

**SEERUMIN D-VITAMIINIPITOISUUDEN YHTEYS LONKKAMURTUMASTA
TOIPUVIEN IÄKKÄIDEN NAISTEN KOGNITIIVISEEN TOIMINTAKYKYYN**

Jesper Korhonen

Gerontologian ja kansanterveyden

pro gradu -tutkielma

Terveystieteiden laitos

Jyväskylän yliopisto

Syksy 2020

TIIVISTELMÄ

Jesper Korhonen (2020). Seerumin D-vitamiinipitoisuuden yhteys lonkkamurtumasta toipuvien iäkkäiden naisten kognitiiviseen toimintakykyyn. Terveystieteiden laitos, Jyväskylän yliopisto, Gerontologian ja kansanterveyden Pro gradu- tutkielma, 51 sivua.

Lonkkamurtuma on vakava iäkkäiden ihmisten tapaturma, joka johtuu yleisemmin kaatumisesta sekä osteoporoosista. D-vitamiinin puute on kaatumisten sekä osteoporoosin riskitekijä. D-vitamiinin pääasiallinen tarkoitus on säädellä elimistön kalsiumin aineenvaihduntaa, mutta sillä on lukuisia muita terveysvaikutuksia. D-vitamiinin puute on yhdistetty moniin eri sairauksiin ja kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemiseen. Kognitiivisen toimintakyvyn häiriöt vaikeuttavat selviytymistä arkielämässä. Tässä tutkielmassa selvitetään, onko seerumin D-vitamiini pitoisuus yhteydessä lonkkamurtumasta toipuvien iäkkäiden naisten kognitiiviseen toimintakykyyn.

Tutkielman aineistona toimii Promotion of mobility after hip fracture (Promo) - tutkimushankkeen alkumittausaineisto. Promo tutkimuksessa tutkittiin vuoden kestävän yksilöllisesti suunnitellun, tehostetun kotikuntoutuksen vaikutusta yli 60-vuotiaiden lonkkamurtumapotilaiden liikkumis- ja toimintakykyyn. Tämän tutkielman aineiston muodostavat tutkimukseen osallistuneet naiset (n=57), joiden seerumin D-vitamiinipitoisuus oli mitattu alkumittauksen yhteydessä laskimoverinäytteistä elektrokemiluminesenssi menetelmällä. Tässä tutkielmassa riittävän D-vitamiinin raja-arvoksi määritettiin 50 nmol/l, sillä tutkimusten mukaan se on riittävä määrä luuston ja lihaksiston hyvinvoinnin turvaamiseksi. Tutkittavien kognitiivista toimintakykyä mitattiin MMSE-testin avulla alkumittauksen yhteydessä.

Tutkittavien D-vitamiinipitoisuus ei ollut yhteydessä MMSE-pistemääriin ($p=0.814$). Korkea ikä oli odotetusti yhteydessä MMSE-pisteisiin ($p=0.004$). MMSE-pistemäärien keskiarvot eivät eronneet ($p=0.604$), kun tutkittavat jaettiin kahteen eri ryhmään seerumin D-vitamiinipitoisuuden perusteella (< 50 nmol/l ja ≥ 50 nmol/l).

Seerumin D-vitamiinitasolla ei ollut tässä tutkimuksessa yhteyttä tutkittavien kognitiiviseen toimintakykyyn. Tutkimustulokset ovat tästä aiheesta edelleen ristiriitaisia, minkä vuoksi jatkotutkimuksia tarvitaan, jotta voidaan selvittää, onko seerumin D-vitamiinipitoisuuden ja kognitiivisen toimintakyvyn välillä kausaalinen suhde.

Avainsanat: D-vitamiini, kognitiivinen toimintakyky, lonkkamurtuma, ikääntyneet

ABSTRACT

Jesper Korhonen (2020). The association between serum vitamin D-concentration and cognitive function in older women recovering from a hip fracture. Department of Health sciences, University of Jyväskylä, Master's Thesis of Gerontology and Public Health, 51 pages.

A hip fracture is a serious injury usually caused by fall accidents and osteoporosis. Vitamin D deficiency is a risk factor for falls and osteoporosis. The major function of Vitamin D is to regulate the metabolism of calcium but it also has many other beneficial health benefits. Vitamin D deficiency is associated with many diseases and cognitive decline. Impairments in cognitive function lead to difficulties in daily living. The aim of this study was to examine the association between serum Vitamin D-concentration and the cognitive function of elderly women recovering from a hip fracture.

This study was based on baseline data of research project called "Promotion of mobility after hip fracture" (Promo). The aim of this research project was to investigate the effect of individually targeted, enhanced home rehabilitation program on mobility of participants over the age of 60 recovering from a hip fracture. The data of this thesis is based on women (n=57) of Promo research program whose serum vitamin D-concentration was measured at baseline. Vitamin D-concentration was analyzed from venous blood samples using Electrochemiluminescence method. Value for sufficient vitamin D level in this research is 50 nmol/l. It is considered that 50 nmol/l is the optimal value for musculoskeletal health. Cognitive function was measured by the MMSE test at baseline.

There were no associations between serum Vitamin D-concentration and MMSE test scores ($p=0.814$). As expected, older age was associated with lower scores on MMSE test ($p=0.004$). There was no statistically significant difference ($p=0.604$) in distribution of MMSE test scores when the participants were divided in two groups based on serum vitamin D-concentration (<50 nmol/l ja ≥ 50 nmol/l).

In this study no association was found between serum Vitamin D-concentration and cognitive function. The findings in this research area are still contradictory which means that further exploration of causal relationship between Vitamin D-concentration and cognitive function is needed.

Keywords: Vitamin D, cognitive function, hip fracture, aged

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

1 JOHDANTO	1
2 LONKKAMURTUMAT IÄKKÄILLÄ HENKILÖILLÄ	2
2.1 Kaatumistapaturmat ja lonkkamurtumat	3
2.2 Osteoporoosin merkitys lonkkamurtuman aiheuttajana	5
3 KOGNITIIVINEN TOIMINTAKYKY	6
3.1 Kognitiivisen toimintakyvyn osa-alueet	6
3.2 Kognitiivinen toimintakyky ja ikääntyminen	9
3.3 Kognitiivisen toimintakyvyn arviointi	12
4 D-VITAMIINI	14
4.1 D-vitamiinin aineenvaihdunta	14
4.2 D-vitamiini ja ikääntyminen	16
5 D-VITAMIINI JA KOGNITIIVINEN TOIMINTAKYKY	19
6 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET	22
7 TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT	23
7.1 Tutkittavat ja tutkimusasetelmat	23
7.2 Tutkimuksen eettisyys	24
7.3 Mittausmenetelmät	25
7.4 Tutkimusaineiston analyysi	26
8 TULOKSET	28
8.1 Tutkittavien taustatiedot	28
8.2 Seerumin D-vitamiinipitoisuuden yhteys MMSE-pistemääriin	30
9 POHDINTA	33
LÄHTEET	39

1 JOHDANTO

Lonkkamurtumat ovat kasvava kansanterveydellinen ongelma ikääntyneiden keskuudessa. Ne kuormittavat sosiaali- ja terveydenhuoltoa taloudellisesti ja johtavat lonkkamurtumapotilaan fyysisen toimintakyvyn laskuun (Marks 2009). Lonkkamurtuman riski lisääntyy 65 ikävuoden jälkeen osteoporoosin ja kaatumistapaturmien yleistymisen seurauksena (Carpintero ym. 2014; Leal ym. 2016). Lonkkamurtumat aiheuttavat eriasteisia toiminnanvajauksia iäkkäille henkilöille ja vain noin puolella lonkkamurtumapotilaista liikkumiskyky palautuu kaatumista edeltävälle tasolle (Johnell & Kanis 2005). Lonkkamurtuman vuoksi iäkäs joutuu usein pitkäaikaiseen laitoshoitoon. Lonkkamurtumaan liittyy korkea kuolleisuus, mikä on ensimmäisenä vuonna lonkkamurtumasta jopa 20-30 % (Marks 2009; Pollmann ym. 2019).

Kognitiivinen toimintakyky koostuu tiedonkäsittelyn eri osa-alueista, jotka ovat tarkkaavaisuus, muisti, visuospatiaalinen hahmottaminen, toiminnanohjaus sekä kielelliset toiminnot (Murman 2015). Näiden kognitiivisten toimintojen yhteistyö on elintärkeää selviytymisen kannalta ja ne koostuvat informaation vastaanotosta, käsittelystä, säilyttämisestä ja käyttämisestä (Murman 2015). Kognitiivisten toimintojen heikkeneminen on osa normaalia ikääntymistä ja se on yhteydessä aivoissa tapahtuviin muutoksiin, mutta yksilöiden välillä voi olla suuria eroja (Arey & Murphy 2017; Fletcher ym. 2018).

D-vitamiini on rasvaliukoinen vitamiini sekä myös hormoni, joka osallistuu elimistön kalsium tasapainon ylläpitoon (Straube ym. 2014; Halfon ym. 2015). D-vitamiinilla on todettu olevan myös muita terveysvaikutuksia ja sen puute on yhdistetty moniin sairauksiin ja esimerkiksi kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemiseen (Thacher & Clarke 2011; Spiro & Buttriss 2014; Straube ym. 2014). D-vitamiinin puute on varsin yleistä iäkkäillä ja etenkin laitoshoidossa asuvilla iäkkäillä. Koska muistisairauksien määrä kasvaa väestön vanhenemisen myötä, on tärkeää selvittää tekijöitä, joilla kognitiivisen toimintakyvyn laskua voidaan hidastaa tai estää.

Tämän Pro gradu- tutkielman tarkoituksena on selvittää, onko seerumin D-vitamiinipitoisuus yhteydessä lonkkamurtumasta toipuvien yli 60-vuotiaiden naisten kognitiiviseen toimintakykyyn.

2 LONKKAMURTUMAT IÄKKÄILLÄ HENKILÖILLÄ

Lonkkamurtumat ovat vakavimpia iäkkäiden henkilöiden kansanterveydellisiä ongelmia (Marks 2009). Lonkkamurtumat aiheuttavat myös sosiaali- ja terveydenhuollolle merkittäviä taloudellisia kustannuksia maailmanlaajuisesti (Lan ym. 2010). Lonkkamurtumien määrä tulee kasvamaan, sillä väestö ikääntyy ja lonkkamurtumatapaukset ovat yleisimpiä vanhimmissa ikäluokissa johtuen kaatumistapaturmien sekä osteoporoosin yleistymisestä (Leal ym. 2016; Rapp ym. 2019). Iäkkäiden henkilöiden sairaalahoitoa vaativista murtumista 25 % on lonkkamurtumia (Carpintero ym. 2014). Vuonna 2000 lonkkamurtumatapauksien määrä oli maailmanlaajuisesti 1,6 miljoonaa. Vuotuisten lonkkamurtumien määrän arvioidaan nousevan 4,5 miljoonaan vuoteen 2050 mennessä (Gullberg ym. 1997; Kates & Mears 2011). Pohjois-Amerikassa ja Euroopassa lonkkamurtumat ovat yleisimpiä, sillä 50 % raportoiduista lonkkamurtumista tapahtuu näissä maanosissa (Johnell & Kanis 2005).

Osteoporoottisista murtumista lonkkamurtumat ovat kaikista vakavimpia ja ne vaativat lähes poikkeuksetta leikkaushoitoa. Lonkkamurtumia esiintyy lähinnä iäkkäillä henkilöillä, sillä yli 90 % lonkkamurtumapotilaista on yli 65-vuotiaita (Carpintero ym. 2014). Lonkkamurtumat johtuvat tyypillisesti äkillisistä kaatumisista ja heikentävät merkittävästi iäkkään henkilön terveyttä ja fyysistä toimintakykyä sekä elämänlaatua. (Johnell & Kanis 2005; Dyer ym. 2016; Rapp ym. 2019). Riski laitoshoitoon joutumiseen kasvaa merkittävästi iäkkäällä henkilöllä lonkkamurtuman jälkeen (Masud & Morris 2001). Lonkkamurtumat aiheuttavat merkittäviä sairaanhoitoon ja kuntoutukseen liittyviä kustannuksia (Marks 2009).

Lonkkamurtumat laskevat iäkkään henkilön fyysistä toimintakykyä, kuten liikkumiskykyä ja aiheuttavat eriasteisia toiminnanvajauksia, jotka lisäävät kaatumisriskiä ja tätä kautta myös uusien lonkkamurtumien riskiä (Magaziner ym. 2000; Marks 2011). Uusi lonkkamurtuma voi kohdistua samaan kohtaan kuin aiempi murtuma tai toiseen lonkkaan. On hyvinkin mahdollista, että iäkkäällä henkilöllä on useita murtumakohtia lonkissaan (Marks 2011). Lonkkamurtumapotilaista vain noin puolella toiminta- ja liikkumiskyky palautuu lonkkamurtumaa edeltävälle tasolle (Johnell & Kanis 2005). Iäkkäiden toimintakyky ennen lonkkamurtumaa ennustaa merkittävästi iäkkään toimintakykyä lonkkamurtuman jälkeen (Beaupre ym. 2013). Iäkkäillä, joilla on ollut hankaluuksia päivittäisistä toiminnoista selviämisessä ennen lonkkamurtumaa, on merkittävästi heikompi fyysinen toimintakyky

ensimmäisen vuoden aikana lonkkamurtumasta (Beuapre ym. 2013). Lisäksi heikentynyt kognitiivinen toimintakyky hidastaa lonkkamurtumasta toipumista (Beuapre ym. 2013).

Lonkkamurtumien aiheuttamat toiminnanvajaukset hankaloittavat iäkkään itsenäistä selviytymistä ja ne johtavat usein pitkäaikaiseen laitoshoittoon (Marks 2009). Lonkkamurtuman aiheuttama toimintakyvyn menetys aiheuttaa merkittävän taloudellisen taakan potilaalle sekä yhteiskunnalle (Kates & Mears 2011). Tutkimukset ovat osoittaneet, että korkea sairastavuus ja kuolleisuus ovat tyypillisiä iäkkäille lonkkamurtumapotilaille. Iäkkäistä lonkkamurtumapotilaista jopa 20-30 % menehtyy ensimmäisen vuoden sisällä tapaturmasta (Pollmann ym. 2019).

2.1 Kaatumistapaturmat ja lonkkamurtumat

Merkittävin lonkkamurtumien riskitekijä on kaatumistapaturmat. Lonkkamurtumista jopa 95 % johtuu kaatumistapaturmista, minkä vuoksi kaatumistapaturmien riskitekijät ovat suurilta osin samoja kuin lonkkamurtuman riskitekijät. (Huang ym. 2012). Kaatumisella tarkoitetaan odottamatonta tapahtumaa tai tahatonta asennon muutosta, jonka myötä henkilö päätyy alemman tason, kuten maan tai lattian, varaan (WHO 2007). Riski kaatua kasvaa iän myötä ja lisäksi myös kaatumisten seuraamukset ovat vakavampia iäkkäämmillä henkilöillä (Peel 2010). Monet eri sairaudet ja ikääntymiseen liittyvät fysiologiset muutokset voivat tehdä harmittomalta vaikuttavasta kaatumisesta vaarallisen (Rubenstein 2006). Yli 65-vuotiaista noin joka kolmas kaatuu vuosittain vähintään kerran (Kannus ym. 2005). Kaatumiselle ei yleensä ole yksittäistä syytä, vaan ne johtuvat monen eri tekijän yhteisvaikutuksesta (AGS 2001). Naisilla kaatumiset ovat yleisempiä kuin miehillä (Kuhirunyaratn ym. 2013). Länsimaissa jopa 75 % lonkkamurtumapotilaista on naisia johtuen korkeammasta eliniän odotteesta (Rapp ym. 2019). Hoitolaitoksissa ja sairaaloissa asuvien yli 65-vuotiaiden riski kaatua on noin kolminkertainen kotona asuviin iäkkäisiin verrattuna (Ungar ym. 2013). Lisäksi hoitolaitoksissa asuvien iäkkäiden henkilöiden kaatumatapaturmilla on usein vakavammat seuraamukset, sillä näistä kaatumisista 10-25 % johtaa ruhjeisiin tai murtumiin (Rubenstein 2006).

Kaatumiset ovat merkittävin syy iäkkäiden vammoihin, sairaalahoitoon joutumiseen ja ennenaikaisiin kuolemiin (Huang ym.2012). Kaatumiset selittävät yli 60 % iäkkäiden

kuolemantapauksista, jotka johtuvat tahattomista vammoista (AGS 2001). Iäkkäiden kaatumisista 10-15 % johtaa vakaviin vammoihin, kuten murtumiin ja pääalueen vammoihin (Peel 2010). Vakavin kaatumisesta seuraava vamma on lonkkamurtuma. Lonkkamurtumista 95 % johtuu kaatumisista (Huang ym.2012). Rannemurtumat ovat yleisin kaatumisesta aiheutuva vamma ikävuosien 65 ja 75 välillä, kun taas yli 75-vuotiailla lonkkamurtuma on yleisin kaatumisesta aiheutuva vamma (Rubenstein 2006). Tämän arvellaan johtuvan refleksien heikentymisestä, jolloin kaatumishetkellä rannetta ei ojenneta ja kaatumista pyritään pysäyttämään (Rubenstein 2006). Tällöin lonkka jää suojaamatta (Rubenstein 2006). Iäkkäät naiset ovat alttiimpia kaatumisten aiheuttamille vammoille, sille heidän luumassansa on pienempi kuin miesten (Smith & Fordham 2001). Fyysisten vammojen lisäksi kaatumiset aiheuttavat myös kaatumispelkoa, joka voi johtaa fyysisen aktiivisuuden välttelemiseen (Landers ym. 2016).

