



**UNIVERSITY  
OF TURKU**

This is a self-archived – parallel-published version of an original article. This version may differ from the original in pagination and typographic details. When using please cite the original.

AUTHOR	Rovio, S., Pahkala, K., Kartiosuo, N., Nevalainen, J., Kähkönen, M., Lehtimäki, T., Viikari, J., & Raitakari, O.
TITLE	Kansallisen väestötutkimuksen kasvu ylisukupolviseksi kohortiksi
YEAR	2024
DOI	<a href="https://doi.org/10.23990/sa.138291">https://doi.org/10.23990/sa.138291</a>
VERSION	Publisher's PDF
CITATION	Rovio, S., Pahkala, K., Kartiosuo, N., Nevalainen, J., Kähkönen, M., Lehtimäki, T., Viikari, J., & Raitakari, O. (2024). Kansallisen väestötutkimuksen kasvu ylisukupolviseksi kohortiksi. <i>Sosiaalilääketieteellinen Aikauslehti</i> , 61(3). <a href="https://doi.org/10.23990/sa.138291">https://doi.org/10.23990/sa.138291</a>



## Kansallisen väestötutkimuksen kasvu ylisukupolviseksi kohortiksi

Vuodesta 1980 alkaen jatkunut Lasten Sepelvaltimotaudin Riskitekijät (LASERI)-tutkimus, jossa seurataan suomalaisen väestötöksen terveyttä ja elintapoja lapsuudesta aikuisuuteen on yksi maailman pitkäkestoisimmista tutkimushankkeista. Alun perin tutkimus käynnistettiin selvittämään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä suomalaisilla lapsilla ja nuorilla. Tutkimuksen lähtökohtaisesti monitieteellinen näkökulma on laajentunut entisestään jo yli 40 vuotta jatkuneen seurannan aikana tutkimusprotokollaan lisättyjen uusien mittauksen myötä. Tämä artikkeli kuvaa erityisesti LASERI-tutkimuksen viimeisintä kenttätutkimusvaihetta, jossa tutkimus laajentui ylisukupolviseksi kohortiksi. Työn tavoite on jakaa kolme sukupolvea kattaneen kenttätutkimuksen toteutuksesta kertynyttä kokemusta kansallisen tutkimusyhteisön hyödynnettäväksi.

Tarve laajentaa olemassa ollut pitkittäistutkimus ylisukupolviseksi kohortiksi pohjautuu viime aikoina eläinkokeissa tehdyille havainnoille siitä, että aikaisempien sukupolvien altistuminen muun muassa ympäristömyrkyille, tupakan savulle ja stressille voi aiheuttaa muutoksia paitsi jälkeläisten DNA:ssa, myös geenien toiminnassa ja näin vaikuttaa heidän terveyteensä. Mekanismina on epigeneettinen periytyminen, jossa informaatio siirtyy sukupolvelta toiselle sukusoluissa tapahtuvien geenien luennan muutosten kautta. Tätä spesifiä hypoteesia ei ole testattu ihmisaineistoissa, sillä juuri tähän tarkoitukseen suunniteltuja väestötutkimuksia ei ole aikaisemmin toteutettu.

LASERI-tutkimuksen systemaattisesti kerätty aineisto loi ainutlaatuisen mahdollisuuden ylisukupolvisen aineiston keräämiselle sekä useiden riskitekijöiden ja jälkeläisen terveyden ylisukupolvisten yhteyksien ja näitä välittävien epigeneettisten mekanismien selvittämiseksi. Tämän vuoksi viimeisimmän seurantatutkimuksen yhteydessä LASERI-tutkimus laajennettiin kolme sukupolvea kattavaksi kohortiksi kutsumalla mukaan alkuperäisten tutkittavien lisäksi heidän lapsensa ja vanhempansa. Kutsutuista 12,853 henkilöstä 7341 (57.1 %) osallistui tutkimukseen ja heistä 6753 (52.2 % kutsutuista) kävi kliinisellä tutkimuskäynnillä 588 tutkittavan osallistuttua pelkästään kyselytutkimukseen.

Ylisukupolvinen LASERI-aineisto tarjoaa ainutlaatuisen mahdollisuuden tutkia vanhempien elintapojen ja erilaisten altisteiden ylisukupolvisiä yhteyksiä jälkeläisten terveyteen ottaen huomioon epigeneettisen periytyksen. Tutkimukseen osallistuneiden miesten sukusoluista voidaan tutkia, miten erilaiset altisteet vaikuttavat sukusolujen epigeneettiseen profiiliin, sekä tarkastella epigenomin mahdollista välittävää roolia isien elintapojen ja jälkeläisten terveyden välillä. Ylisukupolvinen aineisto erilaisine perherakenteineen haastaa kehittämään tilastomenetelmiä, jotka huomioivat saman perheen jäsenten fenotyyppien korreloituneisuuden. Tulokset ylisukupolvisesta LASERI-aineistosta lisäävät ymmärrystämme fenotyyppien vaihtelusta sekä jälkeläisten terveydestä ja hyvinvoinnista, sekä osoittavat tietä terveydenedistämishankkeille, joilla saattaa olla laajoja vaikutuksia kansanterveyteen. Tämän lisäksi ihmisaineistosta saatava näyttö epigeneettisestä

periytymisestä erityisesti isältä jälkeläiselle voisi muuttaa periytymistä koskevaa tieteellistä ajattelua sekä luoda pohjaa uusille tutkimusnäkökulmille.

**ASIASANAT: pitkittäistutkimus, ylisukupolvinen kohortti, ylisukupolvinen periytyminen, epigeneettinen periytyminen, elinkaaritutkimus**

**SUVI ROVIO, KATJA PAHKALA, NOORA KARTIOSUO, JAAKKO NEVALAINEN, MIKA KÄHÖNEN, TERHO LEHTIMÄKI, JORMA VIKARI, OLLI RAITAKARI**

#### YDINASIAT

- Yli 40 vuotta jatkunut LASERI on yksi harvoista lapsuudesta alkaen jatkuneista pitkittäistutkimuksista.
- Juuret aikuisuuden terveydelle saattavat ulottuvat sikiökaudelle tai jopa varhaisempiin vaiheisiin.
- Viimeisimmässä LASERI-seurannassa kerättiin aineistoa alkuperäisiltä tutkittavilta, heidän vanhemmiltaan ja jälkeläisiltään.
- Kolme sukupolvea kattava aineisto mahdollistaa ylisukupolvisten tutkimuskysymysten selvittämisen ja haastaa tilastomenetelmien kehittämiseen.

#### TUTKIMUKSEN LÄHTÖKOHTA JA ALKUPERÄINEN TUTKIMUSKOHORTTI

Vuodesta 1980 alkaen jatkunut Lasten Sepelvaltimotaudin Riskitekijät (LASERI)-tutkimus on yksi maailman pitkäkestoisimmista tutkimushankkeista, jossa seurataan suomalaisen väestötöksen terveyttä ja elintapoja lapsuudesta aikuisuuteen. Tämä artikkeli kuvaa erityisesti LASERI-tutkimuksen viimeisintä, vuosien 2018-2020 aikana toteutettua kenttätutkimusvaihetta, jossa aikaisempi pitkittäiskohortti laajennettiin kolme sukupolvea kattavaksi ylisukupolviseksi tutkimukseksi. Artikkelin tarkoitus on kuvata tämän ylisukupolvisen kenttätutkimusvaiheen käytännön toteutusta siten, että laajan ylisukupolvisen kenttätutkimuksen toteutuksen aikana kertynyt kokemus on kansallisen tutkimusyhteisön hyödynnettävissä.

Alun perin LASERI-tutkimus käynnistettiin selvittämään sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä suomalaisilla lapsilla ja nuorilla. Tarve näiden riskitekijöiden selvittämiseen syntyi yhtäältä siitä, että sydän- ja verisuonitaudit olivat aiheuttajina suurimmassa osassa suomalaisten kuolemista toisen maailmansodan jälkeisessä Suomessa, ja toisaalta kansainvälisestä tutkimusnäytöstä, jossa tuotiin esiin mahdollisuutta, että kyseiset sairaudet saavat alkunsa jo paljon varhai-

semmin elämänkaaren aikana kuin mitä aiemmin oli oletettu (1-3). Näiden seikkojen valossa oli tärkeää selvittää sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä myös suomalaisten lasten ja nuorten keskuudessa.

