

UNI JA KARDIOMETABOLIA

Vaihevuosi-ikäisten naisten unen laadun yhteys sokeri- ja rasva-aineenvaihduntaan ja leptiinitasoihin

Pirita Forsius

Gerontologian ja kansanterveyden

pro gradu -tutkielma

Kevät 2017

Liikuntatieteellinen tiedekunta

Jyväskylän yliopisto

TIIVISTELMÄ

Pirita Forsius (2017). Uni ja kardiometabolia. Vaihdevuosi-ikäisten naisten unen laadun yhteys sokeri- ja rasva-aineenvaihduntaan ja leptiiniin. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto, Gerontologian ja kansanterveyden pro gradu -tutkielma, 53 s.

Unen laatu heikkenee vaihdevuosien aikana. Heikentynyt unen laatu on yhteydessä sokeri- ja rasva-aineenvaihdunnan häiriöihin. Tämän pro gradu-tutkielman tarkoituksena oli selvittää vaihdevuosi-ikäisten naisten unen laadun yhteyttä kardiometabolisiin riskitekijöihin.

Tutkielma perustuu Estrogeeni, vaihdevuodet ja toimintakyky (ERMA) -tutkimuksen aineistoon. Osallistujat poimittiin satunnaisotannalla väestökisteristä Jyväskylän ja sen lähikuntien 47–54 -vuotiaista naisista (n=6886). Mukaan valittiin ne sisäänottokriteerit täyttävät naiset, jotka vastasivat tutkimuksen alkumittauskyselyyn ja joilta terveydentilaa selvittävän haastattelun sekä laboratoriomittausten jälkeen saatiin luotettavasti mitattua seerumin leptiini (n=679).

Unen laatua arvioitiin kysymyksillä koetusta unen laadusta, unen pituudesta sekä päiväaikaisesta väsymyksestä. Kardiometabolisista riskitekijöistä tarkasteltiin verensokeria, kolesteroleja, triglyseridejä sekä leptiinitasoja. Tutkittavat jaettiin vaihdevuosivaiheen mukaan premenopaussi-, perimenopaussi- ja postmenopaussiryhmiin. Ryhmien eroja unen ja kardiometabolisten riskitekijöiden suhteen tarkasteltiin χ^2 -testillä sekä yksisuuntaisella varianssianalyysillä. Unen ja kardiometabolisten riskitekijöiden yhteyttä selvitettiin Spearmanin korrelaatioanalyysillä. Lisäksi yhteyksiä tarkasteltiin monimuuttujaisella lineaarisella regressiolla. Multinomiaalista logistista regressiomallinnusta käytettiin unen ja kardiometabolisista riskitekijöistä muodostettujen summamuuttujan välisten yhteyksien tarkasteluun.

Vaihdevuosiryhmien välillä oli eroja koetussa unen laadussa (p=0.011) ja unen kestossa (p=0.001). Unen laatu heikkeni ja unen kesto lyheni vaihdevuosien edetessä. Kardiometabolisista riskitekijöistä kolesterolit olivat postmenopaussiryhmässä muita korkeammalla tasolla (p<0.001). Perimenopaussiryhmän leptiinitasot olivat korkeat muihin verrattuna (p=0.045). Koettu päiväaikainen väsymys oli heikosti yhteydessä leptiinitasoihin (r=0.099, p<0.05). Linearisessa regressiomallissa kehonpainoindeksi osoittautui kuitenkin väsymystä ($\beta=0.428$, p<0.001) paremmin leptiinitasoa selittäväksi tekijäksi. Multinomiaalisessa regressiomallissa havaittiin postmenopausaalisilla naisilla olevan premenopaussiryhmää merkittävämpi riski kardiometabolisten riskitekijöiden kertymiseen.

Vaikka työssä käytetty poikittaisasetelma ei mahdollista suorien kausaalipäätelyiden tekemistä, vaikuttaa koettu unen laatu heikkenevän ja unen kesto lyhenevän vaihdevuosien aikana. Myös rasva-aineenvaihdunnassa tapahtuu muutoksia, joiden seurauksena kolesterolien määrä verenkierrossa nousee. Leptiinin määrä verenkierrossa saattaa nousta perimenopaussin aikana, mutta postmenopausaalisilla naisilla se on lähes samalla tasolla kuin premenopausaalisilla. Postmenopaussi lisää kardiometabolisten riskitekijöiden kertymisen riskiä. Unen laatu ei tämän tutkielman perusteella ole suoraan yhteydessä kardiometabolisen riskin suurenemiseen. Unella on kuitenkin yhteys kehonpainoindeksiin, jonka merkitys välittävänä tekijänä tulee huomioida.

Avainsanat: unen laatu, kardiometabolia, vaihdevuodet

ABSTRACT

Forsius Pirita (2017). Sleep and cardiometabolism. The association of sleep quality on glucose and lipid metabolism and leptin levels in menopausal women. Faculty of Sport and Health Sciences, University of Jyväskylä, Gerontology and public health, Master's thesis, 53 pp.

Menopause is known to decrease the quality of sleep. The impaired sleep quality is associated with disorders in glucose and lipid metabolism. The purpose of this study was to investigate the interactions between sleep quality and cardiometabolic risk factors on menopausal women.

This study is based on the data of Estrogenic Regulation of Muscle Apoptosis (ERMA) -study. The participants were a random sample of 47–55 -year women living in Jyväskylä area gleaned from the Finnish population register (n=6886). The study sample was limited to women who had responded to the initial survey measurement of ERMA -study and who had undergone the interview considering the state of health and laboratory measurements. The final sample consisted of the women whose leptin levels were being reliably measured (n=679).

The quality of sleep was evaluated with questionnaire considering perceived sleep quality, duration of sleep and daytime sleepiness. Blood glucose, cholesterol, triglycerides and leptin levels were examined as cardiometabolic risk factors. The participants were divided into three groups according to the status of the menopause: premenopausal-, perimenopausal- and postmenopausal groups. Differences between groups in the quality of sleep and cardiometabolic risk factors were tested with χ^2 -test and one-way analysis of variance. The association between sleep quality and cardiometabolic risk factors was tested with Spearman correlation analysis and multiple linear regression. Finally, a sum variable was formed from the cardiometabolic risk factors. The association of sleep quality with the sum variable was tested with multinomial logistic regression.

This study found differences between the menopause groups in the perceived quality of sleep (p=0.011) and duration of sleep (p=0.001). The quality of sleep declined and the duration of sleep shortened during the menopause. Cholesterol levels were higher in the postmenopausal group than in the two other groups (p<0.001). Leptin levels were highest in the perimenopausal group (p=0.045). Daytime sleepiness was weakly associated with higher leptin levels (r=0.099, p<0.05). However, in the linear regression model, body mass index turned out to explain the leptin levels better than daytime sleepiness (β =0.428, p<0.001). Multinomial regression model showed that women in postmenopause have greater risk of cumulative cardiometabolic risk than women in premenopause.

Because of the cross-sectional research frame, making any assumptions of causality is not possible. However, it seems that the quality of sleep decreases and the duration of sleep shortens during the menopause. Changes in the lipid metabolism seem to cause the rise of cholesterol levels in the circulation. The leptin levels may temporarily rise during the perimenopause, but in postmenopause they return near the same level of premenopausal women. Postmenopause is increasing the risk of cumulating cardiometabolic risk factors. According to this study, sleep quality is not directly associated with an increase in cardiometabolic risk. Sleep has, however, a connection on body mass index, which may act as an intermedator in the association with cardiometabolic risk.

Key words: sleep quality, cardiometabolic risk, menopause

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

1	JOHDANTO.....	1
2	UNI JA UNEN LAATU	2
2.1	Uni ja sen merkitys ihmiselle.....	2
2.2	Unen laatu ja sen arviointi	3
3	KARDIOMETABOLISET RISKITEKIJÄT	6
3.1	Elimistön sokeriaineenvaihdunta.....	6
3.2	Elimistön rasva-aineenvaihdunta.....	8
3.3	Leptiinin rooli kardiometaboliassa	9
4	UNI JA KARDIOMETABOLISET RISKITEKIJÄT VAIHDEVUOSI-ikäisillä NAISILLA.....	11
4.1	Uni ja vaihdevuodet	11
4.2	Kardiometabolia ja vaihdevuodet	13
4.3	Unen ja kardiometabolian yhteydet vaihdevuosi-ikäisissä.....	13
5	TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET	16
6	TUTKIMUKSEN AINEISTO JA MENETELMÄT.....	17
6.1	Tutkittavat ja tutkimusasetelma	17
6.2	Päämuuttajat	18
6.3	Taustamuuttajat	20
6.4	Tilastolliset analyysit	21
7	TULOKSET	23
8	POHDINTA.....	29
	LÄHTEET	39

1 JOHDANTO

Unella on vahva yhteys terveyteen (Knutson ym. 2010). Unettomuus ja heikentynyt unen laatu lisäävät monien sairauksien riskiä, heikentävät elämänlaatua sekä altistavat toimintakyvyn heikkenemiselle (Härmä & Sallinen 2000). Univaikeuksista kärsivien osuus suomalaisessa aikuisväestössä on melko korkea. Esimerkiksi noin 20 prosenttia 45–54 -vuotiaista suomalaisnaisista ei koe nukkuvansa tarpeeksi (Lallukka ym. 2012). Unen laatu heikkenee iän myötä ja naisilla vaihdevuodet lisäävät univaikeuksien esiintymistä (Cheng ym. 2008). Vaihdevuosien aikana naisen elimistössä tapahtuu myös aineenvaihdunnallisia muutoksia. Sokeri- ja rasva-aineenvaihdunnassa tapahtuvat muutokset lisäävät vaihdevuosi-ikäisten naisten sydän- ja verisuonitautien riskiä (Matthews ym. 2001). Vaihdevuosi-ikäiset naiset ovat siis alttiita sekä unen laadun heikkenemiselle että kardiometabolisten riskitekijöiden kerääntymiselle.

Heikentyneen unen laadun on osoitettu olevan merkittävä kardiometabolinen riskitekijä (Hall ym. 2008). Liian lyhyen unen seurauksena sokeri- ja rasva-aineenvaihdunnan toiminta heikkenevät (Knutson 2010). Myös rasva-aineenvaihduntaa säätelevän leptiinihormonin määrä verenkierrrossa nousee, jolloin elimistö saa virheellistä tietoa kylläisyyden tunteesta ja rasvarantojen määrästä (Simpson ym. 2010). Unen laadun yhteys kardiometaboliaan on siis suora, mutta vaikutukset näkyvät myös välillisesti. Sydän- ja verisuonitaudit ovat yleisin kuolinsyy maailmassa (World Health Organization 2016), jonka vuoksi on tärkeä tunnistaa niiden taustalta löytyvät tekijät sekä löytää mahdollisia ratkaisuja niiden ehkäisyyn.

Tämän pro gradu -tutkielman tarkoituksena on selvittää vaihdevuosi-ikäisten naisten unen laadun yhteyttä kardiometabolisiin riskitekijöihin. Tutkielmassa hyödynnetään Estrogeeni, vaihdevuodet ja toimintakyky (ERMA) -tutkimuksen aineistoa. Vaikka unen laadun merkitys kardiometabolialle on tunnistettu, on yhteyttä vaihdevuosi-ikäisillä naisilla tutkittu hyvin vähän. Tutkielman tavoitteena on tuoda lisää tietoa unta ja kardiometabolialla kuvaavien tekijöiden yhteydestä 47–55 -vuotiailla naisilla. Unen laatua tutkitaan subjektiivisesta näkökulmasta, sillä erityisesti koetun unen laadun on havaittu heikentyneen vaihdevuosien aikana (Young ym. 2003). Kardiometabolisina riskitekijöinä tarkastellaan verensokeria, kolesteroleja, triglyseridejä sekä leptiiniä, joilla kaikilla on todettu olevan suora yhteys sydän- ja verisuonitautien riskiin (Bartnik ym. 2013; Perk ym. 2012; Wolk ym. 2004).

2 UNI JA UNEN LAATU

Uni on elimistön tila, jossa tietoista yhteyttä ympäristöön ei ole (Carskadon & Dement 2011). Se on osa elimistön homeostaattista säätelyä ja sillä on tärkeä rooli ihmisen terveyden ylläpitämisessä (Knutson ym. 2007; Schmid ym. 2014). Riittävä ja laadukas uni ovat edellytys ihmisen kokonaisvaltaiselle hyvinvoinnille (Gallicchio & Kalesan 2009). Liian vähäinen tai heikkolaatuinen uni voivat jo lyhyessä ajassa vaikuttaa haitallisesti esimerkiksi elimistön aineenvaihduntaan (Knutson ym. 2007).

2.1 Uni ja sen merkitys ihmiselle

Unella on monia erilaisia tehtäviä. Se on samalla sekä elimistön lepotila että aktiivinen prosessi, jonka aikana elimistö korjaa itseään ja järjestelee toimintojaan (Carskadon & Dement 2011). Unen aikana elimistö pyrkii palauttamaan päivän aikana kulutettuja voimavaroja sekä palauttamaan psyykkisen ja fyysisen tasapainon (Paunio & Porkka-Heiskanen 2008). Uni säätelää sekä aineenvaihduntaa että immuunijärjestelmän toimintaa (Aho ym. 2016). Heikentyneen unen laadun ja univajeen seuraukset vaikuttavat myös aineenvaihduntaa säätelevien geenien toimintaan (Aho ym. 2016). Uni koostuu erilaisista vuorottelevista vaiheista, joilla on kullakin omat tehtävänsä elimistön tasapainon saavuttamisessa (Carskadon & Dement 2011). Eri vaiheissa unen syvyys on erilaista ja siten myös elimistön toiminta unen aikana on riippuvainen univaiheesta (Carskadon & Dement 2011). Unen kulku eri vaiheiden aikana on osittain myös perinnöllistä (De Gennaro ym. 2008).

Unen vaiheet jaetaan tyypillisesti Rechtschaffenin ja Kalesin luokituksen mukaan rapid eye movement eli REM-uneen ja non-REM eli NREM-uneen (Carskadon & Dement 2011). NREM-unessa on kevyemmän ja syvemmän unen vaiheita, jotka vuorottelevat sykleissä. Syvään uneen vaivutaan kevyemmän unen vaiheiden kautta ja syvästä unesta siirrytään REM-uneen. Syvimmän unen aikana elimistö lepää ja elintoiminnot hidastuvat. Aineenvaihdunta hidastuu ja hormonien ja välittäjäaineiden määrissä tapahtuu muutoksia. REM-unen aikana taas aivot toiminta on aktiivista ja unien näkeminen tavallista. Univaiheella on rooli erityisesti muistitoiminnoissa ja tunteiden säätelyssä. Kun riittävä palautuminen alkaa aamuyön aikana olla saavutettu, jäävät syvän unen vaiheet pois syklistä ja uni muuttuu pinnallisemmaksi. Kaikki univaiheet ovat tärkeitä elimistön toiminnalle, ja riittävä unen saanti varmistaa, että kaikki syklit ehditään käydä yön aikana läpi (Carskadon & Dement 2011).

Unen tarve on yksilöllistä ja vaihtelee riippuen palautumisen tarpeesta. Esimerkiksi fyysinen aktiivisuus voi lisätä unen tarvetta ja syvän unen määrää (Kredlow ym. 2015). Myös perinnöllisyys vaikuttaa yksilön unen tarpeeseen (De Gennaro ym. 2008; Partinen ym. 1983). Laajassa meta-analyysissä todettiin ihmisen keskimääräisen unen keston olevan 7-7,9 tuntia yössä (Gallicchio & Kalesan 2009). Terveiden kannalta optimaalinen unen kesto on 6-9 tuntia (Gallicchio & Kalesan 2009; Hublin ym. 2007). Tätä lyhyempi ja pidempi unen kesto on yhdistetty erilaisiin terveyshaittoihin sekä kuolleisuuden lisääntymiseen (Gallicchio & Kalesan 2009; Hublin ym. 2007). Toisaalta on esitetty myös, että vähintään 7 tuntia unta tarvitaan terveyden ylläpitämiseen (Grandner ym. 2016). Lyhyt- ja pitkäunisten määrä väestössä vaihtelee, mutta lyhytunisuus on arvioiden mukaan hieman pitkää unta yleisempää (Magee ym. 2009). Eliministö pyrkii korvaamaan univajetta seuraavan yön unen pituudella ja syvän unen määrää lisäämällä (Paunio & Porkka-Heiskanen 2008), joten väliaikaisella muutoksella unen määrässä ei ole merkittäviä vaikutuksia terveydelle.

Monet eri tekijät vaikuttavat siihen, millaiseksi unen laatu muodostuu eri yksilöillä. Liikunnan ja fyysisen aktiivisuuden positiivista yhteyttä unen laatuun on tutkittu paljon (Yang ym. 2012; Kredlow ym. 2015). Ainakin matalatehoisen (Frye ym. 2007), kohtuullisesti kuormittavan (King ym. 2008) ja kehoa huoltavan liikunnan (Halpern ym. 2014) positiivisesta vaikutuksesta unen laatuun on näyttöä. Sekä kestävyys- että voimaharjoittelu vaikuttavat positiivisesti ainakin nukahtamisaikaan, unen kokonaiskeston ja yleiseen koettuun unen laatuun (Roveda ym. 2011). Liikkumattomuus sen sijaan heikentää unen laatua (Yang & Chiou 2012). Heikentynyt unen laatu vaikuttaa negatiivisesti painoainekseen (BMI), mutta kohonnut BMI saattaa myös olla itsenäinen unen laatua heikentävä tekijä (Wirth ym. 2015). Hormonaalisilla tekijöillä on myös osansa unen laadussa, jonka vuoksi esimerkiksi vaihdevuodet lisäävät riskiä kokea uni huonolaatuiseksi (Young ym. 2003).

2.2 Unen laatu ja sen arviointi

Unta voidaan pitää laadukkaana, kun se on riittävää, yhtenäistä ja sen jälkeen olo on aamulla levännyt eikä päivällä väsyttä (Ohayon & Partinen 2002; Harvey ym. 2008). Unen laatu on kuitenkin yksilöllinen käsite, ja se voi tarkoittaa eri ihmisille eri asiaa (Krystal & Edinger 2008). Unettomuudella viitataan yleisesti uneen liittyviin ongelmiin ja häiriötiloihin (Unettomuus 2015). Univaikeuksista kertovat esimerkiksi pitkä nukahtamisaika, heräämiset yön ai-

kana sekä herääminen liian varhain kesken unen (Ohayon & Partinen 2002). Uneen voi liittyä myös unihäiriöitä kuten painajaisia tai vaihdevuosien yhteydessä yöhikoilua, jotka heikentävät koettua unen laatua (Ohayon & Partinen 2002). Myös moniin sairauksiin, kuten kilpirauhasen sairauksiin tai mielenterveyden häiriöihin, liittyy unen laadun heikkenemistä (Hayashino ym. 2010; Gallicchio & Kalesan 2009; Härmä & Sallinen 2000).

Satunnainen unettomuus on kohtalaisen yleistä, sillä lähes jokainen kärsii siitä joskus elämänsä aikana. Usein lyhytkestoisen ja tilapäisen unettomuuden taustalla on stressi (Liu ym. 2015). Unettomuuden määrä on suomalaisessa väestössä lisääntynyt viime vuosikymmenien aikana (Kronholm ym. 2008). Esimerkiksi nukahtamisvaikeudet ja katkonainen uni ovat yleisempiä naisilla kuin miehillä (Lallukka ym. 2012). Unen laadun heikkeneminen ja unettomuus myös lisääntyvät iän myötä (Ohayon ym. 2004). Unen laatuun voidaan pyrkiä vaikuttamaan monin eri keinoin. Unilääkkeitä voidaan käyttää esimerkiksi helpottamaan nukahtamista tai lisäämään unen kestoa (Holbrook ym. 2000). Niillä on kuitenkin myös haittavaikutuksia, kuten unen keventyminen ja väsymyksen kokeminen päivällä (Holbrook ym. 2000). Suomalaisen Käypä hoito -suosituksen mukaan unettomuutta tulisi ensisijaisesti hoitaa lääkkeettömin menetelmin (Unettomuus 2015). Esimerkiksi liikunnan (Yang ym. 2012) on todettu parantavan unen laatua. Samoin kognitiivis-behavioralisten hoito-ohjelmien tehosta unettomuuden hoidossa on näyttöä (Morin ym. 1999). Hoito-ohjelmat sisältävät esimerkiksi rentoutusta, opastusta unesta tai elintapojen tarkistamisen. Myös kirkasvalohoidolla (Friedman ym. 2009) ja melatoniinilla (MacMahon ym. 2005) on havaittu olevan unen laatua parantava vaikutus.

