

# SISÄLLYS

<b>1. JOHDANTO</b>	<b>3</b>
<b>2. KIRJALLISUUSKATSAUS</b>	<b>5</b>
<b>2.1. Lihastoimintojen säätely ja ikääntymisen vaikutukset</b>	<b>5</b>
2.1.1. Luurankolihas ja hermolihasko	5
2.1.2. Neuromuskulaariset lihastoiminnot	6
2.1.3. Sarkopenia eli lihaskato	6
<b>2.2. Reumasairaat ikääntymiseen liittyvän lihaskadon mallina</b>	<b>7</b>
2.2.1. Polymyalgia rheumatica	7
2.2.2. Fibromyalgia	8
<b>2.3. D-vitamiiniaineenvaihdunta</b>	<b>9</b>
2.3.1. D-vitamiinin synteesi	9
2.3.2. D-vitamiinin tarve ja lähteet	10
2.3.3. D-vitamiinin aineenvaihdunta, säätely ja tehtävät	11
2.3.4. D-vitamiinin puutoksen yleisyys ja yleisimmät seuraukset	12
2.3.5. Ikääntyminen ja D-vitamiini	16
<b>2.4. D-vitamiinin yhteys lihastoimintoihin</b>	<b>18</b>
2.4.1. Lihassolu	18
2.4.2. Lihastoiminnot ja tasapaino	20
2.4.3. Yhteiskunnallinen merkitys: D-vitamiini ja kaatumisriski	23
2.4.4. Kipu	28
<b>3. TUTKIMUKSEN TAVOITE</b>	<b>29</b>
<b>4. AINEISTO JA MENETELMÄT</b>	<b>30</b>
4.1. Tutkimusasetelma	30
4.2. Tutkittavien valinta	30
4.3. Menetelmät	31
4.4. Tilastomenetelmät	35

<b>5. TULOKSET</b>	<b>36</b>
5.1. Tutkittavien perustiedot	36
5.2. 25-hydroksi-D-vitamiinin yhteys lihastoimintoihin	37
5.3. 25-hydroksi-D-vitamiinin yhteys tasapainoon ja kipuun monimuuttujamalleissa	40
5.4. Huojunta ja kiputiheys hyvässä D-vitamiinitilanteessa	41
5.5. 25-hydroksi-D-vitamiinipitoisuuden erot huojunnan ja kiputiheyden mukaan	42
<b>6. TULOSTEN TARKASTELO</b>	<b>43</b>
6.1. Tulosten vertailu kirjallisuuteen	43
6.1.1. D-vitamiinitilanne	43
6.1.2. Lihastoiminnot	44
6.1.3. Kipu	45
6.2. Tutkimuksen rajoitukset ja vahvuudet	46
6.3. Käytettyjen menetelmien luotettavuus	47
6.3.1. 25-hydroksi-D-vitamiini	47
6.3.2. Lihastoiminnot	47
6.3.3. Kipu	48
6.3.4. Ruokapäiväkirja	48
<b>7. JOHTOPÄÄTÖKSET</b>	<b>49</b>
<b>8. KIRJALLISUUS</b>	<b>50</b>
<b>9. LIITTEET</b>	<b>59</b>

# 1. Johdanto

lääkkäiden osuus maamme väestöstä kasvaa. Vuonna 1970 suomalaisista 9 % oli yli 65-vuotiaita; vuonna 2008 osuus oli jo 17 %. Yli 65-vuotiaiden osuuden on arvioitu nousevan 26 %:iin vuoteen 2030 mennessä (Suomen virallinen tilasto 2010).

Ikääntymiseen liittyy sarkopenia eli lihaskato, jossa lihasmassan määrä vähenee (Evans 1995). Kun samalla lihaksen laatu heikkenee, lihasvoima ja toimintakyky huonontuvat. Ikääntymisen seurauksena lihaksen laatu näyttäisi heikkenevän jopa lihaksen määrän vähenemistä nopeammin (Goodpaster ym. 2006). Ikääntymiseen liittyvät lihaksen laadun muutokset on tutkimuksissa usein määritelty painoyksikköä kohti tuotetun voiman muutoksina. Neuromuskulaariset lihastoiminnot eli hermolihasjärjestelmän yhteistoiminta ovat myös keskeisessä asemassa lihaksen laatua määriteltäessä. On viitteitä siitä, että D-vitamiinilla olisi yhteys neuromuskulaarisiin lihastoimintoihin (ks. Pfeifer ym. 2002).

Ikääntyessä liikunta, erityisesti ulkoilu, ja D-vitamiinin muodostus iholla vähenevät. D-vitamiinin puutos johtaa luukatoon pääasiallisesti kohonneen lisäkilpirauhashormonipitoisuuden seurauksena (ks. Lips ym. 2010). Luuston haurastuminen yhdessä lihastoimintojen heikentymisen kanssa on merkittävä D-vitamiinin puutokseen liittyvä terveysongelma (Holick 2007). Heikko lihaskunto on yhteydessä kaatumisriskiin (Dhesi ym. 2002), ja kaatuminen on yleisin syy vanhusten luunmurtumiin (Cummings & Nevitt 1989 tutkimuksessa: Dhesi ym. 2002). Kaatumisten aiheuttamat murtumat ovat yhteiskunnalle suuri taloudellinen rasite (Melton 2003). D-vitamiinihoidon on todettu vähentävän sekä kaatumisia että murtumia (ks. Broe ym. 2007, Bischoff-Ferrari ym. 2009a, Bischoff-Ferrari ym. 2009b). D-vitamiinin puutoksen kaatumisriskiä lisäävä vaikutus saattaa osin selittyä D-vitamiinin puutokseen liittyvien lisääntyneiden tasapainovaikeuksien kautta (Pfeifer ym. 2000).

Krooninen kipu on yksi tärkeä ikääntyneiden lihaskunnon ja toimintakyvyn määrittäjä (Cecchi ym. 2009, Eggermont ym. 2009). Kroonisen kivun on myös osoitettu olevan yhteydessä ikääntyneiden kaatumisriskiin (Leveille ym. 2009). Joissakin

tutkimuksissa kroonisella kivulla on havaittu heikko tilastollinen yhteys D-vitamiinin puutokseen (ks. Björkman ym. 2008).

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, millaisiin lihastoimintoihin D-vitamiini on yhteydessä itsenäisesti toimeentulevilla reumatauteja sairastavilla yli 50-vuotiailla henkilöillä. Tässä kohderyhmässä lihastoimintojen heikentymisen ja D-vitamiinin puutoksen odotettiin olevan yleisiä. Tutkimus tehtiin osana laajempaa tutkimuskokonaisuutta, joka kohdentui ikääntymiseen liittyvän sarkopenian ehkäisyyn. Osa lihastoimintojen mittaamiseen käytetyistä testeistä vaati tutkittavilta kohtalaisen hyvää toimintakykyä, minkä vuoksi esimerkiksi vakavista lihassairauksista kärsivät potilaat eivät ehkä olisi kyenneet suoriutumaan tutkimuksesta. Tutkimuksen hypoteesina oli, että D-vitamiinin puutos on yhteydessä heikentyneisiin neuromuskulaarisiin lihastoimintoihin, joita tässä tutkimuksessa mitattiin tasapainon perusteella.

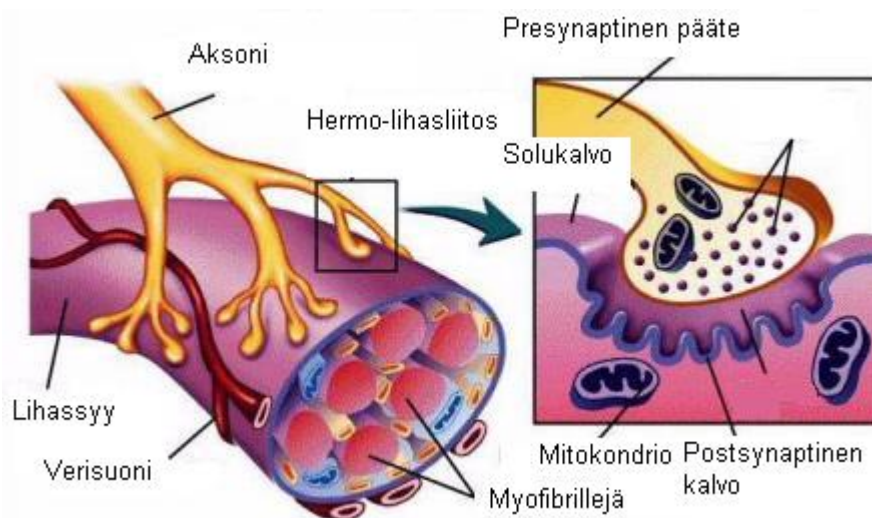
## 2. Kirjallisuuskatsaus

### 2.1. Lihastoimintojen säätely ja ikääntymisen vaikutukset

#### 2.1.1. Luurankolihas ja hermolihhasliitos

Luustolihakset koostuvat lihassoluista eli lihassyistä. Lihassyissä on myofibrilleja, jotka huolehtivat lihassupistuksesta. Myofibrillit koostuvat sarkomeereista, jotka lyhenevät ja pitenevät hermokäskeyjen ja lihakselle asetetun kuorman mukaan (Apkon 2009). Sarkomeerissa olevat proteiinit ovat pääasiassa aktiinia ja myosiinia, ja lihas supistuu, kun aktiini- ja myosiinifilamentit liukuvat toistensa lomaan. Lihassolu siis tarvitsee hermosolua pystyäkseen toimimaan (Marieb ja Hoehn 2007).

Alfamotoneuroni on hermosolu, joka vaikuttaa suoraan lihassoluun hermolihhasliitoksen välityksellä. Alfamotoneuronin aksonipäätteen ja poikkijuovaisen lihassolun välillä on hermo-lihasliitos (kuva 1). Yksi poikkijuovainen lihassy vastaanottaa viestejä ainoastaan yhdeltä alfamotoneuronilta. Yksi hermosolu voi puolestaan hermottaa useita lihassyitä, ja niiden muodostamaa kokonaisuutta kutsutaan motoriseksi yksiköksi (Apkon 2009). Kun hermosoluun saapuu sähköinen impulssi, kaikki sen hermottamat lihassyit supistuvat (Marieb ja Hoehn 2007).



Kuva 1. Hermost-lihasliitos (Mukailtu Orthopaedic World 2010)

### **2.1.2. Neuromuskulaariset lihastoiminnot**

Lihaksen neuromuskulaarisella toiminnalla tarkoitetaan sitä, kuinka hyvin lihassy pystyy vastaamaan sille asetettuihin haasteisiin. Neuromuskulaarinen toiminta ei kuvaa lihaksen määrää vaan hermolihaskäytännön yhteistoimintaa ja on siten tärkeä ihmisen lihaksen laadun määrittäjä. Hermo-lihasliitoksen toiminta on keskeistä neuromuskulaarisissa lihastoiminnoissa kuten kyvyssä ylläpitää tasapainoa ja ryhtiä. Neuromuskulaarisia lihastoimintoja on tutkittu tasapaino-, kävelynopeus- ja tuolilta ylösnousumittauksilla (Seeley ym. 1995, Lips ym. 2010). Neuromuskulaariset lihastoiminnot huononevat ikääntymisen myötä, mihin vaikuttavat liikehermosolujen väheneminen, hermotoimintojen hidastuminen, lihasvoiman heikkeneminen ja näön huonontuminen (Masoro 2009).

Yli kolmasosa yli 65-vuotiaista kaatuu joka vuosi, ja puolet tapauksista on toistuvia (Tinetti 2003). Noin 10 % kaatumisista aiheuttaa vakavan vaurion kuten lonkkamurtuman tai päävamman. Turvallinen liikkuminen edellyttää riittävää lihasvoimaa ja tasapainoa (Tinetti 2003). Huono tasapaino altistaa kaatumisille ja murtumille (Dhesi 2004).

### **2.1.3. Sarkopenia eli lihaskato**

Vanhenemiseen liittyvä sarkopenia eli luustolihasvoiman tasainen väheneminen johtaa edetessään lihasvoiman heikentymiseen ja edelleen toimintakyvyn rajoitukseen (Grimby 1995, Wolfson ym. 1995). Lihasvoima heikkenee nopeammin kuin lihasmassa vähenee, mikä kertoo lihaksen laadun heikkenemisestä (Goodpaster ym. 2006). Vanhuksilla lihasvoima on yksi tärkeimmistä kävelykykyä rajoittavista seikoista (Evans 1995). Liikuntakyvyn heikentymisen myötä raihnastuminen etenee, kaatumis- ja lonkkamurtumariski lisääntyy ja avun tarve kasvaa (Morley 1997, Potter ym. 1998). Sarkopenia vaikuttaa paitsi lihasvoiman määrään myös niiden kokoon (Masoro 2009). Sarkopenian on arvioitu olevan merkittävä ongelma joka toisella yli 80-vuotiaalla (Lee ym. 2007), mutta lihasmassan menetys alkaa jo 50 ikävuoden jälkeen (Masoro 2009). Sarkopenian syntyyn vaikuttavat fyysinen aktiivisuus,

ravitsemus, tulehdukselliset tekijät ja hormonaaliset ja hermostolliset muutokset (Lee ym. 2007). Liikunnan väheneminen on tärkeä lihaskadon syy, mutta siihen vaikuttaa myös etenevä liikehermosolujen väheneminen. Liikehermosolut hermottavat nopeita, tyypin 2 lihassoluja, joita ihminen tarvitsee harvemmin kuin hitaita tyypin 1 lihassoluja. Tyypin 2 lihassoluja on paljon proksimaalisissa lihaksissa kuten reidessä, kun taas distaaliset lihakset kuten pohjelihas koostuvat pääasiassa tyypin 1 lihassyistä (Glerup ja Eriksen 2005). Kun liikehermosolu kuolee, motorisen yksikön lihassyöt joko surkastuvat ja kuolevat tai saavat uuden hermottajan läheisestä aksonista (Masoro 2009).

