

Loppuraportti

Kansaneläkelaitoksen tutkimusrahoitus DNRO: 39/26/2016

Tausta

Ikääntyneiden määrä Suomessa ja maailmalla kasvaa tällä hetkellä voimakkaasti, ja samalla kasvaa muistisairauksien merkitys ikääntyvän väestön toimintakykyä alentavana tekijänä. Muistisairautta sairastavien määrä on maailmanlaajuisesti jo lähes 50 miljoonaa, ja määrän on arvioitu lähes kaksinkertaistuvan 20 vuoden välein. Väestötutkimukset osoittavat, että muistisairauksien ja Alzheimerin taudin (AT) taustalla ovat merkittävästi samat riskitekijät kuin verenkiertoelinsairauksien taustalla. Riskitekijätutkimusten pohjalta on arvioitu, että noin kolmannes muistisairauksista olisi ehkäistävissä vaikuttamalla taustalla oleviin muokattavissa oleviin riskitekijöihin (mm. kognitiivisen aktiivisuuden vähäisyys tai vähäinen koulutus, tupakointi, diabetes, masennus, fyysisen aktiivisuuden puute, keski-ikä kohonnut verenpaine ja lihavuus). *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability* (FINGER) osoitti ensimmäisenä maailmassa, että monimuotoisella elintapainterventiolla voidaan ehkäistä muistitoimintojen heikentymistä kahden vuoden aikana (Ngandu ym., Lancet 2015). Tässä hankkeessa tutkittiin FINGER-intervention pitkäaikaisia vaikutuksia 7 vuoden seurantajakson jälkeen.

Hankkeen kuvaus

FINGER on satunnaistettu, kontrolloitu monikeskustutkimus, johon osallistui 1260 iäkästä tutkittavaa (60–77 vuotta tutkimuksen alussa). Tutkimuksessa toteutettiin intensiivinen 2-vuotinen interventiojakso sisältäen ravitsemusneuvontaa, liikuntaharjoittelua, kognitiivista harjoittelua ja sosiaalisten aktiviteettien lisäämistä sekä verenkiertosairauksien riskitekijöiden tehostettua hallintaa. Aktiivinen interventiojakso toteutui vuosina 2009–2013 kuudella alueella Suomessa (Helsingin, Kuopion, Oulun, Seinäjoen, Turun ja Vantaan seutu). FINGER-tutkimus on ensimmäinen laaja interventiotutkimus, jonka tulokset osoittivat, että monimuotoisella elintapainterventiolla voidaan ehkäistä muistitoimintojen heikentymistä.

Tutkimuksen seurantakäynnit toteutettiin ensimmäisen kerran vuosien 2015–2016 aikana, ja toisen kerran vuosien 2017–2019 aikana. Näin kerättiin tietoa toteutetun intervention pitkäaikaisvaikutuksista ja tutkittiin sen vaikutuksia päätetapahtumille, joiden ilmaantumiseen kuuluu pitempi aika, kuten muistisairaudet, sydän- ja verenkiertoelimestön sairaudet, kuolleisuus, toimintakyvyn heikentyminen, terveyspalvelujen käyttö ja lääkitysten tarve.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää voidaanko monimuotoisella elintapainterventiolla i) Vähentää muistisairauksien ilmaantumista riskihenkilöillä ii) Vähentää toiminnallisia rajoitteita, liikkumisen vaikeuksia ja kaatumisia sekä lisätä elämänlaatua, iii) Saada aikaan pysyviä elintapamuutoksia, ja iv) Vähentää hoidon ja lääkityksen tarvetta. Lisäksi tutkittiin v) onko mahdollista tunnistaa henkilöitä/ryhmiä, jotka erityisesti hyötyvät interventiosta, ja joihin ennaltaehkäisevät toimenpiteet kannattaa jatkossa suunnata sekä vi) toteutetun intervention kustannusvaikuttavuutta.