Unen laatua voidaan tarkastella koetun ja mitatun unen näkökulmasta. Koettu ja mitattu unen laatu voivat poiketa toisistaan merkittävästi (Buysse ym. 1991). Esimerkiksi objektiivisten mittausten mukaan unen kesto on itsearvioitua määrää lyhyempi (Lauderdale ym. 2006; Silva ym. 2006; Walsleben ym. 2004). Toisaalta uni voi objektiivisissa mittauksissa näyttää katkonaiselta, vaikka nukkuja itse kokee nukkuneensa hyvin. Yleensä uni kuitenkin koetaan heikommaksi miltä se objektiivisesti mitattuna näyttää (Landry ym. 2015). Eniten tietoa unen laadusta saadaan yhdistelemällä erilaisia menetelmiä, ja luotettavien tulosten saamisen kannalta tämä vaihtoehto on myös suositeltavin (Landry ym. 2015). Koetun unen laadun mittaaminen on usein helppoa ja edullista verrattuna objektiivisiin mittauksiin, jonka vuoksi sen selvittäminen on myös yleisempää (Landry ym. 2015). Tutkimusten mukaan koettu unen laatu on objektiivisesti mitattua merkittävämpi elämänlaadun kannalta, joten sen selvittäminen on myös tämän vuoksi perusteltua ((Neikrug & Ancoli-Israel 2010).

Koettua unen laatua mitataan erilaisten kyselyjen ja päiväkirjojen avulla, joista kyselyt ovat selkeästi yleisin käytetty tiedonhankintamenetelmä (Buysse ym. 2008). Niissä selvitetään esimerkiksi yleistä kokemusta unen laadusta, unen itsearvioitua pituutta tai nukahtamisaikaa. Myös päiväaikaisen väsymyksen ja unilääkkeiden käytön selvittäminen on tyypillistä. Kansainvälisesti eniten käytetty kysely on Pittsburg Sleep Quality Index eli PSQI (Landry ym. 2015). PSQI heijastaa erityisesti viimeisen kuukauden koettua unen laatua (Buysse ym. 1991). PSQI:ssa arvioitavat unen osa-alueet ovat yleinen koettu unen laatu, nukahtamisaika, unen kesto, yön aikana hereillä vietetty aika, lääkkeiden käyttö, unihäiriöiden esiintyminen ja toimintakyky päivällä (Buysse ym. 1991). Osa-alueita voidaan arvioida erikseen tai tarkastella koko kyselyn tuloksia (Buysse ym. 1991).

Objektiivista unen laatua mitataan yleisimmin unipolygrafialla tai liikeaktiiviteettirekisteröinnillä (aktigrafi) (Kosmadopoulos ym. 2014). Unipolygrafia toteutetaan unilaboratoriossa ja se rekisteröi kokonaisvaltaisesti tietoa unesta ja sen vaiheiden vaihtelusta koko yön ajalta (Krystal & Edinger 2008). Laajimmin tietoa unesta on mahdollista saada nimenomaan unipolygrafian avulla. Aktigrafi taas mittaa unen laatua yön aikaisen aktiivisuuden kautta yleensä ran-teessa pidettävän laitteen avulla (Krystal & Edinger 2008). Koska aktigrafian käyttö on mahdollista myös kotiloissa, sitä käytetään tutkimuksissa melko yleisesti (Kosmadopoulos ym. 2014). Koska aktigrafian mittaustekniikka perustuu liikkeen tunnistamiseen, sen tarjoama tieto unen laadusta on kuitenkin rajallista (Kosmadopoulos ym. 2014).

3 KARDIOMETABOLISET RISKITEKIJÄT

Kardiometaboliolla tarkoitetaan sydämeen ja verisuonistoon liittyviä aineenvaihdunnallisia tekijöitä (Sowers 2006). Aineenvaihdunnassa eli metaboliassa ravintoaineisiin sitoutunutta energiaa vapautetaan solujen käyttöön ja aineita muokataan muodosta toiseen (Hiltunen ym. 2003, 528–529). Kardiometabolisilla riskitekijöillä viitataan niihin aineenvaihdunnallisiin tekijöihin, jotka lisäävät riskiä sairastua sydän- ja verisuonitauteihin (Kelli ym. 2015). Kardiometabolisia riskitekijöitä ovat esimerkiksi ylipaino ja erityisesti keskivartalolihavuus (Elisha ym. 2013), kohonnut verenpaine (Prospective Studies Collaboration 2002), heikentynyt glukoosin säätely, insuliiniresistenssi (Giraldez ym. 2013), kohonneet veren rasva-arvot (Carey ym. 2010; Perk ym. 2012) sekä matala HDL-kolesteroli (Cannon 2007). Metabolinen oireyhtymä tai kardiometabolinen oireyhtymä on tila, jossa useat riskitekijät yhdistyvät merkittäväksi sydän- ja verisuonisairauksien vaaratekijäksi (Alberti ym. 2009). Metabolisesta oireyhtymästä on kyse, kun kolme seuraavasta viidestä kriteeristä täyttyy: vyötärön ympärys ylittää määrittelyt raja-arvot, veren triglyseridien määrä on suurentunut, veren HDL-kolesterolin määrä on pienentynyt, verenpaine on koholla, paastosokeri on koholla (Alberti ym. 2009).

3.1 Elimistön sokeriaineenvaihdunta

Elimistön sokeriaineenvaihdunnalla tarkoitetaan glukoosin prosessointia elimistössä. Glukoosi eli rypälesokeri on elimistön välttämätön energianlähde, jonka pilkkoutumisen seurauksena elimistö varmistaa energiansaantinsa (Cryer ym. 2003). Elimistö saa glukoosinsa ensisijaisesti ravinnon hiilihydraateista (Hiltunen ym. 2003, 529–531). Hiilihydraatit voivat olla myös varastoituneina maksaan ja lihaksiin glukoosin varasto- eli glykogeenimuodossa, josta ne vapautetaan elimistön käyttöön tarvittaessa (Virkamäki & Niskanen 2009). Lisäksi maksa pystyy valmistamaan glukoosia muista aineista kuin hiilihydraateista glukoneogeneesin eli glukoosin uudismuodostuksen avulla (Cryer ym. 2003). Tässä tutkielmassa glukoosiin viitataan sanalla verensokeri tai sokeri.

Elimistön erilaiset säätelymekanismit pyrkivät pitämään verenkierron sokeripitoisuuden optimaalisella tasolla, sillä liian alhainen tai liian korkea veren sokeripitoisuus ovat haitallisia elimistölle (Virkamäki & Niskanen 2009). Ratkaiseva merkitys veren sokeripitoisuuden säätelyssä on insuliinilla (Cryer ym. 2003). Insuliini on haiman erittämä hormoni, jonka päätehtä-

vänä on säädellä elimistön sokeriaineenvaihduntaa. Insuliini alentaa plasman sokeripitoisuutta, kun taas toiset hormonit, kuten glukagoni, adrenaliini tai glukokortikoidit nostavat sitä (Cryer ym. 2003). Veren alhainen sokeripitoisuus eli hypoglykemia viestii ravinnon puutteesta, jolloin elimistön oma sokerintuotanto ja glykogeenivarastojen purkaminen käynnistyvät (Cryer ym. 2003). Tällöin myös insuliinin erityks vähenee. Veren korkea sokeripitoisuus taas johtaa päinvastaisen reaktion käynnistymiseen, jolloin glukoosin uudismuodostus vähenee ja varastoituminen glykogeeniksi lisääntyy (Virkamäki & Niskanen 2009). Tästä seuraa insuliinin erityksen kiihtyminen.

Veren sokeripitoisuutta tarkastellaan yleensä paastoarvojen kautta. Suomessa viitearvot veren paastoverensokerille ovat 4,0-6,0 mmol/l (Eskelinen 2016a). Välille 6,1-6,9 mmol/l kohonnut paastoverensokeri kertoo sokeriaineenvaihdunnan häiriintymisestä ja heikentyneestä sokerin sietokyvystä (Alberti & Zimmet 1998). Paastoverensokerin noustessa toistuvasti 7,0 mmol/l tai suuremmaksi on kyseessä sokeriaineenvaihdunnan sairaus diabetes (Alberti & Zimmet 1998). Liian alhaiseksi veren sokeripitoisuus määritellään, kun se alittaa 2,9 mmol/l (Mustajoki 2015). Diabeteksen päätyyppejä on kaksi: tyypin 1 ja tyypin 2 diabetes. Tyypin 1 diabeteksessa haiman insuliinia tuottavien saarekkeiden tuhoutumisen seurauksena on insuliinin puute, jonka vuoksi verensokerin määrä elimistössä suurenee (Nair 2007). Tyypin 2 diabeteksessa eli aikuistyyppin diabeteksessa sairastumista edeltää insuliiniresistenssi, jonka seurauksena haima joutuu tuottamaan tavallista enemmän insuliinia (Alberti & Zimmet 1998). Tämä johtaa haiman solujen väsymiseen ja verensokerin nousuun, jolloin diabetes puhkeaa (Alberti & Zimmet 1998; Nair 2007). Poikkeamat sokeriaineenvaihdunnassa ja veren sokeripitoisuudessa voivat olla seurausta sekä perinnöllisistä tekijöistä että elintavoista (Nair 2007). Painonhallinta on keskeisessä roolissa tyypin 2 diabeteksen ehkäisyssä (American Diabetes Association 2008), kun taas tyypin 1 diabeteksessa perinnöllisyyden rooli on keskeinen eikä ehkäisykeinoja tunneta (Pociot & McDermott 2002). Ympäristötekijöillä, kuten varhaislapsuuden tai jopa raskaudenaikaisella ruokavaliolla saattaa kuitenkin olla merkitystä 1 tyypin diabeteksen kehittymisessä (Knip ym. 2010).

Kohonnut verensokeripitoisuus on sekä 2 tyypin diabeteksen sekä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijä (Bartnik ym. 2004; Giraldez ym. 2013). Myös 1 tyypin diabeteksen huono hoitotasapaino altistaa sydän- ja verisuonisairauksille (Leroux ym. 2014). 2 tyypin diabeteksen riski lisääntyy insuliiniresistenssin seurauksena (Alberti & Zimmet 1998). Insuliiniresistenssissä insuliinin vaikutus kudoksissa on heikentynyt. Normaalisti elimistö reagoi insuliiniin ja

verensokeri laskee, mutta insuliiniresistenssissä säätely ei toimi ja verensokeri pysyy korkealla (Weir & Bonner-Weir 2004). Haiman insuliinia tuottavat solut väsyvät, verensokeri nousee ja diabetes puhkeaa (Weir & Bonner-Weir 2004). 2 tyyppin diabetesta sairastavien sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden on puolestaan havaittu olevan moninkertainen verrokkeihin verrattuna (Giraldez ym. 2013). Kardiometabolinen riski kasvaa jo lievemmissäkin sokeriainevaihdunnan häiriöissä (The Emerging Risk Factors Collaboration 2010). Sydän- ja verisuonitautikuolleisuus kasvaa lineaarisesti veren sokeripitoisuuden suurentuessa (The Emerging Risk Factors Collaboration 2010).

3.2 Elimistön rasva-aineenvaihdunta

Elimistön rasva-aineenvaihduntaa voidaan tarkastella sen mukaan, mistä rasva on lähtöisin. Ruoasta peräisin oleva rasva imeytyy verenkiertoon ja kulkeutuu sen mukana maksaan (Aalto-Setälä 2014). Tätä kutsutaan eksogeeniseksi rasva-aineenvaihdunnaksi. Maksa puolestaan tuottaa erilaisia lipoproteiinipartikkeleja, joiden tuottoa ja kuljetusta elimistössä kutsutaan endogeeniseksi rasva-aineenvaihdunnaksi (Aalto-Setälä 2014). Partikkelien tehtävänä on kuljettaa rasvahappomolekyylejä ja kolesterolia verenkierrossa (Aalto-Setälä 2014). Näistä LDL-partikkelit (low-density lipoprotein) kuljettavat triglyseridejä eli rasvoja ja kolesterolia kudoksiin pois päin maksasta ja HDL-partikkelit (high-density lipoprotein) kudosten kolesterolia takaisin maksaan (Kovanen ym. 2009). Partikkelien kuljettamaan kolesteroliin viitataan yleensä joko LDL-kolesterolina tai HDL-kolesterolina.

Kolesteroli on elimistön toiminnalle välttämätön rasvayhdiste, jota saadaan sekä ravinnosta että maksan tuottamana (Kovanen ym. 2009). Kaikki solut käyttävät sitä solukalvojensa rakennusaineena ja sitä tarvitaan esimerkiksi hormonien valmistamiseen (Kovanen ym. 2009). Kolesterolin tasapaino elimistössä on tärkeä sydän- ja verisuoniterveyden kannalta. LDL-kolesterolista muodostuu kardiometabolinen riskitekijä, kun sitä kertyy elimistöön liikaa (Perk ym. 2012). Se lisää erityisesti ateroskleroosin eli valtimoiden kovettumistaudin vaaraa (Stamler ym. 2000). LDL-kolesterolin alhaiset arvot eivät ole haitallisia sydän- ja verisuoniterveydelle (McKenney 2005). Alhainen HDL-kolesteroli sen sijaan on sydän- ja verisuonitautien riskitekijä (Carey ym. 2010). HDL-kolesterolin korkea pitoisuus veressä puolestaan suojaa sydän- ja verisuonitaudeilta, sillä HDL-partikkelit pystyvät tehokkaasti poistamaan valtimoiden seiniin kerääntynyttä kolesterolia (Gordon ym. 1989; Cannon 2007).

Kolesterolin määrää elimistössä arvioidaan mittaamalla kokonaiskolesterolin sekä LDL- ja HDL-kolesterolien määrää veressä. Mittauksissa saatavat arvot ovat lipoproteiinipartikkeleissa olevien kolesterolimolekyyliden kokonaismääriä litrassa veriplasmaa (Kovanen ym. 2009). LDL-kolesterolin tavoitearvo on alle 3 mmol/l (Aalto-Setälä 2014). Diabeetikoilla ja erityisen suuren riskin yksilöillä arvojen pitäisi olla vielä alhaisemmat (Perk ym. 2012). HDL-kolesterolin tavoitearvo on naisilla yli 1.2 mmol/l (Aalto-Setälä 2014). Käytännössä tarkastellaan usein kokonaiskolesterolia, jonka tavoitearvo Suomessa on alle 5 mmol/l (Aalto-Setälä 2014). Myös HDL- ja LDL-kolesterolin suhdetta käytetään kliinisessä arvioinnissa, jolloin suhteen tulisi olla alle 3 (Mustajoki 2015).

Triglyseridit ovat rasvoja, joita solut käyttävät energianlähteenä (Hiltunen ym. 2003, 531–533). Ne varastoituvat rasvakudoksen rasvasoluihin ja ovat tärkeä energian varastomuoto (Kovanen ym. 2009). Triglyseridejä saadaan sekä ravinnosta että valmistamalla niitä maksassa itse (Kovanen ym. 2009). Pääosa ravinnossa olevasta rasvasta on triglyseridirasvaa (Hiltunen ym. 2003, 531–533). Triglyseridejä tarkastellaan veriplasmasta paastoarvoina, sillä niiden määrä verenkierrossa nousee ravinnosta saadun rasvamäärän mukaan (Hiltunen ym. 2003, 531–533). Suomessa triglyseridien tavoitearvo on alle 1,7 mmol/l (Eskelinen 2016b). Suuren tunut veren triglyseridiarvo lisää sydän- ja verisuonitautien riskiä erityisesti yhdessä matalan HDL-kolesterolin kanssa (Carey ym. 2010). Triglyseridien aineenvaihdunta on yhteydessä myös insuliiniin ja sokeriaineenvaihduntaan, jonka vuoksi häiriöt niiden toiminnassa vaikuttavat myös triglyseridien määrään (Kovanen ym. 2009). Erityisesti insuliiniresistenssi johtaa usein myös veren rasva-arvojen ja erityisesti triglyseridiarvojen heikkenemiseen (Kim ym. 2012; Te Morenga ym. 2014).

3.3 Leptiinin rooli kardiometaboliassa

Leptiini on elimistön rasvakudoksen tuottama hormoni, jonka tehtäviin kuuluu ruokahalun ja energiankäytön säätely (Friedman & Halaas 1998). Siksi leptiinillä on tärkeä rooli myös painon säätelyssä. Lisäksi se osallistuu erilaisten aineenvaihdunnallisten mekanismien, kuten glukoosin prosessoinnin ja insuliiniherkkyyden säätelyyn (Correia & Rahmouni 2006). Leptiini lisää energiankulutusta lisäämällä sympaattisen hermoston aktivaatiota ja lipolyysiä eli rasvakudoksen rasvojen pilkkoutumista (Maffei ym. 1995).

Leptiinin erittyminen verenkiertoon on riippuvainen elimistön rasvakudoksen määrästä ja siihen vaikuttavat lyhyen aikavälin energiatasapainon muutokset (Woods ym. 1998). Mitä enemmän on rasvakudosta, sitä enemmän leptiiniä erittyy verenkiertoon. Mekanismia ei tunneta tarkkaan, mutta arvellaan, että tarkoituksena on viestiä aivoille rasvakudoksen määrästä (Martin ym. 2008). Suuri määrä leptiiniä verenkierrossa kertoisi siis elimistölle, ettei rasvakudosta tarvita enempää. Esimerkiksi Yhdysvaltalainen Mayo Clinic antaa leptiinin viitearvoiksi naisilla 3.3-18.3 ng/mL (Mayo Clinic 2016). Gijón-Condén ym. (2015) mukaan 23.75 ng/mL ylittävät arvot on yhdistetty kardiometabolisiin ongelmiin. Rasvakudoksen määrä vaikuttaa yhtenä tekijänä siihen, että naisilla leptiiniä erittyy yleensä miehiä enemmän (de Castro ym. 2014). Liiallinen leptiinin määrä verenkierrossa on merkki leptiiniresistenssin kehittymisestä, jolloin elimistö ei enää reagoi normaalilla tavalla leptiinin määrään (Martin ym. 2008).

Leptiiniresistenssin on havaittu olevan itsenäinen insuliiniresistenssin (Woods ym. 1998) ja sydän- ja verisuonitautien riskitekijä (Söderberg ym. 1999; Wallace 2001; Reilly ym. 2004; Wolk ym. 2004). Insuliiniresistenssin muodostumisen kautta leptiini vaikuttaa myös välillisesti kardiometaboliseen riskiin. Leptiinin määrä elimistössä on lisäksi epäsuorasti yhteydessä heikentyneeseen sokerinsietokykyyn sekä LDL-kolesterolin nousuun ja HDL-kolesterolin laskuun (de Castro ym. 2014).