LASERI-tutkimus käynnistyi vuosien 1978 ja 1979 aikana, jolloin toteutettiin kaksi varsinaista kenttätutkimusta ennakoivaa esitutkimusta. Näiden esitutkimusten tarkoituksena oli kerätä kokemusta ja näkemystä siitä, miten varsinainen tutkimus olisi tarkoituksenmukaista toteuttaa. Esitutkimusten aikana kerättiin tietoa esimerkiksi näytteiden oton ja mittauksen onnistumisesta sekä keskityttiin tarkastelemaan kenttätutkimuksen henkilöstö- ja aikaresursointia. Varsinaista tutkimusta ennakoiviin esitutkimuksiin osallistui 3-, 8-, 12- ja 17-vuotiaita lapsia ja nuoria sekä kaupungeista että maaseudulta. Kyseiset ikäluokat valittiin, jotta esitutkimuksen aikana saataisiin kokemusta sekä pienten lasten, koulukäisten, murrosikäisten että lähes aikuisten tutkittavien osalta. Ensimmäiseen varsinaiseen, tuolloin Lasten Monikeskustutkimukseksi nimettyyn, poikkileikkaustutkimukseen kutsuttiin vuonna 1980 yhteensä 4320 Väestörekisteristä satunnaisesti poimittua iältään 3-, 6-, 9-, 12-, 15- ja 18-vuotiaista tyttöä ja poikaa (syntymävuodet 1977, 1974, 1971, 1968, 1965, 1962) viidestä yliopistokaupungista (Helsinki, Tampere, Turku, Kuopio ja Oulu) sekä niitä ympäröivästä maalaiskunnista (Nurmijärvi, Vihti, Orivesi, Ruovesi, Loimaa, Mynämäki, Ilomantsi, Juuka, Lapinlahti, Nilsjä, Haapavesi ja Pudasjärvi) (4). Nimeämällä tutkimus Lasten Monikeskustutkimukseksi haluttiin tuoda esiin paitsi sitä, että tutkimusta toteutettiin useassa tutkimuskeskuksessa myös tutkimuksen monitieteellistä lähestymistapaa. Kohdennetulla otannalla puolestaan varmistettiin se, että tutkimuskohortti oli edustava otos paitsi iän ja sukupuolen osalta myös itä- ja länsisuomalaisista sekä kaupungeissa ja

maaseudulla asuvista lapsista ja nuorista. Tutkimukseen kutsutuista lapsista ja nuorista yhteensä 3596 (83 %) osallistui ensimmäiseen kenttätutkimukseen vastaten sekä kyselylomakkeisiin että ottamalla osaa kliiniseen tutkimuskäyntiin. Jos verrataan ensimmäisen kenttätutkimuksen osallistumisaktiivisuutta esimerkiksi 2000-luvulla toteutettuihin väestötutkimuksiin, voidaan sitä pitää huomattavan korkeana. Vuoden 1980 jälkeen kohorttia on seurattu toistuvasti laajoilla kenttätutkimuksilla vuosina 1983 (N=2991, 83 % ensimmäiseen kenttätutkimukseen osallistuneista), 1986 (N=2579, 77 %), 2001 (N=2284; 64 %), 2007 (N=2204, 61 %) ja 2011 (N=2063, 57 %). Tähän mennessä viimeisin seurantatutkimus toteutettiin vuosien 2018–2020 aikana. Tutkimuksen nimi säilyi Lasten Monikeskustutkimuksena 1980-luvun tutkimusvaiheiden ajan, mutta tutkittavien varttuessa nimeä päätettiin muokata ja se saikin nykyisen muotonsa 'Lasten Sepelvaltimotaudin Riskitekijät -tutkimus'. Tutkimuksen englannin kielinen nimi 'Cardiovascular Risk in Young Finns Study' on niin ikään vuosien vierieissä lyhentynyt muotoon 'Young Finns Study', mikä tutkittavien aikuistumisen myötä on koettu kuvaavaksi. Kaikissa tutkimusvaiheissa tutkittavilta on kerätty tietoa kyselylomakkeilla sekä kliinisellä tutkimuskäynnillä tehtyjen mittausten avulla. Vuosien 1980, 1983 ja 1986 aikana toteutettujen kenttätutkimusten aikana kerättiin kyselylomakkeilla tietoja myös tutkittavien vanhemmista esimerkiksi koulutus ja ammattiaseman, elintapojen ja sairastavuuden osalta. Tämän lisäksi näinä vuosina kyselylomakkeissa oli kysymyksiä koskien tutkittavien isovanhempien sekä setien ja tätien sairastavuutta keskittyen erityisesti sydän- ja verisuonitauteihin.

Jo yli neljän vuosikymmenen ajan jatkunut kohortin järjestelmällinen seuranta on vaatinut paitsi resursseja, myös määrätietoisuutta tutkittavien aiheiden systemaattisen seurannan jatkuvuudeksi sekä näkemyksellisyyttä uusien tutkimusaiheiden liittämiseksi osaksi tutkimusprotokollaa. Systemaattisen aineiston keruun osalta erityisen tärkeäksi on koettu tutkimuksen alusta alkaneiden mittausten, kuten painon, pituuden, seerumin lipiditasojen sekä verenpainetasojen mittausten harmonisointi paitsi viiden tutkimuskeskuksen myös eri kenttätutkimusvaiheiden välillä. Tutkimusmenetelmien yhtenäistämiseksi on tehty esimerkiksi rinnakkaismäärittä-

siä määritys- ja mittausten menetelmien vaihtuessa sekä keskitytty huolellisesti tutkimushenkilöstön koulutukseen. Seurannan aikana kohorttiin on liitetty uusia mittauksia; esimerkiksi valtimoiden ultraäänikuvantaminen käynnistettiin vuoden 2001, kognitiivisen toiminnan mittaus vuoden 2011 ja ulostenäytteiden keräys vuoden 2018–20 seurantatutkimuksessa. Tämän lisäksi erilaisten määritysmenetelmien huomattava kehittyminen vuosikymmenien aikana on mahdollistanut esimerkiksi genetiikan sekä erilaisten -omioiden, kuten metabolomiikan, lipidomiikan, transkriptomiikan, proteomiikan ja metylomiikan aloihin liittyvän tutkimuksen tuomisen suureksi osaksi LASERI-tutkimusta. Ydinaineiston karttumisen ja tutkimusaiheiden laajenemisen avulla on pystytty jatkamaan ja tarkentamaan tutkimuksen alkuperäistä tarkoitusta sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden seurannan osalta sekä vastaamaan tutkijayhteisöstä nousseisiin uusiin tutkimuskysymyksiin. Tähän päivään mennessä tutkimus on tuonut uutta tietoa esimerkiksi lapsuuden sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden yhteyksistä myöhempään valtimoterveeseen (5-7) ja kognitiiviseen toimintaan (8-9). Tämän lisäksi osana kansainvälistä konsortiota LASERI-tutkimuksen aineiston avulla on voitu osoittaa muun muassa lapsuuden ylipainoisuuden ja lihavuuden yhteys myöhempään kardiometaboliseen terveyteen (10) sekä lapsuudessa mitattujen sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden yhteys tautitahtumiin ja kuolemiin (11).

