

**YLIPAINON PERINNÖLLISEN ALTTIUDEN YHTEYS BIOLOGISEEN
VANHENEMISEEN NUORILLA AIKUISILLA**

Anni Pitkänen

Terveysten edistämisen pro gradu -tutkielma
Liikuntatieteellinen tiedekunta
Jyväskylän yliopisto
Syksy 2024

TIIVISTELMÄ

Pitkänen, A. 2024. Ylipainon perinnöllisen alttiuden yhteys biologiseen vanhenemiseen nuorilla aikuisilla. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto, (terveyden edistäminen) pro gradu -tutkielma, 51 s.

Biologinen vanheneminen aiheuttaa toimintakyvyn heikkenemistä, lisää riskiä sairastua ja johtaa lopulta kuolemaan. Ylipaino on voimakkaasti perinnöllinen ominaisuus, jolla on merkittäviä terveysvaikutuksia ja joka on yhdistetty lyhyempään elinikään. Aiemmassa tutkimuksessa lapsuuden ylipainon on havaittu olevan yhteydessä kiihtyneeseen biologiseen vanhenemiseen aikuisiässä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko ylipainon perinnöllisellä alttiudella yhteyttä biologiseen vanhenemiseen nuorilla aikuisilla. Tutkimuksessa tarkasteltiin sekä lapsuuden että aikuisuuden ylipainon perinnöllistä alttiutta suhteessa toteutuneeseen painoindeksiin neljässä aikapisteessä 12–25-vuotiaana sekä nuorena aikuisuudessa mitattuun biologiseen vanhenemiseen. Lisäksi selvitettiin toteutuneen painoindeksin vaikutusta ylipainon perinnöllisen alttiuden ja biologisen vanhenemisen väliseen yhteyteen.

Tutkittavat olivat Kaksosten kehitys ja terveys -tutkimuksen (FinnTwin12) 21–25-vuotiaita kaksosia (n = 711). Biologista vanhenemistä mitattiin verinäytteestä eristetyn DNA:n metylaatiotasojen perusteella uusimpia epigeneettisiä kelloja hyödyntäen (DunedinPACE- ja PC-GrimAge-estimaattorit). Tutkimusta varten laskettiin kaksi polygeenistä riskisummaa (PRS), joiden avulla arvioitiin ylipainon perinnöllistä alttiutta: lapsuuden kehonkoon PRS ja aikuisuuden BMI-PRS. PRS:t summaavat perimästä yli miljoonan geenimuunnoksen yhteisvaikutuksen. Ylipainoa arvioitiin painoindeksin (BMI, kg/m²) avulla, ja se mitattiin tutkittavien ollessa 12-, 14-, 17-, ja 21–25-vuotiaita. Biologisen vanhenemisen ja lapsuuden ylipainon perinnöllisen alttiuden välinen yhteys selvitettiin lineaarisella regressiomallilla. BMI:n vaikutusta biologisen vanhenemisen ja lapsuuden ylipainon perinnöllisen alttiuden väliseen yhteyteen testattiin interaktio-termien avulla. Lopuksi analyysit toteutettiin lineaarisella sekamallilla, jolla saatiin huomioitua aineiston perherakenne.

PRS:ien korkea arvo oli yhteydessä suurempaan BMI:hin lapsuudesta aikuisuuteen, ja ne selittivät melko hyvin yksilöiden välistä BMI:n vaihtelua. Korkea ylipainon perinnöllinen alttius lapsuuden kehonkoon PRS:llä arvioituna oli yhteydessä nopeampaan biologiseen vanhenemiseen DunedinPACE-estimaattorilla mitattuna. Aikuisuuden BMI-PRS:n avulla arvioitu korkea ylipainon perinnöllinen alttius oli yhteydessä nopeampaan biologiseen vanhenemiseen PC-GrimAge-estimaattorilla mitattuna. Yhteydet eivät säilyneet tilastollisesti merkitseväinä, kun BMI lisättiin malliin. PRS:n ja BMI:n välillä ei havaittu johdonmukaisesti yhdysvaikutusta.

Yksilöiden väliset erot biologisessa vanhenemisessä alkavat näkyä jo varhaisessa vaiheessa. Biologinen vanheneminen on nopeampaa nuorilla aikuisilla, joilla on korkea perinnöllinen alttius ylipainolle. BMI vaikuttaa selittävän ylipainon perinnöllisen alttiuden ja biologisen vanhenemisen välistä yhteyttä. Kaikkia biologiseen vanhenemiseen vaikuttavia mekanismeja ei vielä tunneta, ja tutkimus lisää tietoa biologista vanhenemistä nopeuttavista riskitekijöistä. Tämä tutkimus on ensimmäinen, jossa on selvitetty ylipainon perinnöllisen alttiuden yhteyttä biologiseen vanhenemiseen nuorilla aikuisilla.

Asiasanat: biologinen vanheneminen, epigeneettinen kello, ylipaino, ylipainon perinnöllinen alttius, ylipainon polygeeninen riskisumma

ABSTRACT

Pitkänen, A. 2024. The association of genetic predisposition to overweight with biological aging in young adulthood. Faculty of Sport and Health Sciences, University of Jyväskylä, Health Promotion Master's thesis, 51 pp.

Biological aging causes decline in functional capacity, increases susceptibility to disease, and ultimately leads to mortality. Overweight is a strongly heritable trait with significant health implications, and it is associated with shorter life expectancy. Previous studies have observed associations between childhood overweight and accelerated biological aging in adulthood. The aim of this study was to investigate if the genetic predisposition to overweight is associated with biological aging in young adults. This study examined the genetic predisposition to childhood and adulthood overweight in relation to body mass index (BMI) measured at four time points between ages 12 and 25, as well as biological aging measured in young adulthood. Additionally, the impact of body mass index on the relationship between the predisposition to overweight and biological aging was examined.

Participants were 21–25-year-old twins from the Finnish Twin Cohort Study (FinnTwin12) ($n = 711$). Biological aging was measured using DNA methylation levels isolated from blood samples, utilizing the latest epigenetic clocks (DunedinPACE and PC-GrimAge estimators). The predisposition to overweight was assessed using a polygenic risk score (PRS) summarizing the combined effect of over a million genetic variants. Two PRSs were computed for the study: childhood body size PRS and adult BMI-PRS. Overweight was evaluated using body mass index (BMI, kg/m^2) which was measured when the participants were 12, 14, 17 and 21–25 years old. The association between the genetic predisposition to childhood overweight and biological aging was examined with linear regression model. The modifying effect of BMI on the relationship between the genetic predisposition to childhood overweight and biological aging was tested using interaction terms. Finally, analyses were conducted using a linear mixed-effects model to account for the participants family structure.

Higher polygenic risk scores were associated with higher BMI from childhood to adulthood, and the variance explained by the PRSs were relatively good. Higher genetic predisposition to overweight, assessed by childhood body size PRS, was associated with faster biological aging measured by the DunedinPACE estimator. A higher genetic predisposition to overweight, assessed by adult BMI-PRS, was associated with accelerated biological aging measured by the PC-GrimAge estimator. The associations became statistically non-significant after BMI was added to the model. No consistent interaction was observed between the PRS and BMI.

Individual differences in biological aging begin to appear early. Biological aging is faster in young adults with a high predisposition to overweight. BMI appears to explain the relationship between genetic predisposition to overweight and biological aging. Not all mechanisms influencing biological aging are yet understood, and this study contributes to the knowledge of risk factors accelerating biological aging. This study is the first to investigate the association between the genetic predisposition to overweight and biological aging in young adults.

Key words: biological aging, epigenetic clock, overweight, genetic predisposition to overweight, polygenic risk score to overweight

KÄYTETYT LYHENTEET

BMI	body mass index, kehon painoindeksi
CpG	syysiini-fosfaatti-guaaniini-dinukleotidi
DNA	deoksiiribonukleiinihappo
GWAS	genome-wide association study, genomin laajuinen assosiaatiotutkimus
PRS	polygenetic risk score, polygeeninen riskisumma
SNP	single nucleotide polymorphism, yhden emäksen monimuotoisuus
THL	Terveyden ja hyvinvoinnin laitos
WHO	World Health Organization, Maailman terveysjärjestö

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

ABSTRACT

1	JOHDANTO.....	1
2	BIOLOGINEN VANHENEMINEN	3
2.1	Biologisen vanhenemisen määrittely.....	3
2.2	Biologisen vanhenemisen tunnusmerkit ja biomarkkerit	4
2.3	Epigeneettiset kellot biologisen vanhenemisen mittareina.....	7
2.3.1	PC-GrimAge-epigeneettinen kello	9
2.3.2	DunedinPACE-epigeneettinen kello.....	10
2.4	Biologinen vanheneminen ja terveys.....	12
3	YLIPAINO JA BIOLOGINEN VANHENEMINEN.....	15
3.1	Ylipainon yleisyys ja sen yhteydet terveyteen	15
3.2	Ylipainoon vaikuttavia tekijöitä	17
3.3	Ylipainon yhteydet biologiseen vanhenemiseen	18
4	YLIPAINON PERINNÖLLINEN ALTTIUS	21
4.1	Ylipainon perintötekijöiden tutkimus.....	21
4.2	Ylipainon polygeeninen riskisumma	23
4.3	Ylipainon perinnöllisen alttiuden yhteydet sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen	25
5	TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET	28
6	TUTKIMUSAINEISTO- JA MENETELMÄT.....	29
6.1	Tutkimusaineiston esittely	29
6.2	Tutkimuksen muuttajat.....	29
6.3	Aineiston analyysimenetelmät.....	32
7	TULOKSET	34
7.1	Tutkittavien taustatiedot	34
7.2	Ylipainon polygeenisten riskisummien validiteettitarkastelu.....	35

7.3 Ylipainon perinnöllisen alttiuden ja biologisen vanhenemisen välinen yhteys nuorilla aikuisilla.....	36
7.4 Painoindeksin vaikutukset ylipainon perinnöllisen alttiuden ja biologisen vanhenemisen väliseen yhteyteen.....	41
8 POHDINTA.....	44
8.1 Tutkimuksen päätulokset.....	44
8.2 Tulosten tarkastelua.....	44
8.3 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet.....	48
8.4 Tutkimuksen eettisyys.....	50
8.5 Johtopäätökset ja jatkotutkimusehdotukset.....	50
LÄHTEET.....	52

1 JOHDANTO

Kronologista ikää eli yksilön ikää vuosissa syntymävuodesta laskettuna pidetään riittämättömänä keinona mitata vanhenemisprosessia (Horvath & Raj 2018; Jiang & Guo 2020). Kronologinen ikä saattaa erota merkittävästi yksilöiden ikääntymisen seurauksena tapahtuvista fyysisistä, fysiologisista ja kognitiivisista muutoksista, minkä vuoksi tutkimuksessa on kiinnostuttu biologisesta vanhenemisestä (Ryan 2021). Biologinen vanheneminen on asteittaisesti kronologisen ikääntymisen myötä etenevää elimistön toiminnan heikkenemistä (Kirkwood 2005). Mikäli biologista vanhenemistä pystyttäisiin luotettavasti mittaamaan, saataisiin kronologista ikää tarkempaa tietoa yksilössä tapahtuvien fyysisten, fysiologisten ja kognitiivisten vanhenemiseen liittyvien muutosten etenemisestä (Ryan 2021). Biologisen vanhenemisen luotettava mittaaminen auttaisi siis tunnistamaan yksilöt, jotka ovat muita suuremmassa riskissä sairastua, saada toimintakyvyn vajaus tai kuolla ennenaikaisesti (Levine ym. 2018). Lisäksi biologisen vanhenemisen mittareita hyödyntäen ympäristötekijöiden ja elintapojen vaikutuksia terveyteen ja elinikään voitaisiin tutkia jo yksilön elinaikana (Horvath & Raj 2018).

Biologinen vanheneminen on ollut tutkimuksessa kiinnostuksen kohteena viime vuosikymmenenä ja sen mittaamisen menetelmät ovat kehittyneet vauhdilla (Horvath & Raj 2018). Ikääntymisen on havaittu olevan yhteydessä epigenomissa tapahtuviin muutoksiin, ja tätä havaintoa on hyödynnetty epigeneettisten kellojen kehittämisessä (Ryan 2021). Epigeneettiset kellot toimivat biologisen vanhenemisen mittareina, ja viime vuosien aikana on kehitetty useita uusia DNA:n metylaatioon perustuvia epigeneettisiä kelloja (Horvath & Raj 2018), kuten GrimAge-estimaattorin pohjalta kehitetty PC-GrimAge (Higgins-Chen ym. 2022; Lu ym. 2019) sekä DunedinPACE (Belsky ym. 2022).

Epigeneettisten kellojen avulla voidaan mitata yksilön biologinen vanhenemisnopeus, joka kertoo, tapahtuuko yksilön biologinen vanheneminen samaan tahtiin yksilön kronologisen ikääntymisen kanssa (Horvath & Raj 2018). Kiihtynyt biologinen vanhenemisnopeus viittaa siihen, että yksilön kudokset vanhenevat odotettua nopeammin (Horvath & Raj 2018). Kiihtynyt vanheneminen on yhteydessä lukuisiin sairauksiin, toimintakyvyn heikkenemiseen ja kognitiivisiin muutoksiin (Horvath & Raj 2018). Kaikkia biologiseen vanhenemisnopeuteen vaikuttavia mekanismeja ei vielä tunneta (Ryan 2021).

Ylipainolla on merkittäviä terveysvaikutuksia (Park ym. 2012; Riaz ym. 2018), ja se on yhteydessä kohonneeseen riskiin kuolla ennen aikaisesti (Bhaskaran ym. 2018; GBD 2015 Obesity Collaborators ym. 2017). Lisäksi lihavuus vaikuttaa olevan riskitekijä myös nopeammalle biologiselle vanhenemiselle (Lundgren ym. 2022). Jo lapsuuden ylipainolla saattaa olla pitkäkestoisia vaikutuksia myöhempään terveyteen, ja se saattaa lisätä esimerkiksi sydän- ja verisuonitautien ja tyyppin 2 diabeteksen sairastumisriskiä aikuisuudessa (Park ym. 2012). Korkea painoindeksi eli BMI lapsuudessa voi myös kiihdyttää biologista vanhenemistä (Foster ym. 2023), ja biologinen vanhenemisnopeus saattaa olla välittävä mekanismi ylipainon ja sairastuvuuden välillä. Tutkimusnäyttö lapsuuden ylipainon yhteyksistä myöhempään sairastuvuuteen on kuitenkin ristiriitaista, ja esimerkiksi aikuisuuden toteutuneen BMI:n on epäilty olevan yhteyttä välittävä tekijä (Park ym. 2012; Richardson ym. 2020).

Ylipaino on voimakkaasti perinnöllinen ominaisuus (Elks ym. 2012; Silventoinen ym. 2016), ja tutkimuksissa on tunnistettu satoja ylipainoon yhteydessä olevia geenimuunnoksia (Yengo ym. 2018). Lapsuuden ja aikuisuuden ylipainoon vaikuttavat ainakin osittain eri geenimuunnokset, joten perinnöllistä alttiutta lapsuuden ja aikuisuuden ylipainolle voidaan arvioida erikseen (Brandkvist ym. 2021; Richardson ym. 2020). Ylipainon perinnöllistä alttiutta arvioidaan yksilöllisellä polygeenisellä riskisummalla eli PRS:llä, jonka laskemisessa huomioidaan yksilön ylipainoon yhteydessä olevien geenimuunnosten yhteisvaikutus (Loos & Yeo 2022). Kaksostutkimuksessa on havaittu, että lapsuuden ja nuoruuden ylipainon yhteys nuorten aikuisten biologiseen vanhenemiseen vaikuttaisi selittyvän suurelta osin perinnöllisillä tekijöillä (Kankaanpää ym. 2022b). Lapsuuden ylipainon perinnöllisen alttiuden ja biologisen vanhenemisen välistä yhteyttä ei kuitenkaan ole aiemmin tutkittu.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää lapsuuden ylipainon perinnöllisen alttiuden yhteyttä biologiseen vanhenemiseen nuorilla aikuisilla. Lisäksi pyritään selvittämään, selittyykö yhteys toteutuneella BMI:llä. Tutkimuksen aineistona käytetään Kaksosten kehitys ja terveys -tutkimuksen (FinnTwin12) dataa.

2 BIOLOGINEN VANHENEMINEN

Tässä luvussa tarkastellaan biologista vanhenemistä ja sen mittaamisen menetelmiä. Biologisen vanhenemisen mittaamisen menetelmistä keskitytään epigeneettisiin kelloihin, joista esitellään tarkemmin PC-GrimAge ja DunedinPACE -estimaattorit, sillä tässä tutkimuksessa arvioidaan niiden avulla biologista vanhenemistä. Luvun lopussa käydään läpi biologisen vanhenemisen yhteyksiä terveyteen, ja esitellään elintapoihin liittyviä potentiaalisesti muokattavia riskitekijöitä, jotka voivat johtaa biologisen vanhenemisen kiihtymiseen.

2.1 Biologisen vanhenemisen määrittely

Biologinen vanheneminen on asteittaisesti kronologisen ikääntymisen myötä etenevää elimistön toiminnan heikkenemistä (Kirkwood 2005), jonka ajatellaan johtuvan kasaantuvista solutason muutoksista (Belsky ym. 2020). Biologinen vanheneminen lisää riskiä sairastua, aiheuttaa toimintakyvyn heikkenemistä (Belsky ym. 2020) ja johtaa lopulta kuolemaan (Levine ym. 2018). Vanheneminen aiheuttaa yksilössä fyysisen ja kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemistä, mikä voidaan havaita esimerkiksi kävelynopeuden hidastumisena, käsien puristusvoiman heikkenemisenä sekä muistin heikkenemisenä (McCrorry ym. 2021; Simpson & Chandra 2021). Vanheneminen on lisäksi keskeinen riskitekijä useille yleisille sairauksille, kuten sydän- ja verisuonitaudeille, hermoston rappeutumissairauksille, metaboliselle oireyhtymälle ja useille syöville (Benayoun ym. 2015; Hillary ym. 2020).

Biologinen vanheneminen ja kronologinen ikä ovat keskeisesti yhteydessä toisiinsa (Foster ym. 2023; Horvath & Raj 2018; Jiang & Guo 2020). Kronologinen ikä on tärkeä riskitekijä vanhenemiseen liittyvässä kuolleisuudessa ja sairastavuudessa (Levine ym. 2018), mutta saman kronologisen iän omaavat yksilöt eivät välttämättä vanhene samaan tahtiin (Fransquet ym. 2019; Horvath & Raj 2018) ja heillä on siksi erilainen alttius vanhenemiseen liittyville sairauksille ja ennenaikaiselle kuolemalle (Levine ym. 2018; Lowsky ym. 2014). Biologisen vanhenemisen mittaamisen avulla voidaan havaita eroja kronologiselta iältään samanikäisten yksilöiden välillä kuolleisuus- ja sairastuvuusriskissä sekä toimintakyvyn heikkenemisen etenemisessä (Foster ym. 2023; Levine ym. 2018). Lisäksi on mahdollista saada kronologista ikää tarkempaa tietoa yksilössä tapahtuvien fysiologisten ja kognitiivisten vanhenemiseen liittyvien muutosten asteesta (Ryan 2021).

2.2 Biologisen vanhenemisen tunnusmerkit ja biomarkkerit

Vanhenemisen tunnusmerkit ovat biologista vanhenemistä edistäviä mekanismeja, jotka vaikuttavat koko elimistön toimintaan (López-Otín ym. 2023). Vanhenemiseen liittyy toiminnan heikkenemistä solu- ja kudostasolla (Benayoun ym. 2015), ja myös vanhenemisen tunnusmerkit voidaan havaita solu- ja molekyyllitasolla (López-Otín ym. 2023). López-Otín ym. (2023) esittävät vanhenemisen tunnusmerkeille kolme kriteeriä:

1. Tunnusmerkki on vanhenemisprosessiin liittyvä muutos, joka on riippuvainen ajasta.
2. Tunnusmerkin vaikutusta tehostamalla on mahdollista kasvattaa vanhenemisnopeutta.
3. Tunnusmerkkiin kohdistuvalla interventioilla on mahdollista hidastaa, pysäyttää tai peruuttaa vanhenemistä.

Näihin kriteereihin sopivia tunnusmerkkejä on löydetty kaksitoista: genomin epävakaisuus, telomeerien lyheneminen, epigeneettiset muutokset, proteostaasin häiriöt, autofagian heikkeneminen, ravintoaineisiin liittyvän signaloinnin häiriöt, mitokondrioiden toimintahäiriöt, solujen senesenssi, kantasolukato, häiriöt solujen välisessä viestinnässä, krooninen tulehdustila ja dysbioosi (López-Otín ym. 2023). Vanhenemisen tunnusmerkit ovat vuorovaikutuksessa toistensa kanssa, minkä takia voi olla haasteellista erottaa tunnusmerkkejä toisistaan (López-Otín ym. 2023). Biologisen vanhenemisen tunnusmerkkien pohjalta on pyritty kehittämään biologisen vanhenemisen mittaamiseen soveltuvia menetelmiä, joiden tarkoituksena on kuvata biologisen vanhenemisen astetta elimistössä (Ferrucci ym. 2020).

Biomarkkerit ovat biologisia mittareita, jotka viittaavat fysiologisen muutoksen tai sairauden olemassaoloon (Heikkinen ym. 2022). Esimerkkinä sairauden olemassaoloon viittavasta biomarkkerista on paastoverensokeri, jota hyödynnetään diabeteksen diagnosoinnissa (Heikkinen ym. 2022). Myös vanhenemisen biomarkkereita on pyritty löytämään, mikä pohjautuu oletukseen, että on olemassa biologisia parametrejä, jotka mittaavat toimintakykyä tai elimistön fysiologisia vanhenemismuutoksia paremmin kuin kronologinen ikä (Baker & Sprott 1988). Vanhenemisen biomarkkereiden voidaan ajatella olevan yksilötason biologisen vanhenemisen mittareita, jotka tuovat esiin yksilöiden väliset erot sairauksien alkamisessa,

toimintakyvyn laskussa ja kuolleisuudessa (Levine ym. 2018). 2000-luvun alussa American Federation for Aging Research (AFAR) on muodostanut neljä kriteeriä vanhenemisen biomarkkerille, jotka Johnson (2006) esittelee artikkelissaan:

1. Biomarkkerin täytyy ennustaa vanhenemisen astetta eli sen täytyy kertoa tarkalleen, missä vaiheessa yksilö on hänen elämänkaarellaan, ja sen täytyy ennustaa elämäntulkua kronologista ikää paremmin.
2. Biomarkkeri heijastaa vanhenemisen taustalla olevia prosesseja, eikä sairauksien vaikutusta vanhenemiseen.
3. Biomarkkeria täytyy voida testata toistuvasti yksilöä vahingoittamatta, esimerkiksi verinäytteen avulla.
4. Biomarkkeri toimii sekä ihmisillä että laboratorioeläimillä, joilla sitä voidaan testata ennen validointia ihmisille.

Kriteereihin sopivan biomarkkerin olemassaoloa on kyseenalaistettu, sillä useiden kroonisten sairauksien vaikutukset ovat erottamattomia normaalista vanhenemisestä, ja lisäksi biologisen vanhenemisen aste voi vaihdella eri kudostyypeissä (Jylhävä ym. 2017).

Biologisen vanhenemisen biomarkkerit voidaan jakaa molekyylitason biomarkkereihin ja fenotyypisiin biomarkkereihin (Jylhävä ym. 2017). Molekyylitason biomarkkerit perustuvat esimerkiksi DNA:sta tai RNA:sta saatavaan tietoon, ja fenotyypiset biomarkkerit perustuvat kliinisiin mittauksiin, kuten verenpaineen tai käden puristusvoiman mittaamiseen (Jylhävä ym. 2017). Biologisen vanhenemisen molekyylitason biomarkkereiksi on ehdotettu muun muassa telomeerin pituutta, proteostaasia ja epigeneettisiä muutoksia (Ferrucci ym. 2020). Epigeneettiset mekanismit säätelevät geenien ilmenemistä DNA:n emäsjärjestystä muuttamatta ympäristön olosuhteiden mukaan ja määrittävät pysyvät fenotyypiset ominaisuudet erikoistuneista solutyypeistä (Ferrucci ym. 2020). Siten ne joko suoraan tai epäsuorasti vaikuttavat myös muihin vanhenemisen tunnusmerkkeihin ja niiden avulla saattaa olla mahdollista vaikuttaa yksilön vanhenemiseen (Ashapkin ym. 2017). Epigeneettisiin mekanismeihin aiheutuu vanhenemisen seurauksena muutoksia, ja vielä onkin epäselvää, ovatko epigeneettiset muutokset vanhenemisen syy vai seuraus (Ashapkin ym. 2017; McCrory ym. 2021).

