

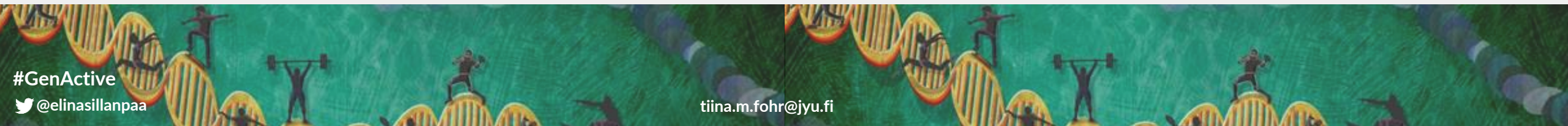


Vapaa-ajan liikunnan, muiden elämäntapojen ja perimän vaikutus metabolisen oireyhtymän ja biologisen vanhenemisen yhteyteen

Tiina Föhr, Tutkijatohtori

Liikuntatieteellinen tiedekunta, Gerontologian tutkimuskeskus, Jyväskylän yliopisto

Liikuntalääketieteen päivät 29.11.2023





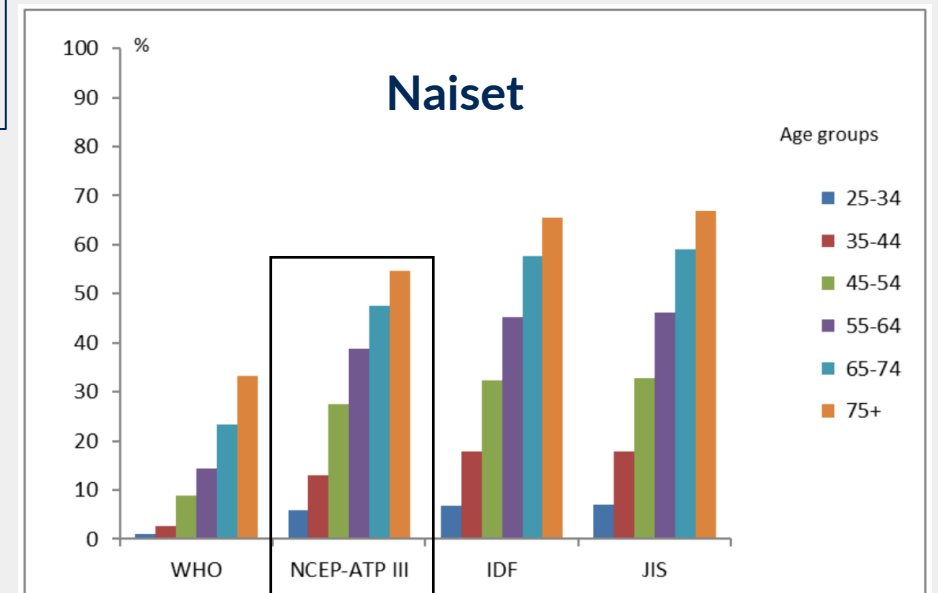
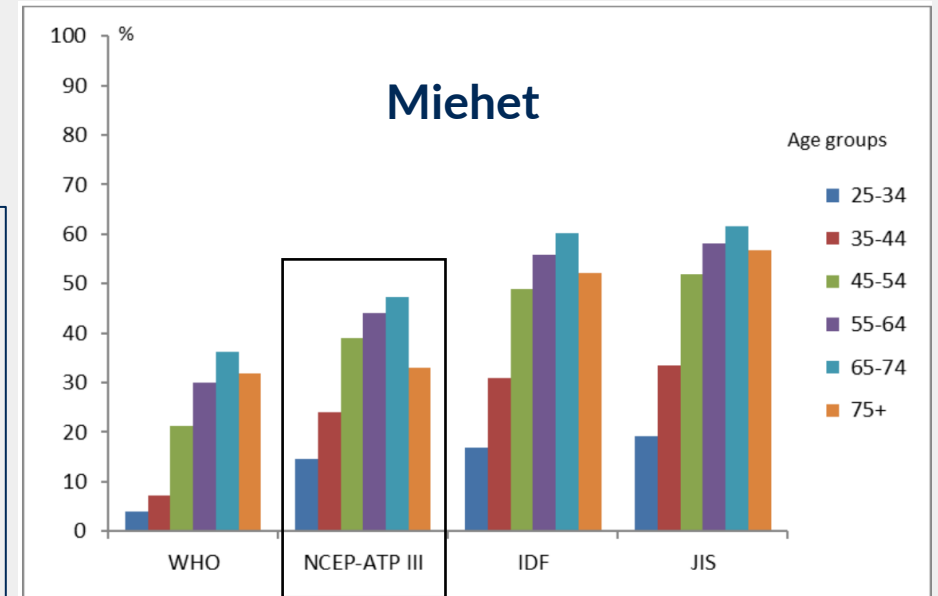
Metabolinen oireyhtymä (MBO)

