenfeld, B. J. (2022). Age-related muscle anabolic resistance: inevitable or preventable? *Nutrition Reviews*. <https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUAC062>
- Ardeljan, A. D., & Hurezeanu, R. (2022). Sarcopenia. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560813/>
- Arimondo, P. B., Barberousse, A., & Pontarotti, G. (2019). The Many Faces of EpigeneticsOxford, December 2017. *Epigenetics*, 14(6), 623. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1595298>
- Ashapkin, V. v, Kutueva, L. I., & Vanyushin, B. F. (2017). Aging as an Epigenetic Phenomenon. *Current Genomics*, 18(5), 385–407. <https://doi.org/10.2174/1389202918666170412112130>
- Atherton, P. J., & Smith, K. (2012). Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise. *The Journal of Physiology*, 590(Pt 5), 1049. <https://doi.org/10.1113/JPHYSIOL.2011.225003>
- Atkinson, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., Hoth, D. F., Oates, J. A., Peck, C. C., Schooley, R. T., Spilker, B. A., Woodcock, J., & Zeger, S. L. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(3), 89–95. <https://doi.org/10.1067/MCP.2001.113989>
- Aunan, J. R., Watson, M. M., Hagland, H. R., & Søreide, K. (2016). Molecular and biological hallmarks of ageing. *British Journal of Surgery*, 103(2), e29–e46. <https://doi.org/10.1002/bjs.10053>

- Aversa, Z., Zhang, X., Fielding, R. A., Lanza, I., & LeBrasseur, N. K. (2019). The clinical impact and biological mechanisms of skeletal muscle aging. *Bone*, *127*, 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.05.021>
- Badal, V. D., Vaccariello, E. D., Murray, E. R., Yu, K. E., Knight, R., Jeste, D. v., & Nguyen, T. T. (2020). The Gut Microbiome, Aging, and Longevity: A Systematic Review. *Nutrients*, *12*(12), 1–25. <https://doi.org/10.3390/NU12123759>
- Bahat, G., Erdoğan, T., & İlhan, B. (2022). SARC-F and other screening tests for sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *25*(1), 37–42. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000801>
- Bai, G. H., Tsai, M. C., Tsai, H. W., Chang, C. C., & Hou, W. H. (2022). Effects of branched-chain amino acid-rich supplementation on EWGSOP2 criteria for sarcopenia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nutrition*, *61*(2), 637–651. <https://doi.org/10.1007/S00394-021-02710-0>
- Bai, X. (2018). Biomarkers of Aging. Teoksessa Z. Wang (Toim.), *Aging and Aging-Related Diseases: Mechanisms and Interventions* (ss. 217–234). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1117-8_14
- Barbé-Tuana, F., Funchal, G., Schmitz, C. R. R., Maurmann, R. M., & Bauer, M. E. (2020). The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Seminars in Immunopathology 2020 42:5*, *42*(5), 545–557. <https://doi.org/10.1007/S00281-020-00806-Z>
- Barbosa, M. C., Grosso, R. A., & Fader, C. M. (2018). Hallmarks of Aging: An Autophagic Perspective. *Frontiers in Endocrinology*, *9*(JAN). <https://doi.org/10.3389/FENDO.2018.00790>
- Bauer, J., Biolo, G., Cederholm, T., Cesari, M., Cruz-Jentoft, A. J., Morley, J. E., Phillips, S., Sieber, C., Stehle, P., Teta, D., Visvanathan, R., Volpi, E., & Boirie, Y. (2013). Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *Journal of the American Medical Directors Association*, *14*(8), 542–559. <https://doi.org/10.1016/J.JAMDA.2013.05.021>
- Bauer, J., Morley, J. E., Schols, A. M. W. J., Ferrucci, L., Cruz-Jentoft, A. J., Dent, E., Baracos, V. E., Crawford, J. A., Doehner, W., Heymsfield, S. B., Jatoi, A., Kalantar-Zadeh, K., Lainscak, M., Landi, F., Laviano, A., Mancuso, M., Muscaritoli, M., Prado, C. M.,

- Strasser, F., Anker, S. D. (2019). Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 10(5), 956. <https://doi.org/10.1002/JCSM.12483>
- Beaudart, C., Biver, E., Reginster, J. Y., Rizzoli, R., Rolland, Y., Bautmans, I., Petermans, J., Gillain, S., Buckinx, F., Dardenne, N., & Bruyère, O. (2017c). Validation of the SarQoL®, a specific health-related quality of life questionnaire for Sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 8(2), 238. <https://doi.org/10.1002/JCSM.12149>
- Beaudart, C., Reginster, J. Y., Geerinck, A., Locquet, M., & Bruyère, O. (2017b). Current review of the SarQoL®: a health-related quality of life questionnaire specific to sarcopenia. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 17(4), 335–341. https://doi.org/10.1080/14737167.2017.1360768/SUPPL_FILE/IERP_A_1360768_SM1669.PDF
- Beaudart, C., Rizzoli, R., Bruyère, O., Reginster, J. Y., & Biver, E. (2014). Sarcopenia: burden and challenges for public health. *Archives of Public Health*, 72(1). <https://doi.org/10.1186/2049-3258-72-45>
- Beaudart, C., Zaaria, M., Pasleau, F., Reginster, J. Y., & Bruyère, O. (2017a). Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 12(1), 169548. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0169548>
- Beckwée, D., Delaere, A., Aelbrecht, S., Baert, V., Beaudart, C., Bruyere, O., de Saint-Hubert, M., Bautmans, I., & (BSGG), S. G. D. G. of the B. S. of G. and G. (2019). Exercise Interventions for the Prevention and Treatment of Sarcopenia. A Systematic Umbrella Review. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 23(6), 494–502. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1196-8>
- Beeri, M. S., Leugrants, S. E., Delbono, O., Bennett, D. A., & Buchman, A. S. (2021). Sarcopenia is associated with incident Alzheimer’s dementia, mild cognitive impairment, and cognitive decline. *Journal of the American Geriatrics Society*, 69(7), 1826–1835. <https://doi.org/10.1111/JGS.17206>
- Bektas, A., Schurman, S. H., Sen, R., & Ferrucci, L. (2018). Aging, Inflammation and the Environment. *Experimental Gerontology*, 105, 10. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2017.12.015>

- 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., ... Rakyan, V. K. (2019). DNA methylation aging clocks: challenges and recommendations. *Genome Biology*, *20*(1), 249. <https://doi.org/10.1186/s13059-019-1824-y>
- Bell, J. T., Tsai, P. C., Yang, T. P., Pidsley, R., Nisbet, J., Glass, D., Mangino, M., Zhai, G., Zhang, F., Valdes, A., Shin, S. Y., Dempster, E. L., Murray, R. M., Grundberg, E., Hedman, A. K., Nica, A., Small, K. S., Dermitzakis, E. T., McCarthy, M. I., ... Deloukas, P. (2012). Epigenome-wide scans identify differentially methylated regions for age and age-related phenotypes in a healthy ageing population. *PLoS Genetics*, *8*(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PGEN.1002629>
- Belsky, D. W., Caspi, A., Arseneault, L., Baccarelli, A., Corcoran, D., Gao, X., Hannon, E., Harrington, H. L., Rasmussen, L. J. H., Houts, R., Huffman, K., Kraus, W. E., Kwon, D., Mill, J., Pieper, C. F., Prinz, J., Poulton, R., Schwartz, J., Sugden, K., ... Moffitt, T. E. (2020). Quantification of the pace of biological aging in humans through a blood test, the DunedinPoAm DNA methylation algorithm. *ELife*, *9*, 1–56. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.54870>
- Belsky, D. W., Caspi, A., Corcoran, D. L., Sugden, K., Poulton, R., Arseneault, L., Baccarelli, A., Chamarti, K., Gao, X., Hannon, E., Harrington, H. L., Houts, R., Kothari, M., Kwon, D., Mill, J., Schwartz, J., Vokonas, P., Wang, C., Williams, B., & Moffitt, T. E. (2022). DunedinPACE, a DNA methylation biomarker of the pace of aging. *ELife*, *11*. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.73420>
- 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 States of America*, *112*(30), E4104–E4110. <https://doi.org/10.1073/pnas.1506264112>
- 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. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWX346>
- Benayoun, B. A., Pollina, E. A., & Brunet, A. (2015). Epigenetic regulation of ageing: linking environmental inputs to genomic stability. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 16(10), 593. <https://doi.org/10.1038/NRM4048>
- Benton, M. J., Spicher, J. M., & Silva-Smith, A. L. (2022). Validity and reliability of handgrip dynamometry in older adults: A comparison of two widely used dynamometers. *PLOS ONE*, 17(6), e0270132. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0270132>
- Bergsma, T., & Rogaeva, E. (2020). DNA Methylation Clocks and Their Predictive Capacity for Aging Phenotypes and Healthspan. *Neuroscience Insights*, 15, 2633105520942221–2633105520942221. <https://doi.org/10.1177/2633105520942221>
- Beynon, R. A., Ingle, S. M., Langdon, R., May, M., Ness, A., Martin, R. M., Suderman, M., Ingarfield, K., Marioni, R. E., McCartney, D. L., Waterboer, T., Pawlita, M., Relton, C., Smith, G. D., & Richmond, R. C. (2022). Epigenetic biomarkers of ageing are predictive of mortality risk in a longitudinal clinical cohort of individuals diagnosed with oropharyngeal cancer. *Clinical Epigenetics*, 14(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/S13148-021-01220-4/TABLES/4>
- Bhadra, M., Howell, P., Dutta, S., Heintz, C., & Mair, W. B. (2019). Alternative splicing in aging and longevity. *Human Genetics*, 139(3), 357–369. <https://doi.org/10.1007/S00439-019-02094-6>
- Bhasin, S., Travison, T. G., Manini, T. M., Patel, S., Pencina, K. M., Fielding, R. A., Magaziner, J. M., Newman, A. B., Kiel, D. P., Cooper, C., Guralnik, J. M., Cauley, J. A., Arai, H., Clark, B. C., Landi, F., Schaap, L. A., Pereira, S. L., Rooks, D., Woo, J., ... Cawthon, P. M. (2020). Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(7), 1410–1418. <https://doi.org/10.1111/JGS.16372>
- Bilski, J., Pierzchalski, P., Szczepanik, M., Bonior, J., & Zoladz, J. A. (2022). Multifactorial Mechanism of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity. Role of Physical Exercise, Microbiota and Myokines. *Cells*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/CELLS11010160>
- Bird, J. K., Troesch, B., Warnke, I., & Calder, P. C. (2021). The effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on muscle mass and function in sarcopenia: A scoping

- systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, 46, 73–86.
<https://doi.org/10.1016/J.CLNESP.2021.10.011>
- 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), 14821.
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0014821>
- Bohannon, R. W. (2019). Grip Strength: An Indispensable Biomarker For Older Adults. *Clinical Interventions in Aging*, 14, 1681. <https://doi.org/10.2147/CIA.S194543>
- Booth, L. N., & Brunet, A. (2016). The Aging Epigenome. *Molecular Cell*, 62(5), 728–744.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.05.013>
- Brooks, S. v. (2003). Current topics for teaching skeletal muscle physiology. *American Journal of Physiology - Advances in Physiology Education*, 27(1–4), 171–182.
<https://doi.org/10.1152/ADVAN.2003.27.4.171/ASSET/IMAGES/LARGE/U10430164006.JPEG>
- Bruyère, O., Reginster, J. Y., & Beaudart, C. (2022). Lifestyle approaches to prevent and retard sarcopenia: A narrative review. *Maturitas*, 161, 44–48.
<https://doi.org/10.1016/J.MATURITAS.2022.02.004>
- Buoite Stella, A., Gortan Cappellari, G., Barazzoni, R., & Zanetti, M. (2018). Update on the Impact of Omega 3 Fatty Acids on Inflammation, Insulin Resistance and Sarcopenia: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 218.
<https://doi.org/10.3390/ijms19010218>
- Butler, R. N., Sprott, R., Warner, H., Bland, J., Feuers, R., Forster, M., Fillit, H., Harman, S. M., Hewitt, M., Hyman, M., Johnson, K., Kligman, E., McClearn, G., Nelson, J., Richardson, A., Sonntag, W., Weindruch, R., & Wolf, N. (2004). Aging: The Reality Biomarkers of Aging: From Primitive Organisms to Humans. *The Journals of Gerontology: Series A*, 59(6), B560–B567. <https://doi.org/10.1093/GERONA/59.6.B560>
- Candow, D. G., Forbes, S. C., Chilibeck, P. D., Cornish, S. M., Antonio, J., & Kreider, R. B. (2019). Variables Influencing the Effectiveness of Creatine Supplementation as a Therapeutic Intervention for Sarcopenia. *Frontiers in Nutrition*, 6, 124.
<https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00124>
- Cannataro, R., Carbone, L., Petro, J. L., Cione, E., Vargas, S., Angulo, H., Forero, D. A., Odriozola-Martínez, A., Kreider, R. B., & Bonilla, D. A. (2021). Sarcopenia: Etiology,

- Nutritional Approaches, and miRNAs. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol. 22, Page 9724, 22(18), 9724. <https://doi.org/10.3390/IJMS22189724>
- Caruso, C., Ligotti, M. E., Accardi, G., Aiello, A., Duro, G., Galimberti, D., & Candore, G. (2022). How Important Are Genes to Achieve Longevity? *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10). <https://doi.org/10.3390/IJMS23105635>
- Cassidy, L. D., & Narita, M. (2022). Autophagy at the intersection of aging, senescence, and cancer. *Molecular Oncology*, 16(18), 3259–3275. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13269>
- Cawthon, P. M., Manini, T., Patel, S. M., Newman, A., Travison, T., Kiel, D. P., Santanasto, A. J., Ensrud, K. E., Xue, Q. L., Shardell, M., Duchowny, K., Erlandson, K. M., Pencina, K. M., Fielding, R. A., Magaziner, J., Kwok, T., Karlsson, M., Ohlsson, C., Mellström, D., ... Bhasin, S. (2020). Putative Cut-Points in Sarcopenia Components and Incident Adverse Health Outcomes: An SDOC Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(7), 1429–1437. <https://doi.org/10.1111/JGS.16517>
- Cederholm, T. (2015). Overlaps between Frailty and Sarcopenia Definitions. *Nestle Nutrition Institute Workshop Series*, 83, 65–70. <https://doi.org/10.1159/000382063>
- Cesari, M., Bernabei, R., Vellas, B., Fielding, R. A., Rooks, D., Azzolino, D., Mariani, J., Oliva, A. A., Bhasin, S., & Rolland, Y. (2022). Challenges in the Development of Drugs for Sarcopenia and Frailty - Report from the International Conference on Frailty and Sarcopenia Research (ICFSR) Task Force. *The Journal of Frailty & Aging*, 11(2), 135–142. <https://doi.org/10.14283/JFA.2022.30>
- Chakravarti, D., LaBella, K. A., & DePinho, R. A. (2021). Telomeres: history, health, and hallmarks of aging. *Cell*, 184(2), 306–322. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2020.12.028>
- 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., Bressler, J., Fornage, M., Studenski, S., Vandiver, A. R., Moore, A. Z., Tanaka, T., Kiel, D. P., Liang, L., Vokonas, P., ... Horvath, S. (2016). DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. *Aging (Albany NY)*, 8(9), 1844. <https://doi.org/10.18632/AGING.101020>
- Chen, L. K., Arai, H., Assantachai, P., Akishita, M., Chew, S. T. H., Dumlaio, L. C., Duque, G., & Woo, J. (2022). Roles of nutrition in muscle health of community-dwelling older adults:

- evidence-based expert consensus from Asian Working Group for Sarcopenia. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *13*(3), 1653–1672. <https://doi.org/10.1002/JCSM.12981>
- Chen, L. K., Woo, J., Assantachai, P., Auyeung, T. W., Chou, M. Y., Iijima, K., Jang, H. C., Kang, L., Kim, M., Kim, S., Kojima, T., Kuzuya, M., Lee, J. S. W., Lee, S. Y., Lee, W. J., Lee, Y., Liang, C. K., Lim, J. Y., Lim, W. S., ... Arai, H. (2020). Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *Journal of the American Medical Directors Association*, *21*(3), 300-307.e2. <https://doi.org/10.1016/J.JAMDA.2019.12.012>
- Chen, Z., Li, W. Y., Ho, M., & Chau, P. H. (2021). The prevalence of sarcopenia in chinese older adults: Meta-analysis and meta-regression. *Nutrients*, *13*(5), 1441. <https://doi.org/10.3390/NU13051441/S1>
- Cho, M. R., Lee, S., & Song, S. K. (2022). A Review of Sarcopenia Pathophysiology, Diagnosis, Treatment and Future Direction. *Journal of Korean Medical Science*, *37*(18). <https://doi.org/10.3346/JKMS.2022.37.E146>
- Choo, Y. J., & Chang, M. C. (2021). Prevalence of Sarcopenia Among the Elderly in Korea: A Meta-Analysis. *Journal of Preventive Medicine and Public Health*, *54*(2), 96. <https://doi.org/10.3961/JPMPH.21.046>
- Clark, B. C. (2019). Neuromuscular Changes with Aging and Sarcopenia. *The Journal of Frailty & Aging*, *8*(1), 7–9. <https://doi.org/10.14283/jfa.2018.35>
- Coelho-Junior, H. J., Calvani, R., Azzolino, D., Picca, A., Tosato, M., Landi, F., Cesari, M., & Marzetti, E. (2022b). Protein Intake and Sarcopenia in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(14), 8718. <https://doi.org/10.3390/IJERPH19148718/S1>
- Coelho-Júnior, H. J., Picca, A., Calvani, R., & Marzetti, E. (2022a). Prescription of resistance training for sarcopenic older adults: Does it require specific attention? *Ageing Research Reviews*, *81*, 101720. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2022.101720>
- Colloca, G., Capua, B. di, Bellieni, A., Fusco, D., Ciciarello, F., Tagliaferri, L., Valentini, V., & Balducci, L. (2020). Biological and Functional Biomarkers of Aging: Definition, Characteristics, and How They Can Impact Everyday Cancer Treatment. *Current Oncology Reports*, *22*(11), 115. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00977-w>

- Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J.-P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., Zamboni, M., & People, E. W. G. on S. in O. (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. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>
- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., Bautmans, I., Baeyens, J. P., Cesari, M., ... Schols, J. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*, *48*(1), 16. <https://doi.org/10.1093/AGEING/AFY169>
- Cruz-Jentoft, A. J., & Morley, J. E. (2021). *Sarcopenia* (Second). Hoboken, NJ, USA. John Wiley & Sons.
- Cruz-Jentoft, A. J., & Sayer, A. A. (2019). Sarcopenia. *Lancet (London, England)*, *393*(10191), 2636–2646. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9)
- Curcio, F., Ferro, G., Basile, C., Liguori, I., Parrella, P., Pirozzi, F., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Tocchetti, C. G., Bonaduce, D., & Abete, P. (2016). Biomarkers in sarcopenia: A multifactorial approach. *Experimental Gerontology*, *85*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2016.09.007>
- Dao, T., Green, A. E., Kim, Y. A., Bae, S. J., Ha, K. T., Gariani, K., Lee, M. R., Menzies, K. J., & Ryu, D. (2020). Sarcopenia and Muscle Aging: A Brief Overview. *Endocrinology and Metabolism*, *35*(4), 716. <https://doi.org/10.3803/ENM.2020.405>
- de Spiegeleer, A., Beckwée, D., Bautmans, I., Petrovic, M., Bautmans, I., Beudart, C., Beckwée, D., Beyer, I., Bruyère, O., de Breucker, S., de Cock, A.-M., Delaere, A., de Saint-Hubert, M., de Spiegeleer, A., Gielen, E., Perkisas, S., Vandewoude, M., & (BSGG), the S. G. D. group of the B. S. of G. and G. (2018). Pharmacological Interventions to Improve Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older People: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *Drugs & Aging*, *35*(8), 719–734. <https://doi.org/10.1007/s40266-018-0566-y>
- Deans, C., & Maggert, K. A. (2015). What Do You Mean, “Epigenetic”? *Genetics*, *199*(4), 887. <https://doi.org/10.1534/GENETICS.114.173492>

- Declerck, K., & Berghe, W. vanden. (2018). Back to the future: Epigenetic clock plasticity towards healthy aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, *174*, 18–29. <https://doi.org/10.1016/J.MAD.2018.01.002>
- Dent, E., Morley, J., Cruz-Jentoft, A., Arai, H., Kritchevsky, S., Guralnik, J., Bauer, J., Pahor, M., Clark, B., Cesari, M., Ruiz, J., Sieber, C., Aubertin-Leheudre, M., Waters, D., Visvanathan, R., Landi, F., Villareal, D., Fielding, R., Won, C., & Vellas, B. (2018). International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *The Journal of Nutrition Health and Aging*, *1*, 1. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1139-9>
- Deschenes, M. R. (2004). Effects of aging on muscle fibre type and size. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, *34*(12), 809–824. <https://doi.org/10.2165/00007256-200434120-00002>
- di Girolamo, F. G., Situlin, R., Mazzucco, S., Valentini, R., Toigo, G., & Biolo, G. (2014). Omega-3 fatty acids and protein metabolism: enhancement of anabolic interventions for sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *17*(2), 145–150. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000032>
- Distefano, G., & Goodpaster, B. H. (2018). Effects of Exercise and Aging on Skeletal Muscle. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *8*(3). <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A029785>
- Dodig, S., Čepelak, I., & Pavić, I. (2019). Hallmarks of senescence and aging. *Biochimica Medica*, *29*(3). <https://doi.org/10.11613/BM.2019.030501>
- Dolan, E., Artioli, G. G., Pereira, R. M. R., & Gualano, B. (2019). Muscular Atrophy and Sarcopenia in the Elderly: Is There a Role for Creatine Supplementation? *Biomolecules*, *9*(11). <https://doi.org/10.3390/BIOM9110642>
- Dommershuijsen, L. J., Ragunathan, J., Ruiter, T. R., Groothof, D., Mattace-Raso, F. U. S., Ikram, M. A., & Polinder-Bos, H. A. (2022). Gait speed reference values in community-dwelling older adults – Cross-sectional analysis from the Rotterdam Study. *Experimental Gerontology*, *158*, 111646. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2021.111646>
- Donini, L. M., Busetto, L., Bischoff, S. C., Cederholm, T., Ballesteros-Pomar, M. D., Batsis, J. A., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cruz-Jentoft, A. J., Dicker, D., Frara, S., Frühbeck, G., Genton, L., Gepner, Y., Giustina, A., Gonzalez, M. C., Han, H. S., Heymsfield, S. B., Higashiguchi, T., ... Barazzoni, R. (2022). Definition and Diagnostic Criteria for

- Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obesity Facts*, 15(3), 321. <https://doi.org/10.1159/000521241>
- Dor, Y., & Cedar, H. (2018). Principles of DNA methylation and their implications for biology and medicine. *The Lancet*, 392(10149), 777–786. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31268-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31268-6)
- Du, Y., Wang, X., Xie, H., Zheng, S., Wu, X., Zhu, X., Zhang, X., Xue, S., Li, H., Hong, W., Tang, W., Chen, M., Cheng, Q., & Sun, J. (2019). Sex differences in the prevalence and adverse outcomes of sarcopenia and sarcopenic obesity in community dwelling elderly in East China using the AWGS criteria. *BMC Endocrine Disorders*, 19(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/S12902-019-0432-X/FIGURES/3>
- Dumont, N. A., Bentzinger, C. F., Sincennes, M. C., & Rudnicki, M. A. (2015). Satellite Cells and Skeletal Muscle Regeneration. *Comprehensive Physiology*, 5(3), 1027–1059. <https://doi.org/10.1002/CPHY.C140068>
- Dupont, J., Dedeyne, L., Dalle, S., Koppo, K., & Gielen, E. (2019). The role of omega-3 in the prevention and treatment of sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*, 31(6), 825. <https://doi.org/10.1007/S40520-019-01146-1>
- Eckhardt, F., Beck, S., Gut, I. G., & Berlin, K. (2014). Future potential of the Human Epigenome Project. [Http://Dx.Doi.Org/10.1586/14737159.4.5.609](http://Dx.Doi.Org/10.1586/14737159.4.5.609), 4(5), 609–618. <https://doi.org/10.1586/14737159.4.5.609>
- Efeyan, A., Comb, W. C., & Sabatini, D. M. (2015). Nutrient Sensing Mechanisms and Pathways. *Nature*, 517(7534), 302. <https://doi.org/10.1038/NATURE14190>
- Fakouri, N. B., Hou, Y., Demarest, T. G., Christiansen, L. S., Okur, M. N., Mohanty, J. G., Croteau, D. L., & Bohr, V. A. (2019). Toward understanding genomic instability, mitochondrial dysfunction and aging. *The FEBS Journal*, 286(6), 1058–1073. <https://doi.org/10.1111/FEBS.14663>
- Feike, Y., Zhijie, L., & Wei, C. (2021). Advances in research on pharmacotherapy of sarcopenia. *Aging Medicine*, 4(3), 221. <https://doi.org/10.1002/AGM2.12168>
- Ferrucci, L., & Fabbri, E. (2018). Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews. Cardiology*, 15(9), 505. <https://doi.org/10.1038/S41569-018-0064-2>

- 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). <https://doi.org/10.1111/ACEL.13080>
- Field, A. E., Robertson, N. A., Wang, T., Havas, A., Ideker, T., & Adams, P. D. (2018). DNA Methylation Clocks in Aging: Categories, Causes, and Consequences. *Molecular Cell*, *71*(6), 882–895. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.08.008>
- Fielding, R. A., Vellas, B., Evans, W. J., Bhasin, S., Morley, J. E., Newman, A. B., Abellan van Kan, G., Andrieu, S., Bauer, J., Breuille, D., Cederholm, T., Chandler, J., de Meynard, C., Donini, L., Harris, T., Kannt, A., Keime Guibert, F., Onder, G., Papanicolaou, D., ... Zamboni, M. (2011). Sarcopenia: An Undiagnosed Condition in Older Adults. Current Consensus Definition: Prevalence, Etiology, and Consequences. *Journal of the American Medical Directors Association*, *12*(4), 249. <https://doi.org/10.1016/J.JAMDA.2011.01.003>
- Fiorito, G., Caini, S., Palli, D., Bendinelli, B., Saieva, C., Ermini, I., Valentini, V., Assedi, M., Rizzolo, P., Ambrogetti, D., Ottini, L., & Masala, G. (2021). DNA methylation-based biomarkers of aging were slowed down in a two-year diet and physical activity intervention trial: the DAMA study. *Aging Cell*, *20*(10). <https://doi.org/10.1111/ACEL.13439>
- Föhr, T., Törmäkangas, T., Lankila, H., Viljanen, A., Rantanen, T., Ollikainen, M., Kaprio, J., & Sillanpää, E. (2022). The Association Between Epigenetic Clocks and Physical Functioning in Older Women: A 3-Year Follow-up. *The Journals of Gerontology: Series A*, *77*(8), 1569–1576. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLAB270>
- 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., Boix-Chornet, M., Sanchez-Aguilera, A., Ling, C., Carlsson, E., Poulsen, P., Vaag, A., Stephan, Z., Spector, T. D., Wu, Y.-Z., ... Esteller, M. (2005). From the Cover: Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(30), 10604. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0500398102>
- Franco, I., Johansson, A., Olsson, K., Vrtačnik, P., Lundin, P., Helgadottir, H. T., Larsson, M., Revêchon, G., Bosia, C., Pagnani, A., Provero, P., Gustafsson, T., Fischer, H., & Eriksson,

- M. (2018). Somatic mutagenesis in satellite cells associates with human skeletal muscle aging. *Nature Communications*, *9*(1). <https://doi.org/10.1038/S41467-018-03244-6>
- Fransquet, P. D., Wrigglesworth, J., Woods, R. L., Ernst, M. E., & Ryan, J. (2019). The epigenetic clock as a predictor of disease and mortality risk: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Epigenetics*, *11*(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0656-7>
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in Older Adults Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology: Series A*, *56*(3), M146–M157. <https://doi.org/10.1093/GERONA/56.3.M146>
- Frontera, W. R., & Ochala, J. (2014). Skeletal Muscle: A Brief Review of Structure and Function. *Calcified Tissue International* 2014 96:3, 96(3), 183–195. <https://doi.org/10.1007/S00223-014-9915-Y>
- Fuggle, N. R., Laskou, F., Harvey, N. C., & Dennison, E. M. (2022). A review of epigenetics and its association with ageing of muscle and bone. *Maturitas*, *165*, 12–17. <https://doi.org/10.1016/J.MATURITAS.2022.06.014>
- Fulop, T., Larbi, A., Khalil, A., Cohen, A. A., & Witkowski, J. M. (2019). Are We Ill Because We Age? *Frontiers in Physiology*, *10*, 1508. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01508>
- Gale, C. R., Marioni, R. E., Harris, S. E., Starr, J. M., & Deary, I. J. (2018). DNA methylation and the epigenetic clock in relation to physical frailty in older people: the Lothian Birth Cohort 1936. *Clinical Epigenetics*, *10*(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0538-4>
- Ganapathy, A., & Nieves, J. W. (2020). Nutrition and Sarcopenia—What Do We Know? *Nutrients*, *12*(6), 1–25. <https://doi.org/10.3390/NU12061755>
- Garagnani, P., Bacalini, M. G., Pirazzini, C., Gori, D., Giuliani, C., Mari, D., Di Blasio, A. M., Gentilini, D., Vitale, G., Collino, S., Rezzi, S., Castellani, G., Capri, M., Salvioli, S., & Franceschi, C. (2012). Methylation of ELOVL2 gene as a new epigenetic marker of age. *Aging cell*, *11*(6), 1132–1134. <https://doi.org/10.1111/accel.12005>
- Gao, Y., Arfat, Y., Wang, H., & Goswami, N. (2018). Muscle Atrophy Induced by Mechanical Unloading: Mechanisms and Potential Countermeasures. *Frontiers in Physiology*, *9*(MAR), 235. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2018.00235>

- Gensous, N., Bacalini, M. G., Franceschi, C., Meskers, C. G. M., Maier, A. B., & Garagnani, P. (2019). Age-Related DNA Methylation Changes: Potential Impact on Skeletal Muscle Aging in Humans. *Frontiers in Physiology*, *10*, 996. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2019.00996>
- Gensous, N., Bacalini, M. G., Pirazzini, C., Marasco, E., Giuliani, C., Ravaioli, F., Mengozzi, G., Bertarelli, C., Palmas, M. G., Franceschi, C., & Garagnani, P. (2017). The epigenetic landscape of age-related diseases: the geroscience perspective. *Biogerontology*, *18*(4), 549. <https://doi.org/10.1007/S10522-017-9695-7>
- Gingrich, A., Volkert, D., Kiesswetter, E., Thomanek, M., Bach, S., Sieber, C. C., & Zopf, Y. (2019). Prevalence and overlap of sarcopenia, frailty, cachexia and malnutrition in older medical inpatients. *BMC Geriatrics*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/S12877-019-1115-1>
- Girolamo, F. G. di, Fiotti, N., Milanović, Z., Situlin, R., Mearelli, F., Vinci, P., Šimunič, B., Pišot, R., Narici, M., & Biolo, G. (2021). The Aging Muscle in Experimental Bed Rest: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Nutrition*, *8*, 633987. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2021.633987>
- Goldberg, A. D., Allis, C. D., & Bernstein, E. (2007). Epigenetics: A Landscape Takes Shape. *Cell*, *128*(4), 635–638. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2007.02.006>
- 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. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, *61*(10), 1059–1064. <https://doi.org/10.1093/GERONA/61.10.1059>
- Granic, A., Sayer, A. A., & Robinson, S. M. (2019). Dietary Patterns, Skeletal Muscle Health, and Sarcopenia in Older Adults. *Nutrients*, *11*(4), 745. <https://doi.org/10.3390/nu11040745>
- Gray, S. R., & Mittendorfer, B. (2018). Fish oil-derived n-3 polyunsaturated fatty acids for the prevention and treatment of sarcopenia. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, *21*(2), 104–109. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000441>
- Guerville, F., Barreto, P. D. S., Ader, I., Andrieu, S., Casteilla, L., Dray, C., Fazilleau, N., Guyonnet, S., Langin, D., Liblau, R., Parini, A., Valet, P., Vergnolle, N., Rolland, Y., & Vellas, B. (2020). Revisiting the Hallmarks of Aging to Identify Markers of Biological

- Age. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 7(1), 56–64. <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.50>
- Gunes, S., & Esteves, S. C. (2021). Role of genetics and epigenetics in male infertility. *Andrologia*, 53(1), e13586. <https://doi.org/10.1111/AND.13586>
- Gustafsson, T., & Ulfhake, B. (2021). Sarcopenia: What Is the Origin of This Aging-Induced Disorder? *Frontiers in Genetics*, 12. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2021.688526>
- Hägg, S., & Jylhävä, J. (2021). Sex differences in biological aging with a focus on human studies. *ELife*, 10. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.63425>
- Hamilton, J. P. (2011). Epigenetics: principles and practice. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 29(2), 130–135. <https://doi.org/10.1159/000323874>
- Handy, D. E., Castro, R., & Loscalzo, J. (2011). Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease. *Circulation*, 123(19), 2145–2156. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.956839>
- Hannum, G., Guinney, J., Zhao, L., Zhang, L., Hughes, G., Sada, S., Klotzle, B., Bibikova, M., Fan, J.-B., 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*, 49(2), 359–367. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.10.016>
- Hardee, J. P., & Lynch, G. S. (2019). Current pharmacotherapies for sarcopenia. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1622093>, 20(13), 1645–1657. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1622093>
- He, L., Khanal, P., Morse, C. I., Williams, A., & Thomis, M. (2019). Differentially methylated gene patterns between age-matched sarcopenic and non-sarcopenic women. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 10(6), 1295–1306. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12478>
- 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*, 11(6), 1548–1561. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12585>
- Hepple, R. T., & Rice, C. L. (2016). Innervation and neuromuscular control in ageing skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, 594(8), 1965. <https://doi.org/10.1113/JP270561>

