

This is a self-archived version of an original article. This version may differ from the original in pagination and typographic details.

Author(s): Sillanpää, Elina; Aaltonen, Sari; Kujala, Urho M.; Kaprio, Jaakko

Title: Kaksostutkimus syventää tietoa liikunnan vaikutuksista terveyteen

Year: 2024

Version: Published version

Copyright: © Liikuntatieteellinen seura 2024

Rights: In Copyright

Rights url: <http://rightsstatements.org/page/InC/1.0/?language=en>

Please cite the original version:

Sillanpää, E., Aaltonen, S., Kujala, U. M., & Kaprio, J. (2024). Kaksostutkimus syventää tietoa liikunnan vaikutuksista terveyteen. *Liikunta ja tiede*, 61(3), 16-20.

ELINA SILLANPÄÄ, LiT
apulaisprofessori, akatemiaturkija
liikuntatieteellinen tiedekunta
Jyväskylän yliopisto
Keski-Suomen hyvinvointialue
eli.na.si.lan.paa@jyu.fi

SARI AALTONEN, TiT
vanhempi tutkija, dosentti
Suomen molekyyliäätieteen
instituutti
Helsingin yliopisto
sari.s.aaltonen@helsinki.fi

URHO M. KUJALA, LiT
professori emeritus,
liikuntalääketieteen erikoislääkäri
urho.m.kujala@fimnet.fi

JAAKKO KAPRIO, LKT
tutkimusjohtaja,
Suomen molekyyliäätieteen
instituutti
Helsingin yliopisto
jaakko.kaprio@helsinki.fi

Kaksostutkimus syventää tietoa liikunnan vaikutuksista terveyteen



Kaksoset Veera ja Oona Kauppi
salibandy MM-kisojen välierässä
Singaporella 9.12.2023.
Kuva: Salibandyliitto

Suomalainen kaksoskohortti täyttää tänä vuonna 50 vuotta. Vuonna 1974 aloitettu vanhimman kaksoskohortin seuranta on täydentynyt kahdella uudella syntymäkohorttiseurannalla. Kaksostutkimus kertoo sekä perimästä että ympäristöstä.

KANSAINVÄLISESTI SUOMALAINEN KAKSOSKOHORTTI on tunnettu erityisesti kattavista elämäntapakyselyistä. $F_{y,y}$ sisen aktiivisuuden kyselyt ovat olleet osa kaksoskohorttien aineiston keruuta alusta lähtien. Kaksostutkimukset ovat $s_{y,v}$ entäneet ymmärrystä $f_{y,y}$ sisen aktiivisuuden ja terveyden välisistä kausaaliyhteyksistä ja perimän merkityksestä $f_{y,y}$ sisessä aktiivisuudessa ja liikunnan harrastamisessa.

Perheenjäsenet muistuttavat toisiaan liikuntakäyttäytymisen ja $f_{y,y}$ sisen suoritusk $_{y,v}$ yn suhteen enemmän kuin kaksi satunnaista suomalaista. Tämä piirteiden ja käyttäytymisen periytyminen voi olla joko biologista tai sosiaalista eli yhteisen perheympäristön ja kasvatuksen aiheuttamaa. Biologisen ja sosiaalisen periytyksen erottaminen toisistaan ihmisillä on mahdotonta, jos tutkitaan vain ydinperheitä (vanhempia ja lapsia).

Kaksostutkimuksin voidaan tarkentaa periytymistapaa. Kaksostutkimusta on tehty yli sadan vuoden ajan, siitä lähtien kun ymmärrettiin, että on geneettisesti kahdenlaisia kaksospareja. Identtiset eli monotsygoottiset parit synt $_{y,v}$ ät, kun alkio jakautuu $h_{y,v}$ in varhain. Identtisillä kaksosilla on sama genominen sekvenssi (ja luonnollisesti sama sukupuoli). Heidänkin kasvunsa ja kehityksensä riippuu myös ulkoisista olosuhteista, jotka voivat olla erilaiset. Näin molempien kaksosten piirteet ja käyttäytyminen ovat yksilöllisiä ja uniikkeja. Epäidenttiset eli ditsygoottiset kaksosparit kehittyvät kahden munasolun samanaikaisesta hedelmöityksestä. Epäidenttiset kaksokset ovat geneettisesti täyssisaruksia ja voivat olla samaa tai eri sukupuolta.