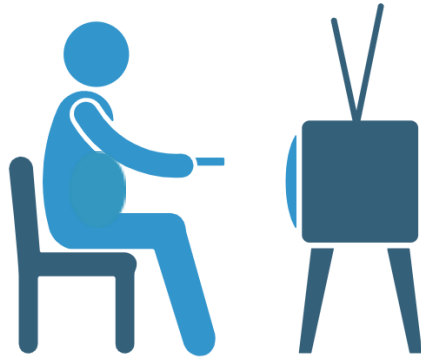
Kun vähintään kolme seuraavista kriteereistä toteutuu:

- Vyötärön ympärys miehellä $\geq 102\text{cm}$ ja naisella $\geq 88\text{cm}$
- Veren triglyseridien määrä on suurentunut ($\geq 1,7\text{ mmol/l}$) tai kolesterolilääkitys
- Veren HDL-kolesterolin määrä on pienentynyt (alle $1,0\text{ mmol/l}$ miehellä ja alle $1,3\text{ mmol/l}$ naisella) tai kolesterolilääkitys
- Paastoverensokeri on ylärajoilla tai kohonnut ($\geq 5,6\text{ mmol/l}$) tai verensokeria alentava lääkitys
- Verenpaine on koholla ($\geq 130/85\text{ mmHg}$) tai verenpainelääkitys

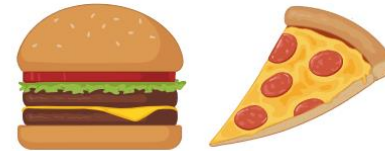
National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) -kriteeristö

Lisääntynyt riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin sekä tyypin 2 diabetekseen