Kaatumiset voidaan jakaa sisäisistä tai ulkoisista tekijöistä johtuviin kaatumisiin (Rubenstein 2006; Huang ym. 2012). Sisäisistä tekijöistä johtuvilla kaatumisilla tarkoitetaan kaatumista, joka johtuu liikkumiskykyyn vaikuttavasta sairaudesta tai vammasta sekä elimistöllisestä muutoksesta ja ulkoisista tekijöistä johtuvalla kaatumisella taas kaatumista, jonka pääsyyntä on jokin ympäristötekijä (Masud & Morris 2001; Huang ym. 2012). Sukupuoli, ikä, lihasmassan heikkeneminen ja siitä johtuva alaraajojen heikkous ja heikko puristusvoima sekä luuston haurastuminen ovat merkittävimpiä sisäisiä riskitekijöitä (AGS 2001). Ryhdin ylläpito, lihasvoima ja -jänteys, refleksit sekä askelkorkeus heikkenevät iän myötä, mitkä yhdessä vaikeuttavat tasapainon ylläpitoa horjahduksen jälkeen. Tämä lisää kaatumisen todennäköisyyttä (Rubenstein 2006). Lisäksi keskeisimpiä sisäisiä syitä ovat ikääntymisen myötä tapahtuvat fysiologiset muutokset sydän- ja verenkiertoelimistössä, jotka voivat johtaa ortostaattiseen hypotensioon eli pystyasentoon liittyvään verenpaineen laskuun (AGS 2001, Huang ym. 2012). Lisäksi näön ja tasapainon heikentyminen sekä asentoaistissa tapahtuvat muutokset vaikeuttavat kehonhallintaa ja lisäävät huimausoireita, jotka yhdessä lisäävät kaatumisriskiä (Huang ym. 2012). Kognitiivisen toimintakyvyn heikkeneminen iän myötä altistaa myös kaatumistapaturmille (AGS 2001).

Ulkoisia riskitekijöitä ovat muun muassa lääkkeiden käyttö, jalkojen huono hoito, vääränlaisten jalkineiden käyttö, huono ravitsemustila ja asuin ympäristön vaaratekijät (Huang ym.2012). Asuin ympäristön vaaratekijöitä ovat esimerkiksi huono valaistus, kynnykset, liukas tai epätasainen kulkuväylä (Ungar ym. 2013). Ympäristöön liittyvät riskitekijät selittävät 30-50 % iäkkäiden kaatumistapaturmista (Smith & Fordham 2001; Rubenstein 2006; Ungar ym. 2013).

Useat kaatumiset johtuvat kuitenkin ympäristön riskitekijöiden sekä iän ja sairauksien yhteisvaikutuksesta. Tämän vuoksi kaatumisen perimmäistä syytä on usein vaikea arvioida jälkikäteen (Rubenstein 2006).

2.2 Osteoporoosin merkitys lonkkamurtuman aiheuttajana

Osteoporoosi on yhdessä kaatumisten kanssa merkittävä riskitekijä lonkkamurtumille (Lehtonen 2001). Osteoporoosi eli luukato on sairaus, jossa luuston mineraalimäärä on vähentynyt, luun hienorakenne vaurioitunut ja luusto siten haurastunut (Lehtonen 2001; Mears & Kates 2015). Osteoporoosia on vaikea havaita, sillä se aiheuttaa harvoin oireita. Osteoporoosi lisää murtumariskiä kaatumisen yhteydessä, minkä vuoksi se diagnosoidaan yleensä iäkkään hakeutuessa hoitoon luunmurtuman takia (Mears & Kates 2015; Wilson ym. 2015). Pieni energisestä kaatumisesta johtuva lonkkamurtuma luokitellaan luiden hauraudesta johtuvaksi murtumaksi (Ip ym. 2010). Lonkkamurtuman riski kasvaa merkittävästi, jos henkilöllä on ollut aiempia luiden hauraudesta johtuvia murtumia (Wilson ym. 2015). Lonkkamurtumat ovat vakavimpia osteoporoosista johtuvia murtumia (Ip ym. 2010). Muita yleisiä osteoporoosista johtuvia murtumia ovat olkapää-, ranne-, lantio- ja nilkka- sekä selkärankamurtumat (Kates & Mears 2011). Sukupuolihormoneilla on merkittävä rooli ikääntymisen myötä tapahtuvassa luukudoksen vähenemisessä (Wilson ym. 2015). Osteoporoottisen murtuman riski naisilla on jopa 40 % vaihdevuosien jälkeen (Lehtonen 2001). Luuston vahvuus määräytyy luumassan sekä luukudoksen laadun mukaan (Mears & Kates 2015) Luumassan menetys on seurausta luun uusiutumisprosessin epätasapainosta. Vanhaa luumassaa reabsorboituu enemmän kuin mitä uutta luuta rakentuu (Lehtonen 2001). Vaihdevuosien jälkeen pienentyneet estrogeenitasot naisilla lisäävät luun uusiutumisprosessin epätasapainoa entisestään (Wilson ym. 2015).

3 KOGNITIIVINEN TOIMINTAKYKY

Kognitiivinen toimintakyky koostuu tiedonkäsittelyn eri osa-alueista, joiden yhteistoiminta mahdollistaa yksilön selviytymisen päivittäisistä tehtävistä. Kognitiiviset toiminnot liittyvät informaation vastaanottoon, prosessointiin, säilyttämiseen sekä käyttöön (Murman 2015). Kognitiivisen toimintakyvyn keskeisimmät toiminnot ovat muisti, tarkkaavaisuus, kielelliset toiminnot, visuospatiaalinen hahmottaminen sekä toiminnanohjaus (Murman 2015).

3.1 Kognitiivisen toimintakyvyn osa-alueet

Muisti on elintärkeä järjestelmä, jonka avulla selviydymme päivittäisistä toiminnoista sujuvasti ja, joka ohjaa meidän käyttäytymistämme ja toimintatapojamme muuttuvissa tilanteissa (Dickerson & Eichenbaum 2010; Stern & Alberini 2013). Muistijärjestelmä mahdollistaa uuden informaation käsittelyn ja tallentamisen sekä informaation palauttamisen mieleen. Näiden toimintojen kesto voi vaihdella sekunneista useisiin vuosiin (Dickerson & Eichenbaum 2010). Tutkimukset ovat osoittaneet, että muisti ei ole pelkästään yksi yhtenäinen järjestelmä vaan se käsittää useita eri muistityyppejä, jotka mahdollisesti käyttävät eri hermostojärjestelmiä toiminnoissaan (Dickerson & Eichenbaum 2010). Kuitenkin eri muistityypit toimivat samanaikaisesti ja yhteistyössä keskenään (Stern & Alberini 2013). Muistijärjestelmä voidaan jakaa eri osa-alueisiin sen mukaan, kuinka kauan muistiaineesta säilytetään mielessä eli lyhyt- ja pitkäkestoiseen muistiin sekä sensoriseen muistiin (Brem ym. 2013). Lisäksi muisti voidaan jakaa edelleen sen mukaan, onko muistitapahtuma tietoinen vai tiedostamaton (Dickerson & Eichenbaum 2010; Matthews 2015).

Sensorinen muisti eli aistimuisti on kaikista muistityypeistä lyhytkestoisin, sillä siellä muistiaines säilyy korkeintaan sekunteja. Sensorisen muistin tehtävä on nimensä mukaisesti säilyttää hetkellisesti aistien, erityisesti näön ja kuulon avulla hankittua informaatiota, jonka jälkeen se siirtyy edelleen työstettäväksi tai tallentuu muistikuvaksi tai katoaa muistista, jos informaatio ei ole oleellista (Suutama 2010).

Lyhyt-kestoisessa muistissa muistiaineista säilyy rajallinen määrä kerrallaan ja ajallisesti vain vähän aikaa (Adams ym. 2018). Lyhyt kestoisen kuuluvan työmuistin tehtävänä on säilyttää uutta tietoa ja prosessoida sitä, jotta jokin tietty tehtävä saadaan suoritettua (Cansio ym. 2012). Lisäksi lyhytkestoisessa muistissa uutta informaatiota manipuloidaan ja yhdistetään tietoon,

joka on jo pitkäkestoisessa muistissa (Ruchkin ym. 2003; Kiyonaga & Egner 2013; Bailey ym. 2013; Melby-Lervåg ym. 2016). Keskeisempiä työmuistin tehtäviä ovat muun muassa numerosarjan mielessä pitäminen, pitkän lauseen mielessä pitäminen ja ymmärtäminen, laskutehtävien suorittaminen tai minkä tahansa uuden informaation mielessä pitäminen (Dickerson & Eichenbaum 2010). Lisäksi monen tehtävän yhtäaikainen suorittaminen on riippuvainen työmuistin toiminnasta (Dickerson & Eichenbaum 2010). Työmuistissa informaatio säilyy sekunneista muutamiin minuutteihin (Erikkson ym. 2015). Informaation määrä, joka mahtuu työmuistiin, riippuu siitä, voidaanko uusi tieto teemoitella merkityksyksiköiksi. Tällöin uuden informaation tallentaminen voi olla tehokkaampaa, sillä pitkäkestoisesta muistista voi löytyä jo ennestään informaatioon liittyviä käsitteitä ja teemoja (Erikkson ym. 2015). Työmuistin kapasiteetin ylittyessä myös pitkäkestoisen muistin on osallistuttava informaation säilyttämiseen (Jeneson & Squire 2011). Uuden informaation ylläpitäminen työmuistissa vaatii keskittymistä ja tarkkaavaisuutta ja toistamista, minkä vuoksi työmuistin toiminta on altis ympäristön häiriötekijöille (Erikkson ym. 2015).

Pitkäkestoinen muisti voidaan deklaratiiiviseen ja ei-deklaratiiiviseen muistiin. Deklaratiiiviseen muistiin kuuluvat semanttinen ja episodinen muisti ja ei deklaratiiiviseen muistiin puolestaan proseduraalinen muisti. Semanttiseen muistiin tallentuvat kielelliset taidot ja asiatiedot. Semanttiseen muistiin ei kuitenkaan tallennu informaatio siitä, milloin ja missä, jokin tieto on opittu. Episodiseen muistiin puolestaan tallentuvat henkilökohtaiset kokemukset sekä tapahtumat sekä tiedot siitä, missä ja milloin ne ovat tapahtuneet. Proseduraalisella muistilla tarkoitetaan toimintatapamuistia ja sinne tallentuvat motoriset liikkeet ja taidot, kuten uiminen ja pyörällä ajaminen (Matthews 2015). Taidot, jotka ovat tallentuneet proseduraaliseen muistiin ovat automatisoituneita eikä niiden suorittaminen vaadi tietoista ponnistelua (Matthews 2015).

Oppiminen ja muistin toiminta liittyvät keskeisesti toisiinsa ja niitä tarvitaan, jotta osaamme toimia ja selvitä muuttuvassa ympäristössä (Brem ym. 2013; Zhang ym. 2015). Oppiminen ei ole pelkästään informaation muistiin tallentamista vaan siihen liittyy uuden informaation ymmärtäminen ja kyky yhdistää sitä jo opittuun tietoon (Suutama 2010). Oppimiseen kuuluu myös muutos yksilön käyttäytymisessä tai ajattelutoiminnoissa (Suutama 2010). Uuden oppiminen vaatii yksilöltä vastetta ympäristön tarjoamaan ärsykkeeseen ja sen onnistuminen on kiinni hermoston muovautuvuudesta eli plastisiteetista (Sehgal ym. 2013). Uuden oppiminen tapahtuu pääosassa aivojen etuosaloikkojen aivokuoressa sekä hippokampuksessa (Brincat & Miller 2016). Oppiminen voidaan jakaa eksplisiittiseen ja implisiittiseen oppimiseen.

Eksplisiittisellä oppimisella tarkoitetaan tietoista ja tarkoituksenmukaista ja päämääräsuuntautunutta oppimista ja tiedonhankintaa, kun taas implisiittinen oppiminen tapahtuu tiedottomasti, kuten monet proseduraaliset tiedot ja taidot (Yang & Li 2012). Ihminen oppii uusia asioita ja taitoja eri aistien kautta tulevan informaation perusteella.

Tarkkaavaisuudella tarkoitetaan kykyä valikoida ympäristöstä oleellinen informaatio ja samalla sulkea pois häiriötekijät, jotta saamme käsillä olevan tehtävän tai toiminnon suoritettua. Näin ollen pystymme toimimaan tavoitteellisesti ja selviämään päivittäisistä toiminnoista (Kiyonaga & Egner 2013; Snyder ym. 2018). Tarkkaavaisuus on tärkeässä osassa uuden oppimisessa. Tarkkaavaisuuden avulla voimme keskittyä olennaisiin ärsykkeisiin pitkäjänteisesti, vaikka ympäristössä olisi muita ärsykejä tai häiriötekijöitä, jotta saamme tietyn toiminnan tai tehtävän suoritetuksi (Mueller ym. 2017). Tarkkaavaisuus on myös kyky tehdä useampaan eri asiaa samanaikaisesti ja siirtyä näiden tehtävien välillä joustavasti ilman, että suorituksen tehokkuus kärsii olennaisesti (Arsic ym. 2013; Mueller ym. 2017).

Yksilöiden on sopeuduttava uusiin ja jatkuvasti muuttuviin tilanteisiin selviytyäkseen päivittäisistä toiminnoista. Kykyä sopeutua ja reagoida ympäristön tuottamiin ärsykkeisiin asianmukaisella tavalla kutsutaan **toiminnanohjaukseksi** (Logue & Gould 2014). Toiminnanohjauksella tarkoitetaan kaikkia toimintoja ja prosesseja, joiden avulla yksilö pyrkii suorittamaan jonkin tehtävän tai saavuttamaan tietyn tavoitteen. Toiminnanohjaukseen kuuluvat tavoitteen saavuttamiseen vaadittavat monimutkaiset ongelmanratkaisuprosessit, suoritustavan suunnitteleminen ja toimintatavan valitseminen ja itse toiminnan aloittaminen ja käyttäytymistapojen sääteleminen (McAlister & Schmitter-Edgecombe 2016). Toiminnanohjaukseen kuuluvat myös keskittymiskyvyn ylläpitäminen toiminnan yhteydessä häiriötekijöistä huolimatta ja tämä korostuu etenkin silloin, kun suoritetaan montaa eri tehtävää samanaikaisesti. Toiminnanohjauksen merkitys korostuu etenkin uusissa tilanteissa, joihin ei ole vielä kehittynyt rutiininomaista toimintatapaa (McAlister & Schmitter-Edgecombe 2016).

Kielelliset taidot ja toiminnot mahdollistavat laajan sanavaraston oppimisen äänien ja symbolien kautta ja näiden sanojen yhdistämisen merkityksellisiksi lauseiksi, jotta voimme kommunikoida muiden ihmisten kanssa (Price 2000; Fisher 2017). Kielen avulla voimme muuttaa abstraktit ajatukset puheeksi tai kirjoitettuun muotoon (Price 2000). Kielellisiin toimintoihin kuuluvat puheentuotto, kirjoittaminen ja kirjoitetun tekstin ja puheen ymmärtäminen (Weitzman 2013). Kielellisten toimintojen käyttö vaatii muistin sekä sensoristen havaintojen, että motoristen taitojen yhteistyötä (Price 2000). Muistia tarvitaan,

jotta ymmärrämme, miten sanat äännetään, tavataan ja mitä ne tarkoittavat. Sensorista muistia tarvitaan, kun kuulemme ympäristön ääniä tai näemme kirjoitettua tekstiä tai esineitä. Motorista taitoa tarvitaan, kun kielellisiä taitoja halutaan ilmaista kirjoitetussa muodossa tai piirroksina (Price 2000).

Visuospatiaalisilla toiminnoilla tai hahmottamisella tarkoitetaan yksilön kykyä hahmottaa tilaa suhteessa itseen ja ympäristöön ja arvioida suuntia ja etäisyyksiä sekä kykyä tunnistaa ympäristössä olevia esineitä ja niiden muotoja, yksityiskohtia sekä sijaintia. Lisäksi visuospatiaaliseen hahmottamiseen kuuluu kyky tulkita, miten asiat asettuvat tilaan tai ympäristöön kaksi- ja kolmiulotteisesti (Bruin ym. 2016). Visuospatiaalisiin toimintoihin kuuluu myös visuokonstruktiivinen hahmottaminen. Tällä tarkoitetaan motoriikan yhdistämistä näönvaraiseen tietoon ympäristöstä tai esineestä. Visuokonstruktiivisen hahmottaminen mahdollistaa muun muassa kuvien piirtämisen tai kopioinnin, rakentelun tai jonkin esineen tai asian kokoamisen tai sängyn petaamisen (Mervis ym. 1999). Kun visuokonstruktiivisessa hahmottamisessa on ongelmia, edellä mainittujen toimintojen suorittamisessa on ongelmia (Mervis ym. 1999).

3.2 Kognitiivinen toimintakyky ja ikääntyminen

Ikääntymisen myötä tiedon käsittelyyn osallistuvissa ajattelutoiminnoissa tapahtuu muutoksia. Kognitiivisissa toiminnoissa alkaa tapahtua muutoksia 60 ikävuodesta lähtien (Tripathi & Tiwari 2011). Nämä kognitiiviseen toimintakykyyn liittyvät muutokset ovat selvästi yhteydessä aivoissa tapahtuviin muutoksiin. On kuitenkin mahdollista, että iäkkäällä on aivoissa ikääntymisen merkkejä, vaikka hänen kognitiivinen toimintakykynsä olisi normaali (Jellinger & Attems 2013). Tämä voi johtua siitä, että käytössä on strategioita, joilla mahdollistetaan kognitiivisten kykyjen tehokkaampi käyttö aivoissa tapahtuvista muutoksista huolimatta (Ryan ym. 2019). Kognitiivisen toimintakyvyn heikkeneminen kuuluu normaaliin ikääntymiseen, mutta siinä on kuitenkin suuria yksilöllisiä eroja (Arey & Murphy 2017; Fletcher ym. 2018). Toisilla kognitiiviset toiminnot pysyvät lähes ennallaan korkeaan ikään saakka, kun toisilla kognitiivisissa tapahtuu selviä muutoksia jo aiemmin (Fletcher ym. 2018). Lisäksi on tärkeää erottaa toisistaan normaaliin ikääntymiseen liittyvät muutokset aivoissa ja kognitiivisessa toimintakyvyssä muistisairauksien aiheuttamasta kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemisestä (Fletcher ym. 2018).

Kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemistä selittää aivojen harmaan ja valkean aineen väheneminen (Murman 2015). Harmaalla aineella tarkoitetaan aivojen ja aivokuoren alueita, jotka koostuvat solukeskuksista ja hermosolujen tuojahaarakkeista eli dendriiteistä (Murman 2015). Aivojen valkea aine puolestaan koostuu suurimmaksi osaksi myeliinitupillisista viejähaarakkeista eli aksoneista, jotka yhdistyvät aivojen harmaan aineen solurakenteisiin (Murman 2015). Ikääntyessä hermosolujen eli neuronien määrä pienenee ja niiden toiminnassa tapahtuu muutoksia, joka selittävät kognitiivisen toimintakyvyn laskua (Hinman & Abraham 2007). Hermosolujen rakenteessa tapahtuu myös muutoksia. Hermosolujen tuojahaarakkeiden määrä laskee sekä ne lyhenevät. Lisäksi tuojahaarakkeissa sijaitsevien okasien eli nystyröiden määrä, joissa synapsit sijaitsevat, vähenevät. Viejähaarakkeiden määrä myös pienenee ja osassa viejähaarakkeista myeliinitupit vähenevät (Murman 2015). Hermosolujen määrä laskee eniten dorsolateraaliosassa prefrontaaliosassa aivokuoressa ja hippokampuksessa sekä pikkuaivoissa ja mustatumakkeessa (Murman 2015). Lisäksi synapsien muovautuvuudessa ja määrässä tapahtuu muutoksia, jotka vaikuttavat kognitiiviseen toimintakykyyn (Konar ym. 2016).

Vieläkään ei tunnetta mekanismeja, jotka selittävät nämä aivoissa tapahtuvat muutokset, mutta epäillään, että niiden taustalla on tulehdusreaktio, mitokondrioiden toimintahäiriöitä, amyloidiplakkien muodostuminen ja hermosolujen myeliinitupprien tuhoutuminen (Oliveira ym. 2019). Näitä muutoksia ilmenee aivoissa jo monia vuosia ennen kuin kognitiivisissa toiminnoissa ilmenee heikkenemistä (Dominguez & Barbagallo 2018). Tutkimuksissa on myös havaittu, että nuoremmilla henkilöillä aktivoituu useampia aivoalueita kerrallaan korkeamman tason kognitiivisissa toiminnoissa verrattaessa iäkkäisiin henkilöihin (Bishop ym. 2010). Ikääntymiseen liittyvä normaali kognitiivisen toimintakyvyn heikkeneminen ei haittaa henkilön itsenäistä selviytymistä tai vaikeuta päivittäisistä toiminnoista selviämistä (Kivipelto & Viitanen 2006). Hermoston plastisuuden eli muovautuvuuden sekä karttuneen tietämyksen ja kokemusten ansiosta terveet iäkkäät henkilöt säilyttävät kykynsä oppia uutta ja sopeutua muuttuviin tilanteisiin (Kivipelto & Viitanen 2006).

Iän myötä yleistyvät muistisairaudet voivat kuitenkin laskea iäkkään henkilön kognitiivista toimintakykyä huomattavasti. Nimestään huolimatta muistisairaudet vaikuttavat muistin lisäksi myös muihin kognitiivisiin toimintoihin. Normaalista ikääntymisestä poikkeavat muutokset kognitiivisissa toiminnoissa heikentävät yksilön itsenäistä selviämistä. (Singh-Manoux & Kivimäki 2010). Muistisairauksien ohella myös monet krooniset sairaudet, kuten sydän- ja verisuonitaudit, verenpaine- ja diabetes sekä masennus, ovat kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemisen riskitekijöitä. Lisäksi elintavat, kuten ravitsemus- ja liikuntatottumukset ja

sosiaalisten suhteiden määrä ja laatu ovat yhteydessä kognitiiviseen toimintakykyyn (Ryan ym. 2019). Lisäksi myös geenit ovat tärkeässä asemassa kognitiivisen toimintakyvyn säilymisessä, sillä ne voivat vaikuttaa joko negatiivisesti tai positiivisesti riskitekijöihin, jotka ovat yhteydessä kognitiiviseen toimintakykyyn (Ryan ym. 2019).

Ikääntyminen vaikuttaa kognitiivisen toimintakyvyn eri osa-alueisiin eri tavalla. Kaikki kognitiivisen toimintakyvyn toiminnot vaativat aistien kautta havaitsemista ja tämän informaation prosessointia ja nämä molemmat toiminnot heikkenevät ikääntymisen myötä (Murman 2015). Ikääntyessä lyhytkestoisen muistin kapasiteetti pienenee ja tiedon prosessoinnin ja manipuloinnin nopeus laskevat (Murman 2015). Mieleen palauttaminen säilömuistista hidastuu, mikä puolestaan vaikeuttaa uuden tiedon oppimista (Suutama 2010; Williams & Kemper 2010; Murman 2015). Mieleen palauttaminen kuitenkin helpottuu, jos tarjolla on jokin muistivihje (Murman 2015). Muistityypeistä episodinen eli tapahtumamuisti heikkenee eniten iän myötä (Tripathi & Tiwari 2011). Episodisen muistin heikkeneminen alkaa jo aikuisiällä (Suutama 2010). Etenkin tapahtumien yksityiskohtien muistaminen vaikeutuu ikääntyessä (Murman 2015). Prospektiivinen muisti eli kyky muistaa tehdä jokin tehtävä tulevaisuudessa, kuten ottaa lääkkeitä iltapalan jälkeen, heikkenee myös ikääntyessä. Toimintatapamuistissa ei puolestaan ole havaittu suuria muutoksia ikääntyessä eli opitut taidot, kuten pyörällä ajaminen ja instrumentin soittaminen säilyvät ikääntyessäkin (Murman 2015).

Ikääntymisen myötä myös tarkkaavaisuus ja keskittymiskyky heikkenevät, varsinkin tilanteissa, joissa tarkkaavaisuutta on ylläpidettävä ja samalla sulkea pois tehtävän kannalta epäoleelliset ärsykkeet (valikoiva tarkkaavaisuus) tai keskittyvä moneen asiaan yhtä aikaa (jaettu tarkkaavaisuus) (Murman 2015). Nämä molemmat tekijät hankaloittavat uuden tiedon oppimista ja mieleen painamista (Suutama 2010).

Toiminnanohjaukseen kuuluvat päätöksenteko, ongelmanratkaisutaidot, toiminnan suunnittelu ja toteuttaminen heikkenevät ikääntyessä. Tämä tulee esille toiminnanohjaukselta mittaavissa teisteissä, joissa tehtävät ovat uusia, monimutkaisia tai, joissa otetaan aikaa (Murman 2015). Kielellisissä toiminnoissa ei tapahdu suuria muutoksia ikääntyessä. Sanavarasto, sanojen merkityksen ymmärtäminen ja kuulunymmärtäminen säilyvät varsin hyvänä korkeaan ikään saakka. Kuitenkin kuullun ymmärtäminen heikkenee ympäristöissä, joissa on tavallista enemmän taustamelua, johtuen aistitoimintojen heikkenemisestä (Murman 2015). Lisäksi monitulkintaisen puheen ymmärtäminen, puheen sujuvuus sekä sanojen palauttaminen mieleen heikkenee ikääntyessä (Murman 2015).

Visuospatiaaliset toiminnot heikkenevät myös ikääntymisen seurauksena. Ikääntyminen näkyy eniten visuospatiaalisessa prosessoinnissa sekä visuokonstruktiivisissa toiminnoissa (Murman ym. 2015). Tilan ja välimatkan hahmottaminen on vaikeampaa ikääntyneillä sekä näönvarainen arviointi- ja harkintakyky. Lisäksi kyky kopioida monimutkainen kuvio tai rakennelma heikkenee. Iäkkäiden henkilöiden piirroukset ovat yksinkertaisempia nuorempien henkilöiden piirroksiin verrattuna (Murman ym. 2015). Osa visuospatiaalisista toiminnoista pysyy kuitenkin melko muuttumattomina korkeaan ikään asti. Näitä ovat muun muassa kyky tunnistaa esineitä, elekieltä, muotoja ja tavanomaisia merkkejä (Murman ym. 2015).

3.3 Kognitiivisen toimintakyvyn arviointi

Väestön ikääntyminen ja sen myötä yleistyvät muistisairaudet ovat laaja kansanterveydellinen ongelma. Muistisairauden varhainen diagnosointi on tärkeää, jotta muistisairauden etenemistä voidaan hidastaa ja näin ollen tukea henkilön itsenäistä selviytymistä. Varhainen diagnosointi antaa muistisairautta sairastavalle henkilölle sekä hänen omaisilleen lisää aikaa suunnitella tulevaisuuden järjestelyitä (Shin ym. 2011).

Muistisairauksien seulontaan on kehitetty erilaisia muistitestejä, joista käytetyin testi on MMSE eli Mini-Mental State Examination (Kipps & Hodges 2005). Se kehitettiin alun perin dementian seulontavälineeksi, mutta nykyään sen pääsääntöinen käyttö kohdistuu yleisen kognitiivisen suorituskyvyn mittaamiseen iäkkäillä henkilöillä (Kochhann ym. 2009; Piersma ym. 2018). Lisäksi se sopii hyvin muistisairauden etenemisen seurantaan (Shim ym. 2017). MMSE-testi on erityisesti muistiin ja tiedonkäsittelyn arviointiin tarkoitettu testi. Se mittaa kattavasti kognitiivisen toimintakyvyn eri alueita, kuten orientaatiota aikaan ja paikkaan, mieleen painamista ja palauttamista, tarkkaavaisuutta, laskutaitoa, kielellistä taitoa, hahmotuskykyä sekä kirjoitustaitoa (Cocrell & Folstein 2002; Grossman & Irwin 2016; Piersma ym. 2018).

MMSE-testin suorittamiseen kuluu aikaa vain noin 10 minuuttia, eikä sen tekemiseen tarvita mitään teknistä välineistöä (Piersma ym. 2018). MMSE-testi antaa numeerisen tuloksen tutkittavan vastausten perusteella (Tombaugh & McIntyre 1992). MMSE-testissä on yhteensä 19 lyhyttä kysymystä tai tehtävää ja se on jaettu viiteen osioon, jotka ovat ajan ja paikan orientaatio, mieleen painaminen, tarkkaavaisuus ja laskutaito, muistiin palauttaminen sekä puheen perustoiminnot ja lukeminen, piirtäminen ja kirjoittaminen (Morris ym. 2012). Testin maksimipistemäärä on 30 ja väärät vastaukset vähentävät pisteitä. Pistemäärän ollessa alle 24,

kyseessä on lievä kognitiivinen heikentyminen ja alle 17 pistettä kertoo vakavasta kognitiivisesta heikentymisestä (Tombaugh & McIntyre 1992). MMSE-testi ei kuitenkaan yksin riitä muistisairauden diagnosointiin, vaan sen antama tulos on suuntaa antava (Kochhann ym. 2010; Soubelet & Salthouse 2011). MMSE-testin lisäksi tarvitaan laajempaa kognitiivista toimintakykyä mittaavaa tehtäväsarjaa ja ammattilaisen tekemää kokonaisvaltaista arviota potilaan tutkittavan kognitiivisesta tilasta sekä aivojen kuvantamismenetelmiä (Fountoulakis ym. 2000; Cockrell & Folstein 2002; Kochhann ym. 2010). MMSE-testi on saanut myös kritiikkiä, sillä tietyt demografiset muuttujat, kuten tutkittavan ikä sekä koulutus saattavat vaikuttaa testin tulokseen (Shim ym. 2017).

4 D-VITAMIINI

D-vitamiini on rasvaliukoinen vitamiini sekä myös hormoni, jonka tärkeimpiä tehtäviä on ylläpitää normaalia kalsiumin tasapainoa elimistössä auttamalla kalsiumia imeytymään luustoon. D-vitamiini on siis tärkeässä osassa luuston aineenvaihdunnassa (Straube ym. 2014; Halfon ym. 2015).

D-vitamiini esiintyy kahdessa eri muodossa, joita ovat D₂-vitamiini eli ergokalsiferoli sekä D₃-vitamiini eli kolekalsiferoli (Mitri & Pittas 2014). D₂-vitamiini on kasvisperäinen, minkä vuoksi elimistö ei pysty sitä itse valmistamaan. Ihmisen iholla muodostuu D₃-vitamiinin esiastetta auringon ultraviolettisäteilyn (UVB) vaikutuksesta, jonka elimistö muuttaa lopulta D₃-vitamiiniksi. Lisäksi D-vitamiinia saadaan ravinnosta. Luonnollisia D-vitamiinin lähteitä ovat rasvaiset kalat, kuten lohi sekä sienet (Holick ym. 2011). Lisäksi moniin elintarvikkeisiin on lisätty D-vitamiinia, kuten maitoon, juustoon ja jogurtteihin sekä mehuihin. D-vitamiinia saadaan myös ravintolisistä (Holick ym. 2011). Eläinperäisestä ravinnosta saatu D-vitamiini on aina D₃-vitamiinia, kun taas kasvipärisellä D₂ vitamiinilla täydennetään elintarvikkeita ja sitä käytetään lisäravinteissa (Thacher & Clarke 2011; Bikle 2014; Mitri & Pittas 2014). Iholla muodostettu D-vitamiini kattaa noin 80-90 % ihmisen D-vitamiini tarpeesta ja loput 10-20 % saadaan ravinnosta, etenkin elintarvikkeista, joihin on lisätty D-vitamiinia (Thacher & Clarke 2011; Halfon ym. 2015; Landel ym. 2016).

Viimeaikaisissa tutkimuksissa D-vitamiinilla on havaittu laaja-alaisia terveysvaikutuksia kalsiumin ja luuston aineenvaihdunnan lisäksi. D-vitamiinin puute on yhdistetty moniin eri sairauksiin, kuten osteomalasiaan, riisitautiin, aineenvaihdunnallisiin sairauksiin, mielenterveyden häiriöihin, immuunijärjestelmän häiriöihin, eri syöpäsairauksiin, diabetekseen, astmaan sydän- ja verisuonisairauksiin, MS-tautiin sekä ikään liittyvään kognitiivisen toimintakyvyn alenemiseen (Thacher & Clarke 2011; Spiro & Buttriss 2014; Straube ym. 2014).

4.1 D-vitamiinin aineenvaihdunta

Ihmisen iho alkaa muodostaa D₃-vitamiinia, kun se altistuu auringon ultravioletti B-säteilylle (Mitri & Pittas 2014). Auringon ultravioletti B-säteily muuttaa ihossa esiintyvän 7-

dehydrokolesterolin eli kolesterolin esiasteen D₃-vitamiinin esiasteeksi, jonka elimistö muuttaa lämpöä vaativan prosessin myötä D₃-vitamiiniksi (Mitri & Pittas 2014). Iholla muodostuvaan D₃-vitamiinin määrään vaikuttaa muun muassa kellonaika, maantieteellinen sijainti, vuodenaika, aurinkorasvan käyttö, henkilön ikä sekä ihon pigmentin määrä (Holick 2011). Esimerkiksi pohjoisilla leveyspiireillä lokakuun ja maaliskuun välisenä aikana auringon ultravioletti B-säteily ei ole tarpeeksi voimakasta, jotta iholla muodostuisi riittävästi D₃-vitamiinia (Pilz ym. 2018). Liiallisessa auringon säteilyssä elimistö muuttaa D₃-vitamiiniin ja sen esiasteen inaktiiviseen muotoon, jotta elimistö ei joudu liiallisen D-vitamiinin aiheuttamaan myrkytystilaan (Mitri & Pittas 2014).

Iholla muodostettu tai ravinnosta saatu D-vitamiini kulkeutuu tämän jälkeen verenkierrossa kuljettajaproteiiniin sitoutuneena maksaan, jossa se muuntuu 25-hydroksi-D-vitamiiniksi eli kalsidioliksi (Thacher & Clarke 2011; Halfon ym. 2015). Kalsidioli on verenkierrossa eniten esiintyvä inaktiivinen D-vitamiinin muoto, jonka pitoisuuden perusteella arvioidaan henkilön D-vitamiinitaso (Holick 2011; Thacher & Clarke 2011; Halfon ym. 2015). Kalsidiolin puoliintumisaika elimistössä on kolme viikkoa, jonka vuoksi se sopii parhaiten henkilön D-vitamiinitason testaukseen (Thacher & Clarke 2011).

Kalsidioli kulkeutuu maksasta munuaisiin, jossa se hydrolysoidaan 1- α -hydroksylaasi entsyymin avulla 1,25-dihydroksisi-D-vitamiiniksi eli kalsitrioliksi, mikä on D-vitamiinin ainoa biologisesti aktiivinen muoto (Thacher & Clarke 2011). 1- α -hydroksylaasi entsyymin tuotanto on tarkoin säädelty, jotta elimistön kalsitriolitasot pysyvät tasaisina (Gallagher 2013). Seerumin alhaiset kalsium- ja fosfaattipitoisuudet lisäävät 1- α -hydroksylaasi entsyymin toimintaa (Sung ym. 2012). Kalsitriolia on verenkierrossa noin 1000 kertaa vähemmän kuin kalsidiolia (Chen ym. 2015). Kalsitrioli on pikemminkin prohormoni kuin vitamiini ja sen rakenne muistuttaa muita steroidi hormoneja (Thacher & Clarke 2011).

Kalsitrioli kulkeutuu munuaisista kohde-elinten soluihin, joissa se sitoutuu erityisiin D-vitamiini reseptoreihin, joita kutsutaan VDR-reseptoreiksi (Sung ym. 2012). VDR-reseptorit kuuluvat steroidireseptoreihin ja niitä löytyy yli 38 eri kudostyyppistä, joissa ne kontrolloivat luun aineenvaihduntaan, oksidatiiviseen stressiin, krooniseen sairauksiin ja tulehduksiin liittyvien geenien toimintaa (Landel ym. 2016). Kalsitrioli sitoutuu kohdesolun solulimassa tai tumassa olevaan VDR-reseptoriin, jossa se toimii tiettyjen geenien transkription aktivaattorina. Tähän toimintaan perustuu D-vitamiinin biologiset vasteet elimistössä (Landel ym. 2016). Kalsitrioli lisää kalsiumin imeytymistä suolistossa, jos verenkierron kalsium pitoisuus on liian

alhainen. Kalsitrioli ja parathormoni eli lisäkilpirauhashormoni lisäävät kalsiumin takaisin imeytymistä munuaisten tiehyeistä ja luustosta verenkiertoon, jos kalsiumin imeytyminen suolistosta ei ole riittävää (Christakos ym. 2013). Lisäksi kalsitrioli osallistuu luusolujen eli osteoblastien ja osteoklastien toimintaan (Thacher & Clarke 2011). Viimeaikaisista tutkimuksista on myös saatu viitteitä, että kalsitriolilla on myös muita biologisia vaikutuksia (Gallagher 2013).