Kaksokset ja liikunnan tutkimus

Identtisillä kaksospareilla on sama DNA:n emäsparisekvenssi likimain läpi elämän. Näin ollen erot heidän välillään johtuvat muusta kuin geeneistä eli ympäristöstä $h_{y,v}$ in laajasti käsitettynä. Olemme tämän perusteella tutkineet pareja, jotka eroavat keskenään mm. liikunnan suhteen selvittääksemme ovatko liikuntaan liitt $_{y,v}$ ät terveyserot perimästä riippumattomia.

Toinen kaksostutkimuksen tarjoama mahdollisuus on tarkastella liikunnan geneettistä taustaa. Se tapahtuu vertailemalla geneettisesti identtisten ja epäidenttisten kaksosparien samankaltaisuutta (Käyttäytymisgenetiikka, 2014). Identtisten kaksosten suurempi samankaltaisuus suhteessa epäidenttisiin kaksosiin viittaa siihen, että geeneillä on merkitystä tutkittavan piirteen synnystä. Se ei kuitenkaan aukottomasti todista genetiikan johtavan samankaltaisuuteen, vaan siihen tarvitaan muita tutkimusasetelmiä ja -menetelmiä.

Viime vuosien molek $_{y,y}$ ligenetiikan tutkimukset, joissa mitataan vain osa perimästä, ovat antaneet selvästi kaksostutkimusta pienempiä arvioita perimän merkityksestä. Mitä kattavammin genomia mitataan, sen lähemmäksi molek $_{y,y}$ ligenetiikan tutkimusten ja kaksostutkimusten arviot perimän selitysosuuksista ovat tulleet toisiaan. Lisätietoa kaksosuudesta löytyy tuoreesta suomalaisesta teoksesta (*Kiehtova kaksosuus*, 2020).

Tutkittavana suuri joukko suomalaisia

HELSINGIN YLIOPISTON KANSANTERVEYSTIETEEN laitoksen laaja Kaksoskohorttitutkimus alkoi vuonna 1974. Väestötietojärjestelmästä tunnistettiin samana päivänä syntyneet, samaa sukupuolta olevat ja saman syntymäsukunimen ja -kunnan omaavat henkilöt. Nämä yli 16 000 kaksosparia, jotka olivat syntyneet ennen vuotta 1958, ovat osallistuneet toistuviin kyselyihin sekä moniin syventäviin tutkimuksiin. Suurimmat kyselytutkimukset tehtiin vuosina 1975, 1981, 1990 ja 2011. Kaikkien kaksosten terveydentilaa seurataan edelleen rekistereiden avulla (Kaprio ym. 2019).

Kaksi uudempaa kaksosten seurantatutkimusta aloitettiin 1990-luvulla mittavan Yhdysvaltain terveysviraston myöntämän rahoituksen turvin. Näistä ensimmäinen on Nuorten Kaksosten Terveystutkimus (FinnTwin6), jossa kutsuimme mukaan vuosina 1975-1979 syntyneitä kaksosia sekä heidän sisarusiaan ja vanhempiaan. Ensimmäinen kysely tehtiin, kun kaksokset täyttivät 16 vuotta ja seurantakysely toteutettiin 17 ja 18 vuoden iässä. Sen jälkeen olemme olleet heihin yhteydessä nuorina aikuisina ja varhaiskeskiässä.

