

**KARDIORESPIRATORISEN KUNNON YHTEYDET SYDÄN- JA  
VERISUONITAUTIEN RISKITEKIJÖIHIN YLIPAINOISILLA JA LIHAVILLA  
NAISILLA**

Juha Fofonoff

Liikuntalääketieteen pro gradu -tutkielma  
Liikuntatieteellinen tiedekunta  
Jyväskylän yliopisto  
Kevät 2024

## TIIVISTELMÄ

Fofonoff, J. 2021. Kardiorespiratorisen kunnon yhteydet sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin ylipainoisilla ja lihavilla naisilla. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto, liikuntalääketieteen pro gradu -tutkielma, 53 s.

Sydän- ja verisuoni sairaudet ovat maailman suurin kansanterveydellinen ongelma, joiden yksi merkittävimmistä välillisistä ja välittömistä riskitekijöistä on lihavuus. Lihavuus on myös yhteydessä moniin muihin sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin. Lihavuuden ja ylipainon yleistyessä niiden vaikutukset kansanterveyteen ovat kasvaneet merkittävästi. Kardiorespiratorisella kunnolla sen sijaan on havaittu olevan sydän- ja verisuonitaudeilta suojaava vaikutus. Kardiorespiratorisen kunnon yhteyttä eri sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin on tutkittu jo ennestään, mutta ylipainoisiin ja lihaviin keskittyviä tutkimuksia on vähän. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää kardiorespiratorisen kunnon yhteyksiä eri sydän ja verisuonitautien riskitekijöihin ylipainoisilla ja lihavilla naisilla.

Tutkimusaineisto oli osa Munukka ym. (2018) tutkimusta. Tutkimuksen sisäänottokriteereinä olivat sedentäärinen elämäntapa ja BMI >27,5 kg/m<sup>2</sup>. Poissulkukriteereinä olivat merkittävät tulehdukselliset suolistosairaudet, syömishäiriöt, diagnosoitu tyypin 1 tai 2 diabetes, olemassa oleva sydän- ja verisuonitauti korkea verenpainetta lukuun ottamatta, sepelvaltimon ohitusleikkaus tai angioplastia, kilpirauhasen vajaatoiminta tai muut endokriiniset sairaudet, sekä antibioottien käyttö viimeisen kahden kuukauden aikana. Tutkimukseen osallistui 19 naista, joista 17 täytti kaikki vaadittavat kriteerit (n=17). Kardiorespiratorisen kunnon mittarina käytettiin submaksimaalisen kuormituskokeen perusteella arvioitua maksimaalista hapenottokykyä. Lisäksi tutkittavilta mitattiin verenpaine, vyötärön ympäryys, paino, pituus, BMI, rasvamassan määrä ja rasvaprosentti, plasman paastoglukoosi, LDL-C, HDL-C ja triglyseridipitoisuudet. Lisäksi tarkasteltiin metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä. Maksimaalisen hapenottokyvyn ja sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden välisiä yhteyksiä tarkasteltiin korrelaatiokertoimien avulla. Lisäksi tehtiin yhden selittävän muuttujan logistinen regressioanalyysi, mikäli tämä oli mahdollista.

Tutkimuksessa havaittiin maksimaalisen hapenottokyvyn olevan käänteisessä yhteydessä vyötärön ympärykseen ( $r = -0,55$ ,  $p = 0,02$ ), androidirasvamassan määrään ( $r = -0,53$ ,  $p = 0,03$ ), androidirasvaprosenttiin ( $r = -0,52$ ,  $p = 0,03$ ), kokonaisrasvamassan määrään ( $r = -0,60$ ,  $p = 0,01$ ) ja kokonaisrasvaprosenttiin ( $r = -0,57$ ,  $p = 0,02$ ). Maksimaalisen hapenottokyvyn ja muiden tarkasteltujen muuttujien välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä.

Tutkimuksen tulos tukee aiempien tutkimusten tuloksia kardiorespiratorisen kunnon käänteisestä yhteydestä keskivartalolihavuuteen. Muiden sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden suhteen tämä tutkimus on pääosin ristiriidassa aiempien tutkimusten kanssa. Lisätutkimusta aiheesta tarvitaan keskittyen juuri lihaviin ja ylipainoisiin. Jatkossa olisi tarpeen seurata kardiorespiratorisen kunnon ja sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden sekä näiden välisten yhteyksien muutoksia pitkällä aikavälillä. Tuoreiden tutkimusten perusteella maksimaalinen hapenottokyky olisi todennäköisesti suositeltavaa suhteuttaa lihavia tutkittaessa kehon rasvattomaan massaan mieluummin kuin kehon kokonaismassaan.

Asiasanat: kardiorespiratorinen kunto, maksimaalinen hapenottokyky, sydän- ja verisuonitaudit, ylipaino, lihavuus

## ABSTRACT

Fofonoff, J. 2024. Connections between cardiorespiratory fitness and risk factors for cardiovascular diseases in overweight and obese women. Faculty of Sport and Health Sciences, University of Jyväskylä, Master's thesis of Sports and Exercise Medicine, 53 pp.

Cardiovascular diseases are the largest public health problem in the world, with obesity being one of the most significant indirect and direct risk factors. Obesity is also linked to many other risk factors for cardiovascular diseases. As obesity and overweight have become more prevalent, their impact on public health has significantly increased. On the other hand, cardiorespiratory fitness has been found to have a protective effect against cardiovascular diseases. The relationship between cardiorespiratory fitness and various risk factors for cardiovascular diseases has already been studied, but there are few studies focusing on overweight and obese individuals. The purpose of this study was to investigate the relationships between cardiorespiratory fitness and various risk factors for cardiovascular diseases in overweight and obese women.

The data for this study was part of the Munukka et al. (2018) research. Inclusion criteria were a sedentary lifestyle and a BMI  $>27.5$  kg/m<sup>2</sup>. Exclusion criteria included significant inflammatory bowel diseases, eating disorders, diagnosed type 1 or 2 diabetes, existing cardiovascular disease except for high blood pressure, coronary artery bypass surgery or angioplasty, hypothyroidism or other endocrine diseases, and the use of antibiotics within the last two months. The study involved 19 women, 17 of whom met all the required criteria (n=17). Cardiorespiratory fitness was measured using a submaximal exercise test to estimate maximum oxygen uptake. In addition, blood pressure, waist circumference, weight, height, BMI, amount of body fat, fat percentage, fasting plasma glucose, LDL-C, HDL-C, and triglyceride levels were measured. The presence of metabolic syndrome was also examined. The relationships between maximum oxygen uptake and cardiovascular risk factors were examined using correlation coefficients. Additionally, a logistic regression analysis with one explanatory variable was performed if possible.

The study found that maximum oxygen uptake was inversely related to waist circumference ( $r = -0.55$ ,  $p = 0,02$ ), android fat mass ( $r = -0.53$ ,  $p = 0,03$ ), android fat percentage ( $r = -0.52$ ,  $p = 0,03$ ), total fat mass ( $r = -0.60$ ,  $p = 0,01$ ), and total fat percentage ( $r = -0.57$ ,  $p = 0,02$ ). No statistically significant relationships were observed between maximum oxygen uptake and the other variables examined.

The results of the study support previous findings of an inverse relationship between cardiorespiratory fitness and central obesity. Regarding other cardiovascular risk factors, this study mostly contradicts previous research. Further research focusing specifically on overweight and obese individuals is needed. Future studies should monitor the changes in cardiorespiratory fitness, cardiovascular risk factors, and the relationships between them over a long period. Based on recent studies, it is likely advisable to relate maximum oxygen uptake to fat-free mass rather than total body mass when studying obese individuals.

Keywords: cardiorespiratory fitness, maximal oxygen uptake, cardiovascular disease, overweight, obesity

## KÄYTETYT LYHENTEET

BMI	body mass index, kehon massaindeksi
CI	confidence interval, luottamusväli
CRF	cardiorespiratory fitness, kardiorespiratorinen kunto
CVD	cardiovascular disease, sydän- ja verisuonitauti
HDL	high density lipoprotein, korkean tiheyden lipoproteiini, HDL-kolesteroli
HR	hazard ratio, riskitiheyksien suhde
LDL	low density lipoprotein, alhaisen tiheyden lipoproteiini, LDL-kolesteroli
MetS	Metabolic syndrome, Metabolinen oireyhtymä
MHO	metabolically healthy obese, metabolisesti terve lihava
OR	odds ratio, vetosuhde
RCT	randomized controlled trial, satunnaistettu kontrolloitu tutkimus
RR	risk ratio, riskisuhde
VO <sub>2</sub> max	maximal oxygen consumption, maksimaalinen hapenottoikyky
WC	waist circumference, vyötärön ympäryys
WHR	waist to hip ratio, vyötärö-lantiosuhde

# SISÄLLYS

## TIIVISTELMÄ

## ABSTRACT

1	JOHDANTO.....	1
2	KARDIOVASKULAARISET RISKITEKIJÄT .....	2
2.1	Ylipaino ja lihavuus.....	2
2.2	Verenpaine.....	7
2.3	Dyslipidemiat .....	8
2.4	Tyypin 2 diabetes ja insuliiniresistenssi .....	9
2.5	Keskivartalolihavuus .....	11
2.6	Metabolinen oireyhtymä.....	13
3	KARDIORESPIRATORINEN KUNTO.....	15
3.1	Kardiorespiratorinen kunto, kuolleisuus ja CVD-riski.....	17
3.2	Kardiorespiratorinen kunto ja verenpaine .....	20
3.3	Kardiorespiratorinen kunto ja veren rasva-arvot.....	21
3.4	Kardiorespiratorinen kunto, tyypin 2 diabetes ja insuliiniresistenssi .....	22
3.5	Kardiorespiratorinen kunto ja keskivartalo lihavuus.....	23
3.6	Kardiorespiratorinen kunto ja CVD riskitekijöiden kasaantuvuus.....	23
4	TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET .....	26
5	TUTKIMUSMENETELMÄT .....	27
5.1	Tutkimusaineisto .....	27
5.2	Tutkielman muuttujat .....	28
5.3	Tilastolliset menetelmät.....	29
6	TULOKSET .....	31
6.1	Maksimaalisen hapenottokyvyn yhteys verenpaineeseen .....	32
6.2	Maksimaalisen hapenottokyvyn yhteys lipidiprofiiliin .....	33
6.3	Maksimaalisen hapenottokyvyn yhteys keskivartalolihavuuteen.....	34

6.4	Maksimaalisen hapenottokyvyn yhteys paastoglukoosiin.....	35
6.5	Maksimaalisen hapenottokyvyn yhteys metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen	35
7	POHDINTA.....	36
7.1	Tutkimuksen luotettavuus ja eettisyys.....	39
7.2	Johtopäätökset .....	40
	LÄHTEET .....	41

# 1 JOHDANTO

Sydän- ja verisuonitaudit ovat yleisin kuolemaan johtava tekijä maailmanlaajuisesti, kattaen lähes kolmanneksen kaikista vuosittaisista kuolemista (WHO 2021a). Sydän- ja verisuonitaudeille on monia riskitekijöitä, jotka vaikuttavat niin itsenäisesti kuin myös yhteydessä toisiinsa (Conroy ym. 2003). Yksi merkittävimmistä riskitekijöistä sydän- ja verisuonitaudeille on lihavuus sekä etenkin keskivartalolihavuus, jotka vaikuttavat itsenäisesti ja välillisesti sydän- ja verisuonitautien riskiin (Hubert ym. 1983). Lihavuuden merkitystä sydän- ja verisuonitautien riskitekijänä korostaakin sen yhteys muihin riskitekijöihin kuten kohonneeseen kokonais- ja LDL-kolesterolitasoon, verenpaineeseen, tyypin 2 diabeteksen riskiin ja madaltuneeseen HDL-kolesterolitasoon (Hubert ym. 1983).

Lihavuus ja ylipaino ovat yleistyneet viime vuosikymmenten aikana huomattavasti. Lihavuuden esiintyvyys on lähes tuplaantunut viimeisen 30 vuoden aikana (Finucane ym. 2011). Samaan aikaan ylipainoisten osuus on kasvanut lähes samaan tahtiin ja vuonna 2022 maailman terveysjärjestön mukaan noin joka kahdeksas maailman väestöstä oli lihavia ja noin 43 % ylipainoisia (WHO 2024). Lihavuuden merkittävien terveyshaittojen lisäksi lihavuudella on erittäin mittavat taloudelliset vaikutukset. Jos nykyistä kehityssuuntaa ei saada muutettua on lihavuuteen ja ylipainoon liittyvien kulujen ennustettu kasvavan kolmeen biljoonaan Yhdysvaltain dollariin vuoteen 2030 mennessä ja 18 biljoonaan vuoteen 2060 mennessä (Okunogbe 2022).

Paremmen kardiorespiratorisen kunnon on useissa tutkimuksissa todettu suojaavan sydän ja verisuonitaudeilta, niiden riskitekijöiltä sekä kokonaiskuolleisuudelta. Tutkimuksia, joissa keskitytään ylipainoisiin ja lihaviin on kuitenkin varsin vähän. Lihavilla ja ylipainoisilla on suurin riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin, joten heidän kohdallaan sydän- ja verisuonitaudeilta sekä niiden riskitekijöiltä suojaavien tekijöiden selvittäminen on erityisen tärkeää. Tämän tutkimuksen tarkoituksena olikin tarkastella kardiorespiratorisen kunnon yhteyksiä eri sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin sekä myös metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen eli edellä mainittujen riskitekijöiden kasaantumiseen, keskittyen nimenomaan lihaviin ja ylipainoisiin.

## **2 KARDIOVASKULAARISET RISKITEKIJÄT**

Sydän- ja verisuonitaudit ovat WHO:n mukaan johtava kuolemaan johtava tekijä maailmanlaajuisesti (WHO 2021a). Vuonna 2019 17,9 miljoonaa ihmistä kuoli sydän- ja verisuonitautien seurauksena maailmanlaajuisesti, mikä kattaa 32 % tuon vuoden kaikista kuolemista (WHO 2021a). Sydän- ja verisuonitauteja ovat muun muassa sepelvaltimotauti, aivoverenkiertohäiriöt, ääreisvaltimotauti, reumaattinen sydänsairaus, synnynnäinen sydänvika, syvälaskimotromboosi ja keuhkoveritulppa (WHO 2021a). Sydän- ja verisuonitaudeille eli kardiovaskulaarisille sairauksille (CVD) on monia riskitekijöitä ja ne vaikuttavat yleensä yhteydessä toisiinsa luoden kohonneen CVD:n kokonaisriskin (Conroy ym. 2003). Merkittäviä yksittäisiä CVD riskitekijöitä ovat tupakointi, kohonnut systolinen ja diastolinen verenpaine, veren korkea kokonaiskolesteroli sekä matalat HDL-kolesteroli pitoisuudet (Conroy ym. 2003). Lisäksi veren triglyseridien, alkoholin käytön sekä ruokavalion on todettu ennustavan kardiovaskulaaristen sairauksien (CVD) ilmaantuvuutta (LaRosa ym. 1990). Lihavuutta ja etenkin keskivartalolihavuutta sekä fyysistä inaktiivisuutta voidaan molempia pitää niin itsenäisenä, kuin myös välillisenä CVD:n riskitekijänä (Hubert ym. 1983). Lisäksi tyypin 2 diabetes voi lisätä miehillä CVD riskiä noin kaksinkertaiseksi ja naisilla jopa nelinkertaiseksi (Wood ym. 1998). Aiemmin mainitut tavalliset riskitekijät vaikuttavat tyypin 2 diabetesta sairastaviin samalla tavalla kuin muihin, mutta kokonaisriski on näin ollen suurempi. Metabolinen syndrooma on useamman edellä mainitun riskitekijän kasauma (keskivartalolihavuus, dyslipidemia, kohonnut verenpaine ja heikentynyt glukoosin sietokyky). Seuraavissa kappaleissa perehdytään tarkemmin yksittäisiin riskitekijöihin sekä niiden ja CVD-riskin yhteyteen.

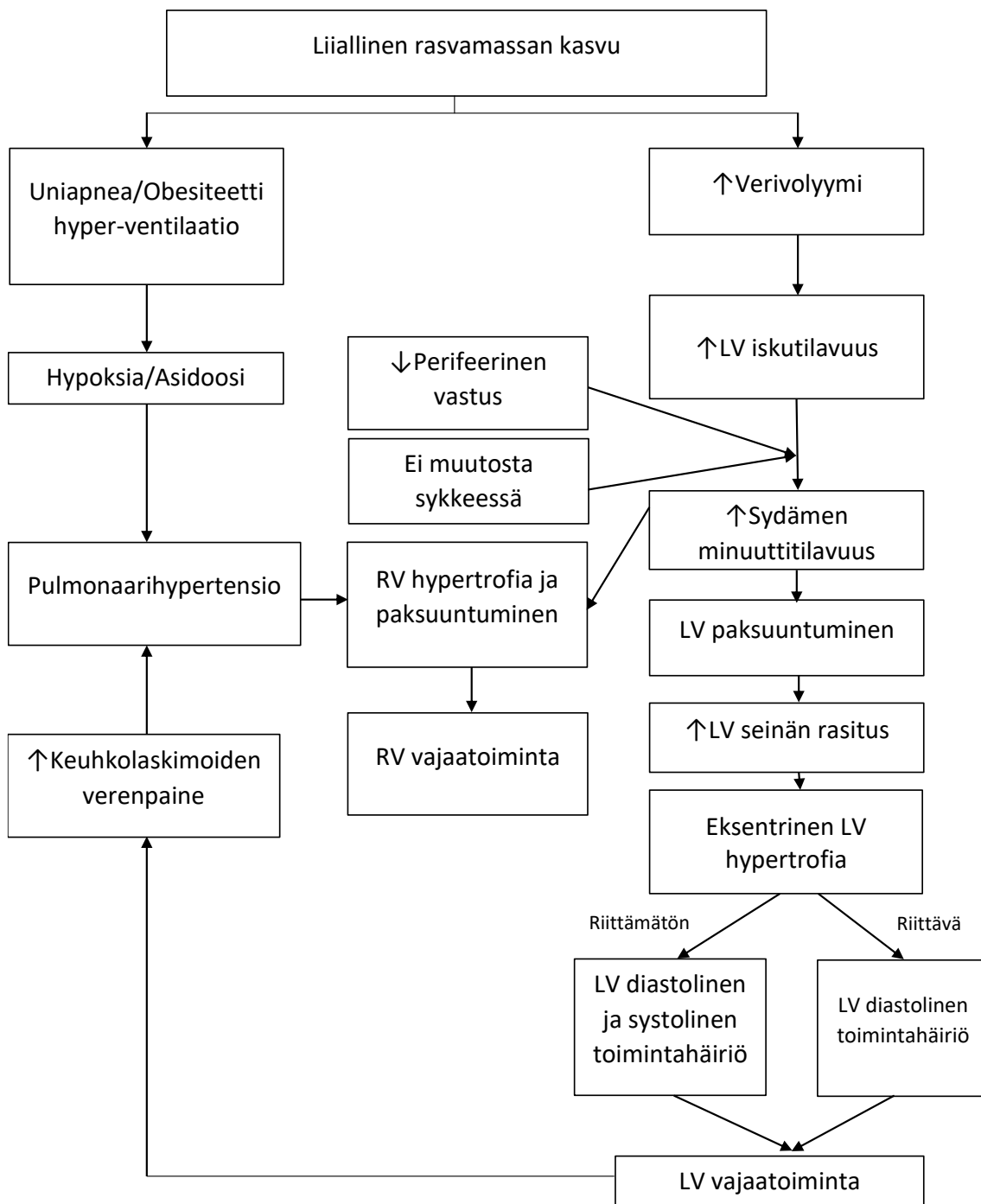
### **2.1 Ylipaino ja lihavuus**

Lihavuus ja ylipaino ovat yksi suurimmista kuolleisuutta lisäävistä tekijöistä maailmanlaajuisesti. Vuonna 2019 optimaalista suurempi painoindeksi (BMI) johti arviolta viiteen miljoonaan kuolemaan tarttumattomien tautien, kuten sydän- ja verisuonitautien, diabeteksen, syöpien, neurologisten sairauksien, kroonisten keuhkosairauksien ja ruoansulatuselimistön sairauksien kautta (GBD 2019). Lihavuuden taloudelliset vaikutukset ovat myös erittäin mittavat. Jos mitään ei tehdä lihavuuden ja ylipainon esiintyvyydelle, on