4 UNI JA KARDIOMETABOLISET RISKITEKIJÄT VAIHDEVUOSI-IKÄISILLÄ NAISILLA

Vaihdevuosilla tarkoitetaan naisen hormonaaliseen ikääntymiseen liittyvää vaihetta, jossa munasarjojen hormonituotanto heikkenee ja lopulta sammuu (Burger ym. 2008; Daan & Fauser 2015). Vaihdevuosien aikana munasarjojen estrogeeni sekä progesteronin eli keltarauhashormonin tuotanto laskevat ja follikkellia stimuloivan hormonin (FSH) määrä nousee (Soules ym. 2001; Burger ym. 2008). Estrogeenitasojen lasku aiheuttaa kuukautisten poisjäämisen (Daan & Fauser 2015). Termillä menopaussi viitataan viimeisiin naisen oman hormoni-toiminnan aikaansaamien kuukautisten ajankohtaan (Soules ym. 2001). Edellytyksenä menopaussin määrittämiselle on, että vaihdevuosi-ikäisen naisen kuukautiset ovat olleet poissa yli vuoden (Soules ym. 2001). Keskimääräinen menopaussi-ikä on 51 vuotta, mutta yksilölliset vaihtelut ovat suuria (Daan & Fauser 2015).

STRAW-luokitus (Stages of reproductive aging workshop) jakaa naisen lisääntymisen vaiheet kolmeen eri vaiheeseen, jotka ovat reproduktiivinen vaihe, perimenopaussi ja postmenopaussi (Harlow ym. 2012). Viimeisiä kuukautisia edeltää perimenopaussi, jossa kuukautiskierto muuttuu epäsäännölliseksi ja munasarjojen toiminnan hiipumisesta alkaa ilmaantua merkkejä (Burger ym. 2008). Perimenopaussin aikana tulevat viimeiset kuukautiset ja vaihdevuosioireet ovat voimakkaimmillaan (Soules ym. 2001). Perimenopaussia edeltävää aikaa kutsutaan premenopaussiksi, ja sen aikana hormonitoiminta alkaa hiipua, mutta kuukautiset ovat edelleen säännölliset. Postmenopaussi on vaihdevuosien viimeinen vaihe, jossa munasarjojen hormonitoiminta hiipuu hiljalleen kokonaan eikä kuukautisia enää ole (Soules ym. 2001).

4.1 Uni ja vaihdevuodet

Koettu unen laatu heikkenee vaihdevuosien seurauksena (Young ym. 2003; Hung ym. 2014). Perimenopausaalisilla ja postmenopausaalisilla naisilla on kaksi kertaa suurempi todennäköisyys kokea unensa heikkolaatuiseksi verrattuna premenopausaalisiin naisiin (Young ym. 2003). Vaihdevuosi-ikäiset naiset kokevat olevansa päivisin nuorempia ikäryhmiä väsyneempiä (Blümel ym. 2012). Lisäksi he kokevat nukahtamisen kestävän nuorempia pidempään, joka heikentää koettua unen laatua (Blümel ym. 2012). Koettua unen laatua heikentävät myös yölliset heräämiset ja levoton uni (Lampio ym. 2014). Objektivisissa mittauksissa unen laadun ei kuitenkaan ole havaittu heikentyneen (Sharkey ym. 2003; Young ym. 2003), vaan

muutos koskee ainoastaan koettua unen laatua (Young ym. 2003). Myöskään vaihdevuosien eri vaiheiden välillä unen laadussa ei ole objektiivisilla mittauksilla havaittu tapahtuvan muutoksia (Hachul ym. 2009). Objektiivisissa mittauksissa on sen sijaan havaittu, että menopausin saavuttaneiden naisten uni on syvempää ja he nukkuvat pidempään, vaikka koettu unen laatu on heikompi verrattuna niihin naisiin, joilla vaihdevuodet eivät ole vielä alkaneet (Young ym. 2003; Sowers ym. 2008).

Vaihdevuosi-ikäisten naisten unen riittävä kesto ennustaa hyvää unen laatua (Hung ym. 2014), mutta käytännössä unen määrä koetaan usein kokonaisuutena riittämättömäksi (Blümel ym. 2012). Erilaiset univaikeudet ylipäättään ovat yleisempiä vaihdevuosien jälkeen kuin ennen niitä (Gómez-Santos ym. 2016). Univaikeudet ovat myös vaihdevuosien aikana usein liittyneenä muihin unihäiriöihin (Freedman & Roehrs 2007). Heikentynyttä unen laatua selittävät esimerkiksi vasomotoriset oireet kuten yöhikoilu ja kuumat aallot (Lampio ym. 2014). Koetun unen laadun heikkenemisen saattavatkin selittää parhaiten juuri vasomotoriset oireet sekä masennusoireet (Pien ym. 2008; Lampio ym. 2016). Unen laadun on kuitenkin havaittu heikentyneen vaihdevuosien yhteydessä myös niillä naisilla, joilla ei ole vasomotorisia oireita (Kravitz ym. 2013; Hung ym. 2014). Tulokset tämän osalta ovat ristiriitaisia (Young ym. 2003; Blümel ym. 2012). Niillä naisilla, joilla ei ole todettu vasomotorisia oireita, on mahdolliseksi unta heikentäviksi tekijöiksi esitetty FSH-tason nopeampia muutoksia ja alhaisempia estradiolitasoja verrattuna naisiin, joilla on vasomotorisia oireita (Sowers ym. 2008).

Hormonikorvaushoidon on todettu parantavan koettua unen laatua (Polo-Kantola ym. 1997; Sarti ym. 2005). Unen laadun parantuminen on todennäköisintä niillä naisilla, joiden vaihdevuosiin liittyvät muut oireet helpottuivat hormonikorvaushoidon seurauksena (Polo-Kantola ym. 1997). Joissakin tutkimuksissa estrogeenia ja progesteronia sisältävän hormonikorvaushoidon on havaittu parantavan unen laatua paremmin kuin kumpikaan yksin (Montplaisir ym. 2001). Toisaalta taas pelkkää estrogeenia sisältävän valmisteiden teho on joissain tutkimuksissa havaittu yhtä hyväksi kuin yhdistelmähoito (Sarti ym. 2005). Sekä ihon että suun kautta nautittavan hormonikorvaushoidon on havaittu olevan yhtä tehokas unen laadun kannalta (Sarti ym. 2005). Hormonikorvaushoidon myötä parantunutta koettua unen laatua ei ole kuitenkaan kaikissa tutkimuksissa pystytty todentamaan objektiivisin mittauksin (Lee & Anderson 2015).

4.2 Kardiometabolia ja vaihdevuodet

Vaihdevuodet aiheuttavat muutoksia naisen sokeri- ja rasva-aineenvaihdunnassa. Vaihdevuosien aikana verenkierron LDL-kolesterolin määrä nousee (Kuh ym. 2005; Otsuki ym. 2007; Choi ym. 2015) ja HDL-kolesterolin määrä laskee (Matthews ym. 2001). Myös verenkierron triglyseridien (Matthews ym. 2001) ja verensokerin määrät nousevat (Matthews ym. 2001; Otsuki ym. 2007). Rasva-aineenvaihdunnan muutokset tapahtuvat suurelta osin siirryttäessä perimenopaussista postmenopausiin, kun taas sokeriaineenvaihdunnassa muutokset tapahtuvat vasta postmenopaussin aikana (Matthews ym. 2001). Myös verenkierron leptiinin määrässä tapahtuu muutoksia: Jenin ym. (2005) tutkimuksessa postmenopausaalisten naisten leptiinin määrä verenkierrossa oli premenopausaalisia naisia pienempi. Postmenopausaaliset naiset olivat kuitenkin tutkimuksessa premenopausaalisia laihempia, joka voi selittää vähäisemmän leptiinin erittymisen verenkiertoon.

Estrogeenin vaikutuksesta veren sokeri- ja rasva-aineenvaihduntaan on erilaisia näkemyksiä. Esimerkiksi Worsley ym. (2013) eivät löytäneet luontaisen estrogeenin ja veren rasva-arvojen välillä yhteyttä. Agrinierin ym. (2010) tutkimuksessa taas yhteys löytyi ja lisäksi vaihdevuosien havaittiin lisäävän kardiometabolista riskiä. Hormonikorvaushoitoa käyttävien ja käyttämättömien naisten rasva-arvoissa on sen sijaan havaittu eroja. Naisilla, jotka eivät ole koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa LDL-kolesterolin määrä nousee (Matthews ym. 2001; Kuh ym. 2005) ja HDL-kolesterolin määrä laskee korvaushoitoa käyttäneitä enemmän (Matthews ym. 2001). Kuitenkin myös hormonikorvaushoitoa käyttävien naisten verenkierron LDL-kolesterolin määrä nousee pre- ja postmenopaussin välillä huomattavasti (Matthews ym. 2001; Kuh ym. 2005). Hormonikorvaushoidon käyttö vaikuttaa positiivisesti myös verensokeriarvoihin, mutta vaikutus ei ole kovin suuri (Espeland ym. 1998). Hormonikorvaushoidon vaikutuksesta leptiinitasoihin on puolestaan saatu ristiriitaisia tuloksia (Zhou ym. 2013). Korvaushoidon vaikutuksia leptiinitasoihin tarkastelleen meta-analyysin mukaan hoidolla ei olisi vaikutusta leptiinin määrään verenkierrossa (Zhou ym. 2013).

4.3 Unen ja kardiometabolian yhteydet vaihdevuosi-ikässä

Riittämätön uni ja huono unen laatu ovat kardiometabolisia riskitekijöitä (Hall ym. 2008; Knutson 2010; Chaput ym. 2013). Unen lyhyt kesto on yhteydessä kohonneeseen veren kokonaiskolesteroliin (Gangwish ym. 2010; Narang ym. 2012) sekä kohonneeseen veren LDL-

kolesteroliin (Kerkhofs ym. 2007; Narang ym. 2012), mutta tutkimustulokset unen keston yhteydestä veren HDL-kolesteroliin ovat ristiriitaisia (Bjorvatn ym. 2006; Hall ym. 2008; Narang ym. 2012; Cooper ym. 2015). Lyhyt unen kesto on yhteydessä myös kohonneisiin veren triglyseridiarvoihin (Bjorvatn ym. 2006; Hall ym. 2008). Lisäksi liian lyhyt uni nostaa verensokeria, heikentää sokerinsietokykyä (Spiegel ym. 1999; Hall ym. 2008) ja vaikuttaa insuliiniresistenssin kehittymiseen (St-Onge ym. 2016). Insuliiniresistenssi saattaa selittää myös unen yhteyttä muiden kardiometabolisten riskitekijöiden kehittymiseen (Rafalson ym. 2010). Riittämätön syvän unen määrä nostaa veren sokeripitoisuutta riippumatta unen kokonaispituudesta, joka osoittaa myös unen laadulla olevan merkitystä (Tasali ym. 2008).

Sokeri- ja rasva-aineenvaihdunnan muutosten lisäksi riittämätön unen kesto on yhdistetty muutoksiin leptiinitasoissa, mutta muutosten suunta on ristiriitainen. Spiegel ym. (2004) havaitsivat leptiinitasojen laskevan lyhyen unen seurauksena, kun taas Simpsonin ym. (2010) tutkimuksessa leptiinitasot nousivat vastaavassa tilanteessa. Leptiinitasot nousivat kuitenkin huomattavasti enemmän naisilla kuin miehillä (Simpson ym. 2010). Spiegelin ym. (2004) tutkimuksessa osallistujat puolestaan olivat kaikki miehiä. Riittämätön unen saanti näyttäisi joka tapauksessa muuttavan elimistön tiedonsaantia rasvakudoksen määrästä, ja siten vaikuttavan leptiinitasoihin (Spiegel ym. 2004; Simpson ym. 2010). Unen vaikutuksen leptiiniin on arveltu liittyvän sympaattisen hermoston aktivaatioon sekä ruokahalua sääteleviin neuroendokriinisiin tekijöihin, jotka puolestaan säätelevät leptiinin eritystä (Spiegel ym. 2004). Vaikutus ruokahalun säätelyyn saattaa välittää myös unen yhteyttä rasva- ja sokeriaineenvaihduntaan (Cooper ym. 2015).

Myös erityisen pitkä uni on yhteydessä kardiometabolisiin riskitekijöihin. Keskimääräistä pidempi unen kesto heikentää veren HDL-kolesteroliarvoja (Bjorvatn ym. 2006). Lisäksi sekä keskimääräistä vähemmän että keskimääräistä enemmän nukkuneiden on havaittu olevan suuremmassa riskissä sairastua 2 tyypin diabetekseen (Yaggi ym. 2006). Pitkäunisuuden yhteyttä verensokeriin ja heikentyneeseen sokerinsietokykyyn on tutkittu, mutta tilastollisesti merkitsevää yhteyttä ei ole löytynyt (Hall ym. 2008). Lisäksi nukahtamisvaikeuksien on havaittu olevan yhteydessä metabolisen oireyhtymän kehittymiseen (Mesas ym. 2014). Yhteyden taustalla olevat syyt eivät ole selvillä, mutta nukahtamisvaikeuksien on arveltu heijastelevan mahdollisten unihäiriöiden olemassaoloa paremmin kuin muut yksittäiset unen laadun kriteerit tekevät (Mesas ym. 2014).

Mekanismit unen ja kardiometabolisten riskitekijöiden yhteyden taustalla ovat edelleen epäselviä (Cooper ym. 2015). Fyysinen aktiivisuus, kehonkoostumus tai rasvakudoksen määrä eivät riitä kokonaan selittämään yhteyttä (IglayReger ym. 2014). On arveltu, että samat sympaattisen hermoston aktivaatioon ja ruokahalun säätelyyn liittyvät tekijät, jotka saattavat olla unen ja leptiinitasojen yhteyden välillä, olisivat merkityksellisiä myös muiden kardiometabolisten riskitekijöiden kohdalla (Rafalson ym. 2010). Ylipäättään neuroendokriiniseen aktiivisuuden liittyvien mekanismien arvellaan olevan osaltaan yhteyden taustalla (Schmid ym. 2014). Lisäksi kohonneet kortisolitasot ja elimistön tulehdustila saattavat selittää yhteyttä (Rafalson ym. 2010; Chaput ym. 2013; Leger ym. 2015). Unen puutteen on myös arveltu saattavaan vaikuttaa aineenvaihdunnan geneettiseen säätelyyn (Schmid ym. 2014). Erityisen haitallisia kardiometaboliselle terveydelle on todettu olevan vuorikausirytmiiin liittyvien vääristymien (Schmid ym. 2014). Vertailua koetun unen laadun ja objektiivisesti mitatun unen laadun välillä ei ole tutkimuksissa tehty kardiometabolisten riskitekijöiden kohdalla.

Vaihdevuosi-ikäisten naisten unen yhteyttä sokeri- ja rasva-aineenvaihduntaan sekä leptiinitasoihin on tutkittu hyvin vähän. Kerkhofsin ym. (2007) tutkimuksessa tarkasteltiin postmenopausaalisten naisten kolmen perättäisen yön unen rajoituksen vaikutusta veren rasva-arvoihin. Lyhyt vain neljän tunnin uni kunakin yönä nosti veren kokonaiskolesterolia sekä LDL-kolesterolia. Tutkimukseen osallistuneet naiset käyttivät hormonikorvaushoitoa. Li ym. (2016) ja Feng ym. (2016) tutkivat päiväunien vaikutusta kardiometaboliseen riskiin postmenopausaalisilla naisilla. Pitkät päiväunet nostivat verenkierron triglyseridiarvoja kummasakin tutkimuksessa. Lisäksi sekä verenkierron LDL-kolesterolin määrä (Li ym. 2016) että verensokeri (Feng ym. 2016) nousevat pitkien päiväunien seurauksena.

5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän pro gradu -tutkielman tarkoituksena on selvittää, onko vaihdevuosi-ikäisten naisten unen laatu yhteydessä kardiometabolisiin riskitekijöihin sekä selittääkö vaihdevuosistatus näiden välistä yhteyttä.

Tutkimuskysymykset ovat:

1. Onko unen laadussa ja kardiometabolisissa riskitekijöissä eroa vaihdevuosistatuksen mukaan ryhmiteltyjen naisten välillä?
2. Ovatko unen laatu ja kardiometaboliset riskitekijät yhteydessä toisiinsa?
3. Selittääkö vaihdevuosistatus unen laadun ja kardiometabolisten riskitekijöiden yhteyttä?

6 TUTKIMUKSEN AINEISTO JA MENETELMÄT

Tässä pro gradu -tutkielmassa hyödynnetään ”Estrogeeni, vaihdevuodet ja toimintakyky” (ERMA) -tutkimuksen aineistoa. ERMA-tutkimus selvittää vaihdevuosiin liittyvän estrogeenivajeen merkitystä ja estrogeenin vaikutusmekanismeja kehon koostumukseen, lihasten suorituskykyyn ja psyykkiseen hyvinvointiin 47–54 -vuotiailla naisilla. Tutkimus toteutetaan Jyväskylän yliopiston Gerontologian tutkimuskeskuksessa.

6.1 Tutkittavat ja tutkimusasetelma

Tutkimuksen osallistujat poimittiin satunnaisotannalla väestörekisteristä Jyväskylän ja sen lähikuntien 47–54 -vuotiaista naisista (n=6886). Otos edusti noin 82 prosenttia koko kohortista (N=8386). Vastausprosentti kirjallisesti lähetettyyn tutkimuksen kutsukirjeeseen oli 45 prosenttia. Kutsukirjeeseen vastanneet naiset, jotka täyttivät sisäänottokriteerit (n=3092) kutsuttiin laboratorioon verikokeita varten sekä terveydentilaa selvittävään strukturoituun haastatteluun, ellei heillä kutsukirjeen mukana lähetetyn esitietolomakkeen perusteella ollut estettä osallistua tutkimukseen. Esitietolomakkeella selvitettäviä tutkimuksen poissulkukriteereitä olivat molempien munasarjojen poisto, krooninen lihassairaus, monirakkulainen munasarjaoireyhtymä, Chronin tauti, estrogeenia sisältävän ehkäisyvalmisteen tai hormonikorvaushoidon käyttö, raskaus tai imetys sekä painoindeksi yli 35kg/m². Laboratoriokokeissa kävi yhteensä 1393 naista. Terveydentilaa selvittävän haastattelun perusteella tutkimuksesta suljettiin pois I-tyypin diabetesta sairastavat sekä ne II-tyypin diabetesta sairastavat, joilla oli käytössä insuliinihoito. Lisäksi muita kroonisia sairauksia sairastavista suljettiin pois ne, joilla oli jatkuva kortisoni-, tulehdus- tai sytostaattilääkitys tai jos henkilöllä oli vakava mielenterveydenhäiriö tai sellainen tuki- ja liikuntaelinten sairaus tai vaiva, joka merkittävästi heikensi fyysistä aktiivisuutta tai toimintakykyä.

Tässä tutkielmassa hyödynnetään ERMA-tutkimuksen alkumittausaineiston osajoukkoa. Osajoukon muodostivat ne naiset, jotka olivat vastanneet tutkimuksen alkumittauskyselyyn ja joilta oli mitattu seerumin leptiinipitoisuus (n=679). Luotettavan mittauksen ylärajana pidettiin 50 ng/ml. Tutkimusasetelmana on poikkileikkausasetelma.

Keski-Suomen sairaanhoitopiirin tutkimuseettinen toimikunta on antanut puoltavan lausunnon tutkimuksen toteuttamiselle (Dnro 8U/2014). Tutkimukseen osallistuminen on ollut täysin

vapaaehtoista ja tutkittavat ovat voineet missä tahansa tutkimuksen vaiheessa keskeyttää tai peruuttaa osallistumisensa tai kieltäytyä osallistumasta myös osaan tutkimuksesta. Tutkimukseen osallistuville mahdollisesti aiheutuvat haitat ja epämukavuudet on ennen suostumusta kerrottu riittävällä tarkkuudella. Kaikki tutkittavat ovat allekirjoittaneet suostumuslomakkeen tutkimukseen osallistumiselle. Suostumuksen sisältö on käyty tutkittavien kanssa läpi myös suullisesti. Tutkimustulokset on analysoitu ja raportoitu koodattuina niin, ettei yksittäisiä henkilöitä ole mahdollista tunnistaa niistä. Tutkittavien tietoja ja näytteitä on säilytetty asianmukaisesti lukituissa tiloissa.

