

**KANSANELÄKELAITOS/ Tutkimussopimus Dnro 4/26/2010**

**Loppuraportti 04.08.2014**

**DOSE-RESPONSES TO EXERCISE TRAINING - DR's EXTRA**

**- A Randomized Controlled 4-year Trial on the Effects of Regular Physical Exercise  
and Diet on Endothelial Function, Atherosclerosis, and Cognition**

International Standard Randomised Controlled Trial Number ISRCTN45977199

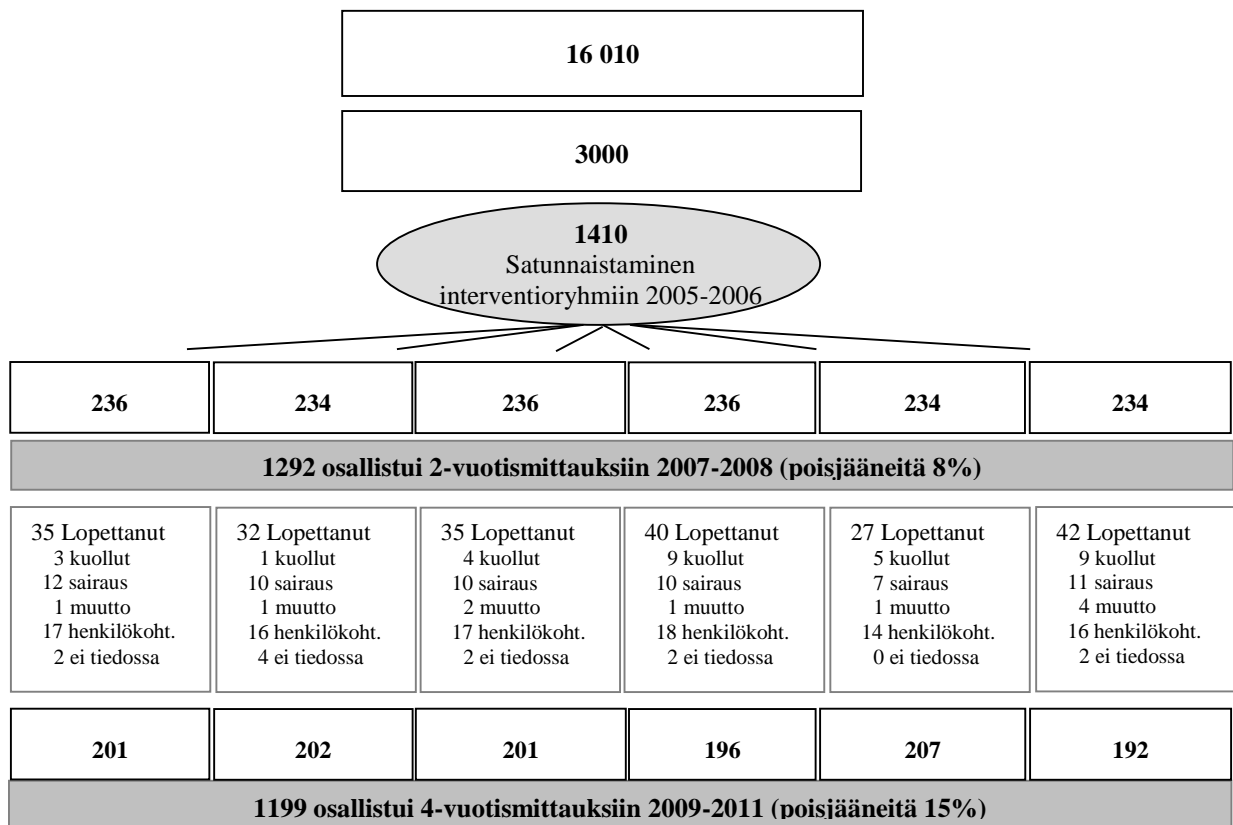
**Tutkimuksen suorittava yksikkö ja vastuhenkilö**

**Terveysliikunnan ja ravinnon tutkimussäätiö/  
Kuopion liikuntalääketieteen tutkimuslaitos  
Haapaniementie 16 70100 Kuopio**

**Rainer Rauramaa, professori  
Puh: + 358 440 375 513  
Fax: + 358 17 288 4488  
E-mail:rainer.rauramaa@uef.fi**

## Tutkimuksen tarkoitus

DR's EXTRA on 4-vuotinen satunnaistettu kontrolloitu interventiotutkimus liikunnan ja ravinnon vaikutuksista endoteelitoimintaan, ateroskleroosiin ja kognitioon. Tutkittavina oli edustava väestöotus kuopiolaisia miehiä ja naisia, jotka otantahetkellä olivat 55-74-vuotiaita. Lähtötason mittauksiin vuosina 2005-2006 osallistuneet 1410 miestä ja naista satunnaistettiin 6 ryhmään: kestävyysliikunta, lihaskuntoharjoittelu, ruokavalio, kestävyysliikunta + ruokavalio, lihaskuntoharjoittelu + ruokavalio tai verrokki. Kahden interventiovuoden jälkeen 1292 tutkittavaa osallistui seurantamittauksiin, ja neljän interventiovuoden jälkeen 1199 osallistui loppumittauksiin. Loppumittaukset päättyivät keväällä 2011 (Kuva 1).