- Herman, T., Giladi, N., & Hausdorff, J. M. (2011). Properties of the "timed up and go" test: more than meets the eye. *Gerontology*, *57*(3), 203–210. <https://doi.org/10.1159/000314963>
- Herranen, P., Palviainen, T., Rantanen, T., Tiainen, K., Viljanen, A., Kaprio, J., & Sillanpää, E. (2022). A Polygenic Risk Score for Hand Grip Strength Predicts Muscle Strength and Proximal and Distal Functional Outcomes among Older Women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *54*(11). <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002981>
- Hester, G. M., VanDusseldorp, T. A., Ha, P. L., Kiani, K., Olmos, A. A., Jabbari, M., Kalladanthiyil, S., An, S. bin, Bailly, A. R., Dalton, B. E., & Bryantsev, A. L. (2022). Microbiopsy Sampling for Examining Age-Related Differences in Skeletal Muscle Fiber Morphology and Composition. *Frontiers in Physiology*, *12*, 2385. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2021.756626/BIBTEX>
- Hogenson, T. L. (2013). Epigenetics as the Underlying Mechanism for Monozygotic Twin Discordance. *Medical Epigenetics*, *1*(1), 3–18. <https://doi.org/10.1159/000353688>
- Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology*, *14*(10), 1–20. <https://doi.org/10.1186/GB-2013-14-10-R115/COMMENTS>
- Horvath, S., Mah, V., Lu, A. T., Woo, J. S., Choi, O. W., Jasinska, A. J., Riancho, J. A., Tung, S., Coles, N. S., Braun, J., Vinters, H. v., & Coles, L. S. (2015). The cerebellum ages slowly according to the epigenetic clock. *Aging*, *7*(5), 294–306. <https://doi.org/10.18632/AGING.100742>
- Horvath, S., & Raj, K. (2018). DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nature Reviews Genetics* 2018 *19*:6, *19*(6), 371–384. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0004-3>
- Hsu, K.-J., Liao, C.-D., Tsai, M.-W., & Chen, C.-N. (2019). Effects of Exercise and Nutritional Intervention on Body Composition, Metabolic Health, and Physical Performance in Adults with Sarcopenic Obesity: A Meta-Analysis. *Nutrients*, *11*(9), 2163. <https://doi.org/10.3390/nu11092163>
- Hwang, J., & Park, S. (2022). Gender-Specific Risk Factors and Prevalence for Sarcopenia among Community-Dwelling Young-Old Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(12). <https://doi.org/10.3390/IJERPH19127232>

- Hyde, M., Wiggins, R. D., Higgs, P., & Blane, D. B. (2010). A measure of quality of life in early old age: The theory, development and properties of a needs satisfaction model (CASP-19). *Http://Dx.Doi.Org/10.1080/1360786031000101157*, 7(3), 186–194. <https://doi.org/10.1080/1360786031000101157>
- Ibrahim, K., May, C., Patel, H. P., Baxter, M., Sayer, A. A., & Roberts, H. (2016). A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRImP): study protocol. *Pilot and Feasibility Studies*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/S40814-016-0067-X>
- Ichimiya, T., Yamakawa, T., Hirano, T., Yokoyama, Y., Hayashi, Y., Hirayama, D., Wagatsuma, K., Itoi, T., & Nakase, H. (2020). Autophagy and Autophagy-Related Diseases: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 1–21. <https://doi.org/10.3390/IJMS21238974>
- Ida, S., Kaneko, R., & Murata, K. (2018). SARC-F for Screening of Sarcopenia Among Older Adults: A Meta-analysis of Screening Test Accuracy. *Journal of the American Medical Directors Association*, 19(8), 685–689. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.04.001>
- Illingworth, R. S., & Bird, A. P. (2009). CpG islands- 'A rough guide'. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.04.012>
- Janssen, I. (2010). Evolution of sarcopenia research. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme*, 35(5), 707–712. <https://doi.org/10.1139/H10-067>
- Ji, L., Jazwinski, S. M., & Kim, S. (2021). Frailty and Biological Age. *Annals of Geriatric Medicine and Research*, 25(3), 141. <https://doi.org/10.4235/AGMR.21.0080>
- Jiang, S., & Guo, Y. (2020). Epigenetic Clock: DNA Methylation in Aging. *Stem Cells International*, 2020, 1047896. <https://doi.org/10.1155/2020/1047896>
- Johansson, Å., Enroth, S., & Gyllenstein, U. (2013). Continuous Aging of the Human DNA Methylome Throughout the Human Lifespan. *PLoS ONE*, 8(6), 67378. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0067378>
- Jones, M. J., Goodman, S. J., & Kobor, M. S. (2015). DNA methylation and healthy human aging. *Aging Cell*, 14(6), 924–932. <https://doi.org/10.1111/accel.12349>
- Jylhävä, J., Pedersen, N. L., & Hägg, S. (2017). Biological Age Predictors. *EBioMedicine*, 21, 29–36. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.046>

- Kaarniranta K, Meri S, & Eskelinen E-L. (2016). *Lääketieteen Nobelin palkinto autofagian tutkijalle*. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. <https://www.duodecimlehti.fi/duo13396>
- Takehi, S., Wakabayashi, H., Inuma, H., Inose, T., Shioya, M., Aoyama, Y., Hara, T., Uchimura, K., Tomita, K., Okamoto, M., Yoshida, M., Yokota, S., & Suzuki, H. (2022). Rehabilitation Nutrition and Exercise Therapy for Sarcopenia. *The World Journal of Men's Health*, 40(1), 1. <https://doi.org/10.5534/WJMH.200190>
- Kalinkovich, A., & Livshits, G. (2017). Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Research Reviews*, 35, 200–221. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2016.09.008>
- Kankaanpää, A., Tolvanen, A., Heikkinen, A., Kaprio, J., Ollikainen, M., & Sillanpää, E. (2022a). The role of adolescent lifestyle habits in biological aging: A prospective twin study. *MedRxiv*, 2022.05.30.22275761. <https://doi.org/10.1101/2022.05.30.22275761>
- Kankaanpää, A., Tolvanen, A., Saikkonen, P., Heikkinen, A., Laakkonen, E. K., Kaprio, J., Ollikainen, M., & Sillanpää, E. (2022b). Do Epigenetic Clocks Provide Explanations for Sex Differences in Life Span? A Cross-Sectional Twin Study. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 77(9), 1898–1906. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLAB337>
- Kaprio, J. (2006). Twin studies in Finland 2006. *Twin Research and Human Genetics : The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, 9(6), 772–777. <https://doi.org/10.1375/183242706779462778>
- 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., ... Waller, K. (2019). The Older Finnish Twin Cohort - 45 Years of Follow-up. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*, 22(4), 240–254. <https://doi.org/10.1017/thg.2019.54>
- Kaprio, J., & Koskenvuo, M. (2002). Genetic and Environmental Factors in Complex Diseases: The Older Finnish Twin Cohort. *Twin Research and Human Genetics*, 5(5), 358–365. <https://doi.org/10.1375/TWIN.5.5.358>

- Kaushik, S., & Cuervo, A. M. (2015). Proteostasis and aging. *Nature Medicine* 2015 21:12, 21(12), 1406–1415. <https://doi.org/10.1038/nm.4001>
- Kim, G., & Kim, J. H. (2020). Impact of Skeletal Muscle Mass on Metabolic Health. *Endocrinology and Metabolism*, 35(1), 1. <https://doi.org/10.3803/ENM.2020.35.1.1>
- Kim, K. M., Lim, S., Oh, T. J., Moon, J. H., Choi, S. H., Lim, J. Y., Kim, K. W., Park, K. S., & Jang, H. C. (2018). Longitudinal Changes in Muscle Mass and Strength, and Bone Mass in Older Adults: Gender-Specific Associations Between Muscle and Bone Losses. *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(8), 1062–1069. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLX188>
- Kim, M., & Costello, J. (2017). DNA methylation: an epigenetic mark of cellular memory. *Experimental & Molecular Medicine*, 49(4), e322–e322. <https://doi.org/10.1038/emm.2017.10>
- Kim, T. N., & Choi, K. M. (2013). Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. *Journal of Bone Metabolism*, 20(1), 1. <https://doi.org/10.11005/JBM.2013.20.1.1>
- Kirchengast, S., & Huber, J. (2009). Gender and age differences in lean soft tissue mass and sarcopenia among healthy elderly. *Anthropologischer Anzeiger; Bericht Uber Die Biologisch-Anthropologische Literatur*, 67(2), 139–151. <https://doi.org/10.1127/0003-5548/2009/0018>
- Kirwan, R., McCullough, D., Butler, T., de Heredia, F. P., Davies, I. G., & Stewart, C. (2020). Sarcopenia during COVID-19 lockdown restrictions: long-term health effects of short-term muscle loss. *GeroScience*, 42(6), 1547. <https://doi.org/10.1007/S11357-020-00272-3>
- Kohli, R. M., & Zhang, Y. (2013). TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation. *Nature*, 502(7472), 472. <https://doi.org/10.1038/NATURE12750>
- Kortebein, P., Ferrando, A., Lombeida, J., Wolfe, R., & Evans, W. J. (2007). Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA*, 297(16), 1772–1774. <https://doi.org/10.1001/JAMA.297.16.1772-B>
- Kudryashova, K. S., Burka, K., Kulaga, A. Y., Vorobyeva, N. S., & Kennedy, B. K. (2020). Aging Biomarkers: From Functional Tests to Multi-Omics Approaches. *Proteomics*, 20(5–6). <https://doi.org/10.1002/PMIC.201900408>