## ***2.2. Reumasairaat ikääntymiseen liittyvän lihaskadon mallina***

Sarkopenialle on olemassa useita erilaisia kriteereitä, mutta yksimielisyyttä sarkopenian diagnoosista ei ole toistaiseksi ole saavutettu. Useiden lihasten kiputiloista kärsivät polymyalgia rheumaticaa sairastavat potilaat ovat tyypillisesti iäkkäitä. He joutuvat usein käyttämään pitkäaikaista kortisonilääkitystä, jonka tiedetään olevan haitallista lihasten toiminnalle. Lisäksi polymyalgia rheumatican keskeiset oireet kipu ja nivelalueiden jäykkyys vähentävät liikkumista. Vähäinen liikunta taas lisää lihaskadon riskiä entisestään.

### **2.2.1. Polymyalgia rheumatica**

Polymyalgia rheumatica eli kansankielellä lihasreuma on yli 50-vuotiaiden tauti, jolle ovat tyypillisiä yleisoireet kuten laihtuminen, väsymys, kuumeilu ja masentuneisuus, proksimaalisen lihaksiston jäykkyys, kivut ja kohonnut lasko (Vauhkonen 2005). C-reaktiivinen proteiini ja muut nopeasti ilmaantuvat infektion alkuvaiheen osoittajat ovat koholla taudin aktiivisissa vaiheissa. Polymyalgiapotilailla ei havaita vasta-aineita, joita esiintyy nivelreumaa sairastavien veressä. Sairastamishuippu on 70-vuotiailla, joilla arvioitu vallitsevuus on noin 0,5 %. Tauti on yleisempi naisilla kuin miehillä (Friman 2002).

Polymyalgian pääoireet ovat olkapäiden, niskan, olkavarsien, selän, reisien ja lantion seudun kivut. Liikkuminen voimistaa kipuja. Potilaalla on usein vaikeuksia tavanomaisissa toimissa kuten tuolilta ylösnousussa ja pukeutumisessa. Taudille tyypillisiä piirteitä ovat korostunut aamujäykkyys ja lihassäryn häiritsemä yöuni. Lihassoima ei ole heikentynyt, mutta kivut voivat vaikeuttaa lihaksiston käyttöä (Friman 2002). Polymyalgia voi parantua itsestään. Hoitamattomilla potilailla aktiivisen taudin kesto vaihtelee parista kuukaudesta yli 10 vuoteen. Aktiivista tautia hoidetaan tavallisesti kortisonilla, joka lievittää lihassoireita, muttei vaikuta taudin kestoon.

### **2.2.2. Fibromyalgia**

Yleisimmin fibromyalgia luokitellaan ns. somaattisiin oireyhtymiin, joille tunnusomaisia piirteitä ovat pitkäaikaiset vaihtelevat säröt ja toimintakyvyn rajoittuneisuus ilman rakenteellisia vaurioita. Tauti aiheuttaa laaja-alaista kipua lihaksissa ja sidekudoksissa, mutta siihen liittyy myös psyykkisiä ja neurologisia oireita, joista yleisimpiä ovat yläraajoihin painottuva puutuminen, keskittymiskyvyttömyys ja vaikeudet sopeutua uusiin tilanteisiin. Potilaan toimintaa rajoittavat eniten univaikeudet ja niiden aiheuttama uupumus. Lähes kaikilla potilailla esiintyy suolisto-ongelmia (Hannonen 2002).

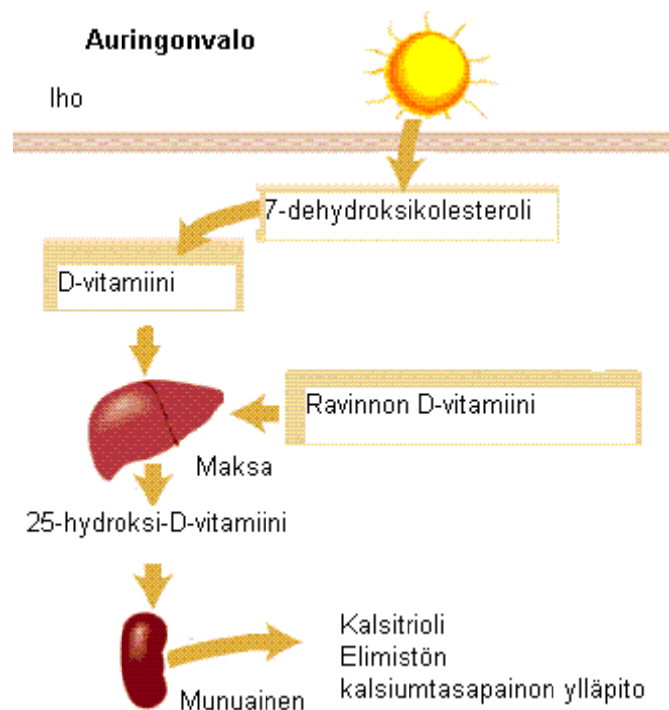
Fibromyalgialle ei ole olemassa objektiivisia diagnostisia testejä, vaan taudin määrittäminen perustuu potilaalta saatuihin tietoihin pitkäkestoisesta kivusta vartalon kaikilla alueilla. Väestöstä 2-4 % täyttää fibromyalgian luokittelukriteerit. Valtaosa sairastuneista on naisia, ja tautiin voi sairastua missä iässä tahansa.



## 2.3. D-vitamiiniaineenvaihdunta

### 2.3.1. D-vitamiinin synteesi

D<sub>3</sub>-vitamiini muodostuu esiasteestaan, ihon 7-dehydroksikolesterolista, auringon UVB-säteilyn vaikutuksesta aallonpituuksilla 290-315 nm (ks. Holick 2005) (kuva 2). D<sub>3</sub>-vitamiini kulkeutuu ihosolusta verenkiertoon, jossa se sitoutuu D-vitamiinia sitovaan proteiiniin (DBP).



Kuva 2. D-vitamiinin synteesi iholla (Mukailtu Scientific Physic 2010)

Suomessa auringon UVB-säteilyn määrä on talvisaikaan niin vähäinen, ettei iholla juurikaan muodostu D-vitamiinia lokakuun ja maaliskuun välillä (Lamberg-Allardt ym. 1983). Aurinkovoiteet, vaateus ja melaniini vaikuttavat ihon D-vitamiinituotantoon. Aurinkovoiteen käyttö vähentää ja voi jopa täysin estää D-vitamiinin muodostumisen jo suojakertoimella 8 (ks. Holick 2005).

### 2.3.2. D-vitamiinin tarve ja lähteet

Ikääntyneiden ravitsemussuosituksat päivitettiin keväällä 2010. Uusi D-vitamiinin saantisuositus yli 60-vuotiaille on 20 µg (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2010). D-vitamiinisuositus 3-60-vuotiaille on 7,5 µg päivässä (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2005). Laitoshoidossa oleville ja muille vanhuksille, jotka eivät juuri liiku ulkona, D-vitamiinivalmisteen käyttöä suositellaan Suomessa ympärivuotisesti.

Ihmisen D-vitamiinintarpeesta on eriäviä mielipiteitä. Yhdysvaltojen lääkeinstituutin (Institute of Medicine) suositus on alle 50-vuotiaille 5 µg, 51-70 -vuotiaille 10 µg ja yli 70-vuotiaille 12,5 µg (Holick 2007). Monien asiantuntijoiden mielestä päivittäinen tarve on kuitenkin noin 20-25 µg, ellei auringonvaloa ole riittävästi (Holick 2007). Bischoff-Ferrarin ym. (2006) katsauksen perusteella vuorokausiannoksen tulisi olla jopa 25 µg, jotta seerumin D-vitamiinipitoisuus saataisiin riittävälle ( $\geq 75$  nmol/l) tasolle edes puolella väestöstä. D-vitamiinihoidon on osoitettu vähentävän seerumin lisäkilpirauhashormonipitoisuutta (parathormoni eli PTH) ja lisäävän luuntiheyttä (ks. Björkman ym. 2009). Koska kohonnut PTH lisää luun hajotusta, riittävä D-vitamiininsaanti voidaan määritellä PTH-tilanteen kautta. Viljakainen ym. (2006) tutkivat D-vitamiinihoidon vaikutusta yli 65-vuotiaiden naisten PTH-tasoihin. Tutkimushenkilöt (n = 49) saivat päivittäin 5, 10 tai 20 µg D-vitamiinia 12 viikon ajan. PTH-tasot laskivat 20 µg D-vitamiinia saaneilla.

Ravinnon tärkeimmät D-vitamiininlähteet ovat kala, vitamiinoidut ravintorasvat ja vitamiinoidut maitovalmisteet. Paitsi auringonvaloaltistuksessa myös D-vitamiinivalmisteiden käytössä ja elintarvikkeiden D-vitamiinitäydentämisessä on suuria eroja maiden välillä (Tylavsky ym. 2006, Lips 2005).

### 2.3.3. D-vitamiinin aineenvaihdunta, säätely ja tehtävät

D-vitamiinin päästyä verenkiertoon se joko muokataan maksassa 25-hydroksi-D<sub>3</sub>-vitamiiniksi (25OHD) tai varastoidaan rasvakudokseen (Boland 2005). Maksan muodostama 25OHD sitoutuu D-vitamiinia sitovaan proteiiniin (DBP). Maksan 25OHD:n eritystä ei juurikaan säädellä, joten 25(OH)D-vitamiinia tuotetaan D-vitamiinin saatavuuden mukaan. Siksi seerumin 25OHD kuvaa luotettavasti elimistön D-vitamiinitilannetta (Horst ym. 2005). Vaikka seerumin riittävästä 25OHD-pitoisuudesta ei ole yksiselitteistä kantaa, useimmat asiantuntijat määrittelevät D-vitamiinin puutostilaksi 25OHD-tason alle 50 nmol/l (Holick 2007).

Valtaosa D-vitamiinin aktiivisimmasta muodosta muodostuu munuaisissa, joissa 25OHD muokataan 1 $\alpha$ -hydroksylaasin avulla kalsitrioliksi eli 1,25-dihydroksi-D<sub>3</sub>-vitamiiniksi (Henry 2005). Kalsitrioli säätelee solunsisäistä kalsiumpitoisuutta muuntelemalla niiden geenien ilmentymistä, jotka sitovat kalsiumia tai vaikuttavat sen kuljetukseen (Boland 2005).

Pieni osa 25OHD:sta muuttuu kalsitrioliksi munuaisen ulkopuolisissa soluissa, joissa on 1- $\alpha$ -hydroksylaasia. 1 $\alpha$ -hydroksylaasia on osoitettu olevan esimerkiksi hermosoluissa, makrofageissa eli syöjäsoluissa ja osteoblasteissa eli luunmuodostajasoluissa. Munuaisen kalsitriolieritys on tarkkaan säädelty. Munuaisten 1 $\alpha$ -hydroksylaasia säädellään palautejärjestelmällä niin, että seerumin kohonneet kalsium- ja kalsitriolipitoisuudet vähentävät 1 $\alpha$ -hydroksylaasin aktiivisuutta. Munuaisten ulkopuolinen 1 $\alpha$ -hydroksylaasi on vähemmän herkkä kalsitriolin säätelyjärjestelmälle. Kalsitriolin ja lisäkilpirauhashormonin pitoisuudet eivät vaikuta esimerkiksi osteoblastien 1 $\alpha$ -hydroksylaasin aktiivisuuteen. Munuaisten ulkopuolisten solujen 1 $\alpha$ -hydroksylaasin aktiivisuuden säätely on vielä enimmäkseen epäselvää (ks. Oudshoorn ym. 2009).

Munuaisen erittämä aktiivinen kalsitrioli sitoutuu tuman D-vitamiinireseptoriin (VDR) ja vaikuttaa endokriinisesti RNA:n kopiointin kautta. Munuaisen ulkopuolella tuotettu kalsitrioli toimii para- tai autokriinisesti eli joko läheisissä soluissa tai solunsisäisesti ja vaikuttaa solujen kasvun, erikoistumisen ja kuoleman säätelyyn (ks. Oudshoorn

ym. 2009). D-vitamiinin endokriiniset vaikutukset keskittyvät kalsium- ja fosfaattitasapainon säätelyyn.

Kohdesolussa kalsitrioli reagoi VDR:n kanssa, joka fosforyloituu. Kalsitrioli-reseptorikompleksi on vuorovaikutuksessa retinoidi-X-reseptoriin (RXR), mikä saa aikaan lähetti-RNA:n synteesin. Lähes kaikissa elimistön soluissa ja kudoksissa on VDR:a. VDR:n määrä on vähäinen esimerkiksi myoblasteissa eli erilaistumattomissa lihassoluissa, mutta reseptoritaso kasvaa merkittävästi solujen erilaistuessa toimiviksi lihassoluiksi, myotuubeiksi (Boland 2005).

Kalsitrioli voi vaikuttaa myös nopeasti ilman geenien transkriptiota käyttämällä solukalvon reseptoria. Vuorovaikutusta solukalvon reseptoriin seuraa toisolähettisyhteistyön aktivoituminen, mikä välittää viestin solulimaan. Eigenetiisesti kalsitrioli esimerkiksi aktivoi solusignaalireittejä kuten kasvutekijöitä ja peptidihormoneja (Boland 2005).

#### **2.3.4. D-vitamiinin puutoksen yleisyys ja yleisimmät seuraukset**

Pitkäaikainen D-vitamiinin puutos aiheuttaa osteomalasiaa tai riisitautia. Lievä D-vitamiinin puutos aiheuttaa sekundaarista lisäkilpirauhasen liikatoimintaa ja luukatoa ja on yhteydessä murtumiin (Lips 2005). Riittävän 25OHD-pitoisuuden määritelmä on suhteellinen. Viimeisen kymmenen vuoden aikana on yleisesti määriteltä seerumin normaali 25OHD-pitoisuus suhteessa johonkin biologiseen vasteeseen kuten PTH:n tuotantoon, luuntiheyteen tai sairauden esiintyvyyteen (Lips 2005).