maailmanlaajuisten lihavuuteen ja ylipainoon liittyvien kulujen ennustettu kasvavan 3 biljoonaan Yhdysvaltain dollariin vuodessa vuoteen 2030 mennessä ja 18 biljoonaan dollariin vuoteen 2060 mennessä (Okunogbe ym. 2022). Viimeisten kolmen vuosikymmenen aikana lihavuuden (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) esiintyvyys on lähes tuplaantunut maailmanlaajuisesti ja painoindeksin (BMI) keskiarvo on noussut miehillä 0,4 kg/m<sup>2</sup> jokaista kymmentä vuotta kohden ja naisilla 0,5 kg/m<sup>2</sup> (Finucane ym. 2011). Ylipainoisten (BMI  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>) osuus koko maailman väestöstä on kasvanut vuosien 1980 ja 2013 välillä 28,8 %:sta 36,9 %:iin miesten kohdalla ja 29,8 %:sta 38 %:iin naisten kohdalla (Ng ym. 2014). Sama kehitys on nähtävissä lasten ja nuorten kohdalla, kun ylipainoisten tyttöjen osuus on noussut 8,4 %:sta 13,4 % ja ylipainoisten poikien osuus 8,1 %:sta 12,9 %:iin (Ng ym. 2014). Huolestuttavaa on myös se, että tuon 33 vuoden aikana missään päin maailmaa ei ole onnistuttu saamaan ylipainoisten määrää laskuun, vaikkakin kehittyneissä maissa ylipainoisten osuuden kasvu on lähes pysähtynyt (Ng ym. 2014). Maailman terveysjärjestö WHO:n mukaan vuonna 2022 joka kahdeksas maailman väestöstä oli lihavia ja noin 43 % aikuisista oli ylipainoisia (WHO 2024).

Lihavuus on yksi keskeisimpiä CVD riskitekijöitä, sillä se on vahvasti yhteydessä myös monen muun CVD riskitekijän esiintyvyyteen. Lihavuuden on todettu olevan yhteydessä insuliiniresistenssin kehittymiseen ja tätä kautta heikentyneeseen glukoosin sietokykyyn, mikä voi ajan kuluessa johtaa tyypin 2 diabeteksen puhkeamiseen (Lavie ym. 2009). Lisäksi lihavuus on yhteydessä dyslipidemioiden esiintyvyyteen eli kohonneeseen kokonaiskolesteroliin, triglyserideihin, LDL-kolesteroliin (LDL-C), apolipoproteiini-B:hen sekä madaltuneisiin HDL-C ja apolipoproteiini-A1 tasoihin (Lavie ym. 2009). Lihavuus on myös yhteydessä kohonneeseen verenpaineeseen, sydämen vasemman kammion hypertrofiaan, endoteelin toimintahäiriöihin, lisääntyneeseen kokonaisvaltaiseen tulehdukseen, sekä uniapnean, eteisvärinän, sydämen vajaatoiminnan, syöpien ja sepelvaltimotaudin esiintyvyyteen. (Lavie ym. 2009). Kuviossa 1 on esitetty lihavuuden vaikutuksia hemodynamiikkaan sekä sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan. Lihavuus lisää muun muassa verivolyymiä ja sydämen minuuttitulavuutta, jolloin sydämeen kohdistuva rasitus kasvaa (Alpert 2001). Sydämen minuuttitulavuuden kasvu johtuu pääosin lyöntitulavuuden kasvusta, kun taas sykkeessä ei havaita selkeää nousua. Hemodynamiikan sekä sydän- ja verenkiertoelimistön muutosten vuoksi lihavilla verenpainetaudin esiintyvyys on normaalipainoisiin verrattuna suurempaa (Alpert 2001).



KUVIO 1. Lihavuuden patofysiologia ja kardiomyopatia (Mukailtu Alpert 2001). LV=Vasen kammio, RV=Oikea kammio.

Lihavuus ei tilana ole kuitenkaan aina samanlainen, eikä sillä ole aina samoja terveydelle haitallisia vaikutuksia. Jotkut tutkijat ovat ehdottaneet, että on olemassa myös terveellistä lihavuutta. Tällaista lihavuuden tyyppiä kutsutaan metabolisesti terveeksi lihavuudeksi (MHO) ja sille on ominaista normaali metabolinen riskiprofiili (Karelis ym. 2005). MHO-fenotyypin osuus lihavista on joidenkin arvioiden mukaan jopa 30–40 % (Philips 2013). Tiukemman

määritelmän mukaan osuus on arviolta noin 12–17 % Euroopassa ja Yhdysvalloissa (Ortega ym. 2016b). Zheng ym. (2016) meta-analyysissä, johon kuului yhteensä 584 799 koehenkilöä, MHO-fenotyyppi oli yhteydessä korkeampaan CVD ilmaantuvuuteen verrattuna normaalipainoisiin (RR 1.50, 95 % CI 1.27-1.77), mutta ei korkeampaan kokonaiskuolleisuuteen. MHO-fenotyyppiin kuuluvilla on myös suurempi riski kohonneeseen verenpaineeseen kahdeksan vuoden seurannassa verrattuna metabolisesti terveisiin normaalipainoisiin (HR 2.20, 95 % CI 1.34-3.60), kun taas metabolisesti terveillä ylipainoisilla (BMI 23-24,9 kg/m<sup>2</sup>) riski ei näyttäisi olevan suurempi (Lee ym. 2013). Kim ym. (2016) huomasivat kuitenkin katsauksessaan, että tutkimuksissa, joiden seuranta-aika oli alle 10 vuotta MHO ei eronnut normaalipainoisten CVD riskistä, mutta seuranta-ajan kasvaessa yli 10 vuoteen MHO yksilöiden CVD:n ja kokonaiskuolleisuuden riski oli merkittävästi suurempi normaalipainoisiin verrattuna. Riski kasvoi selvästi suuremmaksi tutkimuksissa, joissa seuranta-aika oli yli 15 vuotta. Näin ollen lihavuuden ajallisella kestolla näyttäisi olevan merkittävä rooli CVD ilmaantuvuuden kannalta. Tämän huomasivat myös Abdullah ym. (2011), jotka seurasivat 5036 koehenkilöä ja tulivat siihen tulokseen, että lihavuuden kesto vuosina oli itsenäinen kokonais- ja CVD-kuolleisuutta ennustava tekijä. Jokaista kahta lihavana elettyä vuotta kohti CVD-kuolleisuuden riski kasvoi 7 %. Sen sijaan verenpaineeseen lihavuuden ajallisella kestolla ei välttämättä ole merkitystä, vaan suurempi kohonneen verenpaineen riski voi olla välittömästi havaittavissa lihavilla (Tanamas ym. 2015).

Osassa tutkimuksissa on osoitettu, että korkea kardiorespiratorinen kunto (CRF) voi olla yhteydessä matalaan metabolisen oireyhtymän ilmaantuvuuteen ja MHO fenotyyppiin lihavilla (Arsenault ym. 2007 & Després 2015). Tämän vuoksi Kim ym. (2016) pohtivatkin CRF:n olevan suuremmassa roolissa selittämässä MHO-fenotyypin parempia riskiprofiileita. Myös Zheng ym. (2016) toivat esiin meta-analyysissään, että suuressa osassa tutkimuksia ei ollut huomioitu CRF:n roolia ja heidän mukaan lisätutkimukset ovat tarpeellisia paremman ymmärryksen saavuttamiseksi CRF:n ja MHO-fenotyypin välisistä yhteyksistä.

BMI on laajalti väestötasolla käytetty antropometrinen mittari, mutta sitä on myös kritisoitu sen kyvyttömyydestä ottaa huomioon rasvattoman massan osuus ja rasvamassan jakautuminen (Bastien ym. 2014 & Gruberg ym. 2002). BMI:n käyttöä terveyttä ennustavana mittarina kuitenkin puoltaa se, että ylipainoisilla ja lihavilla ylimääräisestä massasta johtuva kokonaisvertilavuuden kasvu ja suurempi sydämen minuuttitulavuus muuttavat hemodynaamiikkaa altistaen sydämen vasemman kammion (LV) muovautumiselle sekä

kohonneelle vasemman kammion seinämän kuormitukselle (Alpert 2001). Korkea rasvamassa on itsessään CVD riskiä lisäävä tekijä, mutta myös liiallinen rasvattoman massan määrä näyttäisi olevan yhteydessä korkeampaan kokonaiskuolleisuuteen (Bigaard ym. 2004). Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu asteittainen lasku vasemman kammion systolisessa ja diastolisessa toiminnassa eri BMI luokkien välillä (Wong ym. 2004). Sama yhteys on havaittu myös käyttämällä vyötärön ympäristä (WC), vyötärö-lantio suhdetta (WHR) ja viskeraalisen rasvan määrää lihavuuden määritelmänä BMI:n sijaan (Turkbey ym. 2010 & Park ym. 2014). Ortega ym. (2016) tutkimuksessa sen sijaan BMI:n havaittiin olevan parempi kokonaiskuolleisuutta ennustava tekijä kuin rasvamassan määrä. Aiheesta on siis edelleen epävarmuutta, mikä osittain johtuu BMI:tä ja esim. rasvaprosenttia suoraan toisiinsa vertaavien laadukkaiden tutkimusten vähäisestä määrästä (Ortega ym. 2016).

Lihavuus voi kuitenkin joissain tapauksissa olla jopa terveydelle hyödyllistä. Tämä lihavuus paradoksiksi nimetty ilmiö on huomattavissa sepelvaltimotaudista kärsivien kohdalla, jolloin lihavilla on parempi selviytymisennuste normaali- ja alipainoisiin verrattuna koronaariangioplastian eli sepelvaltimoiden pallolaajennuksen jälkeen (Gruberg ym. 2002). Sama ilmiö on havaittavissa sydämen vajaatoiminnasta kärsivien kohdalla. Vaikka ylipaino on selkeä sydämen vajaatoiminnan riskitekijä, niin sydämen vajaatoiminnasta kärsivien kohdalla ennuste CVD- ja kokonaiskuolleisuuden osalta on parempi ylipainoisten sekä lihavien kohdalla verrattuna normaali- ja alipainoisiin (Oreopoulos ym. 2008). Yhtenä syynä pidetään ylipainon tarjoamaa laajempaa metabolista reserviä normaalipainoisiin verrattuna, joka voi suojata paremmin sydämen vajaatoiminnan aiheuttamalta kataboliselta tilalta (Lavie ym. 2005). Lisäksi on arveltu, että ylipainoisilla ja lihavilla voi olla paremmin suojaavat sytokiini ja neuroendokriiniset profiilit, vaimentuneet sympaattisen hermoston ja reniini-angiotensiini järjestelmän vasteet, sekä parempi sietokyky sydäntä suojaavien lääkkeiden suhteen (Oreopoulos ym. 2008). On kuitenkin tärkeää muistaa, että vaikka selviytymisennuste sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä on ylipainoisten ja lihavien kohdalla parempi, niin ylipaino on myös selkeä riskitekijä sydämen vajaatoiminnalle. Esimerkiksi Kenchaiah ym. (2002) tutkimuksessa havaittiin 14 vuoden seurannan aikana, että jokainen 1 kg/m<sup>2</sup> lisäys BMI:ssä lisäsi sydämen vajaatoiminnan riskiä 5 % miehillä ja 7 % naisilla.

## 2.2 Verenpaine

Korkea verenpaine on yksi johtavista sairauksien riskitekijöistä maailmanlaajuisesti ja se oli vastuussa 9,4 miljoonasta kuolemasta vuonna 2010 (Lim ym. 2013). WHO:n mukaan koko maailman vuosittaisista kuolemista 12,8 % johtuu kohonneesta verenpaineesta (Alvan 2011). Kohonneen verenpaineen tai verenpainetaudin rajoina pidetään yli 140 mmHg systolista verenpainetta tai yli 90 mmHg diastolista verenpainetta (Mansia ym. 2007). Kohonnut verenpaine on muun muassa sepelvaltimotaudin, kroonisen munuaisten vajaatoiminnan, sydämen vajaatoiminnan, perifeerisen valtimotaudin, eteisvärinän ja aivoverenkiertohäiriöiden riskitekijä (Piepoli ym. 2016). Verenpaine nousee ikääntyessä valtimoiden jäykistymisen vuoksi ja systolisen verenpaineen on todettu nousevan ikääntyessä n. 0,30 mmHg vuosittain ja diastolisen 0,14 mmHg aina 60-vuotiaaksi asti, jonka jälkeen diastolinen verenpaine yleensä kääntyy laskuun, mutta systolinen jatkaa nousua (Liu ym. 2014).

Lihavuus on yksi keskeisistä kohonneen verenpaineen riskitekijöistä, mutta lihavuuden ajallinen kesto ei kuitenkaan välttämättä lisää riskiä enempää, vaan lisääntynyt riski voi olla välittömästi havaittavissa lihavilla (Tanamas ym. 2015). Toisessa tutkimuksessa havaittiin, että lihavuus 25-vuotiaana lisää selvästi verenpainetaudin ilmaantuvuuden riskiä 65 ikävuoteen mennessä, HR 4.17 (95 % CI, 2.34-7.42), normaalipainoisiin verrattuna, kuten myös ylipaino 25-vuotiaana HR 1.58 (95 % CI, 1.28-1.96) (Shibab ym. 2012).

CVD-sairastuvuus sekä -kuolleisuus lisääntyvät verenpaineen nousun myötä (Lewington ym. 2002). Farmingham Heart Studyssa havaittiin, että 50-vuotiaiden miesten ja naisten CVD-vapaa elinvuosien odote oli 7,2 vuotta pidempi miehillä ja 7,1 vuotta pidempi naisilla, joiden verenpaine oli alle 120/80 mmHg verrattuna miehiin ja naisiin, joiden verenpaine oli 140/90mmHg tai yli (Franco ym. 2005). Samassa tutkimuksessa havaittiin myös elinajan odotteen olevan miehillä 5,0 ja naisilla 5,2 vuotta pidempi edellä mainittuja ryhmiä vertailtaessa. Yksityiskohtaisemmassa tarkastelussa on havaittu, että verenpaineen noustessa 20/10 mmHg, aivohalvaus- ja sepelvaltimotautikuolleisuus kasvaa noin 2–3 kertaiseksi (Lewington ym. 2002). Kohonnut verenpaine kasvattaa myös eteisvärinän riskin lähes kaksinkertaiseksi (Dzeshka ym. 2017). Erityisen haitallisen kohonneesta verenpaineesta tekee se, että muut CVD riskitekijät moninkertaistavat kohonneen verenpaineen haitat (Berry ym. 2012). Kohonnut verenpaine aiheuttaa lisäksi sydämen vasemman kammion hypertrofiaa, etenkin lihavuuden yhteydessä (Stewart ym. 2018). Lihavuuden ja verenpaineen aiheuttamaa

patofysiologiaa on kuvattu tarkemmin kuviossa 1. Kohonneen verenpaineen hoidossa, lääkehoidon lisäksi, keskeisessä roolissa ovat elintapamuutokset, joihin sisältyy muun muassa suolan saannin vähentäminen, alkoholin käytön vähentäminen, tupakoinnin lopettaminen, fyysisen aktiivisuuden lisääminen ja tarvittaessa painon pudottaminen (Williams ym. 2018).

### 2.3 Dyslipidemat

Ateroskleroosi on yleisin sydän- ja verisuonitautien muoto, jonka pääkomponentteja ovat rasvan kertyminen valtimoseinille ja suurten valtimoiden tulehdustila, mikä voi pahimmillaan johtaa sydän- tai aivoinfarktiin (Björögren & Lusic 2022). Ateroskleroosissa rasvaa kertyy hitaasti valtimoiden seinille vuosien kuluessa muodostaen plakkeja yhdessä tulehdussolujen, sileiden lihassolujen ja nekroottisen solujätteen kanssa. Tämä on hidas ja aikaa vievä prosessi, joten ateroskleroosi ilmenee kliinisesti merkittävänä pääasiassa ikääntyneiden keskuudessa (Björögren & Lusic 2022).

Plasman lipoproteiinitasot muodostavat yhden keskeisimmistä ateroskleroosin riskitekijöistä (Björögren & Lusic 2022). Hyperkolesterolemia eli liiallinen kokonaiskolesterolin määrä plasmassa onkin yksi keskeisimmistä syistä ateroskleroosin kehittymiseen sepelvaltimoihin, mutta se vaikuttaa myös ateroskleroosin kehittymiseen aivo- ja ääreisvaltimoissa sekä aortassa (FERENCE ym. 2017). Monien epidemiologisten ja RCT-tutkimuksen sekä näiden yhtenäisten tulosten perusteella suuren plasman kokonaiskolesterolipitoisuuden lisäksi erityisesti LDL-kolesterolipitoisuus on merkittävä riskitekijä ateroskleroosin synnyssä (Mach ym. 2020). Sen sijaan HDL-C on käänteisesti yhteydessä valtimotautien kehittymisen riskiin (Lewington ym. 2007). Kuten edellä mainittiin ateroskleroottiset plakit kehittyvät ajan kuluessa ja niiden kehitykseen vaikuttaa plasman LDL-C ja muiden apolipoproteiinien tasojen lisäksi valtimoiden ajallinen altistuminen niille (Mach ym. 2020). Toisin sanoen plakin muodostuminen on suhteessa näille lipoproteiineille altistumisen kumulatiiviselle vaikutukselle.

Muita ateroskleroosin yleisimpiä riskitekijöitä ovat kohonnut verenpaine, diabetes, lihavuus, liikkumattomuus, vähäinen unen saanti, korkea stressi, tupakointi, alkoholin käyttö, infektiot ja ilmansaasteet ((Björögren & Lusic 2022). Moninaisten riskitekijöiden vuoksi ateroskleroosin ehkäisyssä ja hoidossa tuleekin ennemmin arvioida sydän- ja verisuonitautien kokonaisriskiä pelkkien kolesteroliarvojen sijaan (Mach ym. 2020).