**PITKITTÄISAINEISTOSTA YLISUKUPOLVISEKSI KOHORTIKSI**  
LASERI-tutkimuksen laajentaminen ylisukupolviseksi tutkimukseksi syntyi mielenkiinnosta selvittää, miten vanhempien ja isovanhempien erilaiset altistukset ovat yhteydessä heidän jälkeläistensä terveyteen. Erityisesti haluttiin selvittää, kulkevatko nämä mahdolliset ylisukupolviset yhteydet isän sukuolujen epigeneettisten muutosten kautta. Epigeneettisiksi muutoksiksi kutsutaan sellaisia perimässä tapahtuvia muutoksia, jotka eivät kohdistu DNA:n emäsjärjestykseen vaan rakenteisiin, jotka säätelevät geenien toimintaa. Näiden tutkimuskysymysten selvittämiseksi suunniteltu tutkimushanke 'Ancestral environmental exposures and offspring health – a multigenerational epidemiologic cohort study across 3 generations, the MULTIEPIGEN study' sai vuonna 2017 Euroopan Tutkimusneuvoston myöntämän rahoit-

tuksen (ERC Advanced Grant, Akatemiaprofessori Olli Raitakari). Tämän rahoituksen myötä tutkimusasetelma pystyttiin laajentamaan siten, että se kattaa paitsi alkuperäiset LASERI-tutkittavat, myös heidän vanhempansa ja jälkeläisensä. Jälkeläisten osalta tutkimukseen kutsuttiin lähtökohtaisesti vain alkuperäisten LASERI-tutkittavien biologiset jälkeläiset, mutta osallistujien joukossa on myös yksittäisiä perheeseen adoptoituja lapsia sekä uusperheiden ei-biologisia jäseniä. Yksittäisten ei-biologisten jälkeläisten ottaminen mukaan tutkimukseen katsottiin tärkeäksi, jotta alkuperäisten LASERI-tutkittavien osallistuminen tuleviin seurantatutkimuksiin ei vaarantuisi. Näin ollen viimeisin, vuosien 2018–2020 aikana toteutettu seurantatutkimus laajensi kansallisen monikeskustutkimuksen kolme sukupolvea kattavaksi tutkimuskohortiksi, jossa alkuperäiseen, 40 vuoden ajan kerättyyn, pitkäikäisaineistoon voitiin nyt liittää poikittaisasetelmassa kerättyä ylisukupolvista tietoa.

### YLISUKUPOLVINEN KENTTÄTUTKIMUS

Ensimmäiseen LASERI:n kenttätutkimukseen vuonna 1980 osallistuneista 3596 tutkittavasta 137 oli kuollut ja 150 vetäytynyt tutkimuksesta ennen viimeisimmän seurantatutkimuksen alkua. Mukana oleville 3309 alkuperäiselle LASERI-tutkittavalle lähetettiin ennen varsinaista kutsukirjettä informaatiokirje, jossa kerrottiin tutkimuksen käynnistymisestä sekä siitä, että tähän tutkimusvaiheeseen kutsutaan mukaan myös heidän vanhempansa ja lapsensa. Informaatiokirjeessä annettiin tutkittavalle mahdollisuus kieltäytyä sekä itseään koskevasta kutsukirjeestä että kieltää omien perheenjäsentensä kutsuminen. Tämä menettely koettiin tärkeäksi, jotta alkuperäisten LASERI-tutkittavien osallistuminen kyseiseen tai tuleviin LASERI-kenttätutkimuksiin ei vaarantuisi. Informaatiokirjeessä tutkittavia pyydettiin myös ilmoittamaan, mikäli hänen vanhemmillaan on todettu muistisairaus, minkä vuoksi he eivät ole kykeneviä itsenäisesti päättämään tutkimukseen osallistumisestaan. Tämän lisäksi tutkittavia pyydettiin ilmoittamaan, mikäli hänen vanhemmillaan on vakavia ongelmia liikuntakyvyssä, joiden vuoksi tutkimuskäynnille osallistuminen ei olisi mahdollista. Kognitiiviseen ja fyysiseen toimintakykyyn liittyvien tietojen keräämistä pidettiin tärkeänä jo ennen tutkimuksen käynnistymistä, jotta näistä syistä tutkimukseen

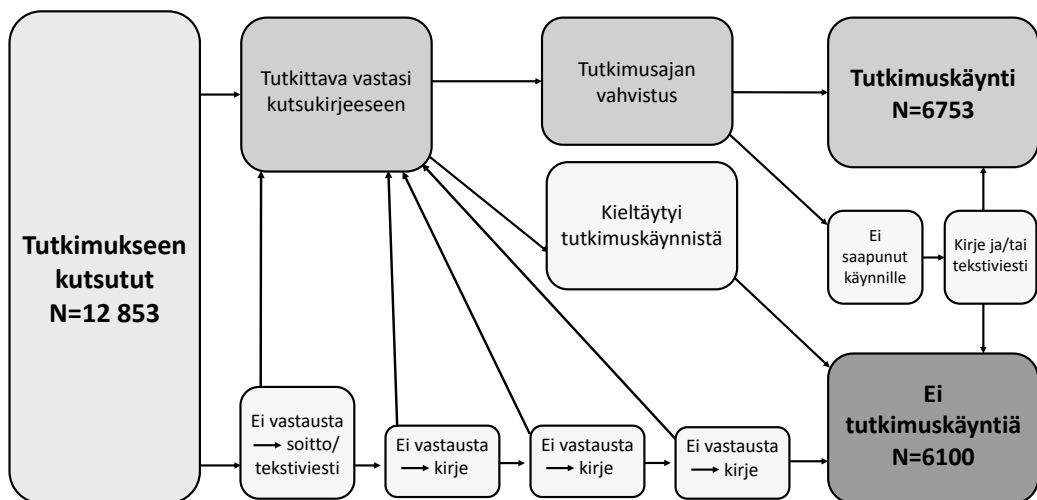
osallistumiseen estyneitä alkuperäisten LASERI-tutkittavien vanhempia ei turhaan vaivattaisi tutkimuskutsulla.

Vaikka aikaa LASERI-tutkimuksen käynnistymisestä oli kulunut jo noin 40 vuotta, huomattavan suuri osuus alkuperäisistä tutkittavista oli edelleen informaatiokirjeen tavoitettavissa ja suhtautui tutkimukseen myönteisesti. Kun tutkimusjoukosta oli lopulta poistettu kuolleet, informaatiokirjeen jälkeen tai jo ennen sitä tutkimuksesta kieltäytyneet tutkittavat sekä ne tutkittavat, joiden yhteystiedot eivät olleet saatavilla, varsinaisen kutsukirje lähetettiin 3217 alkuperäiselle LASERI-tutkittavalle (89 % ensimmäiseen kenttätutkimukseen osallistuneista; Sukupolvi 1, S1; ikäjakauma 40-57 vuotta).

Alkuperäisten LASERI-tutkittavien alaikäiset lapset eivät saaneet omaa kutsukirjettä, vaan heidät kutsuttiin mukaan tutkimukseen samalla kutsukirjeellä tutkimuskohorttiin kuuluvan vanhempansa kanssa. Täysi-ikäisille jälkeläisille lähetettiin oma kutsukirje. Yhteensä tutkimukseen kutsuttiin 5696 alkuperäisen LASERI-tutkittavan jälkeläistä (Sukupolvi 2, S2; ikäjakauma 3-37 vuotta). Suurin osa tutkimukseen osallistuneista alaikäisistä tutkittavista osallistui tutkimuskäynnille samanaikaisesti tutkimuskohorttiin kuuluvan vanhempansa kanssa, ja pieni osa tuli tutkimuskäynnille yhdessä isovanhempansa kanssa. Täysi-ikäiset alkuperäisten LASERI-tutkittavien lapset osallistuivat pääsääntöisesti ilman vanhempiaan tai isovanhempiaan.

Alkuperäisten LASERI-tutkittavien vanhemmat saivat kukin oman kutsukirjeensä, joita lähetettiin yhteensä 3940 kutsuttavalle (Sukupolvi 0, S0; 59-93vuotta). Mukaan kutsuttiin myös ennen viimeisintä tutkimusvaihetta kuolleiden alkuperäisten LASERI-tutkittavien vanhemmat, vaikka tässä tapauksessa oli selvää, ettei näiden henkilöiden osalta pystyttäisikään keräämään kolme sukupolvea kattavaa aineistoa. Tutkimukseen osallistuneet S0-sukupolven edustajat osallistuivat tutkimuskäynnille pääsääntöisesti eri aikaan oman lapsensa ja lastenlastensa kanssa, mutta S0-pariskunnat osallistuivat kuitenkin käynnille tyypillisesti samanaikaisesti.