##### **D-vitamiinipuutoksen määrittely**

Seerumin 25OHD-pitoisuus ja lisäkilpirauhashormonipitoisuus ovat käänteisesti yhteydessä (ks. Björkman ym. 2009). Niinpä D-vitamiinipuutokseksi voidaan luokitella se D-vitamiinipitoisuus, jonka alapuolella lisäkilpirauhashormonipitoisuus alkaa kohota.

Toinen tapa määritellä riittävä seerumin D-vitamiinipitoisuus on tarkastella D-vitamiinihoidon vaikutusta aktiivisen kalsitriolin määrään. Tutkimukset osoittavat, että D-vitamiinihoidolla voidaan nostaa kalsitriolipitoisuuksia merkittävästi silloin, kun 25OHD-pitoisuuden lähtötaso on 30-45 nmol/l, mutta korkeammilla lähtötasoilla parannusta ei havaita (Lips 2005). Normaalin kalsitriolipitoisuuden saavuttamiseksi seerumin 25OHD-pitoisuuden tulisi olla yli 30-40 nmol/l (Lips 2005).

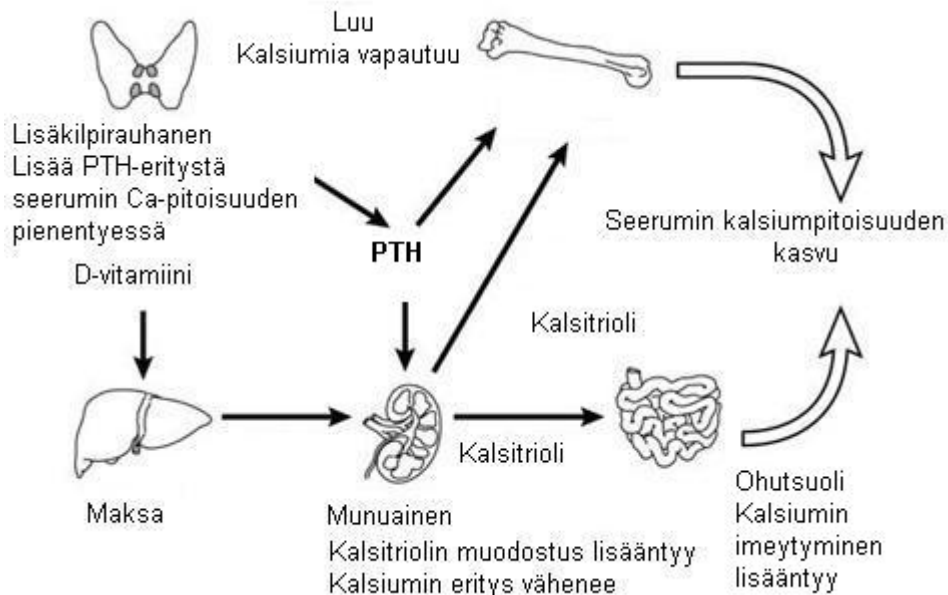
Edelleen saadaan erilaisia tuloksia, jos seerumin 25OHD-pitoisuutta tarkastellaan suhteessa muihin vasteisiin; esimerkiksi D-vitamiinin keskeisimpään tehtävään kalsiumin imeytymisen tehostajana. Kalsiumin imeytyminen suolesta lisääntyi naisilla 45-65 %, kun seerumin 25OHD lisääntyi tasolta noin 50 nmol/l tasolle 80 nmol/l (Heaney 2003). Holick (2007) taas määrittelee katsauksessaan riittäväksi D-vitamiinipitoisuudeksi 75 nmol/l ja suhteelliseksi riittämättömyydeksi pitoisuuden 50-74 nmol/l. D-vitamiinimyrkytystä on havaittu, kun seerumin 25OHD ylittää 374 nmol/l (Holick 2007).

### **Sekundaarinen hyperparatyreoosi**

D-vitamiinin puutteessa kalsiumin imeytyminen ohutsuolesta ja takaisinimeytyminen munuaisista vähenevät. Seerumin alentunut kalsiumpitoisuus kiihdyttää PTH:n eritystä lisäkilpirauhasesta (Lips 2005). PTH-tason nousu stimuloi munuaisten kalsitriolimuodostusta lisäämällä munuaisten 1 $\alpha$ -hydroksylaasin aktiivisuutta. PTH lisää kalsiumin takaisinimeytymistä virtsasta, ja kalsitrioli lisää kalsiumin imeytymistä suolesta. Lisäksi kalsitrioli vaikuttaa osteoblastien välityksellä luunsyöjäsolujen eli osteoklastien aktivoitumiseen. Osteoklastit vapauttavat kalsiumia luusta verenkiertoon. Näin seerumin kalsiumpitoisuus säilyy normaalina. Koska kalsium- ja kalsitriolipitoisuuksia säädellään autonomisesti tarkasti (kuva 3), PTH:n erityksen lisääntyminen näkyy seerumin 25OHD-pitoisuuden pienenemisenä (Lips 2005). Lisääntynyt PTH:n erityks vaikuttaa negatiivisesti paitsi luustoon myös lihakseen (ks. Lips 2005, Oudshoorn ym. 2009).

Kuten seerumin 25OHD:n myös PTH:n erityksessä tapahtuu vaihtelua vuodenajan mukaan niin, että korkeimmat PTH-pitoisuudet ja matalimmat 25OHD-pitoisuudet

havaitaan talvikuukausina. PTH-pitoisuus nousee paitsi D-vitamiinin puutteen ja kalsiumin saannin vähenemisen myös munuaisten toiminnan heikentymisen ja ikääntymisen myötä (ks. Oudshoorn ym. 2009).



Kuva 3. Seerumin kalsiumpitoisuuden säätely (Mukailtu Oregon State University 2010)

### Osteomalasia ja riisitauti

Vakava D-vitamiininpuute aiheuttaa aikuisilla osteomalasiaa eli luuston pehmenemistä ja lapsilla riisitautia (Adams 2005). Osteoidi eli varhaisluukudos on osteoblastien tuottamaa kudosta, joka ei ole vielä mineralisoitunut. Osteomalasiassa luun muodostuminen häiriintyy ja varhaisluukudos kasautuu. Osteoidi ei mineralisoidu, koska mineraaleja ei ole riittävästi (Lips 2005). Osteomalasiassa esiintyy valemurtumia eli paranevalta murtumalta vaikuttavia röntgenlöydöksiä, joissa luukalvo on paksuuntunut ja uutta luuta muodostunut luuvaurion kohdalle. Riisitaudissa luuston pehmeneminen ja metafysin eli luun pituuskasvualueen muutokset aiheuttavat luiden epämuodostumia. Osteomalasiaa ja riisitautia voivat aiheuttaa paitsi D-vitamiinin puute myös mm. riittämätön kalsiumin ja fosforin saanti (Adams 2005).

## **Osteoporoosi**

Osteoporoosissa eli luukadossa luun määrä tilavuusyksikössä on pienentynyt, ja luun hajotus on voimakkaampaa kuin muodostus. D-vitamiinin puutteessa kalsiumin imeytyminen heikkenee, jolloin seerumin kalsiumpitoisuus pienenee ja osteoidin kalsiumvarastot vähenevät. Osteoporoosissa PTH-pitoisuus on tavallisesti korkea. Pysyvästi kohonnut PTH lisää erityisesti kortikaalisen luun hajoamista, mikä on lisätekijä vanhenevan luun haurastumisessa. Lieväkin D-vitamiinin puutos voi aiheuttaa osteoporoosia aktivoimalla PTH:n eritystä ja lisäämällä luun hajoamista. Luun mineralisoitumisen häiriö edellyttää yleensä vaikeaa vitamiinin puutostilaa (Lips 2005).

## **Lihastoimintojen heikentyminen**

On kliinisesti havaittu, että D-vitamiinin puutostilassa esiintyy lihaksen surkastumista (Boland 2005). D-vitamiinin puutteessa havaitaan lihasten heikkoutta, surkastumista ja elektrofysiologisesti näkyvää poikkeavuutta lihaksen supistumisessa ja rentoutumisessa (Boland 2005). Muutokset lihassolun sisäisen kalsiumin säätelyssä näyttävät olevan yhteydessä D-vitamiinin puutteeseen ja munuaissairauksiin liittyvään lihasheikkouteen. D-vitamiinin puutteesta aiheutuvat lihassairaudet ovat riippumattomia seerumin kivennäisaine- ja PTH-pitoisuuksista ja vastaavasti niiden hoidossa saadaan vaste ainoastaan D-vitamiinilla (Boland 2005).

## **Kaatumiset ja murtumat**

D-vitamiinin vaikutus murtumien ehkäisyssä on ollut tehokkainta tutkimuksissa, joissa tutkittaville on annettu 17,5-20 µg D<sub>3</sub> -vitamiinia 12-60 kuukauden ajan (ks. Bischoff-Ferrari ym. 2006). Tällöin 25OHD-pitoisuudet ovat kohonneet tasoilta 44-77 nmol/l tasolle 100 nmol/l. Bischoff-Ferrarin ym. (2004a) meta-analyysissä murtumien ehkäisyssä ei havaittu D-vitamiinihoidon tehon paranemista hoidon keston mukaan, mikä saattaa johtua D-vitamiinin vaikutuksista lihaksiin ja tasapainoon, joita on havaittu jo 2-3 kuukauden D-vitamiinihoidon jälkeen (ks. Bischoff-Ferrari ym. 2004a).

Kaatumisia on pystytty ehkäisemään tehokkaimmin 17,5-25 µg:n päivittäisellä D-vitamiiniannoksella (ks. Bischoff-Ferrari ym. 2009a). Tutkimusryhmä havaitsi, että kaatumisten ehkäisyyn tarvittiin 25OHD-pitoisuus yli 60 nmol/l. Tulokset olivat merkitseviä 2-5 kuukauden D-vitamiinihoidolla.

#### **Muita D-vitamiinipuutoksen seurauksia**

D-vitamiinin puutos on myös yhdistetty moniin kroonisiin sairauksiin kuten syöpiin, erilaisiin autoimmuunisairauksiin, masennukseen, skitsofreniaan, sydän- ja verisuonitauteihin (Holick ym. 2007), MS-tautiin, insuliiniresistenssiin, tuberkuloosiin ja korkeaan verenpaineeseen (ks. Bischoff-Ferrari ym. 2006).

### **2.3.5. Ikääntyminen ja D-vitamiini**

Ikääntyminen vaikuttaa D-vitamiinin tuotantoon, elimistön kykyyn hyödyntää ravinnon D-vitamiinia, D-vitamiinin aineenvaihduntaan ja sen toimintaan (ks. Oudshoorn ym. 2009). Iholla tapahtuvan vitamiinimuodostuksen heikentyessä ravinnosta saadun D-vitamiinin merkitys kasvaa.

Lisäkilpirauhasen liikatoiminta kiihdyttää luun hajoamista yhdessä ikääntymisen kanssa. Kun seerumin 25OHD-pitoisuus lisäksi pienenee ja kalsiumin imeytyminen heikentyy, voi kehittyä vanhuusiän luukato eli osteoporoosi. Häiriintyneen kivennäisainemetabolian lisäksi ikääntyminen vaikuttaa monien kudosten kuten ihon ja aivojen D-vitamiinivasteeseen. Ikääntyminen siis aiheuttaa muutoksia D-vitamiinin aineenvaihduntaan, mikä puolestaan voi vastaavasti vaikuttaa ikääntymisprosessiin (Halloran ym. 2005).

#### **Endogeenisen D-vitamiinituotannon heikentyminen**

Seerumin 25OHD-pitoisuudet ovat useilla iäkkäillä riittämättömät ylläpitämään normaalia kalsiumtasapainoa. Seerumin 25OHD-pitoisuuden on havaittu olevan



käänteisessä yhteydessä iän ja suorassa yhteydessä auringonvaloaltistuksen kanssa (Halloran ym. 2005). Ihon rakenne ja toiminta ja samalla kyky tuottaa D-vitamiinia auringonvalon vaikutuksesta heikkenevät ikääntyessä, ja ihon pintakerros orvaskesi alkaa ohentua jo 20. ikävuodesta lähtien. Orvaskesi tuottaa noin 80 % ihon muodostamasta D-vitamiinista. Ikääntyneillä D-vitamiinin esiasteen 7-dehydroksikolesterolin määrä on vähentynyt (Halloran ym. 2005). Vanhenemiseen liittyvä elintapojen muutos heikentää entisestään ihon D-vitamiinituotantoa. Ulkona liikkuminen vähenee, mikä vähentää auringonvalolle altistumista ja siten D-vitamiinituotantoa. Niin ikään peittävä vaatetus ja voimakkaiden aurinkovoiteiden käyttö voivat heikentää seerumin D-vitamiinitilannetta. Lihavuus voi vaikuttaa vanhusten D-vitamiininpuutteeseen, sillä ylipaino yleistyy iän myötä ja D-vitamiini varastoituu rasvakudokseen (ks. Oudshoorn ym. 2009). Seerumin D-vitamiinipitoisuuden on todettu olevan käänteisesti yhteydessä painoindeksiin myös iästä riippumatta (Mochonis ym. 2009).

#### **D-vitamiiniaineenvaihdunnan heikentyminen munuaisissa**

Ikääntyminen ei vaikuta 25OHD:n synteisiin maksassa (Halloran ym. 2005). Sen sijaan on kiistanalaista, vaikuttaako vanheneminen D-vitamiinin aktiivisimman muodon kalsitriolin pitoisuuteen seerumissa. Koska kalsitrioli muodostuu munuaisissa, niillä iäkkäillä, joilla munuaisten toiminta on normaali tai lähes normaali, seerumin kalsitriolipitoisuus ei eroa merkittävästi nuorten pitoisuuksista. Lievissä tai vakavissa munuaisten vajaatoimintatapauksissa seerumin kalsitriolipitoisuus on pienentynyt (Halloran ym. 2005).

