

Tehokkaan elämäntapaohjausmenetelmän vaikutukset perusterveydenhuollon potilaiden sydän- ja verisuonisairauksien riskiin

Markku J. Savolainen, LKT, sisätautiopin professori

Tuire Salonurmi, FT, dosentti

Oulun yliopisto, kliinisen lääketieteen laitos / sisätaudit

Internet-sivut: <http://prevmetsyn oulu.fi/> ,

<http://www oulu.fi/biocenter/groups/savolainen-herzig-jarvelin>

1. TUTKIMUKSEN TAUSTA

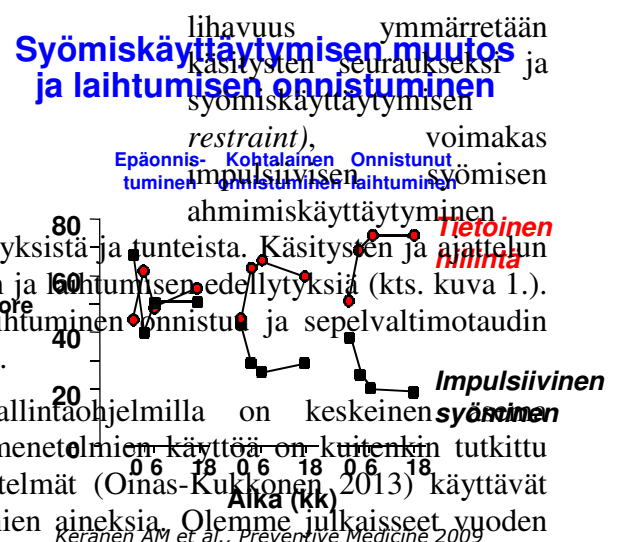
Metabolinen oireyhtymä on sydän- ja verisuonisairauksien riskikertymä: keskivartalolihavuus, plasman matala HDL-kolesteroli-, korkea triglyseriditaso, hyperglykemia ja kohonnut verenpaine.

Laihtuminen vaikuttaa edullisesti terveyteen, minkä vuoksi monet pyrkivät laihtuttamaan, mutta menetelmästä riippumatta aikaisempi ylipaino palaa takaisin 4-5 vuoden aikana. Sen vuoksi tarvitaan uusia elämäntapojen ohjausmenetelmiä, joiden avulla painonpudotus olisi pysyvä. Lihavuuteen liittyy monia fysiologisia, psykologisia, sosiaalisia ja muita ympäristötekijöitä. Monilla ylipainoisilla ja lihavilla on masennusoireita ja muita psykologisia tekijöitä, jotka estävät laihtumisen onnistumista.

Kognitiivisessa käyttäytymisterapiassa dysfunktionaalisten ajatusten ja vääristyneiden tavoite on kognition muutos. Siksi virheiden (tietoisesta hillinnän puute (*cognitive* tunnesyöminen (*emotional eating*), (*uncontrolled eating*) yleisyys sekä (*binge eating*)) ajatellaan johtuvan henkilön omista käsityksistä ja tunteista. Käsitysten ja ajattelun muutokset ovatkin pitkäjänteisten käyttäytymismuutosten ja laihtumisen edellytyksiä (kts. kuva 1.). Vain syömiskäyttäytymisen muutoksien tapahduttua laihtuminen onnistuu ja sepelvaltimotaudin riskitekijät (dyslipidemia, verensokeritaso ym.) paranevat.

Internetissä tarjotuilla painonpudotus- ja painonhallintaohjelmilla on keskeinen rooli terveyskäyttäytymisen muutoksiin pyrittäessä. Näiden menetelmien käyttöä on kuitenkin tutkittu vielä varsin vähän. Oulun yliopistossa kehitetyt järjestelmät (Oinas-Kukkonen, 2013) käyttävät monia erilaisia vakuuttavien (suostuttelevien) menetelmien aineksia. Olemme julkaisseet vuoden 2018 aikana kognitiiviseen käyttäytymisterapiaan ja suostuttelevaan menetelmään perustuvan laajan tutkimuksen saavan aikaan merkittävän 5-6 % laihtumisen sekä suotuisia muutoksia mm. veren glukoosi- ja kolesteroliarvoissa (Teeriniemi ym.).

Painonpudotus ja laihtuminen vaikuttavat monilla tavoilla elimistön toimintaan ja aineenvaihduntaan. Sytokiinit ovat monien solujen ja kudosten tuottamia molekyylejä, jotka vaikuttavat mm. tulehdusreaktioihin ja joko pro- tai anti-inflammatorisesti myös sydän- ja verisuonisairauksien syntyyn ja kehittymiseen. Rasvakudos tuottaa omia spesifisiä sytokiineja, adipokiineja. Painon muutokset vaikuttavat henkilön adipokiiniprofiiliin. Terveellinen ruokavalio, myös ilman laihtumista, parantaa sytokiiniprofiilia (Lasselin ym. 2013).



Sytokiinien lisäksi mikroRNA-molekyylit (miRNAt) ovat osoittautuneet kardiometabolisen oireyhtymän, lihavuuden ja painonpudotuksen markkereiksi. Tähän päivään mennessä tunnetaan jo yli 1000 mikroRNA:ta ja kukin miRNA voi vähentää satojen geenien ilmentymistä.