Ensimmäiseen ylisukupolviseen LASERI-tutkimuksen kenttävaiheeseen kutsuttiin kaikki sukupolvet mukaan lukien yhteensä 12853 henkilöä, joista 7341 (57.1 % kutsutuista) osallistui tutkimukseen. Tutkittavista 6753 (52.2 %



Kuva 1. Tutkittavien rekrytointiprosessi ylisukupolvisessa LASERI-tutkimuksessa

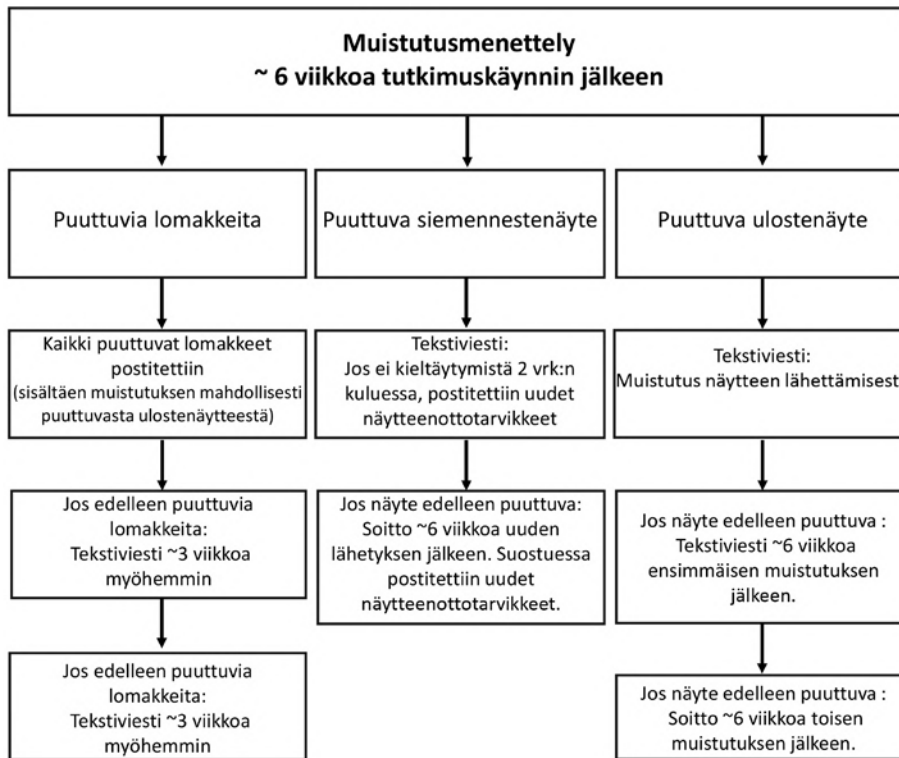
kutsutuista) osallistui tutkimukseen täyttämällä kyselylomakkeita ja käymällä kliinisellä tutkimuskäynnillä, minkä lisäksi 588 henkilöä osallistui tutkimuksen täyttämällä ainoastaan kyselylomakkeita. Sukupolvikohtaisesti tarkasteltaessa aineistoa saatiin kerättyä 66.1 % kutsutuista alkuperäisistä LASERI-tutkittavista (n=2127; 55.0 % naisia), 62.2 % alkuperäisten LASERI-tutkittavien vanhemmista (n=2452; 61.1 % naisia), ja 48.5 % alkuperäisten LASERI-tutkittavien jälkeläisistä (n=2762; 54.9 % naisia). Varsinkin alkuperäisten LASERI-tutkittavien (S1) sekä heidän vanhempiansa (S0) osalta osallistumisaktiivisuutta voidaan pitää korkeana. Alkuperäisten LASERI-tutkittavien kohdalla on tärkeää huomata myös, että 96.8 % viimeiseen kenttätutkimukseen osallistuneista tutkittavista on osallistunut myös vähintään yhteen muuhun aikuisiän kenttätutkimukseen (tutkimusvuodet 2001, 2007, 2011). Tämän lisäksi alkuperäisten LASERI-tutkittavien osalta on havaittavissa ikäkohortin ja viimeisimpään kenttätutkimukseen osallistumisaktiivisuuden välinen yhteys siten, että vanhimmat ikäkohortit olivat nuorempia aktiivisempia osallistumaan (vuonna 1977 syntyneet: 62.3 %; 1974 syntyneet: 64.2 %; 1971 syntyneet: 63.3 %; 1968 syntyneet: 66.0 %; 1965 syntyneet: 70.2 %; 1962: 71.6 %). Tutkittavien rekrytointiprosessi viimeisimmän kenttätutkimusvaiheen tutkimuskäynnille on kuvattuna kuvassa 1. Osallistuneista tutkittavista 6214 (92 %) osallistui kutsukirjeen tai korkeintaan yhden muistutusviestin jälkeen, 283 (4.2 %) osallistui

ensimmäisen muistutuskutsukirjeen jälkeen ja 256 (3.8 %) useamman muistutuksen jälkeen.

#### KUTSUKIRJE, TUTKIMUSLOMAKKEET, NÄYTTEET JA MUISTUTUSMENETTELYT

Tutkimukseen pystyi osallistumaan vastaamalla kyselylomakkeisiin ja/tai osallistumalla tutkimuskäynnille. Postitse lähetetyn kutsukirjeen mukana kaikki täysi-ikäiset tutkittavat saivat tiedon heille alustavasti varatusta tutkimuskäyntiajasta. Tutkittavaa pyydettiin vahvistamaan vähintään kaksi viikkoa ennen ehdotettua käyntiä joko soittamalla tai tekstiviestitse, oliko kutsukirjeessä ehdotettu tutkimuskäyntiaika hänelle sopiva sekä tarvittaessa vaihtamaan tutkimusaikaansa. Alkuperäisten LASERI-tutkittavien alaikäisille lapsille varattiin tutkimuskäyntiajat joko hänen tutkimukseen osallistuvan vanhempansa ollessa yhteydessä tutkimuskeskukseen oman aikansa vahvistamiseksi tai vanhemman tutkimuskäynnin yhteydessä. Halutessaan tutkittavat saivat varata tutkimuskäyntiajat itselleen ja perheenjäsenilleen samalle päivälle.

Tutkimukseen sisältyi kolme erillistä tutkimuslomaketta, joilla kerättiin tietoja tutkittavien terveystietäytymisestä ja terveydentilasta (ns. peruskyselylomake), ruuankäytöstä (Food Frequency Questionnaire, FFQ) sekä psykologisesta hyvinvoinnista. Kutsukirjeen mukana kaikki tutkittavat saivat linkit sähköisesti täytettäviin tutkimuslomakkeisiin, minkä lisäksi alkuperäisten LASERI-tutkittavien vanhemmille lähetettiin kutsukirjeen mukana paperinen peruskyselylomake.



Kuva 2. Muistutusmenettelyn kuvaus

Lomakkeet toivottiin ensisijaisesti täytettävän sähköisesti, mutta kaikilla tutkittavilla oli mahdollisuus myös paperisten lomakkeiden täyttämiseen. Mikäli tutkittava ei ollut täyttänyt kyselylomakkeita ennen tutkimuskäyntiään, häntä muistutettiin käynnin yhteydessä lomakkeiden täyttämistä ja tarjottiin myös mahdollisuutta täyttää lomakkeet käynnin aikana. Ylisukupolvisen tutkimusvaiheen aikana tutkittavia muistutettiin intensiivisesti puuttumaan jääneiden kyselylomakkeiden palauttamisesta (Kuva 2), millä pyrittiin minimoimaan puuttuvat tiedot kerätysaineistossa. Mikäli tutkittava ei ollut palauttanut tutkimukseen kuuluvia kyselylomakkeita kuusi viikkoa tutkimuskäynnin jälkeen, tutkittavalle lähetettiin puuttuvat lomakkeet postitse ja pyydettiin täyttämään ne sekä palauttamaan täytetyt lomakkeet mukana olleessa palautuskuorossa. Mikäli lähetetyt lomakkeet eivät olleet palautuneet kolme viikkoa postituksen jälkeen, tutkittavalle lähetettiin tekstiviesti, jossa häntä pyydettiin palauttamaan lomakkeet. Mikäli kaksi viikkoa tämän tekstiviestin jälkeen lomakkeet puuttuivat edelleen, lähetettiin tutkittavalle vielä

uusi muistutustekstiviesti. Koko kenttätutkimuksen lähestyessä loppua, niille tutkittaville, jotka eivät olleet vielä käyneet tutkimuskäynnillä, lähetettiin kirje, jossa kerrottiin tutkimusvaiheen olevan päättymässä ja annettiin vielä mahdollisuus osallistua tutkimukseen.