- Kwak, J., & Kwon, K.-S. (2019). Pharmacological Interventions for Treatment of Sarcopenia: Current Status of Drug Development for Sarcopenia. *Annals of Geriatric Medicine and Research*, 23. <https://doi.org/10.4235/agmr.19.0028>
- Landi, F., Calvani, R., Cesari, M., Tosato, M., Maria Martone, A., Ortolani, E., Saveria, G., Salini, S., N Sisto, A., Picca, A., & Marzetti, E. (2018). Sarcopenia: An Overview on Current Definitions, Diagnosis and Treatment. *Current Protein & Peptide Science*, 19(7). <https://doi.org/10.2174/1389203718666170607113459>
- Landi, F., Calvani, R., Tosato, M., Martone, A. M., Ortolani, E., Saveria, G., D'Angelo, E., Sisto, A., & Marzetti, E. (2016). Protein Intake and Muscle Health in Old Age: From Biological Plausibility to Clinical Evidence. *Nutrients*, 8(5). <https://doi.org/10.3390/NU8050295>
- Lang, T., Streeper, T., Cawthon, P., Baldwin, K., Taaffe, D. R., & Harris, T. B. (2010). Sarcopenia: Etiology, clinical consequences, intervention, and assessment. *Osteoporosis International*, 21(4), 543–559. <https://doi.org/10.1007/S00198-009-1059-Y>
- Larsson, L., Degens, H., Li, M., Salviati, L., Lee, Y. il, Thompson, W., Kirkland, J. L., & Sandri, M. (2019). Sarcopenia: Aging-Related Loss of Muscle Mass and Function. *Physiological Reviews*, 99(1), 427. <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00061.2017>
- Laskou, F., Patel, H., Cooper, C., & Dennison, E. (2022). Functional capacity, sarcopenia, and bone health. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 101756. <https://doi.org/10.1016/J.BERH.2022.101756>
- Lee, S. Y. (2021a). *Handgrip Strength: An Irreplaceable Indicator of Muscle Function*. <https://doi.org/10.5535/arm.21106>
- Lee, S. Y. (2021b). Sarcopenia: A Geriatric Giant Facing a Huge Transition. *Annals of Geriatric Medicine and Research*, 25(1), 1. <https://doi.org/10.4235/AGMR.21.0023>
- Lee, S. Y., Ahn, S., Kim, Y. J., Ji, M. J., Kim, K. M., Choi, S. H., Jang, H. C., & Lim, S. (2018). Comparison between Dual-Energy X-ray Absorptiometry and Bioelectrical Impedance Analyses for Accuracy in Measuring Whole Body Muscle Mass and Appendicular Skeletal Muscle Mass. *Nutrients*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/NU10060738>
- Lee, S. Y., Lee, H. J., & Lim, J. Y. (2022). Effects of leucine-rich protein supplements in older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled

- trials. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *102*, 104758. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHGER.2022.104758>
- Lee, Y., Haftorn, K. L., Denault, W. R. P., Nustad, H. E., Page, C. M., Lyle, R., Lee-Ødegård, S., Moen, G.-H., Prasad, R. B., Groop, L. C., Sletner, L., Sommer, C., Magnus, M. C., Gjessing, H. K., Harris, J. R., Magnus, P., Håberg, S. E., Jugessur, A., & Bohlin, J. (2020). Blood-based epigenetic estimators of chronological age in human adults using DNA methylation data from the Illumina MethylationEPIC array. *BMC Genomics*, *21*, 747. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-07168-8>
- Levine, M. E., Lu, A. T., Quach, A., Chen, B. H., Assimes, T. L., Bandinelli, S., Hou, L., Baccarelli, A. A., Stewart, J. D., Li, Y., Whitsel, E. A., Wilson, J. G., Reiner1, A. P., Aviv1, A., Lohman, K., Liu, Y., Ferrucci, L., & Horvath, S. (2018). An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging*, *10*(4), 573–591. <https://doi.org/10.18632/AGING.101414>
- Li, A., Koch, Z., & Ideker, T. (2022). Epigenetic aging: Biological age prediction and informing a mechanistic theory of aging. *Journal of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1111/JOIM.13533>
- Liguori, I., Russo, G., Aran, L., Bulli, G., Curcio, F., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Sarcopenia: assessment of disease burden and strategies to improve outcomes. *Clinical Interventions in Aging*, *13*, 913–927. <https://doi.org/10.2147/CIA.S149232>
- Lin, Q., Weidner, C. I., Costa, I. G., Marioni, R. E., Ferreira, M. R., Deary, I. J., & Wagner, W. (2016). DNA methylation levels at individual age-associated CpG sites can be indicative for life expectancy. *Aging*, *8*(2), 394–401. <https://doi.org/10.18632/aging.100908>
- Liu, Z., Leung, D., Thrush, K., Zhao, W., Ratliff, S., Tanaka, T., Schmitz, L. L., Smith, J. A., Ferrucci, L., & Levine, M. E. (2020). Underlying features of epigenetic aging clocks in vivo and in vitro. *Aging Cell*, *19*(10). <https://doi.org/10.1111/ACEL.13229>
- Livshits, G., Gao, F., Malkin, I., Needhamsen, M., Xia, Y., Yuan, W., Bell, C. G., Ward, K., Liu, Y., Wang, J., Bell, J. T., & Spector, T. D. (2016). Contribution of heritability and epigenetic factors to skeletal muscle mass variation in United Kingdom twins. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *101*(6), 2450–2459. https://doi.org/10.1210/JC.2016-1219/SUPPL_FILE/JC-16-1219.PDF

- Lohman, T., Bains, G., Berk, L., & Lohman, E. (2021). Predictors of Biological Age: The Implications for Wellness and Aging Research. *Gerontology and Geriatric Medicine*, 7, 1–13. <https://doi.org/10.1177/23337214211046419>
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M., & Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, 153(6), 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- 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. (2019a). DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*, 11(2), 303. <https://doi.org/10.18632/AGING.101684>
- Lu, Y., Niti, M., Yap, K. B., Tan, C. T. Y., Zin Nyunt, M. S., Feng, L., Tan, B. Y., Chan, G., Khoo, S. A., Chan, S. M., Yap, P., Larbi, A., & Ng, T. P. (2019b). Assessment of Sarcopenia Among Community-Dwelling At-Risk Frail Adults Aged 65 Years and Older Who Received Multidomain Lifestyle Interventions: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 2(10), e1913346–e1913346. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.13346>
- Lynch, G. S. (2022). Identifying the challenges for successful pharmacotherapeutic management of sarcopenia. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2076593>
- 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. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(3), 504–511. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLZ246>
- Malafarina, V., Úriz-Otano, F., Iniesta, R., & Gil-Guerrero, L. (2012). Sarcopenia in the elderly: Diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas*, 71(2), 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.11.012>
- Malmstrom, T. K., Miller, D. K., Simonsick, E. M., Ferrucci, L., & Morley, J. E. (2016). SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 7(1), 28–36. <https://doi.org/10.1002/JCSM.12048>

- Malmstrom, T. K., & Morley, J. E. (2013). SARC-F: A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association, 14*(8), 531–532. <https://doi.org/10.1016/J.JAMDA.2013.05.018>
- Mankhong, S., Kim, S., Moon, S., Kwak, H.-B., Park, D.-H., & Kang, J.-H. (2020). Experimental Models of Sarcopenia: Bridging Molecular Mechanism and Therapeutic Strategy. *Cells, 9*(6), 1385. <https://doi.org/10.3390/cells9061385>
- Marioni, R. E., Shah, S., McRae, A. F., Chen, B. H., Colicino, E., Harris, S. E., Gibson, J., Henders, A. K., Redmond, P., Cox, S. R., Pattie, A., Corley, J., Murphy, L., Martin, N. G., Montgomery, G. W., Feinberg, A. P., Fallin, M. D., Multhaup, M. L., Jaffe, A. E., ... Deary, I. J. (2015). DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. *Genome Biology, 16*(1). <https://doi.org/10.1186/S13059-015-0584-6>
- Martin, E. M., & Fry, R. C. (2018). Environmental Influences on the Epigenome: Exposure-Associated DNA Methylation in Human Populations. *Https://Doi.Org/10.1146/Annurev-Publhealth-040617-014629, 39, 309–333. https://doi.org/10.1146/ANNUREV-PUBLHEALTH-040617-014629*
- Martínez-Amat, A., Aibar-Almazán, A., Fábrega-Cuadros, R., Cruz-Díaz, D., Jiménez-García, J. D., Pérez-López, F. R., Achalandabaso, A., Barranco-Zafra, R., & Hita-Contreras, F. (2018). Exercise alone or combined with dietary supplements for sarcopenic obesity in community-dwelling older people: A systematic review of randomized controlled trials. *Maturitas, 110*, 92–103. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.02.005>
- Martone, A., Lattanzio, F., Abbatecola, A., Carpia, D., Tosato, M., Marzetti, E., Calvani, R., Onder, G., & Landi, F. (2015). Treating Sarcopenia In Older And Oldest Old. *Current Pharmaceutical Design, 21*. <https://doi.org/10.2174/1381612821666150130122032>
- Mayhew, A. J., Amog, K., Phillips, S., Parise, G., McNicholas, P. D., de Souza, R. J., Thabane, L., & Raina, P. (2019). The prevalence of sarcopenia in community-dwelling older adults, an exploration of differences between studies and within definitions: a systematic review and meta-analyses. *Age and Ageing, 48*(1), 48–56. <https://doi.org/10.1093/AGEING/AFY106>
- McCartney, D. L., Min, J. L., Richmond, R. C., Lu, A. T., Sobczyk, M. K., Davies, G., Broer, L., Guo, X., Jeong, A., Jung, J., Kasela, S., Katrinli, S., Kuo, P.-L., Matias-Garcia, P. R., Mishra, P. P., Nygaard, M., Palviainen, T., Patki, A., Raffield, L. M., ... Marioni, R. E.

- (2021). Genome-wide association studies identify 137 genetic loci for DNA methylation biomarkers of aging. *Genome Biology*, 22(1), 194. <https://doi.org/10.1186/s13059-021-02398-9>
- McCrary, C., Fiorito, G., Hernandez, B., Polidoro, S., O'Halloran, A. M., Hever, A., Ni Cheallaigh, C., Lu, A. T., Horvath, S., Vineis, P., & Kenny, R. A. (2021). GrimAge Outperforms Other Epigenetic Clocks in the Prediction of Age-Related Clinical Phenotypes and All-Cause Mortality. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 76(5), 741–749. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLAA286>
- McCrary, C., Fiorito, G., McLoughlin, S., Polidoro, S., Cheallaigh, C. N., Bourke, N., Karisola, P., Alenius, H., Vineis, P., Layte, R., & Kenny, R. A. (2020). Epigenetic Clocks and Allostatic Load Reveal Potential Sex-Specific Drivers of Biological Aging. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(3), 495–503. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLZ241>
- McCuller, C., Jessu, R., & Callahan, A. L. (2022). Physiology, Skeletal Muscle. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537139/>
- Metter, E. J., Conwit, R., Tobin, J., & Fozard, J. L. (1997). Age-associated loss of power and strength in the upper extremities in women and men. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 52(5). <https://doi.org/10.1093/GERONA/52A.5.B267>
- Meza-Valderrama, D., Marco, E., Dávalos-Yerovi, V., Muns, M. D., Tejero-Sánchez, M., Duarte, E., & Sánchez-Rodríguez, D. (2021). Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia: Adapting Definitions and Terminology of Nutritional Disorders in Older People with Cancer. *Nutrients* 2021, Vol. 13, Page 761, 13(3), 761. <https://doi.org/10.3390/NU13030761>
- Millán-Calenti, J. C., Tubío, J., Pita-Fernández, S., González-Abraldes, I., Lorenzo, T., Fernández-Arruty, T., & Maseda, A. (2010). Prevalence of functional disability in activities of daily living (ADL), instrumental activities of daily living (IADL) and associated factors, as predictors of morbidity and mortality. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 50(3), 306–310. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHGER.2009.04.017>
- Mitchell, W. K., Williams, J., Atherton, P., Larvin, M., Lund, J., & Narici, M. (2012). Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size