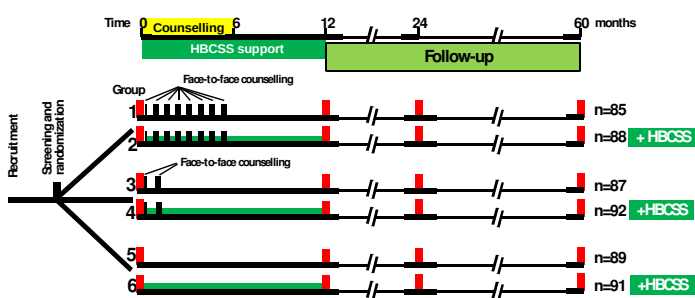
MikroRNA:t ovat fysiologisia säätelytekijöitä, mutta ne voivat olla keskeisiä myös sairauksien synnyssä, kuten rasvasoluista löydetty metabolista syndroomaa säätelevä miR-204-5p, joka osallistuu kehon rasvan määrän ja insuliiniresistenssin säätelyyn rasvakudoksessa inhiboimalla keskeistä rasvahappo-oksidaation entsyymiä. miRNA:n muutoksia painonpudotuksen yhteydessä on tutkittu, mutta niissä on verrattu lihavuusleikattujen ja ylipainoisten kontrollihenkilöiden rasvakudoksista eristettyjä miRNA-profiileja (mm. Ortega et al. 2015). MikroRNA-molekyyleistä suurin osa on verenkierrossa HDL-lipoproteiineissa (Vickers ym. 2011). Verenkierron ekstrasellulaariset miRNA:t saattavat siten olla elimistön aineenvaihdunnan homeostaasin sekä sairaustilojen biomarkkereita (Rottiers & Näär 2012).

Aikaisemmat tutkimukset ja niiden tulokset

PrevMetSyn-tutkimukseen rekrytoitiin vuosina 2013-2014 Väestörekisterikeskuksesta **532 oululaista (20-60 vuotta), joilla oli ylipainoa tai lihavuutta** (painoindeksi 27-35 kg/m²) ja vähintään yksi metabolisen oireyhtymän (MetSyn) vaaratekijä. Sisäänottokriteereihin kuului myös kyky käyttää tietotekniikkaa (email ja internet). Poissulkukriteereinä olivat hoitamattomat kilpirauhassairaudet, poikkeavat munuais- tai maksa-arvot sekä laihtumisen tai liikunnan lisäämisen vasta-aiheet (esim. raskaus).

Koehenkilöt randomoitiin kaksivaiheisesti. Ensi vaiheessa, tutkimukseen hyväksytyt henkilöt randomoitiin joko henkilökohtaiseen ryhmäohjaukseen (ryhmiin 1, 2, 3 tai 4) tai kontrolliryhmiin 5 tai 6 (kts. alla oleva kuva).

Study design of the PrevMetSyn trial

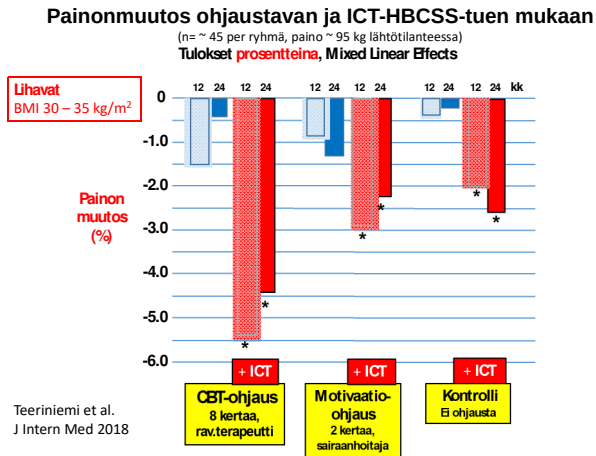


Tämän jälkeen koehenkilöt randomoitiin vielä internet-pohjaisen ICT-ohjelman käyttöön (vakuuttavaan/suostuttelevaan teknologiaan perustuvaan "ONNIKKA"-ohjelmaan). Täten tutkimusryhmiä oli yhteensä kuusi: 1) Intensiivisen ohjauksen ryhmä, 2) Intensiivisen ohjauksen ryhmä, joka sai myös ONNIKKA-ohjausta, 3) Lyhytohjausryhmä, 4) Lyhytohjausryhmä, joka sai myös ONNIKKA-ohjausta, 5) Kontrolliryhmä (ei mitään interventiota) ja 6) pelkkä ONNIKKA-ohjaus.

PrevMetSyn-tutkimuksen tulokset:

Elämäntapaohjausta on annettu edellä kuvatuilla tavoilla ryhmäohjauksena sekä internet-pohjaisen ohjelman avulla vuosina 2013-2014. Rekrytointi ja ryhmäohjaukset ovat päättyneet, samoin internet-pohjainen suostutteleviin menetelmiin perustuva ohjaus. Tutkittavat ovat käyneet kahden ensimmäisen vuoden seurantakäynnit. Viiden vuoden seurantakäynnit alkoivat vuoden 2018 kesällä ja jatkuvat elo-syyskuulle 2019. **Nyt haettava rahoitus mahdollistaisi kyseisten käyntien näytteiden analyysit sekä uuden interventiotutkimuksen aloittamisen terveyskeskuspotilailla.**

Oheisessa kuvassa on esitetty lihaviin tutkimushenkilöiden tulokset (BMI 30-35). Kehittämämme nettipohjainen ohjelma "ONNIKKA" sai aikaan lähes 6 % laihtumisen yhdessä kognitiiviseen



käyttäytymisterapiaan perustuvan ryhmäohjauksen kanssa. Tutkittavat henkilöt pysyivät hyvin mukana: 1 vuoden kontrollissa kävi 80 % ja 2 vuoden kontrollissa 70 % tutkimuksen aloittaneista. Laajan (n=532), pitkäkestoisen (2 vuotta) vapaaehtoisilla, suhteellisen terveillä ylipainoisilla tai lihavilla (BMI 27-35) henkilöillä toteutetun tutkimuksemme hyvät tulokset implementoidaan nyt laajaan käyttöön todellisilla potilailla.