Biologisen vanhenemisen näkökulmasta keskeisimpiä epigeneettisiä mekanismeja ovat DNA:n metylaatio, histonien modifikaatiot sekä ei-koodaavien RNA-molekyylien toiminta (Ferrucci ym. 2020). DNA:n metylaation yleisin muoto on metyyliryhmän (-CH₃) sitoutuminen sytosiinifosfaatti-guaaniini-dinukleotideihin eli CpG-dinukleotideihin (Jones ym. 2015; McCrory ym. 2021). DNA:n metylaatiotasot ovat suhteellisen pysyviä ja niiden arviointi on helppoa, kun taas histonien modifikaatioiden sekä ei-koodaavien RNA-molekyylien toiminnan mittaaminen on kallista ja aikaa vievää, minkä lisäksi ne ovat alttiita nopeille muutoksille suhteellisen lyhyessä ajassa (Ferrucci ym. 2020). Lisäksi DNA-ketjun metylaatiotasossa on havaittu tapahtuvan systemaattisia muutoksia tietyissä CpG-dinukleotidisaarekkeissa, mitkä ovat yhteydessä ikääntymiseen (Christensen ym. 2009). DNA:n metylaatiotasot ovat alttiita myös ympäristötekijöiden, kuten elintapojen vaikutukselle (Ferrucci ym. 2020).

Viime aikoina lukuisat tutkimukset ovat korostaneet DNA:n metylaation roolia vanhenemisessä ja osoittaneet sen toimivan luotettavana biomarkerina biologisen vanhenemisen arvioinnissa (Jiang & Guo 2020). Ensimmäiset kokeelliset havainnot vanhenemisestä riippuvista muutoksissa DNA:n metylaatioissa saatiin lähes puoli vuosisataa sitten koe-eläimillä, ja lisäksi havaittiin yhteys DNA:n metylaation ja kronologisen iän välillä (Ashapkin ym. 2017). Myöhemmin samat havainnot on pystytty todentamaan myös ihmisillä eri kudostyypeissä (Bjornsson ym. 2008; Christensen ym. 2009; Kwabi-Addo ym. 2007). Nykyään DNA:n metylaatiota voidaan tutkia genomien laajuisten tutkimusten avulla Illumina Infinium HumanMethylation Bead Chip hybridisaatio analyysijärjestelmien kehittymisen myötä (Ashapkin ym. 2017). Genomien laajuisten tutkimusmenetelmien kehittymisen avulla on pystytty huomioimaan suuri määrä genomien kohtia tutkittaessa DNA:n metylaatiotasojen muutosten yhteyttä ikääntymiseen (Jones ym. 2015), ja niiden myötä on havaittu selkeä korrelaatio kronologisen iän ja DNA:n metylaation välillä eri kudostyypeissä (Ashapkin ym. 2017).

Mittaamalla biologisen vanhenemisen astetta on mahdollista saada tietoa yksilöiden välisistä eroista sairastumisen, toimintakyvyn laskun ja kuolleisuuden ajoittumisessa (Levine ym. 2018). Biologisen vanhenemisen tarkka mittari mahdollistaa niiden yksilöiden varhaisen tunnistamisen, joiden biologinen vanhenemisnopeus on keskimääräistä nopeampaa (Ferrucci ym. 2020). Biologisen vanhenemisen mittaamisen myötä on mahdollista tunnistaa biologiseen vanhenemisnopeuteen yhteydessä olevia riskitekijöitä, jotka voivat olla peräisin perimästä, ympäristöstä tai yksilön käyttäytymisestä, minkä seurauksena olisi mahdollista kehittää

biologiseen vanhenemisnopeuteen vaikuttavia interventioita (Ferrucci ym. 2020). Biologista vanhenemistä hidastavilla interventioilla voitaisiin ennaltaehkäistä vanhenemiseen liittyviä sairauksia (Bell ym. 2019), ylläpitää toimintakykyä (Belsky ym. 2022) ja pidentää elinikää (Belsky ym. 2022; Ferrucci ym. 2020). Suurimman biologiseen vanhenemiseen liittyvän sairastuvuusrisikin ja kuolleisuusrisikin omaavien yksilöiden tunnistaminen tarjoaa siten tärkeän mahdollisuuden terveyden edistämiseksi (Fransquet ym. 2019).

2.3 Epigeneettiset kellot biologisen vanhenemisen mittareina

DNA:n metylaation asteeseen perustuvia biologisen vanhenemisen mittareita kutsutaan epigeneettisiksi kelloiksi (Horvath & Raj 2018). Epigeneettiset kellot ovat vakuuttavimpia biologisen vanhenemisen biomarkkereista (Ferrucci ym. 2020), ja ne ennustavat muita biologisen vanhenemisen biomarkkereita paremmin kronologista ikää (Bell ym. 2019). Ensimmäisen polven epigeneettiset kellot mittaavat muutoksia DNA:n metylaation asteissa tietyissä CpG:n kohdissa, jotka korreloivat kronologisen iän kanssa (Hannum ym. 2013; Horvath 2013).

Epigeneettiset kellot voivat olla kudosspesifejä tai monikudos-estimaattoreita, joiden avulla pystytään arvioimaan biologisen vanhenemisen astetta mistä tahansa tumallisesta solusta, kudoksesta tai elimestä (Horvath & Raj 2018). Kudosspesifit, etenkin verinäytteeseen perustuvat epigeneettiset kellot vaikuttavat olevan luotettavampia biologisen vanhenemisen arvioinnissa kuin monikudos-estimaattorit (Di Lena ym. 2022). Epigeneettisiä kelloja hyödyntäen voidaan laskea arvio biologisen vanhenemisen asteelle matemaattisella algoritmilla, jossa huomioidaan DNA:n metylaation taso valituissa CpG:n kohdissa (Horvath & Raj 2018). Epigeneettiset kellot antavat biologisen iän arvion yksilölle tai kudokselle, josta DNA-näyte on otettu (Horvath & Raj 2018).

Epigeneettisten kellojen avulla voidaan myös laskea arvio yksilön biologiselle vanhenemisnopeudelle. Vanhenemisnopeus lasketaan lineaarisen regression jäännöksenä, jossa vastemuuttujana toimii arvio biologisesta iästä ja kronologinen ikä on selittävänä muuttujana (Lu ym. 2019). Biologisen vanhenemisnopeuden positiivinen arvo viittaa siihen, että yksilön biologinen ikä on kronologista ikää korkeampi, ja negatiivinen vanhenemisnopeuden arvo kertoo, että yksilön biologinen ikä on kronologista ikää pienempi (Lu ym. 2019). Biologinen

vanhenemisnopeus on tärkeä muuttuja, sillä se on yhteydessä lukuisiin vanhenemiseen liittyviin sairauksiin ja elimistön vanhenemismuutoksiin (Horvath & Raj 2018).

Epigeneettiset kellot ennustavat erilaisia vanhenemiseen liittyviä muutoksia, kuten fyysistä toimintakyvyn heikkenemistä, kognitiivisten kykyjen heikkenemistä, sairastuvuutta ja kuolleisuutta (Jylhävä ym. 2017). Epigeneettisten kellojen on vahvistettu olevan yhteydessä monisairastuvuuden vaikeusasteeseen, ja vaikka yhteys monisairastuvuuteen on havaittu myös muilla biomarkkereilla, ei sitä ole vielä pystytty osoittamaan kiistattomasti todeksi (Ferrucci ym. 2020). Huomioitavaa on, että eri biologisen vanhenemisen biomarkkereiden välillä on havaittu olevan vain vähäinen yhteys tai ei lainkaan yhteyttä, mikä voi viitata siihen, että biomarkerit kuvaavat eri vanhenemisprosessin osa-alueita (Jylhävä ym. 2017).

Viime vuosien aikana on kehitetty useita epigeneettisiä kelloja (Horvath & Raj 2018). Ensimmäisiä epigeneettisiä kelloja, Horvathin ja Hannumin kelloja, kutsutaan ensimmäisen sukupolven epigeneettisiksi kelloiksi (McCrary ym. 2021). Ensimmäisen sukupolven epigeneettiset kellot on kehitetty siten, että ne ennustaisivat mahdollisimman hyvin kronologista ikää (Hannum ym. 2013; Horvath 2013). Niiden ei ole havaittu ennustavan vahvasti ikääntymiseen myötä tapahtuvia muutoksia terveydessä, mikä viittaa siihen, että tarkasti biologista vanhenemistä mittaavan epigeneettisen kellon kehittämisessä täytyy huomioida muita vanhenemiseen liittyviä tekijöitä kronologisen iän lisäksi (Ferrucci ym. 2020; McCrary ym. 2021). Tämän seurauksena on kehitetty uusia epigeneettisiä kelloja, joihin voidaan viitata toisen sukupolven epigeneettisinä kelloina (Ferrucci ym. 2020). Toisen polven epigeneettisten kellojen kehittämistyössä on huomioitu paremmin iän myötä muuttuva terveydentila sekä kuolleisuusriski (Ferrucci ym. 2020; Levine ym. 2018; Lu ym. 2019). Toisen polven epigeneettisiä kelloja ovat esimerkiksi GrimAge sekä PhenoAge, jotka ovat ensimmäisen polven kelloja paremmin yhteydessä terveydentilassa ja toimintakyvyssä iän myötä tapahtuviin muutoksiin (Lu ym. 2019; McCrary ym. 2021). PC-GrimAge ja DunedinPACE ovat molemmat uusimpia epigeneettisiä kelloja, jotka ovat reliabiliteetiltaan ja validiteetiltaan osoitettu hyväksi (Belsky ym. 2022; Higgins-Chen ym. 2022). Uusimmat epigeneettiset kellot ovat kronologisen iän lisäksi yhteydessä kuolleisuuteen, sairastuvuuteen ja toimintakyvyn heikkenemiseen (Belsky ym. 2022; Higgins-Chen ym. 2022).

Epigeneettiset kellot vaikuttavat mittaavan eri puolia biologisen vanhenemisen prosessista, minkä voidaan ajatella johtuvan eroista niiden kehittämistavassa (Liu ym. 2020; Simpson &

Chandra 2021). Eroja löytyy epigeneettisten kellojen kehittämiseen käytetyistä kudostyypeistä, tutkittujen CpG-kohtien määrästä, otoksen ikähaarukasta, ja käytetyistä koneoppimisen menetelmistä, joita hyödyntäen CpG-kohdat valitaan algoritmiin (Simpson & Chandra 2021). Epigeneettisiä kelloja on tutkittu eniten aikuisväestössä, ja lapsuuden biologisesta vanhenemisesta on julkaistu tutkimuksia vasta viime aikoina (Musci ym. 2023). Aikuisväestöllä kehitetyt epigeneettiset kellot ovat lapsuudessa heikommin yhteydessä kronologiseen ikään, mikä saattaa vaikuttaa myös lapsuudessa mitatun biologisen vanhenemisen yhteyksiin muun muassa myöhempään sairastuvuuteen (Musci ym. 2023). Tämän seurauksena tutkijat ovatkin kehittäneet lapsille omia epigeneettisiä kelloja, jotka pyrkivät mittaamaan biologista vanhenemistä luotettavammin lapsuudessa (Musci ym. 2023).

2.3.1 PC-GrimAge-epigeneettinen kello

GrimAge-estimaattori on kehitetty kahdessa vaiheessa, joista ensimmäisen aikana määritettiin DNA:n metylaatioon perustuvat surrogaatit eli vastikkeet 12 plasmaproteiinille sekä itseraportoiduille tupakointivuosille (Lu ym. 2019). Nämä plasmaproteiinit ovat fysiologisten riskitekijöiden ja stressitekijöiden biomarkkereita (Lu ym. 2019). Tupakointivuodet puolestaan sisällytettiin osaksi GrimAge-estimaattoria, sillä tupakointi on merkittävä riskitekijä sairastuvuudelle ja kuolleisuudelle (Lu ym. 2019). Toisessa vaiheessa kehitettiin ennustemalli kuolemanvaaralle, jossa huomioitiin plasmaproteiinien ja tupakointivuosien vastikkeet, tutkittavan kronologinen ikä ja sukupuoli (Lu ym. 2019). Lopulliseen mittariin valikoituivat huomioitaviksi tekijöiksi sukupuolen ja kronologisen iän lisäksi DNA:n metylaatioon perustuvat vastikkeet tupakointivuosille sekä seitsemälle plasmaproteiinille (Lu ym. 2019).

Eri epigeneettisiä kelloja vertailemalla on havaittu, että GrimAge-estimaattorilla arvioitu biologinen vanhenemisnopeus on vahvemmin yhteydessä terveyteen ja kuolleisuuteen kuin ensimmäisen polven epigeneettisten kellojen ja PhenoAge-estimaattorin arviot biologisesta vanhenemisnopeudesta (Li ym. 2022; McCrory ym. 2021). GrimAge ennustaa sairastuvuutta, esimerkiksi syöpään tai keuhkohtaumatautiin, paremmin kuin aiemmin kehitetyt epigeneettiset kellot (Lu ym. 2019; Lundgren ym. 2022). GrimAge-estimaattorilla mitattu biologinen ikä ennustaa myös aiemmin kehitettyjä epigeneettisiä kelloja paremmin kävelynopeutta, monilääkityksen tarvetta ja hauraus-raihnausoireyhtymää 10-vuoden seuranta-aikana ikääntyneillä (McCrory ym. 2021). GrimAge-estimaattori ennustaa jäljellä olevaa

elinaikaa myös paremmin kuin tupakointivuosien määrä (Li ym. 2022). GrimAge-estimaattorilla mitattu korkeampi biologinen ikä sekä kiihtynyt vanhenemisnopeus ovat yhteydessä korkeampaan kuolleisuusriskiin (Föhr ym. 2021). GrimAge-estimaattorilla mitattu biologinen vanheneminen on myös yhteydessä vanhenemiseen liittyviin muutoksiin verisolujen muodostumisessa sekä leukosyyttien telomeerien pituuteen (Lu ym. 2019).

GrimAge-estimaattorista on kehitetty vielä tarkempi versio, PC-GrimAge, jonka reliabiliteetti ja validiteetti ovat GrimAge-estimaattoria paremmat (Higgins-Chen ym. 2022). PC-GrimAge eroaa GrimAge-estimaattorista siten, että kehitysprosessiin on lisätty yksi uusi vaihe, pääkomponenttianalyysi CpG-kohtien metylaatioaineistolle (Higgins-Chen ym. 2022). Pääkomponenttianalyysin avulla pystytään tiivistämään yksittäisten CpG-kohtien metylaatiotasojen sisältämä informaatio pienempään määrään muuttujia eli pääkomponentteihin (Higgins-Chen ym. 2022). Sen avulla voidaan vähentää yksittäisten CpG-kohtien metylaatiotasosta johtuvaa satunnaisvaihtelua eli kohinaa, mikä parantaa myös biologisen vanhenemisen arvion tarkkuutta (Higgins-Chen ym. 2022). PC-GrimAge ennustaa GrimAge-estimaattoria paremmin ikääntymiseen liittyviä terveystuoksia ja kuolleisuutta (Higgins-Chen ym. 2022). Toisaalta tutkimuksessa on havaittu, etteivät PC-kellot muuta merkittävästi epigeneettisillä kelloilla mitatun biologisen vanhenemisen yhteyttä terveyteen ja kuolleisuuteen (Faul ym. 2023).

2.3.2 DunedinPACE-epigeneettinen kello

DunedinPACE on yksi uusimmista DNA:n metylaatioon perustuvista biologisen vanhenemisen mittareista, ja se on kehitetty aiemmin luodun DunedinPoAm-estimaattorin pohjalta (Belsky ym. 2022). Sekä DunedinPoAm että DunedinPACE -estimaattorit mittaavat biologista vanhenemisnopeutta ja antavat arvion biologisesta vanhenemisestä vuosina yhtä kalenterivuotta kohden (Belsky ym. 2020; Belsky ym. 2022). Molempien estimaattoreiden kehittämisessä on hyödynnetty Belskyn ym. (2015) aiemmin kehittämää biologista vanhenemisnopeutta kuvaavaa muuttujaa, jota kutsutaan termillä ”Pace of Aging” (Belsky ym. 2020; Belsky ym. 2022). Tämä biologista vanhenemisnopeutta kuvaava muuttuja on kehitetty syntymäkohorttia seuraamalla, ja siinä mitataan vanhenemisen seurauksena tapahtuvia muutoksia elimistössä, kuten sydän- ja verenkiertoelimistössä, immuunijärjestelmässä ja

aineenvaihdunnassa tapahtuvia muutoksia, ja näiden pohjalta muodostetaan arvio yksilön vanhenemisnopeudesta (Belsky ym. 2015).

DunedinPoAm- ja DunedinPACE-estimaattoreiden avulla vanhenemisnopeus lasketaan niiden CpG-kohtien perusteella, joiden metylaatiotasot ennustavat Pace of Aging -muuttujaa mahdollisimman hyvin, mutta Pace of Aging -muuttuja on muodostettu estimaattoreiden kohdalla eri tavalla (Belsky ym. 2020; Belsky ym. 2022). DunedinPoAm-estimaattorin kehityksessä käytetyssä Pace of Aging -muuttujassa on huomioitu 12 vuoden aikana tapahtuneet muutokset 18 biomarkkerissa, jotka kuvaavat elimistön vanhenemistä (Belsky ym. 2020). Biomarkkereita ovat muun muassa verenpaine, hengitys- ja verenkiertoelimistön kuntoa mittaava maksimaalinen hapenottokyky, BMI, veren kolesterolipitoisuus, telomeerin pituus ja valkosolujen määrä (Belsky ym. 2020). DunedinPACE-estimaattorin kehityksessä Pace of Aging -muuttujassa seurattavia biomarkkereita on ollut 19, ja biomarkkerit ovat suurimmaksi osaksi samat kuin DunedinPoAm-estimaattorin taustalla (Belsky ym. 2022). Uusia biomarkkereita, joita ei ole huomioitu DunedinPoAm-estimaattorissa, ovat leptiini ja kariesen määrä hampaissa (Belsky ym. 2022; Belsky ym. 2015). Telomeerin pituus puolestaan on jätetty pois seurattavien biomarkkereiden listalta, sillä sen pitkittäisasetelmaan soveltuvasta mittaustavasta on vielä epäselvyyttä ja sen ennustekyky on heikko (Belsky ym. 2022; Nettle ym. 2021). Lisäksi DunedinPACE-estimaattorin kehittämisessä kohortin seuranta-aika on ollut pidempi DunedinPoAm-estimaattoriin verrattuna, ja näiden eroavaisuuksien myötä DunedinPACE-estimaattorin reliabiliteetti on edeltäjänsä parempi (Belsky ym. 2022).

DunedinPACE on kehitetty syntymäkohorttiin perustuvan pitkittäistutkimuksen datan perusteella, minkä vuoksi on voitu erottaa vanhenemismuutokset altistumisesta muille tekijöille, jotka vaikuttavat DNA:n metylaatioon asteeseen (Belsky ym. 2022). Tämän seurauksena on pystytty vähentämään myös niin sanottuja kohorttivaikutuksia, eli sellaisia eroja tuloksissa, jotka johtuvat eri ikäluokkien altistumisesta erilaisille ympäristötekijöille elämänsä aikana (Belsky ym. 2022). DunedinPACE-estimaattorin kehittämisessä hyödynnetyssä kohortissa on toteutettu seurantatutkimukset, kun tutkittavat ovat olleet nuoria aikuisia (Belsky ym. 2022). Tämän lisäksi on pystytty mitätöimään selviytymisharha (Belsky ym. 2022). Nämä tekijät erottavat DunedinPACE-estimaattorin muista epigeneettisistä kelloista, ja lisäksi edellä mainitut tekijät ovat myös muiden mittareiden heikkouksia (Belsky ym. 2022). Toisaalta DunedinPACE-estimaattorin soveltuvuus vanhemmissä ikäryhmissä voi olla rajoittunutta (Föhr ym. 2023). Verrattuna muihin epigeneettisiin kelloihin,

DunedinPACE:n reliabiliteetti on samaa tasoa kuin GrimAge-estimaattorin ja korkeampi kuin muiden kellojen (Belsky ym. 2022). DunedinPACE-estimaattorin on havaittu olevan yhteydessä kuolleisuuteen, toimintakyvyn heikkenemiseen ja sairastuvuuteen, sekä lisäksi lapsuuden kaltoinkohteluun ja köyhyyteen (Belsky ym. 2022).

2.4 Biologinen vanheneminen ja terveys

Biologinen vanheneminen on monimutkainen ilmiö, johon vaikuttavat perintötekijät sekä ympäristö- ja elintapatekijät (Föhr ym. 2023). Tutkimuksissa on havaittu, että perimä vaikuttaa biologiseen vanhenemiseen, ja useissa tutkimuksissa biologisen vanhenemisnopeuden periytyvyydeksi on arvioitu noin 40 % (Horvath & Raj 2018). Melko korkean periytyvyyden takia on tärkeää suunnata tutkimusta biologiseen vanhenemiseen vaikuttavien geenien tunnistamiseen, minkä seurauksena voidaan saada uutta tietoa biologisen vanhenemisen prosesseista (Horvath & Raj 2018). Biologiseen vanhenemiseen vaikuttavien ympäristö- ja elintapatekijöiden ymmärtäminen puolestaan voi auttaa tunnistamaan muokattavia tekijöitä, jotka voivat edistää tervettä vanhenemistä (Ryan ym. 2020).

Biologisella vanhenemisnopeudella on havaittu olevan yhteys lukuisiin ikääntymisen myötä muuttuviin ominaisuuksiin ja sairauksiin, mutta yhteyksien on havaittu olevan riippuvaisia käytetystä epigeneettisestä kellosta (Duan ym. 2022; Oblak ym. 2021). Ensimmäisen sukupolven epigeneettisillä kelloilla mitattu suuri biologinen vanhenemisnopeus on yhteydessä kohonneeseen riskiin kuolla ennenaikaisesti (Oblak ym. 2021), mutta ne ovat osoittaneet vain heikkoa korrelaatiota mitattaviin terveydentilaa kuvastaviin ominaisuuksiin, kuten verenpaineeseen tai verensokeriin (Duan ym. 2022). Myös korkean BMI:n on havaittu olevan yhteydessä kohonneeseen biologiseen vanhenemisnopeuteen, mutta Hannumin kellolla mitatun biologisen vanhenemisnopeuden osalta näyttö ei ole johdonmukaista (Oblak ym. 2021; Ryan ym. 2020). Lisäksi ensimmäisen sukupolven epigeneettisillä kelloilla arvioidulla kiihtyneellä biologisella vanhenemisnopeudella on havaittu yhteys suurempaan riskiin sairastua haurausraihnausoireyhtymään (Ryan ym. 2020) ja sydän- ja verisuonitaudeille (Oblak ym. 2021), mutta kaikissa tutkimuksissa kiihtyneellä biologisella vanhenemisnopeudella ei ole havaittu olevan yhteyttä myöhempään terveyteen (McCrorry ym. 2021).

Toisen sukupolven epigeneettisistä kelloista PhenoAge-estimaattorilla mitattu kohonnut fenotyyppinen ikä on yhteydessä vanhenemiseen liittyvään fyysisen toimintakyvyn laskuun sekä monisairastuvuuteen (Li ym. 2022). PhenoAge-estimaattorilla mitattu kohonneen biologisen vanhenemisnopeuden on havaittu olevan yhteydessä kohonneeseen riskiin kuolla ennenaikaisesti, alhaiseen fyysiseen aktiivisuuteen, tupakointiin ja matalaan koulutustasoon (Oblak ym. 2021). Sairauksista sillä on havaittu olevan yhteys skitsofreniaan, syöpään, sydän- ja verisuonitauteihin (Oblak ym. 2021) ja tyyppin 2 diabetekseen (Hillary ym. 2020). Myös DunedinPoAm-estimaattorilla mitattu kiihtynyt biologinen vanhenemisnopeus on yhteydessä kohonneeseen riskiin kuolla ennenaikaisesti ja heikompaan terveydentilaan (Belsky ym. 2020). DunedinPoAm-estimaattorilla mitattu kiihtynyt biologinen vanhenemisnopeus on yhteydessä keuhkohtaumatautiin ja keuhkosityöpään (Hillary ym. 2020).

Myös GrimAge-estimaattorilla mitattu kiihtynyt biologinen vanhenemisnopeus on yhteydessä kohonneeseen riskiin kuolla ennenaikaisesti (Lu ym. 2019; Oblak ym. 2021). Suurempaan biologiseen vanhenemisnopeuteen liittyvä kohonnut kuolleisuusriski on olemassa riippumatta perinnöllisistä tekijöistä (Föhr ym. 2021; Föhr ym. 2023). Myös elintapojen, mukaan lukien alkoholinkäytön, tupakoinnin ja matalan fyysisen aktiivisuuden, on havaittu olevan yhteydessä GrimAge-estimaattorilla mitattuun suurempaan biologiseen vanhenemisnopeuteen (Oblak ym. 2021). Suuri biologinen vanhenemisnopeus on myös yhteydessä matalampaan koulutustasoon ja heikompaan sosioekonomiseen asemaan sekä lapsuudessa että aikuisuudessa (George ym. 2021; Oblak ym. 2021). Myös sukupuolten välillä on havaittu eroja biologisessa vanhenemisessä, ja miehillä biologinen vanheneminen on tyypillisesti nopeampaa kuin naisilla (Oblak ym. 2021). Lisäksi tutkimuksissa on havaittu viitteitä siitä, että nopealla puberteettikehityksen etenemisellä on yhteys suurempaan biologiseen vanhenemisnopeuteen nuorilla, kun biologista vanhenemistä on arvioitu GrimAge-estimaattorilla tai Horvathin epigeneettisellä kellolla (Binder ym. 2018; Hamlat ym. 2021). Lisäksi GrimAge-estimaattorilla mitattu kiihtynyt biologinen vanhenemisnopeus on yhteydessä sairauksiin, kuten keuhkohtaumatautiin, diabetekseen (Hillary ym. 2020; Oblak ym. 2021), syöpään ja sydän- ja verisuonitauteihin (Lu ym. 2019; Oblak ym. 2021). Kiihtyneeseen biologiseen vanhenemisnopeuteen ovat yhteydessä myös masennus (Oblak ym. 2021), skitsofrenia (Higgins-Chen ym. 2020; Oblak ym. 2021), heikompi keuhkojen toimintakyky (Hillary ym. 2020, Oblak ym. 2021) ja hauraus-raihnausoireyhtymä (McCrory ym. 2021).