**Kuva 1.** DR's EXTRA -tutkimusjoukon muodostuminen ja tutkimuksen eteneminen.

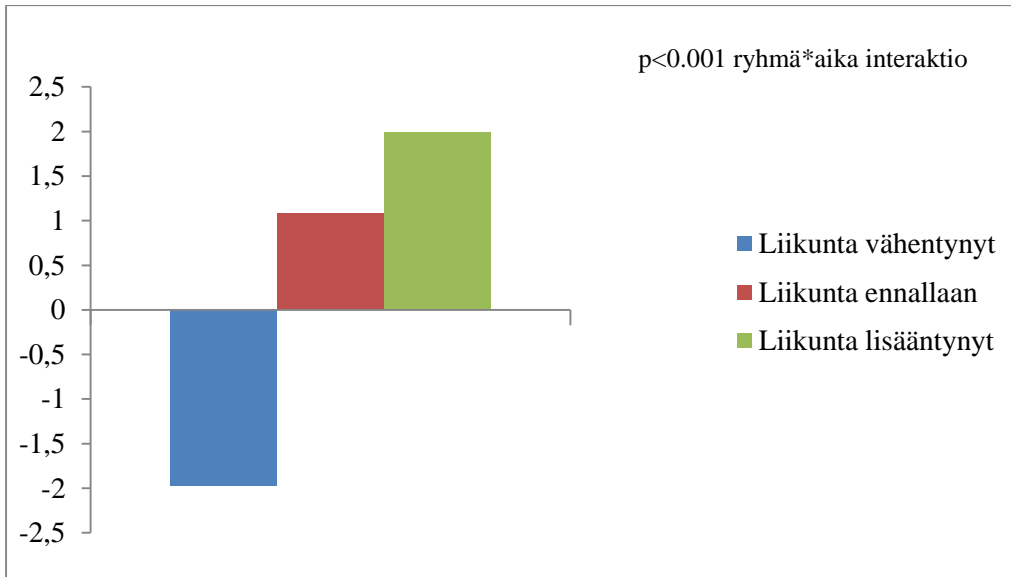
Keskeiset tutkimushypoteesit:

-Säännöllinen aerobinen liikunta tai lihaskuntoharjoittelu, joka lisää energiankulutusta 1000-1500 kcal/wk (4.2-6.3 MJ/wk) pienentää metabolisen oireyhtymän ja tyypin 2 diabeteksen riskiä, hillitsee kroonista matala-asteista tulehdusta, parantaa endoteelitoimintaa, vähentää ateroskleroosin etenemistä, mikä vaikuttaa kognitiivisen heikentymisen kannalta edullisesti - mutta suuremmasta energiankulutuksesta ei ole lisähyötyä terveysvaikutusten kannalta. Myös ruokavalio, jossa on alhainen tyydyttyneen rasvan saanti, runsaasti monitydyttyneitä rasvahappoja, runsaasti kuitua vaikuttaa edullisesti endoteelitoimintaan, ehkäisee ateroskleroosin kehittymistä ja kognition alentumista. Yhdistetty liikunta- ja ravintointerventio on tehokkaampi kuin liikunta- tai ravintointerventio yksinään.

### **Tulokset ja johtopäätökset**

DR's EXTRA -tutkimuksen kolmesta päätetapahtumamuuttujasta on toistaiseksi analysoitu liikunta- ja ravintointervention vaikutuksia kognitiivisiin toimintoihin. Liikuntaintervention osalta lähtötason mittaukset osoittivat, että kuopiolaiset 55-74 -vuotiaat ovat fyysisesti varsin aktiivisia: noin puolella tutkituista fyysinen aktiivisuus oli silloisten suositusten mukaisella tasolla. Tämä tulos ei tue niitä väitteitä, että suomalaisen aikuisväestön fyysinen aktiivisuus olisi vähäistä. DR's EXTRA - tutkimuksen kontrolloidussa, satunnaistetussa interventioasetelmassa ei havaittu koeryhmien ja vertailuryhmän välillä tilastollisesti merkitseviä eroja. Todennäköisin selitys on, että myös vertailuryhmään kuuluvista lähes puolet noudatti liikuntasuosituksia koko intervention ajan, ja vastaavasti ravintosuosituksia seuravasti: kasvikset, vihannekset, marjat 40%, kuitu 39%, kala 58% ja tyydyttynyt rasva 30%. Toisaalta, interventioihin sitoutuminen oli positiivisesti yhteydessä interventioidenn vaikutukseen. Interventiovaihe ajoittui vuosille 2005-2011, siis aikaan, jolloin media suorastaan tulvi liikuntaohjeita ja tietoisuutta liikunnan terveyshyödyistä.