Toinen aineisto on Kaksosten Kehitys ja Terveystutkimus (FinnTwin12), johon kutsuttiin mukaan vuosina 1983-1987 syntyneitä kaksosia ja heidän vanhempiaan. Alkukyselyt ja haastattelut tapahtuivat kaksosten ollessa 11-12-vuotiaita ja seurantatutkimukset 14-, 17-, 22- ja 37-vuotiaina. Viimeisin kysely toteutettiin vuonna 2022. Kaikissa aineistoissa on tehty kyselyihin ja haastatteluihin perustuvia toistomittauksia sekä otoksiin kohdistuvia syventäviä tutkimuksia. Näiden kolmen kohortin perusteella on muodostunut kansainvälisestikin mittava tutkimusresurssi kattaen mittauksia ja tietoa melkein viidenkymmenen vuoden ajalta.

Terveys ja vapaa-ajan liikunta identtisillä kaksospareilla

Tutkittaessa liikunnan vaikutuksia identtisillä kaksospareilla, haasteena on löytää kaksospareja, joiden liikuntaharrastus on pitkään eronnut toisistaan. Lapsuudessa ja nuoruudessa identtiset kaksokset yleensä harrastavat liikuntaa samalla tavalla. TWINACTIVE- ja FITFATTWIN-tutkimushankkeissa onnistuimme löytämään yhteensä 17 identtistä kaksosparia, joiden vapaa-ajan liikunta oli aikuisiässä eronnut kaksossisarusten välillä pitkään perustuen toistettuihin kyselyihin ja haastatteluihin (Kujala ym. 2022). Näille pareille toteutimme laajat kliiniset tutkimukset. Kuvassa 1 on kerrottu parittaisessa vertailussa tilastollisesti merkitseviä runsaan liikunnan aiheuttamia terveyden kannalta positiivisia vaikutuksia.

Liikuntaerot koostuivat pääosin kestävyystyypisistä liikunnasta ja se tuotti useita positiivisia paikallisia rakenteellisia vaikutuksia esimerkiksi kehon rasvavarastoihin, verisuoniin, luustoon ja aivoihin. Myös lihasten ja rasvakudoksen aineenvaihdunnassa ja $f_{y,y}$ sisessä kestävyyskunnossa nähtiin odotettuja positiivisia vaikutuksia, jotka olivat yhteydessä myös verenkierrossa nähtyihin riskitekijöihin (Kujala ym. 2013; Kujala ym. 2022). Selkeästi ne elimistön osat ja mekanismit, joihin liikuntaharjoittelu oli kohdistunut, olivat kehittyneet terveydelle suotuisaan suuntaan enemmän liikuntaa harrastaneella sisaruksella.

Laajempia kaksosaineistoja hyödyntävissä analyysissä olemme todenneet, että liikunta alentaa erityisesti ei-insuliinista riippuvan (tyyppi 2) diabeteksen ilmaantumisen riskiä. Identtisillä diabetekselle alttiilla kaksospareilla puolen tunnin reipas kävelylenkki joka toinen päivä näyttäisi alentavan jo merkittävästi diabeteksen ilmaantumista. Vanhemman kaksoskohortin pitkäaikaisseurannoissa näemme yksilöitä analysoitaessa vahvan yhteyden runsaan

vapaa-ajan liikunnan ja alentuneen kuolemanriskin välillä, mutta emme ole onnistuneet vahvistamaan tätä löydöstä liikunnanharrastuksen suhteen toisistaan eroavia identtisiä kaksospareja tutkittaessa (Kujala ym. 1988 ja 2002; Karvinen ym. 2015). Varhaislapsuuden liikunnan vaikutuksia emme tässä asetelmassa ole pystyneet tutkimaan.

Kaikki saamamme tulokset ovat sopusoinnussa aiempien $h_{y,v}$ äläatuisten satunnaistettujen kontrolloitujen liikuntainterventiotutkimusten kanssa (Kujala 2021). Aiemmat satunnaistetut kontrolloidut interventiot yhdessä kaksostutkimustemme kanssa viittaavat siihen, että liikunnanharrastuksen yhteydestä sairauksien ilmaantumiseen ja kuolleisuuteen on $s_{y,y}$ -seuraus-mielessä tehty liian optimistisia tulkintoja (Kujala 2011 ja 2018). Siksi olemme alkaneet tutkia myös mm. liikuntaharrastuksen ja vähemmän sairastavuuden taustalla olevia mahdollisia yhteisiä perintötekijöitä.