Myös DunedinPACE-estimaattorilla arvioitu kiihtynyt biologinen vanhenemisnopeus on yhteydessä sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen (Belsky ym. 2022). Tällä estimaattorilla arvioitu suuri biologinen vanhenemisnopeus on yhdistetty kohonneeseen riskiin sairastua sydän- ja verisuonitauteihin, aivohalvaukseen ja aivoverenkiertohäiriöön (Belsky ym. 2022). Kresovichin ym. (2023) tutkimuksessa havaittiin viitteitä siitä, että DunedinPACE-estimaattorilla mitattu kiihtynyt biologinen vanhenemisnopeus saattaa edeltää kohonneen verenpaineen kehittymistä, ja biologinen vanhenemisnopeus säilyy kiihtyneenä vuosia jatkuneen verenpainetta alentavan hoidon jälkeen. Myös metabolisen oireyhtymän on havaittu olevan yhteydessä nopeampaan biologiseen vanhenemiseen DunedinPACE-estimaattorilla mitattuna (Föhr ym. 2024). Samassa tutkimuksessa havaittiin samansuuntaiset tulokset myös silloin, kun PC-GrimAge-estimaattoria käytettiin mittaamaan biologista vanhenemisnopeutta, mutta DunedinPACE-estimaattorin arvio biologisesta vanhenemisnopeudesta oli vahvemmin yhteydessä metaboliseen oireyhtymään (Föhr ym. 2024). DunedinPACE-estimaattorilla mitattu suuri biologinen vanhenemisnopeus on yhteydessä kognitiivisten kykyjen heikkenemiseen sekä kohonneeseen riskiin sairastua Alzheimerin tautiin (Sugden ym. 2022). GrimAge-estimaattorilla mitatun suuren biologisen vanhenemisnopeuden yhteydestä kognitiivisten kykyjen heikkenemiseen ja Alzheimerin tautiin puolestaan ei ole yhtenäistä tutkimusnäyttöä (Sugden ym. 2022). Myös elintavoilla näyttäisi olevan yhteys DunedinPACE-estimaattorilla mitattuun biologiseen vanhenemisnopeuteen, sillä ensimmäisten tutkimusten perusteella runsas alkoholinkäyttö on yhdistetty nopeampaan biologiseen vanhenemiseen (Shirai ym. 2024).

3 YLIPAINO JA BIOLOGINEN VANHENEMINEN

Tässä luvussa tarkastellaan ylipainoa ja sen yhteyttä biologiseen vanhenemiseen. Aluksi esitellään ylipainon mittaamisen menetelmiä ja käydään läpi sen yhteyksiä terveyteen, minkä jälkeen tarkastellaan ylipainon kehittymiseen vaikuttavia tekijöitä. Ylipaino on kompleksinen ominaisuus, ja sen useista taustatekijöistä keskitytään tässä tutkimuksessa pääasiassa perimän vaikutukseen, sillä tutkimuksen yhtenä kiinnostuksen kohteena on ylipainon perinnöllinen alttius. Luvun lopuksi tarkastellaan ylipainon yhteyttä biologiseen vanhenemiseen.

3.1 Ylipainon yleisyys ja sen yhteydet terveyteen

Lääke- ja terveystieteellisessä kontekstissa ylipainoa arvioidaan usein BMI:n avulla. BMI kertoo painon ja pituuden suhteesta, ja se lasketaan jakamalla paino pituuden neliöllä (WHO 2024). Ylipainon rajana aikuisilla pidetään BMI:n arvoa 25 kg/m^2 , ja lihavuuden rajana arvoa 30 kg/m^2 (Cole ym. 2000). Lapsuudessa omat haasteensa BMI:n mukaiseen ylipainon rajan määrittelyyn tuo se, ettei BMI:n nousu tapahdu lineaarisesti iän mukaan (Cole ym. 2000). Esimerkiksi vuoden ikäisillä lapsilla BMI:n mediaani on 17 kg/m^2 , ja kuusivuotiailla BMI:n mediaani on $15,5 \text{ kg/m}^2$ eli pienempi kuin yksivuotiailla (Cole ym. 2000). Iän lisäksi myös sukupuoli vaikuttaa BMI:hin lapsilla (Cole ym. 2000). Cole ja kumppanit (2000) pyrkivät luomaan kansainvälisen määritelmän lapsuuden ylipainolle ja lihavuudelle, mikä perustuu lapsilta mitattuun BMI:hin. He asettavat tutkimuksessaan lapsuuden BMI:lle raja-arvot ylipainolle ja lihavuudelle ikävuosittain sukupuolen mukaan huomioiden näin lapsuuden painoindeksin arviointiin liittyvät erityispiirteet. Nämä raja-arvot perustuvat kansainvälisesti kerättyyn dataan iänmukaisista BMI-käyristä, ja ne ovat yhteydessä aikuisuuden BMI:n raja-arvoihin ylipainolle ja lihavuudelle (Cole ym. 2000). Näitä BMI:n raja-arvoja on hyödynnetty laajalti tutkimuksissa, ja samalla periaatteella on muodostettu suomalaisen lapsiväestöön sopiva ISO-BMI (Saari ym. 2011). ISO-BMI:n raja-arvot painoindeksille perustuvat suomalaisesta lapsiväestöstä kerättyyn dataan, joten ISO-BMI:n raja-arvoja ei voi suoraan verrata kansainväliseen dataan perustuviin lapsuuden BMI:n raja-arvoihin (Saari ym. 2011).

BMI:n lisäksi ylipainon määrää voidaan arvioida esimerkiksi mittaamalla vyötärön ympärys tai kehon rasvaprosentti. Suurissa väestöpohjaisissa kohorttitutkimuksissa on kuitenkin usein käytetty BMI:tä ylipainon ja lihavuuden mittarina, sillä sen mittaaminen on helppoa ja

kustannustehokasta (Loos & Yeo 2022). BMI ei kuitenkaan huomioi kehonkoostumusta, eikä siten kerro rasvakudoksen tai lihaskudoksen määrästä tai rasvakudoksen varastoituspaikasta kehossa, eikä sen arvio ylipainosta tai lihavuudesta ole siten aina yksilötasolla luotettava (Heikkinen ym. 2022).

Ylipaino ja lihavuus ovat merkittäviä kansanterveydellisiä ongelmia. Lihavuuden esiintyvyys on kasvanut rajusti viime vuosikymmeninä maailmanlaajuisesti (Franzago ym. 2022). Aikuisväestöstä ylipainoisia ihmisiä on arviolta 43 %, ja lihavia on noin 16 % (WHO 2024). Mikäli lihavuuden maailmanlaajuinen esiintyvyys jatkaa kasvua nykyisellä tahdilla, aikuisväestöstä lihavia on lähes 20 % vuoteen 2025 mennessä (Loos & Yeo 2022). Myös Suomessa lihavuuden yleisyys on noussut aikuisväestössä viime vuosikymmenten aikana, mutta ylipainon yleisyys on suunnilleen saman verran vähentynyt ja normaalipainoisten määrä pysynyt suunnilleen samana (Tolonen ym. 2023). Suomalaisista työikäisistä yli 60 % on ylipainoisia ja noin 30 % on lihavia, ja 20–39-vuotiaista aikuisista ylipainoisia on yli puolet, noin 51–67 %, ja lihavia on suunnilleen joka viidennes (Lehtoranta ym. 2023). Tässä ikäryhmässä miehillä ylipaino on yleisempää kuin naisilla (Lehtoranta ym. 2023). Lapsista ja nuorista ylipainoisia on maailmanlaajuisesti noin 20 % ja lihavia noin 8 % (WHO 2024). Suomessa lasten ja nuorten ylipaino ja lihavuus ovat yleisempiä pojilla kuin tytöillä (Vuorenmaa ym. 2023), ja myös lasten keskuudessa ylipainon yleisyys on kasvanut viime vuosikymmeninä (Vuorela ym. 2011; Vuorenmaa ym. 2023). 2–16-vuotiaista pojista ylipainoisia tai lihavia on 27 % ja tytöistä 18 %, ja lihavuuden yleisyys nousee hieman iän myötä molemmilla sukupuolilla (Vuorenmaa ym. 2023).

Lihavuuden terveysvaikutukset ovat mittavat (WHO 2024) ja se aiheuttaa huomattavia suoria ja epäsuoria taloudellisia kuluja yhteiskunnalle (Vesikansa ym. 2023). Korkea BMI on yhdistetty kohonneeseen riskiin sairastua ja kuolla ennenaikaisesti (Bhaskaran ym. 2018; GBD 2015 Obesity Collaborators ym. 2017; Prospective Studies Collaboration ym. 2009). Lihavuus on yhteydessä korkeampaan riskiin sairastua useisiin myös vanhenemiseen yhdistettyihin sairauksiin (Franzago ym. 2022), kuten tyypin 2 diabetekseen, sydän- ja verisuonitauteihin (Riaz ym. 2018) ja syöpään (Lin ym. 2020; Renehan ym. 2008). Lisäksi lihavuuteen liittyy suurempi riski metaboliseen oireyhtymään ja monisairastavuuteen (Vesikansa ym. 2023). Lapsuuden ylipainolla on havaittu olevan yhteys kohonneeseen riskiin sairastua aikuisuudessa esimerkiksi tyypin 2 diabetekseen, kohonneeseen verenpaineeseen ja sepelvaltimotautiin (Park ym. 2012; Vogelesang ym. 2020), ja sairastumisriski on suurin yksilöillä, jotka pysyvät

ylipainoisina myös aikuisena (Richardson ym. 2020). Lisäksi lapsuudessa ylipainoisilla yksilöillä vaikuttaa olevan 40–60 % suurempi riski kuolla ennenaikaisesti (Park ym. 2012). Lapsuuden lihavuus saattaa johtaa erityisesti tytöillä varhaisempaan puberteetin alkamisikään (Li ym. 2017), joka on myös yhdistetty korkeampaan riskiin sairastua myöhemmin elämässä (Richardson ym. 2020). Lapsuuden ylipainoisuus lisää myös riskiä aikuisuuden ylipainolle. Paneran ym. (2022) tutkimuksessa esitetään, että reilusti ylipainoisilla lapsilla ja nuorilla on jopa noin viisinkertainen riski olla ylipainoisia myös aikuisuudessa verrattuna normaalipainoisiin lapsiin ja nuoriin. Aikuisuudessa toteutunut BMI on todennäköisesti osa syy-seuraussuhdetta lapsuuden BMI:stä myöhempään sairastavuuteen, eikä tutkimuksessa ole pystytty osoittamaan kiistattomasti, että lapsuuden ylipainolla olisi vaikutusta myöhempään terveyteen riippumatta aikuisuudessa toteutuneesta kehon painosta (Park ym. 2012).

3.2 Ylipainoon vaikuttavia tekijöitä

Ylipaino on voimakkaasti perinnöllinen ominaisuus (Elks ym. 2012; Nan ym. 2012; Silventoinen ym. 2016), jonka esiintyvyyteen vaikuttavat perimän lisäksi ympäristö ja elintavat (Loos & Yeo 2022; Mozaffarian ym. 2011; Panera ym. 2022). Elintavoista esimerkiksi yksilön kuluttama ruoka, alkoholinkäyttö, tupakointi ja vähäinen fyysinen aktiivisuus ovat yhteydessä painonnousuun (Mozaffarian ym. 2011). Suuri nousu lihavuuden maailmanlaajuisessa esiintyvyydessä viittaa kuitenkin erityisesti obesogeenisen ympäristön eli painonnousua edistävän ympäristön vaikutukseen, sillä ihmisen perimän evoluutio on hyvin hidasta (Bann ym. 2022; Loos & Yeo 2022). Obesogeeniseen ympäristöön sisältyy muun muassa korkean kaloripitoisuuden sisältävien ruokien helppo saatavuus ja edullisuus sekä vähäistä fyysistä aktiivisuutta tukeva ympäristö (Sheikh ym. 2017). Ylipainon esiintyvyys on noussut myös yksilöillä, joilla ei ole korkeaa perinnöllistä alttiutta lihavuudelle, mikä osaltaan viittaa ympäristötekijöiden olevan keskeinen tekijä maailmanlaajuisen lihavuuden yleistymiseen (Brandkvist ym. 2019). Yksilöiden välillä on kuitenkin suuria eroja obesogeenisen ympäristön vaikutuksesta painonnousuun, mitä selittää ylipainon voimakas perinnöllinen komponentti (Loos & Yeo 2022). Yksilöllinen geeniperimä määrittää, miten obesogeeninen ympäristö vaikuttaa jokaiseen yksilöön (Loos & Yeo 2022). Obesogeeninen ympäristö vaikuttaa korostavan riskiä lihavuudelle yksilöillä, joilla on perinnöllinen alttius sille (Tyrrell ym. 2017).

BMI:n periytyvyysarvio on vaihdellut kaksostutkimuksissa 0,47–0,90 välillä (Elks ym. 2012), mikä viittaa siihen, että perinnölliset tekijät saattavat selittää suuren osan yksilöiden välisistä eroista BMI:n ja siten myös ylipainon vaihtelussa. Elks ym. (2012) esittävät, että suuri vaihtelu BMI:n periytyvyysarviossa selittyy muun muassa tutkimusten metodologisilla eroavaisuuksilla sekä väestötason eroilla. Tutkimuksissa on havaittu, että perinnöllisten tekijöiden vaikutus BMI:hin vaihtelee myös iän mukaan, mutta tutkimuksissa on ristiriitaa ikävaiheista, jolloin periytyvyys on suurinta (Elks ym. 2012; Nan ym. 2012; Næss ym. 2021; Sanz-de-Galdeano ym. 2020; Silventoinen ym. 2016; Silventoinen ym. 2017; Song ym. 2017). BMI vaikuttaa kuitenkin olevan vahvasti perinnöllinen ominaisuus kaikissa ikävaiheissa (Nan ym. 2012; Silventoinen ym. 2016; Silventoinen ym. 2017). Lisäksi tutkimuksissa on havaittu, että ylipainon periytyvyys on myös selvästi korkeampaa yksilöillä, jotka ovat lihavia (Bouchard 2021).

Perinteisesti perinnöllisten tekijöiden myötävaikutuksesta aiheutuva lihavuus on jaettu kahteen laajaan ryhmään, monogeeniseen ja polygeeniseen lihavuuteen (Loos & Yeo 2022). Monogeenisestä ylipainossa yksittäisten geenien vaihtelu vaikuttaa ylipainon ilmenemiseen yksilöllä (Bouchard 2021; Loos & Yeo 2022; Panera ym. 2022). Monogeenisen lihavuuden ominaispiirteitä ovat sen harvinaisuus, varhainen alkua ja lihavuuden vakavuus (Loos & Yeo 2022). Arvioiden mukaan monogeeninen lihavuus on taustalla noin 5 % lihavuustapauksista (Sheikh ym. 2017). Polygeeninen lihavuus puolestaan tunnetaan myös yleisenä lihavuutena, ja sen taustalta löytyy satojen geenimuunnosten yhteisvaikutus ja niiden vuorovaikutus obesogeenisen ympäristön kanssa (Khera ym. 2019; Loos & Yeo 2022). Toisin kuin monogeenisessä lihavuudessa, polygeenisessä lihavuudessa ympäristöllä on siis suuri vaikutus lihavuuden ilmenemiseen (Loos & Yeo 2022). Tutkijoiden keskuudessa on laajalti hyväksytty teoria, jonka mukaan lihavuusepidemian taustalta löytyy monimutkaisen geneettisen taustan vuorovaikutus ympäristön kanssa (Panera ym. 2022).

3.3 Ylipainon yhteydet biologiseen vanhenemiseen

Ylipainon ja biologisen vanhenemisen yhteyden selvittämisen haasteena ovat useat ylipainon kertymiseen vaikuttavat tekijät, kuten ravitsemus, hormonitoiminta, tupakointi ja lääkitykset, jotka saattavat välittää ylipainon ja biologisen vanhenemisen yhteyttä (Oblak ym. 2021). Ylipainon ja lihavuuden yhteyttä biologiseen vanhenemiseen on kuitenkin tutkittu eri

epigeneettisillä kelloilla. Ensimmäisen sukupolven epigeneettisillä kelloilla mitatun biologisen vanhenemisen yhteydestä ylipainoon löytyy ristiriitaa tutkimusten välillä. Oblakin ym. (2021) kirjallisuuskatsauksessa todetaan, että korkeampi BMI on yhteydessä Horvathin kellolla mitattuun suurempaan biologiseen vanhenemisnopeuteen. Horvathin epigeneettistä kelloa biologisen iän määrittämisessä hyödyntäneen tutkimuksen mukaan korkeamman BMI:n havaittiin olevan yhteydessä suurempaan biologiseen ikään nuorista aikuisista keski-ikään, mutta yhteyttä ei havaittu nuorilla tai keski-ikäisiä vanhemmilla ihmisillä (Nevalainen ym. 2017). Fosterin ym. (2023) tutkimuksessa BMI ei puolestaan ollut yhteydessä Horvathin kellolla mitattuun biologiseen vanhenemiseen nuorilla aikuisilla. Kirjallisuuskatsauksessa Hannumin kellolla mitatun biologisen vanhenemisnopeuden ja BMI:n välillä ei todettu olevan yhteyttä (Oblak ym. 2021), mutta tuoreessa tutkimuksessa Hannumin kellolla mitattu suurempi biologinen vanhenemisnopeus on yhteydessä korkeampaan BMI:hin, mutta vain miehillä (Foster ym. 2023).

Ensimmäisen sukupolven epigeneettisten kellojen avulla on myös pyritty selvittämään, onko lihavuuden vaikutus biologiseen vanhenemiseen kudosspesifistä. Tutkimuksissa on havaittu, että lihavuus vaikuttaa olevan yhteydessä erityisesti metabolisesti aktiivisten kudosten biologisen vanhenemisnopeuden kiihtymiseen (de Toro-Martín ym. 2019). Havaintoa tukee Horvathin ym. (2014) tutkimus, jonka mukaan ihonalaisesta rasvakudoksesta määritetty biologinen vanheneminen ei ole yhteydessä BMI:hin, mutta biologisen vanhenemisen kiihtyminen maksassa oli yhteydessä korkeampaan BMI:hin (Horvath ym. 2014). Kudosspesifisen biologisen vanhenemisen ja lihavuuden yhteyden tarkastelu on kuitenkin rajoittunut tutkimuksiin, joissa biologisen vanhenemisen mittarina on käytetty vanhempia epigeneettisiä kelloja.

Yhteys ylipainon ja biologisen vanhenemisen välillä ei ole aivan kiistaton uudemmillakaan epigeneettisillä kelloilla mitattuna. Korkea BMI on yhdistetty suurempaan biologiseen vanhenemisnopeuteen mitattuna GrimAge-estimaattorilla (Kankaanpää ym. 2022b; Lundgren ym. 2022; Oblak ym. 2021), PC-GrimAge-estimaattorilla sekä DunedinPACE-estimaattorilla (Kankaanpää ym. 2022b). Toisaalta kaikissa tutkimuksissa GrimAge-estimaattorilla arvioitu biologinen vanhenemisnopeus ei ole ollut yhteydessä BMI:hin (Foster ym. 2023; McCrory ym. 2021). Kun ylipainon mittareina on käytetty painoa, vyötärönympärystä ja vyötärö-lantiosuhdetta, suuremman ylipainon määrän on havaittu olevan yhteydessä suurempaan DunedinPACE- ja PC-GrimAge-estimaattoreilla mitattuun biologiseen vanhenemisnopeuteen

keski-ikäisillä ja heitä vanhemmilla (Li ym. 2024). Samassa pitkittäistutkimuksessa on havaittu, että yksilöillä, joiden paino on noussut 10 vuoden seurannan aikana, on suurin biologinen vanhenemisnopeus, mutta painonnousulla oli yhteys vain PC-GrimAge-estimaattorilla mitattuun biologiseen vanhenemisnopeuteen (Li ym. 2024).

Lapsuuden ylipainon yhteyttä biologiseen vanhenemiseen on tutkittu huomattavasti vähemmän verrattuna aikuisuuden ylipainon ja biologisen vanhenemisen yhteyteen (Etzel ym. 2022). Lapsuuden ja nuoruuden ylipainolla on havaittu olevan yhteys myöhempään nopeampaan biologiseen vanhenemiseen DunedinPACE- ja GrimAge-estimaattorilla mitattuna (Etzel ym. 2022; Kankaanpää ym. 2022b). Lisäksi tutkimuksessa on esitetty, että lapsuuden ylipaino saattaa jättää pysyvän vaikutuksen biologiseen vanhenemiseen (Kankaanpää ym. 2022b). Kankaanpään ym. (2022b) kaksostutkimuksessa on havaittu lisäksi viitteitä siitä, että nuoruuden BMI:n ja nuorten aikuisten biologisen vanhenemisen välinen yhteys saattaa johtua suurelta osin perinnöllisistä tekijöistä. Perinnöllisen alttiuden lapsuuden ylipainolle omaavat yksilöt saattavat olla alttiimpia myös kiihtyneelle biologiselle vanhenemisnopeudelle varhaisaikuisuudessa (Kankaanpää ym. 2022b). Lundgren ym. (2022) puolestaan ovat esittäneet, että korkea BMI on yhteydessä nopeampaan biologiseen vanhenemiseen kaksosparin yhteisestä perimästä ja ympäristöstä riippumatta. Heidän havaintonsa perustuu biologisen vanhenemisnopeuden erojen vertailuun 21–73-vuotiailla identtisillä kaksosilla, joista vain toinen on ylipainoinen tai lihava (Lundgren ym. 2022). Lapsuuden ylipainon perinnöllisen alttiuden ja nuorten aikuisten biologisen vanhenemisen välistä yhteyttä ei kuitenkaan ole vielä tutkittu.

4 YLIPAINON PERINNÖLLINEN ALTTIUS

Tässä luvussa käsitellään ylipainon perinnöllistä alttiutta ja tarkastellaan polygeenisia riskisummaa eli PRS:iä, joiden avulla ylipainon perinnöllistä alttiutta voidaan arvioida. PRS:stä esitellään tarkemmin ne, joiden mukaisesti tässä tutkimuksessa on laskettu ylipainon perinnöllistä alttiutta kuvaavat riskisummat lapsuuden ja aikuisuuden ylipainolle. Lisäksi luvussa tuodaan esiin ylipainon perinnöllisen alttiuden yhteyksiä biologiseen vanhenemiseen liittyviin tekijöihin, kuten sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen.

4.1 Ylipainon perintötekijöiden tutkimus

Polygeeniseen ylipainoon liittyviä geneettisiä variaatioita on pyritty aluksi tunnistamaan laajan mittakaavan väestötutkimuksissa hypoteesilähtöisesti, eli tutkimalla tiettyjä geenejä, joilla epäiltiin olevan vaikutus kehon painon säätelyyn (Loos & Yeo 2022). 1990-luvun loppupuolelta alkaen tutkimus on siirtynyt genomien laajuiseen tutkimukseen johtuen kehityksistä genotyypityksessä sekä saatavilla olevasta yksityiskohtaisemmasta tiedosta ihmisen geneettisestä arkkitehtuurista, ja samalla näkökulma geenitutkimuksessa on siirtynyt hypoteesilähtöisestä hypoteesia luovaksi (Loos & Yeo 2022). Genominlaajuisen assosiaatiotutkimuksen eli GWA-tutkimuksen (engl. genome-wide association study) menetelmät ovat mahdollistaneet useiden geenivarianttien tunnistamisen, jotka liittyvät lapsuuden ja aikuisuuden ylipainoon (Beyerlein ym. 2011). GWA-tutkimusten myötä on pystytty tunnistamaan geenilokuksissa eli geenin paikoissa kromosomissa sijaitsevia yhden emäksen monimuotoisuuksia eli SNP:tä (engl. single nucleotide polymorphism), jotka ovat yhteydessä yksilöiden välisiin eroihin altistua esimerkiksi ylipainolle (Panera ym. 2022; Yengo ym. 2018). Esimerkiksi rasvakudoksen määrään ja lihavuuteen liittyvän FTO-geenin lokuksessa tapahtuvilla tietyillä geenimuunnoksilla havaittiin ensimmäisten geenimuunnosten joukossa olevan vahva yhteys BMI:hin (Panera ym. 2022).