Tärkeitä havaintojamme ovat: 1. yli 65 -vuotialla fyysisen aktiivisuuden säilyttäminen tai lisääminen on yhteydessä parempaan suoritukseen neuropsykologisissa testeissä, joita käytetään Alzheimerin taudin varhaisdiagnostiikassa; 2. kardiorespiratorisen suorituskyvyn positiivinen yhteys muistitoimintoihin sekä 3. kun analysoimme liikuntakäyttäytymisen muutoksia koko aineistossa, siis ottamatta huomioon erilaisia liikunta- ja ravintointerventioryhmiä, havaitsimme kognitiivisten toimintojen heikentyneen niillä, jotka neljän vuoden aikana vähensivät liikuntaansa, kun taas kognitio parani niillä, jotka lisäsivät liikuntaansa (Kuva 2).



**Kuva 2.** Liikunnan muutos ja kognitio 4 vuoden aikana: DR's EXTRA –tutkimus.

DR's EXTRA -tutkimus on mukana suurissa kansainvälisissä konsortioissa, joissa keskitytään geneettisten tekijöiden ja terveystuuttujien yhteyksiin. Endoteelitoimintaa ja perifeeristä ateroskleroosia koskevat ultraäänimittaukset ovat edelleen analyysivaiheessa ja niiden raportointiin päästäneen ensi vuoden aikana. Hankkeen raportointi tulee jatkumaan useita vuosia. DR's EXTRA aineistosta on tähän päivään mennessä ilmestynyt 23 tieteellistä artikkelia kansainvälisissä julkaisusarjoissa. Kolmen jo hyväksytyt väitöskirjan lisäksi on tällä hetkellä työn alla kolme väitöskirjaa, joiden arvioidaan valmistuvan vv. 2014-2015.

DR's EXTRA -tutkimuksen liikuntaa ja kognitiivista suorituskykyä koskeva osio on parhaan tietämyksemme mukaan suurin maailmassa tähän mennessä toteutettu elintapainterventiotutkimus. On tärkeää huomata, että tutkittavamme olivat satunnaisotos väestöstä. Emme siis valikoineet tutkittaviksi esimerkiksi kognition suhteen heikosti selviytyviä. Mikäli näin olisi tehty interventioryhmien ja verrokkien välillä olisi mitä todennäköisimmin havaittu tilastollisesti merkitsevät erot. Primaarianalyysit tehtiin ns. intention-to-treat -periaatteella, toisin sanoen riippumatta siitä kuinka hyvin tutkittavat noudattivat saamiensa interventio-ohjeita, heidän tuloksensa käsiteltiin alkuperäisen satunnaistamisryhmän mukaisesti. Tulevia tutkimuksia varten katsoimme kuitenkin hyödylliseksi tehdä myös sekundaarianalyysseja.

DR's EXTRA tuloksia ja kokemuksia tullaan hyödyntämään seuraavassa kontrolloidussa liikuntainterventiotutkimuksemme, jossa tutkimusjoukko muodostuu koronaaripotilaista. DR's EXTRA tuloksia voidaan ja tulee hyödyntää terveydenhuollossa muistitoimintojen heikentymisen ehkäisyssä. Kuten tuloksemme (Kuva 2c) osoittavat, elintapamuutosten osalta oikeastaan milloinkaan ei ole liian myöhäistä.

Tutkimuksen suorittaja haluaa esittää parhaat kiitoksensa saamastaan tuesta, joka on merkittävästi edistänyt tutkimuksen loppuun saattamista.