Tutkimuskäynnin aikana tutkittavilta mitattiin pituus, paino ja verenpaine sekä otettiin veri-, virtsa- (alaotos Tampereen tutkimuskeskuksessa) ja hiusnäytteet. Tämän lisäksi tutkittavalle tehtiin tutkimuskäynnin aikana kaulasuonten ja maksan ultraäänitutkimukset, hemodynaamikan mittausta sekä kognitiivisten toimintojen testaus. Tutkimuskäynnin aikana tutkittavalle kerrottiin myös mahdollisuudesta antaa uloste- ja siemennestenäyte. Kaikkia tutkimuskäynnille tulleita tutkittavia pyydettiin osallistumaan ulostenäytekeräykseen, kun taas siemennestenäytekeräykseen rekrytoitiin täysi-ikäisiä miehiä. Sekä uloste- että siemennestenäytteen tutkittava sai antaa kotona tutkimuskäynniltä mukaansa saamallaan tarvikkeilla, minkä jälkeen hän sai postittaa näytteet palautuskuorissa laboratorioon. Kyselylomakkeiden tavoin systemaattista muistutus-

menettelyä noudatettiin myös kotona annettavien näytteiden eli uloste- ja siemennestenäytteiden osalta huomioiden, että nämä näytteet ovat tavanomaista haasteellisempia kerätä. Mikäli tutkittava ei ollut palauttanut siemennestenäytettä kuusi viikkoa tutkimuskäynnin jälkeen, hänelle lähetettiin tekstiviesti, jossa kerrottiin hänen saavan postitse uudet näyteenkeräystarvikkeet postitse. Tässä vaiheessa tutkittavalle annettiin myös mahdollisuus tekstiviestitse kieltäytyä uuden tarvikelähetyksen vastaanottamisesta. Mikäli tutkittava ei ollut palauttanut näytettä kuuden viikon kuluessa uuden tarvikelähetyksen postituksen jälkeen, tutkittavalle soitettiin ja hänen suostuessaan näyteen antamiseen hänelle lähetettiin vielä uudet näytekeräystarvikkeet. Mikäli tutkittava ei ollut palauttanut ulostenäytettä kuuden viikon kuluttua tutkimuskäynnistä, hänelle lähetettiin tekstiviesti, jossa pyydettiin palauttamaan näyte tai vastaavasti käyttämätön näyteputki laboratorioon. Mikäli tutkittava ei reagoinut tähän tekstiviestiin, hänelle lähetettiin kuusi viikkoa edellisen viestin jälkeen uusi tekstiviesti, jossa pyydettiin palauttamaan näyte. Mikäli tutkittava ei edelleenkään ollut palauttanut näytettä tai käyttämätöntä näyteputkea kuuden viikon kuluessa, häntä tavoiteltiin puhelimitse ja tiedusteltiin halukkuudesta antaa näyte.

Koko tutkimusjoukkoon kohdistetun muistutusmenettelyn rinnalla toteutettiin lisäksi yksilöityä muistutusmenettelyä, jonka avulla pyrittiin 1) muodostamaan aineistoon mahdollisimman paljon sellaisia perhekokonaisuuksia, joissa oli kattavasti aineistoa kaikista kolmesta sukupolvesta, 2) keräämään vähintään terveystottumuksia ja terveydentilaa koskeva kyselylomake niiltä tutkittavilta, jotka osallistuivat tutkimuskäyntiin, ja 3) saamaan mahdollisimman kattavasti tieto ruuan käytöstä niiltä tutkittavilta, jotka olivat antaneet ulostenäyteen. Näihin näkökulmiin liittyen puuttuvista lomakkeista ja näytteistä muistutettiin henkilökohtaisilla puhelulla ja tekstiviesteillä. Yksilöllisessä muistutusmenettelyssä onnistuttiin pääsääntöisesti hyvin. Sen avulla pystyttiin täydentämään sekä perhekokonaisuuksia että tutkittavilta kerättyjä tietoja mahdollisimman kattaviksi kokonaisuuksiksi. Niille tutkittaville, joilta ei saatu tutkimuskäynnin aikana kerättyä kaikkea aineistoa tarjottiin myös mahdollisuutta uuteen, puuttuvia osa-alueita täydentävään tutkimuskäyntiin. Muistutus-

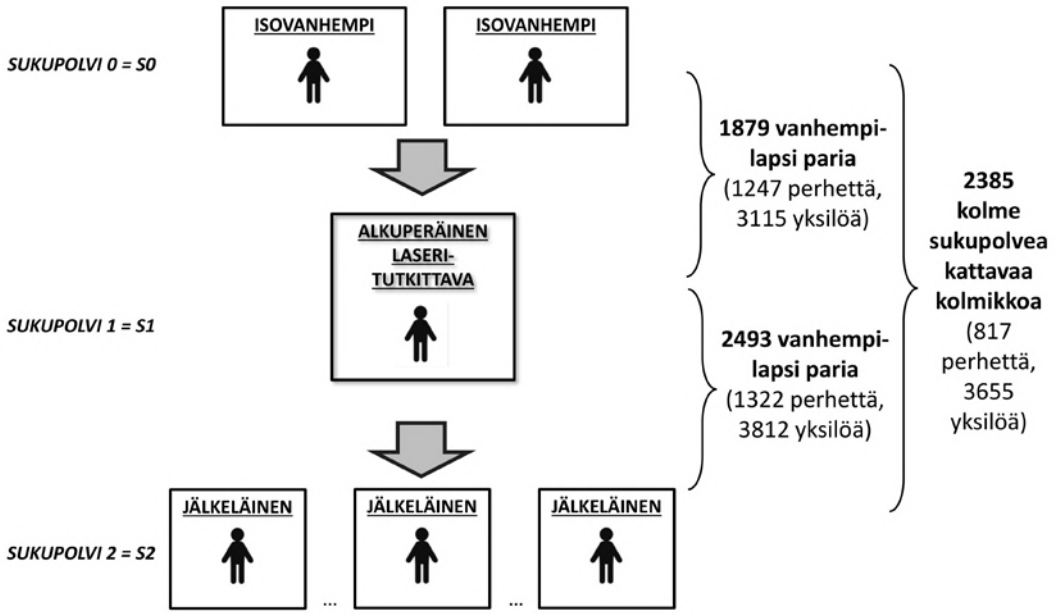
menettelyssä painotettiin ylisukupolvisen tutkimuksen tavoitteille keskeisiä siemennestenäytettä ja peruskyselylomaketta lähettämällä näiden tutkimusosioiden palauttamisesta erillinen muistutus vielä koko tutkimusvaiheen loppuun niille tutkittaville, jotka eivät olleet palauttaneet näytettä ja/tai lomaketta.