6.2 Päämuuttujat

Unen laatua selvitettiin tutkimuksessa kyselylomakkeen avulla. Itsearvioitua unen laatua selvitettiin viisiportaisen asteikon avulla, jossa vaihtoehdot olivat ”Nukun yleensä” 1=hyvin, 2=melko hyvin, 3=melko huonosti, 4=huonosti, 5=en osaa sanoa. Vastaukset luokiteltiin uudelleen siten, että luokat 1, 2 ja 5 muodostivat uuden luokan 1=hyvin nukkuvat ja luokat 3 ja 4 uuden luokan 2=huonosti nukkuvat. Vaihtoehdon ”5=en osaa sanoa” valinnee koodattiin uudelleen luokkaan 2=melko hyvin, koska oletettavasti ne, jotka kokevat univaikeuksia tiedostavat nukkuvansa huonommin. Itsearvioitua unen kestoa selvitettiin kysymyksellä ”Kuinka monta tuntia nukutte keskimäärin öisin”. Vastausvaihtoehdot olivat 1=alle 5 tuntia, 2=5 tuntia, 3=6 tuntia, 4=7 tuntia, 5=8 tuntia, 6=9 tuntia tai yli. Vastaukset uudelleen luokiteltiin siten että 6 tuntia tai sen alle nukkuvat muodostivat uuden luokan 1=vähän nukkuvat, 7 tai 8 tuntia muodostivat luokan 2=sopivasti nukkuvat ja 9 tuntia tai yli nukkuvat nimettiin uudelleen luokaksi 3=paljon nukkuvat. Päiväaikaista väsymystä selvitettiin kysymyksellä ”Koetteko itsenne väsyneeksi päivisin (päivittäin tai lähes päivittäin)”, jossa vastausvaihdot olivat 1=en tai 2=kyllä.

Kardiometaboliaa mittaavat muuttujat olivat seerumin verensokeri, kokonaiskolesteroli, HDL-kolesteroli, LDL-kolesteroli, triglyseridit sekä leptiini. Paastoverinäytteet otettiin aamulla klo 7.00–10.00 välisenä aikana. Verinäytteet analysoitiin Konelab-analysaattorilla (Thermo Fisher Scientific, Yhdysvallat) seuraavia kaupallisia reagenssipakkauksia (Thermo Fisher Scientific, Yhdysvallat) käyttäen: Cholesterol 981812 (kolesteroli), HDL-Cholesterol Plus 981823 (HDL-kolesteroli), LDL-Cholesterol 981656 (LDL-kolesteroli), Triglyserides 981786 (triglyseridit), Glucose 981304 (verensokeri). Leptiinin analysoinnissa käytettiin kaksoisvas-

ta-aineteknistä entsyymi-immunomääritystä (Human Leptin ELISA RD191001100, BioVendor, Tshekki).

Tutkittavat jaettiin neljään ryhmään vaihdevuosistatuksen mukaan STRAW-luokitukseen perustuen (Soules ym. 2001): premenopaussi (ryhmä 1.), aikainen perimenopaussi (ryhmä 2.), myöhäinen perimenopaussi (ryhmä 3.) ja postmenopaussi (ryhmä 4.). Vaihdevuosistatus määritettiin seerumin FSH-pitoisuuden ja tutkittavien täyttämän vuotopäiväkirjan perusteella. Seerumin FSH:n määrittäminen tehtiin immunometrisellä kemiluminesenssimenetelmällä (Immulite® 2000 -laite, Siemens Healthcare Diagnostics, Saksa). Kaikilta tutkittavilta ei ollut vuotopäiväkirjaa käytettävissä ryhmämäärityksiä varten, koska he olivat joko jättäneet päiväkirjan täyttämättä tai heillä ei ollut kuukautisvuotoja kohdunpoiston tai keltarauhashormonia sisältävän ehkäisyvalmisteen käytöstä johtuen. Näissä tapauksissa vaihdevuosistatuksen määrittäminen tehtiin pelkän hormonitason perusteella.

Tutkittava sijoitettiin premenopaussi-ryhmään aina, jos FSH arvo oli <9 IU/l ja jos FSH oli <17 IU/l ja tutkittavalla oli säännölliset kuukautiset tai tietoa kuukautiskierrosta ei ollut saatavilla. Tutkittava sijoitettiin varhaisen perimenopaussin -ryhmään aina, jos FSH oli välillä 17-25 IU/l riippumatta kuukautiskierron säännöllisyydestä. Lisäksi jos tutkittavalla ei ollut kuukautiskierron sekoittavia tekijöitä (hormonaalinen ehkäisy tai kohdunpoisto), mutta FSH oli 9-25 IU/l ja hänellä oli epäsäännölliset kuukautiset, hänet sijoitettiin varhaiseen perimenopaussi-ryhmään. Mikäli tietoa kuukautisista ei ollut käytettävissä olivat kriteerit hormonivalmistetta käyttämättömällä FSH 17-25 IU/l ja käyttäjillä FSH 15-25 IU/l. Myöhäisen perimenopaussi-ryhmän kriteerinä oli FSH 25-30 IU/l riippumatta kuukautiskierron säännöllisyydestä tai FSH 30-130 IU/l ja kuukautisvuoto (vähintään 3 vuotopäivää 3 kuukauden aikana). Lisäksi tutkittava sijoittui ryhmään 3. mikäli FSH >39 IU/l ja hänellä oli ollut enemmän kuin yksi tyhjennysvuoto viimeisen kolmen kuukauden aikana. Postmenopaussi-ryhmän kriteerit olivat hormonivalmistetta käyttämättömällä FSH >30 IU/l eikä kuukautisia viimeiseen kuuteen kuukauteen tai FSH >39 ja korkeintaan yksi tyhjennysvuoto viimeisen kolmen kuukauden aikana. Mikäli FSH oli >130 IU/l kuului tutkittava postmenopaussi-ryhmään vaikka kuukautisvuotoja vielä olisikin esiintynyt. Mikäli tietoa kuukautisista ei ollut käytettävissä oli kriteerinä FSH >39 IU/l. Tässä tutkielmassa ryhmistä 2. ja 3. muodostettiin yksi ryhmä perimenopausaaliset, jolloin vaihdevuosistatuksen mukaisia ryhmiä oli kolme: 1=premenopaussi, 2=perimenopaussi ja 3=postmenopaussi.

6.3 Taustamuuttujat

Taustamuuttujina analyysissä käytettiin ikää, pituutta, painoa, rasvaprosenttia sekä BMI:tä ja fyysistä aktiivisuutta. Pituus ja paino mitattiin tavanomaisilla tarkoitukseen käytettävillä laitteilla, ja BMI määritettiin jakamalla paino pituuden neliöllä. BMI luokiteltiin vaikeusasteen mukaan seuraavasti: alle 24,9=normaali paino, 25,0–29,9=ylipaino, yli 30=merkittävä ylipaino. Taustamuuttujista fyysistä aktiivisuutta tarkasteltiin kyselyn avulla kysymyksellä ”Mikä seuraavista kuvauksista vastaa parhaiten nykyistä fyysistä aktiivisuuttanne?”. Vastausvaihtoehdot olivat 0=en liiku sen enempää kuin välttämättä on tarpeen päivittäisistä toiminnoista selviämiseksi, 1=harrastan kevyttä kävelyä ja ulkoilua 1-2 kertaa viikossa, 2=harrastan kevyttä kävelyä ja ulkoilua useita kertoja viikossa, 3=harrastan 1-2 kertaa viikossa sellaista reipasta liikuntaa (esim. pihatöitä, kävelyä, pyöräilyä), joka aiheuttaa jonkin verran hengästymistä ja hikoilua, 4=harrastan useita kertoja (3-5) viikossa sellaista reipasta liikuntaa (esim. pihatöitä, kävelyä, pyöräilyä), joka aiheuttaa jonkin verran hengästymistä ja hikoilua, 5=harrastan kuntoliikuntaa useita kertoja viikossa siten, että hikoilen ja hengästyn melko voimakkaasti liikunnan aikana, 6=harrastan kilpaurheilua ja pidän yllä kuntoani säännöllisen harjoittelun avulla. Vastaukset luokiteltiin uudelleen neljäksi fyysisen aktiivisuuden määrää kuvaavaksi muuttujaksi. Uudelleen luokitellut vaihtoehdot olivat 1=fyysisesti inaktiivinen (alkuperäiset luokat 0-1), 2=jonkin verran fyysisesti aktiivinen (alkuperäiset luokat 2-3), 3=säännöllisesti fyysisesti aktiivinen (alkuperäinen luokka 4) ja 4=säännöllisesti kuormittavaa liikuntaa harrastava (alkuperäiset luokat 5-6).

Lisäksi taustamuuttujista selvitettiin kyselyn avulla unilääkkeiden käyttö, joka saattaa vaikuttaa unen laatuun (Holbrook ym. 2000). Unilääkkeiden käyttö selvitettiin kysymyksellä ”Käytättekö unilääkkeitä”, jossa vastausvaihtoehdot olivat 0=ei, 1=kyllä, satunnaisesti ja 2=kyllä, säännöllisesti (useita kertoja viikossa). Perussairauksista selvitettiin kyselyn perusteella sydän- ja verisuonisairaudet, II-tyyppin diabetes, kilpirauhasen vaja- ja liikatoiminta sekä mielenterveyden häiriöt. Sydän- ja verisuonisairauksiin laskettiin mukaan verenpaineauti, sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta sekä rytmihäiriöt. Mielenterveyden häiriöitä ei tutkimuksessa selvitetty tarkemmalla tasolla.

6.4 Tilastolliset analyysit

Tutkimuksen tilastolliset analyysit tehtiin SPSS 22.0 -ohjelmalla. Merkitsevyystasona analyysissä käytettiin $p < 0.05$. Aineistoa kuvailevista tiedoista laskettiin keskiarvot ja prosenttiosuudet sekä keskihajonnat. Eroja taustamuuttujissa eri vaihdevuosiryhmien välillä testattiin luokiteltujen muuttujien osalta χ^2 -testillä ja jatkuvien muuttujien osalta yksisuuntaisella varianssianalyysillä.

Unen laadun ja kardiometabolisten riskitekijöiden eroja vaihdevuosistatuksittain tarkasteltiin ensin frekvenssien, keskiarvojen ja keskihajonnan avulla. Unimuuttujien jakaumien eroa vaihdevuosiryhmien välillä testattiin χ^2 -testillä. Jatkuvien kardiometabolisten muuttujien normaalijakautuneisuutta tarkasteltiin Kolmogorov-Smirnovin testillä sekä tarkastelemalla vinous- ja huipukkuusarvoja sekä visuaalisesti histogrammeista. Normaalijakautuneiden kardiometabolisten muuttujien kohdalla eroja vaihdevuosiryhmien välillä testattiin yksisuuntaisella varianssianalyysillä. Mikäli varianssit eivät olleet yhtä suuria, käytettiin Brown-Forsythen testiä. Niiden muuttujien kohdalla, jotka eivät olleet normaalijakautuneita käytettiin Kruskal-Wallis-testiä.

Unen laadun ja kardiometabolisten riskitekijöiden yhteyttä toisiinsa tarkasteltiin Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimella. Niitä muuttujia, joiden välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhteys, tarkasteltiin lisäksi monimuuttujaisella lineaarisella regressiolla. Mallia tarkasteltiin lisäämällä siihen ensin kyseinen unimuuttuja, jonka jälkeen tarkasteltiin vaihdevuosistuksen merkitystä mallissa. Tämän jälkeen kontrolloitavat muuttujat (BMI, fyysinen aktiivisuus, perussairaudet, unilääkkeiden käyttö) lisättiin mukaan malliin yksi kerrallaan, jolloin lopulta tarkasteltiin täysin vakioitua mallia.

Kardiometabolisista riskitekijöistä muodostettiin summamuuttuja, jota tarkasteltiin multinomiaalisella logistisella regressiolla. Summamuuttuja muodostettiin siten, että kustakin riskitekijästä muodostettiin dikotominen muuttuja, jossa arvo 0 tarkoitti muuttujan arvon olevan suositeltavien viitearvojen rajoissa eli kardiometabolista riskiä ei ollut ja arvo 1 tarkoitti muuttujan arvon olevan viiterajojen ulkopuolella ja tarkoittavan mahdollista kardiometabolista riskiä. Riskitekijöinä summamuuttujassa käytettiin kokonaiskolesterolia (viitearvo $< 5,00$ mmol/l), HDL-kolesterolia (viitearvo $> 1,20$ mmol/l), LDL-kolesterolia (viitearvo $< 3,00$ mmol/l), triglyseridejä (viitearvo $< 1,70$ mmol/l) ja verensokeria (viitearvo $4,00-6,00$ mmol/l).

Leptiinitasoa ei käytetty summamuuttujassa, koska se korreloi voimakkaasti taustamuuttujana käytettävän BMI:n kanssa. Muuttujien arvot laskettiin yhteen summamuuttujaa varten, jolloin summamuuttuja sai arvoja välillä 0-5. Mikäli viitearvojen ulkopuolella oli enemmän kuin neljä kardiometabolista muuttujaa, ne koodattiin luokkaan 4. Multinomiaalisessa logistisessa regressiossa selitettävänä muuttujana käytettiin muodostettua summamuuttujaa ja selittäviksi muuttujiksi malliin lisättiin kerralla kaikki unimuuttujat, vaihdevuosistatus sekä kontrolloitavat muuttujat (BMI, fyysinen aktiivisuus, perussairaus). Taustamuuttujista unilääkkeiden käyttöä ei huomioitu mallissa sen epätasaisen luokkiin jakautumisen vuoksi.

7 TULOKSET

Perustiedot tutkittavista sekä taustamuuttujista ryhmiteltyinä vaihdevuosistatuksen mukaan on esitetty taulukossa 1. Tutkimusryhmät erosivat tarkasteltujen taustatietojen osalta toisistaan ainoastaan tutkittavien painon, rasvaprosentin, BMI:n sekä iän osalta.

TAULUKKO 1. Tutkittavien perustiedot ja taustamuuttujat vaihdevuosistatuksen mukaan jaoteltuna (n=679).

	Koko ryhmä ka (kh)	Premenopaussi (n=174)	Perimenopaussi (n=243)	Postmenopaussi (n=262)	p-arvo (χ^2 -testillä)
Ikä ka (kh)	51.4 (2.0)	50.3 (1.7)	51.3 (1.9)	52.3 (1.9)	<0.001[§]
Pituus ka (kh)	1.65 (0.1)	1.66 (0.1)	1.65 (0.1)	1.65 (0.1)	0.186 [§]
Paino ka (kh)	69.6 (10.6)	69.7 (9.5)	70.9 (11.2)	68.3 (10.7)	0.017[§]
Rasvaprosentti^α ka (kh)	30.3 (7.2)	28.9 (6.6)	31.2 (7.5)	30.4 (7.1)	0.005[§]
BMI^α ka (kh)	25.4 (3.6)	25.2 (3.1)	26.0 (3.9)	25.0 (3.7)	0.006[§]
BMI % (f)					0.006
normaali paino (<24,9)		50.6 (87)	47.3 (114)	57.3 (150)	
ylipaino (25,0-29,9)		41.3 (71)	34.4 (83)	31.7 (83)	
merkittävä ylipaino (>30,0)		8.1 (14)	18.3 (44)	11.1 (29)	
Fyysinen aktiivisuus % (f)					0.343
inaktiivinen		8.6 (15)	11.5 (28)	11.8 (31)	
jonkin verran aktiivinen		27.0 (47)	25.1 (61)	24.0 (63)	
säännöllisesti aktiivinen		38.5 (67)	46.1 (112)	44.7 (117)	
säännöllisesti kuormittavaa liikuntaa harrastava		25.9 (45)	17.3 (42)	19.5 (51)	
Unilääkkeen käyttö^α % (f)					0.965
ei käytä		89.0 (154)	90.9 (221)	89.3 (233)	
käyttää satunnaisesti		9.2 (16)	7.8 (19)	9.2 (24)	
käyttää säännöllisesti		1.7 (3)	0.4 (3)	1.5 (4)	
Perussairaudet % (f)					
sydänsairaus		6.9 (47)	9.4 (64)	7.8 (53)	0.164
II-typin diabetes		5.3 (36)	7.4 (50)	6.6 (45)	0.541
kilpirauhasen vaja- tai liikatoiminta		0.1 (1)	0.3 (2)	0.3 (2)	0.956
mielenterveyden häiriö		0.1 (1)	0.4 (3)	0.0 (0)	0.192
		1.9 (13)	2.4 (16)	1.9 (13)	0.536

ka=keskiarvo, kh=keskihajonta, f=frekvenssi

§p-arvo laskettu yksisuuntaisella varianssianalyysillä

puuttuva tieto^α: rasvaprosentti n=5, BMI n=3, unilääkkeiden käyttö n=2

Tutkimukseen osallistuneiden naisten keski-ikä oli 51.4 vuotta. Hieman yli puolet tutkittavista oli normaalipainoisia (52 %) ja lähes puolet (48 %) ylipainoisia tai merkittävästi ylipainoisia. Vaihdevuosiryhmät erosivat toisistaan painon, BMI:n ja rasvaprosentin osalta. Kaikissa ryh-

missä suuri osa tutkittavista liikkui säännöllisesti. Inaktiivisia oli noin kymmenesosa kaikissa ryhmissä. Ryhmien välillä ei ollut eroa fyysisen aktiivisuuden määrässä. Noin kymmenesosalla tutkittavissa oli käytössään unilääke, mutta säännöllinen unilääkkeiden käyttö oli harvinaista. Ryhmät eivät eronneet toisistaan unilääkkeiden käytön suhteen. Taustatiedoissa huomioit-
dud perussairaudet eivät olleet yleisiä eikä ryhmien välillä ollut eroja niiden esiintyvyydessä. Yleisimmin tutkittavilla oli jokin sydän- tai verisuonisairaus.

Tutkimusryhmät erosivat tilastollisesti merkitsevästi toisistaan koetussa unen laadussa sekä unen kestossa, mutta päiväaikaisessa väsymyksessä ei ollut ryhmien välillä eroa (taulukko 2). Postmenopausaalisten ryhmässä oli muita ryhmiä enemmän huonosti nukkuvia. Myös suurempi osuus postmenopausaalisista naisista raportoi nukkuvansa vähemmän (alle 6 tuntia) kuin pre- tai perimenopausaalisten ryhmään kuuluvat naiset. Perimenopausaalisten ryhmässä oli lisäksi enemmän huonosti nukkuvia kuin premenopausaalisten ryhmässä. Samoin vähän nukkuvia oli perimenopausaalisryhmässä premenopausaalisryhmää enemmän. Lyhytunisuus oli pitkäunisuutta yleisempää kaikissa ryhmissä. Premenopausaalisten ryhmässä ei ollut lainkaan yli 8 tuntia nukkuvia. Noin kolmasosa (35 %) naisista koki päiväaikaista väsymystä.