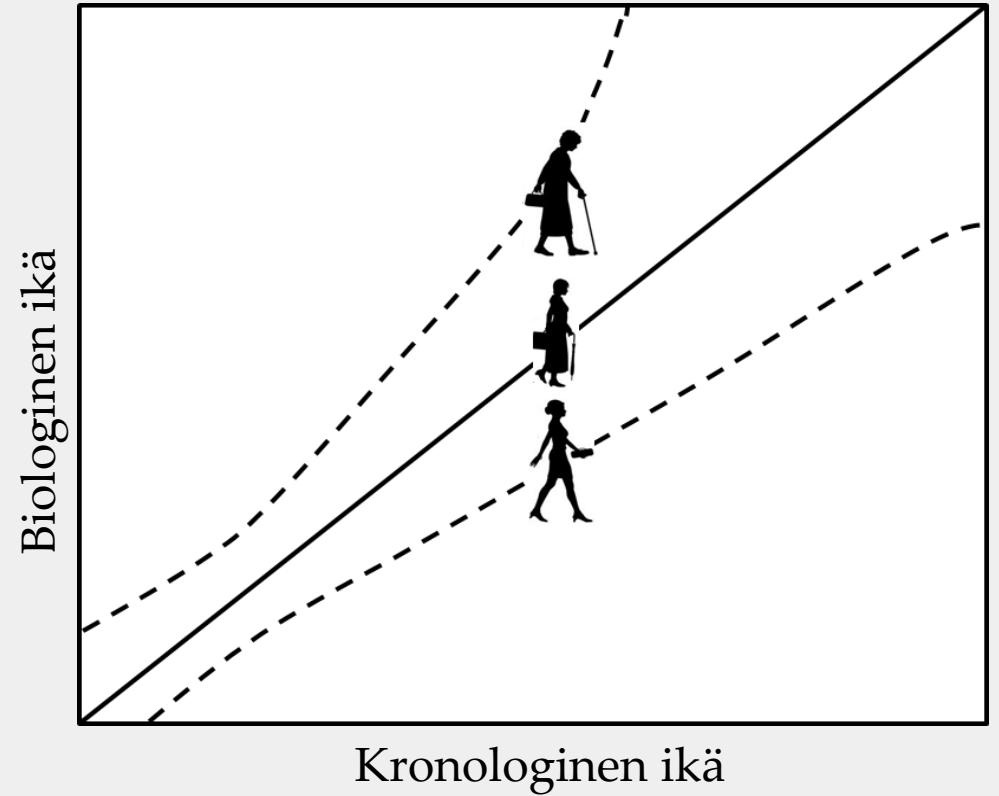
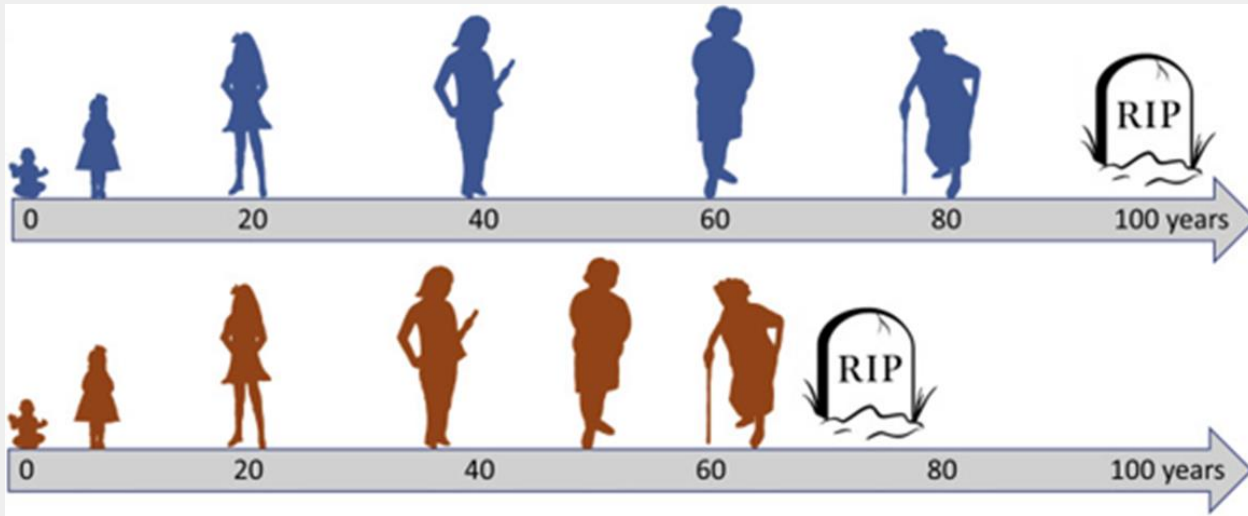
MBO



MBO ja enneaikainen biologinen vanheneminen – selittävätkö yhteyttä perimä vai elämäntapatekijät???