4.2 D-vitamiini ja ikääntyminen

D-vitamiinin puute on kansainvälinen terveysongelma ja varsinkin monet iäkkäät henkilöt kärsivät eriasteisista D-vitamiinin puutostiloista (Eriksen & Glerup 2002; Pilz ym. 2018). Henkilön D-vitamiinitaso arvioidaan verenkierrossa olevan D-vitamiinin inaktiivisen muodon, kalsidiolin, perusteella (Hosseini-nehzad & Holick 2013). D-vitamiinin puutetilassa myös parathormonin ja kalsitriolin pitoisuudet voivat olla koholla (Eriksen & Glerup 2002). D-vitamiinin puutos voi johtaa hypokalsemiaan eli tilaan, jossa veren kalsiumpitoisuus laskee. Tällöin parathormonin pitoisuus nousee, joka nostaa D-vitamiinin aktiivisen muodon eli kalsitriolin tuotantoa. Tämä johtaa siihen, että elimistö alkaa ottamaan kalsiumia luustosta korjatakseen seerumin alhaisen kalsiumtason, mikä johtaa luuston haurastumiseen ja lopulta osteomalasiaan ja osteoporoosiin (Passeri ym. 2008). Arviolta 5- 85 % iäkkäistä henkilöistä kärsii D-vitamiinin puutoksesta ja etenkin laitoshoidossa olevilla iäkkäillä naisilla D-vitamiinin puutoksen todennäköisyys on korkea (Eriksen & Glerup 2002). D-vitamiinin puutos on varsin yleistä pohjoisilla leveyspiireillä, joissa talvi on pitkä eikä aurinko riitä turvaamaan riittävää D-vitamiinin saantia ympäri vuoden (Pilz ym. 2018).

Veren D-vitamiini pitoisuuksien viitearvot perustuvat niihin määriin, joilla luiden hyvinvointi voidaan turvata. Yleisesti hyväksytty raja D-vitamiinin puutokselle on, kun kalsidiolin pitoisuus veressä on alle 50 nmol/l (Spiro & Buttriss 2014). Kalsidiolin pitoisuuden ollessa 25-30 nmol/l kyse on vakavasta D-vitamiinin puutostilasta, jolloin henkilöllä on suuri riski sairastua osteomalasiaan eli luun pehmenemistautiin (Spiro & Buttriss 2014). Optimaalisena kalsidiolin pitoisuutena pidetään 50-75nmol/l. Tällä kalsidiolin pitoisuudella voidaan varmistaa lihasten, luiden ja kalsiumin normaali metabolia (Spiro & Buttriss 2014). D-vitamiinin puutos ilmenee usein kipuna, voimattomuutena sekä lihaksien heikkoutena ja näitä oireita ei osata välttämättä yhdistää D-vitamiinin puutokseen (Eriksen & Glerup 2002). D-vitamiinin

puutostilassa suositellaan, että henkilö käyttää 20-25 mikrogrammaa D-vitamiinia ja lisäksi yhden gramman vahvuista kalsiumlisää päivittäin, jotta D-vitamiinitasot saadaan optimaaliseen tasoon. Todella vakavissa tapauksissa hoitona voidaan antaa jopa 7500 mikrogrammaa D-vitamiinia kuuden kuukauden tai vuoden välein (Hossein-nezhad & Holick 2013). Jos henkilölle on kehittynyt jo osteomalasia ja lihasoireita D-vitamiininpuutoksen seurauksena, kestää kuukausia ennen kuin D-vitamiinihoito tehoaa (Eriksen & Glerup 2002).

Liian suuret määrät D-vitamiinia voivat johtaa D-vitamiinimyrkytykseen. Siihen liittyvät veren runsas kalsium- ja fosfaattipitoisuus eli hyperkalsemia ja hyperfosfatemia sekä hyperkalsiuria eli kalsiumin runsas erityys virtsaan (Hossein-nezhad & Holick 2013). Nämä voivat johtaa pitkällä aikavälillä verisuonten ja pehmytkudosten kalkkeutumiseen sekä virtsakiviin sekä luun mineraalimassan heikkenemiseen (Lanske & Razzaque 2007; Hossein-nezhad & Holick 2013). D-vitamiinimyrkytys on mahdollinen, kun päivittäinen D-vitamiinin saanti on yli 500 mikrogrammaa pitemmällä aikavälillä tai seerumin kalsidiolipitoisuus nousee yli 200 nanogrammaan millilitrassa (Gallagher 2013). D-vitamiinin päivittäisenä turvallisen saannin ylärajana pidetään 100 mikrogrammaa (Gallagher 2013).

Ikääntyessä elimistössä tapahtuu monia muutoksia, joiden vuoksi elimistön kyky valmistaa D-vitamiinia heikkenee. Ikääntyessä myös tietyt elintavat saattavat muuttua, mikä puolestaan selittää D-vitamiinin vähäistä saantia. Iäkkään henkilön ruokavalio saattaa olla yksipuolinen tai ravinnon määrä vähäinen, jolloin D-vitamiinin saanti ruoasta vähenee. Varsinkin maitotuotteiden välttäminen lisää riskiä D-vitamiinin puutokselle (MacLaughlin & Holick 1985). Iäkkään henkilön fyysinen toimintakyky saattaa olla heikentynyt, jonka vuoksi ulkona liikkuminen vähenee ja pukeutuminen lisääntyy, joka puolestaan johtaa vähäisempään D-vitamiinin muodostumiseen auringon ultraviolettisäteilyn vaikutuksesta (MacLaughlin & Holick 1985; Hossein-nezhad & Holick 2013). Tämän vuoksi iäkkäät henkilöt, etenkin paljon sisätiloissa oleskelevat laitosasukkaat, ovat alttiita D-vitamiinin puutokselle (Lehtonen 2001). Näiden tekijöiden vuoksi D-vitamiiniravintolisiä suositellaan iäkkäille (Lanske & Razzaque 2007).

Ihon kyky muodostaa D-vitamiinia laskee ikääntymisen myötä (Gallagher 2013). Iäkkään henkilön orvaskeden eli ihon ulomman kerroksen 7-dehydrokolesterolin pitoisuus on pienempi nuorempiin henkilöiden verrattuna eikä se reagoi auringon ultravioletti B-säteilyyn niin tehokkaasti, mikä johtaa jopa 75 % pienempään D₃-vitamiinin esiasteen tuotantoon (Eriksen & Glerup 2002; MacLaughlin & Holick 1985; Gallagher 2013). Lisäksi ihon ohentuminen ja sen

rakenteessa tapahtuvat muutokset heikentävät D₃-vitamiinin esiasteen muodostumista iholla (Cesari ym. 2011). Tähän vaikuttavat myös vuorokauden aika, maantieteellinen sijainti, vuodenaika sekä ihon pigmentti (Hossein-nezhad & Holick 2013). Myös aurinkorasvan käyttö, jonka suojakerroin on 30, vähentää iholla tapahtuvaa D-vitamiinin synteesiä 95-99 % (Hossein-nezhad & Holick 2013).

Iäkkäiden lihaksissa on myös vähemmän D-vitamiini reseptoreja, mikä vaikuttaa verenkierrossa olevaan kalsidiolipitoisuuksiin (Hill ym. 2013). Ikääntyessä munuaisissa esiintyvän 1- α -hydroksylaasi entsyymin kyky muuttaa kalsidiolia kalsitrioliksi heikkenee, jonka myötä seerumin kalsitriolipitoisuudet ovat iäkkäillä pienemmät verrattuna nuorempiin henkilöihin (Gallagher 2013). Lisäksi krooninen munuaissairaus häiritsee 1- α -hydroksylaasi entsyymin toimintaa (Patel & Singh 2009).

5 D-VITAMIINI JA KOGNITIIVINEN TOIMINTAKYKY

D-vitamiinireseptoreita ja entsyymiä, joka muuttaa kalsidiolin kalsitrioliksi, esiintyy monissa eri aivojen osissa, kuten aivokuoressa ja hippokampuksessa, jotka ovat tärkeitä kognitiivisen toimintakyvyn kannalta (Garcion ym. 2002; Granic ym. 2015). Ensimmäinen aiheeseen liittyvä tutkimus tehtiin vuonna 1992, jossa tutkijat huomasivat, että Alzheimerin potilaiden hippokampuksessa oli vähemmän VDR-reseptoreita kuin terveillä verrokeilla (Landel ym. 2016). Lisäksi geenitutkimuksissa on saatu selville, että VDR-reseptoreissa tapahtuva polymorfia on yhteydessä Alzheimerin tautiin ja kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemiseen. Ensimmäisessä, vuonna 2007 julkaistussa aiheeseen liittyvässä tutkimuksessa, havaittiin VDR-reseptorien polymorfian lisäävän riskiä sairastua Alzheimerin tautiin 2.3-kertaiseksi (Landel ym. 2016). Tutkimukset ovat lisäksi osoittaneet, että alhaiset seerumin D-vitamiinipitoisuudet lisäävät riskiä sairastua muistisairauksiin, kuten Alzheimerin tautiin (Miller ym. 2015). Alzheimerin tautia sairastavien henkilöiden seerumin kalsidiolipitoisuus on alhaisempi verrattuna terveisiin verrokkeihin (Landel ym. 2016).

Llewellyn ym. (2010) selvittivät seurantatutkimuksessaan seerumin kalsidiolipitoisuuden yhteyttä yli 65-vuotiaiden kognitiivisen toimintakyvyn muutoksiin ja huomasivat, että tutkittavien vakava D-vitamiinin puutos oli yhteydessä alhaisimpiin MMSE-tuloksiin. Tulos oli tilastollisesti merkitsevä ja lisäksi he huomasivat, että vakavasta D-vitamiinin puutoksesta kärsivien tutkittavien MMSE-testipisteet pienenevät vuoden aikana 0.3 pistettä enemmän kuin heidän, joiden seerumin kalsidiolipitoisuus oli normaali (Llewellyn ym. 2010). Samansuuntaisia tuloksia Llewellyn ym. (2011) saivat myös poikkileikkaustutkimuksessaan, jossa vakavasta D-vitamiinipuutoksesta (<25 nmol/l) kärsivillä yli 65-vuotiailla tutkittavilla oli nelinkertainen riski heikentyneeseen kognitioon. Tulos oli tilastollisesti merkitsevä, vaikka malli vakioitiin useilla taustamuuttujilla (Llewellyn ym. 2011). Alhainen seerumin D-vitamiini oli yhteydessä heikompaan kognitiivisen toimintakykyyn ja lisäksi se lisäsi riskiä kognitiivisen toimintakyvyn laskuun myös Slinin ym. (2012) ja Wilsonin ym. (2014) seurantatutkimuksissa. Peterson ym. (2012) ja Chei ym. (2014) myös havaitsivat tutkimuksissaan, että varhaista muistisairautta sairastavien tutkittavien seerumin D-vitamiini pitoisuus oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuin terveiden verrokkien. Miller ym. (2015) huomasivat tutkimuksessaan, että lähtötilanteen alhainen D-vitamiinitaso oli tilastollisesti merkitsevässä yhteydessä alhaisempiin pistemääriin visuospatiaalisia kykyjä, semanttista muistia sekä toiminnanohjausta mittaavissa kognitiivisen testin osioissa. Alhainen lähtötason D-

vitamiinitaso ei kuitenkaan ollut yhteydessä episodiseen muistiin. Seurannan aikana tutkittavien, joiden lähtötason seerumin D-vitamiinitaso oli alhainen, pistemäärät episodisen muistin ja toiminnanohjauksen osalta laskivat kuitenkin enemmän kuin heillä, joiden seerumin D-vitamiinitaso oli riittävä. Semanttista muistia sekä visuospatiaalisia kykyjä mittaavien testiosioiden pistemäärissä ei sen sijaan ollut tilastollisesti merkitsevää eroa alhaisen ja riittävän D-vitamiinitason omaavien välillä (Miller ym. 2015). Myös Karakis ym. (2016) havaitsivat tutkimuksessaan, että alhainen D-vitamiinitaso oli yhteydessä heikompaan toiminnanohjaukseen, visuospatiaaliaalisiin toimintoihin sekä prosessointinopeuteen. Alhaisen D-vitamiinitason ja yhteyttä dementiaan tai Alzheimerin taudin välillä ei kuitenkaan pystytty osoittamaan (Karakis ym. 2016). Alhainen seerumin D-vitamiinipitoisuus oli yhteydessä toiminnanohjaukseen, prosessointinopeuteen sekä tarkkaavaisuuteen, mutta ei muistitoimintoihin Buellin ym. (2009) poikkileikkaustutkimuksessa. Bartalin ym. (2016) seurantatutkimuksessa iäkkäiden naisten, joiden lähtötason seerumin D-vitamiinitaso oli alhainen, kognitiivinen toimintakyky laski 9 vuoden seuranta-aikana verrattuna ryhmään, jossa D-vitamiinitaso oli normaali. Ryhmiä seurattiin vielä 6 vuotta tämän jälkeen, mutta tällä ajanjaksolla ryhmien välillä ei ollut enää tilastollisesti merkitsevää eroa kognitiivisen toimintakyvyn muutoksissa (Bartali ym. 2016).

Tutkimuksissa on kuitenkin saatu myös ristiriitaisia tuloksia, esimerkiksi Laughlinin ym. (2017) tutkimuksessa huomattiin, että jo kohtalainen D-vitamiinin puute oli yhteydessä heikompiin suorituksiin kognitiivista toimintakykyä mittaavissa testeissä, mutta alkumittauksissa havaittu D-vitamiinin puutos ei kuitenkaan ollut yhteydessä kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemiseen 12 vuotta kestäneen seuranta-ajan aikana (Laughlin ym. 2017). Schneider ym. (2018) seurantatutkimuksessa lähtötason seerumin D-vitamiinipitoisuus ei myöskään ollut yhteydessä kognitiivisen toimintakyvyn laskuun 20 vuoden aikana. Tähän mahdollisesti vaikuttaa se, että tutkittavat olivat muihin tutkimuksiin verrattuna nuorempia tutkimuksen alkaessa. Tutkimuksen otoskoko oli kuitenkin varsin suuri, sillä tutkittavia oli yli 13 000 (Schneider ym. 2018). Nämä tulokset tukevat Schneiderin ym. (2014) aiemmin tekemää seurantatutkimusta, jossa alhainen lähtötason seerumin D-vitamiinipitoisuus ei ollut yhteydessä alhaisimpiin pistemääriin kognitiivista toimintakykyä mittaavissa testeissä lähtötilanteessa. Alhainen D-vitamiinitaso ei myöskään lisännyt dementiaan riskiä noin 16 vuotta kestäneen seuranta-ajan aikana (Schneider ym. 2014). Carvalhon ym. 2019 tutkimuksessa lähtötason D-vitamiinitaso ei ennustanut kognitiivisten toimintojen nopeampaa heikentymistä 18 kuukautta kestäneen seurannan aikana. Myöskään Granicin ym. (2015) kolme vuotta kestäneessä

seurantatutkimuksessa alhainen D-vitamiinitaso ei ollut yhteydessä kognitiivisen toimintakyvyn nopeampaan heikkenemiseen. Alkumittauksissa havaittiin, että alhainen D-vitamiinitaso oli yhteydessä lievään kognitiiviseen heikentymiseen ja huonompiin tuloksiin tarkkaavaisuutta ja prosessointinopeutta mittaavissa testeissä, mikä tukee Buellin ym. (2009) tutkimusta.

Matala seerumin D-vitamiinipitoisuus on tavallista tutkittavilla, joilla on jo heikentynyt fyysinen ja kognitiivinen toimintakyky, huonompi ravitsemustaso ja liikkumiskyky. Nämä tekijät ovat yhteydessä nopeampaan kognitiivisen toimintakyvyn heikentymiseen (Slinin ym. 2012). D-vitamiinin puutoksen on havaittu olevan yleisintä vanhimmilla ikäryhmillä, naisilla sekä tummaihoisilla (Llwellyn ym. 2010; Miller ym. 2015; Laughlin ym. 2017; Schneider ym. 2018).

Aihe vaatii lisää tutkimusta, sillä tutkimusten tulokset ovat osin ristiriitaisia D-vitamiinin ja kognitiivisen toimintakyvyn osalta (Garcion ym. 2002;). D-vitamiinin hermostoa suojaavista vaikutuksista muistisairauksia vastaan on saatu positiivista näyttöä In vitro -menetelmillä ja eläinkokeissa, mutta samaa ei olla vielä pystytty osoittamaan ihmisillä (Dickens ym. 2011). Tutkimuksissa on käytetty erilaisia menetelmiä seerumien kalsidiolipitoisuuksien määrittämiseen. Lisäksi kalsidiolipitoisuuksien raja-arvot, joilla D-vitamiinin puutos määritelty, ovat myös eronneet toisistaan. Tämä tekee tutkimustulosten vertailusta hankalaa (Dickens ym. 2011).

6 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Tämän tutkielman tarkoituksena on selvittää, onko seerumin D-vitamiinipitoisuus yhteydessä lonkkamurtumasta toipuvien iäkkäiden naisten kognitiiviseen toimintakykyyn.

Tutkimuskysymyksenä on:

Onko seerumin D-vitamiinipitoisuus yhteydessä lonkkamurtumasta toipuvien iäkkäiden naisten MMSE-pistemääriin?