## YLISUKUPOLVISET PERHEKOKONAIUUDET

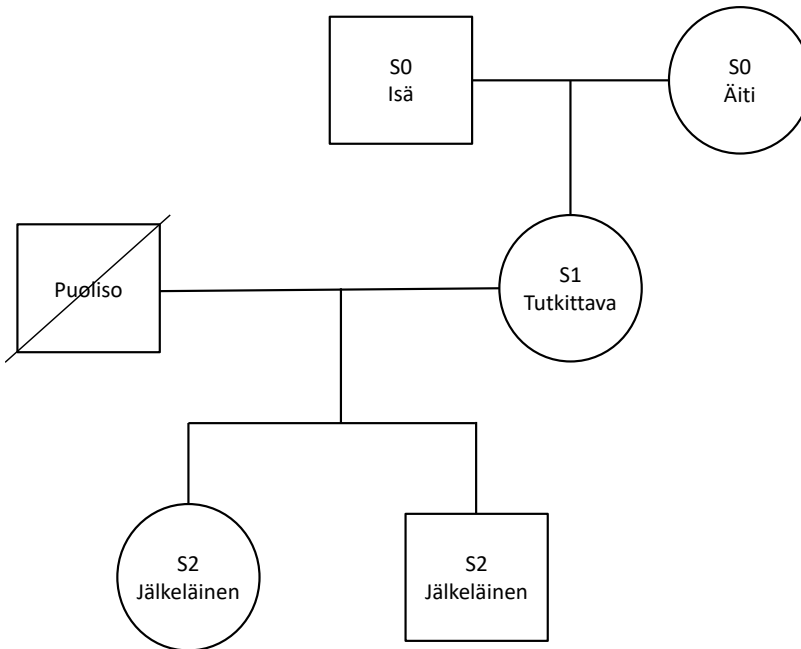
Osallistuneet tutkittavat muodostavat yhteensä 2385 S0-S1-S2-kolmikkoa (Kuva 3). Näistä 1956 oli sellaisia, joissa vähintään yksi jokaisen sukupolven edustaja osallistui tutkimuskäynnille, kun taas 429 kolmikkoa osalta vähintään yhden sukupolven edustaja oli osallistunut ainoastaan vastaamalla kyselylomakkeisiin. Kaksikkoja, joissa tutkittavat ovat alkuperäisiä LASERI-tutkittavia ja heidän vanhempiaan (S1-S0) on aineistossa 1879 (1656 osallistui tutkimuskäynnille; 223 jommankumman sukupolven edustaja vastannut vain kyselylomakkeisiin). Kaksikkoja, joissa tutkittavat ovat alkuperäisiä LASERI-tutkittavia ja heidän lapsiaan (S1-S2) on 2499 (2295 osallistui tutkimuskäynnille; 204 jommankumman sukupolven edustaja vastannut vain kyselylomakkeisiin). Lisäksi aineistossa on 135 paria, joissa tutkimukseen osallistuivat alkuperäisten tutkittavien vanhempi ja jälkeläinen, vaikka alkuperäinen LASERI-tutkittava itse ei osallistunutkaan (S0-S2; 99 osallistui tutkimuskäynnille).

## AINEISTON EPÄTAVANOMAINEN RAKENNE HAASTAA TILASTOANALYYSIEN KEHITTÄMISEEN

Kerätty kolme sukupolvea kattava aineisto sisältää keskenään varsin erilaisia perherakenteita. Yleisimmän perherakenteen muodostaa perhe, jossa yhdellä alkuperäisellä S1-tutkittavalla on tutkimuksessa mukana kaksi omaa vanhempaa (S0, isovanhemmat) sekä tutkimusjoukosta ulkopuolisen kumppanin kanssa biologisia lapsia (S2, jälkeläiset) (Kuva 4). Tästä rakenteesta yleisimpiä poikkeuksia ovat perheet, joissa isovanhempia on mukana vain yksi. Aineistossa on myös alkupe- räisiä S1-tutkittavia, jotka ovat sisaruspuolia tai sisaruspuolia keskenään, ja joiden S2-jälkeläiset ovat näin ollen keskenään serkuksia tai serkkupuolia. Lisäksi aineistossa on alkuperäisiä S1-tutkittavia, joilla on keskenään yhteisiä lapsia, jolloin näiden tutkittavien S2-jälkeläisten kaikki neljä isovanhempaa on saattanut osallistua tutkimuskäynnille.



Kuva 3. Kolme sukupolvea kattava LASERI-tutkimuksen tutkimusasetelma



Kuva 4. Yleisin ylisukupolvinen perherakenne

Samaan ylisukupolviiseen perheeseen kuuluvien tutkittavien fenotyyppien samankaltaisuus on huomioitava mallintamisessa. Ylisukupolvinen perherakenne ei ole hierarkkinen mikä puolestaan tarkoittaa sitä, että monille tuttu monitasomallinnus ei sellaisenaan ole sovellettavissa kyseiseen aineistoon. Fenotyyppien samankaltaisuuden lähteitä voi lisäksi olla useampia: toisaalta samankaltaisuus voi olla peräisin perhekokonaisuusien sukulaisuussuhteista, toisaalta enemmän tai vähemmän jaetuista ympäristötekijöistä kuten esimerkiksi asumismuodosta, ruoka- tai liikuntakäyttäytymisestä, kemiallisista altisteista tai jaetusta suolistomikrobistoprofilista. Tietoa tutkittavien välisistä moninaisista sukulaisuussuhteista perhekokonaisuusien sisällä voidaan tässä tutkimusasetelmassa hyödyntää ylisukupolvisten hypoteesien tutkimisessa. Tämän voi toteuttaa esimerkiksi lineaarisella sekamallilla, jonka osana käytetään geneettisen tai muun samankaltaisuuden asteeseen pohjautuvaa lohkodeagonaalimatriisia, jossa kunkin perheen tai muun ryhmän jäsenten välinen korreloituneisuus on huomioitu.

Viimeisimmässä LASERI:n kenttätutkimuksessa kerätyn aineiston rakenne haastaa osana tutkimuskysymyksiin vastaamista kehittämään myös tilastoaalyyseihin käytettäviä menetelmiä, sillä perinteiset menetelmät eivät ole sellaisenaan käytettävissä esimerkiksi monimutkaisempiin ylisukupolviin tutkimuskysymyksiin vastaamisessa. Ylisukupolvisiä kysymyksiä vanhempien ja isovanhempien altisteiden yhteyksistä jälkeläisten terveyteen sekä isien sukusolujen epigeneettisten profiilien välittävää roolia näiden altisteiden ja vasteiden välillä voidaan tutkia kausaalisten mediaatiomallien avulla. Mediaatiomalleissa on otettava huomioon epigeneettisen datan moniulotteisuus sekä osassa analyysejä sen kompositionaalinen luonne. Moniulotteisuus viittaa siihen, että profiilit koostuvat lukuisista epigeneettisistä markkereista. Datan kompositionaalisuudella puolestaan tarkoitetaan sitä, että aineistoa voidaan tulkita mieluummin yksittäisten markkereiden suhteellisina osuuksina epigeneettisestä profiilista kuin niiden absoluuttisina lukumäärinä. Mediaatiomallien avulla on mahdollista sekä kvantifioida se osuus isien altisteiden ja jälkeläisten terveyden välisistä yhteyksistä, joka kulkee epigeneettisen profiilin välityksellä,

sekä etsiä laajasta epigeneettisestä aineistosta ne tekijät, jotka näitä yhteyksiä voivat välittää.

## TUTKIMUKSEN EETTISET NÄKÖKULMAT

Kolme sukupolvea kattavan seurantatutkimusvaiheen eettiset näkökulmat käsiteltiin Varsinais-Suomen Sairaanhoidopiirin eettisessä toimikunnassa. Tutkimuskutsun mukana tutkittavat saivat tiedotteen tutkimuksesta, jossa oli selitetty yksityiskohtaisesti kaikki siihen sisältyvät mittaukset ja tutkimukset. Tiedote oli samansisältöinen kaikille täysi-ikäisille tutkittaville (S0-, S1- ja täysi-ikäiset S2-tutkittavat). Alle kouluikäisille, ala- ja yläkouluikäisille S2-tutkittaville lähetettiin erillinen, kullekin ikäkaudelle sopivaksi muotoiltu tiedote S1-tutkittavan kutsukirjeen mukana. Kaikki viimeisimpään tutkimusvaiheeseen osallistuneet tutkittavat allekirjoittivat joko ennen käynnin tuloaan tai käynnin aluksi tietoon pohjautuvan suostumuksen. Alaikäisten tutkittavien osalta suostumus kerättiin paitsi heiltä itseltään myös heidän huoltajiltaan. Suostumusasiakirjassa kysyttiin erikseen tutkittavan halukkuutta osallistua genominlaajuiseen sekvensointiin sekä lupa yhdistää tutkimuksessa kerättäviä tietoja eri rekistereissä heistä oleviin tietoihin. Tutkittavalle annettiin mahdollisuus kieltäytyä rekisterien yhdistämisestä joko yksittäisten rekisterien osalta tai kokonaan. Tiedotteessa tutkittavalle kerrottiin myös, että hänellä oli oikeus missä tahansa vaiheessa tutkimusta perua osallistumisensa tai kieltäytyä yksittäisistä tutkimusosioista syytä ilmoittamatta.