GWA-tutkimusten myötä ymmärrys ylipainon taustalla olevasta geneettisestä vaihtelusta on lisääntynyt huomattavasti (Zhou ym. 2023). GWA-tutkimusten otoskoko on vain kasvanut ajan myötä, ja suurien kansainvälisten yhteistyöprojektien myötä on mahdollista yhdistää GWA-tutkimuksista saatua aineistoa kattaen jopa yli kolmelta miljoonalta yksilöltä kerätyn datan (Loos & Yeo 2022). GWA-tutkimusten otoskoon kasvamisen myötä on ollut mahdollista löytää

uusia ylipainoon yhteydessä olevia geenilokuksia, mikä on lisännyt ymmärrystä perinnöllisten tekijöiden merkityksestä ylipainon taustalla (Yengo ym. 2018). GWA-tutkimusten meta-analyysissä on tunnistettu jopa 941 BMI:hin yhteydessä olevaa SNP:tä, jotka selittävät noin 6 % yksilöiden välisestä BMI:n vaihtelusta (Yengo ym. 2018). Genomin laajuisten analyysien pohjalta tehtyjen arvioiden mukaan yleinen geneettinen vaihtelu selittää jopa 20 prosenttia yksilöiden välisestä BMI:n vaihtelusta (Khera ym. 2019; Locke ym. 2015). GWA-tutkimusten heikkoutena puolestaan on, että suurin osa niistä on toteutettu eurooppalaista alkuperää olevassa väestössä, mikä voi heikentää tutkimustulosten maailmanlaajuisia yleistettävyyttä (Loos & Yeo 2022). Eräissä GWA-tutkimuksista tehdyssä meta-analyysissä on kuitenkin havaittu, että eurooppalaista alkuperää olevassa väestössä BMI:hin yhdistetyt SNP:t vaikuttavat olevan yhteydessä BMI:hin myös ei-eurooppalaista alkuperää olevissa väestöryhmissä (Locke ym. 2015).

Lapsuuden ylipainoon liittyviä geenimuunnoksia on tutkittu vähemmän kuin aikuisuuden ylipainoon liittyviä geenimuunnoksia, minkä seurauksena lapsuuden ylipainoon vaikuttavaa geneettistä vaihtelua tunnetaan heikommin (Felix ym. 2016). Lapsuuden ylipainoon yhteydessä olevat geenit vaikuttavat olevan osittain samoja kuin aikuisuuden ylipainoon yhteydessä olevat geenit (Brandkvist ym. 2021; Helgeland ym. 2019; Vogelezang ym. 2020), mutta tutkimusnäyttöä on myös siitä, että lapsuuden ja aikuisuuden ylipainoa selittää osittain eri geenilokusten geenimuunnokset (Brandkvist ym. 2021; Vogelezang ym. 2020). Tämän vuoksi on oleellista tutkia lapsuuden ja aikuisuuden taustalla olevia perintötekijöitä erikseen.

Lapsuuden ylipainoon liittyvää geneettistä vaihtelua tutkittiin aluksi aikuisuuden ylipainoon yhteydessä olevien geenien pohjalta, mutta nykyään sitä tutkitaan pääasiassa lapsiin keskittyvän GWA-tutkimuksen avulla (Zhou ym. 2023). Lapsiväestössä toteutetuissa GWA-tutkimuksissa on tunnistettu viimeisen 15 vuoden aikana 116 SNP:tä, jotka ovat yhteydessä lapsuuden ylipainoon (Zhou ym. 2023). Vogelezang ym. (2020) esittävät, että lapsuuden BMI:hin yhteydessä olevat geenivariantit ovat osin päällekkäisiä syntymäpainoon, aikuisuuden BMI:hin, vyötärön ja lantion ympärysmittojen suhteeseen, diastoliseen verenpaineeseen, tyypin 2 diabetekseen ja menarkin alkamisikään yhteydessä oleviin geenimuunnoksiin. Nämä havainnot viittaavat siihen, että lapsuuden BMI:n ja myöhempien kardio-metabolisten sairauksien väliset yhteydet saattavat selittyä osittain jaetuilla perintötekijöillä (Vogelezang ym. 2020). Lapsuuden ylipainon perinnöllistä taustaa tutkiviin GWA-tutkimuksiin liittyy sama heikkous kuin aikuisuuden ylipainon GWA-tutkimuksiin, sillä myös lapsuuden ylipainoon

liittyviä GWA-tutkimuksia on toteutettu huomattavasti enemmän eurooppalaista alkuperää olevassa väestössä verrattuna aasialaista tai afrikkalaista alkuperää olevaan väestöön (Zhou ym. 2023).

4.2 Ylipainon polygeeninen riskisumma

Ylipainon perinnöllistä alttiutta voidaan arvioida PRS:n avulla (Khera ym. 2019). PRS on yksilöllinen ja se lasketaan summaamalla yksilön ylipainoon yhteydessä olevat geenimuunnokset painotettuna niiden havaituilla vaikutuksilla (Fang ym. 2019; Loos & Yeo 2022). PRS:n geenimuunnosten havaittu vaikutus saadaan GWA-tutkimuksen pohjalta, ja eri GWA-tutkimusten aineistojen pohjalta laskettujen PRS:ien kyky ennustaa ylipainoa hieman vaihtelee (Bann ym. 2022; Loos & Yeo 2022). GWA-tutkimusten otoskoon kasvamisen myötä kyetään tunnistamaan enemmän ylipainoon yhteydessä olevia geenilokuksia, minkä seurauksena myös niiden pohjalta muodostettujen ylipainon PRS:ien kyky selittää yksilöiden välistä BMI:n vaihtelua vaikuttaa kasvavan, kuten myös PRS:ien tarkkuus (Loos & Yeo 2022; Yengo ym. 2018). Koska lapsuuden ja aikuisuuden ylipainoon vaikuttavat perinnölliset tekijät eroavat osittain toisistaan, lapsuuden ja aikuisuuden ylipainon perinnöllistä alttiutta arvioivat PRS:t voidaan laskea erikseen (Brandkvist ym. 2021). Toisaalta aikuisuuden ylipainon perinnöllistä alttiutta arvioivaa PRS:ää voidaan käyttää myös arvioimaan lapsuuden ylipainon perinnöllistä alttiutta (Khera ym. 2019).

Lapsuuden ylipainon perinnöllistä alttiutta voidaan arvioida esimerkiksi Richardsonin ja kumppaneiden (2020) kehittämällä lapsuuden kehonkoon PRS:llä. Lapsuuden kehonkoon PRS on muodostettu GWA-tutkimuksessa, jonka otoskoko kattaa 453 169 yksilöä UK Biopankista (Richardson ym. 2020). Heidän tutkimuksessaan tieto lapsuuden ylipainosta on perustunut kysymykseen, jolla kartoitettiin aikuisilta, kokivatko he olleensa 10-vuotiaina keskimääräistä hoikempia tai ylipainoisempia (Richardson ym. 2020). Tutkimuksessa käytetty kyselyyn perustuva data on altis muistiharhalle, mikä on saattanut johtaa virheellisiin luokitteluihin lapsuusajan painosta (Brandkvist ym. 2021). Richardson ym. (2020) ovat käyttäneet lapsuuden kehonkoon PRS:n laskemisessa 295 yleistä geenimuunnosta, jotka ovat itsenäisesti yhteydessä lapsuuden kehonkokoon. Muodostettu PRS on validoitu isobritannialaisessa ALSPAC-kohortissa (Avon Longitudinal Study of Parents and Children), ja lapsuuden kehonkoon PRS:n on havaittu ennustavan paremmin lapsuuden BMI:tä kuin aikuisuuden ylipainoon yhdistettyjen

geenimuunnosten pohjalta laskettu PRS (Richardson ym. 2020). Lapsuuden kehonkoon PRS on validoitu myös norjalaisessa kohorttitutkimuksessa (Brandkvist ym. 2021). Pitkittäistutkimuksessa lapsuuden kehonkoon PRS:n on havaittu olevan vahvimmin yhteydessä toteutuneeseen BMI:hin varhaisnuoruudesta varhaisaikuisuuteen, minkä jälkeen yhteydet alkavat heikentyä (Bann ym. 2022). Lisäksi PRS selittää eniten yksilöiden välistä BMI:n vaihtelua 11–20-vuotiailla (Bann ym. 2022).

Myös aikuisuuden ylipainon perinnöllistä alttiutta arvioimaan on kehitetty useampia PRS:iä (Khera ym. 2019; Yengo ym. 2018). Yengo ym. (2018) ovat kehittäneet aikuisuuden ylipainon perinnöllistä alttiutta arvioivan genomilaajuisen BMI-PRS:n, joka perustuu GIANT-konsortion (Genetic Investigation of ANthropometric Traits) BMI:n GWA-tutkimusten meta-analyysiin, jonka otos on kattanut lähes 800 000 yksilöä UK Biopankista ollen siten tällä hetkellä suurin toteutettu BMI:n GWAS-meta-analyysi (Yengo ym. 2018). Tutkimuksen pohjalta muodostetussa BMI-PRS:ssä on huomioitu lähes miljoona geenimuunnosta (Yengo ym. 2018). Yengo ym. (2018) ovat tunnistaneet tutkimuksessa 941 SNP:tä, jotka ovat yhteydessä BMI:hin. Nämä SNP:t sijaitsevat 536 geenilokuksessa, joista 484 geenilokusta ei ole tunnistettu aiemmissa UK Biopankin otoksella tehdyissä GWA-tutkimuksissa (Yengo ym. 2018).

Loos ja Yeon (2022) mukaan ylipainon perinnöllistä alttiutta arvioivien PRS:ien kyky selittää yksilöiden välistä BMI:n vaihtelua on rajoittunutta. Richardsonin ym. (2020) kehittämä Lapsuuden kehonkoon PRS ja lapsuuden BMI-PRS ovat selittäneet alle 7 % yksilöiden välisestä BMI:n vaihtelusta, kun tutkittavat ovat olleet lapsia tai nuoria (Bann ym. 2022; Brandkvist ym. 2021; Richardson ym. 2020; Vogelesang ym. 2020). Aikuisuuden ylipainon perinnöllistä alttiutta arvioivien PRS:ien kyky selittää yksilöiden välistä aikuisuuden BMI:n vaihtelua on suunnilleen samaa luokkaa. Aikuisuuden BMI-PRS:ien on havaittu useimmissa tutkimuksissa selittävän noin 1,5 %–8,4 % yksilöiden välisestä aikuisuuden BMI:n vaihtelusta (Khera ym. 2019; Tyrrell ym. 2017; Yengo ym. 2018). de Roon ym. (2023) tutkimuksessa kuitenkin Yengon ym. (2018) kehittämä aikuisuuden BMI-PRS on selittänyt yksilöiden välisestä lapsuuden BMI:n vaihtelusta noin 13,7 %. PRS:n kyky selittää yksilöiden välistä BMI:n vaihtelua vaikuttaa riippuvan PRS:n laskemisen taustalla käytetystä GWA-aineistosta, ylipainoon yhdistettyjen geenimuunnosten määrästä sekä kehitysvaiheesta, jonka BMI:n vaihtelua pyritään selittämään.

Lisääntyvä tutkimusnäyttö myös vahvistaa havaintoa siitä, että yksilöt, joilla on PRS:n mukaan korkea perinnöllinen alttius ylipainolle ovat suuremmissa riskissä ylipainon kertymiselle (Bann ym. 2022; Brandkvist ym. 2019). PRS:n avulla ei kuitenkaan vielä kyetä tunnistamaan luotettavasti yksilöitä, jotka ovat suuremmissa riskissä saada ylipainoa (Loos & Yeo 2022). Lapsuuden ylipainon perinnöllisen alttiuden yhteys toteutuneeseen BMI:hin on havaittu olevan vahvempi lapsilla, joilla oli korkea BMI ja keskimääräistä enemmän rasvakudosta kehossa (Beyerlein ym. 2011). Bannin ym. (2022) tutkimuksessa lapsuuden lihavuuden perinnöllisen alttiuden yhteys korkeaan BMI:hin on vahvinta nuoruudessa ja nuorilla aikuisilla. PRS:n heikkoon lihavuuden ennustavuuteen saattaa vaikuttaa esimerkiksi lapsuuden elintapojen ja ympäristötekijöiden vaikutus ylipainon kehittymiseen (Hüls ym. 2021). Eräässä tutkimuksessa havaittiin, että korkean PRS:n ja hyvät elintavat omaavista lapsista 29 % oli lihavia, kun taas korkean PRS:n ja huonot elintavat omaavista lapsista jopa 62,2 % oli lihavia (Fang ym. 2019). Tutkimuksessa arvioitiin, että korkean PRS:n omaavien lasten joukossa terveellisten elintapojen noudattaminen oli yhteydessä 85 % matalampaan suhteelliseen riskiin lapsuuden lihavuudelle (Fang ym. 2019). Toisessa tutkimuksessa puolestaan havaittiin, että perheen alhainen sosioekonominen asema lisää ylipainon kehittymisen riskiä lapsilla enemmän kuin korkea PRS (de Roo ym. 2023).

Ylipainon perinnöllisen alttiuden luotettavan arvioinnin myötä olisi mahdollista pyrkiä tunnistamaan varhaisessa vaiheessa yksilöt, joilla on korkea riski saada ylipainoa, minkä avulla olisi mahdollista ennaltaehkäistä lihavuutta tehokkaammin (Loos & Yeo 2022). Nykyiset PRS:t eivät kuitenkaan ole niin tarkkoja, että niitä voitaisiin käyttää luotettavasti kliinisessä työssä (de Roo ym. 2023). PRS:n avulla ei voida vielä tunnistaa luotettavasti yksilöitä, jotka ovat suuressa riskissä saada ylipainoa, ja on myös mahdollista, ettei pelkän PRS:n avulla kyetä tarkasti ennustamaan ylipainon kertymistä yksilöille huomioimatta muita lihavuuden syntyyn vaikuttavia tekijöitä, kuten yksilön elintapoja (Loos & Yeo 2022).

4.3 Ylipainon perinnöllisen alttiuden yhteydet sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen

Ylipainon perinnöllisen alttiuden yhteyksistä biologiseen vanhenemiseen ei ole julkaistu tutkimuksia. Kuitenkin muutamia tutkimuksia löytyy, joissa on selvitetty ylipainon perinnöllisen alttiuden yhteydestä sairastuvuuteen ja kuolleisuuteen, mitkä ovat biologiseen vanhenemiseen keskeisesti liittyviä tekijöitä. Lapsuuden ylipainon perinnöllisen alttiuden

yhteydestä sairastuvuuteen löytyy vähemmän tutkimuksia kuin aikuisuuden ylipainon perinnöllisen alttiuden ja sairastuvuuden välisestä yhteydestä.

Korkea perinnöllinen alttius lapsuuden ja aikuisuuden ylipainolle Kheran ym. (2019) validoimalla genomilaajuisella BMI-PRS:llä arvioituna on yhteydessä korkeampaan paastoverensokeriin sekä kohonneeseen systoliseen verenpaineeseen keski-ikässä, mutta yhteys havaittiin vain valkoihoisilla tutkittavilla (Shi ym. 2022). Lapsilla ylipainon perinnöllinen alttius arvioituna PRS:llä, joka on laskettu aikuisuuden ylipainoon yhdistettyjen 44 geenimuunnoksen pohjalta, ei puolestaan ollut yhteydessä lapsuusajan kardiometabolisiin sairauksiin, kuten diabetekseen (Anguita-Ruiz ym. 2020).

Aikuisväestössä ylipainon perinnöllisen alttiuden yhteyksiä on tutkittu sydän- ja verisuonitauteihin (Ojalehto ym. 2023), kardiometabolisiin sairauksiin (Khera ym. 2019), kognitiiviseen toimintakykyyn (Karlsson ym. 2020; Karlsson ym. 2021; Liu ym. 2022) ja kuolleisuuteen (Khera ym. 2019; Vinneau ym. 2021). Korkean aikuisuuden ylipainon perinnöllisen alttiuden on havaittu olevan yhteydessä kohonneeseen riskiin sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin, kuten hypertensioon (Choe ym. 2022; Khera ym. 2019), sepelvaltimotautiin, sydämen vajaatoimintaan (Khera ym. 2019), iskeemiseen sydänsairauteen, ateroskleroosiin ja sydäninfarktiin (Ojalehto ym. 2023). Korkealla aikuisuuden ylipainon perinnöllisellä alttiudella on myös havaittu yhteys kohonneeseen riskiin sairastua diabetekseen (Khera ym. 2019). Toisaalta tutkimuksissa on myös havaittu, että korkea perinnöllinen alttius ylipainolle saattaa toimia joissain tapauksissa suojaavana tekijänä. Normaalipainoisilla yksilöillä matala ylipainon perinnöllinen alttius vaikuttaa olevan yhteydessä korkeampaan riskiin sairastua metaboliseen oireyhtymään kuin korkea perinnöllinen alttius ylipainolle (Choe ym. 2022). Lihavat yksilöt, joilla on matala perinnöllinen alttius ylipainolle, vaikuttavat olevan korkeammassa riskissä sairastua sydän- ja verisuonisairauksiin verrattuna normaalipainoisiin tai ylipainoisiin yksilöihin, joilla on korkea perinnöllinen alttius ylipainolle (Ojalehto ym. 2023). Lisäksi tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että perintötekijöiden myötävaikutuksesta kertynyt ylipaino on vähemmän haitallista kuin ympäristötekijöistä lähtöisin oleva ylipaino (Ojalehto ym. 2023).

Ylipainon perinnöllisen alttiuden yhteydestä kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemiseen ja dementiaan on ristiriitaista tietoa. Karlssonin ym. (2020) tutkimuksessa käytettiin aineistoa kahdesta eri kohortista, ja toisen kohortin kohdalla havaittiin, että matalan ylipainon

perinnöllisen alttiuden omaavilla yksilöillä oli korkeampi riski sairastua dementiaan. Samassa tutkimuksessa toisen kohortin kohdalla ei havaittu lainkaan tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ylipainon perinnöllisen alttiuden ja dementian välillä (Karlsson ym., 2020). Liun ym. (2022) mukaan korkeampi ylipainon perinnöllinen alttius on yhteydessä kohonneeseen riskiin kognitiivisten kykyjen heikkenemiselle. Tuoreemmassa tutkimuksessa Karlsson ym. (2021) puolestaan esittävät, että korkean ylipainon perinnöllisen alttiuden yhteys kognitiivisten kykyjen heikkenemiseen on pieni, eikä yhteys ollut riippumaton toteutuneesta ylipainosta.

Tutkimuksissa on havaittu, että PRS:n mukaan korkea perinnöllinen alttius lihavuudelle on yhteydessä suurempaan riskiin kuolla ennen aikaisesti kuin matala perinnöllinen alttius lihavuudelle (Belsky ym. 2013; Khera ym. 2019; Vinneau ym. 2021). Kheran ym. (2019) tutkimuksessa kuolleisuusriskin arvioitiin olevan jopa 19 % suurempi yksilöillä, joilla on korkea perinnöllinen alttius lihavuudelle. Belsky ym. (2013) ovat esittäneet, että korkean perinnöllisen alttiuden lihavuudelle ja suuremman kuolleisuusriskin välinen yhteys ei ole riippuvainen yksilöiden toteutuneesta BMI:stä. Tuoreemmassa tutkimuksessa puolestaan on havaittu, että BMI:n luokka vaikuttaa muokkaavaan ylipainon perinnöllisen alttiuden ja kuolleisuuden välistä yhteyttä (Vinneau ym. 2021). Normaalipainoisilla yksilöillä matala ylipainon perinnöllinen alttius vaikuttaa olevan yhteydessä matalampaan riskiin kuolla ennen aikaisesti, mutta lihavilla yksilöillä matala perinnöllinen alttius ylipainolle vaikuttaa olevan yhteydessä suurimpaan riskiin kuolla ennen aikaisesti (Vinneau ym. 2021).

5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tutkimuksen tarkoituksena on selvittää, onko ylipainon perinnöllisellä alttiudella yhteyttä biologiseen vanhenemiseen nuorilla aikuisilla (21–25-vuotiailla). Tutkimuksessa lisäksi selvitetään, selittyykö mahdollinen yhteys perinnöllisen alttiuden ja biologisen vanhenemisen välillä nuorilla aikuisilla toteutuneella BMI:llä, ja onko ylipainon määrällä vaikutusta mahdolliseen yhteyteen.

Tutkimuskysymykset ovat:

- Onko perinnöllinen alttius ylipainolle yhteydessä biologiseen vanhenemiseen nuorilla aikuisilla?
- Selittyykö mahdollinen yhteys toteutuneella painoindeksillä?

6 TUTKIMUSAINEISTO- JA MENETELMÄT

6.1 Tutkimusaineiston esittely

Tutkimuksen aineistona käytettiin Kaksosten kehitys ja terveys -tutkimuksen (FinnTwin12) dataa. FinnTwin12 -tutkimukseen on osallistunut yhteensä 5600 vuosina 1983–1987 syntynyttä kaksosta perheineen (Kaprio 2013). Kaksoset on valittu mukaan tutkimukseen Väestötietojärjestelmästä (Rose ym. 2019). Valintakriteereinä oli syntymävuoden lisäksi, että kaksosparista molemmat olivat elossa, he kävivät tavallista julkista koulua ja asuivat Suomessa vähintään yhden biologisen vanhempansa kanssa (Rose ym. 2019). Tutkimuksen vastausprosentti on ollut hyvä kaikissa tutkimuksen vaiheissa, vaihdellen 85–90 prosentin välillä (Kaprio 2013). FinnTwin12-tutkimuksella on lausunnot tutkimuksen eettisyydestä Helsingin yliopiston ja Helsingin yliopistollisen sairaalan tutkimuseettisiltä toimikunnilta (113/E3/2001 ja 346/E0/05). FinnTwin12-tutkimus on toteutettu Helsingin julistuksen mukaisia hyviä tieteellisiä toimintatapoja noudattaen (Rose ym. 2019).

Tässä tutkimuksessa hyödynnettävää tutkimusaineistoa on kerätty kyselyillä kaksosten ollessa 12-, 14-, 17- ja 21–25-vuotiaita (Rose ym. 2019). Osalta tutkittavista kaksosista on kerätty lisäksi DNA-näyte ja heille on tehty genotyyppitys nuorena aikuisuudessa (Rose ym. 2019). Näiden perusteella on pystytty laskemaan arviot DNA:n metylaatioon perustuvasta biologisesta vanhenemisestä sekä lapsuuden ylipainon perinnöllisestä alttiudesta. Tässä tutkimuksessa aineistosta hyödynnettiin niitä kaksosia, joille pystyttiin määrittämään biologinen vanhenemisnopeus nuorena aikuisuudessa, ylipainon PRS, BMI 12-, 14-, 17- ja 21–25-vuotiaana ja puberteettikehityksen vaihe 12-vuotiaana ($n = 711$).

6.2 Tutkimuksen muuttujat

Tutkimuksessa selitettävänä muuttujana oli biologinen vanhenemisnopeus nuorena aikuisuudessa (21–25-vuotiaana), ja selittäviä muuttujia olivat ylipainon PRS sekä BMI. Taustamuuttujia olivat sukupuoli ja puberteettikehityksen vaihe, joka on arvioitu tutkittavilta heidän ollessaan 12-vuotiaita.

Biologinen vanhenemisnopeus. Biologisen vanhenemisen mittareina toimivat PC-GrimAge- ja DunedinPACE-estimaattorit. Näiden arviot biologisesta vanhenemisestä saatiin määritettyä laskimoverinäytteestä, joka otettiin osalta kaksosilta laboratorionäytteiden yhteydessä nuorena aikuisena. Verinäytteestä eristetyn DNA-näytteen metylaatiotasot analysoitiin Illuminan Infinium HumanMethylation450 tai Illuminan HumanMethylation EPIC mikrosirutekniikan avulla (Kankaanpää ym. 2022b), ja datan tarkastuksen ja normalisoinnin jälkeen tutkittavien biologinen vanhenemisnopeus laskettiin DNA:n metylaatiotasojen pohjalta käyttäen DunedinPACE- ja PC-GrimAge-estimaattoreita. DunedinPACE-estimaattorin arvio biologisesta vanhenemisnopeudesta laskettiin käyttäen vapaasti saatavilla olevaa pakettia R-ohjelmistolle (<https://github.com/danbelsky/DunedinPACE>) (Belsky ym. 2022). DunedinPACE-estimaattori kertoo suoraan biologisen vanhenemisnopeuden ja sen yksikkö on vuotta/kalenterivuosi (Belsky ym. 2022). PC-GrimAge-estimaattorilla muodostettiin ensin tutkittaville arvio biologisesta iästä vapaasti saatavilla olevaa laskentaohjelmaa hyödyntäen (<https://github.com/MorganLevineLab/PC-Clocks>) (Higgins-Chen ym. 2022). Tämän jälkeen biologinen vanhenemisnopeus laskettiin lineaarisen regressiomallin jäännöksenä, jossa vastemuuttujana toimi arvio biologisesta iästä ja selittävänä muuttujana oli kronologinen ikä (Lu ym. 2019). Biologinen vanhenemisnopeus käsiteltiin analyyseissä jatkuvana muuttujana.