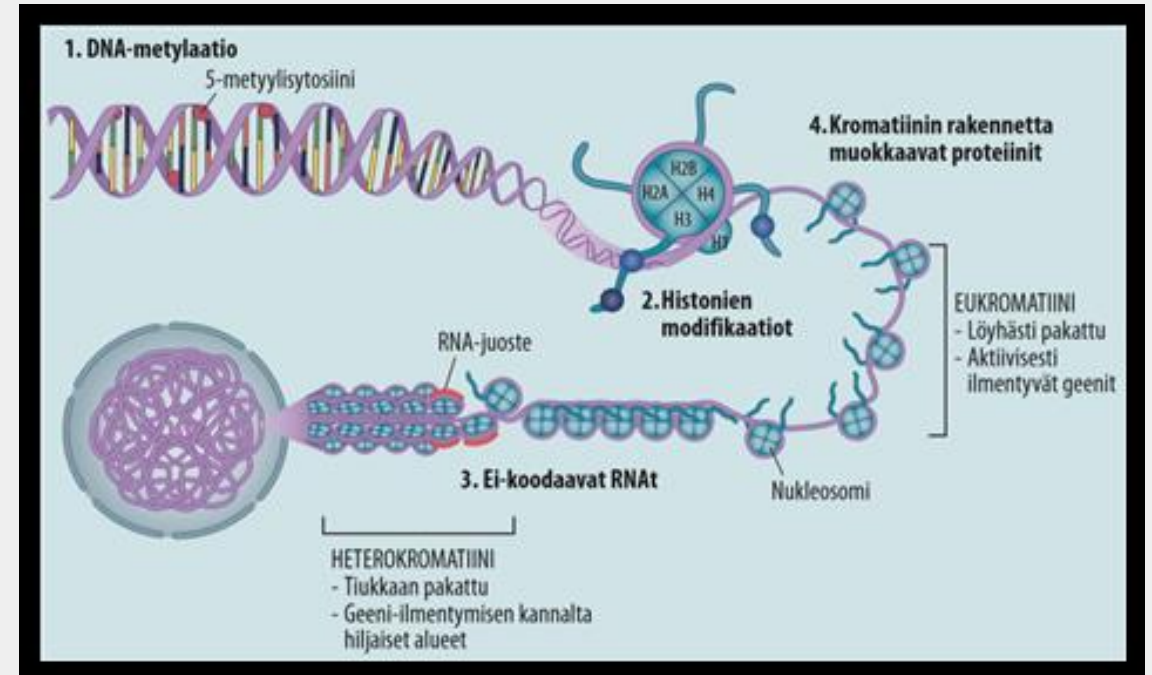
Biologinen vanheneminen





Epigeneettiset muutokset ovat keskeisiä biologisen vanhenemisen tunnusmerkkejä

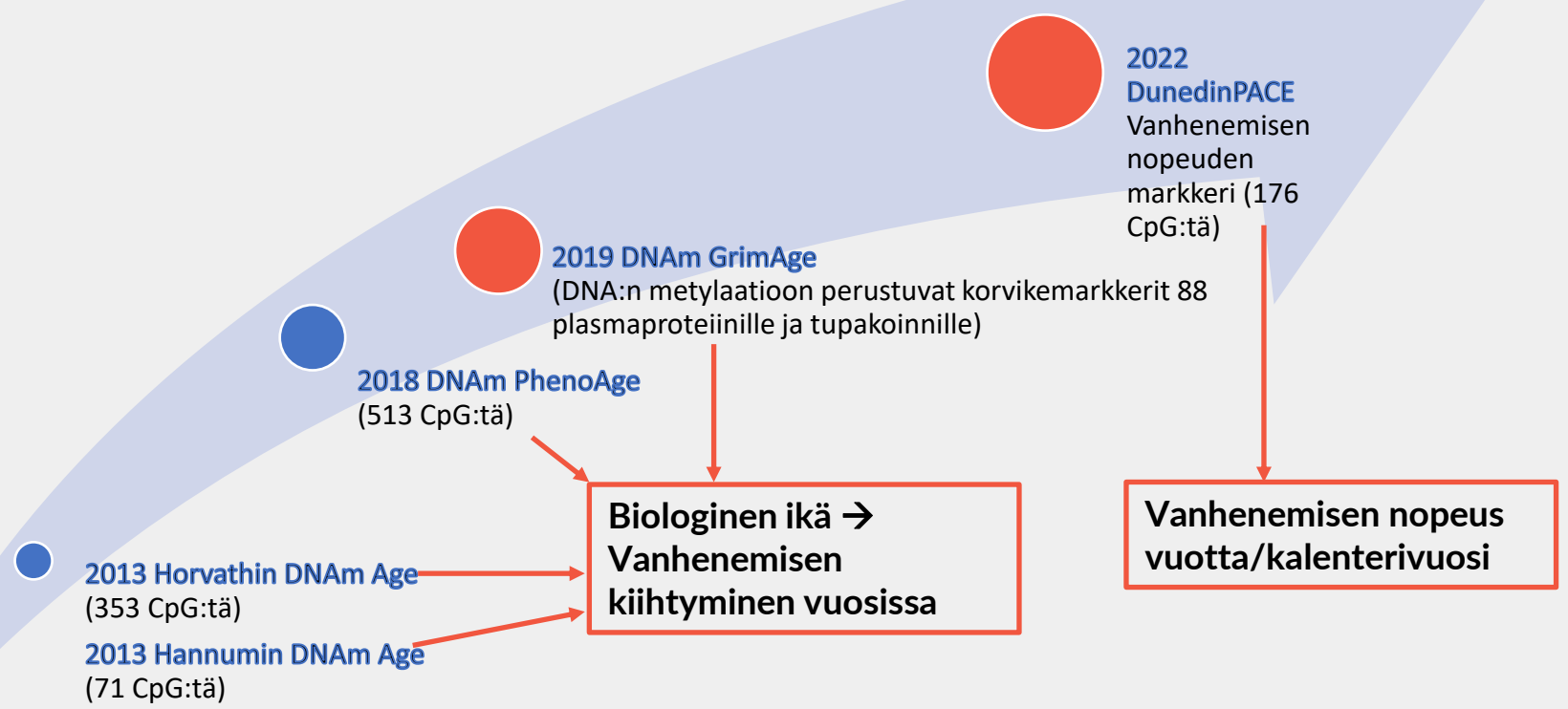
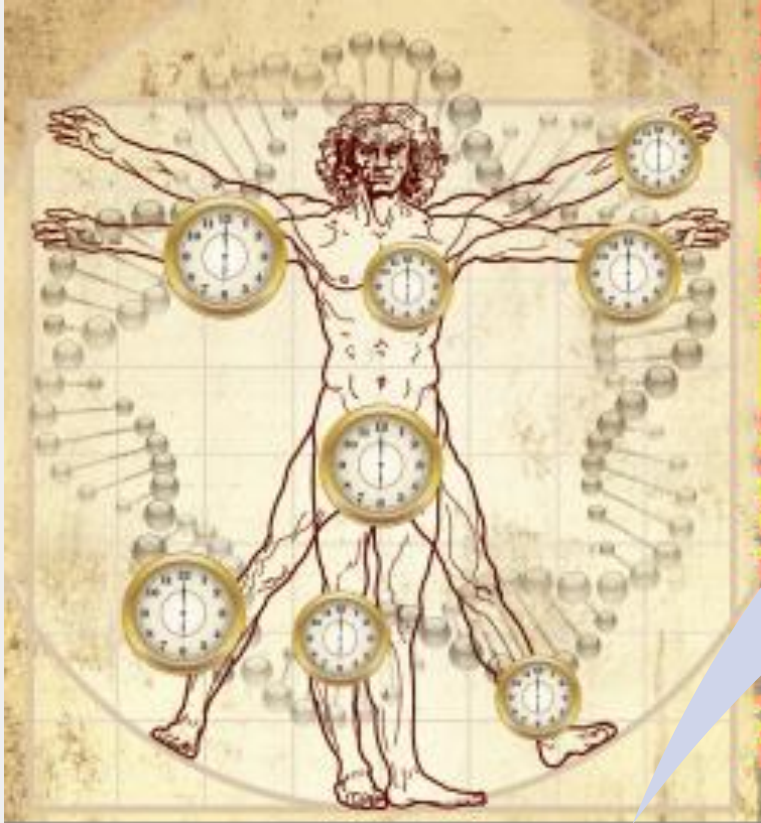
- DNA:n metylaatio (metyyliryhmän (CH₃) liittyminen sytosiiniemäkseen sytosiini-fosfaatti-guaaniini (CpG)-dinukleotidissa) on tutkituin epigeneettinen mekanismi.
- Epigeneettiset tekijät vaikuttavat geenien toimintaan muuttamatta DNA:n emäsjärjestystä.
- Epigenomi on altis elintapojen ja ympäristötekijöiden vaikutuksille.
- Tiettyjen DNA-ketjun metylaatiotasojen muutoksien on havaittu korreloivan kronologisen iän kanssa.