Liikuntamotivaatio selittyy vain osin perimällä

Olemme myös osoittaneet TWINACTIVE- ja FITFATTWIN-tutkimushankkeissa, että liikuntaan motivoivat tekijät eroavat merkittävästi kaksossisaruksilla, joiden vapaa-ajan liikuntatasot ovat eronneet pitkään toisistaan. Paljon liikuntaa harrastavat kaksossisarukset kokivat omien taitojen, $f_{y,y}$ sisen kunnan ja $ps_{y,y}$ kksen $h_{y,v}$ invoinnin ylläpidon ja kehittämisen merkittävästi tärkeämmiksi motiiveiksi liikkua kuin heidän vähän liikkuvat kaksossisaruksensa (Aaltonen ym. 2012, Aaltonen ym. 2014). Varhaiskeski-ikäisillä kaksossisaruksilla samansuuntainen motivaatioero koski myös ulkonäköä, liikunnasta nauttimista, sosiaalista kanssakäymistä ja kilpailua (Aaltonen ym. 2014).

Olemme tutkineet liikuntamotivaatiota myös laajassa iäkkäiden kaksosten MOBILETWIN-tutkimushankkeessa (Aaltonen ym. 2020). Fyysinen kunto, terveys, $ps_{y,y}$ kki-

Identtisistä kaksospareista pitkään enemmän kestävyystyypistä vapaa-ajan liikuntaa harrastaneen sisaruksen saamat hyödyt



Kuvio 1. Pitkäkestoisen vapaa-ajan liikunnan vaikutuksia liikunnan suhteen toisistaan eroavien identtisten kaksosten terveyteen liittyvissä tekijöissä. Kuva muokattu lähteestä Kujala ym. 2022.

nen $h_{y,v}$ in voiminta ja liikunnasta nauttiminen olivat merkittävästi tärkeämpiä motiiveja paljon liikkuville kuin vähän liikkuville iäkkäille. Paljon ja vähän liikuntaa harrastavien erot motivaatiokäyttäytymisessä ovat siis $h_{y,v}$ in samantyyppisiä sekä nuorilla että vanhoilla ihmisillä.

Kaikissa näissä tutkimuksissa muiden ihmisten odotusten mukaisesti toimiminen oli ainut liikuntaan motivoiva tekijä, jonka vähän liikkuvat ilmoittivat systemaattisesti tärkeämmäksi $s_{y,y}$ ksi harrastaa liikuntaa kuin heidän paljon liikkuvat verrokkinsa. Ero ei ollut kuitenkaan aina tilastollisesti merkittävä. Muiden odotusten mukaisesti toimiminen on voimakas ulkoinen motivaatiotekijä, jolloin liikunnan harrastamisen aikaansaavana voimana on halu saada ulkoisia palkintoja ja välttää rangaistuksia. Liikunnasta nauttiminen tai halu omien taitojen kehittämiseen puolestaan ovat esimerkkejä sisäisistä motivaatiotekijöistä, joita ohjaa yksilön sisäisen halun voima.

Yllä kuvailemamme erot liikuntamotivaatiossa paljon ja vähän liikkuvien välillä voivat osittain selittää sitä, miksi toiset ihmiset epäonnistuvat säännöllisen liikuntaharrastuksen omaksumisessa. Liikuntamotivaation taustan selitykseen kaksosaineistot ovat tarjonneet myös oivan mahdollisuuden, sillä kaksosia tutkimalla olemme voineet tutkia perimän ja ympäristön vaikutusta liikuntamotiiveihin. Identtisten ja epäidenttisten kaksosten välisiin samankaltaisuuksiin perustuvien kaksosmallinnusmenetelmien avulla olemme osoittaneet, että perimä selittää korkeintaan kohtalaisesti (5-53 %) yksilöiden välisistä eroista liikuntamotivaatiossa (Aaltonen ym. 2017, Aaltonen ym. 2020). Näin ollen ympäristöllä vaikuttaa olevan suuri merkitys yksilöiden välisessä liikuntamotivaation vaihtelussa.