Ylipainon polygeeninen riskisumma (PRS). PRS:n laskemiseksi määritettiin genotyyppi, joka luotiin FinnTwin12 -tutkimuksessa Human670-QuadCustom Illumina BeadChip -järjestelmällä (Rose ym. 2019). Tässä tutkimuksessa ylipainon perinnöllistä alttiutta arvioitiin lapsuuden kehonkoon PRS:llä sekä aikuisuuden BMI-PRS:llä. Molempien PRS:ien laskemisessa hyödynnettiin aiemmin julkaistuja GWA-tutkimusten yhteenvetotilastoja (Richardson ym. 2020, Yengo ym. 2018) ja SBayesR-menetelmää (Lloyd-Jones ym. 2019). Lapsuuden kehonkoon PRS laskettiin hyödyntäen tuloksia tutkimuksesta, jossa tunnistettiin lapsuuden kehonkokoon yhteydessä olevia geenivariantteja genomilaajuisesti UK-biopankin aineistosta (n = 463 005) (Richardson ym. 2020). Aikuisuuden BMI-PRS:n laskettiin GIANT-konsortion BMI:n GWA-tutkimuksen yhteenvetotilastojen pohjalta (n = 795 640) (Yengo ym. 2018). Käytetty SBayesR-laskentaprosessi on kuvattu tarkemmin Herrasen ja kumppaneiden (2022) julkaisussa. Lasketut PRS:t standardoitiin ja käsiteltiin analyyseissä sekä jatkuvana muuttujana, että luokiteltuna korkean riskin (ylin 25 %), tavanomaisen riskin ja pienen riskin (alin 25 %) luokkiin.

Painoindeksi. BMI laskettiin jakamalla kehon paino (kg) pituuden (m) neliöllä. Kaksosten BMI oli mahdollista laskea jokaiselle aineistonkeruun ikävaiheelle (Rose ym. 2019), ja tässä tutkimuksessa hyödynnettiin tutkittavilta lapsuudessa (11–12-vuotiaana), nuoruudessa (14- ja 17-vuotiaana) ja nuorena aikuisuudessa (21–25-vuotiaana) mitattua BMI:tä. Nuorten aikuisten ylipainon rajana oli BMI:n arvo 25 kg/m². Lapsuuden BMI:n mukaisten ylipainon ja lihavuuden raja-arvojen määrittelyssä tukeuduttiin Colen ym. (2000) muodostamiin raja-arvoihin, jotka on määritetty tarkasti iän ja sukupuolen mukaan. Colen ym. (2000) ylipainon ja lihavuuden raja-arvot on määritetty puolen vuoden tarkkuudella, mutta tässä tutkimuksessa ylipainon ja lihavuuden raja-arvot määritettiin vuoden tarkkuudella. Tutkimuksessa käytetyt raja-arvot ylipainolle ja lihavuudelle on esitetty alla olevassa taulukossa (taulukko 1). BMI käsiteltiin analyyseissä sekä jatkuvana että luokiteltuna muuttujana. BMI luokiteltiin kahteen ryhmään: 1) normaalipainoiset ja 2) ylipainoiset ja lihavat. Ylipainoiset ja lihavat yhdistettiin yhdeksi luokaksi, sillä lihavien osuus aineistosta oli hyvin pieni.

TAULUKKO 1. Painoindeksin raja-arvot ylipainolle ja lihavuudelle lapsuudessa, nuoruudessa ja aikuisuudessa (Cole ym. 2000).

Ikä vuosina	Ylipainon raja (kg/m ²)		Lihavuuden raja (kg/m ²)	
	Naiset	Miehet	Naiset	Miehet
12	21,68	21,22	26,67	26,02
14	23,34	22,62	28,57	27,63
17	24,70	24,46	29,69	29,41
18+	25	25	30	30

Puberteettikehityksen vaihe. FinnTwin12-tutkimuksessa puberteettikehityksen vaihetta arvioitiin Petersen ym. (1988) kehittämän puberteettikehityksen vaihetta arvioivan asteikon eli PDS:n avulla (Dick ym. 2001; Wehkalampi ym. 2008). PDS koostuu viidestä puberteettikehitykseen liittyvästä väittämästä, joihin tutkittavat ovat 12-vuotiaana kyselylomakkeeseen vastanneet yhtä väittämää lukuun ottamatta asteikolla 1–3, jossa 1 = kasvu tai muutos ei vielä alkanut, 2 = kasvu tai muutos on juuri alkanut ja 3 = kasvu tai muutos on selkeästi käynnissä. Tyttöillä menarkin alkamista arvioitiin muista väittämistä poiketen asteikolla 1 = ei ole alkanut ja 3 = on alkanut (Petersen ym. 1988; Wehkalampi ym. 2008). Lopuksi laskettiin vastausten pisteiden keskiarvo, joka kuvaa puberteettikehityksen vaihetta

(Dick ym. 2001; Wehkalampi ym. 2008). Luvun korkea arvo viittaa pidemmälle edenneeseen puberteettikehityksen vaiheeseen (Wehkalampi ym. 2008). Puberteettikehityksen vaihe käsiteltiin analyyseissä jatkuvana muuttujana.

6.3 Aineiston analyysimenetelmät

Tutkimusaineiston tilastollinen analysointi toteutettiin IBM SPSS Statistic 29.0 -ohjelmalla. Muuttujien jakaumaa tarkasteltiin keski- ja hajontalukujen sekä graafisten kuvioiden avulla. Selitettävän muuttujan ja selittävien muuttujien normaalijakautuneisuutta arvioitiin tarkastelemalla muuttujien jakauman vinouden ja huipukkuuden arvoja, jakauman histogrammia, kvantiilikuvioita ja Boxplot-kuviota. Muuttujien jakauman tarkastelun myötä havaittiin yksi poikkeava arvo DunedinPACE-estimaattorilla mitatun biologisen vanhenemisen datasta, jota ei otettu huomioon analyyseissä. Tämä poikkeava arvo oli selvästi yli viiden keskihajonnan päässä muuttujan keskiarvosta, minkä lisäksi se näkyi hajontakuviossa myös irrallisena havaintona. Muuttujien jakaumien tarkastelun myötä havaittiin, että selitettävä muuttuja ja selittävät muuttujat ovat riittävän normaalijakautuneita valittuihin analyysimenetelmiin. Toteutettujen analyysien tilastollista merkitsevyyttä tarkasteltiin luottamusvälien ja p-arvon avulla. P-arvossa tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin yleisesti hyväksyttyä raja-arvoa $p < 0,050$.

Valitut PRS:t validoitiin aineistoon tarkastelemalla niiden yhteyksiä ja selitysosuuksia toteutuneeseen BMI:hin. Tämän tarkoituksena oli osoittaa, että PRS:t korreloivat BMI:n kanssa. Validoinnin jälkeen biologisen vanhenemisnopeuden ja lapsuuden ylipainon PRS:n yhteyttä tarkasteltiin lineaarisella regressiomallilla (malli 1). Tämän jälkeen malliin lisättiin sukupuoli ja puberteetin vaihe (malli 2). Lopuksi malliin lisättiin erikseen myös 12-, 14-, 17- ja 21–25-vuotiailta mitattu toteutunut BMI (malli 3), ja tarkasteltiin vaikuttaako eri ikävuosina toteutunut BMI biologisen vanhenemisnopeuden ja PRS:n väliseen yhteyteen. Ensimmäisissä analyyseissä PRS ja BMI käsiteltiin jatkuvina muuttujina, mutta analyysit toteutettiin lineaarisesta regressiomallia hyödyntäen myös siten, että PRS ja BMI käsiteltiin luokiteltuina muuttujina. Luokitelluista muuttujista muodostettiin dummy-koodatut muuttujat. PRS:n luokista korkean riskin luokka toimi verrokkiryhmänä, ja BMI:n luokista normaalipainoiset toimivat verrokkiryhmänä. Regressiomallin sovittamisen jälkeen testattiin vielä jäännösten normaalijakautuneisuus vastemuuttujasta, mikä on yksi lineaarisen regressiomallin oletuksista,

ja jäännösten havaittiin olevan riittävän normaalijakautuneita. Seuraavaksi selvitettiin, muokkaako BMI:n luokka biologisen vanhenemisnopeuden ja PRS:n välistä yhteyttä. Tämä saatiin selville interaktio-termien avulla, sillä interaktio kertoo, kuinka paljon näiden välistä yhteyttä kuvaavien suorien kulmakertoimet vaihtelevat eri BMI:n luokissa.

Analyysit toteutettiin lopuksi lineaarista sekamallia (mixed model) hyödyntäen. Tutkimuksen otos koostui samassa kodissa varttuneista kaksosista, ja kaksosten perimän samankaltaisuus voi aiheuttaa sen, että saman perheen kaksoset ovat samankaltaisempia kuin satunnaisesti valitut tutkittavat, eikä otos ole siten täysin riippumaton. Tämä voi vääristää analyysien tuloksia, mutta lineaarisen sekamallin avulla aineiston perherakenteen vaikutus saadaan huomioitua analyyseissä (Wang ym. 2011).

7 TULOKSET

7.1 Tutkittavien taustatiedot

Tutkimusaineisto koostui yhteensä 711 tutkittavasta, joista on kerätty tietoa neljässä mittauspisteessä. Alkumittaus tapahtui tutkittavien ollessa 12-vuotiaita ja viimeisin mittauspiste oli tutkittavien ollessa 21–25-vuotiaita. Suurin osa tutkittavista oli naisia (taulukko 2). Identtisiä kaksosia eli monosygootteja otoksesta oli noin 40 % ja ditsygootteja tutkittavista oli yhteensä noin 60 %. Tutkittavien biologisen iän arvio oli keskimäärin yli 10 vuotta kronologista ikää suurempi, kun biologinen ikä mitattiin PC-GrimAge-epigeneettistä kelloa hyödyntäen. Kaikissa mittausvaiheissa BMI oli suurimmalla osalla tutkittavista normaalin painon rajoissa, mutta ylipainoisten ja lihavien määrä kasvoi jokaisessa mittauspisteessä. Puberteettikehitys oli suurimmalla osalla tutkittavista vielä melko alkuvaiheessa heidän ollessaan 12-vuotiaita.

TAULUKKO 2. Tutkittavien taustatiedot ja biologinen vanhenemisnopeus (n = 711).

Muuttuja	n (%)	keskiarvo	keskihajonta
Sukupuoli			
Miehet	298 (41,9 %)		
Naiset	413 (58,1 %)		
Tsygoottisuus			
Monotsygoottinen	285 (40,1 %)		
Ditsygoottinen, samaa sukupuolta	238 (33,5 %)		
Ditsygoottinen, eri sukupuolta	188 (26,4 %)		
Painoindeksi 12-vuotiailla (kg/m ²)		17,6	2,5
Normaali paino	659 (92,7 %)		
Ylipaino tai lihavuus	52 (7,3 %)		
Painoindeksi 14-vuotiailla (kg/m ²)		19,5	2,7
Normaali paino	647 (91,0 %)		
Ylipaino tai lihavuus	64 (9,0 %)		
Painoindeksi 17-vuotiailla (kg/m ²)		21,4	2,7
Normaali paino	636 (89,5 %)		
Ylipaino tai lihavuus	75 (10,5 %)		
Painoindeksi 21–25-vuotiailla (kg/m ²)		23,3	3,9
Normaali paino	527 (74,1 %)		
Ylipaino tai lihavuus	184 (25,9 %)		
Puberteettikehityksen vaihe	711	1,6	0,5
Kronologinen ikä (vuotta)	711	22,4	0,7
Biologinen ikä ^a (vuotta)	711	38,7	3,3
Biologinen vanhenemisnopeus			
PC-GrimAge (vuotta)	711	-0,1	3,3
DunedinPACE (vuotta/kalenterivuosi)	711	0,9	0,1

^aPC-GrimAge-epigeneettinen kello, n = tutkittavien lukumäärä.

7.2 Ylipainon polygeenisten riskisummien validiteettitarkastelu

Aikuisuuden BMI-PRS:n ja lapsuuden kehonkoon PRS:n validiteettitarkastelu toteutettiin tutkimuksen aineistolle (n = 711) ennen muiden analyysien suorittamista. PRS:ien ja eri

ikävuosina mitattujen BMI:n yhteyksien tarkastelu osoitti, että kaikki muuttujat korreloivat tilastollisesti merkitsevästi keskenään ($p < 0,001$). Suurempi PRS:n arvo on yhteydessä suurempaan BMI:hin lapsuudesta nuoreen aikuisuuteen (taulukko 3).

TAULUKKO 3. Neljässä mittauspisteessä mitatun BMI:n, lapsuuden kehonkoon PRS:n ja aikuisuuden BMI-PRS:n väliset yhteydet (Pearsonin korrelaatiot) tutkimusaineistossa.

Muuttujat	1.	2.
1. Lapsuuden kehonkoon PRS	1	0,45 ^{***}
2. Aikuisuuden BMI-PRS	0,45 ^{***}	1
3. BMI 12-vuotiaana (kg/m^2)	0,38 ^{***}	0,35 ^{***}
4. BMI 14-vuotiaana (kg/m^2)	0,36 ^{***}	0,32 ^{***}
5. BMI 17-vuotiaana (kg/m^2)	0,32 ^{***}	0,31 ^{***}
6. BMI 21–25-vuotiaana (kg/m^2)	0,30 ^{***}	0,34 ^{***}

$n = 711$, ^{***} $p < 0,001$, BMI = painoindeksi.

Molemmat PRS:t selittivät korrelaatioiden tarkastelun perusteella hieman paremmin BMI:n vaihtelua 12-vuotiailla lapsilla kuin nuorilla tai nuorilla aikuisilla. Aikuisuuden BMI-PRS selitti yksilöiden välisestä BMI:n vaihtelusta noin 12 %, kun tutkittavat olivat 12-vuotiaita. Lapsuuden kehonkoon PRS puolestaan selitti 12-vuotiaiden tutkittavien välisestä BMI:n vaihtelusta hieman enemmän, noin 14 %. Lapsuuden kehonkoon PRS:n kyky selittää yksilöiden välistä BMI:n vaihtelua vaikutti laskevan iän myötä. Aikuisuuden BMI-PRS:n selitysaste nuorten aikuisten BMI:n vaihtelulle puolestaan nousi lähes samalle tasolle kuin selitysaste 12-vuotiaiden tutkittavien väliselle BMI:n vaihtelulle. Sekä BMI-PRS että lapsuuden kehonkoon PRS selittivät molemmat noin 9–14 % yksilöiden välisestä BMI:n vaihtelusta eri ikävuosina.

7.3 Ylipainon perinnöllisen alttiuden ja biologisen vanhenemisen välinen yhteys nuorilla aikuisilla

Aluksi käydään läpi tuloksia, joissa biologisen vanhenemisnopeuden mittarina käytettiin DunedinPACE-estimaattoria. Nuorten aikuisten biologisen vanhenemisnopeuden vaihtelua tarkasteltiin lineaarisella regressioanalyysillä, jossa selittävänä tekijänä oli lapsuuden kehonkoon PRS tai aikuisuuden BMI-PRS (malli 1). Korkeampi PRS:n arvo oli yhteydessä nopeampaan biologiseen vanhenemiseen, mutta yhteys oli heikko (taulukko 4). Lapsuuden

kehonkoon PRS selitti yksilöiden välisestä biologisen vanhenemisnopeuden vaihtelusta noin 0,8 % [$F(1,709) = 6,638, p = 0,010$] (malli 1). Aikuisuuden BMI-PRS puolestaan selitti yksilöiden välisestä biologisen vanhenemisnopeuden vaihtelusta noin 0,5 % [$F(1,709) = 4,731, p = 0,030$] (malli 1).

TAULUKKO 4. Nuorten aikuisten (21–25-v.) DunedinPACE-estimaattorilla mitatun biologisen vanhenemisnopeuden ja lapsuuden ylipainon perinnöllisen alttiuden välinen yhteys sekä sukupuoli, puberteettikehityksen vaihe ja BMI eri ikävuosina yhteyden selittäjinä.

Biologinen vanhenemisnopeus^a (vuotta / kalenterivuosi)				
	PRS B (KV)	95 % LV	p-arvo	R ²
Malli 1: lapsuuden kehonkoon PRS	0,010 (0,004)	0,002–0,018	0,010	0,008
Malli 2: lapsuuden kehonkoon PRS	0,009 (0,004)	0,002–0,017	0,015	0,061
Malli 3: lapsuuden kehonkoon PRS				
BMI 12-v. (kg/m ²)	0,003 (0,004)	-0,005–0,011	0,476	0,084
BMI 14-v. (kg/m ²)	0,002 (0,004)	-0,006–0,010	0,652	0,097
BMI 17-v. (kg/m ²)	0,002 (0,004)	-0,006–0,009	0,669	0,109
BMI 21–25-v. (kg/m ²)	0,001 (0,004)	-0,007–0,008	0,856	0,131
Malli 1: aikuisuuden BMI-PRS	0,008 (0,004)	0,001–0,016	0,030	0,005
Malli 2: aikuisuuden BMI-PRS	0,008 (0,004)	0,001–0,016	0,030	0,059
Malli 3: aikuisuuden BMI-PRS				
BMI 12-v. (kg/m ²)	0,002 (0,004)	-0,006–0,010	0,607	0,084
BMI 14-v. (kg/m ²)	0,001 (0,004)	-0,006–0,009	0,716	0,097
BMI 17-v. (kg/m ²)	0,001 (0,004)	-0,007–0,008	0,829	0,108
BMI 21–25-v. (kg/m ²)	-0,002 (0,004)	-0,009–0,006	0,648	0,131

Malleissa käytetty PRS:n menetelmä on merkitty taulukkoon jokaisen mallin kohdalle. Malli 1 on vakioimaton malli. Malli 2 on vakioitu sukupuolella ja 12-vuotiaana mitatulla puberteettikehityksen vaiheella. Malli 3 on vakioitu sukupuolella, 12-vuotiaana mitatulla puberteettikehityksen vaiheella ja BMI:llä 12-, 14-, 17-, tai 21–25-vuotiaana. ^aDunedinPACE-estimaattori, PRS = polygeeninen riskisumma, BMI = painoindeksi, B = standardoimaton regressiokerroin, KV = keskivirhe, LV = luottamusväli, R² = mallin muuttujien määrällä ja otoskoolla korjattu selitysaste.

Yhteydet pysyivät tilastollisesti merkitseväinä, kun malli vakioitiin sukupuolella ja puberteettikehityksen vaiheella (malli 2). Malli 2 selitti noin 6 % biologisen

vanhenemisnopeuden vaihtelusta, kun mallissa käytettiin lapsuuden kehonkoon PRS:ää [$F(3,707) = 16,299, p < 0,001$] tai aikuisuuden BMI-PRS:ää [$F(3,707) = 15,871, p < 0,001$]. Kun malli vakioitiin vielä erikseen eri ikävuosina mitatulla BMI:llä (malli 3), ei kummankaan PRS:n yhteys biologiseen vanhenemisnopeuteen säilynyt tilastollisesti merkitsevä.

Biologisen vanhenemisnopeuden vaihtelusta selitti eniten malli 3, jossa selittäviä tekijöitä olivat lapsuuden kehonkoon PRS tai aikuisuuden BMI-PRS, sukupuoli, puberteettikehityksen vaihe 12-vuotiaana sekä BMI 21–25-vuotiaana. Nämä muuttujat selittivät yksilöiden välisestä biologisen vanhenemisnopeuden vaihtelusta noin 13 %. Sukupuoli oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä DunedinPACE-estimaattorilla mitattuun biologiseen vanhenemisnopeuteen, ja miehillä biologinen vanheneminen oli hitaampaa kuin naisilla. Puberteettikehityksen vaihe ei puolestaan ollut laisinkaan tilastollisesti merkitsevä selittäjä toteutetuissa analyyseissä.

Lineaarisen regressiomallin analyysit toistettiin siten, että PRS ja BMI käsiteltiin luokiteltuina muuttujina. Kun lapsuuden ylipainon perinnöllistä alttiutta mitattiin lapsuuden kehonkoon PRS:llä, biologinen vanheneminen oli hitaampaa pienen lapsuuden ylipainon perinnöllisen riskin luokkaan kuuluvilla yksilöillä kuin korkean perinnöllisen riskin luokkaan kuuluvilla yksilöillä ($B = -0,027 (0,011), p = 0,011$). Aikuisuuden BMI-PRS:llä arvioituna yksilöillä, joilla on pieni perinnöllinen riski lapsuuden ylipainolle, oli myös hitaampi biologinen vanhenemisnopeus kuin yksilöillä, joilla oli korkea perinnöllinen riski lapsuuden ylipainolle ($B = -0,023 (0,011), p = 0,035$) (malli 1). Kun analyysiin lisättiin sukupuoli ja 12-vuotiaana mitattu puberteettikehityksen vaihe (malli 2), saatiin vastaavat tulokset molemmilla PRS:llä. Luokitellun BMI:n lisääminen analyyseihin (malli 3) johti siihen, ettei aikuisuuden BMI-PRS:n ja lapsuuden kehonkoon PRS:n pienen riskin luokkaan ja korkean riskin luokkaan kuuluvien yksilöiden välillä havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa biologisessa vanhenemisnopeudessa.

Seuraavaksi tarkastellaan tutkimuksen tuloksia, joissa PC-GrimAge-estimaattoria on käytetty arvioimaan biologista vanhenemisnopeutta (taulukko 5). Tällöin lapsuuden kehonkoon PRS ei ollut tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä biologiseen vanhenemisnopeuteen missään mallissa. Korkea aikuisuuden BMI-PRS puolestaan oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä nopeampaan biologiseen vanhenemiseen, mutta yhteys oli heikko (malli 1). Malli selitti noin 0,9 % PC-GrimAge-estimaattorilla mitatun biologisen vanhenemisnopeuden vaihtelusta [$F(1,709) = 7,196, p = 0,007$]. Yhteys säilyi tilastollisesti merkitsevä, kun mallissa vakioitiin

sukupuoli ja 12-vuotiaana mitattu puberteettikehityksen vaihe (malli 2). Malli 2 selitti biologisen vanhenemisnopeuden vaihtelusta noin 4,5 % [$F(3,707) = 12,057, p < 0,001$]. Kun malli vakioitiin lisäksi BMI:llä (malli 3), ei PRS:n ja biologisen vanhenemisnopeuden yhteys pysynyt tilastollisesti merkitseväenä. Malli selitti noin 5,5–6 % PC-GrimAge-estimaattorilla mitatusta biologisen vanhenemisnopeuden vaihtelusta.

TAULUKKO 5. Nuorten aikuisten (21–25-v.) PC-GrimAge-epigeneettisellä kellolla lasketun biologisen vanhenemisnopeuden ja lapsuuden ylipainon perinnöllisen alttiuden välinen yhteys sekä sukupuoli, puberteettikehityksen vaihe ja BMI eri ikävuosina yhteyden selittäjinä.

Biologinen vanhenemisnopeus^a (vuotta)				
	PRS B (KV)	95 % LV	p-arvo	R ²
Malli 1: lapsuuden kehonkoon PRS	0,166 (0,126)	-0,081–0,413	0,187	0,001
Malli 2: lapsuuden kehonkoon PRS	0,156 (0,124)	-0,087–0,400	0,208	0,038
Malli 3: lapsuuden kehonkoon PRS				
BMI 12-v. (kg/m ²)	-0,007 (0,132)	-0,267–0,252	0,955	0,052
BMI 14-v. (kg/m ²)	0,013 (0,132)	-0,245–0,271	0,921	0,050
BMI 17-v. (kg/m ²)	0,038 (0,130)	-0,217–0,293	0,770	0,048
BMI 21–25-v. (kg/m ²)	0,004 (0,129)	-0,248–0,256	0,975	0,058
Malli 1: aikuisuuden BMI-PRS	0,332 (0,124)	0,089–0,575	0,007	0,009
Malli 2: aikuisuuden BMI-PRS	0,318 (0,122)	0,079–0,557	0,009	0,045
Malli 3: aikuisuuden BMI-PRS				
BMI 12-v. (kg/m ²)	0,187 (0,129)	-0,066–0,440	0,148	0,055
BMI 14-v. (kg/m ²)	0,209 (0,128)	-0,042–0,460	0,103	0,053
BMI 17-v. (kg/m ²)	0,222 (0,127)	-0,028–0,472	0,082	0,052
BMI 21–25-v. (kg/m ²)	0,164 (0,128)	-0,087–0,416	0,200	0,060

Malleissa käytetty PRS:n menetelmä on merkitty taulukkoon jokaisen mallin kohdalle. Malli 1 on vakioimaton malli. Malli 2 on vakioitu sukupuolella ja 12-vuotiaana mitatulla puberteettikehityksen vaiheella. Malli 3 on vakioitu sukupuolella, 12-vuotiaana mitatulla puberteettikehityksen vaiheella ja BMI:llä 12-, 14-, 17-, tai 21–25-vuotiaana. ^aPC-GrimAge-epigeneettinen kello, PRS = polygeeninen riskisumma, BMI = painoindeksi, B = standardoimaton regressiokerroin, KV = keskiarvo, LV = luottamusväli, R² = mallin muuttujien määrällä ja otoskoolla korjattu selitysaste.

Kun biologista vanhenemisnopeutta mitattiin PC-GrimAge-estimaattorilla, mallien selitysasteet olivat vakiointien jälkeen pienempiä kuin DunedinPACE-estimaattoria käytettäessä. Toisaalta PC-GrimAge-estimaattorilla mitattu biologinen vanhenemisnopeus nousi enemmän aikuisuuden BMI-PRS:n yksikön nousun myötä (malli 1, standardoitu regressiokerroin $\beta = 0,100$) kuin DunedinPACE-estimaattorilla mitattu biologinen vanhenemisnopeus (malli 1, $\beta = 0,081$). Sukupuoli oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä PC-GrimAge-estimaattorilla mitattuun biologiseen vanhenemisnopeuteen (mallit 2 ja 3). Sukupuolen vaikutus vanhenemisnopeuteen oli kuitenkin päinvastainen kuin DunedinPACE-estimaattorilla, sillä naisilla biologinen vanheneminen oli hitaampaa kuin miehillä. Puberteettikehityksen vaihe ei ollut tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä biologisen vanhenemisnopeuden vaihteluun, kun vanhenemisnopeutta mitattiin PC-GrimAge-estimaattorilla.