TAULUKKO 2. Unen laatu vaihdevuosistatukseen mukaan (n=679)

	Premenopausi (n=174)	Perimenopausi (n=243)	Postmenopausi (n=262)	p-arvo (χ^2)
Nukun yleensä % (f)				0.011
hyvin	83 (145)	79 (191)	71 (187)	
huonosti	17 (29)	21 (52)	29 (75)	
Unen kesto % (f)				0.001
vähän (alle 6 tuntia)	16 (27)	18 (43)	24 (63)	
sopivasti (6-8 tuntia)	84 (147)	76 (185)	73 (191)	
paljon (yli 8 tuntia)	0 (0)	6 (15)	3 (8)	
Väsymystä päivällä % (f)				0.123
ei	68 (117)	62 (150)	66 (174)	
kyllä	32 (55)	38 (90)	34 (88)	

Kardiometabolialiaa mittaavissa muuttujissa oli tilastollisesti merkitseviä eroja vaihdevuosiryhmien välillä muissa paitsi triglyseridi- ja verensokeriarvoissa (taulukko 3.). Kokonaiskolesteroli oli postmenopausaalisilla naisilla keskimäärin muita ryhmiä korkeampi. Myös sekä LDL-kolesteroli että HDL-kolesteroli olivat postmenopausaalisilla naisilla muita ryhmiä korkeam-

malla. Keskimäärin kokonaiskolesteroli sekä LDL-kolesteroli olivat koko aineistossa hieman koholla viitearvoihin nähden. Triglyseridit, leptiini ja verensokeri olivat tutkittavilla keskimäärin viitearvojen sisällä. Kohonneita triglyseridiarvoja oli noin kymmenesosalla naisista. Leptiinitasot olivat merkittävästi koholla noin 15 prosentilla naisista ja viitearvojen yläpuolella noin 34 prosentilla. Ryhmien välisistä vertailuista voitiin havaita leptiinitasojen olevan perimenopausaalisilla premenopausaalisia naisia korkeammalla ja postmenopausaalisilla perimenopausaalisia naisia matalammalla. Premenopausi- ja postmenopausiryhmän välillä leptiinitasoissa ei ollut eroa. Verensokeri oli koholla noin 6 prosentilla tutkittavista.

TAULUKKO 3. Kardiometabolialia mittaavat muuttujat vaihdevuosistatuksen mukaan ryhmiteltynä (n=679).

	ka (kh) % (f)	Premeno- paussi (n=174)	Perimeno- paussi (n=243)	Postmeno- paussi (n=262)	p-arvo (yksisuuntainen varianssianalyysi)
Kolesteroli	5.38 (0.93)	5.09 (0.83)	5.27 (0.90)	5.66 (0.93)	<0.001
normaali (<=5.00 mmol/l)	35.6 (242)	47.7 (81)	41.2 (100)	23.3 (61)	
kohonnut (>5.00 mmol/l)	64.4 (437)	53.4 (93)	58.8 (143)	76.7 (201)	
HDL-kolesteroli	1.74 (0.45)	1.66 (0.42)	1.68 (0.40)	1.87 (0.50)	<0.001[§]
alhainen (<1.20 mmol/l)	10.3 (70)	12.6 (22)	9.9 (24)	9.2 (24)	
normaali (>=1.20 mmol/l)	89.7 (609)	87.4 (152)	90.1 (219)	90.8 (238)	
LDL-kolesteroli	3.18 (0.82)	2.97 (0.74)	3.11 (0.82)	3.40 (0.82)	<0.001
normaali (<=3.00 mmol/l)	44.3 (301)	52.9 (92)	49.0 (119)	34.4 (90)	
kohonnut (>3.00 mmol/l)	55.7 (378)	47.1 (82)	51.0 (124)	65.6 (172)	
Triglyseridit[¤]	1.08 (0.72)	1.03 (0.51)	1.10 (0.95)	1.08 (0.58)	0.845 [#]
normaali (<=1.70 mmol/l)	89.8 (609)	90.8 (157)	89.7 (218)	89.3 (234)	
kohonnut (>1.70 mmol/l)	10.7 (69)	9.2 (16)	9.9 (25)	10.7 (28)	
Leptiini	15.61 (9.59)	14.78 (9.05)	16.78 (9.98)	15.07 (9.49)	0.045[#]
normaali (<=18.3 ng/ml)	66.1 (449)	69.5 (121)	61.7 (150)	67.9 (178)	
kohonnut (18.4-25.3 ng/ml)	18.6 (126)	19.0 (33)	20.6 (50)	16.4 (43)	
merkittävästi kohonnut (25.4 ng/ml)	15.3 (104)	11.5 (20)	17.7 (43)	15.6 (41)	
Verensokeri	5.14 (0.56)	5.18 (0.47)	5.15 (0.58)	5.12 (0.59)	0.564
alhainen (< 4.00 mmol/l)	1.2 (8)	1.1 (2)	0.4 (1)	1.9 (5)	
normaali (4.00-6.00 mmol/l)	93.4 (634)	96.0 (167)	93.4 (227)	91.6 (240)	
kohonnut (6.10-6.90 mmol/l)	4.4 (30)	2.3 (4)	4.5 (11)	5.7 (15)	
merkittävästi kohonnut (>=7.00 mmol/l)	1.0 (7)	0.6 (1)	1.6 (4)	0.8 (2)	

ka=keskiarvo. kh=keskihajonta. f=frekvenssi

[§]varianssianalyysi Brown-Forsythe

[#] Kruskal-Wallis -testi

[¤] n=678

Unen laadun ja kardiometabolisten riskitekijöiden yhteyttä toisiinsa tarkasteltiin Spearmanin järjestyskorrelaatiokertoimen avulla (taulukko 4.). Taulukossa on lisäksi esitetty unimuuttujien ja kardiometabolisten muuttujien yhteydet vaihdevuosistatukseen. Unen ja kardiometabolisten muuttujien välillä ainoa havaittu yhteys oli päiväaikaisen väsymyksen yhteys leptiinitasoihin. Havaittu korrelaatio oli kuitenkin maltillinen ($r=0.099$, $p<0.05$). Kaikki unimuuttujat olivat tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä toisiinsa ($p<0.05$). Korrelaatioanalyysin mukaan vaihdevuosistatukseen olivat tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä koettu unen laatu sekä kolesterolit ($p<0.001$).

TAULUKKO 4. Unimuuttujien yhteydet kardiometabolisiin muuttujiin tarkasteltuna Spearmanin korrelaatiokertoimella.

	Vaihde- vuosistatus	Koettu unen laatu	Unen kesto	Päiväaikainen väsymys
Koettu unen laatu	0.115**	-		
Unen kesto	-0.066	-0.363**	-	
Päiväaikainen väsymys	0.005	0.369**	-0.092*	-
Kolesteroli	0.258**	0.045	-0.034	0.015
Verensokeri [§]	-0.063	0.015	-0.045	0.020
HDL-kolesteroli [§]	0.191**	0.047	-0.071	0.023
LDL-kolesteroli [§]	0.215**	0.007	-0.012	-0.006
Triglyseridit [§]	0.018	0.031	-0.039	0.045
Leptiini [§]	-0.007	0.020	-0.027	0.099*

* $p<0.05$

** $p<0.001$

Koska korrelaatioanalyysissä havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhteys päiväaikaisen väsymyksen ja leptiinitasojen välillä, yhteyttä tarkasteltiin lisäksi monimuuttujaisella lineaarisella regressioanalyysillä (taulukko 5.). Mallin selitysaste ilman kontrolloitavia muuttujia oli 1 prosentti. Koettu päiväaikainen väsymys oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä leptiinitasoihin ($p=0.016$). Vaihdevuosistatuksen lisäämisen jälkeen yhteys säilyi, mutta malli ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0.053$). Päiväaikaisen väsymyksen ja leptiinitason yhteys katosi, kun malliin lisättiin BMI. Vakiodun mallin selitysaste oli 55 prosenttia. Mallissa tärkeimmäksi selittäväksi tekijäksi osoittautui BMI ($p<0.001$).

TAULUKKO 5. Monimuuttujainen lineaarinen regressioanalyysi koetun päiväaikaisen väsymyksen ja vaihdevuosistatuksen yhteydestä seerumin leptiiniin vakioituna taustamuuttujilla.

	Leptiini			Malli	
	β (SE)	Beta	p-arvo	R ²	p-arvo
Malli 1.				0.009	0.016
Koettu päiväaikainen väsymys	0.146 (0.060)	0.093	0.016		
Malli 2. mukana vaihdevuosistatus				0.010	0.053
Koettu päiväaikainen väsymys	0.146 (0.060)	0.093	0.016		
Vaihdevuosistatus	0.004 (0.023)	0.006	0.877		
Malli 3. (malli 2 + painoindeksi)				0.511	<0.001
Koettu päiväaikainen väsymys	1.002 (0.547)	0.050	0.068		
Vaihdevuosistatus	0.216 (0.210)	0.028	0.304		
Malli 4. (malli 3+ fyysinen aktiivisuus)				0.543	<0.001
Koettu päiväaikainen väsymys	0.615 (0.533)	0.030	0.249		
Vaihdevuosistatus	0.150 (0.204)	0.019	0.461		
Malli 5. (malli 4 + perussairaus)				0.543	<0.001
Koettu päiväaikainen väsymys	0.617 (0.534)	0.031	0.248		
Vaihdevuosistatus	0.151 (0.204)	0.019	0.460		
Malli 6. (malli 5 + unilääkkeiden käyttö)				0.545	<0.001
Koettu päiväaikainen väsymys	0.428 (0.543)	0.021	0.431		
Vaihdevuosistatus	0.132 (0.204)	0.017	0.517		

β = standardoitu regressiokerroin

SE = keskivirhe

Beta = standardoimaton regressiokerroin

R² = estimoidun mallin selitysaste

Unimuuttujien yhteyttä kardiometabolisista riskitekijöistä muodostettuun summamuuttujaan tarkasteltiin multinomiaalisella logistisella regressioanalyysillä (taulukko 6.). Unen laatu, unen kesto tai väsymyksen kokeminen päivällä eivät olleet tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä kardiometabolisista summamuuttujaan. Vaihdevuosistatus tuli merkitseväksi selittäjäksi, kun viitearvojen ulkopuolella oli vähintään kaksi kardiometabolista riskitekijää. Postmenopausin aikana kardiometabolisten riskitekijöiden kertyminen oli premenopausia todennäköisempää. Riski neljän tai viiden riskitekijän kertymiseen oli postmenopausaalisilla naisilla 3.66-kertainen premenopausaalisiiin verrattuna. Taustamuuttujista kardiometabolisista summamuuttujaa selittivät tilastollisesti merkitsevästi BMI ja fyysinen aktiivisuus. Vakioitun mallin selitysaste oli 15 prosenttia.

TAULUKKO 6. Multinomiaalinen logistinen regressioanalyysi unimuuttujien ja vaihdevuosistatuksen yhteydestä kardiometaboliasummamuuttujaan.

Selittävä muuttuja	1 kardiometabolinen riskitekijä (n=130)			2 kardiometabolista riskitekijää (n=282)			3 kardiometabolista riskitekijää (n=64)			4 tai 5 kardiometabolista riskitekijää (n=25)		
	OR	CI 95%	p-arvo	OR	CI 95%	p-arvo	OR	CI 95%	p-arvo	OR	CI 95%	p-arvo
Unen laatu												
Hyvä	ref											
Huono	1.16	0.61-2.21	0.651	1.16	0.68-1.98	0.594	1.00	0.43-2.34	0.995	1.62	0.53-4.94	0.393
Unen kesto												
Normaali	ref											
Poikkeava	0.94	0.51-1.70	0.826	0.79	0.47-1.31	0.358	0.71	0.33-1.54	0.385	1.32	0.49-3.60	0.584
Väsymys päivällä												
Ei	ref											
Kyllä	0.67	0.39-1.14	0.137	0.93	0.60-1.44	0.736	0.79	0.40-1.60	0.492	0.72	0.27-1.92	0.505
Vaihdevuosistatus												
Premenopausi	ref											
Perimenopausi	0.91	0.51-1.61	0.745	1.27	0.78-2.08	0.343	0.87	0.39-1.91	0.721	1.46	0.41-5.22	0.562
Postmenopausi	1.51	0.82-2.75	0.183	2.87	1.71-4.81	<0.001	2.64	1.22-5.73	0.014	3.66	1.05-12.69	0.041

OR=riskisuhde, CI=luottamusväli

ref=referenssikategoria

Mallin selitysaste: 0.152 (Nagelkerke)

8 POHDINTA

Tämän tutkielman tarkoituksena oli selvittää vaihdevuosien merkitystä unen laadulle ja kardiometabolisten riskitekijöiden esiintyvyydelle. Lisäksi selvitettiin vaihdevuosi-ikäisten naisten unen ja kardiometabolisten riskitekijöiden välistä yhteyttä. Tutkielman tulosten mukaan vaihdevuosistatus oli yhteydessä koettuun unen laatuun sekä itsearvioituun unen keston. Unen laatu heikkeni ja unen kesto lyheni vaihdevuosien edetessä. Vaihdevuosistatus oli yhteydessä myös tutkielmassa analysoiduista kardiometabolisista riskitekijöistä verenkierron kokonaiskolesteroliin, HDL-kolesteroliin, LDL-kolesteroliin sekä leptiinitasoihin. Kaikki kolesteroliarvot nousivat vaihdevuosien myötä ja leptiinitasot olivat korkeimmillaan perimenopausaalisilla naisilla. Unen ja kardiometabolisten riskitekijöiden välillä ainoa yhteys löytyi koetun päiväaikaisen väsymyksen ja leptiinitasojen välillä, mutta yhteys hävisi taustamuuttujilla vakioinnin jälkeen. Vaihdevuosistatuksella oli yhteys kardiometabolisten riskitekijöiden kertymiseen, mutta unimuuttujien ja kardiometabolisten riskitekijöiden kertymisen välillä suoraa yhteyttä ei havaittu.

Postmenopausaaliset naiset kokivat unensa muita vaihdevuosiryhmiä todennäköisemmin huonolaatuiseksi. Myös perimenopausaalisten naisten koettu unen laatu oli premenopausiryhmään kuuluvia naisia heikompi. Tämä vastaa aiempien tutkimusten tuloksia, joiden mukaan koettu unen laatu heikkenee vaihdevuosien edetessä (Young ym. 2003). Koettu heikko unen laatu ei kuitenkaan välttämättä johda väsymyksen kokemiseen päivisin, sillä vaihdevuosiryhmien välillä ei ollut eroa päiväaikaisen väsymyksen kokemisessa. On mahdollista, että unen laadun heikkeneminen ei ole niin merkittävää, että se näkyisi väsymyksenä päivällä. Aikaisemmissa tutkimuksissa on kuitenkin havaittu vaihdevuosi-ikäisten naisten olevan nuorempia ikäryhmiä väsyneempiä (Blümel ym. 2012). On mahdollista, että muutos väsymyksen kokemisessa ei kuitenkaan välttämättä tapahdu vaihdevuosien aikana vaan jo aikaisemmin ennen vaihdevuosi-ikää. Objektiiivisissa mittauksissa vaihdevuosi-ikäisten naisten unen on havaittu olevan nuorempia ikäryhmiä syvempää (Young ym. 2003; Sowers ym. 2008). Vaihdevuosien edetessä uni saatetaan siis kokea heikompi laatuksena, mutta unen objektiivisesti mitattavissa elementeissä ei tapahdu muutoksia huonompaan suuntaan.

Itsearvioitu unen pituus lyheni vaihdevuosien edetessä ja postmenopausiryhmässä oli eniten alle kuusi tuntia nukkuvia. Tulos on linjassa aiempien tutkimusten tulosten kanssa, joiden mukaan unen keston koetaan lyhentyvän vaihdevuosien aikana (Blümel ym. 2012). Unen ly-

hentyneen keston tulisi näkyä päiväaikaisen väsymyksen kokemisena. Koska päiväaikaisen väsymyksen ei havaittu tässä tutkimuksessa lisääntyneen vaihdevuosien myötä, saattaa unen määrä olla lyhenemisestä huolimatta riittävä levon saannin kannalta. On myös mahdollista, että unen tarve muuttuu ikääntymisen myötä, mutta tutkimuksia aiheesta ei ole tehty. Objektiiivisissa mittauksissa on havaittu vaihdevuodet saavuttaneiden naisten nukkuvan nuorempia naisia pidempään (Young ym. 2003; Sowers ym. 2008). Itsearvioituna unen voidaan arvioida kestävänsä lyhyemmän aikaa esimerkiksi nukahtamiseen liittyvien ongelmien tai yöaikaisen heräilyn vuoksi. Postmenopausaalisten naisten on havaittu aliarvioivan unen kestoa objektiiivisiin mittauksiin verrattuna (Regestein ym. 2004). Uni siis saatetaan arvioida huonommaksi kuin se todellisuudessa on, jonka vuoksi koetusta heikosta unen laadusta ja arvioidusta lyhyestä unen kestosta huolimatta päiväaikaista väsymystä ei tässä tutkimuksessa havaittu postmenopausaalisilla naisilla muita ryhmiä enempää.

Kokonaisuutena noin kolmasosa tutkittavista kärsi päiväaikaisesta väsymyksestä, vaikka eroa vaihdevuosiryhmien välillä ei havaittukaan. Aiemmissa tutkimuksissa väsymyksen kokemisen lisääntyminen iän ja vaihdevuosien etenemisen myötä on todettu (Blümel ym. 2012). Vaikka objektiiiviset mittaukset näyttävät vaihdevuosi-ikäisten naisten nukkuvan jopa nuorempia ikäryhmiä paremmin (Young ym. 2003; Sowers ym. 2008), on päiväaikaisen väsymyksen kokeminen merkki siitä, että uni ei täytä tehtävänsä riittävän palautumisen kannalta (Ohayon & Partinen 2002; Harvey ym. 2008). Koska kaikki vaihdevuosiryhmät kokivat yhtä paljon päiväaikaista väsymystä, voi väsymyksen kokeminen ilmeisesti johtua heikentyneen unen laadun lisäksi myös muista syistä. Väsymys on myös käsitteenä tulkinnanvarainen, eikä kyselyn perusteella voida erottaa esimerkiksi fyysisistä liikunnan aiheuttamaa väsymystä tai selkeästi liian vähästä unesta johtuvaa väsymystä. Väsymys voidaan tulkita myös mielialaan liittyväksi tuntemukseksi.

Unen heikentymiseen vaihdevuosien aikana saattavat vaikuttaa esimerkiksi koetut vasomotoriset oireet (Lampio ym. 2014). Vaihdevuosien aikainen estrogeenin väheneminen on selkeästi yhteydessä heikentyneeseen unen laatuun (Kravitz ym. 2008). Myös ikääntymisen myötä usein tapahtuva sairauksien lisääntyminen voi olla osasyynä unen heikkenemiseen (Blümel ym. 2012). Vaihdevuosiryhmät eivät kuitenkaan eronneet toisistaan tässä tutkielmassa tarkasteltujen perussairauksien osalta. Fyysinen inaktiivisuus (Yang ym. 2012) sekä kohonnut BMI (Wirth ym. 2015) voivat heikentää unen laatua. Fyysisen aktiivisuuden määrässä ei kuitenkaan tässä tutkielmassa ollut eroa vaihdevuosiryhmien välillä. BMI:ssä sen sijaan eroja löytyi.

Postmenopausaaliset naiset olivat kuitenkin muita ryhmiä todennäköisemmin normaalipainoisia, joten BMI ei selitä vaihdevuosiryhmien välisiä eroja unen laadussa. Unilääkkeiden käyttö voi myös heikentää unen laatua ja lisätä päiväaikaista väsymystä (Holbrook ym. 2000), mutta unilääkkeiden käytössä ei ollut eroa vaihdevuosiryhmien välillä.