Ainut motiivi, joka oli korkeimpien havaitsemiemme perimän selitysosuuksienjoukossa sekä varhaiskeski-ikäisillä että iäkkäillä tutkittavilla oli liikunnasta nauttiminen. Varhaiskeski-ikäisillä jaottelimme sisäiset ja ulkoiset motivaatiotekijät vielä omiin kokonaisuuksiinsa ja huomasimme, että perimä selitti enemmän sisäisen kuin ulkoisen motivaatiotekijäkokonaisuuden kokonaisvaihtelusta. Liikuntamotivaation periytyvyys näyttää kaksosmallinnusten mukaan olevan $h_{y,v}$ in samansuuruisista liikunta-aktiivisuuden (Aaltonen ym. 2010, Mustelin ym. 2011, Aaltonen ym. 2013) ja liikunnan monipuolisuuden (harrastettujen liikuntalajien määrä) (Kaartinen ym. 2021) periytyvyyden kanssa.

Molekyyli-taso syventää ymmärrystä liikunnan ja terveen vanhenemisen yhteyksistä

Ihmisen perimän kartoitus tutkimustarkoituksiin on nykyisin nopeaa ja edullista. Suomalaisen kaksoskohortin jäsenistä 15 000 on antanut DNA-näytteen. Uusilla analyysimenetelmillä tuhansien geenivarianttien yhteisvaikutus voidaan summata yksilölliseksi riskiluvuksi, joka kuvaa yksilön alttiutta esimerkiksi liikuntakäyttäytymiseen tai lihasvoimaan. $Anal_{y,y}$ siteknikka on mahdollistanut liikuntaan liittyvien monitekijäisten ilmiöiden, joiden vaihtelua selittää tuhansien geenivarianttien yhteisvaikutus, geneetti-

sen tutkimuksen. Olemme osoittaneet, että perimä, joka ennustaa korkeampaa fyysisen aktiivisuuden määrää, ennustaa myös suurempaa toteutunutta liikunta-aktiivisuutta suomalaisessa kaksoskohortissa ja muissa eurooppalaisissa aineistoissa (Kujala ym. 2020, Tynkkynen ym. 2023).

Eriyisesti liikunta-aktiivisuus on ominaisuus, jonka luotettava mittaaminen on $h_{y,v}$ in vaikeaa, jona periytyvyysasteet vaihtelevat huomattavasti myös kaksostutkimuksissa. Fyysisen aktiivisuuden genomilajuiset riskisummat näyttävätkin pystyvän erottelemaan lähinnä geneettisen riskin ääripäitä, kokonaisselitysasteiden jäädessä vaatimattomiksi. Mitattujen geenivarianttien perusteella lasketut fyysisen aktiivisuuden periytyvyysasteet ovat vain murto-osa kaksosmalleilla arvioitusta aktiivisuuden periytyvyydestä (Kujala ym. 2020).

Helpompia muuttujia ovat standardoidut yksinkertaiset testit, kuten fyysistä suorituskäytävää kuvaava käden puristusvoima, jonka geneettinen riskisumma selittää 5-6 prosenttia erilaisten lihasvoimamittausten tulosten vaihtelusta suomalaisen kaksoskohortin alaotoksessa. $H_{y,v}$ ää lihasvoimaa ennustava riskisumma oli myös yhteydessä parempaan toimintakykyyn iäkkäillä kaksosnaisilla ja alhaisempaan

kansansairauksien riskiin ja pidempään elinikään suomalaisessa väestössä (Herranen ym. 2022, 2024). Lihasvoiman vaihteluun liittyvät geenivariantit selittävät nyky menetelmillä mitattuna noin puolet kaksosmalleilla arvioitua perimän selitysosuuksista.