Dyslipidemiaalla tarkoitetaan tilaa, jossa plasman LDL-C pitoisuus on yli 3,0 mmol/L tai triglyseridipitoisuus yli 1,7 mmol/L tai HDL-C pitoisuus miehillä alle 1,0 mmol/l ja naisilla alle 1,2 mmol/l (Käypä hoito 2022). Kokonaiskolesterolin osalta 5,0 mmol/l on yleisesti käytetty raja-arvo, jonka jälkeen CVD-riski alkaa kasvaa eksponentiaalisesti (Käypähoito 2022). FinTerveys-tutkimuksen mukaan yli 30-vuotiailla suomalaisilla kokonaiskolesterolipitoisuus oli vähintään 5 mmol/l 60 % naisista ja 54 % miehistä, HDL-C alle suositusten hieman yli 10 % miehistä sekä naisista ja LDL-C vähintään 3mmol/L 52 % miehistä ja 53 % naisista (Koponen ym. 2018).

Hypertriglyseridemia, eli plasman kohonnut triglyseridipitoisuus, suurentaa myös valtimotautien riskiä (Borén ym. 2014). Hypertriglyseridemian taustalla on usein lihavuus, insuliiniresistenssi ja geenitekijät (Borén ym. 2014). Tätä patofysiologiaa kuvataan tarkemmin myöhemmin insuliiniresistenssin ja keskivartalolihavuuden yhteydessä. Hypertriglyseridemian on määritelty olevan lievistä kohtalaiseen paaston jälkeisen plasman triglyseridipitoisuuden ollessa välillä 1,7-10,0 mmol/L ja vakava pitoisuuden ollessa > 10,0 mmol/L (Hegele ym. 2014). Hypertriglyseridemia voi nostaa myös yleistä CVD sairastavuuden riskiä kuten käy ilmi Hokanson ym. (1996) meta-analysissä, jossa havaittiin 1 mmol/L nousun paaston jälkeisessä plasman triglyseridipitoisuudessa lisäävän CVD-riskiä 14 %.

## **2.4 Tyypin 2 diabetes ja insuliiniresistenssi**

Diabetes mellitus on krooninen metabolinen sairaus, jonka peruspiirre on veren glukoosi pitoisuuden nousu eli hyperglykemia, joka johtaa hoitamattomana tai huonossa hoitotasapainossa moniin elinvaurioihin, etenkin verisuonten ja hermojen (WHO 1999). Diabeteksen hyperglykemia voi johtua vähentyneestä tai puuttuvasta insuliinin erityksestä tai insuliinin vaikutuksen heikentymisestä eli insuliiniresistenssistä (WHO 1999). Diabetes jaetaan kahteen päätyyppiin eli tyypin 1 ja tyypin 2 diabetekseen. Tyypin 1 diabetes johtuu haiman insuliinia tuottavien beetasolujen tuhoutumisesta autoimmuuniprosessin kautta, mikä johtaa insuliininpuutokseen, joka taas hoitamattomana ketoasidoosiin, koomaan ja pahimmillaan kuolemaan (WHO 1999). Insuliini on verensokeria säätelevä hormoni ja sen vähäisyys tai puuttuminen aiheuttaa verensokerin nousun tyypin 1 diabeteksessa. Tyypin 2 diabeteksen syynä on yleensä insuliinin erityksen väheneminen ja sen vaikutuksen heikkeneminen samaan aikaan

(WHO 1999). Nämä mekanismit ovat yleensä päällekkäisiä, mutta toisen vaikutus voi olla selvästi toista vahvempi (WHO 1999). Häiriintynyt haiman beetasolujen toiminta on viimekädessä vastuussa hyperglykemian kehittymisestä, mutta insuliiniresistenssi edeltää tätä ja on suuressa roolissa tyypin 2 diabeteksen patogeneesissä (Shulman 2014). Hiilihydraattien syönnin yhteydessä syntyvä glukoosi varastoituu maksaan ja lihaksiin glykokeeninä, mutta häiriöt insuliinivasteessa aiheuttavat paaston- ja aterianjälkeisen hyperglykemian (Shulman 2014). Yhteys suurien ylimääräisten rasvavarastojen eli lihavuuden ja insuliiniresistenssin välillä on ollut jo pitkään tiedossa, mutta uudemmissa tutkimuksissa on löytynyt vielä vahvempi linkki lihastensisäisten rasvan määrän ja lihasten insuliiniresistenssin välillä (Park & Seo 2020).

Vuonna 2014 WHO:n mukaan 8,5 % maailman väestöstä sairasti diabetesta, joista yli 95% sairasti tyypin 2 tautimuotoa (WHO 2021). Diabetesta sairastaneiden määrä on WHO:n mukaan noussut maailmanlaajuisesti 108 miljoonasta 422 miljoonaan vuosien 1980 ja 2014 välillä (WHO 2021). IDF:n mukaan vuonna 2021 diabetesta sairasti maailmanlaajuisesti yhteensä 537 miljoonaa aikuista ja määrän odotetaan nousevan 643 miljoonaan vuoteen 2030 mennessä (IDF 2021). FinTerveys 2017 tutkimuksen mukaan arviolta 429 000 suomalaista sairastaa diabetesta tietäen tai tietämättään, mikä tarkoittaa noin 15 % miehistä ja 10 % naisista (Koponen ym. 2018). Diabetes on myös yksi suurimmista kuolleisuutta lisäävistä tekijöistä ja IDF:n mukaan se oli syyllinen 6,7 miljoonaan kuolemaan maailmanlaajuisesti vuonna 2021 (IDF 2021).

Suomessa käytössä olevat diagnostiset kriteerit diabeteksen toteamiseksi on yli 11 mmol/L plasman glukoosipitoisuus satunaismittauksessa, kun klassiset diabeteksen oireet kuten suuri virtsamäärä, jano ja selittämätön laihtuminen ovat läsnä. Oireettomilla diagnoosi perustuu kohonneeseen plasman glukoosipitoisuuden paastoarvoon  $\geq 7$  mmol/L tai kahden tunnin glukoosirasituskokeessa  $\geq 11$  mmol/L tai hemoglobiini HbA1c mittauksessa  $\geq 48$  mmol/L (Käypä hoito 2020). Oireettomilta edellytetään poikkeavaa tulosta kahdessa eri parametrissa (Käypä hoito 2020). Jos plasman glukoosipitoisuuden paasto arvo on välillä 6,1–6,9 mmol/L, niin kyseessä on suurentunut glukoosipitoisuuden paastoarvo ja jos kahden tunnin glukoosirasituskokeen jälkeinen plasman glukoosipitoisuus on 7,8–11,0 mmol/L on kyseessä heikentynyt glukoosinsieto (WHO 1999). Edellä mainittuja tiloja nimitetään esidiabetekseksi. IDF:n mukaan 541 miljoonaa aikuista kärsi vuonna 2021 heikentyneestä glukoosinsietokyvystä, mikä asettaa heidät kohonneeseen riskiin sairastua tyypin 2 diabetekseen (IDF 2021).



Diabeteksen yleisiä liittännäissairauksia ovat retinopatia, neuropatia, munuaistauti ja monet sydän- ja verisuonitaudit (WHO 2021). Tässä tutkimuksessa keskitytään lähinnä diabeteksen ja sydän- ja verisuonitautien väliseen yhteyteen. Sarwar ym. (2010) meta-analyysistä käy ilmi, että diabetes on sepelvaltimotaudin sekä sydän- ja aivoinfarktin itsenäinen riskitekijä myös silloin, kun suljetaan pois sekoittavat tekijät kuten ikä, BMI, sukupuoli, tupakointi, systolinen verenpaine ja plasman lipidiprofiili. Kyseisen meta-analyysin mukaan diabeetikoilla on noin kaksinkertainen sepelvaltimotaudin ja aivoinfarktin riski verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Suurempi plasman paastoglukoosipitoisuus voi olla yhteydessä kohonneeseen CVD-riskiin myös vertailtaessa pitoisuuksia, jotka ovat alle diabeteksen diagnosoinnissa käytetyn rajan 7 mmol/L (Coutinho ym. 1999). Yhtenä syynä voidaan pitää insuliiniresistenssin aiheuttamaa dyslipidemiaa. Selektiivinen luurankoli hasten insuliiniresistenssi johtaa hiilihydraattien suuntaamiseen lihasglykokeenin sijaan maksaan, mikä yhdessä kompensoivan hyperinsulinemian kanssa johtaa maksan de novo -lipogeneesin lisääntymiseen, jonka seurauksena plasman triglyseridipitoisuudet kasvavat, HDL-C pitoisuudet laskevat ja maksan triglyseridien synteesi voimistuu (Petersen ym. 2007). Tämä epänormaali energian varastoituminen pystytään kuitenkin kumoamaan 45 minuutin kohtuukuormitteisella liikunnalla, joka tehostaa lihasten glukoosin sisäänottoa ja glykokeenin synteesiä maksassa (Rabøl ym. 2011).

Insuliiniresistenssi on tyypin 2 diabetesta edeltävä tila, jonka syntyyn vaikuttaa vahvasti erityisesti ektooppisen rasvan kertyminen maksaan ja lihaksiin (Shulman 2014). Tähän pystytään kuitenkin vaikuttamaan melko tehokkaasti jo kohtalaisella noin 10% painonpudotuksella, sillä tämän on todettu vähentävän maksan triglyseridipitoisuuksia ja normalisoivan maksan insuliini sensitiivisyyttä, glukoosin tuotantoa sekä plasman paastoglukoosipitoisuuksia (Petersen ym. 2005). Samansuuruinen painonpudotus näyttäisi vähentävän myös lihasten sisäisen rasvanmäärää sekä parantavan lihasten insuliinivastetta ja tätä kautta glukoosin sisäänottoa (Petersen ym. 2012).

## **2.5 Keskivartalolihavuus**

Keskivartalolihavuus on yksi metabolisen oireyhtymän osatekijöistä ja sen mittana käytetään usein vyötärönympärysmittaa (WC) (Grundy ym. 2005). Toinen usein käytetty mittari on vyötärö-lantiosuhde (WHR) (Borodulin ym. 2005). Keskivartalolihavuus on tiiviimmin

yhteydessä moniin kroonisiin sairauksiin kuin gluteofemoraalinen lihavuus, samoin WC ja WHR näyttäisivät ennustavan paremmin sairauksienriskiä verrattuna BMI:hin (Pischon ym. 2008). Keskivartalolihavuuden raja-arvona käytetään yleisesti naisilla 88 cm vyötärönympärystä ja miehillä 102 cm. Näiden arvojen ylittyessä CVD ja muiden lihavuuden liitännäissairauksien riski kasvaa merkittävästi (NCEP 2002). Keskivartalolihavuus ja viskeraalisen rasvan määrä ovatkin yhteydessä suurempaan metabolisten sairauksien, kuten tyypin 2 diabeteksen ja dyslipidemioiden riskiin (Montague & O'Rahilly 2000). Keskivartalolihavuus lisää myös kuoleman riskiä, sillä saman BMI:n sisällä 5 cm kasvu vyötärönympäryksissä on todettu lisäävän kuoleman riskiä 17 % miehillä ja 13 % naisilla (Pischon ym. 2008). Viskeraalisen rasvan määrä on miehillä tiukemmin sidoksissa kehonpainoon, kuin naisilla, mikä voi olla yhtenä syynä miesten suurempaan kuolemanriskin kohoamiseen (Pischon ym. 2008). Vyötärö-lantiosuhteen (WHR) on myös todettu olevan vahvasti yhteydessä moniin CVD riskitekijöihin kuten kohonneeseen verenpaineeseen sekä plasman triglyseridien, HDL-C:n sekä HDL-C:n ja kokonaiskolesterolin suhteeseen (Borodulin ym. 2005).

Keskivartalolihavuus on tiiviisti yhteydessä viskeraalisen rasvan määrään, kun taas viskeraalinen rasva on yhteydessä kohonneeseen kardiometabolisten sairauksien riskiin (Neeland ym. 2019). Yhtenä syynä viskeraalisen rasvan vaarallisuuteen verrattuna ihonalaiseen rasvakudokseen on sen erilaiset metaboliset ominaisuudet. Viskeraalinen rasvakudos on porttilaskimon kautta suoraan yhteydessä maksaan, mikä viskeraalisen rasvakudoksen hypertrofiassa aiheuttaa maksan altistumisen korkeille määrille vapaita rasvahappoja ja glyserolia, mikä taas johtaa maksan metabolisiin häiriöihin kuten maksan insuliiniresistenssiin, kohonneeseen triglyseridipitoisten lipoproteiinien ja glukoosin tuotantoon (Neeland ym. 2019). Toiseksi viskeraalinen rasva on merkki suuremmasta ektooppisesta rasvanmäärästä muun muassa maksassa, sydämessä ja lihaksissa (Neeland ym. 2019). Nämä patofysiologiat ovat hyvin vastaavanlaisia kuin aiemmin on kuvattu insuliiniresistenssiin liittyen. Edellä mainitut seikat selittävätkin vahvasti viskeraalisen rasvanmäärän yhteyttä insuliiniresistenssiin ja tyypin 2 diabetekseen (Neeland ym. 2019). Viskeraalisen rasvan vaarallisuutta lisää vielä sen aiheuttama tulehdustila (Neeland ym. 2019). Suurentuneisiin viskeraalisen rasvakudoksen adiposyytteihin kertyy makrofageja, joka johtaa tulehdusta-aiheuttavien sytokiinien tuotannon lisääntymiseen ja samalla suojaavien adipokiinien ja adiponektiinin tuotannon vähenemiseen (Neeland ym. 2019).

## 2.6 Metabolinen oireyhtymä

Metabolinen oireyhtymällä (MetS) tarkoitetaan vaarallisimpien sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden kertymää (Alberti ym. 2009). Näitä ovat kohonnut verenpaine, dyslipidemia, kohonnut paastoglukoosi ja keskivartalolihavuus (Alberti ym. 2009). MetS on yhteydessä kohonneeseen diabeteksen ja sydän- ja verisuonitautien riskiin (Eckel ym. 2005).

MetS:n esiintyvyys on vuonna 2022 julkaistun 28 miljoonaa yksilöä käsittävän meta-analyysin mukaan 12,5–31,4 % riippuen käytetystä määritelmästä (Noubiap ym. 2022). Nykyisin yleisimmin maailmanlaajuisesti käytössä olevan määritelmän mukaan MetS:n esiintyvyys oli 31,4 %. Alueellisesti tarkasteltuna MetS:n esiintyvyys oli suurinta Amerikoissa ja itäisen Välimeren alueilla (Noubiap ym. 2022).

Metaboliselle oireyhtymälle on ollut useita eri määritelmiä, ja ne ovat painottaneet eri tekijöitä. Tuorein ja yleisin tällä hetkellä kansainvälisesti käytössä oleva määritelmä on vuodelta 2009, jolloin useiden organisaatioiden edustajat kokoontuivat yhteen yhdenmukaistaakseen metabolisen oireyhtymän diagnostisia kriteereitä (Alberti ym. 2009). Tämän tuloksena laaditun Joint Interim Statementin (JIS) mukaan kyse on metabolisesta oireyhtymästä, kun vähintään kolme seuraavista viidestä kriteeristä täyttyy:

- Kohonnut vyötärön ympärysmitta (Suomessa miehillä yli 100cm ja naisilla yli 90cm)
- Kohonnut veren triglyseridipitoisuus (yli 1,7mmol/L)
- Vähentynyt veren HDL-C pitoisuus (alle 1,0 mmol/L miehillä ja alle 1,3 mmol/L naisilla)
- Kohonnut verenpaine (systolinen  $\geq 130$  ja/tai diastolinen  $\geq 85$  mmHg)
- Kohonnut paastoglukoosi ( $> 6,0$  mmol/L tai  $\geq 100$  mg/dL)

Erona aiempaan IDF:n vuoden 2006 määritelmään on, että kohonnut vyötärön ympärysmitta ei ole enää pakollinen kriteeri MetS:n määrittelyssä (Alberti ym. 2006).

MetS:n terveysvaikutuksia on tutkittu useissa tutkimuksissa. Gang ym. (2004) tutkivat MetS:n yhteyttä kokonais- ja CVD-kuolleisuuteen. Tutkimus perustui 11 prospektiiviseen eurooppalaiseen kohorttitutkimukseen sisältäen 6156 miestä ja 5356 naista, joilla ei ollut

diabetesta. Tutkimuksessa havaittiin kohonnut kokonaiskuolleisuuden sekä CVD-kuolleisuuden riski MetS:sta kärsivien kohdalla verrattuna henkilöihin, joilla ei ollut MetS:ta. Kokonaiskuolleisuuden riski oli 1,44-kertainen (HR 1,44, 95 % CI: 1,17–1,84) miehillä ja 1,38-kertainen (HR 1,38, 95 % CI: 1,02–1,87) naisilla. CVD-kuolleisuuden riski oli 2,26-kertainen (HR 2,26, 95 % CI: 1,61–3,17) miehillä ja 2,78-kertainen (HR 2,78, 95 % CI: 1,57–4,94) naisilla.

Kahdessa muussa eurooppalaisessa prospektiivisessä tutkimuksessa (Isomaa B ym. 2001)(Lakka H.M. ym. 2002) ja Verona Diabetes Complications tutkimuksessa (Bonora E ym. 2004) havaittiin MetS:n lisäävän myös CVD- ja sepelvaltimotaudin riskiä. Näissä kolmessa tutkimuksessa suhteellinen uhkasuhde (HR) vaihteli välillä 2–5.

### 3 KARDIORESPIRATORINEN KUNTO

Kardiorespiratorinen kunto (CRF) kuvaa hengitys ja verenkiertoelimistön kykyä kuljettaa happea lihasten käyttöön fyysisen suorituksen yhteydessä (Ross ym. 2016). CRF on yhteydessä kehon toimintaan fysiologisen kuormituksen alla ja se määrittää ihmisen toiminnallisen kapasiteetin samalla kuvastaen kehon toimintakykyä ja yleistä terveyttä (Laukkanen & Kujala 2018). CRF:n taso on riippuvainen useiden eri elinten toiminnan muodostamasta ketjusta. Tähän ketjuun kuuluvat; keuhkotuuletus eli ventilaatio (VE) ja diffuusio sekä keuhkovaltimoiden toiminta, Sydämen oikean ja vasemman kammion toiminta, kammiovaltimoyhteys, verisuoniston kyky kuljettaa verta tehokkaasti sydäimestä vastaten hapentarpeeseen, lihassolujen kyky käyttää veren kuljettamaa happea ja ravintoaineita sekä hermoston kyky rekrytoida lihassäikeitä (Laukkanen & Kujala 2018).

Kardiorespiratorisen kunnan tasoon vaikuttavat monet tekijät kuten; ikä, sukupuoli, perimä, kehonkoostumus, lihasten ominaisuudet, sairaudet, lääkitykset, fyysisen aktiivisuuden määrä ja laatu, tupakointi sekä ravitsemus (Laukkanen ym. 2009). Noin puolet CRF:n vaihtelusta yksilöiden välillä on selitettävissä perintötekijöiden vaikutuksella (Bouchard ym. 1998). Fyysisen aktiivisuuden vaste kardiorespiratoriseen kuntoon on myös 45–50 % riippuvainen perintötekijöistä (Bouchard ym. 1999).