## **Julkaisut DR's EXTRA -aineistosta 23.5.2014 mennessä**

1. *Rauramaa R et al.* Physical exercise, diet and cognition: The four-year randomized controlled DR's EXTRA Study. (Manuscript, pending review)
2. *Männikkö R et al.* The Nurdic diet and cognition- the DR's EXTRA Study. (Manuscript)
3. *Hakola L et al.* Predictors of increased exercise among aging men and women in a 4-year randomized 1 controlled trial: The DR's EXTRA Study. (Manuscript)
4. *Hakola L et al.* Correlates of Low Physical Activity Levels in Aging Men and Women: The DR's EXTRA Study (ISRCTN45977199). *Journal of Physical Activity and Health* (in press).
5. *Viitasalo A et al.* Validation of metabolic syndrome score by confirmatory factor analysis in children and adults and prediction of cardiometabolic outcomes in adults. *Diabetologia* 2014, 57, 940.
6. *Heikkilä H et al.* Combined low-saturated fat intake and high fitness may counterbalance diabetogenic effects of obesity: the DR's EXTRA Study. *European Journal of Clinical Nutrition* (2013) 67, 1000; doi:10.1038/ejcn.2013.138
7. *Heikkilä H et al.* Dietary associations with prediabetic states—The DR's EXTRA Study (ISRCTN45977199). *European Journal of Clinical Nutrition* (2012) 66, 819; doi:10.1038/ejcn.2012.23.
8. *Kuvaja-Köllner V et al.* The impact of opportunity cost of physical exercise on health outcomes by older adults – The DR's EXTRA Study. *Eur J Health Econ* 2013;14:471. doi: 10.1007/s10198-012-0390-y.
9. *Savonen K et al.* The current standard measure of cardiorespiratory fitness introduces confounding by body mass: The DR's EXTRA study. *International Journal of Obesity* (2012) 36, 1135. doi:10.1038/ijo.2011.212
10. *Kouki R et al.* The consumption of vegetables, berries and fish is associated with decreased risk of metabolic syndrome – the DR's EXTRA study. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:368.
11. *Kouki R et al.* Diet, fitness and metabolic syndrome in the elderly: cross-sectional analyses of the DR's EXTRA study. *Nutr Metab Card Dis* (2010) doi:10.1016/j.numrcd.2010.10.008.
12. *Komulainen P et al.* Exercise, Fitness and Cognition - A Randomised Controlled Trial in Older Individuals: the DR's EXTRA study. *Eur Geriatr Med* 2010;1:266.
13. *Hassinen M et al.* Cardiorespiratory fitness and metabolic syndrome in older men and women: the DR's EXTRA study. *Diabetes care* 2010;33:1655.
14. *Länsimies-Antikainen H et al.* Is informed consent related to success in diet and exercise intervention as evaluated at 12 months? DR's EXTRA study. *BMC Med Ethics* 2010;11:9.
15. *Hakola L et al.* Cardiorespiratory fitness in ageing men and women – the DR's EXTRA study. *Scand J Med Sci Sports* 2010, doi:10.1111/j.1600-0838.2010.01127.x.
16. *Länsimies-Antikainen H et al.* Evaluation of informed consent in health research: a questionnaire survey. *Scand J Caring Sci* 2010;24:56.

17. *Länsimies-Antikainen H et al.* Evaluation of participant comprehension of information received in an exercise and diet intervention trial: DR's EXTRA study. *Gerontology* 2010;56:291.
18. *Komulainen P et al.* BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA study. *Neurobiology of Learning and Memory* 2008;90:596.
19. *Hassinen M et al.* Cardiorespiratory fitness as a feature of metabolic syndrome in older men and women. *Diabetes Care* 2008;31:1242.

Konsortiojulkaisut, joissa DR's EXTRA -aineisto on mukana:

20. *Wu T. .. Komulainen P ... Rauramaa R et al.* Trans-Ethnic Fine-Mapping of Lipid Loci Identifies Population-Specific Signals and Allelic Heterogeneity That Increases the Trait Variance Explained. *PLoS Genet.* 2013 Mar;9(3).
21. *Bernt SI...Rauramaa R ...et al.* Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nat Genet.* 2013 May;45(5):501-12.
22. *Global Lipids Genetics Consortium, Willer CJ, ...Komulainen P...Rauramaa R... et al.* Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet* 2013; Nov;45(11):1274-83.
23. *Do R, Willer CJ, Schmidt EM, ...Komulainen P... Rauramaa R...et al.* Common variants associated with plasma triglycerides and risk for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2013 Nov;45(11):1345-52.
24. *Randall JC...Rauramaa R...et al.* Sex-stratified Genome-wide Association Studies Including 270,000 Individuals Show Sexual Dimorphism in Genetic Loci for Anthropometric Traits. *PLoS Genet.* 2013 Jun;9(6).
25. *Scott RA...Rauramaa R...et al.* Large-scale association analyses identify new loci influencing glycemic traits and provide insight into the underlying biological pathways. *Nat Genet.* 2012 Sep;44(9):991-1005.
26. *Morris AP...Rauramaa R...et al.* Large-scale association analysis provides insights into the genetic architecture and pathophysiology of type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012 Sep;44(9):981-90.
27. *Sanna S...Rauramaa R...et al.* Fine mapping of five Loci associated with low-density lipoprotein cholesterol detects variants that double the explained heritability. *PLoS Genet.* 2011 Jul;7(7).