Suomalaisilta kaksosilta kerätyt biologiset näytteenotokset ja erilaiset "omiikat" eli epigenomiikka, transkriptomiikka, proteomiikka ja metabolomiikka ovat antaneet mahdollisuuksia tutkia sairausmekanismeja ja esimerkiksi biologista vanhenemistä sekä sitä, miten pitkäaikaisella liikunnalla voidaan näihin vaikuttaa. Biologisen vanhenemisen mittaaminen on kaksoskohorttitutkimuksissa perustunut DNA-metylaatioitasojen analysointiin ja koneoppimismenetelmillä kehitettyihin laskenta-algoritmeihin, jotka tuottavat arvion yksilön biologisesta iästä. Näitä algoritmeja kutsutaan epigeneettisiksi kelloiksi.

Olemme havainneet, että suurempi vapaa-ajan liikunnan määrä ja intensiteetti on yhteydessä hitaampaan biologiseen vanhenemiseen, kun taas työajan $f_{y,v}$ sinen aktiivisuus näyttää kiihdyttävän vanhenemistä (Kankaanpää ym. 2021). Muiden terveyteen liittyvien elintapojen klusteroituminen vapaa- ja työajan liikunnan kanssa tekee liikunnan ja biologisen vanhenemisen itsenäisten yhteyksien tutkimisesta vaikeaa.

Suomalaisten kaksoskohorttien pitkäaikaisten elintapa-seurantojen yhdistäminen rekisteritietoon $s_{y,v}$ entää ymmärrystä esimerkiksi liikunnan yhteyksistä kansansairauksien syntyyn ja elinaikaan. Liikuntasuosittelun täyttäminen aikuisuudessa oli yhteydessä seitsemän prosenttia pienempään kuolemanriskiin vanhemmassa kaksoskohortissa, mutta perimän huomioiminen $anal_{y,y}$ ssa heikensi yhteyttä selvästi (Kankaanpää ym. 2023). Liikunnan ja kuoleman riskin yhteydet ovat vahvemmat lyhyen aikavälin tarkaste-

Ympäristöllä vaikuttaa olevan suuri merkitys liikuntamotivaation vaihtelussa.

lussa, jossa harvaa saattaa aiheuttaa käänteinen kausaatio eli liikkumisen väheneminen diagnosoidun tai piilevän sairauden tai vanhenemisprosessin etenemisen vuoksi.

Kaksosilla toteutetussa tutkimuksessa eroja iäkkäiden liikunta-aktiivisuudessa ennusti paremmin sairauksien ilmaantuminen kuin keski-ikänsä vapaa-ajan liikunta (Kujala ym. 2019). Vaikka liikuntaharjoittelu ei pidentäisikään elinikää, se tutkitusti vähentää useiden kansansairauksien riskitekijöitä, ja liikunta yhdessä muiden terveydelle edullisten elintapojen kanssa on yhteydessä pienempään kuolemanriskiin geneettisestä sairastumisalttiudesta riippumatta (Joensuu ym. 2023). Liikunta myös parantaa sekä terveiden että sairaiden fyysistä toimintakykyä, joka on itsenäisen elämän ja hyvän elämänlaadun edellytys.

Kiitokset

Kiitokset kaikille tutkimuksiin osallistuneille kaksosille. Kaksostutkimushankkeita ovat tukeneet mm. Opetus- ja kulttuuriministeriö, Suomen Akatemia, Suomen Kulttuurirahasto, Juho Vainion Säätiö, Päivikki ja Sakari Sohlbergin säätiö, Yrjö Jahnssonin Säätiö, Sigrid Juseliuksen Säätiö, Euroopan Unioni ja Yhdysvaltain terveysvirasto.

LÄHTEET

Aaltonen, S., Ortega-Alansa, A., Kujala U. M. & Kaprio J. 2013. Genetic and Environmental Influences on Longitudinal Changes in Leisure-Time Physical Activity from Adolescence to Young Adulthood. *Twin Res Hum Genet* 2013;16(2):535-43.