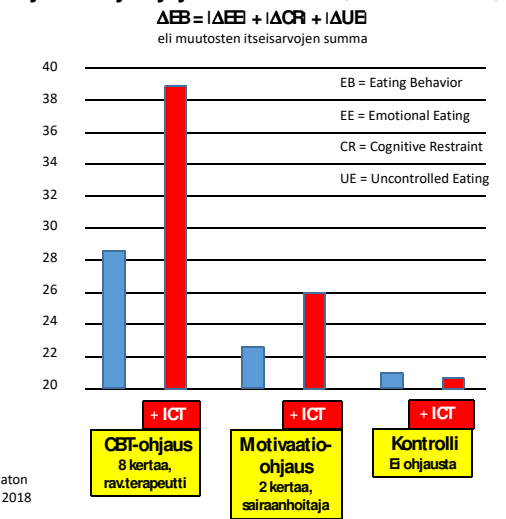
Merkittävimmät tulokset ovat: 1.) It-pohjainen, ja persuasive design -perustaan sekä kognitiiviseen psykoterapiaan perustuva ONNIKKA-ohjelma

parantaa merkittävästi laihtumistulosta 2.) ONNIKKA parantaa laihtumistulosta riippumatta siihen liittyvästä face-to-face -ohjauksesta (sekä myös ilman ryhmäohjaustukea). 3. ONNIKKA-ohjelmalla saatu tulos säilyi vielä kahden vuoden kohdalla (huom! 1 ja 2 vuoden välillä tutkittavat eivät saaneet mitään ohjausta). 4.) ONNIKKA auttaa 2,5 kg:n laihtumiseen myös ilman ryhmäohjaustukea (tämä saattaa mahdollistaa ONNIKKA-ohjelman kustannustehokkaan hyödyntämisen laajoille väestöryhmille).

PrevMetSyn-tutkimuksesta on julkaistu ONNIKKA-ohjelmiston osalta jo kaksi ohjelmiston rakennetta, yksi käytettävyyttä ja yksi veren lipidejä, keramideja, koskeva artikkeli, sekä interventiota kuvaava pääartikkeli. Lisäksi useita käsikirjoituksia on tälläkin hetkellä vertaisarvioitavana. Samoin valmiina on terveystiedon lukutaitoa (Health Information Literacy, HIL) koskevia artikkeleita ja käsikirjoituksia PrevMetSyn-aineistosta. Interventiota ja sen tuloksia on esitelty myös useissa eri tieteenalojen kokouksissa sekä abstraktien että postereiden muodossa.

TtM Jutta Kauttio on tehnyt gradun masennuksen, metabolisen oireyhtymän ja syömiskäyttäytymisen yhteyksistä PrevMetSyn-aineistossa. Nyt tehtyjen, alustavien analyysien perusteella syömiskäyttäytyminen muuttuu eniten ryhmässä, joka sai ravitsemusterapeutin antaman syömiskäyttäytymisen muutokseen tähtäävän ryhmäohjauksen lisäksi Onnikan käyttöoikeuden (kts. oheinen kuva). Siinä ryhmässä havaittiin myös suurin laihtuminen, joka pysyi vielä toisen vuoden seurannan aikana.

Syömiskäyttäytymisen muutos (baseline – 2 vuotta)



Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena on selvittää syömiskäyttäytymisen muutokseen tähtäävän kognitiivisen käyttäytymisterapian teoriaan perustuvan ryhmäohjausmenetelmän ja internet-pohjaisen yksilöohjauksen sekä näiden yhdistelmän vaikutusta metabolisen oireyhtymän kehittymiseen ja paranemiseen sepelvaltimotaudin riskitekijöihin suuren riskin potilailla.

Nyt haettavan apurahan avulla tehtävällä tutkimuksella laajennetaan kohderyhmää sepelvaltimotaudin suhteen suuressa vaarassa olevien potilaisiin, joiden BMI on 30-40 kg/m². Terveyskeskusten potilaiden hoitomyöntyvyys voi olla erilainen kuin vapaaehtoisilla sekä ohjelman käytön että elämäntapamuutosten suhteen, minkä vuoksi tätä merkittävää kohderyhmää täytyy tutkia.

2. HYPOTEEESIT

- 1. Uusi kognitiivisen käyttäytymisterapian teoriaan perustuva ohjausmenetelmä yhdessä internet-pohjaisen tuen ("ONNIKKA") kanssa parantaa syömiskäyttäytymistä, ja sen johdosta laihutumista ja muun terveyskäyttäytymisen pystyvyyttä myös tavallisilla perusterveydenhuollon potilailla.**
- 2. ONNIKKA-ohjauksella saavutettu elämäntapojen muutos vähentää metabolisen oireyhtymän, tyypin 2 diabeteksen ja sepelvaltimotaudin riskitekijöitä ainakin 2 vuoden ajan.**
- 3. Verenkierron miRNA-profiililla on suuri merkitys painonpudotukseen, koska se ilmentää rasvakudoksen toimintaa. Näiden ja muiden biomarkkereiden avulla on mahdollista profiloita ne henkilöt, joilla todennäköisemmin laihuminen onnistuu ja vaikutukset CV-sairastumisen riskiin ovat siten merkittävät.**

3. TUTKIMUKSEN TOTEUTUS

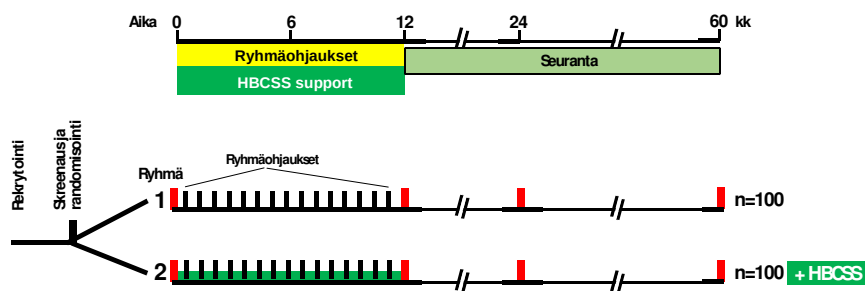
3.1. Koehenkilöt

Tutkimukseen rekrytoidaan Oulun lähikuntien eli Muhoksen, Kempeleen, Limingan ja Oulaisten terveyskeskuksista yhteensä 200 alle 65-vuotiasta potilasta, joilla on THL:n riskilaskurin mukaan suuri vaara (>10 %) saada sydän- tai aivoinfarkti seuraavien 10 vuoden aikana. Potilaat valitsee joko lääkäri tai hoitaja, joka lähettää sitten potilaan yhteystiedot tutkimusryhmälle. Mikäli potilas on halukas osallistumaan tutkimukseen, lääkäri tai hoitaja kirjoittaa potilaalle liikuntareseptiä vastaavan kehotuksen. Tästä tutkimuksen työnimeksi on tullut "Resepti-ONNIKKA".