## VAHVUDET, HAASTEET JA RAJOITTEET

LASERI-tutkimus on maailmanlaajuisesti yksi harvoista aineistoista, joissa samoja tutkittavia on seurattu systemaattisesti lapsuudesta aikuisuuteen ja jossa lähes koko elinkaaren ajan jatkunut tutkimus on laajennettu kattamaan myös ylisukupolvisiä näkökulmia. Yksi LASERI-tutkimuksen tärkeimmistä vahvuuksista onkin tutkimuskohortin jo yli 40 vuotta jatkunut systemaattinen seuranta, joka kattaa paitsi sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä, myös laajasti mm. sosioekonomisen aseman, terveydentilan ja terveyskäyttäytymisen näkökulmia. Huolellisesti erilaisista fenotyypeistä kerätty aineisto luo ainutlaatuisen mahdollisuuden tutkia eläinkokeiden pohjalta syntyneitä hypoteeseja laajassa väestöpohjaisessa

aineistossa. Tämä vahvuus korostuu entisestään nyt kerätyn ylisukupolvisen laaja-alaista tietoa ja näytteitä sisältävän aineiston myötä.

Kolme sukupolvea ja yli 12000 tutkittavaa kattavan kenttätutkimuksen toteuttaminen vaati runsaasti paitsi taloudellisia myös henkilöresursseja. Tutkimusta toteutettiin maamme kaikkien viiden lääketieteellisen tiedekunnan yhteydessä toimineissa tutkimuskeskuksissa. Tutkimuskäyntejä toteutettiin kaikissa näissä tutkimuskeskuksissa, joissa kussakin työskenteli kolme tutkimushoitajaa. Tämän lisäksi aktiivisessa tutkimushenkilöstössä työskenteli kaksi tutkimuskoordinaattoria, jotka vastasivat tutkimuskäyntien ajanvarauksista ja vastasivat tutkittavilta tulleisiin kysymyksiin, sekä neljä biostatistikkoa/datamanageria, jotka vastasivat muun muassa kutsukirjeiden lähetyksen aikatauluttamisesta, muistutusmenettelyn kohdentamisesta ja kerätyn datan käsittelystä. Koko kenttätutkimusvaihe kesti kokonaisuudessaan kaksi vuotta, joskin osa tutkimuskeskuksista työskenteli aktiivisesti hieman lyhyempään. Aktiivisen tutkimushenkilöstön lisäksi monialaisen tutkimuksen koordinointi ja esimerkiksi aineiston hallinta ja hallinnointi ovat tehtäviä, jotka jatkuvat myös kenttätutkimusvaiheiden välillä. Mittavan kenttätutkimuksen aikana nousi tärkeänä näkökulmana esiin huolellinen suunnittelu- ja valmistelutyö, jonka voidaan katsoa alkaneen jo tutkimusvaiheen rahoitusta suunniteltaessa eli jopa vuosia ennen kenttätutkimusvaiheen käytännön toteutuksen aloitusta. Rahoitusnäkökulmien ratkettua varsinaiseen aktiiviseen suunnittelu- ja valmistelutyöhön kului aikaa noin 1,5 vuotta. Tänä aikana organisoitiin muun muassa kaikkien tutkimuskeskusten tilat ja rekrytoitiin henkilöstö, työstettiin tutkimuksen ikätasoiset tiedotteet, suostumusasiakirjat ja kyselylomakkeet erikseen kullekin ikäluokalle sekä suunniteltiin tutkimuskäytännöt ja tutkimuskäynnin eteneminen. Huolellisesta suunnittelusta huolimatta suuren, monta tutkimuskeskusta ja koko ihmisen elinkaaren kattaneen kohortin kenttätutkimuksen toteuttamisen aikana kohdatiin kuitenkin myös haasteita, joihin varautuminen olisi ollut mahdotonta. LASERI-tutkimuksen vuosikymmenien ajan jatkunut tutkimusryhmän sisäinen sujuva yhteistyö nousi näissä tilanteissa ensiarvoisen tärkeäksi tekijäksi ratkaisujen löytämiseksi ja tutkimusvaiheen onnistumisen varmistamiseksi.

Kuten kaikki laajat väestöpohjaiset pitkittäis- tutkimukset, myös LASERI-tutkimus on kärsinyt tutkittavien kadosta. Vuosikymmenien ajan jatkunut seuranta on vaatinut tutkittavilta erityistä sitoutuneisuutta ja tutkimusmyönteisyyttä, minkä vuoksi osa tutkittavista ei ole osallistunut kaikkiin tutkimusvaiheisiin. Huomioitavaa ja tärkeää on kuitenkin, että osa niistä tutkittavista, jotka eivät ole osallistuneet yksittäiseen tutkimusvaiheeseen, on kuitenkin palannut mukaan tutkimukseen myöhemmissä tutkimusvaiheissa. Tutkittavien kadon myötä tutkimusaineiston voidaan ajatella valikoituneen esim. terveystyöryhmästä ja terveydentilaltaan alkuperäistä aineistoa terveemmäksi. Viimeisimmässä tutkimusvaiheessa haasteita syntyi nyt mukaan kutsutun S2-sukupolven, eli alkuperäisten LASERI-tutkittavien jälkeläisten, heikokkosta halukkuudesta osallistua tutkimukseen. S2-sukupolven osallistumisaktiivisuuden jäätyä odotettua niukemmaksi, jää myös kaikki kolme sukupolvea kattavien kolmikoiden lukumäärä hieman odotettua pienemmäksi. Huomioitavaa on kuitenkin S0- ja S1-tutkittavien hyvä osallistumisaktiivisuus. S0-tutkittavien kohdalla tämä saattaa osin heijastaa heidän alkuperäistä kiinnostustaan tutkimusta kohtaan, minkä johdosta he ovat alun perin tuoneet omat jälkeläisensä tutkimukseen sen käynnistyessä vuonna 1980. S1-tutkittavien osallistumisaktiivisuus on puolestaan pysynyt viimeisimpien 20 vuoden ajan melko tasaisena, mikä osoittaa heidän poikkeuksellista sitoutuneisuuttaan tutkimuksen jatkumista kohtaan. Osallistumisaktiivisuuden lisäksi viimeisimmän tutkimusvaiheen haasteeksi muodostui kotona annettavien näytteiden, erityisesti siemennestänäytteiden, heikkokoista palauttamisaktiivisuus. Haasteista ja heikkouksista huolimatta nyt kerätty kolme sukupolvea kattava aineisto sekä alkuperäisistä LASERI-tutkittavista 40 vuoden ajan kerätty pitkittäisaineisto luo mielenkiintoisia mahdollisuuksia paitsi lääketieteelliseen myös tieteenalojen rajoja ylittävään poikkitieteelliseen tutkimukseen.

#### KIITOKSET:

Kiitämme lämpimästi kaikkia LASERI-tutkimukseen osallistuneita tutkittavia ensiarvoisen tärkeätä panoksesta tutkimustyön hyväksi.