Kuva. Duodecim 2021;137(8):795-801



Epigeneettiset kellot – DNA:n metylaatioon perustuvat laskenta-algoritmit



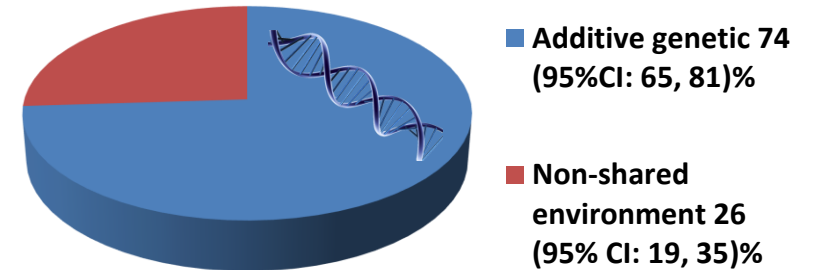


Sekä perimä, että ympäristötekijät selittävät biologisen vanhenemisen vaihtelua

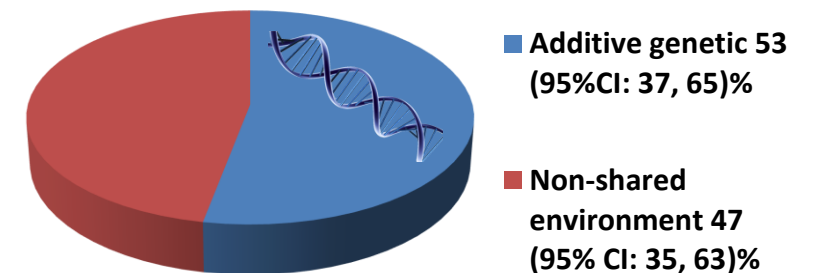
Jaetut geneettiset tekijät selittivät 74% variaatiosta nuoremmilla ja 53% vanhemmilla kaksospareilla

Yksilölliset ympäristötekijät selittivät enemmän vanhempien (47%) kuin nuorempien kaksosparien variaatiosta (27%)

Young (20-25 yrs)



Older (55-70 yrs)



Adj. BMI, gender, smoking



TARKOITUS

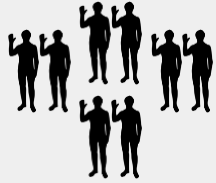


**MBO:n ja sen
osatekijöiden
yhteys
biologiseen
vanhenemiseen**





AINEISTOT



Suomalainen kaksoskohortti

Nuoret aikuiset
(23–42 vuotiaita, N = 171, naisia 48 %, 10 % :lla MBO)

lääkkäämmät aikuiset
(57–69 vuotiaita, N = 51, naisia 51 %, 61 % :lla MBO)



Estrogenic Regulation of Muscle Apoptosis (ERMA) – tutkimus

Keski-ikäiset naiset
(48–55 vuotiaita, N = 51, 17 % :lla MBO)



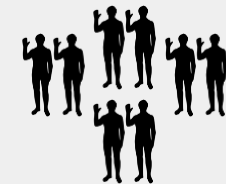
23–69 vuotiaita, (N = 268, naisia 57 %), 21 % :lla MBO

YKSILÖTASON ANALYYSIEN REPLIKOINTI



Lasten Sepelvaltimotaudin Riskitekijät (LASERI) – tutkimus
(34–49 vuotiaita, N = 1564, naisia 55 %, 22 %:lla MBO)