Potilaat satunnaistetaan sitten kahteen ryhmään, joista toinen ryhmä saa intensiivisen kognitiiviseen käyttäytymisterapiaan pohjautuvan ryhmäohjauksen (14 ohjauskertaa vuoden aikana, ryhmässä 8-10 henkilöä). Toinen ryhmä saa myös saman ryhmäohjauksen, mutta lisäksi ONNIKKA-ohjelman (HBCSS) käyttöön vuoden ajaksi.

Lähtötilanteessa sekä 1 ja 2 vuoden kontrolleissa potilaat käyvät OYS:ssa sisätautien tutkimuslaboratoriossa, mutta ryhmäohjaukset pyritään toteuttamaan kunkin terveyskeskuksen tiloissa.

”Resepti-ONNIKKA” terveyskeskuspotilaille



3.2. Osatutkimukset, tavoitteet ja perustelut

3.2.1 ONNIKKA-ohjelman vaikutus sepelvaltimotaudin riskitekijöihin suuren vaaran potilailla

Tavoite: Tutkia miten ryhmäohjauksena toteutettu kognitiivisen käyttäytymisterapian menetelmiä soveltava ohjausmalli yhdessä internet-pohjaisen räätälöidyn tuen (kehittämämme ”ONNIKKA”-ohjelma) kanssa vaikuttaa elämäntapamuutoksiin ja metabolisen oireyhtymän ilmaantumiseen ja paranemiseen todellisilla potilailla – terveyskeskusten suuren vaaran potilailla.

Tutkimuksen uutuusarvo: Työryhmämme on kehittänyt vuosien ajan syömiskäyttäytymiseen vaikuttavia ohjausmenetelmiä (Keränen 2009, Keränen 2011). Syömiskäyttäytymisen muutokseen tarvitaan ajattelun muutosta, joka johtaa sitten virheellisestä syömiskäyttäytymisestä luopumiseen.

Ohjaus fokusoituu siten tiedon jakamisen sijasta ajattelun muuttumiseen. Aikaisemmissa tutkimuksissamme olemme todenneet, että impulsiivinen syöminen (uncontrolled eating) ja ahmiminen (binge eating) todennäköisesti vaativat spesifisempää ohjausta. Lisäksi tuloksemme viittaavat siihen, että elämäntapamuutosten epäonnistuminen voitaisiin todennäköisesti välttää tai ainakin sen mahdollisuutta vähentää ennen ohjausta suoritetun syömiskäyttäytymisen ongelmien arvioinnilla ja siihen perustuvalla yksilökohtaisesti räätälöidyllä ohjauksella.

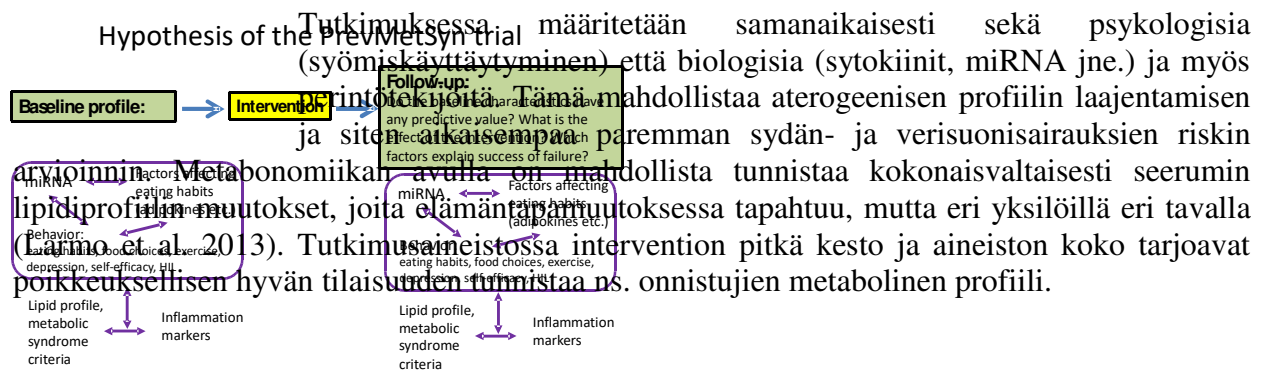
Nettipohjainen ohjauksen tuki mahdollistaa räätälöinnin, vaikka ohjaus muuten olisi ryhmäohjausta. ”ONNIKKA” on yhdessä Oulun yliopiston tietojenkäsittelytieteiden laitoksella toimivan professori Harri Oinas-Kukkosen työryhmän kanssa kehittämämme ohjelma, joka soveltaa nykyaikaista tietoa netti-ohjelman houkuttelevuuden avulla tapahtuvasta ohjelmaan sitoutumisesta. Ohjelman käyttö kestää vuoden ajan ja se sisältää viikoittain uusia tehtäviä ja tietoa käyttäjilleen.

3.2.2 Painonpudotuksen onnistumista ennustavat tekijät

Tavoite: Tutkia, miten painonpudotuksen onnistumista voidaan ennustaa tunnistamalla kohdehenkilön tiettyjä psykologisia ja biologisia ominaisuuksia. Tutkimushenkilöistä kyselyillä ja mittauksilla saadun suuren tietomäärän käsittelyyn on tarkoitus hyödyntää tekoälyä.

Tutkimuksen uutuusarvo: Tällä etukäteisprofiloinnilla voitaisiin säästää terveydenhuollon kustannuksia huomattavasti, koska tietyn tyyppinen ohjaus voidaan antaa sellaisille henkilöille, jotka siitä todennäköisimmin hyötyvät. Profiilia voidaan tarkentaa myös puolen vuoden jälkeen, jolloin voidaan jo arvioida, kuinka pysyviä muutokset tulevat olemaan ja minkä verran henkilö tarvitsee lisäohjausta.