Aaltonen, S., Ortega-Alansa, A., Kujala U. M. & Kaprio J. 2010. A Longitudinal Study on Genetic and Environmental Influences on Leisure Time Physical Activity in the Finnish Twin Cohort. *Twin Res Hum Genet* 2010;13(5):475-81.

Aaltonen, S., Leskinen, T., Morris, T., Alen, M., Kaprio, J., Liukkonen, J. & Kujala U. M. 2012. Motives for and Barriers to Physical Activity in Twin Pairs Discordant for Leisure Time Physical Activity for 30 Years. *International Journal of Sports Medicine* 2012;33(2):157-63.

Aaltonen, S., Rottensteiner, M., Kaprio, J. & Kujala U. M. 2014. Motives for Physical Activity among Active and Inactive Persons in Their Mid-Thirties. *Scand J Med Sci Sports* 2014;24(4):727-35.

Aaltonen, S., Kaprio, J., Vuoksimaa, E., Huppertz, C., Kujala, U. M. & Silventoinen, K. 2017. Genetic Architecture of Motives for Leisure-Time Physical Activity: A Study of Twins. *Scand J Med Sci Sports* 2017;27(11):1431-41.

Aaltonen, S., Waller, K., Vähä-Ypyä, H., Rinne, J., Sievänen, H., Silventoinen, K., Kaprio, J. & Kujala U. M. 2020. Motives for Physical Activity in Older Men and Women: A Twin Study Using Accelerometer-Measured Physical Activity. *Scand J Med Sci Sports* 2020;doi:10.1111/sms.13673.

Herranen, P., Palviainen, T., Rantanen, T., Tiainen, K., Viljanen, A., Kaprio, J. & Sillanpää, E. A. 2022. Polygenic Risk Score for Hand Grip Strength Predicts Muscle Strength and Proximal and Distal Functional Outcomes among Older Women. *Med Sci Sports Exerc.* 2022; 54(11):1889-1896.

Herranen, P., Koivunen, K., Palviainen, T., Kujala, U. M., Ripatti, S., Kaprio J., FinnGen & Sillanpää, E. 2024. Genome-Wide Polygenic Score for Muscle Strength Predicts Risk for Common Diseases and Lifespan: A Prospective Cohort Study, *The Journals of Gerontology: Series A* 2024; 79(4), glae064, <https://doi.org/10.1093/gerona/glae064>

Joensuu, L., Waller, K., Kankaanpää, K., Palviainen, T., Kaprio, J. & Sillanpää, E. 2023. Genetic liability for cardiovascular disease, physical activity, and mortality - findings from The Finnish Twin Cohort, *MedRxiv* 2023.04.28.23289250; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.04.28.23289250>

Kaartinen, S., Silventoinen, K., Korhonen, T., Kujala U. M., Kaprio, J. & Aaltonen, S. 2021. Genetic and Environmental Effects on the

Individual Variation and Continuity of Participation in Diverse Physical Activities. *Med Sci Sports Exerc.* 2021;53(12):2495-502.

Kankaanpää, A., Tolvanen, A., Bollepalli, S., Leskinen, T., Kujala, U. M., Kaprio, J., Ollikainen, M. & Sillanpää, E. 2021. Leisure-Time and Occupational Physical Activity Associates Differently with Epigenetic Aging. *Med Sci Sports Exerc.* 2021;53(3):487-495.

Kankaanpää, A., Tolvanen, A., Joensuu, L., Waller, K., Heikkinen, A., Kaprio, J., Ollikainen, M. & Sillanpää, E. 2023. The associations of long-term physical activity in adulthood with later biological ageing and all-cause mortality - a prospective twin study. *MedRxiv* 2023.06.02.23290916; doi: <https://doi.org/10.1101/2023.06.02.23290916>

Kaprio, J., Bollepalli, S., Buchwald, J., Iso-Markku, P., Korhonen, T., Kovanen, V., Kujala, U. M., Laakkonen, E.K., Latvala, A., Leskinen, T., Lindgren, N., Ollikainen, M., Piirtola, M., Rantanen, T., Rinne, J., Rose, R.J., Sillanpää, E., Silventoinen, K., Sipilä, S., Viljanen, A., Vuoksimaa, E. & Waller, K. 2019. The Older Finnish Twin Cohort - 45 Years of Follow-up. *Twin Res Hum Genet.* 2019;22:240-254.