CRF:n mittana on usein maksimaalinen hapenottokyky (VO<sub>2</sub>max), jota pidetään kultaisena standardina arvioitaessa aerobista kapasiteettia (Noonan ym. 2000). Maksimaalinen hapenottokyky on maksimimäärä happea, jonka henkilö kykenee kuluttamaan fyysisen kuormituksen yhteydessä (Ross ym. 2016). VO<sub>2</sub>max ilmaistaan yleensä millilitroina kehonpainokiloa kohden minuutissa (Al-Mallah ym. 2018). VO<sub>2</sub>max mittaamisessa kultaisena standardina on epäsuora kalorimetria, kuten hengityskaasujen analysointi, maksimaalisen kuormitustestin aikana (Arena ym. 2007). Epäsuorassa kalorimetriassa käytetään avoimen piirin spirometriaa asteittaisen maksimaalisen rasituskokeen aikana (ACSM 2018). Testin aikana koehenkilö hengittää matalavastuksisen venttiilin läpi putkea pitkin tai maskin läpi. Samalla mitataan keuhkojen ilmanvaihtoa, sekä uloshengitysilman happi- ja hiilidioksidipitoisuuksia (ACSM 2018). VO<sub>2</sub>max muodostuu sydämen maksimaalisen minuuttitulavuuden (veri L/min) ja valtimo-laskimo-happieron (O<sub>2</sub> ml/L) tulosta (ACSM 2018). Suuri osa vaihtelusta VO<sub>2</sub>max:ssa eri väestöryhmien ja eri kuntoisten yksilöiden välillä johtuu sydämen maksimaalisesta minuuttitulavuudesta, minkä vuoksi VO<sub>2</sub>max onkin vahvasti

yhteydessä sydämen toiminnalliseen kapasiteettiin (ACSM 2018). Maksimaalisen kuormitustestin aikana VO<sub>2</sub>max määritetään siihen kohtaan, jolloin hapenkulutus ei jatka enää kasvuaan, vaikka kuormitusta lisättäisiin (ACSM 2018). Kaikkien kohdalla testauksessa ei kuitenkaan päästä tähän pisteeseen, vaan hapenkulutus jatkaa kasvuaan testin loppuun saakka eli siihen pisteeseen, kun testi joudutaan keskeyttämään (ACSM 2018). Tällöin CRF:n mittarina käytetään huippuhapenottoa eli VO<sub>2</sub>peak:ia (ACSM 2018). VO<sub>2</sub>peak:a käytetään yleisesti CRF:n kuvaajana sydän- ja verisuonitaudeista, keuhkosairauksista tai muista terveysongelmista kärsivien kohdalla (ACSM 2018).

Kuten edellä mainittu maksimaalinen hapenottokyky ilmaistaan usein suhteutettuna kehonpainoon. Koska ihmisten rasvamassan määrä vaihtelee kuitenkin merkittävästi ja koska rasvamassa ei kuluta lähes ollenkaan happea, on ehdotettu, että CRF:a paremmin eri rasvamassan omaavien ja eri kokoisten ihmisten välillä kuvaisi absoluuttinen hapenottokyky suhteutettuna kehon rasvattomaan massaan (VO<sub>2</sub>peak<sub>FFM</sub>) (Osman ym. 2000). Tätä tukee Savonen ym. (2012) tutkimus, jossa havaittiin kehon kokonaispainoon suhteutetun hapenottokyvyn aliarvioivan etenkin lihaviin CRF:a. Krachler ym. (2015) havaitsivatkin tutkimuksessaan VO<sub>2</sub>peak<sub>FFM</sub>:n olevan tarkempi kehon painosta riippumaton CRF:n kuvaaja kuin kehon kokonaispainoon suhteutettu hapenottokyky. Samansuuntaisia tutkimustuloksia ovat saaneet myös Batterham ym. (1999) ja Vanderburgh ym. (1996).

Kehon rasvattomaan massa suhteutettu hapenottokyky vaikuttaisi myös olevan parempi ennustava tekijä, kun arvioidaan kuolleisuutta tai sydän- ja verisuonisairauksia. Osman ym. (2000) havaitsivat tutkimuksessaan, että kehon rasvattomaan massa suhteutettu hapenottokyky oli parempi ennustava tekijä, kun arvioitiin kroonisesta sydämen vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita. Imboden ym. (2020) vastaavasti havaitsivat tutkimuksessaan VO<sub>2</sub>peak<sub>FFM</sub>:n olevan parempi kokonaiskuolleisuutta ennustava tekijä kuin kehon kokonaispainoon suhteutettu hapenottokyky. Toisaalta kehon kokonaispainoon suhteutettu VO<sub>2</sub>peak näyttäisi olevan vahvemmin yhteydessä insuliiniresistenssin ja metabolisen oireyhtymän esiintymiseen (Haapala ym. 2022a). Tämä johtunee siitä, että kehon kokonaispainoon suhteutettu VO<sub>2</sub>peak ottaa mukaan rasvamassan määrän, mikä itsessään on vahvasti yhteydessä insuliiniresistenssin ja metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen (Haapala ym. 2022a). Tällöin kehon kokonaispainoon suhteutettu VO<sub>2</sub>peak saattaa kuvastaa CRF:n lisäksi myös muita muuttujia kuten perimää, kehonkoostumusta ja ruokavaliota (Haapala ym. 2022a).

Ramos ym. (2016) havaitsivat tutkimuksessaan CRF:n olevan yhteydessä keskushemodynaamiikkaan itsenäisenä tekijänä poissulkien rasvaprosentin ja muut sekoittavat tekijät. Tämä voi osaltaan selittää miksi CRF suojaa kardiovaskulaarisilta sairauksilta lihavuudesta huolimatta (Barry ym. 2014). Seuraavissa kappaleissa käsitellään CRF:n yhteyttä kokonais- ja CVD-kuolleisuuteen, verenpaineeseen, dyslipidemioihin, insuliiniresistenssiin, keskivartalolihavuuteen sekä metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen.

### **3.1 Kardiorespiratorinen kunto, kuolleisuus ja CVD-riski**

Kardiorespiratorinen kunto näyttäisi olevan vahva itsenäinen kuolleisuutta ja CVD-riskiä ennustava tekijä. Ross ym. (2016) toteavat katsauksessaan, että CRF on mahdollisesti jopa vahvempi kuolleisuutta ennustava tekijä kuin ennestään vakiintuneet riskitekijät kuten tupakointi, korkea verenpaine, korkea kolesteroli ja tyypin 2 diabetes. Heidän mukaansa CRF on vahva ja itsenäinen riskiä ennustava tekijä niin CVD-, kuin kokonaiskuolleisuuden kannalta.

Yksi ensimmäisistä CRF:n ja kokonaiskuolleisuuden käänteisen yhteyden osoittavista tutkimuksista oli Blair ym. (1989) tutkimus, jossa seurattiin 10 224 miestä ja 3120 naista keskimäärin hieman yli kahdeksan vuoden ajan. Tutkimuksessa havaittiin, että kokonaiskuolleisuus oli seurantajakson aikana merkittävästi suurempi miesten matalimmassa CRF kvintiilissä (64 kuolemaa / 10 000 henkilövuotta) verrattuna miesten korkeimpaan CRF kvintiiliin (18,6 kuolemaa / 10 000 henkilövuotta). Vastaava ero havaittiin myös naisilla (39,5 kuolemaa / 10 000 henkilövuotta vs. 8,5 kuolemaa / 10 000 henkilövuotta). Erot näiden CRF-luokkien välillä säilyivät myös silloin, kun otettiin tilastollisesti huomioon ikä, tupakointi, kolesterolitasot, systolinen verenpaine, paastoglukoosi, sepelvaltimotaudin sukuhistoria ja seurantajakson pituus. Tutkimuksessa havaittiin korkeampien CRF ryhmien kohdalla myös matalampi sydän- ja verisuonitautien kuolleisuus sekä syöpäkuolleisuus. Tämän tutkimuksen tulokset ovat myöhemmin saaneet vahvistusta useiden muiden tutkimusten tuloksista.

Kodama ym. (2009) toteavat meta-analyysissään, että parempi CRF on yhteydessä pienempään kokonaiskuolleisuuteen sekä CVD ja sepelvaltimotaudin (CHD) riskiin. Heidän mukaansa 1-MET parempi maksimaalinen aerobinen kapasiteetti laski kokonaiskuolleisuuden riskiä 13%:lla, RR 0,87 (95 % CI, 0,84–0,90) ja CHD sekä CVD riskiä 15%:lla, RR 0,85 (95 % CI, 0,82–0,88). Verrattaessa koehenkilöitä, joilla oli matala CRF (< 7,9 METiä) koehenkilöihin,

joilla oli korkea CRF ( $\geq 10,9$  MET:iä) riski oli kokonaiskuolleisuuden osalta huomattavasti korkeampi, RR 1,70 (95 % CI, 1,51–1,92), kuten myös CHD/CVD ilmaantuvuusluvun osalta RR 1,56 (95 % CI, 1,39–1,75). Ero on huomattavissa myös vertaamalla matalaa CRF ryhmää keskiverto CRF ryhmään, jolloin riski oli kokonaiskuolleisuuden osalta RR 1,40 (95 % CI, 1,32–1,48) ja CHD/CVD riskin osalta RR 1,47 (95 % CI, 1,35–1,61). Kodama ym. (2009) kuitenkin pohtivat, että paremman CRF:n yhteys CHD ja CVD riskiin voi johtua paremman CRF:n myönteisestä vaikutuksesta kardiovaskulaarisiin riskitekijöihin, jolloin hyvää CRF:ää ei voitaisi pitää itsenäisenä ennustavana tekijänä näiden osalta.

Laukkanen ym. (2010) tutkivat CRF:n yhteyttä sydänperäisiin äkkikuolemiin. Tutkimukseen osallistui 2368 miestä, joiden ikä vaihteli 42 ja 60 vuoden välillä. 17 vuoden seurannan aikana havaittiin, että 1 MET:n nousu CRF:ssa oli yhteydessä 22 % pienempään sydänperäisen äkkikuoleman riskiin (RR 0,78, 95 % CI: 0,71-0,84,  $p < 0,001$ ). Tutkimuksen havaittiin, että CRF:n lisäksi muita sydänperäiseen äkkikuolemaan liittyviä tekijöitä olivat: iskeeminen ST-segmentin lasku rasisutuskokeen aikana, tupakointi, systolinen verenpaine, vallitseva sepelvaltimotauti, lähisuvussa esiintyvä sepelvaltimotauti ja tyypin 2 diabetes.

Nes ym. (2014) havaitsivat pitkittäistutkimuksessaan, että niillä, joiden CRF oli alle 85% ikänsä mukaisesta odotetusta arvosta, oli kaksinkertainen riski kuolla CVD:hin verrattuna niihin, joiden CRF oli yli iän perusteella oletetun arvon. Jokainen 1-MET lisäys hapenottokyvyssä merkitsi 21 %:a pienempää CVD kuolleisuutta niin miehillä kuin naisilla. Tutkimukseen osallistuneista koehenkilöistä miehiä oli 18 348 ja naisia 18 764. He olivat kaikki alle 60-vuotiaita alkumittauksissa. Saman suuntaiseen tulokseen päätyivät myös Artero ym. (2014), jotka havaitsivat niin ikään pitkittäistutkimuksessa käänteisen yhteyden CRF:n ja fataalien sekä nonfataalien CVD-tapahtumien välillä miesten kohdalla. Naisten osalta käänteinen yhteys oli havaittavissa ainoastaan suhteessa nonfataaleihin CVD-tapahtumiin.

Laukkanen ym. (2016) seurasivat tutkimuksessaan pitkäaikavälin muutoksia CRF:ssa ja sen yhteyttä kokonaiskuolleisuuteen. He havaitsivat keskimääräisen 11 vuoden välisen muutoksen VO<sub>2</sub>max:ssa olevan -5,3 ml/min\*kg. Tutkimuksesta käy ilmi, että 1 ml/min\*kg pienempi lasku oli yhteydessä 9 % pienentyneeseen kokonaiskuolleisuuden riskiin (HR 0.91, 95 % CI 0.87-0.95). Toisin sanoen pitkän aikavälin VO<sub>2</sub>max lasku oli yhteydessä lisääntyneeseen kuolleisuuden riskiin verrattuna niihin, joiden VO<sub>2</sub>max lasku oli maltillisempaa.



Ylipainoisilla ja lihavilla, jotka ovat fyysisesti aktiivisia ja parempi kuntoisia, on pienempi riski sairastua tai kuolla verrattuna huonossa kunnossa oleviin ja inaktiivisiin ylipainoisiin ja lihaviin (Blair & Brodney 1999). Riski sairastua kardiometabolisiin sairauksiin voi olla jopa pienempi kuin normaali painoisilla, joiden fyysinen aktiivisuus ja CRF ovat matalia. Blairin ja Brodneyn (1999) mukaan inaktiivisuus ja matala CRF ovat ainakin miehillä yhtä tärkeitä kuolleisuutta ennustavia tekijöitä kuin ylipaino tai lihavuus.

Hyvä CRF näyttäisikin suojaavan erityisesti lihavia, joilla muutoin olisi korkeampi kuolleisuusriski. Blair ym. (1995) havaitsivat tutkimuksessaan miesten, jotka olivat lihavia mutta joilla oli hyvä CRF, omaavan 50 % pienemmän CVD-kuolleisuuden riskin verrattuna normaalipainoisiin, joilla oli matala CRF. Samasta tutkimuksesta käy myös ilmi, että lihavien kohdalla CRF:n osalta keskimmäiseen kolmannekseen yltäminen vähentää CVD-kuolleisuuden riskiä kolmannekseen. Näistä tuloksista voidaan päätellä, että CRF:n parantaminen voi olla lihaville erityisen hyödyllistä, vaikka paino ei putoaisikaan. Saman suuntaiseen tulokseen päätyivät myös Lee ym. (1999) tutkimuksessaan, jossa he mittasivat koehenkilöiltä, jotka olivat miehiä, myös rasvaprosentin ja vyötärön ympäryksen. Korkeasta rasvaprosentista tai vyötärön ympäryksestä huolimatta korkea CRF suojasi tutkimuksen mukaan tehokkaasti CVD-kuolleisuudelta verrattuna koehenkilöihin, joiden CRF oli matala. Koehenkilöiden, joiden rasvaprosentti tai vyötärön ympäryys oli suuri, mutta CRF hyvä, CVD-kuolleisuus oli pienempää kuin koehenkilöiden, joiden rasvaprosentti ja vyötärön ympäryys oli normaali, mutta CRF matala. Samanlaisia tutkimustuloksia on pystytty osoittamaan myös naisilla, kun on mitattu kokonaiskuolleisuutta (Lyerly ym. 2009 & Farrell ym. 2010). Yhtenä mahdollisena selityksenä pienemmälle kokonaiskuolleisuudelle voidaan pitää sitä, että parempi kuntoisilla lihavilla on pienempi riski CVD-riskitekijöihin kuin heikko kuntoisilla lihavilla (Myers ym. 2015 & Ortega ym. 2016b). Ristiriitaisiakin tutkimustuloksia on, esimerkiksi Diaz ym. (2006) eivät löytäneet yhteyttä CRF:n ja pienemmän CVD-riskitekijöiden esiintymisen välillä.

Syitä CRF:n käänteisestä yhteydestä kokonaiskuolleisuuteen ei vielä täysin tiedetä, mutta mahdollisina selityksinä on pidetty paremman CRF:n omaavien parempaa CVD-riskiprofilia, endoteelin toimintaa, autonomisen hermoston tonusta sekä matalampaa veritulpan riskiä (Ross ym. 2016). Hyödyt CRF:n parantamisesta voidaan saavuttaa suhteellisen helposti, sillä suurin CRF:n suojaava hyöty on havaittavissa asteikon alapäässä, mikä tarkoittaa sitä, että erityisesti heikko kuntoiset voivat parantaa terveystilustaan merkittävästi jo verrattain pienellä CRF:n nousulla (Ross ym. 2016).

### 3.2 Kardiorespiratorinen kunto ja verenpaine

Borodulin ym. (2005) tekemässä FINRISK 2002 aineistoon perustuvassa tutkimuksessa todetaan, että miehillä CRF on käänteisesti yhteydessä sekä systoliseen, että diastoliseen verenpaineeseen. Naisilla samanlainen käänteinen yhteys huomattiin ainoastaan diastolisen verenpaineen kanssa. Juraschek ym. (2014) löysivät myös käänteisen vahvan yhteyden CRF:n ja kohonneen verenpaineen välillä. Koehenkilöillä, joiden VO<sub>2</sub>max oli  $\geq 12$  METiä oli 20% pienempi kohonneen verenpaineen riski 4,4 vuoden mediaani seurannan aikana verrattuna koehenkilöihin joiden CRF oli  $< 6$  METiä (HR 0.80; 95 % CI: 0.72–0.89).

Liu ym. (2014) seurasivat Aerobics Center Longitudinal Study (ACLS) -aineistoon kuuluvia 13 953 tervettä miestä 36 vuoden ajan ja havaitsivat, että heidän tutkimassa kohortissaan kohonnutta systolista verenpainetta ( $> 120$  mmHg) alkoi esiintyä keskimäärin noin 50-vuotiaana, mutta hyvä CRF näyttäisi suojaavan systolisen verenpaineen nousulta, sillä hyvä kuntoisilla kohonnutta systolista verenpainetta havaittiin vasta keskimäärin 54-vuotiaana, kun taas heikko kuntoisilla kohoamista havaittiin jo 46-vuotiaana. Barlow ym. (2006) tutkivat saman ACLS-aineiston naisia 5 vuoden seuranta-ajalla ja huomasivat, että kohtalaisen CRF:n omaavilla verenpainetaudin kehittymisen riski oli 39 % ja hyvän CRF:n omaavilla 65% pienempi verrattuna matala kuntoisiin ( $p < 0,01$ ). Crump ym. (2016) tutkimuksessa, jossa seurattiin yli 1,5 miljoonaa ruotsalaista varusmiestä keskimäärin 25,7 vuotta, todettiin, että matala CRF 18-vuotiaana lisää merkittävästi verenpainetaudin ilmaantumisen riskiä hyvä kuntoisiin verrattuna, RR 1.50 (95 % CI, 1.47–1.54). Samassa tutkimuksessa todettiin, että erityisen suuri riski verenpainetaudin kehittymiseen oli niillä, jotka olivat 18-vuotiaana ylipainoisia ja omasivat heikon CRF:n, RR 3.53 (95 % CI, 3.41–3.66). Tämä osaltaan tukee ajatusta siitä, että erityisesti ylipainoiset ja lihavat voisivat hyötyä CRF:n kehittämisestä.

Lee ym. (2012) tutkimuksessa todettiin, että ajan kuluessa jokainen 1-MET parannus CRF:ssa pienensi kohonneen verenpaineen riskiä 7 %. Samassa tutkimuksessa käy myös ilmi, että CRF:n ylläpitäminen tai kehittäminen voi ehkäistä kohonnutta verenpainetta jopa lihottaessa. Sui ym. (2017) tutkivat myös CRF:n muutoksia pitkällä aikavälillä ja sen yhteyksiä kohonneeseen verenpaineeseen. Tutkimuksessa käy ilmi, että CRF:n parantaminen pitkällä aikavälillä vähentää kohonneen verenpaineen riskiä 36 % verrattuna niihin, joilla CRF heikkenee (OR 0.64, 95 % CI: 0.52–0.80). CRF:lla on kuitenkin taipumus heikentyä ikääntyessä kuten aiemmin todettiin. CRF:ää kannattaa kuitenkin koittaa pitää yllä, sillä Letnes

ym. (2020) tutkimuksen mukaan jokaista yhtä ml/kg/min pienempi VO<sub>2</sub>max heikkeneminen kymmenen vuoden aikana pienentää kohonneen verenpaineen riskiä viidellä prosentilla (Letnes ym. 2020).