PrevMetSyn-tutkimus oli huomattavan laaja interventio, jossa kiinnitetään huomiota monella tasolla elämäntapojen muuttamiseen. PrevMetSyn-tutkimus mahdollisti psykologisten tekijöiden yhdistämisen biologisiin parametreihin, joiden analysoinnissa työryhmällämme on pitkäaikainen kokemus. Sen vuoksi tässä tutkimuksessa oli mahdollista saada uusia merkittäviä tuloksia onnistumista ennustavista tekijöistä. Samaa tutkimusasetelmaa käytetään nyt aloitettavassa tutkimuksessa, kohderyhmä on todelliset suuren riskin potilaat.



3.3. Tutkimusmenetelmät

3.3.1. Koehenkilöiden näytteet. Tutkittavien verenpaine, paino, pituus ja vyötärön ympärys mitataan. Verinäytteistä tutkitaan munuais- ja maksatoiminnot sekä mitataan paastoglukoosin ja insuliinin pitoisuudet. Seerumi- ja plasmanäytteet sytokiini-, miRNA- ja ¹H-NMR-tutkimuksia varten otetaan jokaisesta tutkimushenkilöstä kaikissa aikapisteissä tutkimuksen aikana. Yhteensä potilasnäytteitä siis on 3 aikapistettä x 200 henkilöä = 600 näytettä, joista kaikkia useassa eri muodossa (veri-, plasma-, seerumi- sekä suoliston mikrobiflooranäytteet, Justus Reunanen).

3.3.2. Tutkimuskyselyt. Syömiskäyttäytyminen (tunnesyöminen, impulsiivinen syöminen, tietoinen hillintä ja ahmimistaipumus) selvitetään Three Factor Eating Questionnaire-18 –kyselyllä (TFEQ-18) ja Binge Eating Scale –kyselyllä (BES). Masennusta tutkitaan Beck Depression Inventory –kyselyllä (BDI) ja itsehillintää WEL-kyselyllä. Lisäksi terveystiedon lukutaitoa tutkitaan yhteistyössä prof. Maija-Leena Huotarinen johtaman informaatiotutkimuksen laitoksen tutkimusryhmän kanssa ns. HIL-kyselyllä (Health Information Literacy eli terveystiedon lukutaito). Kaikki kyselyt tehdään tutkimuksen alussa sekä 12 ja 24 kuukauden kohdalla sähköisesti webropol-kyselyinä.

3.3.3. Sytokiinimääritykset. Tutkimushenkilöiden seeruminäytteistä analysoidaan sekä tulehduksellisia että tulehduksilta suojaavia sytokiineja, jotka kertovat mm. CD4-positiivisten T-solujen tulehdusvasteesta. Sytokiinimääritykset tehdään automatisoidulla menetelmällä, ns. multiplex-määrityksenä Bio-Plex-laitteella (Bio-Rad Laboratories). Menetelmä mahdollistaa kymmenien erilaisten määritysten tekemisen samanaikaisesti pienestä seeruminäytteestä (12 µl). Määritys tapahtuu fluoresoivalla merkkiaineella värjättyjen mikropartikkelien avulla ja perustuu kahden laserin virtaussytometriaan. Pilotoinnit tehdään pienemmällä näytämäärällä (n. 40 henkilöä) ELISA-menetelmällä ja siten saadaan alustavaa informaatiota mm. muuttuneista metaboliareiteistä isomman aineiston analyysjä varten.

3.3.4. MicroRNA-profiilit. miRNA:t uutetaan kaupallisesti saatavissa olevilla menetelmillä (mm. Qiagen) tutkimushenkilöiden seeruminäytteistä (n=200) aikapisteissä 0 (lähtötilanne), 12 ja 24 kk. Ensimmäisen vaiheen miRNA-profiili sisältää 372 erilaista tutkittavaa miRNA-molekyyliä ns. miRNA-paneelissa. Profiilimääritys tehdään 10 %:lle tutkimusnäytteistä ja sen perusteella valitaan kiinnostavimpien miRNA-molekyylien ryhmä, joka määritetään kaikista näytteistä ja kaikista aikapisteistä (miScript miRNA analysis, Qiagen).

3.3.5. Metabonomiikka. ¹H-NMR-spektri määritetään tutkimushenkilöiden seeruminäytteistä alussa sekä 12 ja 24 kk kohdalla. Menetelmä antaa ainutlaatuista tietoa lipoproteiinien pääfraktioiden sekä useiden alafraktioiden lipidisisällöstä, partikkelien koosta jne. Lisäksi spektrien alueet antavat tietoa lipideistä, glykoproteiineista, aminohapoista ja muista pienen molekyyllipainon metaboliiteista seerumissa. Metabonomiikka antaa myös informaatiota seerumin lipidien ja lipoproteiinien muutoksista intervention aikana laihtumisen seurauksena. Seerumin lipidipitoisuuksia määritetään myös massaspektrometrialla keramidipitoisuuksien määrittämiseksi (yhteistyö Zora Biosciences Oy:n kanssa), joiden pitoisuuksien suhteen muutos heijastaa metabolista tilaa ja elämäntapojen muutosta ja voi toimia ennustavana tekijänä mm. diabetekselle kuten olemme jo osoittaneet (Hilvo ym., Diabetologia 2018).

3.3.6. Statiistikka.

Otoskoko (pre-study sample size calculation) lasketaan aikaisempien tutkimusten ja omien aikaisempien tulostemme perusteella, joiden mukaan loppupainon ero tehostetun ja kontrolliryhmän välillä voi olla 4,5 kg. Tämän perusteella jokaisessa ryhmässä pitäisi olla 29 henkilöä. Koska laihtutustutkimuksissa keskeyttäminen on ongelma (jopa 50 %), PrevMetSyn-tutkimuksessa rekrytoitiin 100 henkilöä joka ryhmään. Keskeyttäneiden määrä oli pieni, vain 20 % ensimmäisen vuoden jälkeen ja 29 % toisen vuoden jälkeen (mukana siis 71 %).