Oudshoorn ym. (2009) raportoivat katsauksessaan, että monet ikään liittyvät seikat saattavat johtaa pienentyneeseen kalsitriolipitoisuuteen. Munuaisten toimintakyky heikentyy, kun  $1\alpha$ -hydroksylaasin määrä vähenee, mikä heikentää 25OHD:n muokkaamista kalsitrioliksi. Lisäksi  $1\alpha$ -hydroksylaasia aktivoivien yhdisteiden, insuliininkaltaisen kasvutekijä 1:n, kalsitoniinin ja estrogeenin, pitoisuudet pienenevät iän myötä.

## **D-vitamiinireseptorit**

Sekä eläin- että ihmiskokeet antavat viitteitä siitä, että ikääntymiseen liittyy vähäinen D-vitamiinireseptorin pitoisuuden pieneneminen suolen limakalvolla (Halloran ym. 2005). Selvempi yhteys on raportoitu D-vitamiinipuutostilan ja kalsitrioliresistenssin välillä. Mekanismi ei ole täysin selvillä, mutta ikääntyminen näyttää vaikuttavan solukalvon kalsiumpumpun toimintaan suolen enterosyytissä ja kalbindiinin eli kalsiumia sitovan proteiinin pitoisuuteen (Halloran ym. 2005).

### **2.4. D-vitamiinin yhteys lihastoimintoihin**

Monissa tutkimuksissa on osoitettu, että luustovaikutustensa lisäksi D-vitamiini vaikuttaa myös luustolihakseen. Birge ja Haddad (1975) tutkivat *in vitro* 25(OH)D-vitamiinin vaikutusta lihaksen aineenvaihduntaan. He havaitsivat, että 25OHD lisäsi solunsisäisen ATP:n ja fosfaatin määrää ja proteiinisynteesiä. Lisäksi he löysivät 25(OH)D-vitamiiniin ja aktiiniin sitoutuvan proteiinin, joka myöhemmin nimettiin D-vitamiinia sitovaksi proteiiniksi (DBP). On ehdotettu, että DBP olisi lihastoimintojen keskeisin vaikuttaja 25OHD-aineenvaihdunnassa (ks. Pfeifer ym. 2002).

#### **2.4.1. Lihassolu**

Kalsitrioli säätelee useiden solutyyppeiden lisääntymistä ja erilaistumista. 1 $\alpha$ -hydroksylaasin puutteessa esiintyy lihasten surkastumista, mikä antaa viitteitä siitä, että 1 $\alpha$ -hydroksylaasi säätelee lihassolujen kasvua. Kun kananpojan myoblasteja käsiteltiin 1 $\alpha$ -hydroksylaasilla, havaittiin, että hormoni stimuloi seitsemän eri proteiinin synteesiä (Boland 2005), mm. troponiini C:n ja aktiinin (Glerup ja Eriksen 2005).

Bischoff tutkimusryhmineen (2001) tutki kalsitriolireseptorin ilmentymistä luustolihaksessa (n = 20). 17 keski-ikäiseltä tai iäkkäältä naiselta otettiin koepala

lantion lihaksistosta ja kolmelta nuorelta (keski-ikä 30) selkälihaksista. Reseptoreiden määrä oli yhteydessä ikään siten, että iäkkäämpien lantion lihaksista löytyi huomattavasti vähemmän tumareseptoreita kuin nuorempien selkälihaksesta. Reseptoreiden määrän ja seerumin 25OHD- tai kalsitriolipitoisuuden välillä ei havaittu yhteyttä. Johtopäätöksissä todetaan, että yhteys D-vitamiinin aineenvaihduntatuotteisiin saattoi jäädä näkymättä pienen otoskoon vuoksi. Iän ja D-vitamiinireseptoreiden yhteyttä saattoi sekoittaa koepalojen otto kehon eri kohdista. On mahdollista, että reseptoreiden esiintyvyys on erilaista eri lihasryhmissä.

Vakavasta D-vitamiinin puutteesta kärsivien aikuisten lihaksesta otetuista koepaloista on havaittu, että heillä esiintyy etupäässä tyypin 2 lihassolujen surkastumista. Tyypin 2 lihassyöt ovat vahvoja ja nopeita, ja niitä tarvitaan ensimmäisinä kaatumisen estämisessä (McComas 1996). Samankaltaista tyypin 2 lihassolujen surkastumista on havaittu potilailla, jotka kärsivät kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. Ceglia 2008). Sato ym. (2005) tutkivat 96 iäkästä naista, joista puolet sai 25 µg D<sub>2</sub>-vitamiinia ja puolet lumelääkettä kahden vuoden ajan. D-vitamiinia saaneiden ryhmässä tyypin 2 lihassolujen suhteellinen osuus ja koko kasvoivat ja lihasvoima parani merkitsevästi. Myös Yoshikawa ym. (1979) löysivät osteomalasiapotilaiden lihaksesta otetuista koepaloista tyypin 2 lihassolujen surkastumista. Lihassolujen välit olivat suurentuneet ja soluihin oli suodattunut rasvaa, sidekudosta ja glykogeeniä. Pfeifer ym. (2002) esittävät D-vitamiininpuutteen vaikutusta tyypin 2 lihassoluihin luultavana selityksenä sille, että D-vitamiininpuutteesta kärsivät iäkkäät ovat taipuvaisia kaatumaan.

Osteoporoosista kärsivillä on havaittu epänormaalia lihaksen sähkötoimintaa (Skaria ym. 1975). Tutkittavilla (n = 30) oli sekä myopatian että hermotoiminnan hidastumisen oireita. Potilaista 14 otettiin usean kuukauden seurantaan, jonka aikana heille annettiin D-vitamiinilisää. Seurantaryhmästä 93 %:lla lihaksen sähkötoimintamittauksen tulos parani, mutta hermoärsykkeiden johtumisnopeudessa ei havaittu muutosta.

## 2.4.2. Lihastoiminnot ja tasapaino

D-vitamiinin vaikutukset solutasolla saavat kliinisen merkityksensä lihaksen toiminnassa. Lihasheikkoutta pidettiin pitkään lähinnä luustosairauksiin liittyvänä oireena, osteomalasian osana. Lihassairaudet ovat kuitenkin osoittautuneet huomattaviksi ja yleisiksi D-vitamiininpuutteen oireiksi, joissa vakavaa lihasheikkoutta saattaa esiintyä jo ennen biokemiallisten luustosairauden merkkien kehittymistä (Glerup ja Eriksen 2005). Lihasheikkouteen saadaan aikaan vaste D-vitamiinilla, mikä antaa viitteitä syy-seuraussuhteesta (Boland 2005). Tyypillisiä osteomalasiaan liittyviä myopatian oireita ovat vaappuva kävely ja vaikeudet nousta portaita ja nostella esineitä. Hermoimpulssien johtuminen saattaa hidastua (ks. Ceglia 2008). Vakavasta munuaisten toimintahäiriöstä kärsivillä potilailla, joilla on lihasheikkoutta, saadaan vaste aikaan  $1\alpha$ -hydroksylaasilla. Potilailla havaitaan tyypin 2 lihassyiden surkastumista (Boland 2005).

### Poikkileikkaustutkimukset

25OHD-pitoisuuden ja raajojen toimintakyvyn yhteys on raportoitu 60–90-vuotiailla yhdysvaltalaisilla miehillä ja naisilla (n=4100) (Bischoff-Ferrari ym. 2004b). 25OHD-pitoisuus oli keskimäärin 66 nmol/l ja ikä 71 vuotta. Tutkittavat jaettiin kvintiileihin D-vitamiinitilanteen mukaan. Korkeimman 25OHD-pitoisuuden kvintiili suoriutui kahdeksan metrin kävelytestistä keskimäärin 6 % nopeammin kuin alin kvintiili. Tuoliilta ylösnousussa korkeimman kvintiilin tutkimushenkilöt selvisivät keskimäärin 4 % alimman kvartiilin tutkittavia nopeammin. Tulokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Yhteys löytyi fyysisestä aktiivisuudesta, iästä, sukupuolesta ja kalsiumin saannista riippumatta. Tutkijat esittävät D-vitamiinin ja lihastoiminnan yhteyden mahdolliseksi selittäjäksi, että kalsitrioli sitoutuu lihaskudoksessa erityiseen tumareseptoriin. Sitoutuminen johtaa proteiinisynteesiin ja lihassolun kasvuun.

Wichertsin tutkimusryhmä (2007) tutki seerumin 25OHD-pitoisuuden ja toimintakyvyn yhteyttä (n = 1234) iäkkäillä (keski-ikä 75) naisilla ja miehillä. 25OHD-pitoisuus oli keskimäärin 54 nmol/l. Toimintakykyä mitattiin kävelytestin, tuoliilta ylösnousun ja

tasapainoa arvioivan seisontatestin yhteispisteillä. Tutkittavat jaettiin neljään ryhmään 25OHD-pitoisuuden mukaan: alle 25, 25-50, 50-75 ja yli 75 nmol/l. Tutkimus koostui poikkileikkausosiosta ja kolmen vuoden seurantajaksosta. D-vitamiinitilanne oli yhteydessä sekä toimintakykyyn poikkileikkausasetelmassa että ajan myötä tapahtuvaan toimintakyvyn heikkenemiseen. Vertailuryhmään (25OHD yli 75 nmol/l) verrattuna henkilöt, joilla 25OHD oli alle 50 nmol/l, saivat merkitsevästi alemmat pisteet fyysisissä toimintakykytesteissä. Henkilöillä, joilla 25OHD oli alle 25 nmol/l, oli niin ikään suurin riski heikentyä fyysisessä suorituskyvyssään seurantajakson aikana (odds ratio (OR)=2,21; 95% LV=1,00-4,87). Henkilöillä, joilla 25OHD-pitoisuus oli 25-50 nmol/l, vastaavasti OR=2,01 (95% LV=1,06-3,81). Tulokset vakioitiin iällä, sukupuolella, sairauksilla, asuinpaikalla, painoindeksillä ja alkoholin kulutuksella. Vakiointien jälkeen D-vitamiinin yhteys toimintakyvyn paranemiseen oli vahvimmin havaittavissa tasolle 35 nmol/l saakka (Wicherts ym. 2007).

Tasapainon ja D-vitamiinin suhteen on myös epäselvää näyttöä. Dhesi ym. (2002) tutkivat poikkileikkausasetelmassa D-vitamiinin yhteyttä neuromuskulaarisiin ja psykomotorisiin toimintoihin. Tutkimukseen osallistui 60 henkilöä, jotka olivat joutuneet sairaalaan kaatumisen vuoksi. Tutkittavat jaettiin seerumin 25OHD-pitoisuuden mukaan kolmeen ryhmään; 1: alle 30 nmol/l, 2: 30-43 nmol/l ja 3: yli 43 nmol/l. Vertailuryhmässä oli 20 tervettä iäkästä, joiden 25OHD-pitoisuus oli >43 nmol/l. Tuloksissa havaittiin ainoastaan viitteitä D-vitamiinipitoisuuden ja tasapainon yhteydestä, sillä vaikka asennon huojunta oli suurinta ryhmän 1 potilailla, se ei ollut tilastollisesti merkitsevästi suurempaa kuin ryhmissä 2 ja 3. Ryhmän 1 potilaat suoriutuivat kuitenkin toimintakykyä mittaavasta testistä tilastollisesti merkitsevästi hitaammin kuin ryhmän 2 ja 3 potilaat (66,0 s vs 44,8 s). Toimintakykyä mitattiin 50 askelen kävelyyn ja tuolilta ylösnousuun tai 50 askelen kävelyyn ja 13 portaan nousuun yhteensä kuluneella ajalla. Kaatuneilla potilailla eli ryhmillä 1-3 oli 17 % heikompi reisilihas ja 36 % hitaampi toimintakyky kuin terveillä verrokeilla. Tutkimus antaa siis ensisijaisesti viitteitä siitä, että lihastoiminnot ovat yhteydessä kaatumisriskiin.

## Satunnaistetut, kontrolloidut kokeet

D-vitamiinin ja lihastoimintojen yhteydestä on jonkin verran näyttöä lumekontrolloiduista, satunnaistetuista kokeista, mutta tulokset eivät ole täysin yhdenmukaisia (taulukko 1). Lips ym. (2010) havaitsivat D-vitamiinihoidon parantavan tasapainoa vain niillä, joilla tasapaino oli alkujaan huono.

D-vitamiinin ja lihastoimintojen välillä on havaittu positiivinen yhteys terveillä yli 70-vuotiailla naisilla (n = 148) (Pfeifer 2000). Tutkittavat saivat kahden kuukauden ajan joko ainoastaan kalsiumia (1200 mg/vrk) tai sekä kalsiumia (1200 mg/vrk) että D-vitamiinia (20 µg/vrk). Sekä kalsiumia että D-vitamiinia saaneiden tutkimushenkilöiden huojunta väheni 9 % verrattuna pelkkää kalsiumlisää saaneisiin. D-vitamiinia saaneiden seerumin 25OHD-pitoisuus kasvoi 72 % (p=0,0001) ja seerumin PTH-pitoisuus pieneni 18 %. Tutkimusjakson aikana kaatumisia ilmeni D-vitamiiniryhmässä keskimäärin 0,24 ja vertailuryhmässä 0,45 henkilöä kohden. Tulokset olivat tilastollisesti merkitseviä.