Verenpaineen ja CRF:n välinen yhteys ei ole kuitenkaan selkeä ja ristiriitaistakin näyttö aiheesta löytyy, esimerkiksi Halland ym. (2019) eivät löytäneet tutkimuksessaan yhteyttä VO<sub>2</sub>max:n ja kohonneen verenpaineen välillä ylipainoisilla eikä lihavilla koehenkilöillä. Myöskään Lin ym. (2010) eivät löytäneet yhteyttä CRF:n ja kohonneen verenpaineen välillä otettuaan huomioon muut mahdolliset sekoittavat tekijät.

### **3.3 Kardiorespiratorinen kunto ja veren rasva-arvot**

Ylipainoisilla hyvä CRF vaikuttaisi olevan yhteydessä parempaan veren lipidiprofiiliin (Borodulin ym. 2005). Myönteinen vaikutus näyttäisi olevan suurempi juuri ylipainoisilla normaalipainoisiin verrattuna (Fransson ym. 2003). CRF:n ylläpitäminen tai parantaminen voi jopa täysin estää hyperkolesterolemian kehittymisen lihottaessa (Lee ym. 2012).

Breneman ym. (2016) tutkimuksessa huomattiin että, normaalipainoisilla CRF:n ylläpitäminen näyttäisi suojaavan tehokkaasti aterogeeniseltä dyslipidemiaalta, sillä niillä koehenkilöillä, jotka onnistuivat ylläpitämään CRF:n lähtötilanteen tasolla, oli 43 % pienempi riski saada aterogeeninen dyslipidemia kahden vuoden seurannan aikana verrattuna niihin koehenkilöihin, joiden CRF laski tuona aikana (OR 0.56, 95 % CI: 0.34–0.91). Letnes ym. (2020) huomasivat tutkimuksessaan, että CRF:lla on taipumus heikentyä ikääntyessä. Tutkimuksessa 10 vuoden keskiarvoinen lasku CRF:ssa oli naisilla 3,7 ml/kg/min (10 %) ja miehillä 5,3 ml/kg/min (12 %). He havaitsivat myös, että jokaista yhtä ml/kg/min pienempi lasku CRF:ssa vastasi 8 % pienempää riskiä dyslipidemian ilmaantuvuudessa (OR 0.93, 95 % CI: 0.89–0.94).

Sarzynski ym. (2015) tutkimuksesta käy ilmi, että hyvä CRF varhaisaikuisuudessa suojaa korkeilta veren triglyseridiarvoilta. Tutkimuksessa seurattiin 4898 koehenkilöä yli 25 vuoden ajan. Koehenkilöillä, joiden VO<sub>2</sub>max oli ylimmässä neljänneksessä, oli 42 % pienempi kohonneiden triglyseridien riski ( $\geq 200$  mg/dl) verrattuna koehenkilöihin, joiden CRF oli alimmassa neljänneksessä.

Arsenault ym. (2007) 169 tervettä miestä käsittäneessä poikkileikkaustutkimuksessa CRF:n osalta alimpaan kolmannekseen kuuluvilla oli korkeimpaan kolmannekseen verrattuna korkeampi keskiarvoinen viskeraalisen rasvan määrä (139,6 cm<sup>2</sup> vs. 74,7 cm<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ), veren triglyseridi pitoisuus (161mg/dl vs. 99mg/dl;  $p < 0,001$ ) sekä kokonaiskolesteroli-HDL-C suhde (5,27 vs. 3,96;  $p = 0,002$ ).

Näyttö ei tässä asiassa ole yksipuoleista, vaan muun muassa Diaz ym. (2016) eivät löytäneet poikkileikkaustutkimuksessaan yhteyttä CRF:n ja dyslipidemioiden välillä lihavilla.

### **3.4 Kardiorespiratorinen kunto, tyypin 2 diabetes ja insuliiniresistenssi**

Juraschek ym. (2015) seurasivat 46 979 koehenkilöä, joilla ei ollut diabetesta lähtötilanteessa, seuranta-ajan mediaani oli 5,2 vuotta. Tutkimuksessa havaittiin, että hyvä kuntoisilla (CRF  $\geq$  12 METiä) oli 54 % pienempi riski diabeteksen ilmaantumiseen (HR: 0.46, 95 % CI: 0.41-0.51) verrattuna heikko kuntoisiin (CRF  $<$  6 METiä). He havaitsivat myös, että 1-MET parempi CRF vastasi 8 % pienempää riskiä diabeteksen ilmaantuvuudessa. Vastaavaan tulokseen päätyivät myös Shaya ym. (2017), kun he tutkivat CRF:n vaikutusta tyypin 2 diabeteksen ilmaantuvuuteen statiinilääkitystä käyttävillä ja lääkityksettömillä. Heidän tutkimuksessaan 1-MET parempi CRF vastasi statiinilääkityksellisillä 6 % ja lääkityksettömillä 8 % pienempää diabeteksen ilmaantuvuusriskiä;  $p < 0,001$ . Kokkinos ym. (2017) tutkivat myös diabeteksen ilmaantuvuutta statiinilääkitystä käyttävillä koehenkilöillä. Heidän tutkimuksessaan korkeimpaan kuntoluokkaan kuuluvilla oli 34 % pienempi riski diabeteksen ilmaantuvuudelle verrattuna matalimman kuntoluokan koehenkilöihin (HR 0.66, 95 % CI: 0.53–0.82).

Clarke ym. (2020) poikkileikkaustutkimuksessa tutkittiin CRF:n, BMI:n ja insuliiniresistenssin välisiä yhteyksiä. Tutkimukseen osallistui 19 263 naista ja 48 433 miestä. Insuliiniresistenssin merkinä käytettiin kohonnutta paastoglukoosia ja triglyseridejä. Normaalipainoisilla heikko CRF oli yhteydessä naisilla 2,2 kertaiseen (OR 2.2, 95 % CI: 1.4–3.6) ja miehillä 2,8 kertaiseen (OR 2.8, 95 % CI: 2.1–3.6) insuliiniresistenssin esiintyvyyden todennäköisyyteen. Ylipainoisilla, mutta hyväkuntoisilla naisilla insuliiniresistenssin todennäköisyys oli 11 kertainen normaalipainoisiin hyväkuntoisiin verrattuna (OR 11.0, 95 % CI: 8.7–13.9), kun taas ylipainoisilla huonokuntoisilla todennäköisyys oli 20,3 kertainen (OR 20.3, 95 % CI: 15.5–26.5). Ylipainoisilla miehillä vastaavat luvut olivat hyväkuntoisilla; OR 7.4 (95 % CI: 6.7–8.2)

ja heikkokuntoisilla; OR 12.9 (95 % CI: 11.4–14.6). Diaz ym. (2016) eivät löytäneet poikkileikkaustutkimuksessaan yhteyttä CRF:n ja insuliiniresistenssin välillä lihavilla.

### **3.5 Kardiorespiratorinen kunto ja keskivartalo lihavuus**

Heikko kuntoisilla keskivartalolihavilla yksilöillä on todettu olevan kaikkein epäsuotuisin CVD riskiprofiili (Borodulin ym. 2005). Ortega ym. (2019) tutkivat keskivartalolihavuuden ilmaantuvuuden yhteyttä kardiorespiratoriseen kuntoon. Tutkimukseen osallistui 1284 koehenkilöä ja seuranta-aika oli kaksi vuotta. Keskivartalolihavuus oli määritelty vyötärönympäryksen perusteella; miehillä > 102 cm ja naisilla > 88 cm. Alimman kolmanneksen kuntoluokkaan kuuluvilla keskivartalolihavuuden kehittymisen todennäköisyys oli yli kaksinkertainen ylimpään kuntoluokkaan kuuluviin verrattaessa (OR 2.29, 95 % CI: 1.34–3.91).

Dyrstad ym. (2019) tutkivat onko vyötärönympäryys yhteydessä CRF:n kanssa. Tutkimukseen osallistui 722 koehenkilöä ja heidät luokiteltiin vyötärönympäryksen mukaan kolmeen ryhmään. Normaalit terveysriskit ryhmään kuuluivat miehet, joiden WC oli <94 cm ja naiset, joiden WC oli <80 cm. Korkeat terveysriskit ryhmään kuuluivat miehet, joiden WC oli 94–102 cm ja naiset, joiden WC oli 80–88 cm. Erittäin korkeat terveysriskit ryhmään kuuluivat miehet ja naiset, joiden WC oli suurempi kuin edellä mainituissa ryhmissä. Tutkimuksesta käy ilmi, että matalimman WC:n ryhmän miehillä oli 31 % parempi CRF kuin korkeimman WC:n ryhmällä. Vastaava luku naisilla oli 25 %. Tutkimuksessa havaittiin miesten kohdalla korkea negatiivinen korrelaatio CRF:n ja WC:n välillä ( $r = -0,68$ ) ja naisten kohdalla kohtalainen negatiivinen korrelaatio ( $r = -0,49$ ).

### **3.6 Kardiorespiratorinen kunto ja CVD riskitekijöiden kasaantuvuus**

Aspenes ym. (2011) huomasivat 4631 koehenkilöä käsittäneessä poikkileikkaustutkimuksessa, että heikko CRF altistaa CVD riskitekijöiden kasaantuvuudelle. Tutkimuksessa todettiin, että heillä, joiden maksimaalinen hapenottokyky oli alle mediaanin, oli moninkertainen todennäköisyys omata usean CVD riskitekijän rypäs verrattuna korkeimman CRF:n kvartiiliin. Miehillä todennäköisyys oli kahdeksankertainen (OR=7,9; 95 % CI=3,5-18,0) ja naisilla viisinkertainen (OR=5,4; 95 % CI=2,3–12,9).

Gerber ym. (2016) mukaan henkilöillä, joilla on korkea CRF, on matalampi systolinen- ja diastolinen verenpaine, LDL-C sekä veren triglyseridi arvo. Kyseisessä poikkileikkaustutkimuksessa todetaan hyvän CRF:n suojaavan erityisesti korkeasta stressistä kärsiviä.

LaMonte ym. (2005) seurasivat 9007 miestä ja 1491 naista, jotka olivat terveitä lähtötilanteessa, keskimäärin 5,7 vuoden ajan tutkimuksessaan ja huomasivat, että miehillä, jotka kuuluivat keskimääriseen ja ylimpään kolmannekseen CRF:n osalta oli pienempi riski metabolisen oireyhtymän kehittymiseen kuin alimpaan kolmannekseen kuuluvilla, HR 0.74(95 % CI, 0.65–0.84) ja HR 0.47 (95 % CI, 0.40–0.54). Naisten kohdalla sama havaittiin alimman ja ylimmän kolmanneksen välillä, HR 0.37 (95 % CI, 0.18–0.89). Orakzai ym. (2006) poikkileikkaustutkimuksessa havaittiin, että matalimpaan CRF kolmannekseen kuuluvilla koehenkilöillä oli 11,8-kertainen riski omata  $\geq 3$  metabolisen oireyhtymän komponenttia verrattuna ylimmän CRF kolmanneksen koehenkilöihin.

Arsenault ym. (2007) havaitsivat tutkimuksessaan, että CRF:n mukaan alimpaan kolmannekseen kuuluvien viskeraalisen rasvan määrä oli suurempi korkeimpaan kolmannekseen kuuluviin verrattuna (KA  $\pm$  SD, 139,6  $\pm$  70,2 cm<sup>2</sup> vs 74,7  $\pm$  41,6 cm<sup>2</sup>; p < .001). Ero säilyi myös silloin, vertailu tehtiin parittamalla samansuuruisen BMI:n mukaan (mean  $\pm$  SD, 114.4  $\pm$  59.9 cm<sup>2</sup> vs 87.8  $\pm$  49.1 cm<sup>2</sup>; p < .007). Samassa tutkimuksessa havaittiin matalamman CRF:n omaavilla korkeampi plasman triglyseridipitoisuus (mean  $\pm$  SD, 161  $\pm$  73 mg/dL vs 99  $\pm$  45 mg/dL; p < .001), apolipoproteiini B- pitoisuus (mean  $\pm$  SD, 106  $\pm$  23 mg/dL vs 89  $\pm$  24 mg/dL; p < .009) sekä kohonnut kokonaiskolesteroli – HDL-C suhde (mean  $\pm$  SD, 5.27  $\pm$  1.00 vs 3.96  $\pm$  1.17; p = .002).

Kardiorespiratorinen kunto näyttäisi olevan FINRISK tutkimuksesta saadun poikkileikkausdatan mukaan itsenäisesti yhteydessä suotuisampaan CVD riskiprofiiliin keskivartalolihavuudesta huolimatta (Borodulin ym. 2005). Vastakkaisen näkemyksen esittävät Halland ym. (2017) jotka eivät löytäneet lihavien koehenkilöiden kohdalla yhteyttä CRF:n ja kohonneen verenpaineen tai muiden metaboliseen oireyhtymään kuuluvien komponenttien välillä.

Haapala ym. (2022b) havaitsivat tutkimuksessaan kehon kokonaispainoon suhteutetun VO<sub>2</sub>peak:n olevan käänteisesti yhteydessä insuliiniin, triglyserideihin, insuliiniresistenssin

homeostaattisen mallin arvioon (HOMA-IR), diastoliseen verenpaineeseen sekä CVD-riskiin. Yhteys oli kuitenkin selvästi vaimeampi, kun tarkasteltiin kehon rasvattomaan massaan suhteutettua VO<sub>2</sub>peak:a. Sen sijaan positiivinen yhteys HDL-C:n ja VO<sub>2</sub>peak:n välillä säilyi riippumatta siitä, suhteutettiin VO<sub>2</sub>peak kehon kokonaismassaan vai kehon rasvattomaan massaan. Tutkimuksen tulosten perusteella vaikuttaisi siltä, että kehon rasvattomaan massaan suhteutettu VO<sub>2</sub>peak kuvastaisi paremmin CRF:n ja kardiometabolisen terveyden yhteyttä, sillä kehon kokonaismassaan suhteutettu VO<sub>2</sub>peak saattaa liioitella tätä yhteyttä aliarvioimalla painavampien yksilöiden kardiorespiratorista kuntoa.

#### 4 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän pro gradu -tutkielman tarkoituksena oli selvittää, onko kardiorespiratorinen kunto, jonka mittarina käytetään arvioitua maksimaalista hapenottokykyä, yhteydessä eri sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksien riskitekijöihin lihavilla ja ylipainoisilla naisilla. Tarkasteltavia riskitekijöitä ovat verenpaine, lipidiprofiili, keskivartalolihavuus sekä insuliiniresistenssi. Lisäksi selvitettiin kardiorespiratorisen kunnan yhteyttä metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen. Tutkimuskysymykset ovat seuraavat:

1. Onko maksimaalinen hapenottokyky ylipainoisilla ja lihavilla naisilla yhteydessä
  - a. Verenpaineeseen
  - b. Plasman lipidiprofiiliin
  - c. Keskivartalolihavuuteen
  - d. Plasman paastoglukoosiarvoihin
  
2. Onko maksimaalinen hapenottokyky yhteydessä metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen ylipainoisilla ja lihavilla naisilla?



## 5 TUTKIMUSMENETELMÄT

### 5.1 Tutkimusaineisto

Tässä pro gradu -tutkielmassa käytetty aineisto on osa Munukka ym. (2018) tutkimusta, jossa tutkittiin kuuden viikon kestävyyskuntoharjoittelun vaikutuksia suoliston metagenomiin ja metaboliitteihin ylipainoisilla naisilla. Tutkimukseen osallistui 19 inaktiivista ylipainoista tai lihavaa naista, joista kaksi suljettiin pois antibioottien käytön vuoksi. Alkuperäisen tutkimuksen sisäänottokriteereinä olivat sedentääriinen elämäntapa ja BMI >27,5 kg/m<sup>2</sup>. Poissulkukriteereinä olivat merkittävät tulehdukselliset suolistosairaudet, syömishäiriöt, diagnosoitu tyyppin 1 tai 2 diabetes, olemassa oleva sydän- ja verenkiertoelimistön sairaus korkea verenpainetta lukuun ottamatta, sepelvaltimon ohitusleikkaus tai angioplastia, kilpirauhasen vajaatoiminta tai muut endokriiniset sairaudet, merkittävät tuki- ja liikuntaelimistön sairaudet, sekä antibioottien käyttö viimeisen kahden kuukauden aikana ennen näytteiden keräämistä. Koehenkilöiden rekrytoimiseen käytettiin sosiaalista mediaa ja Keski-Suomen alueen sanomalehteä.

Tutkimuksen koehenkilöiltä mitattiin pituus, paino, vyötärön ympäryys, kehonkoostumus DXA:lla, verenpaine, maksimaalinen molemminpuolinen polvenojentajien isometrinen voimantuotto ja ulomman reisilihaksen (m. vastus lateralis) paksuus. Lisäksi yön yli kestävä paaston jälkeisistä verinäytteistä mitattiin paastoglukoosi, LDL- ja HDL-kolesterolit, vapaat rasvahapot sekä triglyseridit. Suoliston metagenomia analysoitiin ulostenäytteistä. Koehenkilöiden kardiorespiratorisen kunnan mittarina käytettiin arvioitua maksimaalista hapenottokykyä. Maksimaalista hapenottokykyä arvioitiin suoran submaksimaalisen polkupyöräergometritestin perusteella. Mittaukset suoritettiin ennen interventiota, kesken intervention ja intervention jälkeen. Tässä pro gradu -tutkielmassa käytetään ennen interventiota suoritetuista mittauksista saatua dataa.

## 5.2 Tutkielman muuttujat

Tämän tutkielman muuttujina ovat maksimaalinen hapenottokyky, systolinen- ja diastolinen verenpaine, vyötärön ympäryys, DXA:lla mitattu androidrasvamassa ja -prosentti, plasman paastoglukoosipitoisuus, sekä plasman LDL-C, HDL-C, trigliseridi-, ja vapaiden rasvahappojen pitoisuudet. Lisäksi tarkastellaan metabolisen oireyhtymän esiintyvyyttä. Näistä selittävänä muuttujana toimii maksimaalinen hapenottokyky.