Monimuuttujaista logistista regressiota käytetään analysoitaessa painonpudotusta ja metabolisen oireyhtymän ehkäisyä ennustavia tekijöitä. Pääasiallista päätapahtumaa analysoitaessa käytetään Mixed Linear Model -menetelmää eli kuhunkin ohjausryhmään satunnaistetun henkilön tulokset ovat mukana analyyseissä, vaikka hän ei olisi lainkaan osallistunut ryhmäohjaukseen tai ei ollut käyttänyt Onnikka-sovellusta kertaakaan. Erikseen voidaan analysoida lokitietojen perusteella ONNIKKA-ohjelman käytön määrä ja sen vaikutus tuloksiin. Ennalta määritettyjen päätapahtumien lisäksi tehdään myös post hoc -analyysyjä, joita testataan myöhemmin uusissa interventiotutkimuksissa. Profiloinneissa hyödynnetään tekoalyanalyysyjä.

3.4. Tähän astisten tulosten julkaiseminen

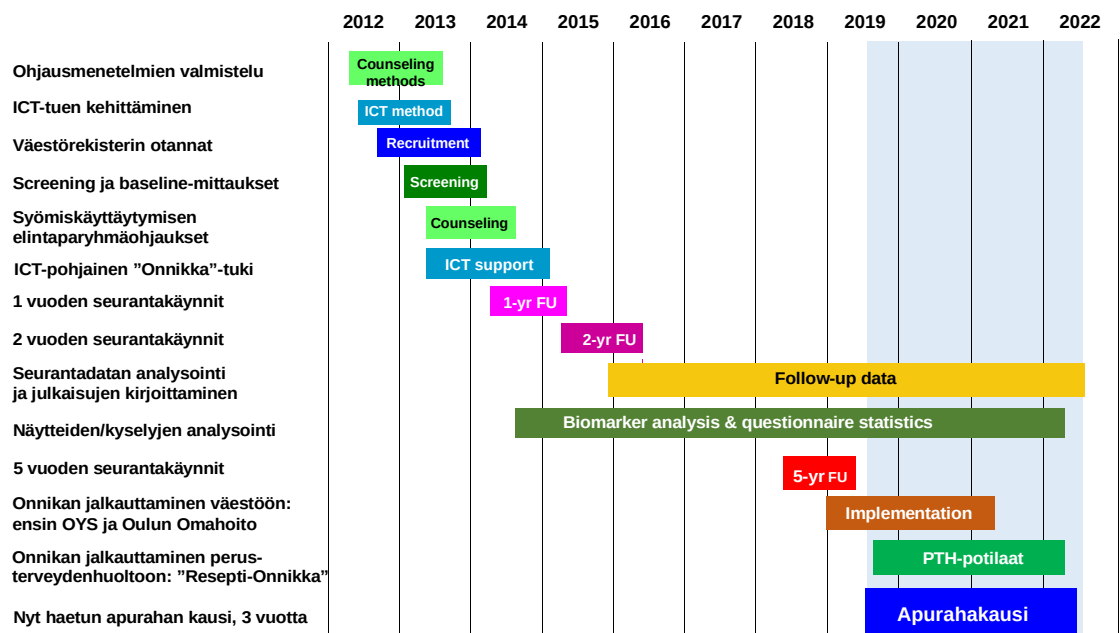
Varsinaiset päätulokset julkaistiin Journal of Internal Medicine -lehdessä heinäkuussa 2018 (painettuna vasta marraskuussa 2018) ja seuraavana arvioitavaksi lähtee syömiskäyttäytymisen muutosta koskeva julkaisu yhteistyössä Itä-Suomen yliopiston kanssa.

1. Alahäivälä T, Oinas-Kukkonen H, Jokelainen T (2013) **Software Architecture Design for Health BCSS: Case Onnikka.** *Lecture Notes in Computer Science*, 2013, Volume 7822, Persuasive Technology, pp. 3-14.
2. Karppinen P, Alahäivälä T, Jokelainen T, Keränen A-M, Salonurmi T, & Oinas-Kukkonen H. (2014) **Flow or No Flow? A Qualitative Study of Health Behavior Change Support System.** *Proceedings of the 47th Annual Hawaii International Conference on Systems Sciences (HICSS 2014)*, Waikoloa, Hawaii, January 4-7, 2014, IEEE Computer Society Press, 3044-3053.
3. Huotari M-L, Enwald H, Keränen A-M, Jokelainen T, Salonurmi T, Niemelä R, Hirvonen N. **Everyday health information literacy in counselling on healthy eating. The case of PrevMetSyn.** *Proceedings of the European Conference in Information Literacy*, Tallinn University Oct 2015. Springer.
4. Enwald H, Hirvonen N, Korpelainen R, Pyky R, Savolainen M, Salonurmi T, Keränen A-M, Jokelainen T, Niemelä R, Huotari M-L. **A Comparative study of everyday health information literacy among young men and people with high risk for metabolic syndrome.** Congress abstract, Aberdeen, Scotland, UK, 23-26 June 2015.
5. Karppinen P, Oinas-Kukkonen H, Alahäivälä T, Jokelainen T, Keränen AM, Salonurmi T, Savolainen M. **Persuasive user experiences of a Health Behavior Change Support System: A 12-month study for prevention of metabolic syndrome.** *Int J Med Inform* 2016; 96: 51-61.

6. Hilvo M, Salonurmi T, Havulinna AS, Kauhanen D, Pedersen ER, Tell GS, Meyer K, Teeriniemi AM, Laatikainen T, Jousilahti P, Savolainen MJ, Nygård O, Salomaa V, Laaksonen R. **Ceramide stearic to palmitic acid ratio predicts incident diabetes.** *Diabetologia* 2018 Jun;61(6):1424-1434. doi: 10.1007/s00125-018-4590-6. Epub 2018 Mar 15.
7. Teeriniemi A-M (née Keränen), Salonurmi T, Jokelainen T, Vähänikkilä H, Ala-Häivälä T, Karppinen P, Enwald H, Huotari M-L, Laitinen J, Oinas-Kukkonen H, Savolainen MJ. **A randomized clinical trial of the effectiveness of a Web-based health behaviour change support system and group lifestyle counselling on body weight loss in overweight and obese subjects: 2-year outcomes.** *J Intern Med* 2018 Jul 4. doi: 10.1111/joim.12802.
8. Karppinen P, Oinas-Kukkonen H, Alahäivälä T, Jokelainen T, Teeriniemi AM, Salonurmi T, Savolainen MJ. **Opportunities and challenges of behavior change support systems for enhancing habit formation: A qualitative study.** *J Biomed Inform* 2018 Aug; 84: 82-92.
Käsikirjoitukset:
9. Karppinen P, Oinas-Kukkonen H, Alahäivälä T, Jokelainen T, Keränen A-M, Salonurmi T, Savolainen M. **Break and Make a Habit - Healthy Life-Style by Behavior Change Support Systems.** Submitted.
10. Karppinen P, Oinas-Kukkonen H, Alahäivälä T, Jokelainen T, Keränen A-M, Salonurmi T, Savolainen M. **Health Behavior Change Support Systems – Looking inside the Black Box.** Submitted.