- and strength; a quantitative review. *Frontiers in Physiology*, 3 JUL, 260. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2012.00260/BIBTEX>
- Moore, L. D., Le, T., & Fan, G. (2013). DNA Methylation and Its Basic Function. *Neuropsychopharmacology*, 38(1), 23–38. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.112>
- Moreira-Pais, A., Ferreira, R., Oliveira, P. A., & Duarte, J. A. (2022). A neuromuscular perspective of sarcopenia pathogenesis: deciphering the signaling pathways involved. *GeroScience*, 44(3), 1199. <https://doi.org/10.1007/S11357-021-00510-2>
- Morley, J. E., Vellas, B., Abellan van Kan, G., Anker, S. D., Bauer, J. M., Bernabei, R., Cesari, M., Chumlea, W. C., Doehner, W., Evans, J., Fried, L. P., Guralnik, J. M., Katz, P. R., Malmstrom, T. K., McCarter, R. J., Gutierrez Robledo, L. M., Rockwood, K., von Haehling, S., Vandewoude, M. F., & Walston, J. (2013). Frailty Consensus: A Call to Action. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(6), 392. <https://doi.org/10.1016/J.JAMDA.2013.03.022>
- Morris, B. J., Willcox, B. J., & Donlon, T. A. (2019). Genetic and epigenetic regulation of human aging and longevity. *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, 1865(7), 1718. <https://doi.org/10.1016/J.BBADIS.2018.08.039>
- Morton, R., Traylor, D., Weijjs, P., & Phillips, S. (2018). Defining anabolic resistance: Implications for delivery of clinical care nutrition. *Current Opinion in Critical Care*, 24, 1. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000488>
- Mukund, K., & Subramaniam, S. (2020). Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews. Systems Biology and Medicine*, 12(1). <https://doi.org/10.1002/WSBM.1462>
- Mylonas, A., & O’Loghlen, A. (2022). Cellular Senescence and Ageing: Mechanisms and Interventions. *Frontiers in Aging*, 0, 23. <https://doi.org/10.3389/FRAGI.2022.866718>
- Negm, A. M., Lee, J., Hamidian, R., Jones, C. A., & Khadaroo, R. G. (2022). Management of Sarcopenia: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Medical Directors Association*, 23(5), 707–714. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2022.01.057>
- Nevalainen, T., Kananen, L., Marttila, S., Jylhävä, J., Mononen, N., Kähönen, M., Raitakari, O. T., Hervonen, A., Jylhä, M., Lehtimäki, T., & Hurme, M. (2017). Obesity accelerates

- epigenetic aging in middle-aged but not in elderly individuals. *Clinical Epigenetics*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/S13148-016-0301-7>
- Nilwik, R., Snijders, T., Leenders, M., Groen, B. B. L., van Kranenburg, J., Verdijk, L. B., & van Loon, L. J. C. (2013). The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Experimental Gerontology*, 48(5), 492–498. <https://doi.org/10.1016/J.EXGER.2013.02.012>
- Ning, H. T., Du, Y., Zhao, L. J., Tian, Q., Feng, H., & Deng, H. W. (2021). Racial and gender differences in the relationship between sarcopenia and bone mineral density among older adults. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 32(5), 841. <https://doi.org/10.1007/S00198-020-05744-Y>
- Noroozi, R., Ghafouri-Fard, S., Pisarek, A., Rudnicka, J., Spólnicka, M., Branicki, W., Taheri, M., & Pośpiech, E. (2021). DNA methylation-based age clocks: From age prediction to age reversion. *Ageing Research Reviews*, 68. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2021.101314>
- Oblak, L., van der Zaag, J., Higgins-Chen, A. T., Levine, M. E., & Boks, M. P. (2021). A systematic review of biological, social and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration. *Ageing Research Reviews*, 69, 101348. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2021.101348>
- Oktaviana, J., Zanker, J., Vogrin, S., & Duque, G. (2019). The Effect of β -Hydroxy- β -Methylbutyrate (HMB) on Sarcopenia and Functional Frailty in Older Persons: A Systematic Review. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 23(2), 145–150. <https://doi.org/10.1007/S12603-018-1153-Y/METRICS>
- Ortega-Alonso, A., Sipilä, S., Kujala, U. M., Kaprio, J., & Rantanen, T. (2008). Body Fat and Mobility Are Explained by Common Genetic and Environmental Influences in Older Women. *Obesity*, 16(7), 1616–1621. <https://doi.org/10.1038/OBY.2008.235>
- Pagiatakis, C., Musolino, E., Gornati, R., Bernardini, G., & Papait, R. (2019). Epigenetics of aging and disease: a brief overview. *Ageing Clinical and Experimental Research*. <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01430-0>
- 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. *The Journals*

- of *Gerontology: Series A*, 60(10), 1299–1303.
<https://doi.org/10.1093/GERONA/60.10.1299>
- Pal, S., & Tyler, J. K. (2016). Epigenetics and aging. *Science Advances*, 2(7), e1600584–e1600584. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1600584>
- Papadopoulou, S. K. (2020). Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients*, 12(5), 1293. <https://doi.org/10.3390/nu12051293>
- Papadopoulou, S. K., Tsintavis, P., Potsaki, G., & Papandreou, D. (2020). Differences in the Prevalence of Sarcopenia in Community-Dwelling, Nursing Home and Hospitalized Individuals. A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 24(1), 83–90. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1267-x>
- Petermann-Rocha, F., Balntzi, V., Gray, S. R., Lara, J., Ho, F. K., Pell, J. P., & Celis-Morales, C. (2022). Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13(1), 86. <https://doi.org/10.1002/JCSM.12783>
- Petermann-Rocha, F., Ho, F. K., Welsh, P., Mackay, D., Brown, R., Gill, J. M. R., Sattar, N., Gray, S. R., Pell, J. P., & Celis-Morales, C. A. (2020). Physical capability markers used to define sarcopenia and their association with cardiovascular and respiratory outcomes and all-cause mortality: A prospective study from UK Biobank. *Maturitas*, 138, 69–75. <https://doi.org/10.1016/J.MATURITAS.2020.04.017/ATTACHMENT/A7ACB918-A0F8-454F-AF32-9C863BF53A3D/MMC2.DOCX>
- Pham, T. X., & Lee, J.-Y. (2017). Epigenetic Regulation of Adipokines. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(8). <https://doi.org/10.3390/IJMS18081740>
- Phillips, S. M. (2015). Nutritional supplements in support of resistance exercise to counter age-related sarcopenia. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 6(4), 452–460. <https://doi.org/10.3945/AN.115.008367>
- Picca, A., Calvani, R., Cesari, M., Landi, F., Bernabei, R., Coelho-Júnior, H. J., & Marzetti, E. (2020). Biomarkers of Physical Frailty and Sarcopenia: Coming up to the Place? *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), 5635. <https://doi.org/10.3390/ijms21165635>

- Podsiadlo, D., & Richardson, S. (1991). The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39(2), 142–148. <https://doi.org/10.1111/J.1532-5415.1991.TB01616.X>
- Pollari, A. (2019). GERS1003 - Sarkopenia: Tuoreimmat määritelmät ja suositukset diagnosoinnista, ehkäisystä ja hoidosta. Vanhenemisen Biologiset Ja Fyysiset Erityiskysymykset. Syksy 2019. Jyväskylän yliopisto. Liikuntatieteellinen tiedekunta. Seminaarityö.
- Pouikli, A., & Tessarz, P. (2022). Epigenetic alterations in stem cell ageing—a promising target for age-reversing interventions? *Briefings in Functional Genomics*, 21(1), 35–42. <https://doi.org/10.1093/BFGP/ELAB010>
- Prince, S. A., Adamo, K. B., Hamel, M. E., Hardt, J., Connor Gorber, S., & Tremblay, M. (2008). A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 5. <https://doi.org/10.1186/1479-5868-5-56>
- Protsenko, E., Yang, R., Nier, B., Reus, V., Hammamieh, R., Rampersaud, R., Wu, G. W. Y., Hough, C. M., Epel, E., Prather, A. A., Jett, M., Gautam, A., Mellon, S. H., & Wolkowitz, O. M. (2021). “GrimAge,” an epigenetic predictor of mortality, is accelerated in major depressive disorder. *Translational Psychiatry* 2021 11:1, 11(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01302-0>
- Purcell, S. A., Mackenzie, M., Barbosa-Silva, T. G., Dionne, I. J., Ghosh, S., Olobatuyi, O. v., Siervo, M., Ye, M., & Prado, C. M. (2020). Sarcopenia Prevalence Using Different Definitions in Older Community-Dwelling Canadians. *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 24(7), 783–790. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1427-z>
- Qaisar, R., Karim, A., Muhammad, T., Shah, I., & Khan, J. (2021). Prediction of sarcopenia using a battery of circulating biomarkers. *Scientific Reports*, 11(1), 8632. <https://doi.org/10.1038/S41598-021-87974-6>
- Qu, X., Setiati, S., Rahmati, M., Li, Y., Xiao, W., Yuan, D., Jin, H., Liu, Q., Zhang, J., & Ma, B. (2022). Publication Trends for Sarcopenia in the World: A 20-Year Bibliometric Analysis. *Frontiers in Medicine* | *Www.Frontiersin.Org*, 9, 802651. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.802651>

- Raj, K. (2018). The Epigenetic Clock and Aging. *Epigenetics of Aging and Longevity*, 95–118. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811060-7.00004-8>
- Raj, K., & Horvath, S. (2020a). Minireview Current perspectives on the cellular and molecular features of epigenetic ageing. *Experimental Biology and Medicine*, 245, 1532–1542. <https://doi.org/10.1177/1535370220918329>
- Raj, K., & Horvath, S. (2020b). Current perspectives on the cellular and molecular features of epigenetic ageing. *Experimental Biology and Medicine*, 245(17), 1532. <https://doi.org/10.1177/1535370220918329>
- Rebello-Marques, A., de Sousa Lages, A., Andrade, R., Ribeiro, C. F., Mota-Pinto, A., Carrilho, F., & Espregueira-Mendes, J. (2018). Aging Hallmarks: The Benefits of Physical Exercise. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 258. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00258>
- Reynolds, C. A., Tan, Q., Munoz, E., Jylhävä, J., Hjelmberg, J., Christiansen, L., Hägg, S., Pedersen, N. L., & Chandra Reynolds, C. A. (2020). A decade of epigenetic change in aging twins: Genetic and environmental contributions to longitudinal DNA methylation. *Aging Cell*, 19. <https://doi.org/10.1111/accel.13197>
- Robinson, S., Granic, A., & Sayer, A. A. (2021). Micronutrients and sarcopenia: current perspectives. *Proceedings of the Nutrition Society*, 80(3), 311–318. <https://doi.org/10.1017/S0029665121001956>
- Robinson, S. M., Reginster, J. Y., Rizzoli, R., Shaw, S. C., Kanis, J. A., Bautmans, I., Bischoff-Ferrari, H., Bruyère, O., Cesari, M., Dawson-Hughes, B., Fielding, R. A., Kaufman, J. M., Landi, F., Malafarina, V., Rolland, Y., van Loon, L. J., Vellas, B., Visser, M., Cooper, C., ... Rueda, R. (2018). Does Nutrition Play a Role in the Prevention and Management of Sarcopenia? *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(4), 1121. <https://doi.org/10.1016/J.CLNU.2017.08.016>
- Rong, S., Wang, L., Peng, Z., Liao, Y., Li, D., Yang, X., Nuessler, A. K., Liu, L., Bao, W., & Yang, W. (2020). The mechanisms and treatments for sarcopenia: could exosomes be a perspective research strategy in the future? *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 11(2), 348–365. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12536>
- Rooks, D., & Roubenoff, R. (2019). Development of Pharmacotherapies for the Treatment of Sarcopenia. *The Journal of Frailty & Aging*, 8(3), 120–130. <https://doi.org/10.14283/JFA.2019.11>