Kun lineaarisen regressiomallin analyysit toteutettiin myös niin, että PRS ja BMI olivat luokiteltuna, havaittiin, että aikuisuuden BMI-PRS:n pienen riskin luokassa biologinen vanheneminen oli hitaampaa kuin korkean riskin luokassa ($B = -1,058 (0,343)$, $p = 0,002$) (malli 1). Kun analyysiin lisättiin sukupuoli ja 12-vuotiaana mitattu puberteettikehityksen vaihe (malli 2), pienen riskin luokassa biologinen vanheneminen oli edelleen hitaampaa kuin korkean riskin luokassa ($B = -1,014 (0,338)$, $p = 0,003$). Kun analyysihin lisättiin 12-vuotiaalta mitattu BMI luokiteltuna, pienen riskin ja korkean riskin luokan välinen ero vanhenemisnopeudessa hieman pieneni ($B = -0,938 (0,346)$, $p = 0,007$) (malli 3). Kun analyysissä käytettiin myöhempinä ikävuosina mitattua BMI:tä luokiteltuna, BMI-PRS:n luokkien välinen ero vanhenemisnopeudessa pieneni hieman verrattuna aiempaan analyysiin, mutta pienen ylipainon perinnöllisen riskin luokassa vanheneminen oli yhä hitaampaa kuin korkean riskin luokassa. Kun lineaarisessa regressiomallissa oli mukana lapsuuden kehonkoon PRS luokiteltuna muuttujana, ei PRS:n luokkien välillä havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa biologisessa vanhenemisnopeudessa.

Lopuksi analyysit toteutettiin lineaarisella sekamallilla (mixed model), jonka avulla aineiston perherakenne saatiin huomioitua. Lineaarisen sekamallin analyysit toteutettiin jatkuvia muuttujia hyödyntäen. Lineaarisen sekamallista saatujen tulosten suurin eroavaisuus lineaarisen regressioanalyysin tuloksiin nähden oli, että aikuisuuden BMI-PRS ei ollut tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä DunedinPACE-estimaattorilla mitattuun biologiseen vanhenemisnopeuteen (malli 1, $B = 0,007 (0,004)$, $p = 0,070$). Muuttujien välillä ei ollut

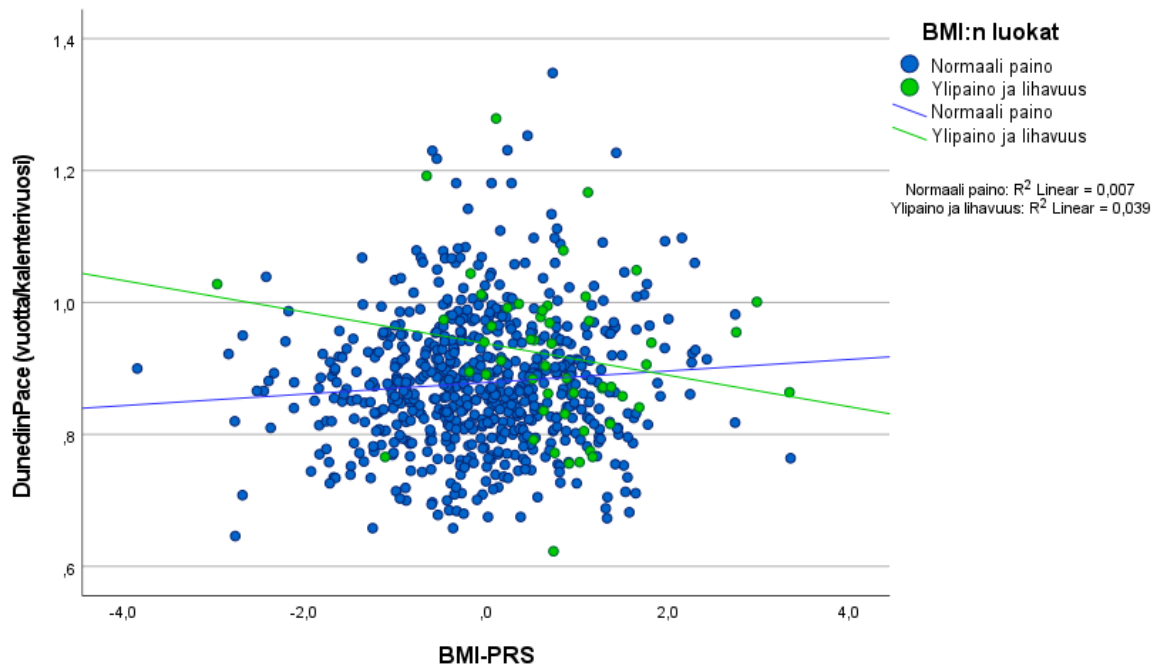
myöskään yhteyttä, kun malli vakioitiin sukupuolella ja puberteettikehityksen vaiheella (malli 2, $B = 0,007$ (0,004), $p = 0,076$). Muuten lineaarisella sekamallilla toteutetut analyysit tuottivat samansuuntaiset tulokset PRS:ien yhteydestä biologiseen vanhenemisnopeuteen.

7.4 Painoindeksin vaikutukset ylipainon perinnöllisen alttiuden ja biologisen vanhenemisen väliseen yhteyteen

Lineaarisella regressiomallilla toteutetuista analyyseistä havaittiin, että BMI:n lisääminen malliin selittäjäksi johti siihen, ettei PRS ollut tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä biologiseen vanhenemisnopeuteen (malli 3). Suurempi BMI oli yhteydessä nopeampaan biologiseen vanhenemiseen molemmilla biologisen vanhenemisnopeuden mittareilla, ja yhteys oli tilastollisesti merkitsevä 12-, 14-, 17- ja 21–24-vuotiailta mitatun BMI:n kohdalla. Tulokset viittaavat siihen, että toteutunut BMI selittää PRS:n ja biologisen vanhenemisnopeuden välistä yhteyttä. Kun analyysit toistettiin siten, että PRS ja BMI oli luokiteltu, ylipainoisten ja lihavien luokassa biologinen vanheneminen oli nopeampaa molemmilla biologisen vanhenemisen mittareilla. Kun PRS ja BMI käsiteltiin aineistossa luokiteltuna, ainoastaan 12-vuotiailta mitattu ylipainoisten luokka ei ollut tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä biologiseen vanhenemiseen, jota mitattiin PC-GrimAge-estimaattorilla. Kun biologisen vanhenemisen mittarina käytettiin DunedinPACE-estimaattoria, ylipainoisten luokka oli kaikissa mallin 3 analyyseissä tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä biologiseen vanhenemisnopeuteen.

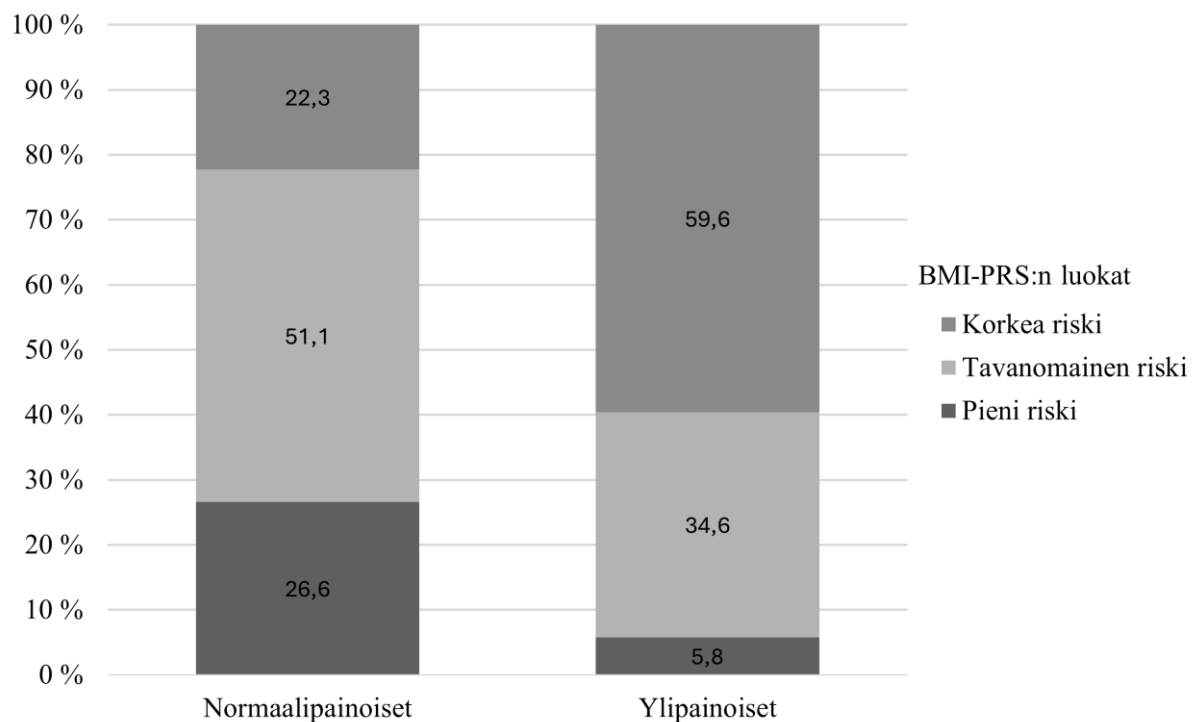
Lineaarinen regressiomalli sovitettiin aineistoon myös niin, että mallissa oli mukana luokitellun BMI:n ja PRS:n yhdysvaikutus eli interaktio. Tilastollisesti merkitsevä yhdysvaikutus havaittiin vain, kun biologista vanhenemisnopeutta mitattiin DunedinPACE-estimaattorilla, lapsuuden ylipainon perinnöllisen alttiuden mittarina toimi aikuisuuden BMI-PRS ja BMI oli mitattu 12-vuotiailta ($B = -0,033$ (0,015), $p = 0,029$). Biologinen vanheneminen oli nopeampaa yksilöillä, jotka olivat 12-vuotiaina ylipainoisia tai lihavia, ja joilla oli vain alhainen perinnöllinen alttius ylipainolle verrattuna yksilöihin, joilla oli korkeampi perinnöllinen alttius lapsuuden ylipainolle (kuva 1). 12-vuotiaana normaalipainoisten ja matalan perinnöllisen alttiuden lapsuuden ylipainolle omaavien yksilöiden biologinen vanheneminen oli hitaampaa verrattuna ylipainoisiin tai lihaviin yksilöihin. Toisaalta korkean perinnöllisen alttiuden omaavien joukossa normaalipainoisten biologinen vanheneminen oli nopeampaa kuin ylipainoisilla tai lihavilla. 12-vuotiaana normaalipainoisten ja ylipainoisten väliset erot

biologisessa vanhenemisnopeudessa olivat kuitenkin pieniä, alle puoli vuotta yhtä kalenterivuotta kohden. Kun vastaava analyysi toteutettiin lineaarisen sekamallin avulla, ei 12-vuotiaana mitatun luokitellun BMI:n ja aikuisuuden BMI-PRS:n yhdysvaikutus ollut tilastollisesti merkitsevä ($B = -0,017 (0,014)$, $p = 0,209$).



KUVA 1. 12-vuotiaana mitatun BMI:n luokkien vaikutus biologisen vanhenemisnopeuden ja aikuisuuden BMI-PRS:n väliseen yhteyteen.

PRS:n ja BMI:n yhdysvaikutukseen viittaava ilmiö oli havaittavissa myös hajontakuvioissa, joissa oli esitetty DunedinPACE:lla mitattu biologinen vanhenemisnopeus 14- ja 17-vuotiaiden BMI:n luokkien ja aikuisuuden BMI-PRS:n arvojen mukaan. Näissä tapauksissa BMI-luokkien ja PRS:n yhdysvaikutus ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,107$). Tulosten tulkinnassa tulee kuitenkin ottaa huomioon, että ylipainoisten luokkaan kuuluvat yksilöt jakautuvat epätasaisesti PRS:n eri luokille, minkä lisäksi tutkittavien keskuudessa ylipainoisten määrä on selvästi matalampi kuin normaalipainoisten. Esimerkiksi 12-vuotiaan mitatun BMI:n perusteella ylipainoisiksi luokiteltuja yksilöitä on selvästi enemmän aikuisuuden BMI-PRS:n korkean riskin luokassa kuin pienen riskin luokassa (kuva 2).



KUVA 2. 12-vuotiaana mitatun BMI:n mukaisesti normaalipainoisiin ja ylipainoisiin luokiteltujen tutkittavien jakautuminen aikuisuuden BMI-PRS:n luokille (n = 711). BMI = painoindeksi, PRS = polygeeninen riskisumma.

Samanlainen jakauma on havaittavissa, kun tarkastellaan eri ikävuosina mitatun BMI:n mukaan ylipainoisiin ja normaalipainoisiin luokiteltujen yksilöiden jakautumista aikuisuuden BMI-PRS:n sekä lapsuuden kehonkoon PRS:n luokille. Nuorilta aikuisilta mitatun BMI:n mukaisesti ylipainoisiksi luokitellut yksilöt jakautuvat kuitenkin huomattavasti tasaisemmin PRS:n luokille kuin lapsuudessa tai nuoruudessa mitatun BMI:n mukaisesti ylipainoiset.

8 POHDINTA

8.1 Tutkimuksen päätulokset

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, onko ylipainon perinnöllinen alttius yhteydessä biologiseen vanhenemiseen nuorilla aikuisilla, ja selittääkö eri ikävuosina mitattu BMI näiden muuttujien välisen yhteyden. Ylipainon perinnöllistä alttiutta mitattiin lapsuuden kehonkoon PRS:llä ja aikuisuuden BMI-PRS:llä, jotka validoitiin aineistoon tarkastelemalla niiden yhteyksiä ja selitysosuuksia toteutuneeseen BMI:hin. Validiteettitarkastelussa havaittiin, että suurempi PRS:n arvo on yhteydessä suurempaan BMI:hin lapsuudesta nuoreen aikuisuuteen. Biologista vanhenemisnopeutta mitattiin DunedinPACE-estimaattoria sekä PC-GrimAge-epigeneettistä kelloa hyödyntäen. Tutkimuksessa havaittiin, että biologinen vanheneminen on nopeampaa nuorilla aikuisilla, joilla on korkea perinnöllinen alttius lapsuuden tai aikuisuuden ylipainolle. Tulokset kuitenkin erosivat biologisen vanhenemisen estimaattorin mukaan. DunedinPACE-estimaattorilla mitattu suurempi biologinen vanhenemisnopeus oli yhteydessä korkeaan lapsuuden ylipainon perinnölliseen alttiuteen, jota arvioitiin lapsuuden kehonkoon PRS:llä. PC-GrimAge-estimaattorilla mitattu nopeampi biologinen vanheneminen puolestaan oli yhteydessä vain aikuisuuden BMI-PRS:llä mitattuun korkeaan perinnölliseen alttiuteen ylipainolle.

Lisäksi tutkimuksessa havaittiin, että toteutunut BMI vaikuttaa selittävän ylipainon perinnöllisen alttiuden ja biologisen vanhenemisen välistä yhteyttä. Toteutunut BMI ei kuitenkaan muokannut ylipainon perinnöllisen alttiuden ja biologisen vanhenemisen välistä yhteyttä, sillä ylipainon perinnöllisen alttiuden ja BMI:n välillä ei johdonmukaisesti havaittu yhdysvaikutusta.

8.2 Tulosten tarkastelua

Tutkittavat ovat syntyneet vuosina 1983–1987, joten he ovat viettäneet nuoruuttaan yli 20-vuotta sitten 90-luvun puolivälistä 2000-luvun alkuun (Rose ym. 2019). Tutkimusten mukaan ylipainon yleisyys on noussut viime vuosikymmenien aikana, ja tutkittavien joukossa ylipainon yleisyys oli matalampaa 12-, 14-, 17- ja 21–25-vuotiaana kuin ylipainon yleisyys suomalaisessa

väestössä on vastaavissa ikäryhmissä nykypäivänä (Lehtoranta ym. 2023; Vuorenmaa ym. 2023). Tässä tutkimuksessa tutkittavista ylipainoisia 12-vuotiaana oli noin 7 %, mikä on noin puolet vähemmän kuin 90-luvun puolivälissä on arvion mukaan ollut suomalaisista samanikäisistä lapsista ylipainoisia (Vuorela ym. 2011). Nuoruudessa ylipainon yleisyys tutkittavien joukossa noin 9–11 %, mikä on vastannut melko hyvin arviota ylipainon yleisyydestä suomalaisten nuorten keskuudessa samana aikakautena, jolloin ylipainon yleisyys on arviolta ollut noin 12–13 % suomalaisten nuorten keskuudessa (Vuorela ym. 2011). Nuorten aikuisten joukossa ylipainon yleisyys oli tutkittavilla noin 26 %, mikä on melko lähellä THL:n laajojen väestötutkimusten arvioita ylipainon yleisyydestä 2000-luvun alkupuoliskolla, jolloin arvioiden mukaan noin 34–61 % aikuisväestöstä on ollut ylipainoisia (Lundqvist ym. 2012; Peltonen ym. 2008). Tutkittavien luokittelu ylipainoisiin ja normaalipainoisiin tapahtui BMI:n mukaisesti, sillä tutkimusaineistossa ylipainon määrä on arvioitu BMI:n avulla. BMI arvio ylipainosta ei kuitenkaan ole aina luotettava, sillä se ei huomioi kehonkoostumusta (Heikkinen ym. 2022), minkä vuoksi osa tutkittavista on saatettu luokitella virheellisesti ylipainoiseksi tai normaalipainoiseksi. Ylipainoisten vähäinen määrä tutkittavien joukossa lapsuudessa ja nuoruudessa on saattanut vaikuttaa tuloksiin heikentämällä tilastollista voimaa analyysissä, joissa BMI on käsitelty luokiteltuna muuttujana.

Aiemmassa kaksostutkimuksessa hyödynnettiin aineistoa samoilta tutkittavilta ja havaittiin, että lapsuuden ylipaino on yhteydessä nopeampaan biologiseen vanhenemiseen nuorena aikuisuudessa (Kankaanpää ym. 2022b). Myös tässä tutkimuksessa havaittiin yhteys korkeamman BMI:n ja kiihtyneen biologisen vanhenemisnopeuden välillä. Kiihtynyt biologinen vanhenemisnopeus viittaa siihen, että yksilön kudokset vanhenevat odotettua nopeammin (Horvath & Raj 2018), ja yksilöllä on kohonnut riski sairastua ja kuolla ennenaikaisesti (Belsky ym. 2022; Lu ym. 2019; Oblak ym. 2021). Ylipainon ja lihavuuden yleistymisen jo lapsiväestössä voi siten johtaa väestötasolla elinajanodotteen laskuun, kun ylipainon kertymisen myötä väestö vanhenee nopeammin. Tutkittavien keskuudessa PC-GrimAge-epigeneettisellä kellolla mitattu biologinen ikä oli keskimäärin yli 10 vuotta tutkittavien kronologista ikää korkeampi. PC-kellojen on kuitenkin havaittu antavan systemaattisesti korkeampia arvoja biologiselle iälle verrattuna alkuperäisiin kelloihin (Faul ym. 2023), mikä osaltaan voi selittää, miksi biologisen iän arvio aineistossa on niin suuri. DunedinPACE-estimaattorilla arvioituna tutkittavien biologinen vanhenemisnopeus oli noin 0,9 vuotta kalenterivuotta kohden eli biologinen vanheneminen tapahtui keskimäärin hieman hitaammin kuin kronologinen ikääntyminen.

BMI:hin vaikuttaa ympäristön ja elintapojen lisäksi myös perimä (Bann ym. 2022; Khera ym. 2019), ja Kankaanpään ym. (2022b) tutkimuksessa ylipainon ja biologisen vanhenemisen välinen yhteys näytti selittyvän lapsuuden elintapoihin liittyvien tekijöiden, kuten BMI:n, ja biologisen vanhenemisen taustalla vaikuttavalla samojen perintötekijöiden vaihtelulla. Tässä tutkimuksessa havaittiinkin yhteys korkean ylipainon perinnöllisen alttiuden ja nopeamman biologisen vanhenemisen välillä, mikä on linjassa Kankaanpään ym. (2022b) tutkimuksen kanssa. Tässä tutkimuksessa ylipainon perinnöllinen alttius selitti yksilöiden välisestä biologisen vanhenemisen vaihtelusta kuitenkin vain vähän, alle yhden prosentin.

Ympäristön ja elintapojen aiheuttama ylipaino saattaa olla merkittävämpi riskitekijä biologisen vanhenemisen kiihtymiseen kuin perintötekijöistä lähtöisin oleva ylipaino. Biologisen vanhenemisnopeuden yksilöiden välistä vaihtelua selitti eniten malli, joka oli vakioitu sukupuolen ja puberteettikehityksen vaiheen lisäksi nuorilta aikuisilta mitatulla BMI:llä. Tämä saattaa viitata siihen, että nuorena aikuisuudessa toteutunut BMI voi olla ylipainon perinnöllistä alttiutta tärkeämpi selittäjä biologisen vanhenemisnopeuden vaihtelulle nuorilla aikuisilla. Selitysasteen huomattava nousu saattaa viitata myös siihen, että ympäristötekijät ja elintavat ylipainon taustalla aiheuttavat suuremman riskin biologisen vanhenemisnopeuden kiihtymiselle kuin perimän myötävaikuttama ylipaino. Ympäristötekijöiden myötävaikuttaman ylipainon kertyminen vaikuttaa olevan yhteydessä myös korkeampaan sairastumisriskiin kuin perintötekijöiden vaikutuksesta kehittyvä ylipaino (Ojalehto ym. 2023), ja tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että sama ilmiö havaitaan myös biologisen vanhenemisen kohdalla. Mallien kyky selittää yksilöiden välistä biologisen vanhenemisen vaihtelua pysyi kuitenkin kaikissa malleissa melko pienenä, mikä puolestaan viittaa siihen, ettei kaikkia biologiseen vanhenemiseen vaikuttavia tekijöitä huomioitu analyyseissä.

Toisaalta tulokset voivat johtua siitä, että lapsuuden ylipainoa arvioivat aikuisuuden BMI-PRS ja lapsuuden kehonkoon PRS saattavat olla epätarkkoja mittausmenetelmiä ylipainon perinnölliselle alttiudelle. PRS:ien validiteettitarkastelussa kuitenkin havaittiin, että molemmat PRS:t korreloivat BMI:n kanssa ja niiden selitysasteet erityisesti lapsuuden BMI:lle olivat myös melko hyvät verrattuna aiempiin tutkimuksiin. Aikuisuuden BMI-PRS:n selitysaste 12-vuotiaana toteutuneelle yksilöiden väliselle BMI:n vaihtelulle oli noin 12 %, ja lapsuuden kehonkoon PRS selitti noin 14 % yksilöiden välisestä BMI:n vaihtelusta, kun he olivat 12-vuotiaita. Useimmissa aiemmissä tutkimuksissa ylipainon perinnöllistä alttiutta arvioivat PRS:t

ovat selittäneet alle 7 % yksilöiden välisestä BMI:n vaihtelusta (Bann ym. 2022; Brandkvist ym. 2021; Khera ym. 2019; Richardson ym. 2020; Tyrrell ym. 2017; Vogelesang ym. 2020; Yengo ym. 2018). Lapsuuden kehonkoon PRS on selittänyt aiemmissa tutkimuksissa enintään noin 6 % yksilöiden välisestä lapsuuden BMI:n vaihtelusta (Bann ym. 2022; Brandkvist ym. 2021). Aikuisuuden BMI-PRS puolestaan on selittänyt aiemmassa tutkimuksessa noin 6 % yksilöiden välisestä BMI:n vaihtelusta (Yengo ym. 2018), mutta yksilöiden välisestä lapsuuden BMI:n vaihtelusta sen arvioitiin yhdessä tutkimuksessa selittävän lähes 14 % (de Roo ym. 2023) eli sen selitysaste yksilöiden väliselle lapsuuden BMI:n vaihtelulle oli hieman suurempi kuin tässä tutkimuksessa. Aiemmissa tutkimuksissa PRS:n on todettu olevan vielä epätarkka menetelmä, eikä sen avulla voida luotettavasti ennustaa ylipainon kertymistä yksilölle (Loos & Yeo 2022; de Roo ym. 2022). PRS:n kyky ennustaa ylipainon kertymistä kuitenkin oletettavasti paranee, kun GWA-tutkimusten otoskoko kasvaa entisestään ja PRS:n laskemisen algoritmit kehittyvät (Loos & Yeo 2022).