7 TUTKIMUSAINEISTO JA TUTKIMUSMENETELMÄT

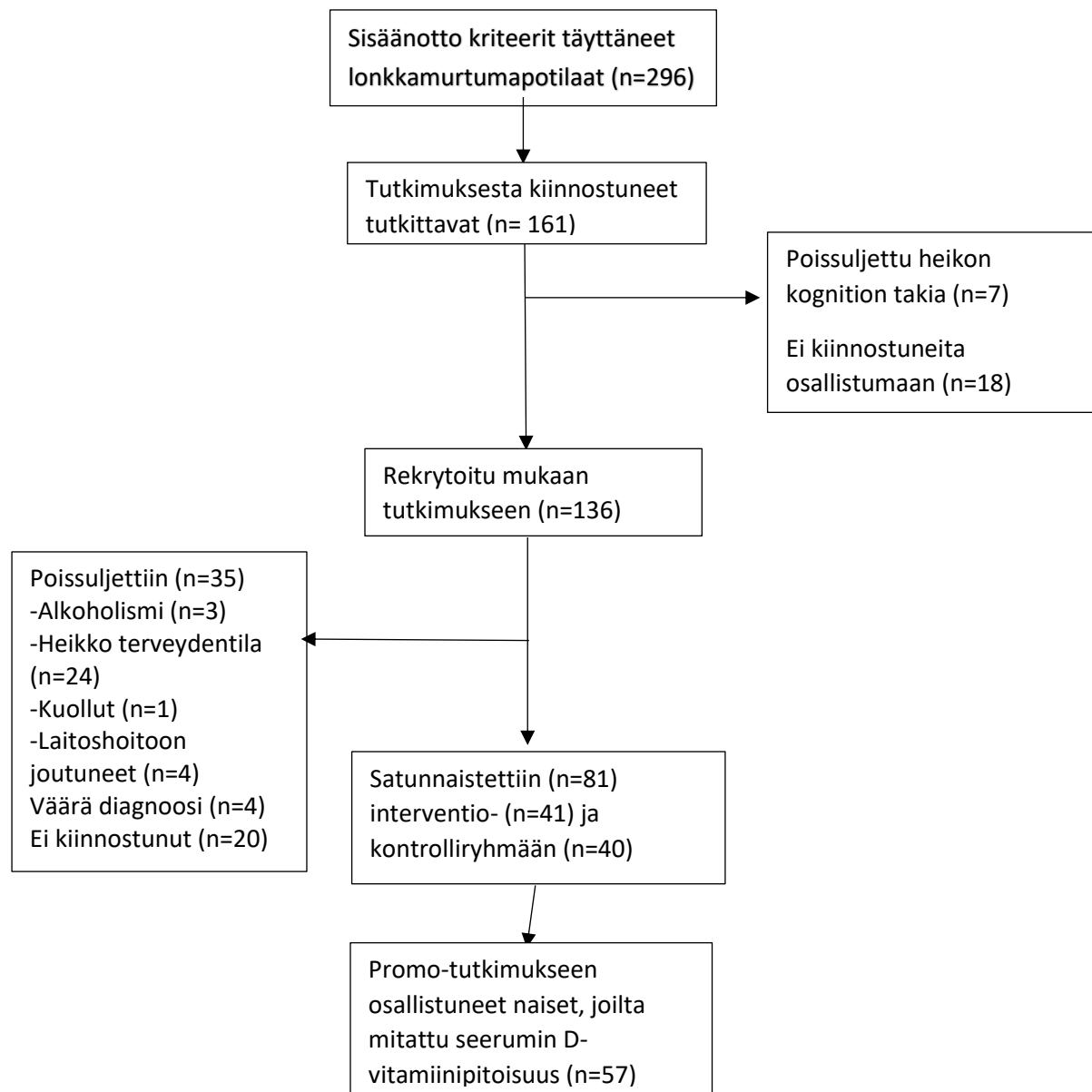
Tutkielman aineistona toimii ”Promoting mobility after hip fracture (ProMo) tutkimushankkeen alkumittausaineisto. Promo-tutkimus oli satunnaistettu kontrolloitu tutkimus, jossa selvitettiin vuoden kestävän, tehostetun ja yksilöllisesti suunnitellun kotikuntoutuksen vaikutusta yli 60-vuotiaiden lonkkamurtumapotilaiden liikkumis- ja toimintakykyyn. Interventio tapahtui potilaiden kotona ja se aloitettiin noin 6 viikkoa sairaalasta kotiutumisen jälkeen. Tutkimus toteutettiin Gerontologian tutkimuskeskuksen ja Keski-Suomen keskussairaalan yhteistyönä.

Kyseessä on poikkileikkaustutkimus eli tässä tutkimuksessa analysoitiin alkumittauksessa mitatun seerumin D-vitamiinipitoisuutta alkumittauksessa mitattuun MMSE-testin pistemäärään. Malli vakioitiin rasvaprosentilla ja iällä sekä vuodenajalla, jolloin alkumittaukset tehtiin. Nämä valittiin mukaan teorian tiedon perusteella.

7.1 Tutkittavat ja tutkimusasetelmat

ProMo-tutkimukseen rekrytoitiin vuosien 2008 ja 2010 välisenä aikana yli 60-vuotiaita miehiä ja naisia, joille oli suoritettu lonkkaleikkaus ison sarvennoisen tai reisiluun kaulan murtuman seurauksena. Potilaat asuivat itsenäisesti Jyväskylässä tai yhdeksässä naapurikunnassa. Tutkimuksen sisäänottokriteerit täyttäviä lonkkamurtumapotilaita löytyi 296 ja he saivat tiedotteen ProMo-tutkimushankkeesta. Näistä lonkkamurtumapotilaista 161 olivat kiinnostuneita tutkimukseen osallistumisesta ja heillä oli mahdollisuus tavata tutkija ProMo-tutkimushankkeesta terveyskeskuksessa. Tutkijan tapaamiseen jälkeen näistä potilaista 132 rekrytoitiin mukaan ProMo-tutkimukseen. Tutkimuksesta suljettiin pois ne henkilöt, jotka asuivat hoitolaitoksissa tai olivat vuodepotilaita lonkkamurtuman sattuessa. Lisäksi poissulkukriteereinä olivat vakava muistisairaus (Mini Mental State Examination < 18), vakava sydän- ja verisuonisairaus tai hengityselimistönsairaus tai muu etenevä sairaus, alkoholismi, alaraaja- tai neliraajahalvaus sekä vaikea masennus (Beck Depression Inventory < 29). Lopulta tutkimukseen valikoitui 81 potilasta, joista 63 olivat naisia ja 18 miehiä. Tutkittavien keski-ikä oli 79 vuotta ja heidän lonkkamurtuma tapaturmasta oli kulunut keskimäärin 70 päivää. Tutkittaville suoritettiin alkumittaukset mahdollisimman nopeasti sairaalasta kotiutumisen jälkeen. Seurantamittaukset suoritettiin 3, 6 ja 12-kuukauden kuluttua alkumittauksista. Tässä

tutkielmassa tutkimusaineistona toimii Promo-tutkimukseen rekrytoidut naiset, joilta on mitattu seerumin D-vitamiini alkumittauksessa. Miespuoliset tutkittavat poissuljettiin tämän tutkimuksen analyyseista heidän vähäisen osallistujamääränsä takia. Tutkittavien rekrytointi Promo-tutkimukseen on esitetty kuvassa 1.



KUVA 1. Tutkimuksen kulkukaavio.

7.2 Tutkimuksen eettisyys

Keski-Suomen sairaanhoitopiirin eettinen toimikunta hyväksyi tutkimushankkeen joulukuussa 2017. Kaikki tutkimukseen osallistuvat saivat kirjallisen tiedotteen tutkimukseen liittyvistä

asioista. Jokainen tutkittava antoi kirjallisen suostumuksen ennen tutkimuksen alkua. Jokaisella tutkittavalla oli mahdollisuus keskustella tutkijan kanssa tutkimuksesta ennen kirjallisen suostumuksen antamista. Lisäksi jokaiselta tutkittavalta pyydettiin käyttää heidän potilastietojansa tutkimukseen.

7.3 Mittausmenetelmät

Tutkittavien taustatiedot kerättiin tutkimuslaboratoriossa. Tutkittavien kroonisten sairauksien lukumäärä ja hemoglobiiniarvo selvitettiin lääkärin ja sairaanhoitajan toimesta käyttäen apuna kyselylomaketta, paikallisesta sairaalasta tai terveyskeskuksesta saatuja potilastietoja ja lääkereseptejä. Tutkittavien pituus ja paino mitattiin käyttäen tavanomaisia mittausmenetelmiä. Kehon rasvaprocentti mitattiin bioimpedanssi-laitteella. Kehon painoindeksi (BMI) selvitettiin laskukaavalla ($\text{paino, kg/pituus, m}^2$). Tutkittavien koettu terveys selvitettiin kysymyksellä ”Kuinka kuvailisit omaa terveydentilaasi?” Vastausvaihtoehtoja oli neljä: erittäin hyvä, hyvä, huono ja erittäin huono.

Tutkittavien koulutustaso selvitettiin kysymällä heiltä ”Mitä kouluja tai kursseja olette käyneet?” Vastausvaihtoehtoja oli yhdeksän, jotka olivat 1: vähemmän kuin kansakoulu, 2: kansakoulu tai vastaava, 3: kansakoulu tai vastaava sekä vähintään yhden vuoden ammattikoulutus, 4: keskikoulu tai kansankorkeakoulu, 5: keskikoulu tai kansankorkeakoulu sekä vähintään yhden vuoden ammattikoulutus (lukio), 6: ylioppilastutkinto, 7: ylioppilastutkinto sekä vähintään yhden vuoden ammattikoulutus (korkeakouluopinnot), 8: korkeakoulu tai yliopistotutkinto, 9: jokin muu.

Päämuuttajat: Tutkittavien kognitiivisen toimintakyvyn arviointiin käytettiin Mini-Mental State Examination (MMSE) -testiä. MMSE-testi on laajalti käytetty ja nopeasti suoritettava lyhyt testistö, jolla mitataan henkilön älyllisten toimintojen eri osa-alueita. MMSE-testiä voidaan käyttää seulontatestinä tai kognitiivisten toimintojen muutosten mittaamiseen pitkällä aikavälillä. Testin suorittamiseen kuluu aikaa noin 10 minuuttia. MMSE-testi sisältää 19 kysymystä, maksimipistemäärä on 30 ja väärät vastaukset vähentävät pistemäärää. MMSE-testin raja-arvona pidetään pistemäärää 24, mikä kertoo poikkeavasta tuloksesta. Pistemäärä 23-18 kertoo lievästä muistisairaudesta, 17 tai vähemmän vakavasta muistisairaudesta (Tombaugh & McIntyre 1992).

Tutkittavien seerumin D-vitamiini- ja parathormonipitoisuudet analysoitiin laskimoverinäytteistä, jotka otettiin tutkittavilta ProMo-tutkimuksen alkumittausten yhteydessä. Terveystenhoitaja suoritti verinäytteiden oton aamulla. Verinäytteistä erotettiin seerumi ja sitä säilytettiin -70 °C:ssa. Seerumin D-vitamiinipitoisuuden analysointi tapahtui myöhemmin Keski-Suomen keskussairaalaan laboratoriossa elektrokemiluminesenssi menetelmällä. Tämä toimenpide suoritettiin Modular Analytics E170-laitteella. D-vitamiinipitoisuus seerumissa ilmoitetaan tässä tutkimuksessa nanogrammina per litra (ng/l). Ristiintaulukointia varten tutkittavat jaettiin kahteen eri D-vitamiiniryhmään. Toisen ryhmän muodostivat tutkittavat, joiden seerumin D-vitamiinipitoisuus oli alle 50 nmol/l ja toisen tutkittavat, joiden vastaava arvo oli 50 nmol/l tai enemmän. D-vitamiinin puutoksen raja-arvona pidetään alle 50 nmol/l, johon tämä ryhmäjako perustuu (Spiro & Butriss 2014).

Parathormonipitoisuuden määrittäminen tapahtui immunokemiluminometria-menetelmällä Modular Analytics E170 -laitteella. Parathormonipitoisuus on ilmoitettu tässä tutkimuksessa nanogrammina litraa kohden (ng/l).

Alkumittausten ajankohta on luokiteltu neljään luokkaan vuodenajan mukaan: kevät (maaliskuu-toukokuu), kesä (kesä-elokuu), syksy (syys-lokakuu) ja talvi (marras-helmikuu). Ajankohdalla on merkitystä D-vitamiinin kannalta, sillä talvikuukausina D-vitamiinin riittävä saanti pohjoisella pallonpuoliskolla on haastavaa, sillä talvella auringonvalo ei riitä muodostamaan D-vitamiinia iholla tarpeeksi vaan se on saatava ruokavaliosta ja lisäravinteista (Pilz ym. 2018).

7.4 Tutkimusaineiston analyysi

Tutkimusaineiston analyysi suoritettiin SPSS 26.0 ohjelmalla ja tilastollisten testien merkitsevyystasoksi asetettiin $p < 0.05$. Tutkittavien taustamuuttujia tarkasteltiin laskemalla kuvailevia tunnuslukuja, kuten keskiarvoja (ka), frekvenssejä (fr) sekä keskihajontoja (kh). Muuttujien normaalijakautuneisuutta tarkasteltiin Shapiro-Wilk'n testillä.

Luokitteluasteikollisten muuttujien eroja ryhmien välillä tarkasteltiin ristiintaulukoinnilla ja normaalisti jakautuneita jatkuvia muuttujia kahden riippumattoman otoksen t-testillä.

Ristiintaulukoinnin avulla tarkasteltiin, onko MMSE-pisteiden jakautuminen erilaista kahdessa eri D-vitamiiniryhmässä.

Lineaarisen regressioanalyysin avulla selvitettiin tutkittavien seerumin D-vitamiinipitoisuuden yhteyttä heidän MMSE-pistemääriinsä. Malli vakioitiin iällä, rasvaprosentilla ja vuodenaikalla (malli 2).

8 TULOKSET

8.1 Tutkittavien taustatiedot

Tutkittavat olivat keski-ikältään noin 79-vuotiaita ja 63 prosenttia (n=35) arvioi terveydentilansa hyväksi tai erittäin hyväksi. Tutkittavista noin 24 prosentilla (n=13) oli heikentynyt kognitiivinen toimintakyky (MMSE-pistemäärä ≤ 24). Tutkittavista 40 prosentilla (n=23) oli alhainen seerumin D-vitamiinipitoisuus, kun raja-arvona pidetään 50 nmol/l. Tutkittavilta ei löytynyt eroja taustatekijöiden suhteen, kun heidät jaettiin kahteen eri ryhmään seerumin D-vitamiinin perusteella.

TAULUKKO 1. Tutkittavien perustiedot (ka+ kh, %)

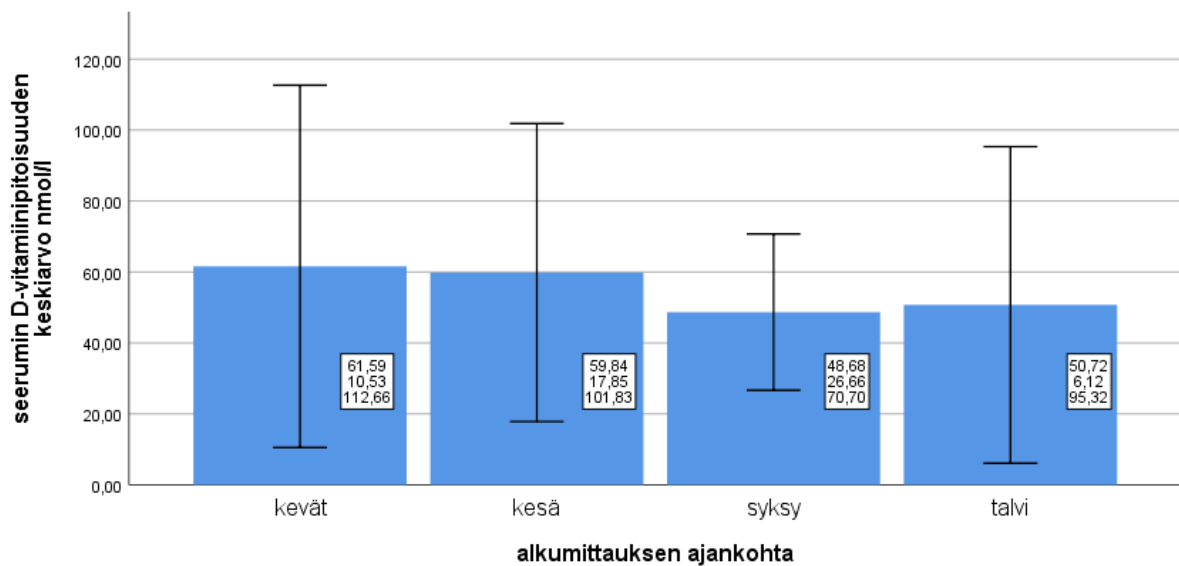
	kaikki n=57	S-D-vitamiini < 50.0 nmol/l n= 23	S-D-vitamiini ≥ 50 nmol/l n= 34	p-arvo
Ikä	78.9 \pm 7.4	80.5 \pm 7.9	77.7 \pm 6.9	.164 ^b
Pituus	157.7 \pm 7	157.4 \pm 8.5	158.0 \pm 5.8	.733 ^b
Paino (kg)	63.4 \pm 9.9	64.0 \pm 11.0	63.0 \pm 9.2	.711 ^b
BMI (kg/m ²)	25.6 \pm 3.8	26.2 \pm 4.2	25.2 \pm 3.5	.368 ^b
Rasvaprosentti	32.9 \pm 5.5	32.6 \pm 5.2	33.0 \pm 5.7	.790 ^b
MMSE-pisteet	26.0 \pm 3.0	26.9 \pm 3.2	26.1 \pm 2.9	.811 ^b
≤ 24 pistettä	13 (23.5)	6 (27.3)	7 (21.2)	.604 ^b
Koulutus				.771 ^a
Kansakoulu tai vastaava	35 (43.9)	11 (50)	14 (42.4)	
Keskikoulu tai kansankorkeakoulu	4 (7)	1 (4.5)	3 (9.1)	
Ylioppilas tai sitä korkeampi koulutus	7 (13)	3 (13.6)	4 (12.1)	

Koettu terveys				.495 ^a
Hyvä tai erittäin hyvä	35 (62.5)	13 (59.1)	22 (64.7)	
Huono tai erittäin huono	21 (37.5)	9 (40.9)	12 (35.3)	
S-D-vitamiini (nmol/l)	55.8 ± 22.1	35.4 ± 10.4	69.9 ± 16.4	<.001 ^b
≤ 50 nmol/l	23 (40.4)			
S-PTH (ng/l)	50.2 ± 22.7	56.5 ± 24.9	46.0 ± 20.5	.086 ^b
Alkumittaus ajankohta				.227 ^a
kevät	19 (33)	5 (22.0)	14 (41.0)	
kesä	11 (19)	4 (17.0)	7 (21.0)	
syksy	9 (16)	6 (26.0)	3 (9.0)	
talvi	18 (32)	8 (35.0)	10 (29.0)	
Hb (g/l)	127.5 ± 13.0	129.5 ± 13.4	126.3 ± 12.7	.378 ^b
Alin Hb (g/l)	97.2 ± 11.8	97.4 ± 12.0	97.1 ± 11.9	.274 ^b

^a ristiintaulukointi ja χ^2 -testi

^b kahden riippumattoman otoksen t-testi

Tutkittavien seerumin D-vitamiinipitoisuudet vaihtelivat vuodenaikojen mukaan. Tutkittavilla, joilta verinäytteet otettiin keväällä ja kesällä, oli korkein seerumin D-vitamiinipitoisuus (ka ± kh 62 ± 26 ja 60 ± 21). Vastaavasti niillä tutkittaville, joilta verinäytteet oli kerätty syksyllä, oli matalimmat seerumin D-vitamiini arvot (ka ± kh 49 ± 11). Nämä erot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä. (KUVA 1.)