Pfeifer tutkimusryhmineen (2009) tutki edelleen satunnaistetussa, lumekontrolloidussa asetelmassa D-vitamiinin vaikutuksia kaatumisiin ja lihastoimintoihin (n = 242). Toinen ryhmä sai 12 kuukauden ajan 20 µg D-vitamiinia ja 1000 mg kalsiumia, toinen ryhmä ainoastaan 1000 mg kalsiumia, minkä jälkeen tutkittavia seurattiin vielä kahdeksan kuukauden ajan. D-vitamiinihoidon jälkeen tutkimusryhmässä esiintyi 27 % vähemmän kaatumisia kuin vertailuryhmässä, seurantajakson jälkeen 39 % vähemmän. Vasen reisilihas oli tutkimusryhmässä 12 kuukauden jälkeen tilastollisesti merkitsevästi voimakkaampi kuin alkutilanteessa tai vertailuryhmässä.

D-vitamiinilisällä on saatu aikaan tilastollisesti merkitsevää parannusta tasapainossa (Dhesi ym. 2004). Tutkitut 139 henkilöä olivat yli 65-vuotiaita, heillä oli matala seerumin 25OHD-pitoisuus ( $\leq 30$  nmol/l) ja he olivat joutuneet sairaalaan kaatumisen vuoksi. Potilaille annettiin lihakseen joko 15 000 µg ergokalsiferolia tai lumevalmistetta. Tutkimuksessa otettiin verikoe, arvioitiin sivuttaishuojunta, reaktioaika, toimintakyky ja reisilihaksen voima sekä ennen koetta että kuusi

kuukautta kokeen jälkeen. Tasapainon lisäksi parannusta tapahtui toimintakyvyssä ja reaktioajassa, mutta ei lihasvoimassa. Tulos antaa viitteitä siitä, että D-vitamiinihoidolla voidaan parantaa neuromuskulaarisia lihastoimintoja. Tasapainon paraneminen saattaa vähentää kaatumisia ja niiden aiheuttamia murtumia ilman, että lihasvoima kasvaa.

Kontrolloidussa, satunnaistetussa tutkimuksessa (n = 226) 210 µg:n viikoittainen D-vitamiiniannos nosti seerumin 25OHD-pitoisuutta tilastollisesti merkitsevästi (Lips ym. 2010). Tutkittavien keski-ikä 78 vuotta. 16 viikon tutkimusjakson jälkeen D-vitamiinihoitoa saaneen ryhmän 25OHD-pitoisuudet olivat keskimäärin 33 nmol/l korkeammat kuin vertailuryhmässä. D-vitamiinihoito ei vaikuttanut tasapainoon eikä toimintakykyyn (kävelynopeuteen ja tuoilta ylösnousuun, Short Physical Performance Battery -testillä mitattuna) tilastollisesti merkitsevästi. Alaryhmässä, jossa tutkimushenkilöiden tasapaino oli heikentynyt (n = 9), 210 µg:n viikoittainen D-vitamiinihoito kuitenkin vähensi huojuntaa merkitsevästi verrattuna verrokkiryhmään (n = 21).

#### **2.4.3. Yhteiskunnallinen merkitys: D-vitamiini ja kaatumisriski**

D-vitamiinitilanne on yhteydessä kaatumisriskiin. Yhteyksiä on tutkittu sekä D-vitamiinitilanteen ja tasapainomittareiden, D-vitamiinitilanteen ja kaatumisten että kaatumisten ja tasapainomittareiden välillä. Kaatuminen on tapahtumaketjun viimeinen vaihe, joka aiheuttaa haittaa yksilölle ja kuormittaa yhteiskuntaa. Sitä kautta D-vitamiinitilanteen ja lihastoimintojen tutkimus on yhteiskunnallisesti merkittävää.

Bischoff-Ferrari ym. ovat arvioineet meta-analyysissään (2009a) sekä pelkän D-vitamiinihoidon että D-vitamiini-kalsiumhoidon vaikutusta 25OHD-pitoisuuksiin ja kaatumisriskiin (taulukot 2 ja 3). Meta-analyysissä oli mukana 2426 tutkimushenkilöä kahdeksasta tutkimuksesta. Tutkimushenkilöt olivat terveitä, keskimäärin 80-vuotiaita, ja 80 % heistä oli naisia. Meta-analyysin perusteella 17,5-25 µg:n päivittäinen D-vitamiiniannos vähensi iäkkäiden kaatumisriskiä 19 %. Alle 17,5 µg:n

D-vitamiiniannokset eivät vähentäneet kaatumisriskiä. Edelleen kaatumisriski ei vähentynyt 25OHD-pitoisuuksilla alle 60 nmol/l.

Bischoffin ym. (2003) kokeellisessa tutkimuksessa 122 vanhainkodissa asuvaa naista (keski-ikä 85 vuotta) sai joko ainoastaan 1200 mg kalsiumia vuorokaudessa tai sekä 1200 mg kalsiumia että 20 µg D-vitamiinia vuorokaudessa kolmen kuukauden ajan. Hypoteesi oli, että kalsium- ja D-vitamiinilisä yhdessä parantavat lihastoimintoja ja vähentävät kaatumisia. Kalsiumia ja D-vitamiinia saaneiden seerumin 25OHD-pitoisuus kasvoi 71 % ( $p < 0,001$ ) ja kaatumiset vähenivät 49 % ( $p < 0,01$ ). Lihastoimintoja mitattiin polven koukistaja- ja ojentajalihaksen voiman, puristusvoiman ja tuoilta ylösnousun yhteispisteillä. Tutkimusryhmässä lihastoiminnot paranivat merkitsevästi ( $p = 0,009$ ).

Broe ym. (2007) tutkivat vanhainkotiasukkailla D-vitamiinilisän vaikutusta kaatumisriskiin. Tutkittavat ( $n = 124$ , keski-ikä 89 vuotta) satunnaistettiin saamaan viiden kuukauden ajan joko 5, 10, 15 tai 20 µg D<sub>2</sub>-vitamiinia päivässä. Vertailuryhmä ei saanut D-vitamiinilisää. Vasteena oli tutkimushenkilöiden raportoima kaatumisten määrä. 20 µg D-vitamiinia saaneilla esiintyi 72 % vähemmän kaatumisia kuin vertailuryhmällä. Pienempiä D-vitamiiniannoksia saaneiden ryhmissä ei havaittu merkitsevää vaikutusta kaatumisiin.



Taulukko 1. D-vitamiinihoidon vaikutus lihastoimintoihin ja tasapainoon

Tutkimus	Koe	n	Keski-ikä v, sukupuoli*	S-25OHD lähtötaso nmol/l ka	Lihaskaikutus tutkimusryhmässä vertailuryhmään nähden	Tasapaino tutkimusryhmässä vertailuryhmään nähden
Lips ym. 2010	210 µg D <sub>3</sub> -vitamiinia tai lumevalmistetta viikossa 16 viikon ajan	226	78 n + m	35	Ei tilastollista merkitsevyyttä	Ei tilastollista merkitsevyyttä, (niillä, joilla tasapaino huono, parannusta D-vitamiinihoidolla)
Pfeifer ym. 2009	1000 mg Ca tai 1000 mg Ca + 20 µg D <sub>3</sub> -vitamiinia 12 kk ajan + 8 kk seuranta	242	77 n + m	55	Tutkimusryhmässä reisilihas 8 % voimakkaampi	Tutkimusryhmässä huojunta 28 % vähäisempää
Bischoff- Ferrari ym. 2006	1200 mg Ca tai 1200 mg Ca + 20 µg D <sub>3</sub> -vitamiinia päivässä 3 kk ajan	64	86 n	41	Ei tutkittu	Ei tilastollista merkitsevyyttä
Sato ym. 2006	25 µg D <sub>2</sub> -vitamiinia tai lumevalmistetta päivittäin kahden vuoden ajan	96	74 n	24,5	Lihaskaivo parempi ja tyypin 2 lihassyiden määrä ja koko tilastollisesti merkitsevästi suuremmat	Ei tutkittu
Dhesi ym. 2004	15 000 µg D <sub>2</sub> -vitamiinia tai lumevalmistetta kertainjektiona + 6 kk seuranta	139	77 n + m	25	Toimintakyky (AFPT)parempi, lihasvoimassa ei eroa	D-vitamiinia saaneiden tasapaino parani 13 %, vertailuryhmän huononi 3%; merkitsevä ero
Bischoff ym. 2003	1200 mg Ca tai 1200 mg Ca + 20 µg D <sub>3</sub> -vitamiinia päivässä 12 viikon ajan	122	85 n	30	Lihaskaivo (polven koukistaja ja ojentaja, puristusvoima) ja toimintakyky (TUG-testi) merkitsevästi paremmat	Sisältyy TUG-testiin
Pfeifer ym. 2000	1200 mg Ca tai 1200 mg Ca + 20 µg D <sub>3</sub> -vitamiinia päivässä 8 viikon ajan	148	74 n	alle 50	Ei tutkittu	Huojunta 9 % vähäisempää

\* n = naisia m = miehiä

Taulukko 2. D-vitamiini- ja D-vitamiini-kalsiumhoidon vaikutus 25OHD-tasoon (mukailtu Bischoff-Ferrarin ym. (2009a) perusteella)

Tutkimus	n	keski-ikä v	Tutkittavat *	D-vitamiiniannos	Tutkimuksen kesto (kk)	S-25OHD muutos nmol/l ka	Interventio	Kontrolli
Broe ym. 2007	48	89	n+m, hoitokoti	20 µg D <sub>2</sub> tai lume	5	54-->75 (n=17)	53-->55-60 (n=20)	
Broe ym. 2007	51	92	n+m, hoitokoti	5 µg D <sub>2</sub> tai lume	5	45-->60 (n=24)	50-->61 (n=23)	
Broe ym. 2007	50	88	n+m, hoitokoti	10 µg D <sub>2</sub> tai lume	5	53-->55 (n=24)	50-->61 (n=23)	
Broe ym. 2007	50	89	n+m, hoitokoti	15 µg D <sub>2</sub> tai lume	5	40-->60 (n=23)	50-->61 (n=23)	
Bischoff-Ferrari ym. 2006	445	71	n+m, itsenäisiä **	17,5 µg D <sub>3</sub> + 500 mg Ca tai lume	36	76-->107	73-->72	
Prince ym. 2008	302	77	n, hoitokoti	25 µg D <sub>2</sub> + 500 mg Ca tai 500 mg Ca + lume	12	45-->60	44,3-->49	
Pfeifer ym. 2008	242	77	n+m, itsenäisiä **	20 µg D <sub>3</sub> + 1000 mg Ca tai 1000 mg Ca + lume	20	55,4-->84,5	53,8-->56,6	
Bischoff ym. 2003	122	85	naisia laitoshoito	20 µg D <sub>3</sub> + 1200 mg Ca tai 1200 mg Ca + lume	3	30,8-->65,5 (n=45)	29-->28,5 (n=44)	
Pfeifer ym. 2000	137	74	naisia yhteisasumus	20 µg D <sub>3</sub> + 1200 mg Ca tai lume + 1200 mg Ca	2 + 10 kk seuranta	25,7-->66,1 (n=70)	24,6-->42,9 (n=67)	

\* n = naisia m = miehiä

\*\* itsenäisiä = itsenäisesti liikkuvia, kotona tai palvelukodissa asuvia

Taulukko 3. Meta-analyysi kaatumisten ehkäisystä D-vitamiinihoidolla  
(Bischoff-Ferrari 2009a)

	D-vitamiiniannos (µg / vrk)	n	Kaatuja D-vitamiiniryhmässä	Kaatuja kontrolliryhmässä	Suhteellinen kaatumisriski	LV 95 %	
Broe ym. 2007	20 D <sub>2</sub>	48	5/23	11/25	0,49	0,21	1,16
Bischoff-Ferrari ym. 2006	17,5 D <sub>3</sub>	445	107/219	124/226	0,89	0,74	1,07
Prince ym. 2008	25 D <sub>2</sub>	302	80/151	95/151	0,84	0,69	1,02
Flicker ym. 2005	25 D <sub>2</sub>	625	170/313	185/312	0,92	0,8	1,05
Pfeifer ym. 2008	20 D <sub>3</sub>	242	48/121	76/121	0,63	0,49	0,81
Bischoff ym. 2003	20 D <sub>3</sub>	122	14/62	18/60	0,75	0,41	1,37
Pfeifer ym. 2000	20 D <sub>3</sub>	137	11/70	19/67	0,55	0,29	1,06
<b>Meta-analyysi</b>		1921	435/959	528/962	0,81	0,71	0,92

#### 2.4.4. Kipu

D-vitamiinin ja kroonisen kivun välillä on havaittu heikko tilastollinen yhteys muutamissa poikkileikkaustutkimuksissa (Plotnikoff ja Quigley 2003, Macfarlane ym. 2005, Erkal ym. 2006). Mekanismi on toistaiseksi epäselvä, ja yhteys on yksittäisten havaintojen varassa (Björkman ym. 2008). D-vitamiinivajauksesta aiheutuvan kivun syyksi on esitetty kalsiumfosfaatin puutetta, jossa luuaines turpoaa ja aiheuttaa luukalvon ärsytyksen (Mascarenhas ym. 2004).

Kontrolloituja kokeita D-vitamiinihoidon vaikutuksista kipuun on tehty vähän. Björkmanin ym. (2008) tutkimuksessa helsinkiläisille vuodepotilaille (n=216) annettiin kuuden kuukauden ajan joko 10 tai 30 µg D<sub>3</sub>-vitamiinia tai lumelääkettä. Kiputiheyttä ja –voimakkuutta arvioitiin vanhusten hoidon tarpeen ja laadun arviointiin kehitetyllä kipuskaalalla ja dementoituneiden potilaiden kivun arviointiin kehitettyjen Pain Assessment in Advanced Dementia ja Deep Brain Stimulation –mittareiden avulla. D-vitamiininpuutoksen ja kivun välillä ei havaittu tilastollista yhteyttä. Tutkijat kuitenkin korostavat, että käytetyt mittarit olivat epäsuoria ja että iäkkään, dementoituneen potilaan kipukäyttäytymiseen vaikuttavat monet sekoittavat tekijät.