- Rosenberg, I. H. (1989). Summary comments. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 50(5), 1231–1233. <https://doi.org/10.1093/AJCN/50.5.1231>
- Ruby, J. G., Wright, K. M., Rand, K. A., Kermany, A., Noto, K., Curtis, D., Varner, N., Garrigan, D., Slinkov, D., Dorfman, I., Granka, J. M., Byrnes, J., Myres, N., & Ball, C. (2018). Estimates of the Heritability of Human Longevity Are Substantially Inflated due to Assortative Mating. *Genetics*, 210(3), 1109. <https://doi.org/10.1534/GENETICS.118.301613>
- Rutledge, J., Oh, H., & Wyss-Coray, T. (2022). Measuring biological age using omics data. *Nature Reviews Genetics* 2022, 1–13. <https://doi.org/10.1038/S41576-022-00511-7>
- Ryan, J., Wrigglesworth, J., Loong, J., Fransquet, P. D., & Woods, R. L. (2020). A Systematic Review and Meta-analysis of Environmental, Lifestyle, and Health Factors Associated With DNA Methylation Age. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 75(3), 481–494. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz099>
- Rygiel, K. A., Picard, M., & Turnbull, D. M. (2016). The ageing neuromuscular system and sarcopenia: a mitochondrial perspective. *The Journal of Physiology*, 594(16), 4499. <https://doi.org/10.1113/JP271212>
- Ryu, D., Mouchiroud, L., Andreux, P. A., Katsyuba, E., Moullan, N., Nicolet-Dit-Félix, A. A., Williams, E. G., Jha, P., lo Sasso, G., Huzard, D., Aebischer, P., Sandi, C., Rinsch, C., & Auwerx, J. (2016). Urolithin A induces mitophagy and prolongs lifespan in *C. elegans* and increases muscle function in rodents. *Nature Medicine*, 22(8), 879–888. <https://doi.org/10.1038/NM.4132>
- Salameh, Y., Bejaoui, Y., & Hajj, N. el. (2020). DNA Methylation Biomarkers in Aging and Age-Related Diseases. *Frontiers in Genetics*, 11, 171. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fgene.2020.00171>
- Sanada, F., Taniyama, Y., Muratsu, J., Otsu, R., Shimizu, H., Rakugi, H., & Morishita, R. (2018). Source of Chronic Inflammation in Aging. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 5, 12. <https://doi.org/10.3389/FCVM.2018.00012>
- Sanchez-Rodriguez, D., Marco, E., & Cruz-Jentoft, A. J. (2020). Defining sarcopenia: some caveats and challenges. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 23(2), 127–132. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000621>

- Sanders, J. L., & Newman, A. B. (2013). Telomere length in epidemiology: a biomarker of aging, age-related disease, both, or neither? *Epidemiologic Reviews*, 35(1), 112–131. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxs008>
- Saul, D., & Kosinsky, R. L. (2021). Epigenetics of Aging and Aging-Associated Diseases. *International journal of molecular sciences*, 22(1), 401. <https://doi.org/10.3390/ijms22010401>
- Sayer, A. A., & Kirkwood, T. B. L. (2015). Grip strength and mortality: a biomarker of ageing? *The Lancet*, 386(9990), 226–227. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62349-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62349-7)
- Schmauck-Medina, T., Molière, A., Lautrup, S., Zhang, J., Chlopicki, S., Madsen, H. B., Cao, S., Soendenbroe, C., Mansell, E., Vestergaard, M. B., Li, Z., Shiloh, Y., Opresko, P. L., Egly, J.-M., Kirkwood, T., Verdin, E., Bohr, V. A., Cox, L. S., Stevnsner, T., ... Rasmussen, J. (2022). New hallmarks of ageing: a 2022 Copenhagen ageing meeting summary. *Aging*, 14(16), 6829–6839. <https://doi.org/10.18632/AGING.204248>
- Serafini, E., Marzetti, E., Calvani, R., Picca, A., Tosato, M., Bernabei, R., & Landi, F. (2019). *Nutritional approach to sarcopenia*. 52–61.
- Shafiee, G., Keshtkar, A., Soltani, A., Ahadi, Z., Larijani, B., & Heshmat, R. (2017). Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta- analysis of general population studies. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 16, 21. <https://doi.org/10.1186/s40200-017-0302-x>
- Shannon, O. M., Ashor, A. W., Scialo, F., Saretzki, G., Martin-Ruiz, C., Lara, J., Matu, J., Griffiths, A., Robinson, N., Lillà, L., Stevenson, E., Stephan, B. C. M., Minihane, A. M., Siervo, M., & Mathers, J. C. (2021). Mediterranean diet and the hallmarks of ageing. *European Journal of Clinical Nutrition* 2021 75:8, 75(8), 1176–1192. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00841-x>
- Shin, H. E., Kim, M., & Won, C. W. (2022). Differences in Characteristics between Older Adults Meeting Criteria for Sarcopenia and Possible Sarcopenia: From Research to Primary Care. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(7). <https://doi.org/10.3390/IJERPH19074312>
- Shur, N. F., Creedon, L., Skirrow, S., Atherton, P. J., MacDonald, I. A., Lund, J., & Greenhaff, P. L. (2021). Age-related changes in muscle architecture and metabolism in humans: The

- likely contribution of physical inactivity to age-related functional decline. *Ageing Research Reviews*, 68. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2021.101344>
- 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. <https://doi.org/10.1186/s13148-021-01094-6>
- 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), 83. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0775-6>
- 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 (Dordrecht, Netherlands)*, 38(2). <https://doi.org/10.1007/S11357-016-9898-X>
- Simpkin, A. J., Cooper, R., Howe, L. D., Relton, C. L., Davey Smith, G., 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(10). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2017-016708>
- Simpson, D. J., & Chandra, T. (2021). Epigenetic age prediction. *Aging Cell*, 20(9). <https://doi.org/10.1111/ACEL.13452>
- Smith, G. I., Atherton, P., Reeds, D. N., Mohammed, B. S., Rankin, D., Rennie, M. J., & Mittendorfer, B. (2011). Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(2), 402–412. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.005611>
- Snijders, T., Nederveen, J. P., McKay, B. R., Joannisse, S., Verdijk, L. B., van Loon, L. J. C., & Parise, G. (2015). Satellite cells in human skeletal muscle plasticity. *Frontiers in Physiology*, 6(OCT), 283. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2015.00283/XML/NLM>
- Sobestiansky, S., Michaelsson, K., & Cederholm, T. (2019). Sarcopenia prevalence and associations with mortality and hospitalisation by various sarcopenia definitions in 85–89 year old community-dwelling men: a report from the ULSAM study. *BMC Geriatrics*, 19(1), 318. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1338-1>

- Soerensen, M., Li, W., Debrabant, B., Nygaard, M., Mengel-From, J., Frost, M., Christensen, K., Christiansen, L., & Tan, Q. (2019). Epigenome-wide exploratory study of monozygotic twins suggests differentially methylated regions to associate with hand grip strength. *Biogerontology*, *20*(5), 627–647. <https://doi.org/10.1007/s10522-019-09818-1>
- Sugden, K., Caspi, A., Elliott, M. L., Bourassa, K. J., Chamarti, K., Corcoran, D. L., Hariri, A. R., Houts, R. M., Kothari, M., Kritchevsky, S., Kuchel, G. A., Mill, J. S., Williams, B. S., Belsky, D. W., Moffitt, T. E., & Initiative*, for the A. D. N. (2022). Association of Pace of Aging Measured by Blood-Based DNA Methylation With Age-Related Cognitive Impairment and Dementia. *Neurology*, *99*(13), e1402–e1413. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200898>
- Supriya, R., Singh, K. P., Gao, Y., Li, F., Dutheil, F., & Baker, J. S. (2021). A Multifactorial Approach for Sarcopenia Assessment: A Literature Review. *Biology*, *10*(12). <https://doi.org/10.3390/BIOLOGY10121354>
- Tagliafico, A. S., Bignotti, B., Torri, L., & Rossi, F. (2022). Sarcopenia: how to measure, when and why. *La Radiologia Medica*, *127*(3), 228. <https://doi.org/10.1007/S11547-022-01450-3>
- ten Haaf, D. S. M., Eijsvogels, T. M. H., Bongers, C. C. W. G., Horstman, A. M. H., Timmers, S., de Groot, L. C. P. G. M., & Hopman, M. T. E. (2019). Protein supplementation improves lean body mass in physically active older adults: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *10*(2), 298–310. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12394>
- 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 : The Official Journal of the International Society for Twin Studies*, *11*(3), 321–334. <https://doi.org/10.1375/TWIN.11.3.321>
- Tiainen, K., Sipilä, S., Alen, M., Heikkinen, E., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Tolvanen, A., Pajala, S., & Rantanen, T. (2004). Heritability of maximal isometric muscle strength in older female twins. *Journal of Applied Physiology*, *96*(1), 173–180. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.00200.2003/ASSET/IMAGES/LARGE/DG0142795003.JPEG>

- Tiainen, K., Sipilä, S., Kauppinen, M., Kaprio, J., & Rantanen, T. (2009). Genetic and environmental effects on isometric muscle strength and leg extensor power followed up for three years among older female twins. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, *106*(5), 1604–1610. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.91056.2008>
- Ticinesi, A., Nouvenne, A., Cerundolo, N., Catania, P., Prati, B., Tana, C., & Meschi, T. (2019). Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. *Nutrients*, *11*(7). <https://doi.org/10.3390/NU11071633>
- Tieland, M., Trouwborst, I., & Clark, B. C. (2018). Skeletal muscle performance and ageing. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *9*(1), 3–19. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12238>
- Tieteen termipankki. *Biologia:silmukointi – Tieteen termipankki*. Tieteen Termipankki. Noudettu 25. syyskuuta 2022, osoitteesta <https://tieteentermipankki.fi/wiki/Biologia:silmukointi>
- Toraño, E. G., García, M. G., Fernández-Morera, J. L., Niño-García, P., & Fernández, A. F. (2016). The Impact of External Factors on the Epigenome: In Utero and over Lifetime. *BioMed Research International*, *2016*. <https://doi.org/10.1155/2016/2568635>
- Turner, D. C., Gorski, P. P., Maasar, M. F., Seaborne, R. A., Baumert, P., Brown, A. D., Kitchen, M. O., Erskine, R. M., Dos-Remedios, I., Voisin, S., Eynon, N., Sultanov, R. I., Borisov, O. v, Larin, A. K., Semenova, E. A., Popov, D. v, Generozov, E. v, Stewart, C. E., Drust, B., ... Sharples, A. P. (2020). DNA methylation across the genome in aged human skeletal muscle tissue and muscle-derived cells: the role of HOX genes and physical activity. *Scientific Reports*, *10*(1), 15360. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72730-z>
- Tuttle, C. S. L., & Maier, A. B. (2018). Towards a biological geriatric assessment. *Experimental Gerontology*, *107*, 102–107. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.09.017>
- Unnikrishnan, A., Freeman, W. M., Jackson, J., Wren, J. D., Porter, H., & Richardson, A. (2019). The role of DNA methylation in epigenetics of aging. *Pharmacology & Therapeutics*, *195*, 172. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2018.11.001>
- Vaiserman, A., & Krasnienkov, D. (2021). Telomere Length as a Marker of Biological Age: State-of-the-Art, Open Issues, and Future Perspectives. *Frontiers in Genetics*, *11*, 630186. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.630186>