Tutkimuksen tiedonkeruu

Tähän hankkeeseen liittyvä tutkimuksen 7-vuotisseuranta toteutettiin syyskuun 2017 ja maaliskuun 2019 välillä. Päivitetyn otostiedon mukaisesti tutkimuksen seurantakäynnille kutsuttiin 995 tutkittavaa, jotka kuuluvat alkuperäiseen tutkimusjoukkoon (n=1260), ja eivät ole kuolleet tai muusta syystä keskeyttäneet tutkimusta. Tutkimushoitajan vastaanotolle tai kotikäynnille (sisältäen neuropsykologisen CERAD-testin) osallistui 785 tutkittavaa ja laaja neuropsykologinen testi toteutettiin 704 tutkittavalle. Lääkäri tutkimus tehtiin tarpeen vaatiessa näiden käyntien tulosten perusteella, ja lääkärin käynnille osallistui 347 tutkittavaa. Puhelimitse tehtävän suppeamman haastattelun teki 58 tutkittavaa, jotka eivät muuten enää pystyneet osallistumaan tutkimuskäynneille. Toimintakykymittaukseen osallistui 670 tutkittavaa. Jollekin 7 vuoden seurantakäynnille osallistui 844 tutkittavaa (84 % kutsutuista).

Tutkimuskäyntien jälkeen tutkimuksen muistiraati arvioi tutkittavien tulokset ja tarvittaessa tutkittavat ohjattiin tarkempiin muistisairaus selvittelyihin, joiden tulokset saadaan tutkimuksen käyttöön myöhemmin. Muistisairauksien diagnostiikan osalta tiedonkeruu valmistuu vuoden 2019 loppuun mennessä. Tutkimuksen keskeyttäneiden osalta hyödynnetään myös rekisteritietoja. 7 vuoden seurannan kognitiivisten päätapahtumien osalta analyysit valmistuvat vuoden 2019 aikana. Tutkittavien seurantakäyntejä suunnitellaan edelleen jatkettavaksi.

Rahoituksen käyttö

FINGER-tutkimus on saanut seurantakäyntien toteuttamiseksi rahoitusta useista lähteistä, mm. Suomen Akatemia, Opetus- ja kulttuuriministeriön liikuntatieteellinen tutkimusrahoitus, Alzheimer's Research and Prevention Foundation, Suomen Kulttuurirahaston Etelä-Pohjanmaan maakuntarahasto, Juho Vainion säätiö, Yrjö Jahnssonin säätiö ja MetLife –palkinto. Kelan rahoitusosuus, yht. 148 400 Euroa, käytettiin suunnitelman mukaisesti kattamaan 7 vuoden tiedonkeruun kustannuksia. Suurin menoerä oli palkkakustannukset, joilla katettiin mm. tutkimushoitajien, psykologien, lääkärin ja fysioterapeutin sekä tutkimusassistenttien (tallennustyö) palkkakuluja.

Alustavat tulokset ja niiden hyödyntäminen

Tutkimusaineistoa on toistaiseksi analysoitu 2 vuoden interventiojakson osalta ja 7-vuotisseurannan tietojen käsittely on meneillään. Uusimmat tulokset osoittavat, että interventiojakson aikana interventioryhmässä liikkumiskyky parani ja uusia toimintakyvyn rajoitteita kehittyi vähemmän kuin kontrolliryhmässä (Kulmala ym, J Am Ger Soc 2019). Myös nämä mittaukset on toistettu 7-vuotisseurannassa ja tullaan analysoimaan uudesta aineistosta. Uusien kroonisten sairauksien ilmaantuvuus oli interventioryhmässä vähäisempää kuin kontrolliryhmässä (Marengoni ym, J Am Med Dir Assoc 2017), ja interventioryhmässä ruokavalio parani tutkimuksen aikana (Lehtisalo ym, Br J Nutr 2017). Lisäksi olemme osoittaneet että henkilöillä jotka saavuttivat ruokavalion muutoksia, myös kognitio erityisesti toiminnanohjauksen osalta parani (Lehtisalo ym, Alzheimers Dement 2019). Tutkimuksessa on myös havaittu, että intervention hyöty kognitiolle ei riipu tutkittavan taustatekijöistä (ml. ikä, sukupuoli, koulutustaso, vaskulaariset riskitekijät) (Rosenberg ym, Alzheimer Dement 2017). Alzheimerin taudin geneettistä riskitekijää ApoE4:ää kantavat henkilöt hyötyivät erityisesti interventiosta (Solomon ym, JAMA Neurology 2018). Kustannusvaikuttavuuteen liittyvät analyysien osalta käsikirjoitus on viimeistelyvaiheessa. Alustavien analyysien perusteella interventioon osallistuvilla myös terveyspalvelujen käyttö saattaa olla vähäisempää.