KUVA 2. Seerumin D-vitamiinipitoisuuden vaihtelu luokiteltuna vuodenaikojen mukaan.

8.2 Seerumin D-vitamiinipitoisuuden yhteys MMSE-pistemääriin

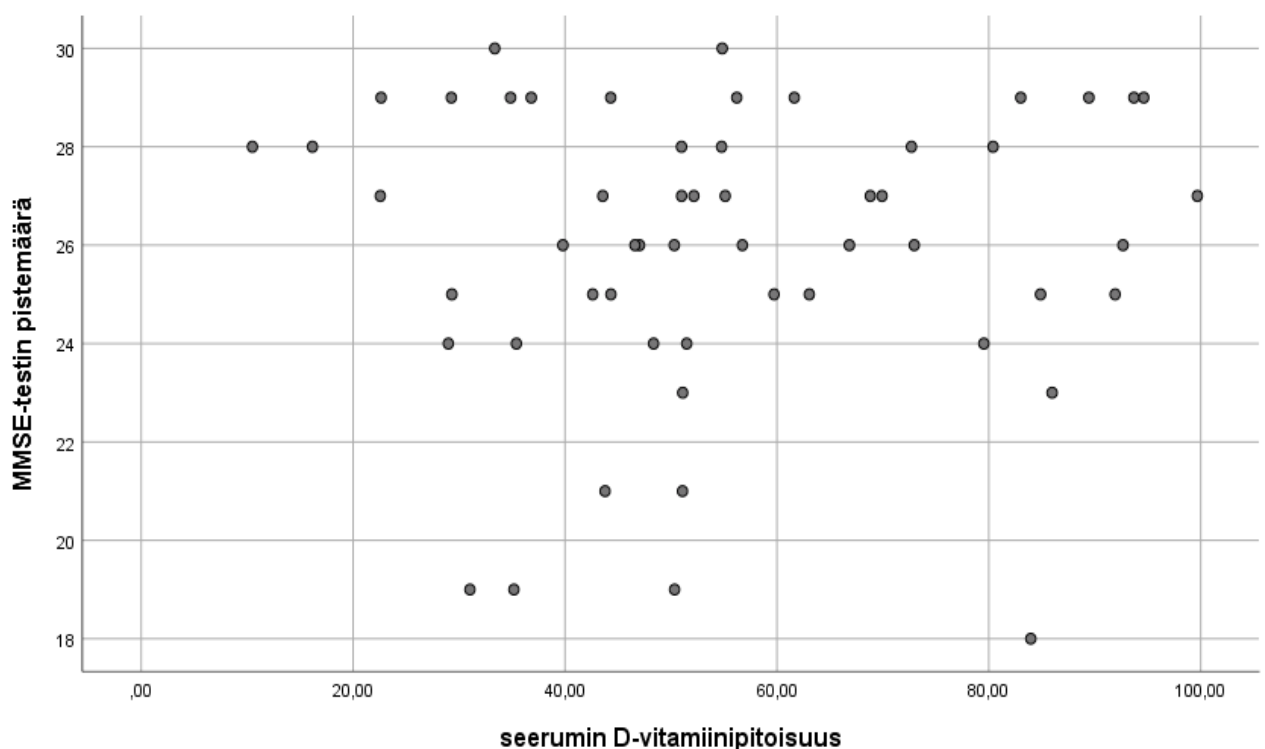
Ristiintaulukoinnin avulla tarkasteltiin, onko MMSE-pisteiden jakautuminen erilaista kahdessa eri D-vitamiiniryhmässä. Tutkittavat, joiden seerumin D-vitamiinipitoisuus oli alle 50 nmol/l, muodostivat yhden ryhmän ja ne tutkittavat, joiden seerumin D-vitamiinipitoisuus oli 50 nmol/l tai enemmän, muodostivat toisen ryhmän. MMSE-pisteiden jakaumassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa D-vitamiiniryhmien välillä. (TAULUKKO 3.)

TAULUKKO 3. Tutkittavien jakautuminen seerumin D-vitamiinipitoisuuden mukaan MMSE-pisteryhmiin.

Seerumin D-vitamiinipitoisuus	Seerumin D-vitamiinipitoisuus		
	alle 50 nmol/l	yli 50 nmol/l	
	n (%)	n (%)	
MMSE-pisteet 24 tai vähemmän	6 (27.3)	7 (21.2)	
MMSE-pisteet 25 tai enemmän	16 (72.7)	26 (78.8)	
Yhteensä	22 (100)	33 (100)	p= .604^a

^a ristiintaulukointi ja χ^2 -testi

Alla on esitetty regressioanalyysi havainnollisesti hajontakuvioiden muodossa. Hajontakuvioiden esittämisen tutkimus MMSE-pisteet pystyakselilla ja heidän seerumin D-vitamiinipitoisuutensa vaakakselilla. Jokainen kuvion piste viittaa yhteen tutkittavaan henkilöön. Hajontakuviosta käy ilmi, tutkimuksessa on mukana huomattavasti enemmän tutkittavia, joiden MMSE-pisteet ovat 25 tai yli verrattuna tutkittaviin, joiden MMSE-pisteet ovat 24 tai vähemmän. Hajontakuviosta näkee myös, että havainnot eivät ole järjestäytyneet kuvioon minkään tietyn kaavan mukaan, mikä kertoo, että seerumin D-vitamiinipitoisuuden ja MMSE-pistemäärän välillä ei ole yhteyttä toisiinsa. (KUVA 2.)



KUVA 3. Hajontakuvioiden MMSE-testin pistemäärän ja seerumin D-vitamiinipitoisuuden välillä.

Tutkittavilla ei havaittu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä seerumin D-vitamiinipitoisuuden ja MMSE-testin pistemäärän välillä. D-vitamiinipitoisuus selitti vain 1,8 % MMSE-pisteiden vaihtelusta. Vakioituneen mallin selitysasteeksi saatiin 11 %. Selittävästä muuttujasta ainoastaan ikä osoittautui tilastollisesti merkitseväksi ($p=0,004$). (TAULUKKO 2.)

TAULUKKO 2. Seerumin D-vitamiinin ja kognitiivisen toimintakyvyn (MMSE-pistemäärä) yhteys (lineaarinen regressioanalyysi).

	Malli 1				Malli 2			
	Beta	β	p-arvo	R ²	Beta	β	p-arvo	R ²
D-vitamiini	.004	.030	.829	.018	-.004	-.033	.812	
Ikä					-.164	-.414	.004	
Rasvaprosentti					-.046	-.086	.548	
Vuodenaika					-.582	-.245	.084	
Koko malli								.114

Beta = standardoimaton regressiokerroin, β = standardoitu regressiokerroin, R² = estimoidun mallin selitysaste

9 POHDINTA

Tämän Pro gradu -tutkielman tarkoituksena oli selvittää, onko seerumin D-vitamiinipitoisuus yhteydessä lonkkamurtumasta toipuvien iäkkäiden naisten MMSE-testillä mitattuun kognitiiviseen toimintakykyyn poikkileikkausasetelmassa. Tässä tutkimuksessa seerumin D-vitamiinipitoisuus ei ollut yhteydessä tutkittavien MMSE-pisteisiin. Sen sijaan korkea ikä oli vahvasti yhteydessä tutkittavien alempiin MMSE-pistemääriin, mikä oli odotettava tulos. Myöskään MMSE-pisteiden keskiarvossa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa, kun tutkittavat jaettiin kahteen eri ryhmään seerumin D-vitamiinipitoisuuden perusteella. Riittävän D-vitamiinin ryhmän muodostivat tutkittavat, joilla seerumin kalsidiolipitoisuus oli 50 nmol/l tai enemmän ja alhaisen D-vitamiiniryhmän ne, joiden vastaava arvo oli alle 50 nmol/l.

Tämän tutkimuksen tulos tukee Schneiderin ym. (2014) tutkimusta, jossa alkumittauksessa mitattu alhainen seerumin D-vitamiinitaso ei ollut yhteydessä tutkittavien kognitiiviseen toimintakykyyn. Schneiderin ym. (2014) tutkimuksessa tutkittavien keski-ikä oli 62, mikä oli matalampi, kuin tässä tutkimuksessa ja lisäksi kognitiivisen toimintakyvyn arviointiin käytettiin eri menetelmiä. Schneiderin ym. (2018) tutkimuksessa alhaisen seerumin D-vitamiinipitoisuus ei myöskään ollut yhteydessä kognitiivisen toimintakyvyn nopeampaan heikkenemiseen 20 vuotta kestäneen seurannan aikana. Myöskään Carvalho ym. (2019) eivät löytäneet yhteyttä alhaisen D-vitamiinipitoisuuden ja kognitiivisen toimintakyvyn välillä 18 kuukautta kestäneessä seurantatutkimuksessa. Toisin kuin Schneiderin ym. (2014) ja Schneiderin ym. (2018) tutkimuksissa, Carvalhon ym. (2019) tutkimuksessa käytettiin MMSE-testiä osana kognitiivisen toimintakyvyn mittaamista kuten tässäkin tutkimuksessa. Myös Granic ja kollegat (2015) mittasivat kognitiivista toimintakykyä MMSE-testillä, eivätkä havainneet alhaisen seerumin D-vitamiinin olevan yhteydessä heikentyneeseen kognitiiviseen toimintakykyyn.

Toisin kuin tässä tutkimuksessa Llewellynin ym. (2010) sekä Slinin ym. (2012) tutkimuksessa tutkittavien alhainen seerumin D-vitamiinipitoisuus oli tilastollisesti merkitsevässä yhteydessä heidän MMSE-pisteisiinsä. Tutkimustulosten välistä eroa selittävät se, että Llewellynin ym. (2010) ja Slinin ym. (2012) tutkimuksissa tutkittavien määrä oli suurempi ja tilastollisesti merkitsevä yhteys löytyi vain tutkittavilta, joilla oli vakava D-vitamiinin puutos. Tällöin tutkittavien seerumin kalsidiolipitoisuus oli 25 nmol/l tai alhaisempi. Tässä tutkimuksessa tutkittavia, joiden seerumin kalsidiolipitoisuus oli 25 nmol/l tai alle, oli vain neljä. Llewellynin

ym. (2011) tutkimuksessa alhainen D-vitamiinipitoisuus oli yhteydessä kognitiiviseen heikentymiseen. Wilsonin ym. (2014) poikkileikkaustutkimuksessa alhainen seerumin D-vitamiinipitoisuus oli myös yhteydessä heikompiin pistemääriin muokatussa MMSE-testissä, joka on normaalia MMSE-testiä laajempi ja sisältää enemmän kysymyksiä. Petersonin ym. (2012) tutkimuksessa alhainen D-vitamiinipitoisuus oli yhteydessä heikompiin MMSE-pisteisiin. Kyseisessä tutkimuksessa tutkittavien keski-ikä oli korkea, keskimäärin 85 vuotta. Toisin kuin Llewellynin ym. (2010) ja Slinin ym. (2012) tutkimuksissa, Petersonin ym. (2012) tutkimuksessa tutkittavien seerumin D-vitamiinipitoisuus oli korkea, keskimäärin 94 nmol/l. Lisäksi sisäänottokriteerinä oli vähintään 24 pistettä MMSE-testistä. Tulosta saattaa selittää se, että tutkittavien joukossa oli ryhmä, jonka seerumin D-vitamiinipitoisuus ja MMSE-pisteet ovat olleet muita tutkittavia huomattavasti matalampia. Laughlinin ym. (2017) tutkimuksessa jo alle 75 nmol/l seerumin D-vitamiinipitoisuus oli yhteydessä heikompiin MMSE-tuloksiin alkumittaushetkellä. Buellin ym. (2009) tutkimuksessa alhainen D-vitamiinipitoisuus oli yhteydessä heikompaan yleiseen kognitiiviseen suorituskykyyn, toiminnanohjaukseen sekä tarkkaavaisuuteen. Myös Chein ym. (2012) tutkimuksessa alhainen D-vitamiini pitoisuus oli yhteydessä heikompiin MMSE-pisteisiin. Chein ym. (2012) tutkimuksessa tutkittavien määrä oli 2004 ja he olivat vanhempia, keskimäärin 85-vuotiaita, mikä saattaa selittää miksi yhteys löydettiin, vaikka tutkimusasetelma oli sama kuin tässä tutkimuksessa.

Tutkimusalue on varsin tuore, sillä lähes kaikki aiheeseen liittyvät tutkimukset ovat tehty viime vuosikymmenen aikana. Tutkimustulokset ovat edelleen ristiriitaisia. Suurin osa tutkimuksista tukee alhaisen seerumin D-vitamiinipitoisuuden yhteyttä kognitiivisten toimintojen heikkenemiseen (Buell ym. 2009; Llewellyn ym. 2010; Llewellyn ym. 2011; Chei ym. 2012; Peterson ym. 2012; Slinin ym. 2012; Bartali ym. 2014; Laughlin ym. 2017), mutta osassa tutkimuksista vastaavaa yhteyttä ei ole löydetty (Schneider ym. 2014; Granic ym. 2015; Schneider ym. 2018; Carvalho ym. 2019). Tutkimuksien vertailua vaikeuttaa se, että eri tutkimuksissa käytetään eri mittareita, joilla tutkittavien kognitiivista toimintakykyä mitataan (Buell ym. 2009; Llewellyn 2010; Llewellyn ym. 2011; Slinin ym. 2012; Schneider ym. 2014; Wilson ym. 2014; Granic ym. 2015; Miller ym. 2015; Bartali ym. 2014; Laughlin ym. 2017; Carvalho ym. 2019). Lisäksi raja-arvot, joiden perusteella tutkittavien D-vitamiinin puutokset ja vakavat puutostilat on määritetty, vaihtelevat tutkimuksittain (Llewellyn ym. 2010; Bartali ym. 2014; Schneider ym. 2014; Granic ym. 2015; Miller ym. 2015; Laughlin ym. 2017). Riittävän seerumin kalsidiolin määrästä ei olla vielä yksimielisiä vaan suositukset vaihtelevat. Nykyisen käsityksen mukaan 50 nmol/l on riittävä kalsidiolipitoisuus lihasten ja

luuston hyvinvoinnin turvaamiseksi, mutta osassa tutkimuksista vasta 75 nmol/l pidettiin optimaalisena arvona (Spiro & Butriss 2014; Chei ym. 2014). Lisäksi tutkimuksia on kritisoitu siksi, että seerumin D-vitamiinin määrittämiseen on käytetty useita eri menetelmiä, joiden tarkkuus saattaa vaihdella erityisesti alhaisten D-vitamiinipitoisuuksien kohdalla (Dickens ym. 2011). Tämä saattaa vääristää tutkimustuloksia ja näin ollen vaikeuttaa tutkimusten vertailua keskenään. Siksi D-vitamiinin mittausten standardointi olisi tärkeää jatkotutkimuksien kannalta.

Suurimmassa osassa tutkimuksista D-vitamiinin ja kognitiivisen toimintakyvyn yhteyttä tarkasteltiin sekä poikkileikkausasetelmalla ja lisäksi seurattiin kognitiivisessa toimintakyvyssä tapahtuvia muutoksia eri pituisilla seuranta-ajoilla. (Llewellyn ym. 2010; Slinin ym. 2012; Bartali ym. 2014; Schneider ym. 2014; Miller ym. 2015; Laughlin ym. 2017; Schneider ym. 2018). Tutkimuksissa tuotiin esiin käänteisen kausaliteetin mahdollisuus (Chei ym. 2014; Bartali ym. 2014; Schneider ym. 2014; Schneider ym. 2018). Tämä tarkoittaa sitä, että heikentynyt kognitiivinen toimintakyky saattaa selittää tutkittavien alhaisia seerumin D-vitamiinipitoisuuksia (Schneider ym. 2018). Lisäksi alhaisia D-vitamiinitasoja saattaa selittää tutkittavien vähäinen ja yksipuolinen ravitsemustaso ja heikentynyt liikkumiskyky, joka johtaa vähäisempään auringossa oleiluun. Poikkileikkaustutkimuksissa näitä muuttujia on pyritty ottamaan huomioon analyyseissä, jotta käänteisen kausaliteetin mahdollisuutta voitaisiin pienentää (Llewellyn ym. 2011; Bartali ym. 2014; Chei ym. 2014; Laughlin ym. 2017). Tässä tutkimuksessa tutkittavien fyysinen aktiivisuus ja ravitsemustila olisivat olleet tärkeitä muuttujia, sillä molemmat ovat yhteydessä seerumin D-vitamiinitasoihin, mutta niistä ei ollut tietoa saatavilla tässä tutkimuksessa.

Tämän tutkimuksen heikkouksia on pieni otos koko, joka oli vain 57. Kaikki tutkittavat olivat naisia, minkä vuoksi tulokset eivät ole yleistettävissä. Lisäksi monissa tutkimuksissa, jossa seerumin D-vitamiini on ollut yhteydessä tutkittavien kognitiiviseen toimintakykyyn, tutkittavien seerumin D-vitamiinipitoisuudet ovat olleet alhaisempia kuin tässä tutkimuksessa (Buell ym. 2009; Llewellyn ym. 2010; Slinin ym. 2012). Tässä tutkimuksessa tutkittavia, joilla oli alhainen seerumin kalsidiolipitoisuus oli 25, joista vain neljällä seerumin kalsidiolipitoisuus oli alle 25 nmol/l, mikä saattaa selittää tutkimuksen tuloksia. Alhainen seerumin D-vitamiinipitoisuus on kuitenkin ollut yhteydessä kognitiiviseen toimintakykyyn, vaikka tutkittavien D-vitamiinipitoisuus on ollut keskimäärin korkea (Peterson ym. 2012; Laughlin ym. 2017). Tutkittavien MMSE-pisteet olivat myös kohtalaisen korkeat, keskimäärin 26, mikä

saattaa myös selittää, miksi seerumin D-vitamiini ei ollut yhteydessä tutkittavien kognitiiviseen toimintakykyyn.