Vaihdevuosistatus oli yhteydessä muutoksiin sekä HDL-kolesterolissa että LDL-kolesterolissa. HDL- ja LDL-kolesterolin muutokset johtavat myös kokonaiskolesterolin muutoksiin, koska kokonaiskolesterolin laskennassa käytetään kumpaakin arvoa. Tulokset ovat samansuuntaiset aiempien tutkimusten kanssa, joissa on havaittu LDL-kolesterolin nousevan vaihdevuosien myötä (Kuh ym. 2005; Otsuki ym. 2007). HDL-kolesterolin sen sijaan on havaittu aiemmissa tutkimuksissa laskevan vaihdevuosien aikana (Matthews ym. 2001). Tämän tutkielman tulosten mukaan vaihdevuosien yhteys kolesteroleihin ei näin ollen olisi pelkästään negatiivinen. Aiemmissa tutkimuksissa HDL-kolesterolin lasku on ollut voimakas niillä naisilla, jotka eivät olleet koskaan käyttäneet hormonikorvaushoitoa (Matthews ym. 2001). Estrogeenin merkitystä HDL-kolesterolille pitäisi siis tutkia tarkemmin. HDL-kolesteroli laskee normaalipainoisia enemmän merkittävästi ylipainoisilla (Mikkola ym. 2007). Koska tutkimuksesta oli suljettu pois erittäin korkean BMI:n omaavat naiset, on mahdollista, että HDL-kolesterolin lasku ei tule aineistossa esiin. Tässä aineistossa postmenopausaaliset naiset olivat muita ryhmiä todennäköisemmin normaalipainoisia.

Verenkierron triglyseridien määrä ei tämän tutkimuksen perusteella muuttunut vaihdevuosien aikana, vaikka aiemmissa tutkimuksissa on havaittu sen nousevan (Matthews ym. 2001). Ylipäätään triglyseridiarvot olivat aineistoissa hyvällä tasolla ja vain noin kymmenesosalla tutkitavista arvot olivat koholla. Tämä on yllättävä tulos, koska noin puolet tutkitavista oli ylipainoisia ja triglyseridit kertovat osaltaan rasvan varastoitumisesta (Kovanen ym. 2009). Triglyseridiarvot saattavat kuitenkin nousta merkittävästi vasta postmenopausin aikana, jolloin vertailutietoa tarvittaisiin pidemmältä ajalta (Cho ym. 2008; Matthews ym. 2001). Kolesteroli- ja triglyseridilääkkeiden on havaittu pienentävän kolesterolin lisäksi jonkin verran myös veren triglyseridiarvoja (Karlson ym. 2016). Tästä aineistosta ei kuitenkaan ollut saatavilla tietoa kolesteroli- ja triglyseridilääkkeiden käytöstä. Koska BMI on yhteydessä kolesterolin nousuun (Holvoet ym. 2001; Porreca ym. 2004), on oletettavaa, että osalla ylipainoisista tutkitavista on ollut käytössä kolesteroli- ja triglyseridilääkitys. Ravitsemuksen vaikutus triglyseriditasoihin on merkittävä (Takahashi ym. 2012), mutta ravitsemustietoja ei tarkasteltu tässä tutkielmassa.

Paastoverensokeri oli koholla vain pienellä osalla tutkittavista eikä vaihdevuosiryhmien välillä ollut eroa. Aiemmissä tutkimuksissa verensokerin määrän on havaittu vaihdevuosien aikana nousevan (Matthews ym. 2001; Otsuki ym. 2007). Aineistosta oli suljettu pois sekä I-tyypin diabeetikot että muut insuliinihoitoiset, joka todennäköisesti vaikuttaa tuloksiin verensokerin osalta. Toisaalta muutokset sokeriaineenvaihdunnassa tapahtuvat ilmeisesti vasta postmenopausin aikana (Matthews ym. 2001; Cho ym. 2008), jolloin on mahdollista, että näytteenoton aikaan muutoksia ei ollut vielä ehtinyt merkittävästi tapahtua. Postmenopausin aikana tapahtuva lopullinen estradiolitasojen hiipuminen vaikuttaa paastoverensokerin suurenemiseen (Matthews ym. 2001). Postmenopausin aikana myös ylipaino lisääntyy (Pérez ym. 2009), joka voi osaltaan vaikuttaa paastoverensokerin suurenemiseen (Matthews ym. 2001). Verensokerissa tapahtuvia muutoksia postmenopausin aikana pitäisi arvioida ottamalla uudet verinäytteet myöhemmin. Koska sokeriaineenvaihdunnan häiriöt johtavat usein myös rasvaaineenvaihdunnan häiriintymiseen (Kim ym. 2012; Te Morenga ym. 2014), on mahdollista, että insuliinihoitoisten puuttuminen aineistosta vaikuttaa myös triglyseridi- ja kolesteroliarvoihin.

Kruskal-Wallis -testin ryhmien välisistä vertailuista selvisi, että leptiinitasot olivat perimenopausaalisilla naisilla premenopausaalisia korkeammat ja postmenopausaalisilla naisilla perimenopausaalisia korkeammat. Postmenopausaalisten ryhmä ei kuitenkaan eronnut premenopausisryhmästä. Perimenopausin aikana leptiini taso näyttäisi siis tämän tutkielman perusteella olevan korkeimmillaan vaihdevuosien aikana, mutta keskiarvojen perusteella tarkasteltuna erot eivät kuitenkaan olleet kovin suuria. Tulokset sopivat kuitenkin yhteen rasvaprosentin ja BMI:n kanssa: perimenopausaalisissa naisissa oli eniten merkittävästi ylipainoisia ja myös rasvaprosentti oli korkein perimenopausisryhmässä. Perimenopausin aikana estradiolitasot vaihtelevat nopeasti ja tämä saattaa vaikuttaa myös leptiinitasoihin (Baker ym. 2017). Aiemmissä tutkimuksissa leptiinitasojen on havaittu postmenopausaalisilla naisilla olevan premenopausaalisia naisia alhaisemmat (Jen ym. 2005). Jenin ym. (2005) tutkimuksessa postmenopausaaliset naiset olivat premenopausaalisia naisia hoikempia, joka saattoi selittää tuloksia. Myös tässä aineistossa postmenopausaalisten naisten joukossa oli premenopausaalisia vähemmän ylipainoisia, mutta postmenopausisryhmän keskimääräinen rasvaprosentti oli premenopausisryhmää suurempi.

Tulosten perusteella voidaan arvioida vaihdevuosien olevan yhteydessä niin sokeri- ja rasvaaineenvaihduntaan kuin unen laatuunkin. Yhteydet olivat osittain eri suuntaisia aiempien tut-

kimusten kanssa, mutta on mahdollista, että huomattavasti ylipainoisten sekä insuliinihoitoisten poissulkeminen aineistosta on vaikuttanut tutkielman tuloksiin. Aiemmissä tutkimuksissa oli joitakin eroavaisuuksia verrattuna tähän tutkimukseen, jotka saattavat selittää eriäviä tuloksia. Matthews ym. (2001) tutkimuksessa havaittiin myös triglyseridi- ja verensokeriarvojen muutoksia vaihdevuosien aikana. Tutkimuksen analyysimenetelmät olivat erilaisia verrattuna tähän tutkielmaan ja asetelmana oli pitkittäistutkimus. Otsukin ym. (2007) tutkimuksessa havaittiin vahva yhteys kohonneiden verensokeriarvojen ja vaihdevuosien etenemisen välillä. Eroina tähän tutkielmaan olivat analyysimenetelmät sekä aineiston koostuminen japanilaisista tutkittavista. On epäselvää mikä aiheuttaa vaihdevuosien aikana tapahtuvat muutokset niin unessa kuin kardiometaboliassakin, mutta estrogeenillä on rooli kummassakin ja sen väheneminen selittää ainakin osan muutoksista (Kravitz ym. 2008; Agrinieri ym. 2010; Lovre ym, 2017). Tästä tutkimuksesta oli suljettu pois hormonikorvaushoitoa käyttävät naiset, joten hormonikorvaushoidon merkitystä ei pystytty tarkastelemaan.

Koetulla unen laadulla eikä unen kestolla havaittu korrelaatioanalyysissä olevan yhteyttä kardiometabolisiin riskitekijöihin. Tulos on yllättävä, sillä aikaisemmissa tutkimuksissa huonolla unen laadulla ja erityisesti lyhyellä unen kestolla on havaittu olevan yhteys kaikkiin tutkielmassa tarkasteltuihin kardiometabolisiin riskitekijöihin (Spiegel ym. 1999; Bjorvatn ym. 2006; Hall ym. 2008; Gangwish ym. 2010; Knutson 2010; Chaput ym. 2013). Aiempien tutkimusten erot verrattuna tähän tutkimukseen voivat selittää erilaisia tuloksia. Suurimmassa osassa aikaisempia tutkimuksia tutkittavat ovat olleet nuorempia kuin tässä tutkimuksessa, eivätkä kohderyhmänä ole olleet vaihdevuosi-ikäiset naiset. Esimerkiksi Spiegelin ym. (1991) tutkimuksessa kaikki tutkittavat olivat nuoria miehiä. Analyysimenetelmät ovat aikaisemmissa tutkimuksissa olleet erilaisia ja yleisimmin yhteyksiä on tutkittu logistisen regression avulla (Bjorvatn ym. 2006; Hall ym. 2008; Chaput ym. 2013). Unta on aikaisemmissa tutkimuksissa yleisimmin tutkittu kyselyjen avulla, mutta Spiegelin ym. (1991) tutkimuksessa mittausmenetelmänä oli unipolygrafia. Gangwishin ym. (2010) tutkimuksessa havaittu yhteys lyhyen unen keston ja kohonneiden kolesterolien välillä perustui verikokeiden sijaan tietoon lääkärin toteamasta kohonneesta kolesterolista. Tutkimuksia, joissa olisi vertailtu koetun unen laadun ja objektiivisten mittausten yhteyttä kardiometabolisiin riskitekijöihin, ei ole tehty.

Merkittävä ero tässä tutkielmassa aikaisempiin tutkimuksiin nähden on kohderyhmä. Vaihdevuosi-ikäisten naisten unen ja kardiometabolian yhteyttä on tarkasteltu aikaisemmin hyvin vähän. Lyhyen unen keston on havaittu nostavan vaihdevuosi-ikäisten naisten LDL-

kolesterolia (Kerkhofs ym. 2007), mutta toisaalta Li:n ym. (2016) tutkimuksessa yhteyttä ei havaittu. Koetun unen laadun merkitystä kardiometabolialle sen sijaan ei ole tutkittu tällä kohderyhmällä lainkaan. Eriävät tulokset aikaisempiin tutkimuksiin verrattuna saattavat selittyä myös merkittävästi ylipainoisten ja insuliinihoitoisten poissulkemisella, mikäli mahdollinen yhteys ei ole havaittavissa vielä riskitekijöiden ollessa maltillisella tasolla. Aikaisemmat tutkimukset unen ja kardiometabolisten riskitekijöiden yhteydestä ovat kirjavia ja niiden vertailu keskenään on ongelmallista. Aiheesta tarvitaan lisää laadukasta tutkimusta, jotta unen yhteyttä kardiometabolialle voidaan arvioida tarkemmin ja ymmärtää yhteyden taustalla olevia mekanismeja. Vaihdevuosien aikana unen merkitys kardiometabolialle saattaa muuttua naisen hormonitoiminnan muutosten myötä. Estrogeenin vähenemisen tulisi kuitenkin aiempien tutkimusten perusteella vaikuttaa negatiivisesti rasva- ja sokeriaineenvaihduntaan (Espeland ym. 1998; Matthews ym. 2001; Kuh ym. 2005; Agrinieri ym. 2010; Lovre ym. 2017). Todennäköinen selitys eriäville tuloksille saattaa olla muutosten merkittävä tapahtuminen vasta myöhemmin postmenopausin aikana. Vaihdevuosiin liittyviä aineenvaihdunnallisia mekanismeja olisi tarkasteltava tarkemmin, jotta voitaisiin arvioida, tapahtuuko niiden aikana jotain, joka vaikuttaa unen ja kardiometabolian yhteyteen.

Ainoa yhteys unen ja kardiometabolian välillä löytyi päiväaikaisen väsymyksen ja leptiinitasojen välillä. Niillä, jotka kokivat väsymystä päivällä, olivat leptiinitasot todennäköisemmin koholla. Väsymyksen kokeminen saattaakin heijastella todellista unen laatua itsearvioitua paremmin. Havaittu yhteys kuitenkin katosi, kun regressiomalliin lisättiin BMI. Toisin sanoen BMI selitti väsymystä paremmin kohonnutta leptiinitasoa. BMI:n käyttöön leptiiniä tarkastelevassa regressiomallissa tulee suhtautua kriittisesti, sillä leptiini säätelee osaltaan ruokahalua ja energiankäyttöä sekä siten myös painoa (Friedman & Halaas 1998). Lisäksi leptiinin määrä elimistössä on pitkälti riippuvainen rasvakudoksen määrästä (Woods ym. 1998), joka puolestaan kertoo BMI:n kanssa osittain samasta asiasta ja korreloi sen kanssa vahvasti (Blew ym. 2002). Toisaalta myös unen laatu selittää osaltaan BMI:tä ja vaikuttaa myös kehon rasvan määrään (Wirth ym. 2015). Aikaisemmissa tutkimuksissa riittämätön unen saanti on yhdistetty kohonneisiin leptiinitasoihin (Simpson ym. 2010). Simpsonin ym. (2010) tutkimuksessa leptiinitasojen havaittiin reagoivan univajeeseen huomattavasti voimakkaammin, mikäli henkilön painoindeksi oli korkea. BMI ei kuitenkaan kyseisessä tutkimuksessa poistanut yhteyttä unen ja leptiinitasojen väliltä. Simpsonin ym. (2010) aineiston analysoinnissa käytettiin leptiinin arvojen muutoksia eri mittauspisteiden välillä. Käytetty analyysimenetelmä ei ollut lineaarinen, joten on mahdollista, että yhteys selittyisi jollakin muulla mallilla käytettyä moni-

muuttujaista lineaarista regressiota paremmin. Toisaalta Simpsonin ym. (2010) tutkimuksessa tarkasteltiin lyhyttä ajanjaksoa, ja on mahdollista, että elimistö sopeutuu lyhentyneeseen tai heikentyneeseen uneen ja leptiinimäärät palautuvat ajan kuluessa aiemmalle tasolle.

Unimuuttujien ja vaihdevuosistatuksen yhteyttä kardiometaboliaan tarkasteltiin korrelaatioiden ja lineaarisen regression lisäksi multinomiaalisen regression avulla. Vastaavaa tarkastelua ei ole tehty aikaisemmissa tutkimuksissa. Yksikään unimuuttuja ei ollut mallissa yhteydessä kardiometabolisten riskitekijöiden kertymiseen. Sen sijaan vaihdevuosistatus selitti tilastollisesti merkitsevästi summamuuttujaa, kun riskitekijöitä oli samalla henkilöllä vähintään kaksi. Yhteys säilyi myös taustamuuttujilla vakioinnin jälkeen. Postmenopausaalisten naisten riski kardiometabolisten riskitekijöiden kertymiseen oli selkeästi premenopausaalisia naisia suurempi. Perimenopausaalisten naisten riski ei ollut kasvanut tilastollisesti merkitsevästi premenopausaaliin naisiin verrattuna. Kardiometabolinen riski näyttäisi siis kokonaisuutena tämän tutkielman perusteella suurenevan postmenopausaalisilla naisilla, vaikka poikkileikkausasetelman vuoksi syyseuraussuhteista ei päätelmiä voidakaan tehdä. Aikaisemmissa tutkimuksissa metabolisen oireyhtymän riskin on havaittu kasvaneen vaihdevuosien seurauksena, ja lisääntyneen vielä useita vuosia postmenopausin aikana (Cho ym. 2008). Kardiometabolisen riskin suureneminen liittyy todennäköisesti estrogeenin vähenemiseen vaihdevuosien aikana, sillä estrogeenilla on suotuisia vaikutuksia rasva-aineenvaihduntaan (Matthews ym. 2001; Kuh ym. 2005; Agrinieri ym. 2010; Lovre ym. 2017) sekä pienessä määrin myös soke-riaineenvaihduntaan (Espeland ym. 1998). Estrogeeni ei kuitenkaan yksinään riitä selittämään muutoksia, sillä esimerkiksi LDL-kolesterolin määrä verenkierrossa nousee myös niillä naisilla, jotka käyttävät estrogeenia hormonikorvaushoitona (Matthews ym. 2001; Kuh ym. 2005).

Summamuuttujatarkastelussa taustamuuttujina käytetyt fyysinen aktiivisuus ja BMI olivat tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä summamuuttujaan. Kardiometabolinen riski kasvoi fyysisesti inaktiivisilla henkilöillä, mutta fyysisesti aktiivisilla naisilla fyysisen aktiivisuuden taso ei vaikuttanut tilastollisesti merkitsevästi riskiin. Toisin sanoen jo vähäinen fyysinen aktiivisuus voisi tämän tarkastelun perusteella olla merkityksellinen vaihdevuosi-ikäisten naisten kardiometabolisen riskin hallinnassa. Myös aikaisemmissa tutkimuksissa on todettu esimerkiksi säännöllisen kävelyn pienentävän vaihdevuosi-ikäisten naisten kardiometabolista riskiä (Colpani ym. 2013). BMI lisäsi kardiometabolisten riskitekijöiden kertymisen todennäköisyyttä, kun riskitekijöitä oli samalla henkilöllä vähintään kolme. Jo lievä ylipaino lisäsi riskiä tilastollisesti merkitsevästi. Ylipainon merkitys kardiometabolisena riskitekijänä on yleis-

sesti tunnistettu (Elisha ym. 2013). Merkittävästi ylipainoisilla vaihdevuosi-ikäisillä naisilla pelkkä liikunta ei ilmeisesti riitä pienentämään kardiometabolista riskiä, vaan painonpudotus liittyy olennaisesti riskin pienenemiseen (Riesco ym. 2013). Taustamuuttujia ei tarkasteltu tässä tutkielmassa erikseen vaan yhdessä vaihdevuosistatuksen kanssa.

Fyysisen aktiivisuuden on havaittu tutkimuksissa olevan merkityksellinen postmenopausaalisten naisten kardiometaboliselle riskille riippumatta unesta (Casas ym. 2012). Fyysisesti aktiivisten naisten kolesteroliarvot, triglyseridit sekä verensokeri olivat Casasin ym. (2012) tutkimuksessa aktiivisilla naisilla selkeästi paremmat kuin inaktiivisilla. Fyysisen aktiivisuuden on havaittu alentavan myös leptiinitasoja: 16-viikon intervention aikana voimaharjoittelu laski 24 tunnin aikana postmenopausaalisten naisten leptiinitasoja selkeästi (Prestes ym. 2009). 48 tunnin jälkeen leptiinitasot nousivat, mutta pysyivät edelleen alhaalla verrattuna lähtötasoon. Leptiinitasot laskevat harjoittelun seurauksena riippumatta harjoittelujakson vaikutuksesta BMI:n (Gomez-Merino ym. 2002) Fyysisen aktiivisuuden välitöntä vaikutusta leptiinitasoihin ei pystytty tässä tutkielmassa huomioimaan, mutta vaihdevuosiryhmien välillä ei ollut eroja fyysisen aktiivisuuden määrässä.

Koska koettu unen laatu ja objektiivisissa mittauksissa saadut tulokset poikkeavat toisistaan, pitäisi unen laatua ja sen merkitystä kardiometabolialle tutkia jatkossa kummastakin näkökulmasta. Tutkimukset, joissa unta tarkastellaan sekä subjektiivisesta näkökulmasta että objektiivisin mittauksin antaisivat paljon lisätietoa aiheesta. Vertailut mittausten kesken voivat myös selittää vaihtelevia tuloksia unen ja kardiometabolian yhteydestä. Vaihdevuosi-ikäisillä naisilla oman osuutensa unen tutkimukseen tuovat mahdolliset vasomotoriset oireet, jotka heikentävät ainakin koettua unen laatua (Lampio ym. 2014), ja nämä pitää siksi huomioida tämän kohderyhmän tutkimuksessa. Vertailua tarvitaan myös hormonikorvaushoitoa käyttävien ja käyttämättömien naisten kesken. Ylipäätään estrogeenin merkityksestä sekä unelle että kardiometabolialle tarvitaan lisää tietoa. Estrogeenilla saattaa myös olla suora vaikutus aivojen unensäätelykeskuksiin (Polo-Kantola 2000). Koska estrogeeni yksinään ei kuitenkaan selitä kaikkia vaihdevuosien aikana tapahtuvia muutoksia, on syytä selvittää myös muita mekanismeja muutosten taustalla.