FINGER-tutkimus on saanut merkittävää kansainvälistä huomiota ja useita FINGER-tutkimuksen malliin perustuvia tutkimushankkeita on käynnistymässä/suunnitellaan eri puolilla maailmaa (www.alz.org/wwfingers). FINGER-tutkimuksesta on julkaistu tähän mennessä noin 20 tieteellistä julkaisua ja kymmeniä konferenssiabstrakteja. Yksi väitöskirja jossa hyödynnetään FINGER-tutkimuksen aineistoa on valmistunut ja 15 on valmisteilla. FINGER-tutkimuksesta on myös julkaistu toimintamalli, jonka tavoitteena on viedä muistisairauksien ehkäisy tehokkaammin osaksi perusterveydenhuoltoa (<http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2018092136291>; Kivipelto ym. Lääkärilehti 2019).

Julkaisuluettelo

Alkuperäistutkimukset:

1. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lindström J, Mangialasche F, Paajanen T, Pajala S, Peltonen M, Rauramaa R, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jun 6;385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
2. Kulmala J, Ngandu T, Pajala S, Lehtisalo J, Levälahti E, Antikainen R, Laatikainen T, Oksa H, Peltonen M, Rauramaa R, Soininen H, Strandberg T, Tuomilehto J, Kivipelto M. Leisure-time and Occupational Physical Activity in Early and Late Adulthood in Relation to Later Life Physical Functioning. *Journal of Physical Activity and Health* 2016 Oct;13(10):1079-1087.
3. Pentikäinen H, Ngandu T, Liu Y, Savonen K, Komulainen P, Hallikainen M, Kivipelto M, Rauramaa R, Soininen H; FINGER Study Group. Cardiorespiratory fitness and brain volumes in men and women in the FINGER study. *Age Ageing*. 2017 Mar 1;46(2):310-313.
4. Strandberg TE, Levälahti E, Ngandu T, Solomon A, M Kivipelto for FINGER Study Group*. Health-Related Quality of Life in a Multidomain Intervention Trial to Prevent Cognitive Decline (FINGER). *Eur Ger Med* 2017;8:164–167.
5. Lehtisalo J, Ngandu T, Valve P, Antikainen R, Laatikainen T, Strandberg T, Soininen H, Tuomilehto J, Kivipelto M, Lindström J. Nutrient intake and dietary changes during a 2-year multi-domain lifestyle intervention among older adults: secondary analysis of the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2017;118(4):291-302
6. Solomon A, Turunen H, Ngandu T, Peltonen M, Levälahti E, Helisalmi S, Antikainen R, Bäckman L, Hänninen T, Jula A, Laatikainen T, Lehtisalo J, Lindström J, Paajanen T, Pajala S, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Effect of the Apolipoprotein E Genotype on Cognitive Change During a Multidomain Lifestyle Intervention: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018 Apr 1;75(4):462-470
7. Marengoni A, Rizzuto D, Fratiglioni L, Antikainen R, Laatikainen T, Lehtisalo J, Peltonen M, Soininen H, Strandberg T, Tuomilehto J, Kivipelto M, Ngandu T. The effect of a 2-year intervention consisting of diet, physical exercise, cognitive training, and monitoring of vascular risk on chronic morbidity—the FINGER randomised controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2018 Apr;19(4):355-360.e1.