Tämän tutkimuksen heikkoutena on myös poikkileikkausasetelma, jonka vuoksi D-vitamiinipuutoksen sekä kognitiivisen toimintakyvyn välistä syy-seuraussuhdetta ei voida arvioida. Lisäksi tutkittavien seerumin D-vitamiini näytteet on kerätty eri vuodenaikoina, millä on myös saattaa vaikuttaa tuloksiin, vaikka näytteet eivät tilastollisesti merkitsevästi eronneet toisistaan vuodenaikojen riippumatta. Tasaisia D-vitamiinitasoja vuodenaikojen riippumatta saattaa selittää tutkittavien D-vitamiinilisän käyttö. Tutkittavien D-vitamiinilisän käytöstä ei kuitenkaan ollut tietoa tässä tutkimuksessa. Lisäksi käytössä ei ollut tietoa tutkittavien aiemmasta seerumin D-vitamiinitasosta vaan pelkästään alkumittauksien tiedot. Myös muissa tutkimuksissa tutkittavien D-vitamiinipitoisuus oli määritetty vain alkumittauksissa, mikä laskee tulosten luotettavuutta, sillä tällöin käytössä ei ole ollenkaan pitkäaikaista tietoa tutkittavien seerumin D-vitamiinipitoisuudesta. D-vitamiinitasot ovat alttiita vaihtelulle, johtuen henkilön ravitsemuksesta, ulkoilutottumuksista ja vuodenaikojen ja vitamiinilisien käytöstä. Seerumin D-vitamiinipitoisuuden mittaaminen vain kerran tutkimuksen aikana lisää riskiä siihen, että joillakin tutkittavilla on tavallista korkeampi tai matalampi D-vitamiinitaso mittaushetkellä kuin normaalisti, mikä vääristää tutkimustuloksia. Tällöin syy-seuraussuhteen osoittaminen ei ole mahdollista.

Tässä tutkimuksessa analyysien MMSE-pisteitä tarkasteltiin yhtenä kokonaisuutena eikä seerumin D-vitamiinipitoisuuden yhteyttä tarkasteltu kognition eri osa-alueita erikseen, mikä saattaa selittää tulosta. Osassa tutkimuksista alhaisen seerumin D-vitamiinipitoisuuden on todettu olevan yhteydessä vain tiettyihin kognitiivisen toimintakyvyn osa-alueisiin, kuten visuospatiaalisiin toimintoihin, toiminnanohjaukseen, semanttiseen muistiin, prosessointinopeuteen ja tarkkaavaisuuteen (Buell ym. 2009; Karakis ym. 2016; Miller ym. 2016). Tarkasteltaessa kognitiivisen toimintakyvyn eri osa-alueita erikseen, yhteys D-vitamiiniin voisi löytyä herkemmin.

Tässä tutkimuksessa tutkittavat oli jaettu vain kahteen ryhmään seerumin D-vitamiinitason perusteella, kun taas osassa tutkimuksista D-vitamiiniryhmiä oli enemmän (Slinin ym. 2012; Miller ym. 2015). Tällöin yhteys näiden kahden muuttujan välillä voi löytyä herkemmin, sillä ryhmien välillä on suurempia eroja keskenään kuin tässä tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa D-vitamiiniryhmiä ei kuitenkaan voinut lisätä, sillä ryhmät olisivat jääneet liian pieniksi. Osassa tutkimuksista riittävän D-vitamiinipitoisuuden raja-arvo oli 75nmol/l, mikä saattaa

selittää tuloksia (Slinin ym. 2012; Schneider ym. 2018). Tässä tutkimuksessa riittävän D-vitamiinipitoisuuden raja-arvoa ei voinut nostaa noin korkeaksi, sillä tutkimuksessa oli mukana vain vähän tutkittavia, joiden D-vitamiinitaso oli noin korkea.

Tässä tutkimuksessa ei myöskään huomioitu tutkittavien kroonisten sairauksien vaikutusta kognitiiviseen toimintakykyyn. Tutkimuksesta kuitenkin suljettiin pois ne, joilla oli vakava sydän- ja verisuonisairaus, tai etenevä sairaus sekä vaikea masennus. Alhainen seerumin D-vitamiinipitoisuus lisää monen eri sairauden riskiä, jotka voivat aiheuttaa kognitiivisen toimintakyvyn heikkenemistä, jolloin D-vitamiini voi olla epäsuorasti yhteydessä kognitiiviseen toimintakykyyn (Dickens ym. 2011).

Tutkimuksen vahvuutena voidaan pitää homogeenistä tutkittavien ryhmää. Kaikki tutkittavat ovat lonkkamurtuman kokeneita, samalla alueella asuvia, hyväkuntoisia iäkkäitä naisia, jotka ovat demografisten muuttujien osalta samankaltaisia. Lisäksi tutkittavista muodostetut kaksi eri D-vitamiiniryhmää eivät eronneet toisistaan taustamuuttujien osalta, mikä lisää ryhmien vertailukelpoisuutta. Tutkittavien seerumin D-vitamiinipitoisuuden määrittäminen tapahtui Keski-Suomen keskussairaalan laboratoriossa, minkä vuoksi mittaustuloksia voidaan pitää luotettavina. Vaikka laskimoverinäytteet D-vitamiinin määrittämistä varten oli kerätty eri vuodenaikoina, sillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää yhteyttä tutkittavien D-vitamiinipitoisuuksiin.

Aiheesta tarvitaan vielä lisää tutkimuksia, jotta seerumin D-vitamiinipitoisuuden ja kognitiivisen toimintakyvyn väliset mekanismit voidaan selvittää. Tähän sopisivat parhaiten jopa vuosikymmeniä kestävät seurantatutkimukset, jossa muutoksia keski-ikäisten kognitiivisessa toimintakyvyssä seurattaisiin korkeaan ikään asti, ja seerumin D-vitamiinipitoisuutta mitattaisiin tasaisin väliajoin (Bartali ym. 2014). Jo tehdyissä tutkimuksissa seerumin D-vitamiinipitoisuus on määritetty vain lähtötilanteessa. Lisäksi myös erilaiset kuvantamistutkimukset voisivat antaa lisää tietoa mekanismeista, joiden kautta D-vitamiini vaikuttaa keskushermoston toimintaan. Tarvitaan myös lisää tutkimuksia, joissa tutkittaisiin D-vitamiinilisän vaikutusta muistisairauksien ehkäisemisessä tai muistisairauden tukihoitona.

Muistisairauksien riskitekijöiden tunnistaminen on tärkeää, jotta muistisairauksia voidaan ehkäistä tai niiden etenemistä hidastaa sekä parantaa jo sairastuneiden elämänlaatua kehittämällä kustannustehokkaita hoitomuotoja (Bartali ym. 2014). D-vitamiinin puutos on yleinen terveysongelma ympäri maailman ja sen hoitaminen on varsin edullista ja turvallista.

Nykyisten tutkimusten perusteella D-vitamiinin puutoksen hoitamisella voisi olla merkittävä vaikutus muistisairauksien estämisessä ja kognitiivisen toimintakyvyn ylläpitämisessä ja näin ollen iäkkäiden toimintakykyisten elinvuosien edistämisessä (Llewellyn ym. 2011). Tärkeää olisi kiinnittää huomiota riskiryhmiin, joilla D-vitamiinin puutos on yleistä, kuten etniset vähemmistöt, iäkkäät naiset, vanhimmat ikäryhmät sekä pitkäaikaisessa laitoshoidossa asuvat iäkkäät. Lisäksi riittävän seerumin D-vitamiinipitoisuuden määrästä pitäisi saada lisää yhtenäistä tutkimustietoa, jotta D-vitamiinisuosituksista voitaisiin tehdä yhdenmukaisempia ja tutkimuksien D-vitamiiniluokat saataisiin standardoitua. Siten tulosten vertailu olisi helpompaa.

LÄHTEET

- Adams, E. J., Nguyen, A. T. & Cowan, N. 2018. Theories of working memory: Differences in definition, degree and modularity, role of attention, and purpose. *Language, Speech, and Hearing Services in Schools* 49, 340-355.
- AGS panel on falls prevention. Guideline for the Prevention of Falls in Older persons. 2011. *Journal of American Geriatrics Society* 49, 664-672.
- Arey, R. N. & Murphy, C. T. 2017. Conserved regulators of cognitive aging: From worms to humans. *Behavioural Brain Research* 322, 299-310.
- Arsic, S., Konstantinovic, Lj., Eminovic, F., Pavlovic, D., Popovic, M. B. & Arsic, V. 2015. Correlation between the quality of attention and cognitive competence with motor action in stroke patients. *BioMed Research International* 2015, 823136-8. doi:10.1155/2015/823136.
- Attems J. & Jellinger K. 2013. Neuropathological correlates of cerebral multimorbidity. *Current Alzheimer Research* 10(6), 569-577.
- Bailey, H. R., Dunlosky, J. & Hertzog, C. 2014. Does strategy training reduce age-related deficits in working memory? *Gerontology* 60 (4), 346-356. doi:10.1159/000356699.
- Bartali, B., Devore, E., Grodstein, F. & Kang, J. H. 2014. Plasma vitamin D levels and cognitive function in aging women: The nurses' health study. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 18 (4) 400-406. doi:10.1007/s12603-013-0409-9.
- Beaupre, L. A., Binder, E. F., Cameron, I. D., Jones, C. A., Orwig, D., Sherrington, C. & Magaziner, J. 2014. Maximising functional recovery following hip fracture in frail seniors. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology* 27 (6), 771-788. doi:10.1016/j.berh.2014.01.001.
- Bikle, D. D. 2014. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & Biology* 21 (3), 319-329. doi:10.1016/j.chembiol.2013.12.016.

- Bishop, N. A., Lu, T. & Yankner, B. A. 2010. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature* 464, 529-535.
- Brem, A., Ran, K. & Pascual-Leone, A. 2013. Learning and memory. *Handbook of Clinical Neurology* 116, 693-737.
- Brincat, S. L. & Miller, E. K. 2016. Prefrontal cortex networks shift from external to internal modes during learning. *The Journal of Neuroscience* 36 (37), 9739-9754.
- de Bruin, N., Bryant, D. C., MacLean, J. N. & Gonzalez, C. L. R. 2016. Assessing visuospatial abilities in healthy aging: A novel visuomotor task. *Frontiers in Aging Neuroscience* 8, 7. doi:10.3389/fnagi.2016.00007.
- Buell, J. S., Scott, T. M., Dawson-Hughes, B., Dallal, G. E., Rosenberg, I. H., Folstein, M. F. & Tucker, K. L. 2009. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences* 64A (8), 888-895. doi:10.1093/gerona/glp032.
- Cansino, S., Hernández-Ramos, E., Estrada-Manilla, C., Torres-Trejo, F., Martínez-Galindo, J., Ayala-Hernández, M., Gómez-Fernández, T., Osorio, D., Cedillo-Tinoco, M., Garcés-Flores, L., Beltrán-Palacios, K., García- Lázaro, H. G., García-Gutiérrez, F., Cadena-Arenas, Y., Fernández-Apan, L., Bärtschi, A. & Rodríguez-Ortiz, M. 2013. The decline of verbal and visuospatial working memory across the adult life span. *Age* 35 (6), 2283-2302. doi:10.1007/s11357-013-9531-1.
- Carpintero, P., Caeiro, J. R., Carpintero, R., Morales, A., Silva, S. & Mesa, M. 2014. Complications of hip fractures: A review. *World Journal of Orthopedics* 5 (4), 402-411. doi:10.5312/wjo.v5.i4.402.
- Carvalho, A. C., Santos, N. C., Portugal-Nunes C., Castanho, T. C., Moreira, P., Costa, P. S. Sousa, N. & Palha, J. A. 2019. 25-OH vitamin D levels and cognitive performance: Longitudinal assessment in a healthy aging cohort 11: doi:10.3389/fnagi.2019.00330.
- Cesari, M., Incalzi, R. A., Zamboni, V. & Pahor, M. 2011. Vitamin D hormone: A multitude of actions potentially influencing the physical function decline in older persons.

- Geriatrics & Gerontology International 11 (2), 133-142. doi:10.1111/j.1447-0594.2010.00668.x.
- Chei, C., Raman, P., Yin, Z., Shi, X., Zeng, Y. & Matchar, D. B. 2014. Vitamin D levels and cognition in the elderly population in china 62. *Journal of the American Geriatrics Society* 62 (11) 2125-2129. doi:10.1111/jgs.13082.
- Chen, S., MD, Sun, Yingxian, MD, PhD & Agrawal, D. K., PhD. 2015. Vitamin D deficiency and essential hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension* 9 (11), 885-901. doi:10.1016/j.jash.2015.08.009.
- Christakos, S., Hewison, M., Gardner, D. G., Wagner, C. L., Sergeev, I. N., Rutten, E., Pittas, A. G., Boland, R., Ferrucci, L. & Bikle, D. D. 2013. Vitamin D: Beyond bone. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1287 (1), 45-58. doi:10.1111/nyas.12129.
- Cockrell, J. & Folstein, M. 2002. Mini-Mental State Examination. Teoksessa J. R. M. Copeland, M. T. Abou-Saleh & D. G. Blazer (toim.) *Principles and Practice of Geriatric Psychiatry*. 2. painos. Baffins Lane, Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons LTD, 140-141.
- Cumming, R. G., Salkeld, G., Thomas, M. & Szonyi, G. 2000. Prospective study of the impact of fear of falling on activities of daily living, SF-36 scores, and nursing home admission. *The Journals of Gerontology* 55 (5), 299-305. doi:10.1093/gerona/55.5.M299.
- Dickens, A. P., Lang, I. A., Langa, K. M., Kos, K. & Llewellyn, D. J. 2011. Vitamin D, cognitive dysfunction and dementia in older adults. *CNS Drugs* 25 (8), 629-639.
- Dickerson, B. C. & Eichenbaum, H. 2010. The episodic memory system: Neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology* 35 (1), 86-104. doi:10.1038/npp.2009.126.
- Dominguez, L. J. & Barbagallo, M. 2018. Nutritional prevention of cognitive decline and dementia. *Acta Bio-Medica* 89 (2), 276-290. doi:10.23750/abm.v89i2.7401.
- Dyer, S. M., Crotty, M., Fairhall, N., Magaziner, J., Beaupre, L. A., Cameron, I. D. & Sherrington, C. 2016. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. *BMC Geriatrics* 16 (1), 158. doi:10.1186/s12877-016-0332-0.

- Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergström, F. & Nyberg, L. 2015. Neurocognitive architecture of working memory. *Neuron* 88 (1), 33-46.
- Eriksen, E. F. & Glerup, H. 2002. Vitamin D deficiency and aging: Implications for general health and osteoporosis. *Biogerontology* 3, 73-77.
- Fisher, S. E. 2017. Evolution of language. *Psychonomic Bulletin & Review* 24, 34-40.
- Fletcher, E., Gavett, B., Harvey, D., Farias, S. T., Olichney, J., Beckett, L., DeCarli, C. & Mungas, D. 2018. Brain volume change and cognitive trajectories in aging. *Neuropsychology* 32 (4), 436-449.
- Fountoulakis, K. N., Tsolaki, M., Chantzi, H. & Kazis, A. 2000. Mini-mental state examination (MMSE): A validation study in Greece. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 15 (6), 342-345.
- Gallagher, J. C. 2013. Vitamin D and aging. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 42 (2), 319-332. doi:10.1016/j.ecl.2013.02.004.
- Garcion, E., Wion-Barbot, N., Montero-Menei, C. N., Berger, F. & Wion, D. 2002. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 13, 100-105. doi:10.1016/S1043-2760(01)00547-1.
- Granic, A., Hill, T. R., Kirkwood, T. B. L., Davies, K., Collerton, J., Martin-Ruiz, C., Zglinicki, T. von, Saxby, B. K., Wesnes, K. A., Collerton, D., Mathers, J. C. & Jagger, C. 2015. Serum 25-hydroxyvitamin D and cognitive decline in the very old: The newcastle 85+ study. *European Journal of Neurology* 22, 106-115. doi:10.1111/ene.12539.
- Grossman, M. & Irwin, D. J. 2016. The mental status examination in patients with suspected dementia. *Continuum* 22 (2), 385-403.
- Gullberg, B., Johnell, O. & Kanis, J. A. 1997. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporosis International* 7, 407-413.
- Halfon, M., Phan, O. & Teta, D. 2015. Vitamin D: A review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *BioMed Research International*. doi:10.1155/2015/953241.