Ylipainon perinnöllisen alttiuden ja biologisen vanhenemisen välinen yhteys vaihteli myös käytettyjen mittareiden mukaan. Lapsuuden kehonkoon PRS:llä arvioitu korkeampi lapsuuden ylipainon perinnöllinen alttius oli yhteydessä vain DunedinPACE-estimaattorilla mitattuun kiihtyneeseen biologiseen vanhenemisnopeuteen, ja korkea ylipainon perinnöllinen alttius aikuisuuden BMI-PRS:llä arvioituna oli yhteydessä vain PC-GrimAge-epigeneettisellä kellolla mitattuun kiihtyneeseen biologiseen vanhenemisnopeuteen. Epigeneettisten kellojen välillä on havaittu eroja myös aikaisemmissa tutkimuksissa, kun on tutkittu eri tekijöiden yhteyksiä biologiseen vanhenemiseen (Oblak ym. 2021). Havaitut erot saattavat johtua siitä, että eri epigeneettiset kellot ehkä tunnistavat ja mittaavat eri puolia biologisen vanhenemisen prosessista, mikä voi johtua eroista niiden kehittämistavassa (Liu ym. 2020; Simpson & Chandra 2021). DunedinPACE on esimerkiksi kehitetty nuoremmilla tutkittavilla verrattuna PC-GrimAge-estimaattoriin (Belsky ym. 2022; Higgins-Chen ym. 2022; Lu ym. 2019), mistä johtuen voi olla odotettua, että yhteys nähtiin nimenomaan lapsuuden kehonkoon perinnöllistä alttiutta mittaavan PRS:n ja DunedinPACE-estimaattorilla mitatun biologisen vanhenemisnopeuden välillä.

Biologisen vanhenemisen mittarit antoivat myös erilaiset tulokset sukupuolen ja biologisen vanhenemisen välisestä yhteydestä. Tyypillisesti miehillä biologinen vanheneminen on nopeampaa kuin naisilla ja sukupuolten välinen ero kasvaa iän myötä (Kankaanpää ym. 2022a). PC-GrimAge-estimaattorilla mitattu biologinen vanhenemisnopeus oli tässä tutkimuksessa

odotuksen mukaisesti suurempi miehillä, mutta DunedinPACE-estimaattorilla mitattu biologinen vanhenemisnopeus oli suurempi naisilla. Vastaavanlainen ilmiö on esillä Kankaanpään ja kumppaneiden (2022a) tutkimuksessa, jonka aineistona on käytetty suomalaista kaksoskohorttia. He havaitsivat, että nuoremmassa kohortissa (21–42-vuotiailla) PhenoAge-epigeneettisellä kellolla mitattu biologinen vanheneminen oli miehillä hitaampaa kuin naisilla, mutta muilla mittareilla, kuten GrimAge-estimaattorilla mitattu biologinen vanheneminen oli miehillä nopeampaa verrattuna naisiin (Kankaanpää ym. 2022a). Vanhemmassa kohortissa (50–76-vuotiailla) sukupuolten välinen ero biologisessa vanhenemisessä oli kääntynyt toisin päin eli miehillä biologinen vanheneminen oli naisia nopeampaa myös PhenoAge-estimaattorilla mitattuna (Kankaanpää ym. 2022a). Myös tämän tutkimuksen aineistossa biologinen vanhenemisnopeus voi ajan myötä kasvaa suuremmaksi miehillä myös DunedinPACE-estimaattorilla mitattuna, mutta tätä muutosta ei voitu havaita tässä tutkimuksessa.

Tutkimuksessa analyysit toteutettiin sekä lineaarisella regressiomallilla että lineaarisella sekamallilla, joka huomioi kaksosparien yhteisen perherakenteen. Näillä analyysimenetelmillä havaittiin muutamia eroja tuloksissa. Esimerkiksi sekamallilla korkeampi lapsuuden ylipainon perinnöllinen alttiudella ja BMI:llä ei havaittu yhdysvaikutusta, joka puolestaan havaittiin lineaarisella regressioanalyysillä. Analyysimenetelmien väliset erot johtuvat todennäköisesti esimerkiksi kaksosaineiston kaksosparien yhteisestä perherakenteesta, jota ei pystytä huomioimaan lineaarisessa regressiomallissa. Lisäksi tutkittavat jakoutuivat epätasaisesti PRS:n ja BMI:n luokkiin ja esimerkiksi yksilöitä, jotka olivat 12-vuotiaana ylipainoisia ja joilla oli pieni perinnöllinen riski lapsuuden ylipainolle, oli tutkimusaineistossa hyvin vähän. Tämä on saattanut vaikuttaa tilastollisiin analyysihin, joissa on tarkasteltu PRS:n ja BMI:n yhdysvaikutusta, sillä tutkittavien jakoutuessa epätasaisesti näiden muuttujien luokkiin tilastollinen voima ei ole ollut riittävä PRS:n ja BMI:n yhdysvaikutuksen osoittamiseksi.

8.3 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet

Ylipainon perinnöllisen alttiuden ja nuorten aikuisten biologisen vanhenemisen välistä yhteyttä ei ole aiemmin tutkittu, joten tutkimuksella on uutuusarvoa. Tutkimuksen vahvuutena oli myös uusien, reliabiliteetiltaan ja validiteetiltaan hyväksi todettujen DunedinPACE-estimaattorin ja PC-GrimAge-epigeneettisen kellon käyttö biologisen vanhenemisen mittaamisessa. Lisäksi

tutkimukseen käytetyn FinnTwin12-aineiston voidaan ajatella edustavan melko hyvin suomalaista väestöä, sillä tutkimukseen on pyydetty osallistumaan kaikkia tiettyinä vuosina syntyneitä suomalaisia kaksosia (Kaprio 2013; Rose ym. 2019).

Ylipainon perinnöllistä alttiutta arvioitiin PRS:n avulla, joka summaa perimästä yli miljoonan geenimuunnoksen yhteisvaikutuksen, mikä on yksi tutkimuksen vahvuuksista. Tutkimusta varten laskettiin kaksi PRS:ää, aikuisuuden BMI-PRS ja lapsuuden kehonkoon PRS, jotka validoitiin aineistoon tarkastelemalla niiden korrelaatioita ja selitysasteita toteutuneeseen BMI:hin. Validiteettitarkastelu osoitti, että PRS:t ovat yhteydessä lapsuuden BMI:hin kohtalaisesti, mutta yhteys on melko hyvä verrattuna aiempiin tutkimuksiin, joissa on tarkasteltu PRS:n yhteyttä toteutuneeseen BMI:hin (Bann ym. 2022; Brandkvist ym. 2021; Khera ym. 2019; Richardson ym. 2020; Tyrrell ym. 2017; Vogelesang ym. 2020; Yengo ym. 2018).

Tutkimuksessa biologista vanhenemista tarkasteltiin vain yhdessä aikapisteessä, joten tutkimuksessa ollut mahdollista huomioida yksilöillä tapahtuvia muutoksia biologisessa vanhenemisnopeudessa, mikä on yksi tutkimuksen rajoituksista. Myöskään syy-seuraussuhteita ei voida tämän tutkimuksen perusteella osoittaa. Tutkimustulosten kansainvälistä yleistettävyyttä heikentää suomalaisista kaksosista koostuva tutkimusaineisto sekä käytettyjen PRS:ien pohjautuminen eurooppalaista alkuperää olevaan väestöön. Lapsuuden kehonkoon PRS:n rajoituksena on, että siinä käytetty tieto lapsuuden ylipainosta perustuu aikuisena vastattuun kyselyyn lapsuuden painon kuvauksesta (Richardson ym. 2020). Tämä on saattanut aiheuttaa vääriä luokitteluja lapsuuden painosta, sillä muistamiseen perustuva tieto on altis harhalle.

Tutkimuksen heikkoutena voidaan myös pitää BMI:n käyttämistä ylipainon arviointiin. BMI:ssä ei huomioida muun muassa kehonkoostumusta ja sen pohjalta muodostettu arvio ylipainosta tai lihavuudesta ei välttämättä ole luotettava (Heikkinen ym. 2022). Tämän takia osa tutkittavista on saatettu luokitella virheellisesti ylipainoiseksi tai normaalipainoiseksi. Tutkimuksessa hyödynnettiin neljässä aikapisteessä mitattua BMI:tä, mutta tarkastelun ulkopuolelle rajautui tutkittavien BMI:n muutokset ja niiden mahdolliset vaikutukset biologiseen vanhenemiseen. Tutkittavat ovat olleet lapsia ja nuoria 1990-luvulta 2000-luvun alkuun (Kaprio 2013), ja ylipainon yleisyys lasten ja nuorten keskuudessa on kasvanut Suomessa tutkittavien lapsuusajoista (Vuorela ym. 2011; Vuorenmaa ym. 2023). Tutkittavien

joukossa ylipainon yleisyys olikin vähäisempi kuin arvioiden mukaan ylipainon yleisyys suomalaisväestössä on nykypäivänä (Lehtoranta ym. 2023; Vuorenmaa ym. 2023), mikä voi rajoittaa tutkimuksen tulosten yleistettävyyttä nykypäivään.

8.4 Tutkimuksen eettisyys

Tutkimus on toteutettu hyvän tieteellisen käytännön mukaisesti (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2023). Tutkimuksessa käytettiin valmiiksi kerättyä FinnTwin12-aineistoa, josta hyödynnettiin vain tutkimuskysymysten kannalta oleellista dataa. Tutkimusaineistoa on kerätty neljässä mittauspisteessä tutkittavien ollessa 12-, 14-, 17-, ja 21–25-vuotiaita, ja he ovat halutessaan voineet jättäytyä pois tutkimuksesta jokaisessa aineistonkeruuvaiheessa (Rose ym. 2019). Tutkittavilta on saatu suostumus jokaisessa mittauspisteessä, ja aineistonkeruu on toteutettu Helsingin julistuksen mukaisesti noudattaen ihmistutkimuksen eettisiä periaatteita (Rose ym. 2019). Valmiin aineiston käyttäminen on säästänyt tutkittavia tutkimuksesta aiheutuvalta rasitukselta, eikä tutkittaville ole aiheutunut fyysistä tai henkistä haittaa tämän tutkimuksen myötä, sillä aineistoa ei ole tarvinnut erikseen kerätä tätä tutkimusta varten. Valmista aineistoa käytettäessä voidaan pohtia, tulisiko tutkittavia tiedottaa uusista tutkimuksista, joissa käytetään heistä kerättyä dataa.

Tässä tutkimuksessa hyödynnetty osa-aineisto oli käytettävissä vain rajatun ajan, eikä aineiston perusteella pystynyt tunnistamaan tutkittavien henkilöllisyyttä. Tietoturvariskejä on pyritty minimoimaan huolellisuudella aineiston käsittelyssä ja säilytyksessä. Tutkimusaineisto on säilytetty Jyväskylän yliopiston henkilökohtaisilla salasanoilla suojatulla verkkoasemalla, eivätkä ulkopuoliset ole päässeet aineistoon käsiksi. Lisäksi huolehdittiin tutkimusaineiston asianmukaisesta poistamisesta.

8.5 Johtopäätökset ja jatkotutkimusehdotukset

Yksilöiden väliset erot biologisessa vanhenemisessä alkavat näkyä jo varhaisessa vaiheessa. Biologinen vanheneminen on hieman nopeampaa nuorilla aikuisilla, joilla on korkea perinnöllinen alttius ylipainolle. Toteutunut BMI vaikuttaa kuitenkin välittävän yhteyttä ylipainon perinnöllisen alttiuden ja biologisen vanhenemisen välillä. Yksilöt, joilla on korkea

perinnöllinen alttius ylipainolle ovat myös suuremmassa riskissä saada ylipainoa, jolla puolestaan on yhteys nopeampaan biologiseen vanhenemiseen. Tunnistamalla nämä yksilöt, joilla on korkea perinnöllinen alttius lapsuuden ylipainolle, voidaan pyrkiä ehkäisemään ylipainon kertymistä ja siten myös ennaltaehkäistä biologisen vanhenemisen nopeutumista jo varhaisessa vaiheessa. Toisaalta ympäristötekijät ylipainon taustalla saattavat aiheuttaa suuremman riskin nopeammalle biologiselle vanhenemiselle kuin perinnöllisen alttiuden myötävaikuttama ylipaino. Tämä on ensimmäinen tutkimus, jossa tarkasteltiin ylipainon perinnöllisen alttiuden ja nuorten aikuisten biologisen vanhenemisen välistä yhteyttä, joten tutkimuksen tulosten perusteella ei voida esittää vahvoja johtopäätöksiä. Tutkimus tuo kuitenkin uutta tietoa biologista vanhenemistä kiihdyttävistä riskitekijöistä.

Lisää tutkimusta tarvitaan ylipainon perinnöllisen alttiuden ja biologisen vanhenemisen yhteydestä eri ikäryhmät huomioiden. Jatkossa voidaan tutkia esimerkiksi yksilöiden BMI:n muutoksen ja biologisen vanhenemisen välistä yhteyttä nuoruudesta aikuisuuteen, sillä kehon painon muutoksilla on huomattu olevan yhteys biologiseen vanhenemiseen keski-ikäisillä (Li ym. 2024). Ylipainon vaikutusta ylipainon perinnöllisen alttiuden ja biologisen vanhenemisen väliseen yhteyteen tulisi tarkastella myös siten, että ylipainon arvioinnissa käytettäisiin BMI:n lisäksi muita menetelmiä, kuten kehon rasvaprosenttia ja vyötärönympärystä. Lisäksi ylipainon perinnöllisen alttiuden ja biologisen vanhenemisen välistä yhteyttä tulisi jatkossa tarkastella eri alkuperää olevissa väestöissä. Ylipainon perinnöllisen alttiuden ja nuorten aikuisten biologisen vanhenemisen välisessä yhteydessä havaittiin eroja riippuen käytetystä epigeneettisestä kellosta, jolla mitattiin biologista vanhenemistä. Lisää tutkimusta tarvittaisiin näiden epigeneettisten kellojen välisten erojen ymmärtämiseksi.

LÄHTEET

- Anguita-Ruiz, A., González-Gil, E. M., Rupérez, A. I., Llorente-Cantarero, F. J., Pastor-Villaescusa, B., Alcalá-Fdez, J., Moreno, L. A., Gil, Á., Gil-Campos, M., Bueno, G., Leis, R. & Aguilera, C. M. (2020). Evaluation of the Predictive Ability, Environmental Regulation and Pharmacogenetics Utility of a BMI-Predisposing Genetic Risk Score during Childhood and Puberty. *Journal of Clinical Medicine* 9 (6), 1705. doi: 10.3390/jcm9061705.
- Ashapkin, V. V., Kutueva, L. I. & Vanyushin, B. F. (2017). Aging as an Epigenetic Phenomenon. *Current Genomics* 18 (5). doi: 10.2174/1389202918666170412112130.
- Baker, G. T. & Sprott, R. L. (1988). Biomarkers of aging. *Experimental Gerontology* 23 (4), 223–239. doi: 10.1016/0531-5565(88)90025-3.
- Bann, D., Wright, L., Hardy, R., Williams, D. M. & Davies, N. M. (2022). Polygenic and socioeconomic risk for high body mass index: 69 years of follow-up across life. *PLOS Genetics* 18 (7), e1010233. doi: 10.1371/journal.pgen.1010233.
- Bhaskaran, K., dos Santos-Silva, I., Leon, D. A., Douglas, I. J. & Smeeth, L. (2018). Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 6 (12), 944–953. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2.
- 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, 249. doi: 10.1186/s13059-019-1824-y.
- Belsky, D. W., Caspi, A., Arseneault, L., Baccarelli, A., Corcoran, D. L., Gao, X., Hannon, E., Harrington, H. L., Rasmussen, L. J., Houts, R., Huffman, K., Kraus, W. E., Kwon, D., Mill, J., Pieper, C. F., Prinz, J. A., 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, e54870. doi: 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. S. & Moffitt, T. E.

- (2022). DunedinPACE, a DNA methylation biomarker of the pace of aging. *eLife* 11, e73420. doi: 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* 112 (30), E4104–E4110. doi: 10.1073/pnas.1506264112.
- Belsky, D. W., Moffitt, T. E., Sugden, K., Williams, B., Houts, R., McCarthy, J. & Caspi, A. (2013). Development and Evaluation of a Genetic Risk Score for Obesity. *Biodemography and Social Biology* 59 (1), 85–100. doi: 10.1080/19485565.2013.774628.
- 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), 593–610. doi: 10.1038/nrm4048.
- Beyerlein, A., Kries, R. von, Ness, A. R. & Ong, K. K. (2011). Genetic Markers of Obesity Risk: Stronger Associations with Body Composition in Overweight Compared to Normal-Weight Children. *PLOS ONE* 6 (4), e19057. doi: 10.1371/journal.pone.0019057.
- Binder, A. M., Corvalan, C., Mericq, V., Pereira, A., Santos, J. L., Horvath, S., Shepherd, J. & Michels, K. B. (2018). Faster ticking rate of the epigenetic clock is associated with faster pubertal development in girls. *Epigenetics* 13 (1), 85–94. doi: 10.1080/15592294.2017.1414127.
- Bjornsson, H. T., Sigurdsson, M. I., Fallin, M. D., Irizarry, R. A., Aspelund, T., Cui, H., Yu, W., Rongione, M. A., Ekström, T. J., Harris, T. B., Launer, L. J., Eiriksdottir, G., Leppert, M. F., Sapienza, C., Gudnason, V. & Feinberg, A. P. (2008). Intra-individual change over time in DNA methylation with familial clustering. *JAMA* 299 (24), 2877–2883. doi: 10.1001/jama.299.24.2877.
- Bouchard, C. (2021). Genetics of Obesity: What We Have Learned Over Decades of Research. *Obesity* 29 (5), 802–820. doi: 10.1002/oby.23116.
- Brandkvist, M., Bjørngaard, J. H., Ødegård, R. A., Åsvold, B. O., Smith, G. D., Brumpton, B., Hveem, K., Richardson, T. G. & Vie, G. Å. (2021). Separating the genetics of childhood and adult obesity: a validation study of genetic scores for body mass index in adolescence and adulthood in the HUNT Study. *Human Molecular Genetics* 29 (24), 3966–3973. doi: 10.1093/hmg/ddaa256.

- Brandkvist, M., Bjørngaard, J. H., Ødegård, R. A., Åsvold, B. O., Sund, E. R. & Vie, G. Å. (2019). Quantifying the impact of genes on body mass index during the obesity epidemic: longitudinal findings from the HUNT Study. *BMJ* 366, 14067. doi: 10.1136/bmj.14067.
- Choe, E. K., Shivakumar, M., Lee, S. M., Verma, A. & Kim, D. (2022). Dissecting the clinical relevance of polygenic risk score for obesity—a cross-sectional, longitudinal analysis. *International Journal of Obesity* 46 (9), 1686–1693. doi: 10.1038/s41366-022-01168-2.
- Christensen, B. C., Houseman, E. A., Marsit, C. J., Zheng, S., Wrensch, M. R., Wiemels, J. L., Nelson, H. H., Karagas, M. R., Padbury, J. F., Bueno, R., Sugarbaker, D. J., Yeh, R., Wiencke, J. K. & Kelsey, K. T. (2009). Aging and Environmental Exposures Alter Tissue-Specific DNA Methylation Dependent upon CpG Island Context. *PloS Genetics* 5 (8), e1000602. doi: 10.1371/journal.pgen.1000602.
- Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M. & Dietz, W. H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 320 (7244), 1240. doi: 10.1136/bmj.320.7244.1240.
- Di Lena, P., Sala, C. & Nardini, C. (2022). Evaluation of different computational methods for DNA methylation-based biological age. *Briefings in Bioinformatics* 23 (4), bbac274. doi: 10.1093/bib/bbac274.
- Dick, D. M., Rose, R. J., Pulkkinen, L. & Kaprio, J. (2001). Measuring Puberty and Understanding Its Impact: A Longitudinal Study of Adolescent Twins. *Journal of Youth and Adolescence* 30 (4), 385–399. doi: 10.1023/A:1010471015102.
- Duan, R., Fu, Q., Sun, Y. & Li, Q. (2022). Epigenetic clock: A promising biomarker and practical tool in aging. *Ageing Research Reviews* 81, 101743. doi: 10.1016/j.arr.2022.101743.
- Elks, C., den Hoed, M., Zhao, J. H., Sharp, S. J., Wareham, N. J., Loos, R. J. F. & Ong, K. K. (2012). Variability in the Heritability of Body Mass Index: A Systematic Review and Meta-Regression. *Frontiers in Endocrinology* 3, 29. doi: 10.3389/fendo.2012.00029.
- Etzel, L., Hastings, W. J., Hall, M. A., Heim, C. M., Meaney, M. J., Noll, J. G., O'Donnell, K. J., Pokhvisneva, I., Rose, E. J., Schreier, H. M. C., Shenk, C. E. & Shalev, I. (2022). Obesity and accelerated epigenetic aging in a high-risk cohort of children. *Scientific Reports* 12 (1), 8328. doi: 10.1038/s41598-022-11562-5.
- Fang, J., Gong, C., Wan, Y., Xu, Y., Tao, F. & Sun, Y. (2019). Polygenic risk, adherence to a healthy lifestyle, and childhood obesity. *Pediatric Obesity* 14 (4), e12489. doi: 10.1111/ijpo.12489.

- Faul, J. D., Kim, J. K., Levine, M. E., Thyagarajan, B., Weir, D. R. & Crimmins, E. M. (2023). Epigenetic-based age acceleration in a representative sample of older Americans: Associations with aging-related morbidity and mortality. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 120 (9), e2215840120. doi: 10.1073/pnas.2215840120.
- Felix, J. F., Bradfield, J. P., Monnereau, C., van der Valk, R. J. P., Stergiakouli, E., Chesi, A., Gaillard, R., Feenstra, B., Thiering, E., Kreiner-Møller, E., Mahajan, A., Pitkänen, N., Joro, R., Cavadino, A., Huikari, V., Franks, S., Groen-Blokhuis, M. M., Cousminer, D. L., Marsh, J. A., ... Jaddoe, V. W. V. (2016). Genome-wide association analysis identifies three new susceptibility loci for childhood body mass index. *Human Molecular Genetics* 25 (2), 389–403. doi: 10.1093/hmg/ddv472.
- 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), e13080. doi: 10.1111/accel.13080.
- Foster, C. A., Barker-Kamps, M., Goering, M., Patki, A., Tiwari, H. K. & Mrug, S. (2023). Epigenetic age acceleration correlates with BMI in young adults. *Aging* 15 (2), 513–523. doi: 10.18632/aging.204492.
- 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. doi: 10.1186/s13148-019-0656-7.
- Franzago, M., Pilenzi, L., Di Rado, S., Vitacolonna, E. & Stuppia, L. (2022). The epigenetic aging, obesity, and lifestyle. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 10, 985274. doi: 10.3389/fcell.2022.985274.
- Föhr, T., Hendrix, A., Kankaanpää, A., Laakkonen, E. K., Kujala, U., Pietiläinen, K. H., Lehtimäki, T., Kähönen, M., Raitakari, O., Wang, X., Kaprio, J., Ollikainen, M. & Sillanpää, E. (2024). Metabolic syndrome and epigenetic aging: a twin study. *International Journal of Obesity* (2024). doi: 10.1038/s41366-024-01466-x.
- Föhr, T., Waller, K., Viljanen, A., Rantanen, T., Kaprio, J., Ollikainen, M. & Sillanpää, E. (2023). Mortality Associations With DNA Methylation-Based Biological Aging and Physical Functioning Measures Across a 20-Year Follow-up Period. *The Journals of Gerontology: Series A* 78 (8), 1489–1496. doi: 10.1093/gerona/glad026.
- Föhr, T., Waller, K., Viljanen, A., Sanchez, R., Ollikainen, M., Rantanen, T., Kaprio, J. & Sillanpää, E. (2021). Does the epigenetic clock GrimAge predict mortality independent of genetic influences: an 18 year follow-up study in older female twin pairs. *Clinical Epigenetics* 13, 128. doi: 10.1186/s13148-021-01112-7.

- GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin, A., Forouzanfar, M. H., Reitsma, M. B., Sur, P., Estep, K., Lee, A., Marczak, L., Mokdad, A. H., Moradi-Lakeh, M., Naghavi, M., Salama, J. S., Vos, T., Abate, K. H., Abbafati, C., Ahmed, M. B., Al-Aly, Z., Alkerwi, A., Al-Raddadi, R. ... Murray, C. J. L. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *The New England Journal of Medicine* 377 (1), 13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
- George, A., Hardy, R., Castillo Fernandez, J., Kelly, Y. & Maddock, J. (2021). Life course socioeconomic position and DNA methylation age acceleration in mid-life. *Journal of Epidemiology and Community Health* 75 (11), 1084–1090. doi: 10.1136/jech-2020-215608.
- Hamlat, E. J., Prather, A. A., Horvath, S., Belsky, J. & Epel, E. S. (2021). Early life adversity, pubertal timing, and epigenetic age acceleration in adulthood. *Developmental Psychobiology* 63 (5), 890–902. doi: 10.1002/dev.22085.
- 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. doi: 10.1016/j.molcel.2012.10.016.
- Heikkinen, A., Bollepalli, S. & Ollikainen, M. (2022). The potential of DNA methylation as a biomarker for obesity and smoking. *Journal of Internal Medicine* 292 (3), 390–408. doi: 10.1111/joim.13496.
- Helgeland, Ø., Vaudel, M., Juliusson, P. B., Lingaas Holmen, O., Juodakis, J., Bacelis, J., Jacobsson, B., Lindekleiv, H., Hveem, K., Lie, R. T., Knudsen, G. P., Stoltenberg, C., Magnus, P., Sagen, J. V., Molven, A., Johansson, S. & Njølstad, P. R. (2019). Genome-wide association study reveals dynamic role of genetic variation in infant and early childhood growth. *Nature Communications* 10 (1), 4448. doi: 10.1038/s41467-019-12308-0.
- 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 & Science in Sports & Exercise* 54 (11), 1889–1896. doi: 10.1249/MSS.0000000000002981.
- Higgins-Chen, A. T., Boks, M. P., Vinkers, C. H., Kahn, R. S. & Levine, M. E. (2020). Schizophrenia and Epigenetic Aging Biomarkers: Increased Mortality, Reduced Cancer

- Risk, and Unique Clozapine Effects. *Biological Psychiatry* 88 (3), 224–235. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.01.025.
- Higgins-Chen, A. T., Thrush, K. L., Wang, Y., Minter, C. J., Kuo, P.-L., Wang, M., Niimi, P., Sturm, G., Lin, J., Moore, A. Z., Bandinelli, S., Vinkers, C. H., Vermetten, E., Rutten, B. P. F., Geuze, E., Okhuisen-Pfeifer, C., van der Horst, M. Z., Schreiter, S., Gutwinski, S., ... Levine, M. E. (2022). A computational solution for bolstering reliability of epigenetic clocks: implications for clinical trials and longitudinal tracking. *Nature Aging* 2 (7), 644–661. doi: 10.1038/s43587-022-00248-2.
- Hillary, R. F., Stevenson, A. J., McCartney, D. L., Campbell, A., Walker, R. M., Howard, D. M., Ritchie, C. W., Horvath, S., Hayward, C., McIntosh, A. M., Porteous, D. J., Deary, I. J., Evans, K. L. & Marioni, R. E. (2020). Epigenetic measures of ageing predict the prevalence and incidence of leading causes of death and disease burden. *Clinical Epigenetics* 12 (1), 115. doi: 10.1186/s13148-020-00905-6.
- Horvath, S. (2013). DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biology* 14 (10), 3156. doi: 10.1186/gb-2013-14-10-r115.
- Horvath, S., Erhart, W., Brosch, M., Ammerpohl, O., von Schönfels, W., Ahrens, M., Heits, N., Bell, J. T., Tsai, P.-C., Spector, T. D., Deloukas, P., Siebert, R., Sipos, B., Becker, T., Röcken, C., Schafmayer, C. & Hampe, J. (2014). Obesity accelerates epigenetic aging of human liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111 (43), 15538–15543. doi: 10.1073/pnas.1412759111.
- Horvath, S. & Raj, K. (2018). DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nature Reviews Genetics* 19 (6), 371–384. doi: 10.1038/s41576-018-0004-3.
- Hüls, A., Wright, M. N., Bogl, L. H., Kaprio, J., Lissner, L., Molnár, D., Moreno, L. A., De Henauw, S., Siani, A., Veidebaum, T., Ahrens, W., Pigeot, I. & Foraita, R. (2021). Polygenic risk for obesity and its interaction with lifestyle and sociodemographic factors in European children and adolescents. *International Journal of Obesity* 45 (6), 1321–1330. doi: 10.1038/s41366-021-00795-5.
- Tutkimuseettinen neuvottelukunta. (2023). Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa. Tutkimuseettisen neuvottelukunnan julkaisuja 2/2023. Viitattu 12.4.2024. https://tenk.fi/sites/default/files/2023-03/HTK-ohje_2023.pdf.
- Jiang, S. & Guo, Y. (2020). Epigenetic Clock: DNA Methylation in Aging. *Stem Cells International* 2020, 1–9. doi: 10.1155/2020/1047896.

- Johnson, T. E. (2006). Recent results: Biomarkers of aging. *Experimental Gerontology* 41 (12), 1243–1246. doi: 10.1016/j.exger.2006.09.006.
- Jones, M. J., Goodman, S. J. & Kobor, M. S. (2015). DNA methylation and healthy human aging. *Aging Cell* 14 (6), 924–932. doi: 10.1111/acer.12349.
- Jylhävä, J., Pedersen, N. L. & Hägg, S. (2017). Biological Age Predictors. *EBioMedicine* 21, 29–36. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.03.046.
- Kankaanpää, A., Tolvanen, A., Heikkinen, A., Kaprio, J., Ollikainen, M. & Sillanpää, E. (2022b). The role of adolescent lifestyle habits in biological aging: A prospective twin study. *eLife* 11, e80729. doi: 10.7554/eLife.80729.
- Kankaanpää, A., Tolvanen, A., Saikkonen, P., Heikkinen, A., Laakkonen, E. K., Kaprio, J., Ollikainen, M. & Sillanpää, E. (2022a). Do Epigenetic Clocks Provide Explanations for Sex Differences in Life Span? A Cross-Sectional Twin Study. *The Journals of Gerontology: Series A* 77 (9), 1898–1906. doi: 10.1093/gerona/glab337.
- Kaprio, J. (2013). The Finnish Twin Cohort Study: An Update. *Twin Research and Human Genetics* 16 (1), 157–162. doi: 10.1017/thg.2012.142.
- Karlsson, I. K., Gatz, M., Arpawong, T. E., Dahl Aslan, A. K. & Reynolds, C. A. (2021). The dynamic association between body mass index and cognition from midlife through late-life, and the effect of sex and genetic influences. *Scientific Reports* 11 (1), 7206. doi: 10.1038/s41598-021-86667-4.
- Karlsson, I. K., Lehto, K., Gatz, M., Reynolds, C. A. & Dahl Aslan, A. K. (2020). Age-dependent effects of body mass index across the adult life span on the risk of dementia: a cohort study with a genetic approach. *BMC Medicine* 18 (1), 1–11. doi: 10.1186/s12916-020-01600-2.
- Khera, A. V., Chaffin, M., Wade, K. H., Zahid, S., Brancale, J., Xia, R., Distefano, M., Senol-Cosar, O., Haas, M. E., Bick, A., Aragam, K. G., Lander, E. S., Smith, G. D., Mason-Suares, H., Fornage, M., Lebo, M., Timpson, N. J., Kaplan, L. M. & Kathiresan, S. (2019). Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell* 177 (3), 587–596. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.028.
- Kirkwood, T. B. L. (2005). Understanding the Odd Science of Aging. *Cell* 120 (4), 437–447. doi: 10.1016/j.cell.2005.01.027.
- Kresovich, J. K., Sandler, D. P. & Taylor, J. A. (2023). Methylation-Based Biological Age and Hypertension Prevalence and Incidence. *Hypertension* 80 (6), 1213–1222. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.20796.

- Kwabi-Addo, B., Chung, W., Shen, L., Ittmann, M., Wheeler, T., Jelinek, J. & Issa, J. J. (2007). Age-Related DNA Methylation Changes in Normal Human Prostate Tissues. *Clinical Cancer Research* 13 (13), 3796–3802. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0085.
- Lehtoranta, L., Kaartinen, N., Jääskeläinen, T., Mäki, P., Pietiläinen, K., Sares-Jäske, L., Sääksjärvi, K., Männistö, S. & Lundqvist, A. (2023). Lihavuus. Terve Suomi - ilmiöraportit. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. Verkkosivu. Viitattu 10.5.2024. https://www.thl.fi/tervesuomi_verkkoraportit/ilmioraportit_2023/lihavuus.html.
- 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., Reiner, A. P., Aviv, A., Lohman, K., Liu, Y., Ferrucci, L. & Horvath, S. (2018). An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging* 10 (4), 573–591. doi: 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* 292 (5), 733–744. doi: 10.1111/joim.13533.
- Li, D. L., Hodge, A. M., Cribb, L., Southey, M. C., Giles, G. G., Milne, R. L. & Dugué, P.-A. (2024). Body Size, Diet Quality, and Epigenetic Aging: Cross-Sectional and Longitudinal Analyses. *The Journals of Gerontology: Series A* 79 (4), glae026. doi: 10.1093/gerona/glae026.
- Li, W., Liu, Q., Deng, X., Chen, Y., Liu, S. & Story, M. (2017). Association between Obesity and Puberty Timing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14 (10), 1266. doi: 10.3390/ijerph14101266.
- Lin, C.-J., Chang, Y.-C., Cheng, T.-Y., Lo, K., Liu, S.-J. & Yeh, T. L. (2020). The association between metabolically healthy obesity and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obesity Reviews* 21 (10), e13049. doi: 10.1111/obr.13049.
- Liu, H., Wang, Z., Zou, L., Gu, S., Zhang, M., Hukportie, D. N., Zheng, J., Zhou, R., Yuan, Z., Wu, K., Huang, Z., Zhong, Q., Huang, Y. & Wu, X. (2022). Favourable Lifestyle Protects Cognitive Function in Older Adults With High Genetic Risk of Obesity: A Prospective Cohort Study. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 15, 808209. doi: 10.3389/fnmol.2022.808209.
- 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), e13229. doi: 10.1111/acel.13229.

- Lloyd-Jones, L. R., Zeng, J., Sidorenko, J., Yengo, L., Moser, G., Kemper, K. E., Wang, H., Zheng, Z., Magi, R., Esko, T., Metspalu, A., Wray, N. R., Goddard, M. E., Yang, J. & Visscher, P. M. (2019). Improved polygenic prediction by Bayesian multiple regression on summary statistics. *Nature communications* 10 (1), 5086. doi: 10.1038/s41467-019-12653-0.
- Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., Powell, C., Vedantam, S., Buchkovich, M. L., Yang, J., Croteau-Chonka, D. C., Esko, T., Fall, T., Ferreira, T., Gustafsson, S., Kutalik, Z., Luan, J., Mägi, R., Randall, J. C., ... Speliotes, E. K. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 518 (7538), 197–206. doi: 10.1038/nature14177.
- Loos, R. J. F. & Yeo, G. S. H. (2022). The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nature Reviews. Genetics* 23 (2), 120–133. doi: 10.1038/s41576-021-00414-z.
- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. & Kroemer, G. (2023). Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* 186 (2), 243–278. doi: 10.1016/j.cell.2022.11.001.
- Lowsky, D. J., Olshansky, S. J., Bhattacharya, J. & Goldman, D. P. (2014). Heterogeneity in Healthy Aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 69 (6), 640–649. doi: 10.1093/gerona/glt162.
- Lu, A. T., Quach, A., Wilson, J. G., Reiner, A. P., Aviv, A., Raj, K., Hou, L., Baccarelli, A. A., Li, Y., Stewart, J. D., Whitsel, E. A., Assimes, T. L., Ferrucci, L. & Horvath, S. (2019). DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging* 11 (2), 303–327. doi: 10.18632/aging.101684.
- Lundgren, S., Kuitunen, S., Pietiläinen, K. H., Hurme, M., Kähönen, M., Männistö, S., Perola, M., Lehtimäki, T., Raitakari, O., Kaprio, J. & Ollikainen, M. (2022). BMI is positively associated with accelerated epigenetic aging in twin pairs discordant for body mass index. *Journal of Internal Medicine* 292 (4), 627–640. doi: 10.1111/joim.13528.
- Lundqvist, A., Lahti-Koski, M., Rissanen, A., Stenholm, S., Borodulin, K. & Männistö, S. (2012). Lihavuus. Teoksessa S. Koskinen, A. Lundqvist & N. Ristiluoma (toim.) *Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa 2011. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. Raportti 68/2012*. Viitattu 17.6.2024. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-245-769-1>.
- 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* 76 (5), 741–749. doi: 10.1093/gerona/glaa286.
- Musci, R. J., Raghunathan, R. S., Johnson, S. B., Klein, L., Ladd-Acosta, C., Ansah, R., Hassoun, R. & Voegtline, K. M. (2023). Using Epigenetic Clocks to Characterize Biological Aging in Studies of Children and Childhood Exposures: a Systematic Review. *Prevention Science* 24, 1398–1423. doi: 10.1007/s11121-023-01576-4.
- Nan, C., Guo, B., Warner, C., Fowler, T., Barrett, T., Boomsma, D., Nelson, T., Whitfield, K., Beunen, G., Thomis, M., Maes, H. H., Derom, C., Ordoñana, J., Deeks, J. & Zeegers, M. (2012). Heritability of body mass index in pre-adolescence, young adulthood and late adulthood. *European Journal of Epidemiology* 27 (4), 247–253. doi: 10.1007/s10654-012-9678-6.
- Mozaffarian, D., Hao, T., Rimm, E. B., Willett, W. C. & Hu, F. B. (2011). Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men. *The New England Journal of Medicine* 364 (25), 2392–2404. doi: 10.1056/NEJMoa1014296.
- Nettle, D., Gadalla, S. M., Lai, T., Susser, E., Bateson, M. & Aviv, A. (2021). Measurement of Telomere Length for Longitudinal Analysis: Implications of Assay Precision, *American Journal of Epidemiology* 190 (7), 1406–1413. doi: 10.1093/aje/kwab025.
- 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), 20. doi: 10.1186/s13148-016-0301-7.
- Næss, M., Sund, E. R., Vie, G. Å., Bjørngaard, J. H., Åsvold, B. O., Holmen, T. L. & Kvaløy, K. (2021). Intergenerational polygenic obesity risk throughout adolescence in a cross-sectional study design: The HUNT study. *Obesity* 29 (11), 1916–1924. doi: 10.1002/oby.23284.
- 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. doi: 10.1016/j.arr.2021.101348.
- Ojalehto, E., Zhan, Y., Jylhävä, J., Reynolds, C. A., Dahl Aslan, A. K. & Karlsson, I. K. (2023). Genetically and environmentally predicted obesity in relation to cardiovascular disease: a nationwide cohort study. *eClinicalMedicine* 58, 101943. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101943.

- Panera, N., Mandato, C., Crudele, A., Bertrando, S., Vajro, P. & Alisi, A. (2022). Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. *Frontiers in Endocrinology* 13, 1006008. doi: 10.3389/fendo.2022.1006008.
- Park, M. H., Falconer, C., Viner, R. M. & Kinra, S. (2012). The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obesity Reviews* 13 (11), 985–1000. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01015.x.
- Peltonen, M., Harald, K., Männistö, S., Saarikoski, L., Peltomäki, P., Lund, L., Sundvall, J., Juolevi, A., Laatikainen, T., Aldén-Nieminen, H., Luoto, R., Jousilahti, P., Salomaa, V., Taimi, M. & Vartiainen, E. (2008). Kansallinen FINRISKI 2007 -terveysstudium. Tutkimuksen toteutus ja tulokset. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B34/2008. Viitattu 17.6.2024. <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe201204193298>.
- Petersen, A. C., Crockett, L., Richards, M. & Boxer, A. (1988). A self-report measure of pubertal status: Reliability, validity, and initial norms. *Journal of Youth and Adolescence* 17 (2), 117–133. doi: 10.1007/BF01537962.
- Prospective Studies Collaboration, Whitlock, G., Lewington, S., Sherliker, P., Clarke, R., Emberson, J., Halsey, J., Qizilbash, N., Collins, R. & Peto, R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *The Lancet* 373 (9669), 1083-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
- Riaz, H., Khan, M. S., Siddiqi, T. J., Usman, M. S., Shah, N., Goyal, A., Khan, S. S., Mookadam, F., Krasuski, R. A. & Ahmed, H. (2018). Association Between Obesity and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Mendelian Randomization Studies. *JAMA Network Open* 1 (7), e183788. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.3788.
- Richardson, T. G., Sanderson, E., Elsworth, B., Tilling, K. & Smith, G. D. (2020). Use of genetic variation to separate the effects of early and later life adiposity on disease risk: mendelian randomisation study. *BMJ* 369, m1203. doi: 10.1136/bmj.m1203.
- Renehan, A. G., Tyson, M., Egger, M., Heller, R. F. & Zwahlen, M. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet* 371 (9612), 569–578. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
- de Roo, M., Hartman, C., Veenstra, R., Nolte, I. M., Meier, K., Vrijen, C. & Kretschmer, T. (2023). Gene-Environment Interplay in the Development of Overweight. *Journal of Adolescent Health* 73 (3), 574–581. doi: 10.1016/j.jadohealth.2023.04.028.

- Rose, R. J., Salvatore, J. E., Aaltonen, S., Barr, P. B., Bogl, L. H., Byers, H. A., Heikkilä, K., Korhonen, T., Latvala, A., Palviainen, T., Ranjit, A., Whipp, A. M., Pulkkinen, L., Dick, D. M. & Kaprio, J. (2019). FinnTwin12 Cohort: An Updated Review. *Twin Research and Human Genetics* 22 (5), 302–311. doi: 10.1017/thg.2019.83.
- Ryan, C. P. (2021). “Epigenetic clocks”: Theory and applications in human biology. *American Journal of Human Biology* 33 (3), e23488. doi: 10.1002/ajhb.23488.
- 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* 75 (3), 481–494. doi: 10.1093/gerona/glz099.
- Saari, A., Sankilampi, U., Hannila, M.-L., Kiviniemi, V., Kesseli, K. & Dunkel, L. (2011). New Finnish growth references for children and adolescents aged 0 to 20 years: Length/height-for-age, weight-for-length/height, and body mass index-for-age. *Annals of Medicine* 43 (3), 235–248. doi: 10.3109/07853890.2010.515603.
- Sanz-de-Galdeano, A., Terskaya, A. & Upegui, A. (2020). Association of a genetic risk score with BMI along the life-cycle: Evidence from several US cohorts. *PLOS ONE* 15 (9), e0239067. doi: 10.1371/journal.pone.0239067.
- Sheikh, A. B., Nasrullah, A., Haq, S., Akhtar, A., Ghazanfar, H., Nasir, A., Afzal, R. M., Bukhari, M. M., Chaudhary, A. Y., Naqvi, S. W., Sheikh, A. B., Nasrullah, A., Haq, S., Akhtar, A., Ghazanfar, H., Nasir, A., Afzal, R. M., Bukhari, M. M., Chaudhary, A. Y. & Naqvi, S. W. (2017). The Interplay of Genetics and Environmental Factors in the Development of Obesity. *Cureus* 9 (7). doi: 10.7759/cureus.1435.
- Shi, M., Chen, W., Sun, X., Bazzano, L. A., He, J., Razavi, A. C., Li, C., Qi, L., Khera, A. V. & Kelly, T. N. (2022). Association of Genome-Wide Polygenic Risk Score for Body Mass Index With Cardiometabolic Health From Childhood Through Midlife. *Circulation: Genomic and Precision Medicine* 15 (4), e003375. doi: 10.1161/CIRCGEN.121.003375.
- Shirai, T., Okazaki, S., Otsuka, I., Miyachi, M., Tanifuji, T., Shindo, R., Okada, S., Minami, H., Horai, T., Mouri, K. & Hishimoto, A. (2024). Accelerated epigenetic aging in alcohol dependence. *Journal of Psychiatric Research* 173, 175–182. doi: 10.1016/j.jpsychires.2024.03.025.
- Silventoinen, K., Jelenkovic, A., Sund, R., Hur, Y.-M., Yokoyama, Y., Honda, C., Hjelmborg, J. vB., Möller, S., Ooki, S., Aaltonen, S., Ji, F., Ning, F., Pang, Z., Rebato, E., Busjahn, A., Kandler, C., Saudino, K. J., Jang, K. L., Cozen, W., ... Kaprio, J. (2016). Genetic

- and environmental effects on body mass index from infancy to the onset of adulthood: an individual-based pooled analysis of 45 twin cohorts participating in the COLlaborative project of Development of Anthropometrical measures in Twins (CODATwins) study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 104 (2), 371–379. doi: 10.3945/ajcn.116.130252.
- Silventoinen, K., Jelenkovic, A., Sund, R., Yokoyama, Y., Hur, Y.-M., Cozen, W., Hwang, A. E., Mack, T. M., Honda, C., Inui, F., Iwatani, Y., Watanabe, M., Tomizawa, R., Pietiläinen, K. H., Rissanen, A., Siribaddana, S. H., Hotopf, M., Sumathipala, A., Rijdsdijk, F., ... Kaprio, J. (2017). Differences in genetic and environmental variation in adult BMI by sex, age, time period, and region: an individual-based pooled analysis of 40 twin cohorts. *The American Journal of Clinical Nutrition* 106 (2), 457–466. doi: 10.3945/ajcn.117.153643.
- Simpson, D. J. & Chandra, T. (2021). Epigenetic age prediction. *Aging Cell* 20 (9), e13452. doi: 10.1111/acel.13452.
- Song, M., Zheng, Y., Qi, L., Hu, F. B., Chan, A. T. & Giovannucci, E. L. (2017). Longitudinal Analysis of Genetic Susceptibility and BMI Throughout Adult Life. *Diabetes* 67 (2), 248–255. doi: 10.2337/db17-1156.
- 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. (2022). Association of Pace of Aging Measured by Blood-Based DNA Methylation With Age-Related Cognitive Impairment and Dementia. *Neurology* 99 (13), e1402–e1413. doi: 10.1212/WNL.0000000000200898.
- Tolonen, H., Reinikainen, J., Zhou, Z., Härkänen, T., Männistö, S., Jousilahti, P., Paalanen, L., Lundqvist, A. & Laatikainen, T. (2023). Development of non-communicable disease risk factors in Finland: projections up to 2040. *Scandinavian Journal of Public Health* 51 (8), 1231–1238. doi: 10.1177/14034948221110025.
- de Toro-Martín, J., Guénard, F., Tchernof, A., Hould, F.-S., Lebel, S., Julien, F., Marceau, S. & Vohl, M.-C. (2019). Body mass index is associated with epigenetic age acceleration in the visceral adipose tissue of subjects with severe obesity. *Clinical Epigenetics* 11 (1), 172. doi: 10.1186/s13148-019-0754-6.
- Tyrrell, J., Wood, A. R., Ames, R. M., Yaghootkar, H., Beaumont, R. N., Jones, S. E., Tuke, M. A., Ruth, K. S., Freathy, R. M., Davey Smith, G., Joost, S., Guessous, I., Murray, A., Strachan, D. P., Kutalik, Z., Weedon, M. N. & Frayling, T. M. (2017). Gene–

- obesogenic environment interactions in the UK Biobank study. *International Journal of Epidemiology* 46 (2), 559–575. doi: 10.1093/ije/dyw337.
- Vesikansa, A., Mehtälä, J., Mutanen, K., Lundqvist, A., Laatikainen, T., Ylisaukko-oja, T., Saukkonen, T. & Pietiläinen, K. H. (2023). Obesity and metabolic state are associated with increased healthcare resource and medication use and costs: a Finnish population-based study. *The European Journal of Health Economics* 24 (5), 769–781. doi: 10.1007/s10198-022-01507-0.
- Vinneau, J. M., Huibregtse, B. M., Laidley, T. M., Goode, J. A. & Boardman, J. D. (2021). Mortality and Obesity Among U.S. Older Adults: The Role of Polygenic Risk. *The Journals of Gerontology: Series B* 76 (2), 343–347. doi: 10.1093/geronb/gbz156.
- Vogelezang, S., Bradfield, J. P., Ahluwalia, T. S., Curtin, J. A., Lakka, T. A., Grarup, N., Scholz, M., Most, P. J. van der, Monnereau, C., Stergiakouli, E., Heiskala, A., Horikoshi, M., Fedko, I. O., Vilor-Tejedor, N., Cousminer, D. L., Standl, M., Wang, C. A., Viikari, J., Geller, F., ... Felix, J. F. (2020). Novel loci for childhood body mass index and shared heritability with adult cardiometabolic traits. *PLOS Genetics* 16 (10), e1008718. doi: 10.1371/journal.pgen.1008718.
- Vuorela, N., Saha, M. & Salo, M. K. (2011). Change in prevalence of overweight and obesity in Finnish children – comparison between 1974 and 2001. *Acta Pædiatrica* 100 (1), 109–115. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01980.x.
- Vuorenmaa, M., Mäki, P., Tuovinen E. & Kauppala, T. (2023). Lasten ja nuorten ylipaino ja lihavuus 2022. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. Tilastoraportti 55/2023. Viitattu 2.5.2024. <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe20231002138128>.
- Wang, X., Guo, X., He, M. & Zhang, H. (2011). Statistical inference in mixed models and analysis of twin and family data. *Biometrics* 67 (3), 987–995. doi: 10.1111/j.1541-0420.2010.01548.x.
- Wehkalampi, K., Silventoinen, K., Kaprio, J., Dick, D. M., Rose, R. J., Pulkkinen, L. & Dunkel, L. (2008). Genetic and environmental influences on pubertal timing assessed by height growth. *American Journal of Human Biology* 20 (4), 417–423. doi: 10.1002/ajhb.20748.
- WHO. (2024). Obesity and overweight. Verkkosivu. Viitattu 1.6.2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Yengo, L., Sidorenko, J., Kemper, K. E., Zheng, Z., Wood, A. R., Weedon, M. N., Frayling, T. M., Hirschhorn, J., Yang, J. & Visscher, P. M. (2018). Meta-analysis of genome-wide

association studies for height and body mass index in ~700000 individuals of European ancestry. *Human Molecular Genetics* 27 (20), 3641–3649. doi: 10.1093/hmg/ddy271.

Zhou, F., Tian, G., Cui, Y., He, S. & Yan, Y. (2023). Development of genome-wide association studies on childhood obesity and its indicators: A scoping review and enrichment analysis. *Pediatric Obesity* 18 (12), e13077. doi: 10.1111/ijpo.13077.