Karvinen, S., Waller, K., Silvennoinen, M., Koch, LG, Britton, SL, et al. 2015. Physical activity in adulthood: genes and mortality. *Scientific Reports* 2015;5:18259.

Kiehtova kaksosuus - Monikkosisarusten elämää. 2020. Toimittaneet Kumpula U, Kaprio J, Lavikainen A & Moilanen I Gaudeamus, Helsinki 2020.

Kujala, U. M., Kaprio, J., Sarna, S. & Koskenvuo M. 1998. Relationship of leisure-time physical activity and mortality. The Finnish Twin Cohort. *JAMA* 1998;279:440-4.

Kujala U. M., Kaprio, J. & Koskenvuo M. 2002. Modifiable risk factors as predictors of all-cause mortality: The roles of genetics and childhood environment. *Am J Epidemiol* 2002;156:985-93.

Kujala, U. M. 2011. Physical activity, genes, and lifetime predisposition to chronic disease. *Eur Rev Aging Phys Act* 2011;8:31-6.

Kujala, U. M., Mäkinen, V-P, Heinonen, I, Soininen, P., Kangas, AJ ym. 2013. Long-term leisure-time physical activity and serum metabolome. *Circulation* 2013;127:340-8.

Kujala, U. M. 2018. Is physical activity a cause of longevity? It's not as straightforward as some would believe. A critical analysis. *BJSM* 2018;52:914-8.

Kujala, U. M., Hautasaari, P., Vähä-Ypyä, H., Waller, K., Lindgren, N ym. 2019. Chronic diseases and objectively monitored physical activity profile among aged individuals - a cross-sectional twin cohort study. *Ann Med* 2019;51(1):78-87.

Kujala, U. M., Palviainen, T., Pesonen, P., Waller, K., Sillanpää, E., Niemelä, M., Kangas, M., Vähä-Ypyä, H., Sievänen, H., Korpelainen, R., Jämsä, T., Männikkö, M. & Kaprio, J. 2020. Polygenic Risk Scores and Physical Activity. *Med Sci Sports Exerc* 2020;52(7):1518-1524.

Kujala, U. M. 2021. Summary of the effects of exercise therapy in non-communicable diseases: Clinically relevant evidence from meta-analyses of randomized controlled trials. *MedRxiv* 2021.02.11.21251608. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21251608>

Kujala, U. M., Leskinen, T., Rottensteiner, M., Aaltonen, S., Ala-Korpela, M., Waller, K. & Kaprio J. 2022. Physical activity and health: Findings from Finnish monozygotic twin pairs discordant for physical activity. *Scand J Med Sci Sports* 2022;32:1316-23.

Käyttätymisgenetiikka: Geeneistä yhteiskuntaan. 2014. Toimittaneet Latvala A ja Silventoinen K Gaudeamus, Helsinki 2014.

Mustelin, L., Latvala, A., Pietiläinen, K. H., Piirilä, P., Sovijärvi, A. R., Kujala, U. M., Rissanen, A. & Kaprio J. 2011. Associations between sports participation, cardiorespiratory fitness, and adiposity in young adult twins. *J Appl Physiol* 2011;110(3):681-6.

Tynkkynen, N.P., Törmäkangas, T., Palviainen, T., Hyvärinen, M., Klevjer, M., Joensuu, L., Kujala, U. M., Kaprio, J. & Sillanpää, E. 2023. Associations of polygenic inheritance of physical activity with aerobic fitness, cardiometabolic risk factors and diseases: the HUNT study. *Eur J Epidemiol* 2023;38, 995-1008.