8. Rosenberg A, Ngandu T, Rusanen M, Antikainen R, Bäckman L, Havulinna S, Hänninen T, Laatikainen T, Lehtisalo J, Levälahti E, Lindström J, Paajanen T, Peltonen M, Soininen H, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain lifestyle intervention benefits a large elderly population at risk for cognitive decline and dementia regardless of baseline characteristics: the FINGER trial. *Alzheimers Dement*. 2018 Mar;14(3):263-270.
9. Kemppainen N, Johansson J, Teuvo J, Parkkola R, Joutsa J, Ngandu T, Solomon A, Stephen R, Liu Y, Hänninen T, Paajanen T, Laatikainen T, Soininen H, Jula A, Rokka J, Rissanen E, Vahlberg T, Peltoniemi J, Kivipelto M, Rinne JO. Brain Amyloid Load and Its Associations with Cognition and Vascular Risk Factors in FINGER Study. *Neurology*. 2018 Jan 16;90(3):e206-e213.
10. Vaskivuo L, Hokkanen L, Hänninen T, Antikainen R, Bäckman L, Laatikainen T, Paajanen T, Stigsdotter-Neely A, Strandberg T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M, Ngandu T. Associations between Prospective and Retrospective Subjective Memory Complaints and Neuropsychological Performance in Older Adults: The Finger Study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2018 Sep 4:1-11. doi: 10.1017/S135561771800053X
11. Lehtisalo J, Levälahti E, Lindström J, Hänninen T, Paajanen T, Peltonen M, Antikainen R, Laatikainen T, Strandberg T, Soininen H, Tuomilehto J, Kivipelto M, Ngandu T. Dietary changes and cognition over 2 years within a multi-domain intervention trial – the Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER) *Alzheimers Dement*. 2019 Mar;15(3):410-417. doi: 10.1016/j.jalz.2018.10.001.
12. Martikainen IK, Kemppainen N, Johansson J, Teuvo J, Helin S, Liu Y, Helisalme S, Soininen H, Parkkola R, Ngandu T, Kivipelto M, Rinne JO. Brain β -Amyloid and Atrophy in Individuals at Increased Risk of Cognitive Decline. *Am J Neuroradiology*, 2019 Jan;40(1):80-85.
13. Kulmala J, Ngandu T, Havulinna S, Levälahti E, Lehtisalo J, Solomon A, Antikainen R, Laatikainen T, Pippola P, Peltonen M, Rauramaa R, Soininen H, Strandberg T, Tuomilehto J, Kivipelto M. The effect of multidomain lifestyle intervention on daily functioning in older people. *J Am Ger Soc* 2019 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/jgs.15837.
14. Pentikäinen H, Savonen K, Ngandu T, Solomon A, Komulainen P, Paajanen T, Antikainen R, Kivipelto M, Soininen H, Rauramaa R. Cardiorespiratory fitness and cognition – longitudinal associations in the FINGER study. *J Alzheimer Dis*, 2019;68(3):961-968.

Katsausartikkelit:

15. Kivipelto M, Ngandu T. From Heart Health to Brain Health: Legacy of the North Karelia Project for Dementia Research. *Global Heart*, 2016;11:235-242.
16. Kulmala J, Ngandu T, Kivipelto M. Prevention matters – time for global action and effective implementation. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(s1):S191-S198.
17. Kivipelto M, Mangialasche F, Ngandu T. Lifestyle interventions to prevent cognitive impairment, dementia and Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2018 Oct 5. doi: 10.1038/s41582-018-0070-3.

18. Ngandu T, Kivipelto M. Monimuotoiset elintapainterventiot muistisairausedepidemian ehkäisyssä (Multidomain lifestyle interventions in the prevention of memory disorder epidemic, in Finnish). *Duodecim* 2018;134:2547–53.

Ammattilaisille suunnatut julkaisut:

19. Kivipelto M, Kulmala J, Lehtisalo J, Solomon A, Lindström J, Rauramaa R, Peltonen M, Laatikainen T, Havulinna S, Soininen H, Tuomilehto J, Hänninen T, Pajananen T, Antikainen R, Strandberg T, Ngandu T. FINGER-toimintamalli: Ikääntyneiden kognitiivisen toimintakyvyn tukeminen monimuotoisella elintapaohjelmalla. *Lääkärilehti (Finnish Medical Journal)* 2019;74:183-186.
20. Kivipelto M, Ngandu T, Kulmala J. FINGER-toimintamalli ikääntyvien muisti- ja ajattelutoimintojen tukemiseksi. *Tiedä ja Toimi –kortti* 2018-09. THL 2018. <http://urn.fi/URN:NBN:fi-fe2018092136291>

Väitöskirjat:

Lehtisalo, J. Diet, diabetes, and prevention of cognitive decline: Focus on lifestyle intervention. Helsingin yliopisto 2018. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-951-51-4621-2>.