Maksimaalista hapenottokykyä aineistossa mitattiin submaksimaalisella polkupyöräergometritestillä. Alkuperäisessä tutkimuksessa, josta aineisto on saatu käyttöön, testausprotokola oli seuraava: Testi aloitettiin 30W:n vastuksella ja vastusta lisättiin 20 W:lla joka toinen minuutti, kunnes koehenkilö saavutti 85%:a iän perusteella arvioidusta maksimisykkeestään. Testin ajan koehenkilöt pitivät yllä 60 kierrosta minuutissa polkutahtia. Sykettä mitattiin Polarin S410 sykevyöllä ja jokaisen tason viimeisen 30 sekunnin keskiarvosykettä käytettiin lopullisissa analyyseissä. Maksimaalista hapenottokykyä laskettaessa sykevasteita verrattiin kuormitustasojen työn määrään, mikä tämän jälkeen ekstrapoloitiin koehenkilön arvioituun maksimisykkeeseen, josta voitiin arvioida maksimaalinen voimantuotto. Arvioitu maksimaalinen hapenottokyky laskettiin käyttäen yhtälöä:  $VO_{2max} \text{ (ml/kg}^{-1}\text{/min}^{-1}) = (1.8 \times \text{arvioitu maksimaalinen voimantuotto, kgm/min}^{-1})/\text{kehon paino, (kg)} + 7$ . Hapenotto ( $VO_2$ ), hiilidioksidintuotto ( $VCO_2$ ) ja ventilaatio (VE) määritettiin jatkuvasti henkäys-henkäykseltä hengityskaasuanalysointorilla (Oxycon Mobile, Jaeger, VIASYS Healthcare GmbH, Hoechberg, Germany). Jokaisen kuormitustason viimeisen 30 sekunnin keskiarvoa käytettiin analyyseissä.

Koehenkilöiden pituus mitattiin seinään kiinnitetyllä mittanauhalla ja paino elektronisella vaa'alla. BMI laskettiin paino (kg)/pituus (m)<sup>2</sup>. Vyötärön ympäryys mitattiin kaksi kertaa mittanauhalla ja näiden mittausten keskiarvoa käytettiin analyyseissä. Lisäksi koehenkilöiden kehonkoostumusta, mitattiin kaksiennergisellä röntgenabsorptiometrialla (dual-energy absorptiometry, DXA). Kehonkoostumuksen muuttujia olivat kehonrasvamassa (FM, kg), rasvaprosentti (FM%), android ja gynoid rasvamassa sekä -prosentti ja rasvaton massa (LM, kg). Tässä pro gragu -tutkielmassa keskivartalolihavuuden mittareina käytetään vyötärön ympärystä, androidrasvamassaa ja androidrasvaprosenttia.

Verinäytteet otettiin yön yli kestäneen paaston jälkeen ja niistä analysoitiin plasman glukoosi-, LDL-C, HDL-C, vapaat rasvahapot, triglyseridi- ja insuliinipitoisuudet.

Metabolisen oireyhtymän määritelmänä käytettiin Joint interim statement (JIS) määritelmää (Alberti ym. 2009): metabolisesta oireyhtymästä kärsivä omaa vähintään 3 seuraavista; keskivartalolihava (Eurooppalaisilla miehillä WC  $\geq$  94 cm ja naisilla  $\geq$  80 cm), kohonnut plasman triglyseridipitoisuus ( $\geq$  1,7 mmol/l) tai tähän vaikuttava lääkitys, pienentynyt HDL-C ( $<$  1,03 mmol/l miehillä ja  $<$  1,29 mmol/l naisilla) tai tähän vaikuttava lääkitys, kohonnut verenpaine (systolinen  $\geq$  130 mmHg tai diastolinen  $\geq$  85 mmHg) tai verenpaineen hoitoon tarkoitettu lääkitys, kohonnut plasman paastoglukoosi ( $\geq$  5,6 mmol/l) tai todettu tyypin 2 diabetes. Rinnakkaisena määritelmänä käytettiin ATP III määritelmää (NCEP 2002), joka on muuten sama, mutta keskivartalolihavuuden raja-arvot ovat miehillä  $\geq$  102 cm vyötärön ympärys ja naisilla  $\geq$  88 cm, ja keskivartalolihavuus on pakollinen ehto metaboliselle oireyhtymälle. Lisäksi kohonneen paastoglukoosin raja-arvo on  $>$  6,0 mmol/L.

### 5.3 Tilastolliset menetelmät

Tässä pro gradu -tutkielmassa aineiston analysointiin käytettiin IBM SPSS Statistics 26 -ohjelmaa. Kaikkien tilastollisten testien tilastollisen merkitsevyyden rajaksi asetettiin  $p < 0,05$ . Muuttujien normaalijakautuneisuutta tarkasteltiin histogrammien, Kolmogorov-Smirnov testin ja muuttujien vinous- ja huipukkuusarvojen avulla. Osa muuttujista ei ollut normaalisti jakautuneita, joten näiden analysointiin käytettiin non-parametrisiä testejä.

Maksimaalisen hapenottokyvyn ja selitettävien muuttujien välistä yhteyttä tarkasteltiin korrelaatiokertoimien avulla. Normaalisti jakautuneiden muuttujien kohdalla käytettiin Pearsonin korrelaatiokerrointa ja epänormaalisti jakautuneiden muuttujien kohdalla Spearmanin järjestyskorrelaatiokerrointa.

Jos selitettävistä muuttujista saatiin muodostettua kaksi lähes samansuuruisia ryhmää yleisesti käytettyjen riskitasojen mukaan, niin tehtiin vertailu keskimääräistä paremman ja keskimääräistä heikomman hapenottokyvyn omaavien välillä käyttäen yhden selittävän muuttujan logistista regressioanalyysiä. Aineisto jaettiin siis kahteen ryhmään maksimaalisen hapenottokyvyn mediaania raja-arvona käyttäen ja näin pystyttiin laskemaan esimerkiksi metabolisen oireyhtymän esiintyvyyden vetosuhde (OR) vertaamalla keskimääräistä

heikomman hapenottokyvyn ryhmää keskimääräistä paremman hapenottokyvyn ryhmään. Aineiston pienen koon ( $n=17$ ) vuoksi useamman selittävän muuttujan mallia ei voitu aineistoon soveltaa ja näin ollen sekoittavien tekijöiden huomioon ottaminen ei ollut mahdollista.

## 6 TULOKSET

Aineistoon kuului yhteensä 17 koehenkilöä (n=17). Heidän perustietonsa löytyvät taulukosta 1. Tutkittavien mediaani ikä oli 37 vuotta, kun nuorin oli 26-vuotias ja vanhin 42-vuotias. Kaikki koehenkilöt olivat siis työikäisiä. Painossa vaihtelua oli 70,4 kg:n ja 117,3 kg:n välillä. Koehenkilöistä 11 oli lihavia eli heidän BMI oli > 30 kg/m<sup>2</sup> ja 6 ylipainoisia (BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>).

TAULUKKO 1. Tutkittavien perustiedot

	keskiarvo± SD	mediaani	minimi	maksimi
Ikä (vuosina)	36,76 ± 3,9	37	26	42
Paino (kg)	90,11 ± 15,7	87,00	70,40	117,30
Pituus (cm)	168,21 ± 6,1	168,50	161,00	181,50
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,79 ± 4,4	31,30	26,20	41,20

Tutkittaville tehtyjen, tämän pro gradu -tutkielman kannalta merkityksellisten, mittausten tunnusluvut löytyvät taulukosta 2. Taulukosta huomataan, että koehenkilöiden välillä oli varsin suurta vaihtelua maksimaalisessa hapenottokyvyssä heikoimman arvon ollessa 19,87 ml/kg/min ja suurimman 39,88 ml/kg/min. Suurta vaihtelua on havaittavissa myös vyötärön ympärysmittassa.

TAULUKKO 2. Tutkittavien mittaustulokset

	keskiarvo $\pm$ SD	mediaani	minimi	maksimi
VO <sub>2max</sub> (ml/kg/min)	29,81 $\pm$ 5,2	29,50	19,87	39,88
Systolinen verenpaine (mmHg)	129,65 $\pm$ 11,6	132,50	110,50	147,50
Diastolinen verenpaine (mmHg)	80,53 $\pm$ 10,9	83,00	47,50	95,50
Kokonaiskolesteroli (mmol/L)	4,38 $\pm$ 0,7	4,30	2,40	5,60
HDL-C (mmol/L)	1,30 $\pm$ 0,3	1,29	0,86	2,04
LDL-C (mmol/L)	2,60 $\pm$ 0,6	2,51	1,06	3,88
Triglyseridit (mmol/L)	0,95 $\pm$ 0,4	0,86	0,40	1,69
Paastoglukoosi (mmol/L)	5,25 $\pm$ 0,3	5,20	4,80	5,90
Vyötärönympäryys (cm)	98,66 $\pm$ 13,0	96,75	85,75	131,50
Rasvaprosentti (%)	43,61 $\pm$ 5,4	43,20	32,70	54,20
Kokonaisrasvamassa (kg)	39,46 $\pm$ 10,9	37,11	24,80	60,70
Android rasvamassa (kg)	3,87 $\pm$ 1,4	3,17	2,49	6,72
Android rasvaprosentti (%)	52,20 $\pm$ 5,6	50,20	44,00	61,70

### 6.1 Maksimaalisen hapenottokyvyn yhteys verenpaineeseen

Koehenkilöiden keskimääräinen verenpaine oli noin 130/81 mmHg (Taulukko 2). Kohonneesta verenpaineesta (systolinen BP  $\geq$  140 mmHg tai diastolinen BP  $\geq$  90 mmHg) kärsi kolme koehenkilöä. Verenpaine muuttujana oli normaalisti jakautunut, joten maksimaalisen hapenottokyvyn ja verenpaineen välistä yhteyttä selvitettiin Pearsonin korrelaatiokertoimen avulla. Tilastollisen analyysin tulokset on esitetty taulukossa 3.

TAULUKKO 3. Maksimaalisen hapenottokyvyn (VO<sub>2max</sub>) yhteys verenpaineeseen

	Pearsonin korrelaatiokerroin (r)	P-arvo
Systolinen verenpaine (mmHg)	-0,15	0,57
Diastolinen verenpaine (mmHg)	-0,10	0,71

Tässä aineistossa maksimaalisen hapenottokyvyn ja verenpaineen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä (Taulukko 3), korrelaatiokertoimien jäädessä erittäin

pieniksi. Logistista regressioanalyysiä ei suoritettu verenpaineen osalta kohonneesta verenpaineesta kärsineiden vähäisen määrän (n=3) vuoksi.

## 6.2 Maksimaalisen hapenottokyvyn yhteys lipidiprofiiliin

Koehenkilöistä kuudella (n=6) oli madaltunut plasman HDL-C pitoisuus (< 1,2 mmol/l) ja neljällä (n=4) kohonnut LDL-C pitoisuus (> 3,0 mmol/l). Yhteensä jostakin dyslipidemiasta (LDL-C > 3,0 mmol/l tai HDL-C < 1,2 mmol/l tai triglyseridit > 1,7 mmol/l) kärsiviä oli seitsemän (n=7). Lisäksi kolmella koehenkilöllä plasman kokonaiskolesterolipitoisuus yli yleisen riskirajan (>5,0 mmol/l).

Plasman lipidiarvojen ja maksimaalisen hapenottokyvyn välisen yhteyden tarkasteluun käytettiin Spearmanin järjestyskorrelaatiokerrointa muuttujien ollessa epänormaalisti jakautuneita. Tilastollisten analyysien tulokset ovat esitetty taulukossa 4.

TAULUKKO 4. Maksimaalisen hapenottokyvyn ( $VO_{2max}$ ) yhteys plasman lipidiarvoihin.

	Spearmanin $\rho$	p-arvo
Kokonaiskolesteroli (mmol/l)	-0,13	0,62
HDL-C (mmol/l)	0,12	0,65
LDL-C (mmol/l)	0,15	0,56
triglyseridit (mmol/l)	-0,32	0,21

Maksimaalisen hapenottokyvyn ja plasman lipidiarvojen välillä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja. Hapenottokyvyn osalta heikommalla puolikkaalla madaltuneen HDL-C:n pitoisuus ei myöskään ollut yleisempää paremman hapenottokyvyn ryhmään verrattuna (OR 3,50, p=0,24). Sama huomattiin myös, kun tarkasteltiin minkä tahansa dyslipidemian esiintyvyyttä näiden kahden hapenottokyvyn mukaan rajatun ryhmän välillä (OR 1,43, p=0,47).

### 6.3 Maksimaalisen hapenottokyvyn yhteys keskivartalolihavuuteen

Keskivartalolihavuuden mittarina käytettiin tässä pro gradu -tutkielmassa vyötärön ympärystä (cm). Lisäksi tarkasteltiin DXA:lla mitattua androidirasvamassan määrää ja androidirasvaprosenttia, sekä kokonaisrasvamassan määrää ja kokonaisrasvaprosenttia. Vyötärön ympäröityksen perusteella kaikki paitsi kaksi koehenkilöä (n=15) olivat keskivartalolihavioita eli heidän vyötärön ympäröityksensä ylitti 88 cm rajan. Keskimääräinen vyötärön ympäröitys oli noin 99 cm. Vaihtelua vyötärön ympäröityksen osalta oli varsin paljon koehenkilöiden välillä pienimmän ollessa 85,75 cm ja suurimman 131,50 cm.

Vyötärön ympäröitys, kokonaisrasvamassa, kokonaisrasvaprosentti, androidirasvamassa ja androidirasvaprosentti olivat kaikki normaalisti jakautuneita muuttujia, joten maksimaalisen hapenottokyvyn ja näiden välisten yhteyksien tarkasteluun käytettiin Pearsonin korrelaatiokerrointa. Analyysien tulokset on esitetty Taulukossa 5.

Maksimaalisen hapenottokyvyn ja vyötärön ympäröityksen välillä havaittiin käänteinen yhteys ( $r = -0,55$ ,  $p < 0,05$ ). Käänteinen yhteys havaittiin myös maksimaalisen hapenottokyvyn ja androidirasvamassan, androidirasvaprosentin, kokonaisrasvamassan sekä kokonaisrasvaprosentin välillä (Taulukko 5).

TAULUKKO 5. Maksimaalisen hapenottokyvyn yhteys vyötärön ympäröitykseen, androidirasvamassaan ja kokonaisrasvamassaan.

	Pearsonin korrelaatiokerroin (r)	p-arvo
Vyötärön ympäröitys	-0,55	0,02
Androidirasvamassa	-0,53	0,03
Androidirasvaprosentti	-0,52	0,03
Kokonaisrasvamassa	-0,60	0,01
Kokonaisrasvaprosentti	-0,57	0,02



#### **6.4 Maksimaalisen hapenottokyvyn yhteys paastoglukoosiin**

Koehenkilöiden plasman paastoglukoosipitoisuuden keskiarvo oli 5,25 mmol/L, eikä yhdelläkään heistä havaittu kohonneita paastoglukoosiarvoja ( $\geq 6,1$  mmol/L). Paastoglukoosi muuttujana oli epänormaalisti jakautunut, joten maksimaalisen hapenottokyvyn ja paastoglukoosin välisen yhteyden tarkasteluun käytettiin Spearmanin järjestyskorrelaatiokerrointa. Tilastollisessa analyysissä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä maksimaalisen hapenottokyvyn ja plasman paastoglukoosipitoisuuden välillä ( $\rho=0,27$ ,  $p=0,30$ ).

#### **6.5 Maksimaalisen hapenottokyvyn yhteys metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen**

Koehenkilöistä kahdeksan ( $n=8$ ) kärsi metabolisesta oireyhtymästä (MetS) Joint interim statementin (JIS) luokituksen mukaan. Sen sijaan vain kuusi ( $n=6$ ) kärsi MetS:sta ATP III -luokituksen mukaan. MetS:n esiintyvyyden ja maksimaalisen hapenottokyvyn yhteyttä tarkasteltiin molempien luokitusten mukaan erillisillä yhden selittävän tekijän logistisella regressioanalyysillä, jossa aineisto jaettiin kahteen ryhmään maksimaalisen hapenottokyvyn mediaania raja-arvona käyttäen.

Heikompi maksimaalinen hapenottokyky ei ollut yhteydessä suurempaan metabolisen oireyhtymän esiintyvyyteen JIS:n kriteeristöllä (OR 1,25,  $p=0,82$ ) eikä ATP III -kriteeristöllä (OR 1,20,  $p=0,86$ ), kun verrattiin maksimaalisen hapenottokyvyn mukaan jaettuja kahta ryhmää.

## 7 POHDINTA

Tässä tutkimuksessa havaittiin arvioidun VO<sub>2</sub>max:n olevan käänteisesti yhteydessä vyötärön ympärykseen, androidirasvamassaan, androidirasvaprosenttiin, kokonaisrasvamassaan sekä kokonaisrasvaprosenttiin. Muiden tarkasteltujen muuttujien ja VO<sub>2</sub>max:n välillä ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Muita tarkasteltuja muuttujia olivat verenpaine, veren kokonaiskolesteroli, HDL-C, LDL-C, veren triglyseridit, paastoglukoosi ja metabolisen oireyhtymän esiintyvyys.

Tutkimuksen tulokset ovat saman suuntaisia Dyrstad ym. (2019) tutkimuksen kanssa. Kyseisessä tutkimuksessa havaittiin CRF:n ja vyötärön ympäryksen olevan käänteisesti yhteydessä toisiinsa niin miehillä kuin naisilla. Näiden tutkimusten perusteella CRF näyttäisi olevan yhteydessä keskivartalolihavuuden esiintyvyyteen. Tässä sekä Dyrstad ym. tutkimuksessa on kuitenkin samoja rajoitteita. Dyrstad ym. (2019) tutkimuksessa CRF:n mittana käytettiin maksimaalista hapenottokykyä (VO<sub>2</sub>max), joka oli suhteutettu kehon kokonaispainoon. Vastaavasti tässä tutkimuksessa CRF:n mittana käytettiin arvioitua VO<sub>2</sub>max:a, joka oli laskettu käyttäen kehon kokonaispainoa. Lihavilla kehon kokonaispainoon suhteutettu VO<sub>2</sub>max:n on kuitenkin todettu aliarvioivan kardiorespiratorista kuntoa (Savonen ym. 2012). Tämä mahdollisesti vuorostaan yliarvioi CRF:n yhteyttä muihin terveystuuttujiin (Haapala ym. 2022a). Tässä tutkimuksessa havaittu CRF:n käänteinen yhteys kokonaisrasvamassan määrään voi selittyä osittain sillä, että VO<sub>2</sub>max:n laskentaan on käytetty kehon kokonaismassaa kehon rasvattoman massan sijaa. Näin laskettuna rasvamassan määrä on itsessään VO<sub>2</sub>max:a määrittävä tekijä. Aiempien tutkimusten perusteella parempi CRF vaikuttaisi kuitenkin ainakin suojaavan keskivartalolihavuuden kehittymiseltä (Ortega ym. 2019). Tämän tutkimuksen rajoitteista huolimatta tulokset tukevat aiempaa tutkimuskirjallisuutta.