### **3. Tutkimuksen tavoite**

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli tutkia, onko seerumin 25(OH)D-vitamiinipitoisuus yhteydessä lihastoimintoihin reumatauteja sairastavilla yli 50-vuotiailla henkilöillä.

Tutkimuksen varsinaisena hypoteesina oli, että D-vitamiinin puutos on yhteydessä heikentyneisiin neuromuskulaarisiin lihastoimintoihin, joita tässä tutkimuksessa mitattiin tasapainon perusteella.

## 4. Aineisto ja menetelmät

### 4.1. Tutkimusasetelma

Tässä poikkileikkaustutkimuksessa tutkittiin D-vitamiinin saannin ja D-vitamiinitilan yhteyttä tasapainoon, lihasvoimaan, kipuun ja toimintakykyyn itsenäisesti kotona asuvilla, reumatauteja sairastavilla 53–81 –vuotiailla henkilöillä.

### 4.2. Tutkittavien valinta

Tutkimukseen rekrytoitiin kohtalaisen hyväkuntoisia ihmisiä, jotka jaksaisivat fyysiset testit ja tutkimuksen mahdollisesti aiheuttaman henkisen rasituksen. Tutkimushenkilöiksi valittiin erityisesti polymyalgia rheumaticaa sairastavia henkilöitä heidän riskikasaumansa vuoksi. Polymyalgia rheumatican oireiden ja hoidon oletettiin johtavan ikääntymiseen liittyvän lihaskadon kiihtymiseen ja D-vitamiiniaineenvaihdunnan heikentymiseen. Tutkimukseen osallistui myös joitakin yli 50-vuotiaita fibromyalgiaa ja nivelreumaa sairastavia henkilöitä.

Tutkimushenkilöt osallistuivat laajempaan ravitsemustutkimukseen, joka kohdentui ikääntymiseen liittyvän sarkopenian ehkäisyyn. (<http://www.hus.fi/?Path=1;28;2530;9899;9900;9983;24122;27043> [2.3.2010])

Tutkittavat rekrytoitiin Helsingin Reumayhdistyksen jäsen toiminnan kautta. Polymyalgia rheumaticaa ja fibromyalgiaa sairastavien potilaiden pienryhmävetäjän avulla tavoitettiin 50 tutkimuksesta alustavasti kiinnostunutta pääkaupunkiseudulla asuvaa henkilöä. Tiedotustilaisuuden jälkeen kaksi henkilöä kieltäytyi ja yksi kuoli ennen tutkimuksen alkua. Lopulta tutkimukseen osallistui 47 henkilöä.

Tutkimukselle saatiin Helsingin ja Uudenmaan Sairaanhoidopiirin sisätautien toimialan eettisen toimikunnan hyväksyntä. Kaikilta potilailta pyydettiin myös kirjallinen suostumus ennen tutkimuksen alkua.

### **4.3. Menetelmät**

Tutkimuksessa mitattavia muuttujia olivat pituus, paino, 10 metrin kävelyaika, puristusvoima, hyppytesti levyllä, tasapainotesti levyllä ja kehon koostumus. Lisäksi tutkittavilta selvitettiin ravitsemustilan muutokset, toimintakyky, reumasairauden aktiivisuus, Charlsonin sairausindeksi, kiputiheys ja kivun intensiteetti tutkimuslomakkeen ja potilashaastattelun avulla. Tutkimushenkilöiltä kerättiin myös neljän päivän ruokapäiväkirja ja verinäytteet.

#### **25-hydroksi-D-vitamiini ja lisäkilpirauhashormoni**

Seerumin 25OHD-pitoisuus on usean viikon tai jopa kuukauden auringonvalon avulla tuotetun ja ruokavaliosta saadun ravintoaineen summa. Sekä 25OHD- että lisäkilpirauhashormonimääritykset tehtiin tammikuussa, jolloin auringonvalon määrä on ollut niukkaa jo usean kuukauden ajan. 25OHD määritettiin entsyymi-immunologisella eli EIA-menetelmällä (IDS, UK). Sarjojen sisäinen variaatiokerroin oli 2,0 % ja sarjojen välinen 7,9 %.

Seerumin PTH määritettiin Immulite 1000 systems -menetelmällä (Siemens Medical Solutions Diagnostics Los Angeles, CA 90045-6900 USA). Sarjojen sisäinen CV % oli 4,2 ja sarjojen välinen CV % 7,4.

#### **Tasapaino**

Tasapainon mittaamiseen käytettiin tasapainolevyä (HurLabs, Tampere), joka rekisteröi kehon painopisteen huojuntaa paikallaan seisottaessa. Mittaukset tehtiin sekä silmät auki että silmät kiinni, molemmat kahdesti. Mittausten perusteella laskettiin Rombergin vakio eli silmät kiinni ja silmät auki mitatun huojunnan pinta-alan ( $\text{mm}^2$ ) suhde. Rombergin vakion määrittämisessä käytettiin kahden mittauksen keskiarvoja.

## **Puristusvoima**

Käsien puristusvoima mitattiin molemmilla käsillä kahdesti istuma-asennossa hydraulisella dynamometrillä (Saehan Corp. Masan, Korea). Tulokset pyöristettiin lähimpään kilogrammaan. Kummankin käden parempaa tulosta käytettiin vasemman ja oikean käden puristusvoiman keskiarvon laskemiseksi. Lopuksi puristusvoima jaettiin yläraajojen lihasmassalla (kg) lihaksen painoyksikköä kohti tuottaman voiman laskemiseksi.

## **Jalkojen nopeusvoima**

Hyppytesti (countermovement jump test) tehtiin hyppylevyllä (HurLabs, Tampere). Potilaat aloittivat hypyn seisomalla suorassa hyppylevyn päällä jalat hartioiden leveydellä. Hyppyluvun saatuaan potilaat koukistivat polviaan lähes 90 asteeseen asti ja suorittivat maksimaalisen ponnistuksen suoraan ylöspäin. Jokaisen koehenkilön kohdalla varmistettiin, että liike oli jatkuva ja että kädet pysyivät vyötäröllä koko hypyn ajan. Kolmesta 30 sekunnin välein hypätystä suorituksesta valittiin analyyseissä käytettäväksi voimantuotoltaan paras hyppy. Voimantuottoa mitattiin hypyn teholla (W). Lopuksi hyppyteho jaettiin jälleen alaraajojen lihasmassalla (kg) lihaksen painoyksikköä kohti tuottaman tehon määrittämiseksi. Yksi tutkittavista kieltäytyi hyppytestistä alaselän kipujen vuoksi.

## **Toimintakyky**

Toimintakykyä arvioitiin HAQ-kyselyllä (multidimensional Health Assessment Questionnaire (Krishnan ym. 2004, Arkela-Kautiainen ym. 2005)). HAQ arvioi toiminnan vaikeudet kahdeksalla eri päivittäisen elämän osa-alueella. Täyttäjät pisteyttävät kunkin osa-alueen nollostakolmeen: 0 = vaikeuksitta, 1 = kohtalaisin vaikeuksin, 2 = suurin vaikeuksin tai 3 = en kykene. Kunkin osa-alueen korkein pistemäärä (0-3) valitaan ja lasketaan yhteen niin, että kokonaispistemäärä on 0-24. HAQ-kysely sisällytettiin tutkimuslomakkeeseen (liite 1).



Toisena toimintakyvyn mittarina käytettiin kymmenen metrin kävelyä (Rossier ym. 2001) ja tuoilta ylös nousua (Guralnik ym. 1994). Kävelytestissä kymmenen metrin kävelynopeus mitattiin sekuntikellolla. Tutkittavat kävelivät suoraa linjaa. Jotta vauhtiin pääsy ja vauhdin hidastuminen maaliviivalla ei aiheuttaisi virheitä tuloksiin, tutkittavia neuvottiin aloittamaan kävely muutamaa metriä ennen lähtöviivaa eli ennen sekuntikellon käynnistystä ja jatkamaan muutaman metrin verran maaliviivan jälkeen. Mittaus tehtiin kahdesti ja nopeamman suorituksen tulos kirjattiin 0,1 sekunnin tarkkuudella.

Tuoilta ylösnousussa tutkittavia pyydettiin nousemaan mahdollisimman nopeasti istuma-asennosta seisomaan viisi kertaa peräkkäin. Seisomaan nousun aikana varmistettiin, että kädet pysyivät vyötäröllä koko suorituksen ajan. Lisäksi hyväksyttävä suoritus edellytti selän kosketusta istuimen selkänojaan ja vartalon täydellistä ojentamista jokaisella kerralla. Kahdesta peräkkäisestä yrityksestä nopeampi kirjattiin ja pyöristettiin lähimpään 0,1 sekuntiin.

### **Ruokapäiväkirja**

Ruokapäiväkirja kerättiin kolmen arkipäivän ja yhden viikonloppupäivän ajalta. Tutkittaville jaettiin kirjallinen ohje (liite 2) ja annoskuvakirja annoskoon arvioimista varten. Kirjausohjeita annettiin jo rekrytointitilaisuuden yhteydessä, ja lisäksi tutkittavilla oli mahdollisuus soittaa tutkijoille epäselvissä tilanteissa. Ruokapäiväkirjat analysoitiin Diet32-ohjelmalla.

### **Ravitsemustila (Mini Nutritional Assessment)**

MNA eli Mini Nutritional Assessment on nopea, tarkka ja hyvin validoitu mittari yli 65-vuotiaiden ravitsemustilan arvioimiseen (Compan ym. 1999). Testi on paljon käytetty ja se soveltuu sekä käytännön työhön että käytettäväksi laajoissa epidemiologisissa tutkimuksissa. MNA-testilomakkeeseen kuuluu kuusi seulontakysymystä, jotka käsittelevät mm. henkilön viimeaikaista painonkehitystä, liikuntakykyä ja sairauksia. Jos aliravitsemuksen riski on seulonnan mukaan suurentunut, arviointi jatkuu 12

lisäkysymyksellä, jotka koskevat esimerkiksi lääkkeiden käyttöä, ruokavaliota ja vanhuksen näkemystä omasta ravitsemustilasta. Yli 23,5 pistettä merkitsee hyvää ravitsemustilaa, 17-23,5 pistettä aliravitsemuksen riskiä ja alle 17 pistettä virhe- tai aliravitsemustilaa. Tässä tutkimuksessa MNA-testiä käytettiin myös alle 65-vuotiaiden potilaiden ravitsemustilan tutkimiseen. MNA-testi sisällytettiin tutkimuslomakkeeseen (liite 1) ja potilashaastatteluun.

### **Kehon koostumus**

Kehon koostumuksen mittaamiseen käytettiin kaksienergiaista röntgenabsorptiometriä (Dual energy X-ray absorptiometry = DEXA) (Prodigy Advance, GE Lunar, Madison, WI). Kehon koostumus mitattiin sekä koko kehosta että alueittain. Kehon lihasmassaksi laskettiin kudus, joka ei ole luuta tai rasvaa. Raajojen lihasmassa (kg) laskettiin käsien ja jalkojen lihasten summana. Koko kehon rasvaindeksi (FMI), lihasindeksi (MMI), raajojen rasvaindeksi (aFMI) ja raajojen lihasindeksi (aMMI) laskettiin lopuksi jakamalla kyseinen massa (kg) pituuden neliöllä (m<sup>2</sup>).

### **Kipu ja Charlsonin indeksi**

Kivun voimakkuuden arviointiin käytettiin kipujanaa (VAS eli Visual Analogue Scale), joka sisällytettiin tutkimuslomakkeeseen (liite 1). Potilasta pyydettiin merkitsemään 10 cm:n pituiselle janalle poikkiviiva kohtaan, joka parhaiten kuvaa hänen tuntemiansa kipujen voimakkuutta edeltäneen viikon aikana. Niin ikään kiputiheyttä selvitettiin tutkimuslomakkeen avulla. Potilaat merkitsivät kärsivänsä kivusta päivittäin, viikoittain, kuukausittain tai harvemmin.

Charlsonin sairausindeksi ennustaa kuolleisuuden yhden vuoden sisällä henkilölle, jolla voi olla monien sairauksien kasauma kuten sydänsairaus, AIDS ja syöpä. Testi käsittää yhteensä 22 sairautta. Kukin sairaus pisteytetään vakavuuden eli kuoleman riskin perusteella: 1, 2, 3 tai 6 pistettä. Kuolemanriski määräytyy yhteispisteiden

perusteella (Charlson 1987). Charlsonin sairausindeksi määritettiin potilashaastattelun avulla.

#### **4.4. Tilastomenetelmät**

Tilastollinen käsittely tehtiin PASW Statistics 17.0 –ohjelmalla. Jakaumien normalisuus testattiin. Käytetyt muuttujat olivat normaalijakautuneita, joten korrelaatioanalyseissä käytettiin Pearsonin korrelaatiokerrointa. Luokkamuuttujien tarkastelussa käytettiin ristiintaulukointia, t-testiä, Pearsonin korrelaatiota, lineaarista regressiota ja logistista regressiota.

Seerumin 25(OH)D-vitamiinipitoisuutta tarkasteltiin sekä jatkuvana että luokiteltuna muuttujana. 25OHD jaettiin kolmeen kategoriaan: puutteeseen (alle 50 nmol/l), suhteelliseen riittämättömyyteen (50-74 nmol/l) ja riittävään pitoisuuteen ( $\geq 75$  nmol/l).

Huojunnan ja kiputiheyden monimuuttujamalleihin sisällytettiin 25OHD, ikä, sukupuoli ja MNA-pisteet.