## RAHOITTAJAT:

LASERI-tutkimusta ovat rahoittaneet: Suomen Akatemia (rahoituspäätökset 322098, 286284, 134309 (Eye), 126925, 121584, 124282, 255381, 256474, 283115, 319060, 320297, 314389, 338395, 330809, 104821, 129378 (Salve), 117797 (Gendi), ja 141071 (Skidi)); Kansaneläkelaitos; Helsingin, Kuopion, Oulun, Tampereen ja Turun yliopistollisen keskussairaalan erityisvastuualueiden valtion tutkimusrahoitus (X51001); Juho Vainion säätiö; Paavo Nurmen säätiö; Sydäntutkimussäätiö, Suomen Kulttuurirahasto; Sigrid Juseliuksen säätiö; Tampereen Tuberkuloosisäätiö; Emil Aaltosen säätiö; Yrjö Jahnssonin säätiö; Signe ja Ane Gyllenbergin säätiö; Jane ja Aatos Erkon Säätiö; Diabetestutkimussäätiö ja

Suomen Diabetesliitto, Tampereen yliopistollisen sairaalan tukisäätiö, Suomen kliinisen kemian yhdistys, Syöpäsäätiö; EU Horizon 2020 (rahoituspäätökset 755320 TAXINOMISIS ja 848146 Aition); Euroopan tutkimusneuvosto (rahoituspäätös 742927 MULTIEPIGEN).

## KIRJOITTAJIEN KONTRIBUUTIOT:

Rovio kirjoitti käsikirjoituksen.

Pahkala, Kartiosuo, Nevalainen ja Viikari avustivat käsikirjoituksen kirjoittamisessa.

Kaikki kirjoittajat kommentoivat ja muokkasivat käsikirjoitusta sekä osallistuivat kenttätutkimusvaiheen toteutukseen.

Viikari oli käynnistämässä LASERI-tutkimusta.

Raitakari on LASERI-tutkimuksen päättökija.

**Rovio, S., Pahkala K., Kartiosuo N., Nevalainen J., Kähönen M., Lehtimäki T., Viikari J., Raitakari O. A national population study developed into a multigenerational cohort *Sosiaalilääketieteellinen aikakauslehti – Journal of Social Medicine* 2024; 61: 393–404.**

The Cardiovascular Risk in Young Finns Study (Young Finns Study, YFS) was launched in 1980 to follow lifestyle and health of a Finnish population-based cohort from childhood to adulthood. Currently, it is one of the World's longest on-going studies. The original aim of YFS was to monitor cardiovascular risk factors among Finnish children and adolescents. From the beginning, YFS has applied a multidisciplinary approach, which has even broadened through applying new measurements in the study protocol along the over 40 years follow-up of the cohort. This article describes the latest field study of the YFS, during which the study was expanded into a multigenerational cohort. The aim of this work is to share the knowledge attained during the three generational field study to be utilized in the national scientific community.

The need for expanding the existing longitudinal study into a multigenerational cohort stem from recent data from animal models suggesting that exposure to various stressors such as environmental pollutants, tobacco smoke and psychological stress can lead to phenotypic changes not only in the predisposed individuals, but also in the future generations, such that individuals can acquire phenotypes caused by exposures of their ancestors. The suggested mechanism is epigenetic inheritance in which the information is transmitted to future generations via changes induced to the DNA transcription in the gametes.

This specific hypothesis has not been studied in humans before, as no prior population-based studies designed for that purpose exist.

The systematically collected YFS data provided a unique possibility to expand the data collection to cover multiple generations and to study intergenerational associations between various risk factors and offspring health taking into account epigenetic inheritance as a potential mechanistic pathway. Thus, the latest YFS field study was expanded to cover the original YFS participants and their own parents and offspring. Of the 12,853 invited individuals 7341 (57.1%) participated in the study. Of them 6753 (52.2% of the invited) took part in the clinical examination while 588 participants provided questionnaire data only.

The multigenerational YFS data provide us a unique possibility to study intergenerational associations between parental exposures and offspring health taking into account epigenetic inheritance. Leveraging the data gained from the sperm samples of the male participants we can study how various exposures associate with epigenetic profiles and the possible mediating role of epigenome in the associations between paternal exposures and offspring health. The intergenerational data and its diverging family structures challenge us also to develop statistical modelling methods in order to answer these questions. Results from the multigenerational YFS data will increase our understanding of the phenotypic variation, health

and well-being of the offspring generations, and point the way to health initiatives with huge ramifications for public health. Furthermore, a demonstration of epigenetic inheritance in humans in the paternal lineage would lead to fundamental conceptual change in scientific thinking and would open up several new research perspectives.

**Keywords:** longitudinal study, multigenerational cohort, intergenerational inheritance, epigenetic inheritance, life-course study

Saapunut (31.10.2023)  
Hyväksytyt (29.04.2024)

## LÄHTEET

- (1) Mönckeberg JG. Über die Atherosklerose der Kombattanten (nach Obduktionsbefunden). Zentralbl. Herz Gefäßkrankheiten 1915;7:10–22.
- (2) Zeek P. Juvenile arteriosclerosis. Arch Pathol 1930;10:417–446.
- (3) Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea: preliminary report. JAMA 1953;152:1090-1093. doi:10.1001/jama.1953.03690120006002
- (4) Raitakari OT, Juonala M, Rönkä T, ym. Cohort profile: the Cardiovascular risk in Young Finns Study. Int J Epidemiol 2008;37:1220-1226. doi: 10.1093/ije/dym225
- (5) Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, ym. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. JAMA 2003;290:2277-2283. doi: 10.1001/jama.290.17.2277
- (6) Juonala M, Viikari JSA, Kähönen M, ym. Life-time risk factors and progression of carotid atherosclerosis in young adults: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Eur Heart J 2010;31:1745-51. doi: 10.1093/eurheartj/ehq141
- (7) Laitinen TT, Pahkala K, Magnussen CG, ym. Ideal cardiovascular health in childhood and cardiometabolic outcomes in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Circulation 2012;125:1971-1978. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.073585
- (8) Rovio SP, Pahkala K, Nevalainen J, ym. Cardiovascular Risk Factors From Childhood and Midlife Cognitive Performance: The Young Finns Study. JACC 2017;69:2279-2289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.060
- (9) Hakala JO, Pahkala K, Juonala M, ym. Cardiovascular Risk Factor Trajectories Since Childhood and Cognitive Performance in Midlife: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Circulation 2021;143:1949-1961. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052358

- (10) Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, ym. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors. NEJM 2011;365:1876-1885. doi: 10.1056/NEJMoa1010112
- (11) Jacobs Jr DR, Woo JG, Sinaiko AR, ym. Childhood Cardiovascular Risk Factors and Adult Cardiovascular Events. NEJM 2022;286:1877-1888. doi: 10.1056/NEJMoa2109191

SUVI ROVIO

*FT, dosentti*

*Turun yliopisto ja Turun yliopistollinen keskussairaala, Väestötutkimuskeskus ja Kansanterveyslaitoksen opintiaine Turun yliopisto, Sydäntutkimuskeskus*

KATJA PAHKALA

*FT, professori, johtaja*

*Turun yliopisto ja Turun yliopistollinen keskussairaala, Väestötutkimuskeskus Turun yliopisto, Sydäntutkimuskeskus sekä Paavo Nurmi keskus ja Terveystieteiden tutkimuskeskus*

NOORA KARTIOSUO

*FM, väitöskirjatutkija*

*Turun yliopisto, Matematiikan ja tilastotieteen laitos sekä Sydäntutkimuskeskus Turun yliopisto ja Turun yliopistollinen keskussairaala, Väestötutkimuskeskus*

JAAKKO NEVALAINEN

*FT, professori*

*Tampereen yliopisto, Terveystieteen yksikkö*

MIKA KÄHÖNEN

*LT, professori*

*Tampereen Yliopisto, Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta Tampereen yliopistollinen sairaala, Kliininen fysiologia*

TERHO LEHTIMÄKI

*LT, professori*

*Tampereen Yliopisto, Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta Fimlab OY*

JORMA VIKARI

*LT, professori*

*Turun yliopisto, Kliininen laitos, Sisätautioppi Turun yliopistollinen keskussairaala, Medisiinin toimialue*

OLLI RAITAKARI

*LT, professori, johtaja*

*Turun yliopisto ja Turun yliopistollinen keskussairaala, Väestötutkimuskeskus Turun yliopisto, Sydäntutkimuskeskus Turun yliopistollinen keskussairaala, Kliininen fysiologia*