4. AIKATAULU

PrevMetSyn-projektin aikataulu



5. TUTKIMUSRYHMÄN TUTKIJAT JA TYÖNJAKO

Tutkimusryhmässä on ryhmänjohtajan lisäksi 2 kokopäiväistä senioritutkijaa sekä 2 osa-aikaista kliinikkotutkijaa. Työryhmässä on myös 2 laboratoriohoitajaa/laboranttia, 1 sairaanhoitaja, 1 ravitsemusterapeutti sekä 4 väitöskirjatyöntekijää.

Tutkimusryhmä tekee läheistä yhteistyötä professori Harri Oinas-Kukkosen työryhmän kanssa (ICT, persuasive systems design) (Oulun yliopisto), professori Maija-Leena Huotarin työryhmän kanssa (health information literacy eli HIL, terveystiedon lukutaito) (Oulun yliopisto), FT,

ravitsemusterapeutti Anna-Maria Teeriniemen (née Keränen) työryhmän (kliininen ravitseminen, painonhallinnan ohjaus, syömiskäyttäytymisen muutokset), dosentti Jaana Laitisen työryhmän (TTL) kanssa (self-motivating counseling) sekä professori Mika Ala-Korpelan työryhmän kanssa (NMR-metabonomics)(Oulun yliopisto/Itä-Suomen yliopisto).

Tutkimusryhmän johtaja: Prof. Markku J. Savolainen, LKT, sisätautiopin professori

Muut tutkijat:

Salonurmi Tuire, FT
Ronkainen Justiina, FT
Terhi Jokelainen, rav.terap., KtM

Osaamisalue:

Adipogeneesi, geeniekspressio
Sytokiinien ym. analytiikka
CV-riskipotilaiden neuvonta ja ohjaus

Väitöskirjatyöntekijät:

Ruokamo-Korva, Katri, FM
Paavola Timo, LL
Noora Oikarinen, laill. rav.terap. FM
N.N.

Väitöskirjan aihe:

Sytokiinien ym. analytiikka
Lipidit, lihavuus ja kolesterolin takaisinvirtaus
Syömiskäyttäytymisen muutos PrevMetSyn-interventiossa
Elämäntapamuutoksen ennustavat biomarkerit

5.1. Tutkimusympäristö

Tutkimus suoritetaan OYS:n kliinisen tutkimuksen keskuksessa (Medical Research Center) noin 800 m² tiloissa. Laboratoriossa on ajanmukainen laitteisto lipoproteiini- ja molekyylibiologisia tutkimuksia varten. Laboratorion välittömässä läheisyydessä on Biocenter Oulun laboratoriot, joissa on tarvittavat laitteet mm. proteomiikkaa ja RNA-microarray-analyyseja varten. Tarvittavat menetelmät tutkimuksen suorittamiseksi ovat siten työryhmän käytössä. Kliinistä osuutta varten on OYS:n puolella riittävät tilat.

5.2. Tutkimuksen liittyminen ryhmän muihin hankkeisiin

Tutkimusryhmän johtaja on toiminut Suomen Akatemian SALVE-ohjelmassa konsortion johtaja hankkeessa “Improved methods of lifestyle modifications for patients at high risk for metabolic syndrome“ vuosina 2009-2012, päätös No. 129269. PrevMetSyn-tutkimus on SALVE-projektissa saatujen tulosten suoranainen jatke, joka jatkuu sitten ”Resepti-ONNIKAN” muodossa perusterveydenhuollonpotilaille tarjottavana tutkimuksena.

6. TUTKIMUKSEN HYÖTY YKSILÖILLE JA YHTEISKUNNALLE

Tutkimuksemme selvittää erilaisten elämäntapaohjausmenetelmien vaikutusta sydän- ja verisuonisairauksien vaaraan. **Kehittämällämme internet-pohjaisella suostutteleviin menetelmiin perustuvalla ohjauksella (Onnikka) on osoitettu olevan edullinen vaikutus sydän- ja verisuonisairauksien vaaratekijöihin, erityisesti silloin kun se on syömiskäyttäytymisen muutoksiin tähtäävän ryhmäohjauksen lisänä (Teeriniemi ym., 2018). Olemme siis kehittäneet menetelmän, jonka avulla voitaneen vähentää sydän- ja verisuonisairauksien vaaraa edullisesti ja tehokkaasti väestötasolla.** Ohjelma on helposti jalkautettavissa perusterveydenhuollon toiminnaksi ja siten tutkimustuloksillamme on suora vaikutus kansanterveyteen. Tätä vaikuttavuutta pyrimme hyödyntämään tutkimuksen jatkohankkeissa mm. Oulun yliopistollisen sairaalan työntekijöiden työterveyshuollon asiakkailta tehtävässä tutkimushankkeessa.

Tutkimus tuottaa runsaasti uutta tietoa erityisesti syömiskäyttäytymisen muutoksiin tähtäävien menetelmien kohdentamisesta oikeaan väestöryhmään (**targeting**). Hankkeessa selvitetään lisäksi

yksilöllisten syömiskäyttäytymiseen liittyvien erojen huomioon ottamista ohjauksen suunnittelussa. Varsinkin internet-pohjainen ohjelma mahdollistaa tämän räätälöinnin (**tailoring**) myös yksilötasolla. Näin terveydenhuollon resurssit voidaan kohdentaa niihin henkilöihin, joilla on suurin sydän- ja verisuonisairauksien vaara ja joiden ohjauksella on lisäksi osoitettu olevan paras hyöty.