Tutkielman vahvuutena voidaan pitää käytettyä ERMA-aineistoa, jossa oli kattava otos vaihdevuosi-ikäisiä naisia kaikissa eri vaihdevuosien vaiheissa. Kyselylomakkeen käyttöön tiedonhankinnassa liittyy aina omat haasteensa, mutta erityisesti unimuuttujien kohdalla voidaan arvioita pitää melko luotettavina, koska esimerkiksi tiettyä ajanjaksoa ei vastatessa tarvinnut

muistella, vaan yleiskokemus asiasta riitti vastaukseen. Tässä tutkimuksessa käytetyt unen laatua selvittävät kysymykset myös vastaavat eniten käytetyssä PSQI-kyselyssä käytettyjä kysymyksiä, joten niiden voidaan olettaa arvioivan unen laatua hyvin (Buysse ym. 1991; Landry ym. 2015). Vielä tarkempaa tietoa koetusta unen laadusta olisi voitu saada selvittämällä myös muita PSQI-mittaristossa selvitettäviä osa-alueita, kuten nukahtamisaikaa. Leptiiniä on tutkittu vasta verrattain vähän, koska sen olemassaolo on tunnettu vasta pari vuosikymmentä. ERMA-aineisto ja tämä tutkielma tarjoavat lisätietoa hormonin esiintymisestä vaihdevuosi-ikäisillä naisilla ja sen yhteyksistä uneen. Tutkimuksen vahvuutena on myös yhteyksien tarkastelu usean eri analyysimenetelmän avulla. Kardiometabolisen riskin kertymisestä vaihdevuosien aikana saatiin tässä tutkielmassa uutta tietoa. Tutkimuksen eettisyyttä ja tieteellisten käytäntöjen noudattamista on arvioitu tutkielman menetelmäosiossa tarkemmin, mutta vahvuudeksi voidaan vielä todeta näiden noudattaminen tutkimuksen kaikissa vaiheissa tutkimuksen alkuvaiheista raportointiin. Tutkittavien tietosuojaa on turvattu aineiston käyttöön liittyvän vaitiolosopimuksen avulla. Analyyseissä on käytetty vain henkilötunnisteetonta tutkimusaineistoa. Tutkimusaineiston säilytyksestä on huolehdittu asianmukaisesti tietosuojahuomioiden.

Tutkielman heikkoutena on poikkileikkausasetelma, jonka vuoksi kausaalipäätelyjen tekeminen ei ole mahdollista. Kyselyjen ja laboratoriomittausten seuranta pidemmältä ajanjaksolta tarjoaisi aiheesta lisää tietoa. Uneen ja kardiometaboliaan liittyvien muutosten pysyvyys postmenopausin jälkeen tarjoaisi uutta tietoa myös estrogeenin merkityksestä. Tässä tutkielmassa ei ollut käytössä tietoa tutkittavien kolesterolilääkkeiden käytöstä, joka rasva-aineenvaihduntaa tutkittaessa on puute. BMI:n roolin roolia analyyseissä on syytä pohtia ja tulevaisuudessa tutkimuksissa sen vakiointiin on hyvä kiinnittää huomiota. BMI:n merkitys unen ja kardiometabolian yhteydessä on moniulotteinen. Toisaalta tutkielman vahvuutena on BMI:n ja fyysisen aktiivisuuden huomiointi taustamuuttujina, ja näiden kontrollointi lisää tutkimustulosten luotettavuutta. BMI:n on havaittu korreloivan hyvin rasvaprosentin kanssa ainakin postmenopausaalisilla naisilla (Blew ym. 2002). Fyysisen aktiivisuuden arvioinnissa käytetty neliluokkainen kysely ("Saltin-Grimby") heijastaa tutkimusten mukaan hyvin aktiivisuuden todellista tasoa ja liikunnan vaikutuksia terveyteen (Grimby ym. 2015). Koska vasomotorisilla oireilla on yhteys koettuun unen laatuun (Lampio ym. 2014), olisi myös niiden kontrollointi parantanut tutkimuksen luotettavuutta. Tässä tutkielmassa unilääkkeet taustamuuttujina jouduttiin jättämään pois multinomiaalisesta regressiomallista, koska ryhmät jakautuivat epäta-

saisesti eivät siten sopineet malliin. Säännöllisesti unilääkkeitä käyttäviä oli aineistossa kuitenkin vain kymmenen.

Tutkielman tulosten perusteella voidaan todeta, että erityisesti postmenopausaalisten naisten kannattaa kiinnittää huomiota unen laatuun ja riittävään unen saantiin. Esimerkiksi liikunnan on todettu parantavan unen laatua vaihdevuosi-ikäisillä naisilla (Lambiase ym. 2013; Mansikkamäki ym. 2013). Huomiota kannattaa kiinnittää myös nukkumisympäristöön liittyviin tekijöihin ja ravitsemukseen, joilla voi olla merkitystä unen laadulle (Jefferson ym. 2005; Peuhkuri ym. 2012). Koetun unen laadun merkitys on objektiivisesti mitattua unen laatua merkittävämpi elämänlaadun kannalta (Neikrug & Ancoli-Israel 2010), ja siksi oma kokemus nukkumisesta on tärkeä. Vaikka tässä tutkielmassa ei löydetty suoraa yhteyttä unen ja kardiometabolisen riskin välillä, saattaa uni kuitenkin olla yhteydessä sydän- ja verisuonitautien kehittymiseen vähintään BMI:n kautta (Wirth ym. 2015), jonka vuoksi sen merkitys terveydelle kannattaa ottaa vakavasti. Koska kardiometabolinen riski näyttäisi suurenevan vaihdevuosien myötä riippumatta unen vaikutuksesta siihen, kannattaa riskiä pyrkiä pienentämään kiinnittämällä erityistä huomiota elintapoihin. Esimerkiksi fyysinen aktiivisuus ja painonhallinta edistävät sekä unen laatua että auttavat kardiometabolisen riskin hallinnassa (Casas ym. 2012; Lambiase ym. 2013; Mansikkamäki ym. 2013; Joris ym. 2017).

LÄHTEET

- Aalto-Setälä, K. 2014. Normaali rasva-aineenvaihdunta. Sydänsairaudet. Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 11.3.2017. <http://www.ebm-guidelines.com/>
- Agrinieri, N., Cournot, M., Dallongeville, J., Arveiler, D., Ducimetière, P. Ruidavets, J. & Ferrières, J. 2010. Menopause and modifiable coronary heart disease risk factors: A population based study. *Maturitas* 65, 237–243.
- Aho, V., Ollila, H., Kronholm, E. Bondia-Pons, I., Soininen, P., Kangas, A., Hilvo, M., Seppälä, I., Kettunen, J., Oikonen, M., Raitoharju, E., Hyötyläinen, T., Kähönen, M., Viikari, J., Härmä, M., Sallinen, M., Olkkonen, V., Alenius, H., Jauhiainen, M., Paunio, T., Lehtimäki, T., Salomaa, V., Orešič, M., Raitakari, O., Ala-Korpela, M. & Porkka-Heiskanen, T. 2016. Prolonged sleep restriction induces changes in pathways involved in cholesterol metabolism and inflammatory responses. *Scientific Reports* 6:24828, DOI: 10.1038/srep24828.
- Alberti, K., Eckel, R., Grundy, S., Zimmet, P., Cleeman, J., Donato, K., Fruchart, J-C., James, P., Loria, C. & Smith, S. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120, 1640–1645.
- Alberti, K. & Zimmet, P. 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 15, 539–553.
- American Diabetes Association. 2008. Nutrition recommendations and interventions for diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 31 (1), S61–S78.
- Baker, J., Peterson, C., Thornton, L., Brownley, K., Bulik, C., Girdler, S., Marcus, S., Bromberger, J. 2017. Reproductive and appetite hormones and bulimic symptoms during midlife. *European Eating Disorders Review Journal* 25, 188–194.
- Bartnik, M, Rydén, L. Ferrari, R., Malmberga, K., Pyörälä, K., Simoons, M., Standl, E, Solerg, J. & Öhrvik, J. 2004. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *European Heart Journal* 25, 1880–1890.

- Bjorvatn, B., Sagen, I., Øyane, N., Waage, S., Fetveit, A., Pallesen, L. & Ursin, R. 2006. The association between sleep duration, body mass index and metabolic measures in the Hordaland Health Study. *Journal of Sleep Research* 16, 66–76.
- Blew, R., Sardinha, L., Milliken, L., Teixeira, P., Going, S., Ferreira, D., Harris, M., Houtkooper, L. & Lohman, T. 2002. Assessing the validity of body mass index standards in early postmenopausal women. *Obesity research* 10 (8), 799–808.
- Blümel, J., Canoa, A., Mezones-Holguín, E., Barón, G., Bencosme, A., Benítez, Z., Bravo, L., Calle, A., Flores, D., Espinoz, M., Gómez, G. Hernández-Bueno, J. Laribezco, F., Martino, M., Lima, S., Monterrosa, A., Mostajoa, D., Ojeda, E., Onatra, W., Sánchez, H., Tserotas, K., Vallejo, M., Witis, S., Zúñiga, M. & Chedraui, P. 2012. A multinational study of sleep disorders during female mid-life. *Maturitas* 72, 359–366.
- Burger, H., Hale, G., Dennerstein, L. Robertson, D. 2008. Cycle and hormone changes during perimenopause: the key role of ovarian function. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 15 (4), 603–612.
- Buysse, D., Hall, M., Strollo, P, Kamarack, T., Owens, J., Lee, L., Reis, S., & Matthews, K. 2008. Relationships Between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and Clinical/Polysomnographic Measures in a Community Sample. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 4 (6), 563–571.
- Cannon, C. 2007. High-density lipoprotein cholesterol and residual cardiometabolic risk in metabolic syndrome. *Clinical Cornerstone* 8 (Suppl 6), S14–S23.
- Carey, V., Bishop, L., Laranjo, N., Harshfield, B., Kwiat, C. & Sacks, F. 2010. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low-density lipoprotein cholesterol control. *American Journal of Cardiology* 106 (6), 757–763.
- Carskadon, M. & Dement, W. 2011. Normal human sleep. Teoksessa M. Kryger, T. Roth & W. Dement (toim.) *Principles and practice of sleep medicine*. Missouri: Elsevier.
- Casas, R., Gabriel, K., Kriska, A., Kuller, L. & Conroy, M. 2012. Association of leisure physical activity and sleep with cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 19 (4), 413–419.

- Chaput, J., McNeil, J., Després, J., Bouchard, C. & Tremblay, A. 2013. Short sleep duration as a risk factor for the development of the metabolic syndrome in adults. *Preventive Medicine* 57, 872–877.
- Cheng, M., Hsu, C., Wang, S., Lee, S., Wang, P., Fuh, J. 2008. The effect of exercise on leptin levels in obese males. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 15 (5), 958–962.
- Choi, Y., Changa, Y., Kima, B., Kangc, C., Kwona, M., Kima, C., Jeonga, C., Ahne, Y., Parke, H., Ryua, S. & Cho, J. 2015. Menopausal stages and serum lipid and lipoprotein abnormalities in middle-aged women. *Maturitas* 80, 399–405.
- Colpani, V., Oppermann, K. & Spritzer, P. 2013. Association between habitual physical activity and lower cardiovascular risk in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women: a population-based study. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 20 (5), 525–531.
- Cooper, A., Westgate, K., Brage, S., Prevost, T., Griffin, S. & Simmons, R. 2015. Sleep duration and cardiometabolic risk factors among individuals with type 2 diabetes. *Sleep Medicine* 16, 119–125.
- Correia, M. & Rahmouni, K. 2006. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 8, 603–610.
- Cryer, P., Davis, S. & Shamoon, H. 2003. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 26 (6), 1902–1912.
- Daan, N. & Fauser, B. 2015. Menopause prediction and potential implications. *Maturitas* 82, 257–265.
- de Castro, M., Baltar, V., Marchioni, D. Fisberg, R. 2015. Sex differences in serum leptin and its relation to markers of cardiometabolic risk in middle-aged adults: Evidence from a population-based study. *Nutrition* 31, 491–497.
- De Gennaro, L., Marzano, C., Fratello, F., Moroni, F., Pellicciari, M., Ferlazzo, F., Costa, S., Couyoumdjian, A., Curcio, G., Sforza, E., Malafosse, A., Finelli, L., Pasqualetti, P., Ferrara, M., Bertini, M. & Rossini, P. 2008. The Electroencephalographic fingerprint of sleep is genetically determined: A twin study. *Annals of Neurology* 64, 455–460.
- Elisha, B., Lhoret-Rabasa, R., Messier, V., Abdunour, J. & Karelis, A. 2013. Relationship between the body adiposity index and cardiometabolic risk factors in obese postmenopausal women. *European Journal of Nutrition* 52, 145–151.

- Eskelinen, S. 2016a. Glukoosi. Senkka ja 100 muuta tutkimusta. Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 13.11.2016. <http://www.terveyskirjasto.fi/>.
- Eskelinen, S. 2016b. Triglyseridit (fP-Trigly). Senkka ja 100 muuta tutkimusta. Kustannus Oy Duodecim. Viitattu 13.11.2016. <http://www.terveyskirjasto.fi/>.
- Espeland, M., Hogan, P., Fineberg, S., Howard, G., Schrott, H., Waclawiw, M. & Bush, T. 1998. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 21 (10), 1589–1595.
- Feng, L., Kan, S., Diaozhu, L., Yiqin, Q., Yan, L., Li, Y. & Meng, R. 2016. Longtime napping is associated with cardiovascular risk estimation according to Framingham risk score in postmenopausal women. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 23 (9), 950–956.
- Freedman, R. & Roerhs, T. 2007. Sleep disturbance in menopause. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 14 (5), 826–829.
- Friedman, J. & Halaas, J. 1998. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395, 763–770.
- Friedman, L., Zeitzer, J., Kushida, C., Zhdanova, I., Noda, A., Lee, T, Scneider, B., Guilleminault, C., Sheikh, J. & Yesavage, J. 2009. Scheduled bright light for treatment of insomnia in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 57, 441–452.
- Frye, B., Sceinthal, S., Kemarskaya, T. & Prucho, R. 2007. Tai chi and low impact exercise: effects on the physical functioning and psychological well-being of older people. *Journal of Applied Gerontology* 26 (5), 433–453.
- Gallicchio, L. & Kalesan, B. 2009. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Sleep Research* 18, 148–158.
- Gangwish, J., Malaspina, D., Babiss, L., Opler, M., Posner, K., Shen, S., Turner, B., Zammit, G., Ginsberg, H. 2010. Short sleep duration as a risk factor for hypercholesterolemia: analyses of the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Sleep* 33 (7), 956–961.
- Gijón-Conde, T., Graciani, A., Guallar-Castillo, P., Aguilera, T., Rodríguez-Artalejo, F. & Banegas, J. 2015. Leptin reference values and cutoffs for identifying cardiometabolic abnormalities in the Spanish population. *Revista Española de Cardiología* 68 (8), 672–679.
- Giraldez, R., Clare, R., Lopez, R., Dalby, A., Prabhakaran, D., Brogan, G., Giugliano, R., James, S., Tanguay, J. Pollack, C. Harrington, R. Braunwald, E. Newby, L.K.

2013. Prevalence and clinical outcomes of undiagnosed diabetes mellitus and prediabetes among patients with high-risk non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *American Heart Journal* 165 (6), 918–925.
- Gomez-Merino, D., Chennaoui, M., Drogou, C., Bonneau, D. & Guezennec, C. 2002. Decrease in serum leptin after prolonged physical activity in men. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 34 (10), 1594–1599.
- Gómez-Santos, C., Saura, C., Lucas, R., Castell, P. Madrid, J. & Garaulet, M. 2016. Menopause status is associated with circadian- and sleep-related alterations. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 23 (6), 682–690.
- Gordon, D., Probstfield, J., Garrison, R., Neaton, J., Castelli, W., Knoke, J., Jacobs, D., Bangdiwala, S. & Tyroler, A. 1989. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 79, 8–15.
- Grandner, M., Alfonso-Miller, P., Fernandez-Mendoza, J., Shetty, S., Shenoy, S. & Combs, D. 2016. Sleep: important considerations for the prevention of cardiovascular disease. *Current Opinion in Cardiology* 31, 551–565.
- Grimby, G., Börjesson, M., Jonsdottir, H., Schnohr, P., Thelle, S. & Saltin, B. 2015. The “Saltin–Grimby Physical Activity Level Scale” and its application to health research. *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 25 (Suppl. 4), 119–125.
- Hachul, H., Bittencourt, L., Soares, J., Tufik, S. & Baracat, E. 2009. Sleep in post-menopausal women: Differences between early and late post-menopause. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 145, 81–84.
- Hall, M., Muldoon, M., Jennings, E., Buysse, D., Flory, J. & Manuck, S. 2008. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep* 31 (5), 635–643.
- Halpern, J., Cohen, M. Kennedy, G., Reece, J. Cahan, C. & Baharav, A. 2014. Yoga for improving sleep quality and quality of life for older adults. *Alternative Therapies in Health and Medicine* 20 (3), 37–46.
- Harlow, S., Gass, M., Hall, J., Lobo, R., Maki, P., Rebar, R., Sherman, S., Sluss, P., de Villiers, D. + 10 collaborative group. 2012. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop 10: addressing the unfinished agenda of stating reproductive aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97 (4), 1159–1168.

- Harvey, A., Stinson, K., Whitaker, K., Moskowitz, D. & Virk, H. 2008. The subjective meaning of sleep quality: A comparison of individuals with and without insomnia. *Sleep* 31 (3), 383–393.
- Hayashino, Y., Yamazaki, S., Takegami, M., Nakayama, T., Shigeru, S. & Fukuhara, S. 2010. Association between number of comorbid conditions, depression, and sleep quality using the Pittsburgh Sleep Quality Index: Results from a population-based survey. *Sleep Medicine* 11, 366–371.
- Hiltunen, E., Holmberg, P., Kaikkonen, M., Lindblom-Ylänne, S. & Nienstedt, W. 2003. Galenos IV. Ihmiselimityö kohtaa ympäristön. 4. uudistettu painos. Porvoo: WSOY.
- Holbrook, A., Crowther, R., Lotter, A., Cheng, C. & King, D. 2000. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *Canadian Medical Association Journal* 162 (2), 225–233.
- Holvoet, P., Mertens, A., Verhamme, P., Bogaerts, K., Beyens, G., Verhaeghe, R., Colle, D., Muls, E. & Van de Werf, F. 2001. Circulating oxidized LDL is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 21, 844–848.
- Hublin, C., Partinen, M., Koskenvuo, M. & Kaprio J. 2007. Sleep and mortality: a Population-based 22-year follow-up study. *Sleep* 30 (10), 1245–1253.
- Hung, H., Lu, F., Ou, H., Wu, J., Yang, Y. & Chang, C. 2014. Menopause is associated with self-reported poor sleep quality in women without vasomotor symptoms. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 21 (8), 834–839.
- Härmä, M. & Sallinen, M. 2000. Univaje terveystriskinä. *Duodecim* 116, 2267–2273.
- IglayReger, H., Peterson, M., Liu, D., Parker, C., Woolford, S., Gafka, B., Hassa, F. & Gordon, P. Sleep duration predicts cardiometabolic risk in obese adolescents. *Journal of Pediatrics* 164 (5), 1085–1090.
- Jen, K., Buisson, A., Darga, L. & Nelson, D. 2005. The relationship between blood leptin level and bone density is specific to ethnicity and menopausal status. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 146, 18–24.
- Jefferson, K., Drake, C., Scofield, H., Myers, E., McClure, T., Roehrs, T. & Roth, T. 2005. Sleep hygiene practices in a population-based sample of insomniacs. *Sleep* 28 (5), 611–615.