Vaikka CRF:n taso on osin perinnöllistä, voi sen tasoa nostaa harjoittelemalla tai vaihtoehtoisesti laskea liikkumattomuudella (Arena ym. 2007). Tämän lisäksi on todennäköistä, että mitä matalamman CRF:n yksilö omaa, sitä vähemmän hänellä on kykyä suorittaa aerobista kuntoa vaativia aktiviteetteja päivän aikana (Ortega ym. 2019). Vähäisempi aerobinen aktiivisuus voi vuorostaan lisätä rasvan kertymistä yleisesti ja tätä kautta myös rasvan kertymistä keskivartalon alueelle (Ortega ym. 2019). Keskivartalolihavuus on vahvasti yhteydessä viskeraalisen rasvan määrään ja viskeraalinen rasvan määrä on vahvasti yhteydessä

ektooppisen rasvan määrään (Neeland ym. 2019). Aerobisen liikunnan on todettu parantavan lihasten ja maksan insuliinivastetta, mikä pienentää rasvan kertymistä lihaksiin ja maksaan sekä vähentää insuliiniresistenssiä (Neeland ym. 2019). Tällöin suurempi aerobisen liikunnan määrä, mikä voi näkyä parempana VO<sub>2</sub>max:na, voisi selittää vähäisempää keskivartalolihavuuden esiintyvyyttä. Tämä teoria ei kuitenkaan ole täysin aukoton, sillä n. 50 % CRF:n vaihtelusta voidaan selittää perintötekijöillä, jolloin yli puolet CRF:n vaihtelusta voidaan selittää muuten kuin fyysisellä aktiivisuudella (Arena ym. 2007).

Osassa tutkimuksista on havaittu CRF:n olevan tiiviimmin yhteydessä juuri keskivartalo lihavuuteen kuin yleiseen BMI:hin perustuvaan lihavuuteen (Ortega ym. 2019). Tämä voi johtua mahdollisesti siitä, että BMI ei ota huomioon lihas- ja rasvamassan määriä, vaan ainoastaan koko kehon painon. Tällöin lihaksikkaat yksilöt, joilla voi usein olla tavanomaista parempi CRF, ovat edustettuna ylipainoisten joukossa, mikä heikentää CRF:n ja BMI:n välistä käänteistä yhteyttä (Ortega ym. 2019).

Tässä tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä CRF:n ja kohonneen systolisen tai diastolisen verenpaineen välillä. Samaan havaintoon päätyivät myös Halland ym. (2019) tutkimuksessaan ylipainoisten ja lihavien koehenkilöiden kohdalla. Muissa tutkimuksissa on kuitenkin havaittu CRF:n suojaavan kohonneelta verenpaineelta useiden vuosien seurannan aikana (Lee ym. 2012, Liu ym. 2014, Barlow ym. 2006, Crump ym. 2016). Näissä tutkimuksissa tuleekin hyvin esiin se, että verenpaineen kohoaminen tapahtuu hitaasti vuosien kuluessa ja kohonnut verenpaine alkaa yleistymään vasta n. 50 ikävuoden kohdalla. Tässä tutkimuksessa kohonneesta verenpaineesta kärsikin vain kolme koehenkilöä, mikä johtuu todennäköisesti siitä, että vanhin koehenkilö oli vain 42-vuotias. Vähäisen kohonneen verenpaineen esiintyvyyden vuoksi yhteyksien löytäminen CRF:ään olikin tässä tutkimuksessa haastavaa. Tämän vuoksi verenpaineen ja CRF:n yhteyksien tutkiminen vaatisi pitkittäistutkimus -asetelman, jossa verenpaineen ja CRF:n muutoksia voitaisiin seurata pitkällä aikavälillä.

Tässä tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä myöskään CRF:n ja plasman kokonaiskolesterolin, HDL-C:n, LDL-C:n tai triglyseridien välillä. Tulosta tukee Diaz ym. (2016) tutkimus, jossa ei myöskään näitä yhteyksiä havaittu ylipainoisilla tai lihavilla koehenkilöillä. Vastakkaisen näkemyksen tarjoavat Arseneult ym. (2007) tutkimuksessaan, jossa he havaitsivat korkeamman CRF:n olevan yhteydessä matalampaan veren triglyseridipitoisuuteen sekä kokonaiskolesteroli-HDL-C suhteeseen. Kuten verenpaineen kohdalla, myös dyslipidemiat

sekä niistä aiheutuvat ongelmat kehittyvät hitaasti ajan kuluessa. Pitkittäistutkimuksissa onkin havaittu paremman CRF:n suojaavan dyslipidemioiden kehittymiseltä (Sarzynski ym. 2015)(Letnes ym. 2020). Pitkittäistutkimus lieneekin paras tapa selvittää CRF:n ja dyslipidemioiden välisiä yhteyksiä, kun voidaan tarkastella niiden muutoksia pitkällä aikavälillä.

Tässä tutkimuksessa tutkittiin myös CRF:n yhteyttä paastoglukoosiin. Näiden välillä ei kuitenkaan havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä. Tässä yhteydessä on kuitenkin huomioitava, että yhdelläkään koehenkilöistä ei havaittu kohonneiksi luokiteltavia paastoglukoosiarvoja eikä heillä ollut yhdelläkään diabetesta. Näin ollen CRF:n yhteyttä diabeteksen tai insuliiniresistenssin esiintyvyyteen ei voitu tutkia. Aiemmissä tutkimuksissa on kuitenkin havaittu paremman CRF:n suojaavan diabeteksen ilmaantumiselta (Juraschek ym. 2015, Shaya ym. 2017, Kokkinos ym. 2017). Lisäksi parempi CRF näyttäisi olevan yhteydessä aiempien tutkimusten mukaan pienempään insuliiniresistenssin esiintyvyyteen (Clarke ym. 2020). Tässä tutkimuksessa CRF:n ja paastoglukoosin välistä yhteyttä ei löytynyt ja siihen saattoi osittain vaikuttaa paastoglukoosiarvojen pieni vaihtelu sekä pieni otanta. Tässä tutkimuksessa havaittiin kuitenkin yhteys CRF:n ja kokonaisrasvamassan sekä viskeraalisen rasvamassan välillä. Mikäli CRF suojaa rasvan ja viskeraalisen rasvan kertymiseltä voitaisiin myös olettaa sen ainakin välillisesti suojaavan myös insuliiniresistenssiltä ja tyypin 2 diabetekselta, sillä insuliiniresistenssi kehittymiseen vaikuttaa vahvasti erityisesti ektooppisen rasvan kertyminen lihaksiin ja maksaan (Shulman 2014).

Tässä tutkimuksessa ei havaittu yhteyttä CRF:n ja MetS:n esiintyvyyden välillä. Tämä kuitenkin on vastakkain aiempien tutkimusten tulosten kanssa. Orakzai ym. (2006) havaitsivat tutkimuksessaan, että matalan CRF:n omaavilla oli selvästi suurempi riski omata  $\geq 3$  metabolisen oireyhtymän komponenttia. Lisäksi LaMonte ym. (2005) havaitsivat tutkimuksessaan, että matalan CRF:n omaavilla oli selvästi suurempi riski metabolisen oireyhtymän kehittymiselle keskimääräisen 5,7 vuoden seurannan aikana. Lisäksi useissa tutkimuksissa on osoitettu matalan CRF:n olevan yhteydessä useiden CVD-riskitekijöiden kasaantumiselle (Aspenes ym. 2011, Gerber ym. 2016, Arsenaul ym. 2007). Onkin todennäköistä, että CRF:n ja MetS:n välistä yhteyttä ei havaittu tässä tutkimuksessa pienen otannan vuoksi. Pienen otannan vuoksi logistisessa regressioanalyysissä ei voitu myöskään jakaa koehenkilöitä CRF:n mukaan useampaan kuin kahteen ryhmään.

## 7.1 Tutkimuksen luotettavuus ja eettisyys

Tämän tutkimuksen menetelmiin liittyy haasteita, joiden vuoksi tuloksiin on suhtauduttava varauksella. Tulokset ovat osin myös ristiriidassa aiempien tutkimusten kanssa, minkä vuoksi tämän tutkimuksen tuloksia on tarkasteltava vieläkin varovaisemmin.

Yhtenä heikkouksista tässä tutkimuksessa on pieni otanta ( $n=17$ ), mikä vaikeuttaa tilastollisen merkitsevyyden rajan ylittämistä. Pieni otanta esti myös koehenkilöiden jakamisen useampaan kuin kahteen ryhmään CRF:n perusteella. Aiemmissä tutkimuksissa on yleisesti vertailtu alimman ja ylimmän kolmanneksen tai viidenneksen välisiä eroja. Tämäkin osaltaan on vaikeuttanut erojen löytämistä ryhmien välillä. Otannan koosta johtuen muiden rinnakkain vaikuttavien muuttujien huomioiminen aineiston analysoinnissa ei myöskään ollut mahdollista. Otannan koosta johtuen tulokset ovat myös heikosti yleistettävissä laajempaan populaatioon.

Toinen heikkous on se, että CRF:n mittarina käytettiin arvioitua maksimaalista hapenottokykyä, joka oli laskettu submaksimaalisen kuormitustestin perusteella. Kultaisena standardina CRF:n mittaamisessa pidetään epäsuoraa kalorimetriaa, jossa hengityskaasujen pitoisuuksia tarkkaillaan spirometrialla maksimaalisen kuormitustestin aikana (Arena ym. 2007). Koska tässä aineistossa maksimaalinen hapenkulutus arvioitiin submaksimaalisella kuormitustestillä, ei saatuja arvoja voida pitää täysin tarkkoina. Lisäksi VO<sub>2</sub>max:n laskentakaavassa hapenottokyky on suhteutettu kehon kokonaispainoon. Kehon kokonaispainoon suhteutetun VO<sub>2</sub>max:n on todettu aliarvioivan lihaviiden ja ylipainoisten CRF:a, mikä voi lisätä tulosten mahdollista harhaa (Savonen ym. 2012). Aiempien tutkimusten mukaan kehon rasvattomaan massaan suhteutettu VO<sub>2</sub>max tai VO<sub>2</sub>peak olisivat parempia kehon painosta riippumattomia CRF:n kuvaajia (Krachler ym. 2015, Batterham ym. 1999, Vanderburgh ym. 1996). Tämä johtuu mahdollisesti siitä, että kehon kokonaispainoon suhteutettu VO<sub>2</sub>peak saattaa kuvastaa CRF:n lisäksi muita muuttujia kuten perimää, kehonkoostumusta ja ruokavaliota (Haapala ym. 2022a). Kehon kokonaispainoon suhteutettu VO<sub>2</sub>peak ottaa nimittäin mukaan rasvamassan määrän, mikä jo itsessään on vahvasti yhteydessä esimerkiksi insuliiniresistenssin ja MetS:n esiintyvyyteen (Haapala ym. 2022a).

Kolmantena heikkoutena on tutkimuksen poikkileikkausasetelma. Koska kyseessä on poikkileikkaustutkimus, ei havaintojen väliseen kausaliteettiin voida ottaa kantaa. Lisäksi monet CVD-riskitekijät kehittyvät hitaasti ajan kuluessa, mikä tulisi paremmin ilmi

pitkittäistutkimuksessa. CRF:n on todettu heikkenevän ikääntyessä, joten pitkittäistutkimuksessa pystyttäisiin myös tarkastelemaan CRF:n muutoksia suhteessa CVD-riskitekijöiden kehittymiseen (Letnes ym. 2020).

Tässä tutkimuksessa käytetty aineisto on saatu Munukka ym. (2018) tutkimuksesta. Alkuperäinen tutkimus on toteutettu Helsingin julistuksen eettisten periaatteiden mukaisesti ja se on hyväksytty Keski-Suomen sairaanhoitopiirin eettisen komitean toimesta (KSSH 2U/2015). Tutkimukseen osallistuneiden terveydentila on arvioitu lääkärin toimesta ja näin varmistettu, ettei tutkimukseen osallistumiseen ole ollut lääketieteellisiä esteitä. Tutkimukseen osallistuneita oli tiedotettu huolellisesti tutkimuksen sisällöstä ja heiltä saatiin kirjallinen suostumus tutkimukseen osallistumisesta ennen tutkimuksen alkua. Tässä pro gradu -tutkimuksessa käytetty aineisto oli anonymi, eikä yksittäisiä henkilöitä pystytty tunnistamaan. Tutkimusaineistoa on säilytetty tietosuojakäytänteiden mukaisesti. Tutkimuksen tulokset ja menetelmät on raportoitu huolellisesti ja lähdeviitteet on tehty asianmukaisesti hyvää tieteellistä käytäntöä noudattaen.

## **7.2 Johtopäätökset**

Tämän ja aiempien tutkimusten perusteella CRF vaikuttaisi olevan käänteisessä yhteydessä keskivartalolihavuuteen. Muiden muuttujien kohdalla ei tässä tutkimuksessa havaittu tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä, vaikka aiempi tutkimuskirjallisuus suurelta osin osoittaa toisin. Nykyinen tutkimustieto on kuitenkin vajavaista, kun puhutaan ylipainoisista ja lihavista yksilöistä. Lihaviin ja ylipainoisiin keskittyviä laadukkaita pitkittäistutkimuksia, joissa tutkittaisiin CRF:n yhteyksiä CVD-riskitekijöihin, on varsin niukasti. Erityisesti lihaviin ja ylipainoisiin tutkittaviin liittyvä ongelma on myös metodologiset variaatiot CRF:n mittaamisessa. Tuoreimpien tutkimusten perusteella lihavilla CRF olisi perusteltua suhteuttaa rasvattomaan kehon painoon, jolloin rasvamassan määrä ei aiheuta harhaa CRF:n tasossa. Jatkossa olisikin syytä tutkia CRF:n, lihavuuden ja CVD-riskitekijöiden muutoksia pitkällä aikavälillä keskittyen ylipainoisiin ja lihaviin, sekä hyödyntää kehon rasvattomaan massa suhteutettua maksimaalista hapenottokykyä CRF:n mittarina.

## LÄHTEET

- Abdullah A, Wolfe R, Stoelwinder JU, de Courten M, Stevenson C, Walls HL, Peeters A. 2011. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *Int J Epidemiol.* 2011; 40:985–996. doi: 10.1093/ije/dyr018.
- Al-Mallah, M.H., Sakr, S. & Al-Qunaibet, A., 2018. Cardiorespiratory fitness and cardiovascular disease prevention: an update. *Current atherosclerosis reports*, 20(1), pp.1-9.
- Alpert MA. 2001. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:225–236.
- Alwan, A., 2011. Global status report on noncommunicable diseases 2010. World Health Organization.
- American College of Sports Medicine. 2018. Guidelines for exercise testing and prescription (10th edition). Philadelphia: Wolters Kluwer. (2018). American College of Sports Medicine. (2018). Guidelines for exercise testing and prescription (10. painos). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Arena, R., Myers, J., Williams, M.A., Gulati, M., Kligfield, P., Balady, G.J., Collins, E. & Fletcher, G., 2007. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*, 116(3), pp.329-343.
- Arsenault BJ, Lachance D, Lemieux I, Alméras N, Tremblay A, Bouchard C, Pérusse L, Després JP. 2007. Visceral adipose tissue accumulation, cardiorespiratory fitness, and features of the metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2007;167:1518–1525.
- Artero EG, Jackson AS, Sui X, Lee DC, O'Connor DP, Lavie CJ, Church TS, Blair SN. 2014. Longitudinal algorithms to estimate cardiorespiratory fitness: associations with nonfatal cardiovascular disease and disease-specific mortality. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63:2289–2296. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.008.
- Aspenes ST, Nilsen TI, Skaug EA, Bertheussen GF, Ellingsen O, Vatten L, Wisloff U. 2011. Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43:1465–1473.
- Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. 2014. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(4):382–90.

- Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. 2014. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;56:369–381.
- Batterham, A. M., Vanderburgh, P. M., Mahar, M. T., & Jackson, A. S. 1999. Modeling the influence of body size on  $\dot{V}O_2$  peak: effects of model choice and body composition. *Journal of Applied Physiology*, 87(4), 1317-1325.
- Berry JD, Dyer A, Cai X ym. 2012. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2012;366:321-9
- Bigaard J, Frederiksen K, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, Sørensen TI. 2004. Body fat and fat-free mass and all-cause mortality. *Obes Res.* 2004; 12:1042–1049. doi: 10.1038/oby.2004.131.
- Björkegren, J. L. M., & Lusis, A. J. 2022. Atherosclerosis: Recent developments. *Cell* (Vol. 185, Issue 10, pp. 1630–1645). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.04.004>
- Blair, S. N., Kohl III, H. W., Paffenbarger Jr, R. S., Clark, D. G., Cooper, K. H., & Gibbons, L. W. 1989. Physical Fitness and All-Cause Mortality: A Prospective Study of Healthy Men and Women. *JAMA*, 262(17), 2395–2401. <https://doi.org/10.1001/jama.1989.03430170057028>
- BLAIR, STEVEN N.; BRODNEY, SUZANNE 1999. Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues, *Medicine & Science in Sports & Exercise*: November 1999 - Volume 31 - Issue 11 - p S646
- Bonora E, Targher G, Formentini G, et al. 2004. The Metabolic Syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in Type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med* 2004; 21: 52–58.
- Borén J, Matikainen N, Adiels M ym. 2014. Postprandial hypertriglyceridemia as a coronary risk factor. *Clin Chim Acta* 2014;431:131-42
- Borodulin K, Laatikainen T, Lahti-Koski M, et al. 2005. Associations between estimated aerobic fitness and cardiovascular risk factors in adults with different levels of abdominal obesity. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2005;12(2):126-13115785297
- Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, Pérusse L, Leon AS, Rao DC. 1985. Familial aggregation of  $\dot{V}O_{2\max}$  response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* (1985). 1999; 87:1003–1008.
- Bouchard C, Daw EW, Rice T, Pérusse L, Gagnon J, Province MA, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH. 1998. Familial resemblance for  $\dot{V}O_{2\max}$  in the sedentary state: the HERITAGE family study. *Med Sci Sports Exerc.* 1998; 30:252–258.