## 5. Tulokset

### 5.1. Tutkittavien perustiedot

Tutkimushenkilöinä oli 40 polymyalgiaa, 7 fibromyalgiaa ja yksi nivelreumaa sairastava henkilö. Tutkimushenkilöt olivat 53–81 -vuotiaita; keski-ikä oli 69,5 vuotta (taulukko 4). Tutkittavista viisi (10,6 %) oli miehiä. Tutkittavien seerumin 25(OH)D-vitamiinipitoisuus oli keskimäärin 63,7 nmol/l. Yhdelläkään tutkittavista 25OHD-pitoisuus ei ollut erittäin alhainen eli alle 25 nmol/l. 25OHD oli alle 50 nmol/l 32 %:lla, 50-75 nmol/l 43 %:lla ja yli 75 nmol/l 26 %:lla tutkittavista. Keskimääräinen D-vitamiininsaanti ruokavaliosta ja valmisteista yhteensä oli 14,8 µg päivässä. Tutkituista 83 % käytti D-vitamiinivalmistetta. Ravintovalmisteista tutkittavat saivat keskimäärin 7 µg D-vitamiinia päivässä. Ruokapäiväkirjoista laskettu energiansaanti oli keskimäärin 1724 kcal /vrk. Tutkimushenkilöt olivat hieman ylipainoisia ja heillä oli käytössään keskimäärin viisi reseptilääkettä. Kyselylomakkeen perusteella noin kaksi kolmasosaa heistä kärsi heikentyneestä toimintakyvystä. Asteikolla yhdestä sataan tutkittavat määrittivät kokemansa kivun voimakkuuden keskimäärin arvoon 40, kun taas päivittäistä kipua esiintyi 55,3 %:lla tutkimushenkilöistä. Silmät suljettaessa huojunta lisääntyi 22 potilaalla eli 46,8 %:lla tutkituista.

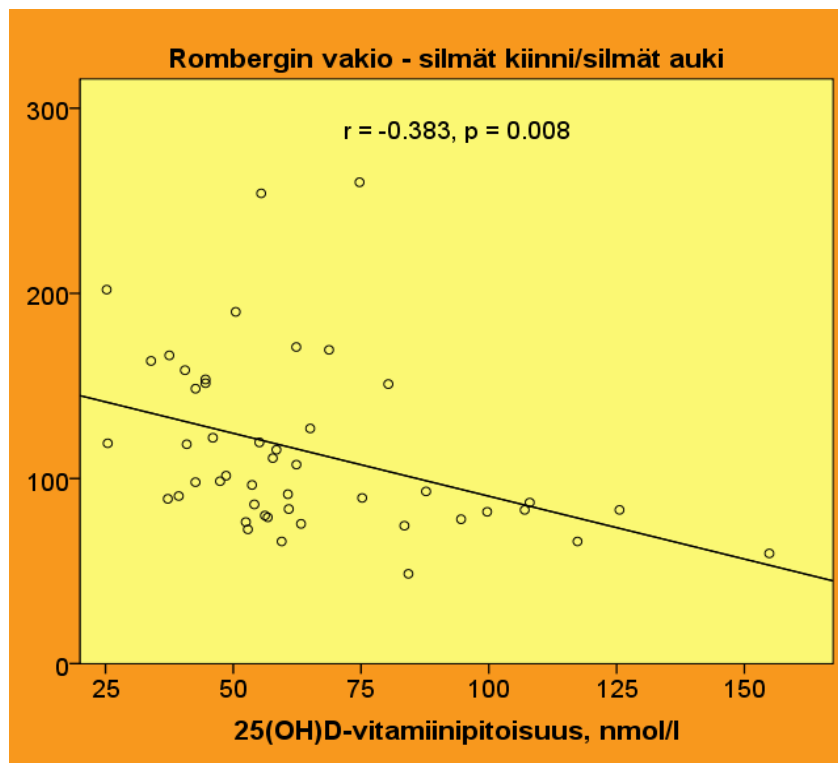
Taulukko 4. Potilaiden ominaispiirteet

Muuttuja	Keskiarvo (keskihajonta (SD)) ellei toisin mainita
Naisia, n	89,4 %
Ikä, vuotta	69,5 (7,1)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	27,9 (4,3)
Polymyalgia rheumatica, n	85,1 %
Fibromyalgia, n	17,0 %
25-OHD, nmol/l	63,7 (26,9)
S-PTH, ng/l	58,3 (22,8)
D-vitamiininsaanti, µg / vrk	14,8 (9,6)
Energiansaanti, kcal / vrk	1724 (428)
Heikentynyt toimintakyky HAQ, n	61,7 %
Charlsonin kuolleisuusindeksi, n	34,0 %
Reseptilääkkeiden lkm	5,2 (2,5)
Taudin aktiivisuus (PMRAS)	19,1 (14,0)
Kivun intensiteetti (0-100)	39,6 (24,6)
Päivittäinen kipu, n	55,3 %
MNA	24,2 (2,8)
Huojunta (Rombergin vakio)	115,1 (47,7)
Hyppyteho, W /kg	115,3 (24,8)
Puristusvoima, kg /lihaskg	5,6 (1,5)

## 5.2. 25-hydroksi-D-vitamiinin yhteys lihastoimintoihin

Seerumin 25OHD korreloi käänteisesti tasapainolevyllä mitatun, silmien sulkemisen jälkeen lisääntyvän huojunnan kanssa (kuva 4) ja positiivisesti MNA-pisteiden perusteella arvioidun ravitsemustilan kanssa (taulukko 5a). Lihavoimalla, lihasmassalla eikä lihaksen painoysikköä kohti tuotetulla voimalla tai teholla ei sen

sijaan havaittu yhteyttä D-vitamiinitilanteeseen. D-vitamiinin puutoksesta kärsivillä potilailla päivittäinen kipu oli merkitsevästi yleisempää kuin niillä, joilla 25OHD oli yli 75 nmol/l (taulukko 5b, kuva 5).



Kuva 4. 25(OH)D-vitamiinitilanteen yhteys tasapainoon.

Taulukko 5a. 25OHD-vitamiinipitoisuuden univariaattiyhteydet

Muuttuja	Pearsonin korrelaatiokerroin r	P-arvo
Ikä, vuotta	-0,050	0,739
BMI, kg/m <sup>2</sup>	-0,112	0,453
D-vitamiininsaanti µg /vrk	0,438	0,002**
MNA	0,300	0,040*
S-PTH, ng/l	-0,232	0,117
Lihaindeksi, kg/m <sup>2</sup>	-0,131	0,416
Raajalihasindeksi, kg/m <sup>2</sup>	-0,104	0,518
Kävelynopeus, m/s	0,043	0,773
Hypyn nopeusvoima, W	-0,036	0,811
Kivun intensiteetti (VAS)	-0,148	0,321
Huojunta (Rombergin vakio)	-0,383	0,008**
Hyppyteho	0,059	0,718
Puristusvoima, kg	-0,008	0,960
Puristusvoima, kg /lihaskg	0,144	0,370

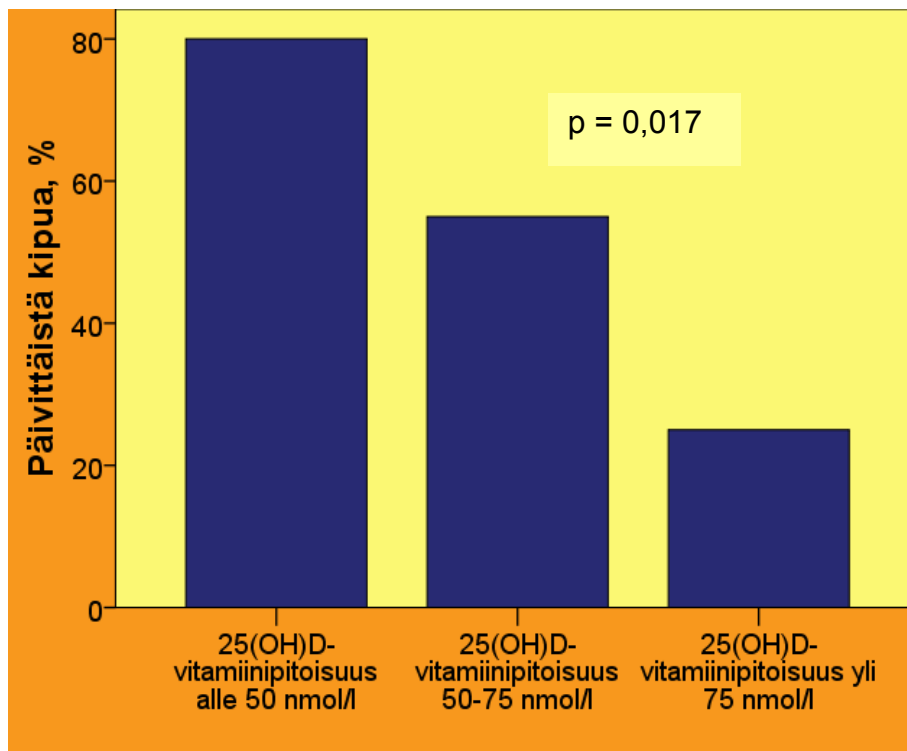
\* Tilastollinen merkitsevyys, p-arvo ≤ 0,05

\*\* Tilastollinen merkitsevyys, p-arvo ≤ 0,01

Taulukko 5b. Luokkamuuttujien yhteydet 25(OH)D-vitamiinipitoisuusluokkiin

Muuttuja	25OHD alle 50 nmol/l	25OHD 50-75 nmol/l	25OHD yli 75 nmol/l	P-arvo
Naissukupuoli, n(%)	31,0	45,2	23,8	0,537
Polymyalgia, n(%)	30,0	42,5	27,5	0,699
Fibromyalgia, n(%)	37,5	50,0	12,5	0,650
Päivittäinen kipu %	46,2	42,3	11,5	0,017*
Yläraaja-/niskakivut	47,4	36,8	15,8	0,148
Heikentynyt toimintakyky (HAQ)	44,8	34,5	20,7	0,550
Kohonnut Charlsonin kuolleisuusindeksi	37,5	43,8	18,8	0,711

\* Tilastollinen merkitsevyys, p-arvo ≤ 0,05



Kuva 5. 25(OH)D-vitamiinipitoisuuden yhteys päivittäiseen kipuun.

### **5.3. 25-hydroksi-D-vitamiinin yhteys tasapainoon ja kipuun monimuuttujamalleissa**

Seerumin 25OHD selitti 12,8 % (adjusted  $r^2$ ) silmien sulkemisen jälkeen lisääntyvän huojunnan vaihtelusta ( $p = 0,008$ ) ja 12,9 % (Cox & Snell  $r^2$ ) ( $p = 0,011$ ) päivittäisen kivun esiintyvyyden vaihtelusta (OR = 0,969,  $p = 0,025$ ).

Silmien sulkemisen jälkeen lisääntyvän huojunnan ja päivittäisen kivun yhteys matalaan seerumin 25OHD-pitoisuuteen säilyi merkitseväenä myös iän, sukupuolen ja ravitsemustilan (MNA) vakioinnin jälkeen (taulukot 6 ja 7). Ne, joilla 25OHD-pitoisuus oli matala, kärsivät useammin kivusta ja he hujuivat enemmän kuin ne, joilla D-vitamiinipitoisuus oli korkeampi. Seerumin 25OHD, ikä, sukupuoli ja MNA-pisteet selittivät 13,9 % (adjusted  $r^2$ ) huojunnan vaihtelusta ( $p = 0,035$ ) ja 14,5 % ( $r^2$  Cox & Snell) kiputiheyden vaihtelusta ( $p = 0,117$ ). Näistä muuttujista ainoastaan 25OHD-



pitoisuudella oli tilastollisesti merkitsevä itsenäinen yhteys huojuntaan ( $p = 0,024$ ) ja kiputiheyteen ( $p = 0,045$ ). 1 nmol/l nousu 25OHD-pitoisuudessa pienensi päivittäin esiintyvän kivun todennäköisyyttä 2,9 % (OR = 0,971).

Taulukko 6. 25(OH)D-vitamiinipitoisuuden yhteys päivittäiseen kipuun logistisissa regressiomalleissa.

	OR	95 % LV	p-arvo	$r^2$
Ikä, vuotta	1,009	0,101-5,571	0,778	14,50 %
Naissukupuoli	0,749	0,101-5,571	0,848	
MNA	0,896	0,697-1,152	0,390	
25-OHD, nmol/l	0,971	0,943-0,999	0,045*	

\* Tilastollinen merkitsevyys,  $p$ -arvo  $\leq 0,05$

Taulukko 7. 25(OH)D-vitamiinipitoisuuden yhteys huojunnan pinta-alan lisääntymiseen silmät suljettaessa (Rombergin vakio) lineaarisissa

	B	SE	95 % LV	p-arvo	$r^2$
Ikä, vuotta	-0,592	0,943	-2,494-1,310	0,533	13,90 %
Naissukupuoli	21,414	21,617	-22,211-65,755	0,328	
MNA	-2,958	2,460	-7,923-2,007	0,236	
25-OHD, nmol/l	-0,596	0,255	-1,110-(-0,082)	0,024*	

\* Tilastollinen merkitsevyys,  $p$ -arvo  $\leq 0,05$

#### 5.4. Huojunta ja kiputiheys hyvässä D-vitamiinitilanteessa

Niillä, joilla D-vitamiinipitoisuus oli riittävä (25OHD vähintään 75 nmol/l), oli tilastollisesti merkitsevästi parempi tasapaino eli huojunta oli vähäisempää kuin niillä, joilla 25OHD oli alle 75 nmol/l (95 % LV 13,4-73,0,  $p = 0,012$ ).

Riittävä D-vitamiinipitoisuus oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä pienempään kiputiheyteen ( $p = 0,013$ ) (OR = 0,174; LV 0,040-0,765 ( $p = 0,021$ )). Niillä, joilla 25OHD oli vähintään 75 nmol/l, oli noin 83 % pienempi riski kärsiä päivittäisestä kivusta kuin niillä, joilla 25OHD oli alle 75 nmol/l. Iällä, sukupuolella ja MNA-pisteillä vakioinnin jälkeen riittävän D-vitamiinipitoisuuden yhteys kiputiheyden vaihteluun oli suuntaa-antava ( $p = 0,107$ ). Koko malli selitti 15 % ( $r^2$  Cox & Snell) kiputiheyden

vaihtelusta, mutta ainoastaan D-vitamiinipitoisuudella oli tilastollisesti merkitsevä selitysosuus (OR = 0,186; LV 0,040-0,875 (p = 0,033)).