- Joris, P., Plat, J., Kusters, Y., Houben, A., Stehouwer, C., Schalkwijk, C. & Mensink, R. 2017. Diet-induced weight loss improves not only cardiometabolic risk markers but also markers of vascular function: a randomized controlled trial in abdominally obese men. *The American Journal of Clinical Nutrition* 105, 23–31.
- Karlson, B., Palmer, M., Nicholls, S., Lundman, P. & Barter, P. 2016. A VOYAGER meta-analysis of the impact of statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels in patients with hypertriglyceridemia. *The American Journal of Cardiology* 117 (9), 1444–1448.
- Kelli, H., Kassas, I. & Lattouf, O., 2015. Cardio metabolic syndrome: a global epidemic. *Journal of Diabetes and Metabolism* 6 (3), doi:10.4172/2155-6156.1000513.
- Kerkhofs, M., Boudjeltia, K., Stenuit, P., Brohé, D., Cauchie, P. & Vanhaeverbeek, M. 2007. Sleep restriction increases blood neutrophils, total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in postmenopausal women: A preliminary study. *Maturitas* 56, 212–215.
- Kim, J. Kang, H., Shim, J. & Lee, H. 2012. The association between the triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio with insulin resistance (HOMA-IR) in the general Korean population: Based on the National Health and Nutrition Examination Survey in 2007–2009. *Diabetes Research and Clinical Practice* 97, 132–138.
- Knip, M., Virtanen, S., Seppä, K., Ilonen, J., Savilahti, E., Vaarala, O., Reunanen, A. Teramo, K., Hämäläinen, A., Paronen, J., Dosch, H., Hakulinen, T. & Åkerblom, H. 2010. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *The New England Journal of Medicine* 363 (20), 1900–1908.
- Knutson, K. 2010. Sleep duration and cardiometabolic risk: A review of the epidemiologic evidence. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 24, 731–743.
- Knutson, K., Spiegel, K., Penev, P., Van Cauter, E., 2007. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Medicine Reviews* 11 (3), 163–178.
- Kosmadopoulos, A., Sargent, C., Darwent, D., Zhou, X. & Roach, G. 2014. Alternatives to polysomnography (PSG): A validation of wrist actigraphy and a partial-PSG system. *Behavior Research Methods* 46, 1032–1041.
- Kovanen, P., Pentikäinen, M. & Viikari, J. 2009. Dyslipidemia. Teoksessa M. Välimäki, T. Sane & L. Dunkel (toim.) *Endokrinologia*. 2. painos. Jyväskylä: Duodecim, 799–880.

- Kravitz, H., Ganz, P., Bromberger, J., Powell, L., Sutton-tyrell, K. & Meyer, P. 2003. Sleep difficulty in women at midlife: a community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 10 (1), 19–28.
- Kravitz, H., Zhao, X., Bromberger, J., Gold, E., Hall, M., Matthews, K. & Sowers, M. 2008. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep* 31 (7), 979–990.
- Kredlow, M., Capozzoli, M., Hearon, B., Calkins, A. & Otto, M. 2015. The effects of physical activity on sleep: a meta-analytic review. *Journal of Behavioral Medicine* 38 (3), 427–449.
- Kronholm, E., Partonen, T., Laatikainen, T., Peltonen, M., Härmä, M., Hublin, C., Kaprio, J., Aro, A., Partinen, M., Fogelholm, M., Valve, R., Vahtera, J., Oksanen, T., Kivimäki, M., Koskenvuo, M. & Sutela, H. 2008. Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples. *Journal of Sleep Research* 17, 54–62.
- Krystal, A. & Edinger, J. 2008. Measuring sleep quality. *Sleep Medicine* 9 Suppl, 10–17.
- Kuh, D., Langenberg, C., Hardy, R., Kok, H., Cooper, R., Butterworth, S. & Wadsworth, M. 2005. Cardiovascular risk at age 53 years in relation to the menopause transition and use of hormone replacement therapy: a prospective British birth cohort study. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 112, 476–485.
- Lallukka, T., Kronholm, E., Partonen, T. & Lundqvist, A. 2012. Uni. S. Koskinen, A. Lundqvist ja N. Ristiluoma (toim.). *Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa 2011. Raportti 68/2012. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. Viitattu 18.12.2016. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-245-769-1>.*
- Lambiase, M. & Thurston, R. 2013. Physical activity and sleep among midlife women with vasomotor symptoms. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 20 (9), 946–952.
- Lampio, K., Polo-Kantola, P., Polo, O., Kauko, T., Aittokallio, K. & Saaresranta, T. 2014. Sleep in midlife women: effects of menopause, vasomotor symptoms, and depressive symptoms. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 21 (11), 1217–1224.

- Lampio, L., Saaresranta, T., Engblom, J., Polo, O. & Polo-Kantola, P. 2016. Predictors of sleep disturbance in menopausal transition. *Maturitas* 94, 137–142.
- Landry, G., Best, J. & Liu-Ambrose, T. 2015. Measuring sleep quality in older adults: a comparison using subjective and objective methods. *Frontiers in Aging Neuroscience* 7, 1–10.
- Lauderdale, D., Knutson, K., Yan, L., Rathouz, P., Hulley, S., Sidney, S. & Liu, K. 2006. Objectively measured sleep characteristics among early-middle-aged adults The CARDIA study. *American Journal of Epidemiology* 164 (1), 5–16.
- Lee, K. & Anderson, D. 2015. Screening midlife women for sleep problems: why, how, and who should get a referral? *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 22 (7), 783–785.
- Leger, D., Bayon, V. & de Sanctis, A., 2015. The role of sleep in the regulation of body weight. *Molecular and Cellular Endocrinology* 418, 101–107.
- Leroux, C., Brazeau, A., Gingras, V., Desjardins, K., Strychar, I. & Rabasa-Lhoret, R. 2014. Lifestyle and cardiometabolic risk in adults with type 1 diabetes: A review. *Canadian Journal of Diabetes* 38, 62–69.
- Li, F., Sun, K., Lin, D. Qi, Y., Li, Y., Yan, L. & Ren, M. 2016. Longtime napping is associated with cardiovascular risk estimation according to Framingham risk score in postmenopausal women. *Menopause* 23 (9), 950–956.
- Liu, X., Liu, C., Tian, X., Zou, G., Li, G., Kong, L., & Li, P. 2015. Associations of perceived stress, resilience and social support with sleep disturbance among community-dwelling adults. *Stress and Health* 32, 578–586.
- Lovre, D., Lindsey, S. & Mauvais-Jarvis, F. 2017. Effect of menopausal hormone therapy on components of the metabolic syndrome. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 11 (1), 33–43.
- MacMahon, K., Broomfield, N. & Espie, C. 2005. A systematic review of the effectiveness of oral melatonin for adults (18 to 65 Years) with delayed sleep phase syndrome and adults (18 to 65 Years) with primary insomnia. *Current Psychiatry Reviews* 1, 103-113.
- Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R., Lee, G., Zhang, Y., Fei, H., Kim, S., Lallonen, R., Ranganathan, S., Kern, P. & Friedman, J. 1995. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Tiivistelmä. Nature Medicine* 1, 1155–1161.

- Magee, C., Iverson, D. & Caputi, P. 2009. Factors associated with short and long sleep. *Preventive Medicine* 49, 461–467.
- Mansikkamäki, K., Raitanen, J., Nygård, C-H., Heinonen, R., Mikkola, T. & Luoto, R. 2012. Sleep quality and aerobic training among menopausal women—A randomized controlled trial. *Maturitas* 72, 339–345.
- Martin, S., Qasim, A. & Reilly, M. 2008. Leptin resistance. A possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology* 52 (15), 1201–1210.
- Matthews, K., Kuller, L., Sutton-Tyrrell, K., Chang, Y. 2001. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke* 32, 1104–1111.
- Mesas, A., Guallar-Castillón, P., López-García, E., León-Muñoz, L., Graciani, A., Banegas, J. & Rodríguez-Artalejo, F. 2014. Sleep quality and the metabolic syndrome: the role of sleep duration and lifestyle. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 30, 222–231.
- McKenney, J. 2005. Pharmacologic options for aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering: Benefits versus risks. *The American Journal of Cardiology* 96 (4), 60–66.
- Mikkola, I., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Laakso, M., Jokelainen, J., Härkönen, P., Meyer-Rochow, B., Juuti, A-K., Peitso, A. & Timonen, M. 2007. Metabolic syndrome in connection with BMI in young Finnish male adults. *Diabetes Research and Clinical Practice* 76, 404–409.
- Montplaisir, J., Lorrain, J., Denesle, R. & Petit, D. 2001. Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 8 (1), 10–16.
- Morin, C., Hauri, P., Espie, C., Spielman, A., Buysse, D. & Bootzin, R. 1999. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. *Sleep* 22 (8), 1134–1156.
- Mustajoki, P. 2015. Diabetes (sokeritauti). *Lääkärikirja Duodecim*. Viitattu 13.11.2016. http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00011.
- Nair, M. 2007. Diabetes mellitus, part 1: physiology and complications. *British Journal of Nursing* 16 (3), 184–188.
- Narang, I., Manlhiot, C., Davies-Shaw, J., Gibson, D., Chahal, N., Stearne, K., Fisher, A., Dobbin, S. & McCrindle, B. 2012. Sleep disturbance and cardiovascular risk in adolescents. *Canadian Medical Association Journal* 184 (17), 913–920.

- Neikrug, A. & Ancoli-Israel, S. 2010. Sleep disorders in the older adult – a mini-review. *Gerontology* 56, 181–189.
- Ohayon, M., Carskadon, M., Guilleminault, C. & Vitiello, M. 2004. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy Individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 27 (7), 1255–1273.
- Ohayon, M. & Partinen, M. 2002. Insomnia and global sleep dissatisfaction in Finland. *Journal of Sleep Research* 11, 339–346.
- Otsuki, M., Kasayama, S., Morita, S., Asanuma, N., Saito, H., Mukai, M. & Koga, M. 2007. Menopause, but not age, is an independent risk factor for fasting plasma glucose levels in nondiabetic women. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 14 (3), 404–407.
- Partinen, M., Kaprio, J., Koskenvuo, M., Putkonen, P. & Langinvainio, H. 1983. Genetic and environmental determination of human sleep. *Sleep* 6 (3), 179–185.
- Paunio, T. & Porkka-Heiskanen, T. 2008. Unen merkitys sairauksien synnyssä. *Duodecim* 124, 695–701.
- Pérez, J., Garcia, F., Palacios, S. & Pérez, M. 2009. Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. *Maturitas* 62, 30–36.
- Perk., J. De Backer., G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M., Albus, C., Benlian, P., Boysen, G., Cifkova, R., Deaton, C., Ebrahim, S., Fisher, M., Germano, G., Hobbs, R., Hoes, A., Karadeniz, S., Mezzani, A., Prescott, E., Ryden, L., Scherer, M., Syväne, M., Scholte op Reimer, W., Vrints, C., Wood, D., Zamorano, J. & Zannad, F. 2012. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal* 33, 1635–1701.
- Peuhkuri, K., Sihvola, N. & Korpela, R. 2012. Diet promotes sleep duration and quality. *Nutrition research* 32, 309–319.
- Pien, G., Sammel, M., Freeman, E., Lin, H. & DeBlasis, T. 2008. Predictors of sleep quality in women in the menopausal. *Sleep* 31 (7), 991–999.
- Pociot, M. & McDermott, M. 2002. Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes and Immunity* 3, 235–249.
- Polo-Kantola, P. 2000. Estrogeeni ja uni. *Duodecim* 116, 1689–1695.

- Polo-Kantola, P., Erkkola, R., Helenius, H., Irjala, K. & Polo, O. 1997. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 178 (5), 1002–1009.
- Porreca, E., Di Febbo, C., Moretta, V., Angelini, A., Domenica Guglielmi, M., Di Nisio, M. & Cuccurullo, F. 2004. Circulating leptin is associated with oxidized LDL in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 175, 139–143.
- Prestes, J. Shiguemoto, G., Botero, K., Frollini, A., Dias, R., Leite, R., Pereira, G. Magosso, R., Baldissera, V., Cavaglieri, C. & Perez, S. 2009. Effects of resistance training on resistin, leptin, cytokines, and muscle force in elderly post-menopausal women. *Journal of Sports Sciences*, 27 (14), 1607–1615.
- Prospective Studies Collaboration. 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* 360, 1903–1913.
- Rafalson, L., Donahue, R., Stranges, S., Lamonte, M., Dmochowski, J., Dorn, J. & Trevisan, M. 2010. Short sleep duration is associated with the Development of impaired fasting glucose: The eastern New York health study. *Annals of Epidemiology* 20, 883–889.
- Regestein, Q., Friebely, J., Shifren, J., Scharf, M., Wiita, B., Carver, J. & Schiff, I. 2004. Self-reported sleep in postmenopausal women. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 11 (2), 198–207.
- Reilly, M., Iqbal, N., Schutta, M. Wolfe, M., Scally, M., Localio, A.R., Rader, D., Kimmel, S. 2004. Plasma leptin levels are associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89 (8), 3872–3878.
- Riesco, E., Tessier, S., Lacille, M., Pérusse, F., Côte, M., Després, J., Bergeron, J., Weisnagel, J., Doré, J. & Mauriège, P. 2013. Impact of a moderate-intensity walking program on cardiometabolic risk markers in overweight to obese women: is there any influence of menopause? *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 20 (2), 185–193.
- Roveda, E., Sciolla, C., Montaruli, A., Calogiuri, G., Angeli, A. & Carandente, F. 2011. Effects of endurance and strength acute exercise on night sleep quality. *International SportMed Journal* 12 (3), 113–124.
- Sarti, C., Chiantera, A., Graziotti, A., Ognisanti, F., Sidoli, C., Mincigrucci, M., & Parazzini, F. 2005. Hormone therapy and sleep quality in women around menopause.

- Menopause: The Journal of The North American Menopause Society 12 (5), 545–551.
- Schmid, S., Hallschmid, M. & Schultes, B. 2014. The metabolic burden of sleep loss. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 3 (1), 52–62.
- Sharkey, K., Bearpark, H., Acebo, C., Millman, R., Cavallo, A. & Carskadon, M. 2003. Effects of Menopausal Status on Sleep in Midlife Women. *Behavioral Sleep Medicine* 1 (2), 69–80.
- Silva, G., Goodwin, J., Sherrill, D., Arnold, J., Bootzin, R., Smith, T. Walsleben, J., Baldwin, C. & Quan, S. 2006. Relationship between reported and measured asleep times: The Sleep Heart Health Study (SHHS). *Journal of Clinical Sleep Medicine* 3 (6), 622–630.
- Simpson, N., Banks, S., & Singes, D. 2010. Sleep restriction is associated with increased morning plasma leptin concentrations, especially in women. *Biological Research for Nursing* 12 (1), 47–53.
- Soules, M., Sherman, S., Parrot, E., Rebar, R., Santoro, N., Utian, W. & Woods, N. 2001. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Park City, Utah, July, 2001. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 8 (6), 402–407.
- Sowers, M., Zheng, H., Kravitz, H., Matthews, K., Bromberger, J., Gold, E., Owens, J. Consens, F. & Hall, M. 2008. Sex steroid hormone profiles are related to sleep measures from polysomnography and the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep* 31 (10), 1339–1349.
- Spiegel, K., Leproult, R. & Van Cauter, E. 1999. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354, 1435–1439.
- Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P. & Van Cauter, E. 2004. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Annals of Internal Medicine* 141, 846–850.
- St-Onge, M., Grandner, M., Brown, D., Conroy, M., Girardin, J-L., Coons, M. & Bhatt, D. 2016. Sleep duration and quality: impact on lifestyle behaviors and cardiometabolic health. A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 134, 367–386.
- Stamler, J., Daviglius, M., Garside, D., Dyer, A., Greenland, P., & Neaton, J. 2004. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger

- men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *Journal of the American Medical Association* 284, 311–318.
- Söderberg, S., Ahreâ, B., Jansson, J., Johson, O., Hallmans, G., Asplund, K. & Olsson, T. 1991. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *Journal of Internal Medicine* 246, 409–418.
- Takahashi, K., Kamada, C., Yoshimura, H., Okumura, R., Iimuro, S., Ohashi, Y., Araki, A., Umegaki, H., Sakurai, T., Yoshimura, Y., Ido, H. 2012. Effects of total and green vegetable intakes on glycated hemoglobin A1c and triglycerides in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: The Japanese Elderly Intervention Trial. *Geriatrics and gerontology international* 12 (Suppl. 1), 50–58.
- Tasali, E., Leproult, R., Ehrmann, D. & Van Cauter, E. 2008. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105 (3), 1044–1049.
- Te Morenga, L., Howatson, A., Jones, R. & Mann, J. 2014. Dietary sugars and cardiometabolic risk: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials of the effects on blood pressure and lipids. *The American Journal of Clinical Nutrition* 100, 65–79.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. 2010. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375, 2215–2222.
- Unettomuus. 2015. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Unitutkimusseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 21.12.2016. <http://www.kaypahoito.fi/>
- Unruh, M., Redline, S. An, M., Buysse, D., Nieto, J., Yeh, J. & Newman, A. Subjective and objective sleep quality and aging in the sleep heart health study. *Journal of the American Geriatrics Society* 52, 1281–1227.
- Wallace, A.M., McMahon, A., Packard, C., Kelly, A., Shepherd, J., Gaw, A. & Sattar, N. 2001. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 104, 3052–3056.
- Walsleben, J., Kapur, V., Newman, A., Shahar, E., Bootzin, R., Rosenberg, E., O'Connor, G. & Nieto, J. 2004. Sleep and reported daytime sleepiness in normal subjects: the sleep heart health study. *Sleep* 27 (2), 293–298.
- Weir, G. & Bonner-Weir, S. 2004. Five stages of evolving β -Cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes* 53 (S3), S16–S21.

- Virkamäki, A. & Niskanen, L. 2009. Diabetes. Teoksessa M. Välimäki, T. Sane & L. Dunkel (toim.) *Endokrinologia. 2. painos*. Jyväskylä: Duodecim, 714–784.
- Wirth, M., Hébert, J., Hand, G., Youngstedt, S., Hurley, T., Shook, R., Paluch, A., Sui, X., James, S. & Blair, S. 2015. Association between actigraphic sleep metrics and body composition. *Annals of Epidemiology* 25, 773–778.
- Wolk, R., Berger, P., Lennon, R., Brilakis, E., Johnson, B. & Somers, V. 2004. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 44 (9), 1819–1824.
- Woods, S., Seeley, R., Porte, D. & Schwartz, M. 1998. Signals that regulate food intake and energy homeostasis. *Science* 280 (5368), 1378–1383.
- World Health Organization. 2016. Cardiovascular diseases (CVDs). Viitattu 30.12.2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.
- Worsley, R., Robinson, P., Bell, R., Moufarege, A. & Davis, S. 2013. Endogenous estrogen and androgen levels are not independent predictors of lipid levels in postmenopausal women. *Menopause* 20 (6), 640–645.
- Yaggi, H., Araujo, A. & McKinlay, J. 2006. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29 (3), 657–661.
- Young, T., Rabago, D., Zgierska, A., Austin, D. & Finn, L. 2003. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 26 (6), 667–672.
- Yang, P., Ho, K., Chen, H., Chien, M. 2012. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *Journal of Physiotherapy* 8, 157–163.
- Yang, C-Y. & Chiou, A-F. 2012. Predictors of sleep quality in community-dwelling older adults in northern Taiwan. *The journal of nursing research* 20 (4), 249–259.
- Zhou, X., Chai, Y., Yang, Y. & Liu, X. 2013. A meta-analysis of reference values of leptin concentration in healthy postmenopausal women. *PLOS ONE* 8 (8).