- Breneman, C.B., Polinski, K., Sarzynski, M.A., Lavie, C.J., Kokkinos, P.F., Ahmed, A. & Sui, X., 2016. The impact of cardiorespiratory fitness levels on the risk of developing atherogenic dyslipidemia. *The American journal of medicine*, 129(10), pp.1060-1066.
- Clarke, S.L., Reaven, G.M., Leonard, D., Barlow, C.E., Haskell, W.L., Willis, B.L., DeFina, L., Knowles, J.W. and Maron, D.J., 2020. Cardiorespiratory Fitness, Body Mass Index, and Markers of Insulin Resistance in Apparently Healthy Women and Men. *The American journal of medicine*, 133(7), pp.825-830.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. 2003. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3. PMID: 12788299.
- Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. 2016. Interactive Effects of Physical Fitness and Body Mass Index on the Risk of Hypertension. *JAMA Intern Med*. 2016;176(2):210–216. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7444
- Després JP. 2015. Obesity and cardiovascular disease: weight loss is not the only target. *Can J Cardiol* 2015;31:216–222.
- Diaz VA, Player MS, Mainous AG, Carek PJ, Geesey ME. 2006. Competing impact of excess weight versus cardiorespiratory fitness on cardiovascular risk. *Am J Cardiol*. 2006; 98:1468–1471. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.06.048
- Dyrstad, S. M., Edvardsen, E., Hansen, B. H., & Anderssen, S. A. 2019. Waist circumference thresholds and cardiorespiratory fitness. *Journal of Sport and Health Science*, 8(1), 17–22. <https://doi.org/10.1016/J.JSHS.2017.03.011>
- Dzeshka MS, Shantsila A, Shantsila E ym. 2017. Atrial Fibrillation and Hypertension. *Hypertension* 2017;70:854-861.
- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M, Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). 2011. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377:557–567.
- Fransson, E. I., Alfredsson, L. S., H. de Faire, U., Knutsson, A., & Westerholm, P. J. 2003. Leisure time, occupational and household physical activity, and risk factors for

- cardiovascular disease in working men and women: the WOLF study. *Scandinavian Journal of Public Health*, 31(5), 324-333.
- Gerber M, Börjesson M, Ljung T, Lindwall M, Jonsdottir IH. 2016. Fitness Moderates the Relationship between Stress and Cardiovascular Risk Factors. *Med Sci Sports Exerc*. 2016 Nov;48(11):2075-2081. doi: 10.1249/MSS.0000000000001005. PMID: 27285493.
- Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE, Ahmed LM, Kent KM, Pichard AD, Suddath WO, Satler LF, Lindsay JJr. 2002. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:578–584.
- Grundy, S.M., Cleeman, J.I., Daniels, S.R., Donato, K.A., Eckel, R.H., Franklin, B.A., Gordon, D.J., Krauss, R.M., Savage, P.J., Smith Jr, S.C. and Spertus, J.A., 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*, 112(17), pp.2735-2752.
- Farrell SW, Fitzgerald SJ, McAuley PA, Barlow CE. 2010. Cardiorespiratory fitness, adiposity, and all-cause mortality in women. *Med Sci Sports Exerc*. 2010; 42:2006–2012. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181df12bf.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I ym. 2017. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-2472
- Franco OH, Peeters A, Bonneux L ym. 2005. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women: life course analysis. *Hypertension* 2005;46:280-6.
- Fransson EI, Alfredsson LS, de Faire UH, Knutsson A, Westerholm PJ. 2003. Leisure time, occupational and household physical activity, and risk factors for cardiovascular disease in working men and women: the WOLF study. *Scand J Public Health* 2003; 31: 324–333.
- Haapala, E. A., Sjöros, T., Laine, S., Garthwaite, T., Kallio, P., Saarenhovi, M., Vähä-Ypyä, H., Löyttyniemi, E., Sievänen, H., Houttu, N., Laitinen, K., Kalliokoski, K., Knuuti, J., Vasankari, T., & Heinonen, I. H. A. 2022a. Association between cardiorespiratory fitness and metabolic health in overweight and obese adults. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 62(11), 1526-1533.

- Haapala, E. A., Tompuri, T., Lintu, N., Viitasalo, A., Savonen, K., Lakka, T. A., & Laukkanen, J. A. 2022b. Is low cardiorespiratory fitness a feature of metabolic syndrome in children and adults? *Journal of Science and Medicine in Sport*, 25(11), 923–929. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2022.08.002>
- Halland, H., Lønnebakken, M. T., Saeed, S., Midtbø, H., Cramariuc, D., & Gerds, E. 2017. Does fitness improve the cardiovascular risk profile in obese subjects? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 27(6), 518–524. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.04.006>
- Halland, H., Matre, K., Einarsen, E., Midtbø, H., Saeed, S., Pristaj, N., Lønnebakken, M.T. and Gerds, E., 2019. Effect of fitness on cardiac structure and function in overweight and obesity (the FATCOR study). *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 29(7), pp.710-717.
- Hegele, R. A., Ginsberg, H. N., Chapman, M. J., Nordestgaard, B. G., Kuivenhoven, J. A., Averna, M., ... & European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 2014. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 2(8), 655-666.
- Hokanson, J. E., & Austin, M. A. 1996. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies. *European journal of cardiovascular prevention & rehabilitation*, 3(2), 213-219.
- Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. 1983. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983 May;67(5):968-77. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968. PMID: 6219830.
- Imboden, M. T., Kaminsky, L. A., Peterman, J. E., Hutzler, H. L., Whaley, M. H., Fleenor, B. S., & Harber, M. P. 2020. Cardiorespiratory Fitness Normalized to Fat-Free Mass and Mortality Risk. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 52(7), 1532–1537. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002289>
- International Diabetes Federation. 2021. *IDF diabetes atlas*. 6th ed. Brussels: International Diabetes Federation, <http://www.idf.org/diabetesatlas>. Viitattu 14.3.2022.
- Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. 2001. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683–89.
- Juraschek, S.P., Blaha, M.J., Blumenthal, R.S., Brawner, C., Qureshi, W., Keteyian, S.J., Schairer, J., Ehrman, J.K. and Al-Mallah, M.H., 2015. Cardiorespiratory fitness and

- incident diabetes: the FIT (Henry Ford Exercise Testing) project. *Diabetes Care*, 38(6), pp.1075-1081.
- Juraschek, S.P., Blaha, M.J., Whelton, S.P., Blumenthal, R., Jones, S.R., Keteyian, S.J., Schairer, J., Brawner, C.A. and Al-Mallah, M.H., 2014. Physical fitness and hypertension in a population at risk for cardiovascular disease: the Henry Ford Exercise Testing (FIT) Project. *Journal of the American Heart Association*, 3(6), p.e001268.
- Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, Rabasa-Lhoret R. 2005. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;9:4145–4150.
- Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D. 2002. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305.
- Kim, S. H., Després, J. P., & Koh, K. K. 2016. Obesity and cardiovascular disease: friend or foe? *European Heart Journal*, 37(48), 3560–3568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv509>.
- Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. 2009. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *Jama*. 2009;301(19):2024–35. 10.1001/jama.2009.681
- Kokkinos, P., Faselis, C., Narayan, P., Myers, J., Nysten, E., Sui, X., Zhang, J. and Lavie, C.J., 2017. Cardiorespiratory fitness and incidence of type 2 diabetes in United States veterans on statin therapy. *The American journal of medicine*, 130(10), pp.1192-1198.
- Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, Sääksjärvi K, Koskinen S. 2018. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. *FinTerveys 2017-tutkimus*. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-105-8>
- Krachler, B., Savonen, K., Komulainen, P., Hassinen, M., Lakka, T. A., & Rauramaa, R. 2015. Cardiopulmonary fitness is a function of lean mass, not total body weight: the DR's EXTRA study. *European journal of preventive cardiology*, 22(9), 1171-1179.
- Käypä hoito. 2020. Tyypin 2 diabetes. <https://www.kaypahoito.fi/hoi50056#R43>. Luettu: 23.1.2022.
- Käypä hoito. 2022. Dyslipidemiat. <https://www.kaypahoito.fi/hoi50025>. Luettu: 4.3.2024.
- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. 2002. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middleaged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–16.
- Laukkanen, J. A., Laaksonen, D., Lakka, T. A., Savonen, K., Rauramaa, R., Mäkikallio, T., & Kurl, S. 2009. Determinants of Cardiorespiratory Fitness in Men Aged 42 to 60 Years

- With and Without Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology*, 103(11), 1598–1604. <https://doi.org/10.1016/J.AMJCARD.2009.01.371>
- Laukkanen, J. A., Mäkikallio, T. H., Rauramaa, R., Kiviniemi, V., Ronkainen, K., & Kurl, S. 2010. Cardiorespiratory fitness is related to the risk of sudden cardiac death: a population-based follow-up study. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(18), 1476–1483. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.05.043>
- Laukkanen, J. A., Zaccardi, F., Khan, H., Kurl, S., Jae, S. Y., & Rauramaa, R. 2016. Long-term Change in Cardiorespiratory Fitness and All-Cause Mortality: A Population-Based Follow-up Study. *Mayo Clinic Proceedings*, 91(9), 1183–1188. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.05.014>
- Laukkanen, J. A., & Kujala, U. M. 2018. Low Cardiorespiratory Fitness Is a Risk Factor for Death: Exercise Intervention May Lower Mortality? *Journal of the American College of Cardiology*, 72(19), 2293–2296. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2018.06.081>
- LaMonte M.J., C.E. Barlow, R. Jurca, et al. 2005. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women *Circulation*, 112 (2005), pp. 505-512.
- LaRosa JC, Hunninghake D, Bush D, Criqui MH, Getz GS, Gotto AM Jr., et al. 1990. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation* 1990
- Lavie C.J., Mehra M.R. and Milani R.V. 2005. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 5.
- Lavie, C. J., Milani, R. V., & Ventura, H. O. 2009. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *Journal of the American college of cardiology*, 53(21), 1925-1932.
- Lee CD, Blair SN, Jackson AS. 1999. Cardiorespiratory fitness, body composition, and all-cause and cardiovascular disease mortality in men. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69:373–380.
- Lee DC, Sui X, Church TS, Lavie CJ, Jackson AS, Blair SN. 2012. Changes in fitness and fatness on the development of cardiovascular disease risk factors hypertension, metabolic syndrome, and hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:665–672. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.013.
- Lee SK, Kim SH, Cho GY, Baik I, Lim HE, Park CG, Lee JB, Kim YH, Lim SY, Kim H, Shin C. 2013. Obesity phenotype and incident hypertension: a prospective community-based

- cohort study. *J Hypertens.* 2013 Jan;31(1):145-51. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835a3637. PMID: 23079679.
- Letnes, J. M., Dalen, H., Aspenes, S. T., Salvesen, Ø., Wisløff, U., & Nes, B. M. 2020. Age-related change in peak oxygen uptake and change of cardiovascular risk factors. The HUNT Study. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 63(6), 730–737. <https://doi.org/10.1016/J.PCAD.2020.09.002>
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N ym. 2002. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13
- Lewington S, Whitlock G ym. 2007. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39
- Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, ... Memish ZA. 2013. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012 Dec 15;380(9859):2224-60. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8. Erratum in: *Lancet.* 2013 Apr 13;381(9874):1276. Erratum in: *Lancet.* 2013 Feb 23;381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A [added]. PMID: 23245609; PMCID: PMC4156511.
- Lin, C. Y., Chen, P. C., Kuo, H. K., Lin, L. Y., Lin, J. W., & Hwang, J. J. 2010. Effects of obesity, physical activity, and cardiorespiratory fitness on blood pressure, inflammation, and insulin resistance in the National Health and Nutrition Survey 1999-2002. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 20(10), 713–719. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2009.06.005>
- Liu, J., Sui, X., Lavie, C. J., Zhou, H., Mark Park, Y. M., Cai, B., Liu, J., & Blair, S. N. 2014. Effects of Cardiorespiratory Fitness on Blood Pressure Trajectory With Aging in a Cohort of Healthy Men. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(12), 1245–1253. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2014.06.1184>
- Lyerly GW, Sui X, Lavie CJ, Church TS, Hand GA, Blair SN. 2009. The association between cardiorespiratory fitness and risk of all-cause mortality among women with impaired fasting glucose or undiagnosed diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84:780–786. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60487-4.

- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M.-R., ... Wiklund, O. 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 41(1), 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A; European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Press*. 2007;16(3):135-232. doi: 10.1080/08037050701461084. PMID: 17846925.
- Munukka, E., Ahtiainen, J. P., Puigbó, P., Jalkanen, S., Pahkala, K., Keskitalo, A., Kujala, U. M., Pietilä, S., Hollmén, M., Elo, L., Huovinen, P., D’Auria, G., & Pekkala, S. 2018. Six-week endurance exercise alters gut metagenome that is not reflected in systemic metabolism in over-weight women. *Frontiers in Microbiology*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02323>
- Myers J, McAuley P, Lavie CJ, Despres JP, Arena R, Kokkinos P. 2015. Physical activity and cardiorespiratory fitness as major markers of cardiovascular risk: their independent and interwoven importance to health status. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015; 57:306–314. doi: 10.1016/j.pcad.2014.09.011
- Nes BM, Vatten LJ, Nauman J, Janszky I, Wisløff U. 2014. A simple nonexercise model of cardiorespiratory fitness predicts long-term mortality. *Med Sci Sports Exerc*. 2014; 46:1159–1165. doi: 10.1249/MSS.0000000000000219.
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, Mullany EC, Biryukov S, Abbafati C, Abera SF, Abraham JP, Abu-Rmeileh NM, Achoki T, AlBuhairan FS, Alemu ZA, Alfonso R, Ali MK, Ali R, Guzman NA, Ammar W, Anwari P, ... Gakidou E. 2014. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):766-81. doi: 10.1016/S0140-

- 6736(14)60460-8. Epub 2014 May 29. Erratum in: *Lancet*. 2014 Aug 30;384(9945):746. PMID: 24880830; PMCID: PMC4624264.
- National Cholesterol Education Program (NCEP). 2002. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143–3421.
- Noonan V, Dean E. 2000. Submaximal exercise testing: clinical application and interpretation. *Phys Ther*. 2000;80:782–807.
- Orakzai, R.H., Orakzai, S.H., Nasir, K., Roguin, A., Pimentel, I., Carvalho, J.A., Meneghello, R., Blumenthal, R.S. and Santos, R.D., 2006. Association of increased cardiorespiratory fitness with low risk for clustering of metabolic syndrome components in asymptomatic men. *Archives of medical research*, 37(4), pp.522-528.
- Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K. 2008. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156: 13.
- Ortega FB, Sui X, Lavie CJ, Blair SN. 2016. Body Mass Index, the Most Widely Used But Also Widely Criticized Index: Would a Criterion Standard Measure of Total Body Fat Be a Better Predictor of Cardiovascular Disease Mortality? *Mayo Clin Proc*. 2016; 91:443–455. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.01.008.
- Ortega, Francisco, Lavie, Carl, Blair, Steven. 2016. Obesity and Cardiovascular Disease. *Circ Res*. 2016;118(11):1752-1770. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306883.
- Ortega, R., Grandes, G., Sanchez, A., Montoya, I., & Torcal, J. 2019. Cardiorespiratory fitness and development of abdominal obesity. *Preventive Medicine*, 118, 232–237. <https://doi.org/10.1016/J.YPMED.2018.10.020>
- Osman, A. F., Mehra, M. R., Lavie, C. J., Nunez, E., & Milani, R. V. 2000. The incremental prognostic importance of body fat adjusted peak oxygen consumption in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 36(7), 2126–2131. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00985-2](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00985-2)
- Park J, Kim NH, Kim SH, Kim JS, Kim YH, Lim HE, Kim EJ, Na JO, Cho GY, Baik I, Kim DM, Choi DS, Lee SK, Shin C. 2014. Visceral adiposity and skeletal muscle mass are independently and synergistically associated with left ventricular structure and function: the Korean Genome and Epidemiology Study. *Int J Cardiol* 2014;176:951–955.



- Park, Sung Sup, and Young-Kyo Seo. 2020. "Excess Accumulation of Lipid Impairs Insulin Sensitivity in Skeletal Muscle" *International Journal of Molecular Sciences* 21, no. 6: 1949. <https://doi.org/10.3390/ijms21061949>.
- Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. 2005. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:603-8.
- Petersen KF, Dufour S, Savage DB, ym. 2007. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:12587-94.
- Petersen KF, Dufour S, Morino K, Yoo PS, Cline GW, Shulman GI. 2012. Reversal of muscle insulin resistance by weight reduction in young, lean, insulin-resistant offspring of parents with type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 May 22;109(21):8236-40.
- Phillips CM. 2013. Metabolically healthy obesity: definitions, determinants and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord* 2013;14:219–27
- Ramos, J. S., Ramos, M. V., Dalleck, L. C., Borrani, F., Walker, K. B., Fassett, R. G., Sharman, J. E., & Coombes, J. S. 2016. Fitness Is Independently Associated with Central Hemodynamics in Metabolic Syndrome. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 48(8), 1539–1547. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000916>
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corrà, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F., Løchen, M. L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., ... ESC Scientific Document Group. 2016. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European heart journal*, 37(29), 2315–2381. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw106>
- Pischon, T., Boeing, H., Hoffmann, K., Bergmann, M., Schulze, M.B., Overvad, K., Van der Schouw, Y.T., Spencer, E., Moons, K.G.M., Tjønneland, A. and Halkjaer, J., 2008. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *New England Journal of Medicine*, 359(20), pp.2105-2120.
- Rabøl R, Petersen KF, Dufour S, Flannery C, Shulman GI. 2011. Reversal of muscle insulin resistance with exercise reduces postprandial hepatic de novo lipogenesis in insulin resistant individuals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:13705-9

- Ross, R., Blair, S. N., Arena, R., Church, T. S., Després, J. P., Franklin, B. A., Haskell, W. L., Kaminsky, L. A., Levine, B. D., Lavie, C. J., Myers, J., Niebauer, J., Sallis, R., Sawada, S. S., Sui, X., & Wisløff, U. 2016. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement from the American Heart Association. In *Circulation* (Vol. 134, Issue 24). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000461>
- Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Ingelsson, E., Lawlor, D. A., Selvin, E., Stampfer, M., Stehouwer, C. D., Lewington, S., Pennells, L., Thompson, A., Sattar, N., White, I. R., Ray, K. K., & Danesh, J. 2010. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* (London, England), 375(9733), 2215–2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- Sarzynski, M.A., Schuna Jr, J.M., Carnethon, M.R., Jacobs Jr, D.R., Lewis, C.E., Quesenberry Jr, C.P., Sidney, S., Schreiner, P.J. and Sternfeld, B., 2015. Association of fitness with incident dyslipidemias over 25 years in the coronary artery risk development in young adults study. *American journal of preventive medicine*, 49(5), pp.745-752.
- Savonen, K., Krachler, B., Hassinen, M., Komulainen, P., Kiviniemi, V., Lakka, T. A., & Rauramaa, R. 2012. The current standard measure of cardiorespiratory fitness introduces confounding by body mass: the DR's EXTRA study. *International journal of obesity* (2005), 36(8), 1135–1140. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.212>
- Shihab, Hasan, MBChB, MPH, Meoni, Lucy, Chu, Audrey, MHS, PhD, Wang, Nae-Yuh, et al. 2012. Body Mass Index and Risk of Incident Hypertension Over the Life Course: The Johns Hopkins Precursors Study. *Circulation*, 126, 2983-2989. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117333>
- Shulman GI. 2014. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1131-41.
- Stewart MH, Lavie CJ, Shah S ym. 2018. Prognostic Implications of Left Ventricular Hypertrophy. *Prog Cardiovasc Dis* 2018;61:446-455
- Sui, X., Sarzynski, M. A., Lee, D. chul, Lavie, C. J., Zhang, J., Kokkinos, P. F., Payne, J., & Blair, S. N. 2017. Longitudinal Patterns of Cardiorespiratory Fitness Predict the Development of Hypertension Among Men and Women. *American Journal of Medicine*, 130(4), 469-476.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.11.017>

- Turkbey EB, McClelland RL, Kronmal RA, Burke GL, Bild DE, Tracy RP, Arai AE, Lima JA, Bluemke DA. 2010. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:266–274
- Vanderburgh, P. M., & Katch, F. I. 1996. Ratio scaling of VO<sub>2</sub>max penalizes women with larger percent body fat, not lean body mass. *Medicine and science in sports and exercise*, 28(9), 1204-1208.
- Williams B, Mancia G, Spiering W ym. 2018. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:3048-3063.
- Wong CY, O'Moore-Sullivan T, Leano R, Byrne N, Beller E, Marwick TH. 2004. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* 2004;110:3081–3087.
- Wood DA , De Backer G, Faergeman O et al. 1993. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J*. 1998;19:1434–1503.
- World Health Organisation. 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva: World Health Organisation Department of Noncommunicable Disease Surveillance 1999:1-59
- World Health Organisation (WHO). 2021. Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).  
Luettu: 3.4.2024.
- World Health Organisation (WHO). 2021. Diabetes. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Luettu: 24.11.2021.
- World Health Organisation (WHO). 2024. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Luettu: 3.4.2024.