Nyt haetun apurahan turvin on mahdollista selvittää, ovatko ONNIKKA-ohjelmalla kahden vuoden kohdalla saadut erittäin merkittävät laihutus- ja elintapatulokset samanlaisia myös todellisilla potilailla – sydän- ja verisuonisairauksien riskipotilailla.

7. TALOUSARVIO

PrevMetSyn on elämäntapatutkimukseksi huomattavan laaja kliininen interventio (lähes 600 henkilöä). Ohjaukseen on tarvittu paljon resursseja, mm. sairaanhoitajia ja ravitsemusterapeutteja.

Rahoitusta on saatu alkuvaiheessa STM:n Terveiden edistämisen määrärahasta (vuonna 2012 hankkeen käynnistämiseksi 130 000 euroa sekä vuodesta 2013 eteenpäin yhteensä 110 000 euroa). Sen jälkeen on saatu Juho Vainion säätiön 100 000 euron suurapuraha vuosille 2016-2017 sekä Diabetestutkimussäätiön 50 000 euron 2-vuotinen apuraha vuonna 2016 ja Juho Vainion säätiön apuraha 30 000 euroa vuosille 2018 ja 2019.

Näillä on voitu maksaa näytteiden analyysikuluja, tutkijoiden apurahakuukausia, tutkimushoitajien palkkakuluja sekä ONNIKKA-ohjelman käyttöönottoon OYS:n henkilökunnalle työhyvinvointiyksikön tuella. Toisessa vaiheessa ONNIKKA liitetään Oulun Omahoito-järjestelmään, jota käyttää noin 100 000 oululaista. Mikäli nämä avaukset osoittautuvat onnistuneiksi, voitaisiin ONNIKKA antaa käyttöön kaikille suomalaisille.

ONNIKKA-ohjelman käyttöä sepelvaltimotaudin suhteen suuressa vaarassa olevien potilaiden hoitoon ("Resepti-ONNIKKA") tutkitaan nyt haettavalla apurahalla, jota tarvitaan laboratoriohenkilöstön palkkaan, materiaalikuluihin sekä ostopalveluina tehtäviin analyyseihin hankkeen translationaalisessa tutkimusosiossa (miRNA). Potilaiden tutkimukseen saamisen on suunniteltu alkavan syksyllä 2019 ja rekrytointi kestää noin vuoden. Interventio kestää vuoden ja seuranta toisen vuoden. Mahdollisesti seuranta jatketaan 5 vuoteen asti, kuten varsinaisessa PrevMetSyn-tutkimuksessa on tehty.

8. EETTISET NÄKÖKOHDAT

Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiirin Eettinen toimikunta on hyväksynyt tutkimuksen, päätös 29/2012 (PrevMetSyn-tutkimus) ja 5-vuotiskäyntien osalta on amendment-lausunto 7.5.2018. Terveyskeskuspotilaisiin kohdistuvaan osioon haetaan lausuntoa rahoituksen selvityä.

8.1. Tutkimusmateriaalin hallinnointi

Tutkimuksen henkilöt antavat verinäytteet OYS:n sisätautien tutkimusyksikössä. Samalla heitä haastatellaan ja tehdään kyselyitä sekä mitataan paino, pituus, vyötärönympäryys ym. ja otetaan EKG. Nämä tiedot säilytetään OYS:n tietokoneissa käyttäjätunnuksen ja salasanan takana. Ainoastaan ryhmän tutkijat tai sairaanhoitajat pääsevät näihin tiedostoihin. Data varmuuskopioidaan päivittäin.

Verinäytteet ja niistä eristetyt DNA sekä mahdolliset sylkinäytteet säilytetään OYS:n sisätautien tutkimusyksikössä tai kliinisen tutkimuksen keskuksessa (Medical Research Center). Muiden tutkimusryhmien yhteistyöhankkeissa tehdään materiaalinsiirtosopimukset.

9. KIRJALLISUUSVIITTEET

Kauhanen D et al. (2016) Development and validation of a high-throughput LC-MS/MS assay for routine measurement of molecular ceramides. *Anal Bioanal Chem* 408:3475–3483. **Keränen AM** et al. (2009) The

effect of eating behavior on weight loss and maintenance during a lifestyle intervention. *Prev Med* 49: 32-38.

Keränen AM. Lifestyle interventions in treatment of obese adults: Eating behaviour and other factors affecting weight loss and maintenance. (Elintapainterventiot aikuisten lihavuuden hoidossa. Syömiskäyttäytyminen ja muut laihtumiseen sekä painonhallintaan vaikuttavat tekijät). Väitöskirja 17.6.2011 Acta Universitatis Ouluensis. **Larmo** et al. (2013) Effects of sea buckthorn and bilberry on serum metabolites differ according to baseline metabolic profiles in overweight women: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 98(4):941-951. **Lasselin J** et al. (2013) Adipose Inflammation in Obesity: Relationship With Circulating Levels of Inflammatory Markers and Association With Surgery-Induced Weight Loss. *J Clin Endocrinol Metab* 99: E53-E61. **Oinas-Kukkonen H.** (2013) A Foundation for the Study of Behavior Change Support Systems. *Personal and Ubiquitous Computing*, 2013;17(6):1223-1235. <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00779-012-0591-5> .**Ortega FJ** et al. (2015) Surgery-induced weight loss is associated with the downregulation of genes targeted by microRNAs in adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* DOI:<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2015-2357> **Rottiers V, Näär AM.** (2012) MicroRNAs in metabolism and metabolic disorders. *Nat Rev Mol Cell Biol* 13:239-250. **Soininen P** et al. (2009) High-throughput serum NMR metabonomics for cost-effective holistic studies on systemic metabolism. *Analyst* 134: 1781-1785. **Vickers KC** et al. (2011) MicroRNAs are transported in plasma and delivered to recipient cells by high-density lipoproteins. *Nat Cell Biol* 13: 423-433.