PARITTAISTEN ANALYYSIEN REPLIKOINTI

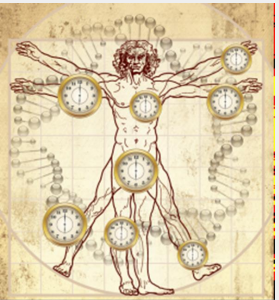


Verenpainetaudin epigenetiikka (Vp-Epi) – kaksostutkimus
(56–69 vuotiaita, N = 293, naisia 61 %, 32 %:lla MBO)



MENETELMÄT

- Poikkileikkaustutkimus
- MBO:n osatekijät
 - Vyötärön ympärys
 - Paastoverinäyte: HDL kolesteroli, triglyseridit, glukoosi
 - Verenpaine
- MBO status on/ei määritettiin ATP III-kriteeristön mukaan
- Biologinen ikä ja ikääntymisnopeus määritettiin veren DNA:n metylaatiostatusta

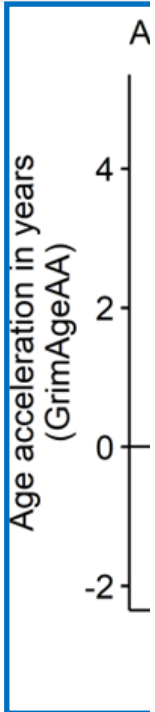


- Epigeneettiset kellot:
 - GrimAge → GrimAgeAA
 - DunedinPACE

- Lineaarinen regressiomallinnus yksilötasolla perherakenne, ikä ja sukupuoli huomioiden sekä parittaisanalyysinä (fixed-effects regression)
 - Kovariaatit: itseraportoitu liikunta-aktiivisuus, tupakointi, alkoholinkäyttö, lääkitys



Yksilötason analyysi: Biologinen vanheneminen oli nopeampaa niillä, joilla oli MBO verrattuna niihin, joilla ei ollut MBO:ta.



kimääräinen ero:
vuotta (GrimAgeAA)

kimääräinen ero:
? vuotta/kalenterivuosi
(edinPACE).

Figure 1
pace of a
Adjusted

Julkaisematon käsikirjoitus



Yksilötason analyysi: Epäterveellinen profiili tietyissä MBO:n osatekijöissä oli yhteydessä kiihtyneeseen vanhenemiseen (GrimAge)

Table 1. The association

Waist circumference (cm)	0.1
HDL cholesterol (mmol/L)	-0.02
Triglycerides (mmol/L) ^a	0.01
Fasting glucose (mmol/L) ^a	0.01
Systolic bp (mmHG)	-0.01
Diastolic bp (mmHG)	0.01

Model 1 adjusted for fam
Model 2 adjusted for fam
HDL, high-density lipopr
^ause of cholesterol loweri
variable
One sample excluded for
 β , standardized regressior



Julkaisematon käsikirjoitus

➤ GrimAge:n osalta elämäntapatekijöistä liikunta yksin selitti osan yhteyksistä.



Yksilötason analyysi: Epäterveellinen profiili MBO:n osatekijöissä oli yhteydessä kiihtyneeseen vanhenemiseen (DunedinPACE)

Table 2. The association bet

	β
Waist circumference (cm)	0.349
HDL cholesterol (mmol/L)	-0.296
Triglycerides (mmol/L) [⊖]	0.255
Fasting glucose (mmol/L) [⊖]	0.264
Systolic bp (mmHG)	0.058
Diastolic bp (mmHG)	0.171

Model 1 adjusted for family :
Model 2 adjusted for family :
HDL, high-density lipoprotei
[⊖]use of cholesterol lowering :
variable
One sample excluded for ext
 β , standardized regression co



Julkaisematon käsikirjoitus

alue

03^μ

09^μ

11^α

96^π

43^π

➤ DunedinPACE:n osalta yhteydet olivat riippumattomia elämäntapatekijöistä.