- Hill, T. T., Aspray, T. J. & Francis, R. M. 2013. Vitamin D and bone health outcomes in older age. *Proceedings of the Nutrition Society* 72, 372-380.
doi:10.1017/S0029665113002036.
- Hinman, A. & Abraham, C. R. 2007. What's behind the decline? The role of white matter in brain aging. *Neurochemical Research* 32, 2023-2031.
- Hosseini-nezhad, A. & Holick, M. F. 2013. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clinic Proceedings* 88 (7), 720-755. doi:10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
- Holick, M. F. 2011. Vitamin D: A d-lightful solution for health. *Journal of Investigative Medicine* 59 (6), 872-880. doi:10.231/JIM.0b013e318214ea2d.
- Huang, A., Mallet, L., Rochefort, C., Egualé, T., Buckeridge, D. & Tamblyn, R. 2012. Medication-related falls in the elderly. *Drugs & Aging* 29 (5), 359-376.
doi:10.2165/11599460-000000000-00000.
- Ip, T. P., Leung, J. & Kung, A. W. C. 2010. Management of osteoporosis in patients hospitalized for hip fractures. *Osteoporosis International* 21 (4), 605- 614.
- Jellinger, K. A. & Attems, J. 2013. Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 15 (1), 29-43.
- Jeneson, A. & Squire, L. R. 2012. Working memory, long-term memory, and medial temporal lobe function. *Learning & Memory* 19 (1), 15-25. doi:10.1101/lm.024018.111.
- Johnell, O. & Kanis, J. 2005. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporosis International* 16 (2), 3-7. doi:10.1007/s00198-004-1702-6.
- Kannus, P., Sievänen, H., Palvanen, M., Järvinen, T. & Parkkari, J. 2005. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *The Lancet* 366 (9500), 1885-1893.
doi:10.1016/S0140-6736(05)67604-0.
- Karakis, I., Pase, M. P., Beiser, A., Booth, S. L., Jacques, P. F., Rogers, G., DeCarli, C., Vasan, R. S., Wang, T. J., Himali, J. J., Annweiler, C. & Seshadri, S. 2016. Association of serum vitamin D with the risk of incident dementia and subclinical indices of brain

- aging: The framingham heart study. *Journal of Alzheimer's Disease* 51 (2), 451-461. doi:10.3233/JAD-150991.
- Kipps, C. M. & Hodges, J. R. 2005. Cognitive assessment for clinicians. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 76, 22-30.
- Kivipelto, M. & Viitanen, M. 2006. Vanhus ja muisti. vanhuudenhöperyyttä vai orastavaa alzheimeria? *Duodecim; Laaketieteellinen Aikakauskirja* 122 (12), 1513- 1520.
- Kiyonaga, A. & Egner, T. 2013. Working memory as internal attention: Toward an integrative account of internal and external selection processes. *Psychonomic Bulletin & Review* 20 (2), 228-242. doi:10.3758/s13423-012-0359-y.
- Kochhann, R., Cerveira, M. O., Godinho, C., Camozzato, A. & Chaves, M. L. F. 2009. Evaluation of mini-mental state examination scores according to different age and education strata, and sex, in a large brazilian healthy sample. *Dementia & Neuropsychologia* 3 (2), 88-93. doi:10.1590/S1980-57642009DN30200004.
- Konar, A., Singh, P. & Thakur, M. K. 2016. Age-associated cognitive decline: Insights into molecular switches and recovery avenues 7. *Aging and disease* 2, 121-129. doi:10.14336/AD.2015.1004.
- Kuhirunyaratn, P., Prasomrak, P. & Jindawong, B. 2013. Factors related to falls among community dwelling elderly. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 44 (5), 906.
- Lan, T. Y., Hou, S. M., Chen, C. Y., Chang, W. C., Lin, J., Lin, C. C., Liu, W. J., Shih, T. F. & Tai, T. Y. 2010. Risk factors for hip fracture in older adults: a case-control study in Taiwan. *Osteoporosis International* 21, 773-784.
- Landel, V., Annweiler, C., Millet, P., Morello, M. & Féron, F. 2016. Vitamin D, cognition and alzheimer's disease: The therapeutic benefit is in the D-tails. *Journal of Alzheimer's Disease* 53 (2), 419-444. doi:10.3233/JAD-150943.
- Landers, M. R., Oscar, S., Sasaoka, J. & Vaughn, K. 2016. Balance confidence and fear of falling avoidance behavior are most predictive of falling in older adults: Prospective analysis. *Physical Therapy* 96 (4), 433-442. doi:10.2522/ptj.20150184.

- Lanske, B. & Razzaque, M. S. 2007. Vitamin D and aging: Old concepts and new insights. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 18 (12) 771-777. doi:10.1016/j.jnutbio.2007.02.002.
- Laughlin, G. A., Kritz-Silverstein, D., Bergstrom, J., Reas, E. T., Jassal, S. K., Barrett-Connor, E. & McEvoy, L. K. 2017. Vitamin D insufficiency and cognitive function trajectories in older adults: The rancho bernardo study. *Journal of Alzheimer's Disease* : 58 (3), 871-883. doi:10.3233/JAD-161295.
- Leal, J., Grey, A. M., Prieto-Alhambra, D., Arden, N. K., Cooper, C., Javaid, M. K. & Judge, A. 2016. Impact of hip fracture on hospital care costs: a population-based study. *Osteoporosis International* 27, 549-558.
- Lehtonen, A. 2001. Osteoporoosi ja osteomalasia. Teoksessa R. Tilvis, A. Hervonen, P. Jäntti, A. Lehtonen & R. Sulkava (toim.) *Geriatrics*. Helsinki: Duodecim, 251–256.
- Llewellyn, D. J., Lang, I. A., Langa, K. M., Muniz- Terrera, G. Phillips, C. L., Cherubini, A., Ferrucci, L. & Melzer, D. 2010. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Archives of Internal Medicine* 170 (13), 1135-1141. doi:10.1001/archinternmed.2010.173.
- Llewellyn, D. J., Lang, I. A., Langa, K. M. & Melzer, D. 2011a. Vitamin D and cognitive impairment in the elderly U.S. population. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 66 (1), 59-65. doi:10.1093/gerona/glq185.
- Logue, S. F. & Gould, T. J. 2014. The neural and genetic basis of executive function: Attention, cognitive flexibility, and response inhibition. *Pharmacology Biochemistry & Behavior* 45-54. doi:10.1016/j.pbb.2013.08.007.
- Magaziner, J., Hawkes, W., Hebel, J. R., Zimmerman, S. I., Fox, K. M., Dolan, M., Felsenthal, G. & Kenzora, J. 2000. Recovery from hip fracture in eight areas of function. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 55 (9), 498-507. doi:10.1093/gerona/55.9.M498.
- Makino, H., Hwang, E. J., Hedrick, N. G. & Komiyama, T. 2016. Circuit mechanisms of sensorimotor learning. *Neuron* 92 (4), 705-721. doi:10.1016/j.neuron.2016.10.029.

- Marks, R. 2009. Hip fracture epidemiological trends, outcomes, and risk factors, 1970-2009. *International Journal of General Medicine* 3, 1-17. doi:10.2147/IJGM.S5906.
- Marks, R. 2011. Physical activity and hip fracture disability: a review. *Journal of Aging Research*.
- Masud, T. & Morris, R. O. 2001. Epidemiology of falls. *Age and Ageing* 30 (4), 3-7. doi:10.1093/ageing/30.suppl_4.3.
- Matthews, B. R. 2015. Memory dysfunction. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology* 21 (3), 613-626.
- McAlister, C. & Schmitter-Edgecombe, M. 2016. Executive function subcomponents and their relations to everyday functioning in healthy older adults. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 38 (8), 925-940. doi:10.1080/13803395.2016.1177490.
- MacLaughlin, J. & Holick, M. F. 1985. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *Journal of Clinical Investigation* 76, 1536-1538.
- Mears, S. C. & Kates, S. L. 2015. A guide to improving the care of patients with fragility fractures, edition 2. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation* 6 (2), 58-120. doi:10.1177/2151458515572697.
- Melby-Lervåg, M., Redick, T. S. & Hulme, C. 2016. Working memory training does not improve performance on measures of intelligence or other measures of “Far transfer”: Evidence from a meta-analytic review. *Perspectives on Psychological Science* 11 (4), 512-534. doi:10.1177/1745691616635612.
- Mervis, C. B., Robinson, B. F. & Pani, J. R. 1999. Cognitive and behavioral genetics '99 visuospatial construction. *The American Journal of Human Genetics* 65, 1222-1229.
- Miller, J. W., Harvey, D. J., Beckett, L. A., Green, R., Tomaszewski Farias, S., Reed, B. R., Olichney, J. M., Mungas, D. M. & DeCarli, C. 2015. Vitamin D status and rates of cognitive decline in a multiethnic cohort of older adults. *JAMA Neurology* 72 (11) 1295-1303. doi:10.1001/jamaneurol.2015.2115.

- Mitri, J. & Pittas, A. G. 2014. Vitamin D and diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 43 (1), 205-232. doi:10.1016/j.ecl.2013.09.010.
- Morris, M. S., Selhub, J. & Jacques, P. F. 2012. Vitamin B-12 and folate status in relation to decline in scores on the mini-mental state examination in the framingham heart study. *Journal of the American Geriatrics Society* 60 (8), 1457-1464. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04076.x.
- Mueller, A., Hong, D. S., Shepard, S. & Moore, T. 2017. Linking ADHD to the neural circuitry of attention. *Trends in Cognitive Sciences* 21 (6), 474-488. doi:10.1016/j.tics.2017.03.009.
- Murman, D. L. 2015. The impact of age on cognition. *Seminars in Hearing* 36 (3), 111-121.
- Oliveira, T., Starkweather, A., Ramesh, D., Fetta, J., Kelly, D. L., Lyon, D. E. & Sargent, L. 2019. Putative mechanisms of cognitive decline with implications for clinical research and practice. *Nursing Forum*.
- Passeri, G., Vescovini, R., Sansoni, P., Galli, C., Franceschi, C. & Passeri, M. 2008. Calcium metabolism and vitamin D in the extreme longevity. *Experimental Gerontology* 43 (2), 79-87. doi:10.1016/j.exger.2007.06.013.
- Patel, T. & Singh, A. K., MB. 2009. Role of vitamin D in chronic kidney disease. *Seminars in Nephrology* 29 (2), 113-121. doi:10.1016/j.semnephrol.2009.01.004.
- Pause, B. M., Zlomuzica, A., Kinuwaga, K., Mariani, J., Pietrowsky, R. & Dere, E. 2013. Perspectives on episodic-like and episodic memory. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 7 (33).
- Peel, N. M. 2011. Epidemiology of falls in older age. *Canadian Journal on Aging/Revue Canadienne Du Vieillissement* 30 (1), 7-19. doi:10.1017/S071498081000070X.
- Peterson, A., Mattek, N., Clemons, A., Bowman, G., Buracchio, T., Kaye, J. & Quinn, J. 2012. Serum vitamin d concentrations are associated with falling and cognitive function in older adults. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 16 (10), 898-901. doi:10.1007/s12603-012-0378-4.

- Piersma, D., Fuermaier, A. B. M., de Waard, D., de Deyn, P. P., Davidse, R. J., de Groot, J., Doumen, M. J. A., Bredewoud R. A., Claesen, R., Lemstra, A. W., Vermeeren, A., Ponds, R., Verhey, F., Brouwer, W. H. & Tucha, O. 2018. The MMSE should not be the sole indicator of fitness to drive in mild alzheimer's dementia. *Acta Neurologica Belgica* 118 (4), 637-642. doi:10.1007/s13760-018-1036-3.
- Pilz, S., März, W., Cashman, K. D., Kiely, M. E., Whiting, S. J., Holick, M. F., Grant, W. B., Pludowski, P., Hilgsmann, M., Trummer, C., Schwetz, V., Lerchbaum, E., Pandis, M., Tomaschitz, A., Grübler, M. R., Gaksch, M., Verheyen, N., Hollis, B. W., Rejnmark, L., Karras, S. N., Hahn, A., Bischoff-Ferrari, H. A., Reichrath, J., Jorde, R., Elmadfa, I., Vieth, R., Scragg, R., Calvo, M. S., Schoor, N. M. van, Bouillon, R., Lips, P., Itkonen, S. T., Martineau, A. R., Lamberg-Allardt, C. & Zittermann, A. 2018. Rationale and plan for vitamin D food fortification: A review and guidance paper Frontiers Research Foundation. *Frontiers in Endocrinology* 9 (373), 1-16. doi:10.3389/fendo.2018.00373.
- Pollmann, C. T., Røtterud, J. H., Gjertsen, J., Dahl, F. A., Lenvik, O. & Årøen, A. 2019. Fast track hip fracture care and mortality - an observational study of 2230 patients. *BMC Musculoskeletal Disorders* 20 (1), 248. doi:10.1186/s12891-019-2637-6.
- Rapp, K., Büchele, G., Dreinhöfer, K., Bücking, B., Becker, C. & Benzinger, P. 2018. Epidemiology of hip fractures. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie* 52 (1), 10-16. doi:10.1007/s00391-018-1382-z.
- Price, C. J. 2000. The anatomy of language: Contributions from functional neuroimaging. *Journal of Anatomy* 197 (3), 335-359. doi:10.1046/j.1469-7580.2000.19730335.x.
- Rubenstein, L. Z. 2006. Falls in older people: Epidemiology, risk factors and strategies for prevention. *Age and Ageing* 35 (2), 37-41. doi:10.1093/ageing/af1084.
- Ruchkin, D. S., Grafman, J., Cameron, K. & Berndt, R. S. 2003. Working memory retention systems: A state of activated long-term memory. *Behavioral and Brain Sciences* 26 (6), 709-728. doi:10.1017/S0140525X03000165.
- Ryan, L., Hay, M., Huentelman, M. J., Duarte, A., Rundek, T., Levin, B., Soldan, A., Pettigrew, C., Mehl, M. R. & Barnes, C. A. 2019. Precision aging: Applying precision

medicine to the field of cognitive aging. *Frontiers in Aging Neuroscience* 11 (128).
doi:10.3389/fnagi.2019.00128.

Schneider, A. L. C., Lutsey, P. L., Alonso, A., Gottesman, R. F., Sharret, A. R., Carson, K. A., Gross, M., Post, W. S., Knopman, D. S., Mosley, T. H. & Michos, E. D. 2014. Vitamin D and cognitive function and dementia risk in a biracial cohort: the ARIC brain mri study.

Schneider, A. L. C., Zhao, D., Lutsey, P. M., Gottesman, R. F., Sharrett, A. R., Rawlings, A., Alonso, A., Knopman, D., Mosley, T. H., Selvin, E. & Michos, E. D. 2018. Serum vitamin D concentrations and cognitive change over 20 years: The atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *Neuroepidemiology* 51 (3-4), 131-137.
doi:10.1159/000490912.

Sehgal, M., Song, C., Ehlers, V. L. & Moyer, J. R. 2013. Learning to learn – intrinsic plasticity as a metaplasticity mechanism for memory formation. *Neurobiology of Learning and Memory* 105, 186-199. doi:10.1016/j.nlm.2013.07.008.

Shim, Y. S., Yang, D. W., Kim, H. J., Park, Y. H. & Kim, S. 2017. Characteristic differences in the mini-mental state examination used in Asian countries. *BMC Neurology* 14 (141).

Shin, M. H., Lee, Y. M., Park, J. M., Kang, C. J., Lee, B. D., Moon, E. & Chung, Y. I. 2011. A combination of the korean version of the mini-mental state examination and korean dementia screening questionnaire is a good screening tool for dementia in the elderly. *Psychiatry Investigation* 8 (4), 348-353. doi:10.4306/pi.2011.8.4.348.

Singh-Manoux, A. & Kivimäki, M. 2010. The importance of cognitive ageing for understanding dementia. *AGE* 32, 509-512.

Slinin, Y., Paudel, M., Taylor, B. C., Ishani, A., Rossom, R., Yaffe, K., Blackwell, T., Lui, L., Hochberg, M. & Ensrud, K. 2012. E.Association between serum 25(OH) vitamin D and the risk of cognitive decline in older women. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological and Medical Sciences* 67 (10), 1092-1098. doi:10.1093/gerona/gls075.

- Smith, R. D. & Fordham, R. J. 2001. Economics of fall prevention programs: Evidence and research priorities. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 1 (1), 59-67.
- Snyder, A. C., Yu, B. M. & Smith, M. A. 2018. Distinct population codes for attention in the absence and presence of visual stimulation. *Nature Communications*
doi:10.1038/C.s41467-018-06754-5.
- Soubelet, A. & Salthouse, T. A. 2011. Correlates of level and change in the mini-mental state examination. *Psychological Assessment* 23 (4), 811-818. doi:10.1037/a0023401.
- Spiro, A. & Buttriss, J. L. 2014. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in europe. *Nutrition Bulletin* 39, 322-350. doi:10.1111/nbu.12108.
- Stern, S. A. & Alberini, C. M. 2013. Mechanisms of memory enhancement. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine* 5 (1), 37-53.
doi:10.1002/wsbm.1196.
- Straube, S., Derry, S., Moore, R. A. & McQuay, H. J. 2012. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 1.
doi:10.1002/14651858.CD007771.pub2.
- Sung C., Liao, M., Lu, K. & Wu, C. 2012. Role of vitamin D in insulin resistance. *Journal of Biomedicine & Biotechnology* 634195-11. doi:10.1155/2012/634195.
- Suutama, T. 2003. Muisti ja oppiminen. Teoksessa E. Heikkinen & T. Rantala (toim.)
Gerontologia. 2.-3. painos. Helsinki: Duodecim, 192-203.
- Thacher, T. M. & Clarke, B. L. 2011. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clinic Proceedings* 86 (1), 50-60.
- Tombaugh, T. M. & McIntyre, N. J. 1992. The Mini-mental state examination: a comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society* 40 (9), 922-935.
- Tripathi, R. K. & Tiwari, S. C. 2011. Cognitive dysfunction in normally aging urban older adults: a community-based study. *Indian Journal of Psychological Medicine* 33 (2), 177-181.

- Ungar, A., Rafanelli, M., Iacomelli, I., Brunetti, M. A., Ceccofiglio, A., Tesi, F. & Marchionni, N. 2013. Fall prevention in the elderly. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 10 (2), 91-95.
- Weitzman, R. S. 2013. A Review of the language: The cultural tool by Daniel L. Everett. *The Analysis of Verbal Behavior* 29, 185-198.
- Williams, K. N. & Kemper, S. 2010. Interventions to reduce cognitive decline in aging. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services* 48 (5), 42-51. doi:10.3928/02793695-20100331-03.
- Wilson, V. K., Houston, D. K., Kilpatrick, L., Lovato, J., Yaffe, K., Cauley, J. A., Harris, T. B., Simonsick, E. M., Ayonayon, H. N., Kritchevsky, S. B. & Sink, K. M. 2014. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and cognitive function in older adults: The health ABC study. *Journal of the American Geriatrics Society* 62 (4), 636-641. doi:10.1111/jgs.12765.
- Willson, T., Nelson, S. D., Newbold, J., Nelson, R. E. & LaFleur, J. 2015. The clinical epidemiology of male osteoporosis: A review of the recent literature. *Clinical Epidemiology* 7, 65-76. doi:10.2147/CLEP.S4096
- Yang, J. & Li, P. 2012. Brain networks of explicit and implicit learning. *PloS One* 7 (8), e42993. doi:10.1371/journal.pone.0042993.
- Zhang, Y., Liu, G., Yan, J., Zhang, Y., Li, B. & Cai, D. 2015. Metabolic learning and memory formation by the brain influence systemic metabolic homeostasis. *Nature Communications* 6, 6704. doi:10.1038/ncomms7704.