- van den Berg, N., Rodríguez-Girondo, M., van Dijk, I. K., Mourits, R. J., Mandemakers, K., Janssens, A. A. P. O., Beekman, M., Smith, K. R., & Slagboom, P. E. (2019). Longevity defined as top 10% survivors and beyond is transmitted as a quantitative genetic trait. *Nature Communications* 2019 10:1, 10(1), 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07925-0>
- van der Rijt, S., Molenaars, M., McIntyre, R. L., Janssens, G. E., & Houtkooper, R. H. (2020). Integrating the Hallmarks of Aging Throughout the Tree of Life: A Focus on Mitochondrial Dysfunction. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 0, 1422. <https://doi.org/10.3389/FCELL.2020.594416>
- van Dongen, J., Nivard, M. G., Willemsen, G., Hottenga, J.-J., Helmer, Q., Dolan, C. v, Ehli, E. A., Davies, G. E., van Iterson, M., Breeze, C. E., Beck, S., Suchiman, H. E., Jansen, R., van Meurs, J. B., Heijmans, B. T., Slagboom, P. E., & Boomsma, D. I. (2016). Genetic and environmental influences interact with age and sex in shaping the human methylome. *Nature Communications* 2016 7:1, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/ncomms11115>
- Veronese, N., Koyanagi, A., Cereda, E., Maggi, S., Barbagallo, M., Dominguez, L. J., & Smith, L. (2022). Sarcopenia reduces quality of life in the long-term: longitudinal analyses from the English longitudinal study of ageing. *European Geriatric Medicine*, 13(3), 633–639. <https://doi.org/10.1007/S41999-022-00627-3/FIGURES/2>
- Vidal-Bralo, L., Lopez-Golan, Y., & Gonzalez, A. (2016). Simplified Assay for Epigenetic Age Estimation in Whole Blood of Adults. *Frontiers in genetics*, 7, 126. <https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00126>
- Vijg, J., & Montagna, C. (2017). Genome instability and aging: Cause or effect? *Translational Medicine of Aging*, 1, 5–11. <https://doi.org/10.1016/J.TMA.2017.09.003>
- Viljanen, A., Kaprio, J., Pyykkö, I., Sorri, M., Pajala, S., Kauppinen, M., Koskenvuo, M., & Rantanen, T. (2009). Hearing as a Predictor of Falls and Postural Balance in Older Female Twins. *The Journals of Gerontology: Series A*, 64A(2), 312–317. <https://doi.org/10.1093/GERONA/GLN015>
- 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. <https://doi.org/10.1002/JCSM.12556>
- Voisin, S., Jacques, M., Landen, S., Harvey, N. R., Haupt, L. M., Griffiths, L. R., Gancheva, S., Ouni, M., Jähnert, M., Ashton, K. J., Coffey, V. G., Thompson, J. L. M., Doering, T. M., Gabory, A., Junien, C., Caiazzo, R., Verkindt, H., Raverdy, V., Pattou, F., ... Eynon, N. (2021). Meta-analysis of genome-wide DNA methylation and integrative omics of age in human skeletal muscle. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *12*(4), 1064. <https://doi.org/10.1002/JCSM.12741>
- von Haehling, S., Morley, J. E., & Anker, S. D. (2012). From muscle wasting to sarcopenia and myopenia: update 2012. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *3*(4), 213. <https://doi.org/10.1007/S13539-012-0089-Z>
- Wackerhage, H., & Rennie, M. J. (2006). How nutrition and exercise maintain the human musculoskeletal mass. *Journal of Anatomy*, *208*(4), 451. <https://doi.org/10.1111/J.1469-7580.2006.00544.X>
- Waddington, C. H. (2012). The Epigenotype. *International Journal of Epidemiology*, *41*(1), 10–13. <https://doi.org/10.1093/IJE/DYR184>
- Wall, B. T., Dirks, M. L., & van Loon, L. J. C. (2013). Skeletal muscle atrophy during short-term disuse: Implications for age-related sarcopenia. *Ageing Research Reviews*, *12*(4), 898–906. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2013.07.003>
- Wall, B. T., & van Loon, L. J. (2013). Nutritional strategies to attenuate muscle disuse atrophy. *Nutrition Reviews*, *71*(4), 195–208. <https://doi.org/10.1111/NURE.12019>
- Wang, D. X. M., Yao, J., Zirek, Y., Reijnierse, E. M., & Maier, A. B. (2020). Muscle mass, strength, and physical performance predicting activities of daily living: a meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, *11*(1), 3. <https://doi.org/10.1002/JCSM.12502>
- Wang, K. C., & Chang, H. Y. (2018). Epigenomics: Technologies and Applications. *Circulation Research*, *122*(9), 1191–1199. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.310998>
- Wang, Y., Karlsson, R., Lampa, E., Zhang, Q., Hedman, Å. K., Almgren, M., Almqvist, C., McRae, A. F., Marioni, R. E., Ingelsson, E., Visscher, P. M., Deary, I. J., Lind, L., Morris, T., Beck, S., Pedersen, N. L., & Hägg, S. (2018). Epigenetic influences on aging: a

- longitudinal genome-wide methylation study in old Swedish twins. *Epigenetics*, *13*(9), 975–987. <https://doi.org/10.1080/15592294.2018.1526028>
- WHO. (2011). Waist Circumference and Waist–Hip Ratio. *WHO Expert*, *64*(1), 2–5. <http://www.nature.com/doi/10.1038/ejcn.2009.139>
- Weidner, C. I., Lin, Q., Koch, C. M., Eisele, L., Beier, F., Ziegler, P., Bauerschlag, D. O., Jöckel, K. H., Erbel, R., Mühleisen, T. W., Zenke, M., Brümmendorf, T. H., & Wagner, W. (2014). Aging of blood can be
- Wiedmer, P., Jung, T., Castro, J. P., Pomatto, L. C. D., Sun, P. Y., Davies, K. J. A., & Grune, T. (2021). Sarcopenia – Molecular mechanisms and open questions. *Ageing Research Reviews*, *65*, 101200. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2020.101200>
- Wilkinson, D. J., Piasecki, M., & Atherton, P. J. (2018). The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Research Reviews*, *47*, 123. <https://doi.org/10.1016/J.ARR.2018.07.005>
- Wilson, D., Breen, L., Lord, J. M., & Sapey, E. (2018). The challenges of muscle biopsy in a community based geriatric population. *BMC Research Notes*, *11*(1). <https://doi.org/10.1186/S13104-018-3947-8>
- World Medical Association. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, *310*(20), 2191–2194. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2013.281053>
- Wu, S. H., Chen, K. L., Hsu, C., Chen, H. C., Chen, J. Y., Yu, S. Y., & Shiu, Y. J. (2022). Creatine Supplementation for Muscle Growth: A Scoping Review of Randomized Clinical Trials from 2012 to 2021. *Nutrients*, *14*(6). <https://doi.org/10.3390/NU14061255/S1>
- Xia, L., Zhao, R., Wan, Q., Wu, Y., Zhou, Y., Wang, Y., Cui, Y., Shen, X., & Wu, X. (2020). Sarcopenia and adverse health-related outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *Cancer Medicine*, *9*(21), 7964–7978. <https://doi.org/10.1002/CAM4.3428>
- Xiao, F.-H., Kong, Q.-P., Perry, B., & He, Y.-H. (2016). Progress on the role of DNA methylation in aging and longevity. *Briefings in Functional Genomics*, *15*(6), 454–459. <https://doi.org/10.1093/BFGP/ELW009>

- Xiao, F.-H., Wang, H.-T., & Kong, Q.-P. (2019). Dynamic DNA Methylation During Aging: A “Prophet” of Age-Related Outcomes. *Frontiers in Genetics*, 0(february), 107. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2019.00107>
- Yoo, S. Z., No, M. H., Heo, J. W., Park, D. H., Kang, J. H., Kim, S. H., & Kwak, H. B. (2018). Role of exercise in age-related sarcopenia. *Journal of Exercise Rehabilitation*, 14(4), 551. <https://doi.org/10.12965/JER.1836268.134>
- Yousefzadeh, M., Henpita, C., Vyas, R., Soto-Palma, C., Robbins, P., & Niedernhofer, L. (2021). DNA damage-how and why we age? *ELife*, 10, e62852. <https://doi.org/10.7554/eLife.62852>
- Yuan, D., Jin, H., Liu, Q., Zhang, J., Ma, B., Xiao, W., & Li, Y. (2022). Publication Trends for Sarcopenia in the World: A 20-Year Bibliometric Analysis. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/FMED.2022.802651/FULL>
- Zampieri, M., Ciccarone, F., Calabrese, R., Franceschi, C., Bürkle, A., & Caiafa, P. (2015). Reconfiguration of DNA methylation in aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, 151, 60–70. <https://doi.org/10.1016/J.MAD.2015.02.002>
- Zampino, M., Polidori, M. C., Ferrucci, L., O’Neill, D., Pilotto, A., Gogol, M., & Rubenstein, L. (2022). Biomarkers of aging in real life: three questions on aging and the comprehensive geriatric assessment. *GeroScience*, 1. <https://doi.org/10.1007/S11357-022-00613-4>
- Zempo, H., Miyamoto-Mikami, E., Kikuchi, N., Fuku, N., Miyachi, M., & Murakami, H. (2017). Heritability estimates of muscle strength-related phenotypes: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 27(12), 1537–1546. <https://doi.org/10.1111/SMS.12804>
- Zhang, W., Qu, J., Liu, G.-H., & Belmonte, J. C. I. (2020). The ageing epigenome and its rejuvenation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2020 21:3, 21(3), 137–150. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0204-5>
- Zhang, X. Z., Xie, W. Q., Chen, L., Xu, G. D., Wu, L., Li, Y. S., & Wu, Y. X. (2022). Blood Flow Restriction Training for the Intervention of Sarcopenia: Current Stage and Future Perspective. *Frontiers in Medicine*, 9, 894996. <https://doi.org/10.3389/FMED.2022.894996>
- Zhang, Y., Wilson, R.m Heiss, J., Breitling, L., Saum, K-U., Schöttker, B., Holleccek, B., Waldenberger, M., Peters, A. & Brenner, H. (2017). DNA methylation signatures in

peripheral blood strongly predict all-cause mortality. *Nature Communications*. 8. 14617.
10.1038/ncomms14617.

Zierle-Ghosh, A., & Jan, A. (2022). Physiology, Body Mass Index. *StatPearls*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535456/>

Zykovich, A., Hubbard, A., Flynn, J. M., Tarnopolsky, M., Fraga, M. F., Kerksick, C., Ogborn, D., MacNeil, L., Mooney, S. D., & Melov, S. (2014). Genome-wide DNA methylation changes with age in disease-free human skeletal muscle. *Aging Cell*, 13(2), 360–366.
<https://doi.org/10.1111/ace1.12180>