Yksilötason analyysien replikointi:

Biologinen vanheneminen oli nopeampaa niillä, joilla oli MBO verrattuna niihin, joilla ei ollut MBO:ta.

Epäterveellinen profiili MBO:n osatekijöissä oli yhteydessä kiihtyneeseen vanhenemiseen riippumatta liikunnasta tai muista elämäntapatekijöistä. DunedinPACE:lle yhteydet olivat vahvemmat.



Julkaisematon käsikirjoitus



Julkaisematon käsikirjoitus



Parittaiset analyysit: Geneettiset tekijät selittivät MBO:n osatekijöiden ja kiihtyneen vanhenemisen yhteydet täysin GrimAge:n osalta



Julkaisematon käsikirjoitus



Julkaisematon käsikirjoitus



Parittaiset analyysit: Geneettiset tekijät selittivät MBO:n osatekijöiden ja kiihtyneen vanhenemisen yhteydet osittain DunedinPACE:n osalta



Julkaisematon käsikirjoitus



Julkaisematon käsikirjoitus



Parittaisten analyysien replikointi:

Geneettiset tekijät selittivät MBO:n osatekijöiden ja kiihtyneen vanhenemisen yhteydet.



Julkaisematon käsikirjoitus



Johtopäätökset

- MBO on yhteydessä kiihtyneeseen biologiseen vanhenemiseen, riippumatta liikunta-aktiivisuudesta, tupakoinnista tai alkoholinkäytöstä.
- DunedinPACE-kelloa käytettäessä tämä yhteys on vahvempi verrattuna GrimAge-kelloon.
- Geneettiset tekijät vaikuttavat merkittävästi MBO:n ja biologisen vanhenemisen väliseen yhteyteen.
- Poikkileikkausasetelman vuoksi emme voi tehdä päätelmiä kausaalisuudesta.
- Lisätutkimusta tarvitaan siitä mitkä elämäntapatekijät saattavat mahdollisesti välittää tai lieventää yhteyttä MBO:n ja biologisen vanhenemisen välillä.
 - Myös liikunnan merkitys MBO:n ja ennenaikaisen vanhenemisen väliseen yhteyteen vaatii lisää tutkimusta.
- MBO:n ja biologisen vanhenemisen yhteyden parempi ymmärrys voisi johtaa toimenpiteisiin, jotka edesauttavat tervettä vanhenemistä.



KIITOS!

Tiina Föhr¹, Arne Hendrix², Anna Kankaanpää¹, Eija K. Laakkonen¹, Urho Kujala¹, Kirsi H. Pietiläinen^{3,4}, Terho Lehtimäki⁵, Mika Kähönen⁶, Olli Raitakari^{7,8,9}, Jaakko Kaprio¹⁰, Miina Ollikainen^{10,11} & Elina Sillanpää^{1,12}

1 Gerontologian tutkimuskeskus (GEREC), Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto

2 Physical Activity, Sport & Health Research Group, Department of Movement Sciences, KU Leuven – University of Leuven, Belgia

3 Lihavuustutkimusyksikkö, Kliinisen ja molekulaarisen aineenvaihdunnan tutkimusohjelma, Lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

4 Painonhallintatalo, Vatsakeskus, Helsingin yliopistollinen sairaala, Helsingin yliopisto

5 Kliinisen kemian laitos, Fimlab laboratorio, ja Sydän- ja verisuonitautien tutkimuskeskus Tampere, Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

6 Kliinisen fysiologian yksikkö, Tampereen yliopistollinen sairaala, ja Sydän- ja verisuonitautien tutkimuskeskus Tampere, Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta, Tampereen yliopisto

7 Väestötutkimuskeskus, Turun yliopisto ja Varsinais-Suomen hyvinvointialue

8 Sydäntutkimuskeskus, Turun yliopisto

9 Kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen yksikkö, Turun yliopistollinen keskussairaala

10 Suomen Molekyylilääketieteen Instituutti (FIMM), Helsingin yliopisto

11 Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva, Helsinki

12 Keski-Suomen hyvinvointialue, Jyväskylä



JUHO VAINION SÄÄTIÖ