### ***5.5. 25-hydroksi-D-vitamiinipitoisuuden erot huojunnan ja kiputiheyden mukaan***

Koehenkilöt jaettiin huojunta- ja kiputiheysanalyysien jälkeen luokkiin ja tarkasteltiin t-testillä seerumin 25OHD-pitoisuuden eroja ryhmien välillä. Niillä, joilla huojunta lisääntyi silmät suljettaessa, seerumin 25OHD oli keskimäärin 51 nmol/l (SD 14,7), kun taas niillä, joilla huojunta ei lisääntynyt silmien sulkemisen jälkeen, 25OHD oli keskimäärin 75 nmol/l (SD 30,3) (p = 0,001). Vastaavasti niillä, joilla esiintyi päivittäistä kipua, 25OHD-pitoisuus oli keskimäärin 55 nmol/l (SD 20,6), kun taas niillä, joilla kipua ei esiintynyt päivittäin, 25OHD oli keskimäärin 74 nmol/l (SD 30,3) (p = 0,013).

## 6. Tulosten tarkastelu

### 6.1. Tulosten vertailu kirjallisuuteen

#### 6.1.1. D-vitamiinitilanne

Tutkimushenkilöt saivat päivittäin keskimäärin 7 µg D-vitamiinia valmisteista, mikä vastasi noin puolta heidän D-vitamiinin kokonaissaannistaan. D-vitamiinitilanne oli riittävä ( $\geq 75$  nmol/l) vain neljänneksellä tutkittavista, vaikka yli 80 % heistä käytti D-vitamiinivalmistetta. D-vitamiinivalmisteen käytön näennäisesti pientä vaikutusta D-vitamiinitilanteeseen selittää osaltaan se, että vitamiinivalmisteista keskimäärin saatu annos on melko pieni. Suurimmalla osalla tutkituista seerumin 25(OH)D-vitamiinia ei siis ole saatu edes D-vitamiinilisäyksen avulla nousemaan riittävälle tasolle ainakaan tässä tutkimuksessa käytettyjen raja-arvojen mukaan määriteltynä. Toisaalta myöskään erittäin matalia 25OHD-pitoisuuksia ei esiintynyt. Yhdenkään tutkittavan 25OHD-pitoisuus ei ollut alle 25 nmol/l, kun taas Brockin ym. (2010) poikkileikkaustutkimuksessa keski-ikäisistä, tupakoivista suomalaismiehistä (n = 2271) runsaalla neljänneksellä havaittiin alle 25 nmol/l 25OHD-pitoisuus. Kilkkisen ym. (2009) seurantatutkimuksen alussa 68 %:lla suomalaisista miehistä ja naisista (n = 6219, keski-ikä 49 vuotta) 25OHD-pitoisuus oli alle 50 nmol/l. Tässä tutkimuksessa kolmanneksella tutkittavista oli 25OHD-pitoisuus alle 50 nmol/l. Bischoff-Ferrarin ym. (2004b) poikkileikkaustutkimuksessa tutkittavien seerumin 25OHD-pitoisuudet olivat keskimäärin 66 nmol/l. Wichertsin ym. (2007) seurantatutkimuksen tutkittavilla 25OHD-pitoisuudet olivat keskimäärin 54 nmol/l. Tässä pro gradu -tutkimuksessa havaittu keskimääräinen 25OHD-pitoisuus (64 nmol/l) on linjassa aikaisemmin tehtyjen ulkomaisten tutkimusten kanssa, mutta pitoisuus on hieman korkeampi kuin joissakin suomalaistutkimuksissa. Hieman suurempaa 25OHD-pitoisuutta selittää tutkittavien runsas D-vitamiinivalmisteiden käyttö. Runsaampaa D-vitamiinivalmisteiden käyttöä selittää todennäköisesti potilaiden perussairauden usein vaatima kortisonihoito, jonka tunnetaan olevan luuston kannalta haitallista. Tällöin potilaita hoitavat lääkärit ovat todennäköisesti suositelleet tai jopa määränneet D-vitamiinivalmisteiden käyttöä osteoporoosin ehkäisemiseksi. Tämän tutkimuksen otos on pienempi ja valikoituneempi kuin edellä mainituissa

tutkimuksissa. Tuloksiin voivat vaikuttaa myös monet muut seikat, kuten yksilöllinen vaihtelu kalsitriolireseptorien määrässä (Bischoff ym. 2001), jotka eivät tule tässä tutkimuksessa ilmi.

### **6.1.2. Lihastoiminnot**

Tässä tutkimuksessa 25OHD-pitoisuudet olivat yhteydessä tasapainoon reumatauteja sairastavilla yli 50-vuotiailla henkilöillä. Lihassoiminnalla, lihasvoimalla, lihasmassalla ja lihaksen painoyksikköä kohti tuotetulla voimalla tai teholla ei sen sijaan havaittu yhteyttä D-vitamiinitilanteeseen. Tuloksen perusteella D-vitamiinitilanne näyttäisi osallistuvan juuri neuromuskulaaristen lihastoimintojen säätelyyn.

Tulokset ovat osittain ristiriidassa aiemmin tehtyjen poikkileikkaustutkimusten (Bischoff-Ferrari ym. 2004b, Wicherts ym. 2007) kanssa. Bischoff-Ferrari ym. raportoivat 25OHD-pitoisuuden tilastollisesti merkitsevää positiivista yhteydestä kahdeksan metrin kävelytestistä ja tuolilta ylösnoususta suoriutumiseen. Wicherts ym. havaitsivat yhteyden D-vitamiinitilanteen ja lihasten toimintakyvyn välillä. Toimintakykyä oli mitattu tuolilta ylösnousun, kävelytestin ja tasapainoa arvioivan seisontatestin yhteispisteillä. Henkilöt, joilla 25OHD oli alle 50 nmol/l, saivat merkitsevästi matalammat pisteet fyysisissä toimintakykytesteissä kuin ne, joilla 25OHD oli yli 75 nmol/l. Tässä pro gradu - tutkimuksessa 10 metrin kävelyaika ja tuolilta ylösnousu eivät kuitenkaan olleet yhteydessä D-vitamiinitilanteeseen.

Dhesin ym. (2004) lumekontrolloidussa tutkimuksessa D-vitamiinilisän raportoitiin parantavan tasapainoa, toimintakykyä ja reaktioaikaa, mutta ei lihasvoimaa. Tutkimushenkilöiden seerumin 25OHD-pitoisuus oli alle 31 nmol/l. Pfeiferin ym. (2000) tutkimuksessa kahden kuukauden ajan sekä kalsiumia että D-vitamiinia saaneiden tutkimushenkilöiden huojunta väheni 9 % verrattuna pelkkää kalsiumlisää saaneisiin. 25OHD-pitoisuudet tutkimuksen alussa olivat noin 25 nmol/l. Bischoff-Ferrari ym. (2006) eivät kuitenkaan havainneet D-vitamiinihoidon parantavan tasapainoa tilastollisesti merkitsevästi.

Pfeiferin (2000) ja Dhesin (2004) tutkimusryhmien satunnaistettujen kontrolloitujen tutkimusten näyttö tukee ainoastaan tämän tutkimuksen löydösten pohjalta tehtäviä oletuksia. D-vitamiinitilanteen ja tasapainon välisestä yhteydestä saadaan viitteitä siitä, että riittävästä D-vitamiininsaannista huolehtimalla voitaisiin parantaa tasapainoa. Poikkileikkausasetelmassa ei kuitenkaan voida tietää syyn ja seurauksen suuntaa.

Edellä mainituissa tutkimuksissa tutkimushenkilöiden keski-ikä oli 4-7 vuotta korkeampi kuin tämän pro gradu -tutkimuksen tutkittavien keski-ikä. Joissakin tutkimuksissa myös tutkittavien toimintakyky oli lähtökohtaisesti huonompi, koska he asuivat vanhainkodissa, kun taas tähän tutkimukseen osallistuneet olivat itsenäisesti kotona asuvia ja riittävän hyväkuntoisia osallistumaan tutkimukseen. D-vitamiinin yhteydestä kaatumisriskiin on jo vahvaa näyttöä (Bischoff-Ferrari ym. 2009a). Koska heikon tasapainon tiedetään altistavan kaatumisille, myös kaatumisia ja D-vitamiinitilaa koskevien tutkimusten tuloksia voidaan tarkastella tämän tutkimuksen tuloksia pohdittaessa. Tasapainotuloksia voivat sekoittaa mm. yksilölliset erot tyypin 2 lihassolujen määrässä (Pfeifer ym. 2002), mitä ei ole tutkittu tässä tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa 25OHD-pitoisuudet olivat lähtökohtaisesti jonkin verran suuremmat kuin esimerkiksi Pfeiferin ym. (2000) ja Wichertsin (2007) tutkimuksissa.

### **6.1.3. Kipu**

Tässä tutkimuksessa matalat 25OHD-pitoisuudet olivat yhteydessä päivittäisiin kipuihin reumatauteja sairastavilla yli 50-vuotiailla henkilöillä. Yhteyttä ei kuitenkaan havaittu viimeisen viikon aikana koettuun kivun voimakkuuteen. Joissakin aikaisemmissa poikkileikkaustutkimuksissa D-vitamiinin ja kivun välillä on havaittu heikko tilastollinen yhteys (Plotnikoff ja Quigley 2003, Macfarlane ym. 2005, Erkal ym. 2006). Björkmanin ym. (2008) lumekontrolloidussa kokeessa D-vitamiinihoidolla ei havaittu tilastollisesti merkitsevää vaikutusta vaikeasti dementoituneiden vuodepotilaiden kipukäyttäytymiseen.

## **6.2. Tutkimuksen rajoitukset ja vahvuudet**

Tutkimushenkilöt olivat 53-81 -vuotiaita eli kaikkein iäkkäimmät jäivät aineiston ulkopuolelle. D-vitamiini vaikuttaa ikääntymisprosessiin ja ikääntyminen D-vitamiinin aineenvaihduntaan. On vaikeaa eritellä yksiselitteisesti, mitkä vaikutukset ovat esimerkiksi ikään liittyvien sairauksien aikaansaamia ja mitkä ikääntymisen itsensä seurausta. Tilastollisissa testeissä analyysit tehtiin kuitenkin iällä vakioiden. Aineisto oli valikoitunut, sillä tutkittavat olivat pääkaupunkiseudulla asuvia järjestöaktiiveja. On mahdollista, että he olivat paremmassa kunnossa kuin yli 50-vuotiaat reumasairaat keskimäärin. Hyvä fyysinen kunto ja virkeä mieli saattavat lisäksi liittyä ruokavalion monipuolisuuteen ja erityiseen kiinnostukseen omasta terveydestä.

Tutkimuksen johtopäätösten tekoa rajoittaa poikkileikkausasetelma, josta ei voida päätellä syy-seuraussuhdetta. Tämän tutkimuksen perusteella ei voida sanoa, edeltääkö heikko D-vitamiinitila tasapainovaikeuksia vai johtavatko lisääntyneen huojunnan aiheuttamat liikuntaongelmat esimerkiksi vähäiseen ulkoiluun ja heikompaan D-vitamiinin saantiin. Kipunäkökulman syy-seuraussuhde voi niin ikään olla käänteinen: ne, joilla on paljon kipuja, saattavat liikkua ja ulkoilla vähän, syödä yksipuolisesti ja siten saada riittämättömästi D-vitamiinia. On myös mahdollista, että vaikka 25OHD, huojunta ja kiputiheys olisivat yhteydessä toisiinsa, niillä ei ole minkäänlaisia vaikutuksia toisiinsa.

Tutkimuksen otoskoko on pieni. 47 henkilön aineistossa sattuman vaikutus kasvaa. Lisäksi miesten pieni osuus (11 %) vaikutti tutkimukseen siten, että lihasvoimassa ja -massassa tehtiin joitakin keskiarvosta selvästi poikkeavia havaintoja. Tutkittavien hyvä D-vitamiinitilanne on yksi mahdollinen selitys sille, ettei D-vitamiinilla havaittu yhteyttä lihasmassaan, -voimaan ja muihin toimintakyvyn mittareihin lukuun ottamatta tasapainoa. Matalia 25OHD-pitoisuuksia (alle 50 nmol/l) oli verrattain vähän ja erittäin matalia (alle 25 nmol/l) ei esiintynyt lainkaan. Wichertsin ym. (2007) poikkileikkaustutkimuksessa D-vitamiinin yhteys lihastoimintoihin oli vahvimmin havaittavissa tasolle 35 nmol/l saakka. Korkeammilla tasoilla yhteys hävisi.

Tämän tutkimuksen keskeinen vahvuus oli lihastoimintojen kattava ja laaja-alainen arviointi. Lihasmassa määritettiin kliinisen tutkimuksen kultaisella standardilla eli kaksiennergiaisella röntgenabsorptiometrialla. Tutkimuksessa mitattiin sekä isometristä puristusvoimaa että dynaamista tasapainoa. Lisäksi toimintakykyä arvioitiin reumasairaille kehitetyn kyselyn avulla ja kliinisesti merkityksellisten toimintakykytestien perusteella. Kattavat ravitsemuksen ja sairaushistorian taustatiedot ovat myös tutkimuksen vahvuuksia. Tutkittavien verrattain laaja ikäjakauma parantaa reumasairaiden ikääntymiseen liittyvien seikkojen havaitsemista poikkileikkausasetelmassa.

### **6.3. Käytettyjen menetelmien luotettavuus**

#### **6.3.1. 25-hydroksi-D-vitamiini**

25(OH)D-vitamiini määritettiin entsyymi-immunologisella menetelmällä, jota on käytetty paljon (mm. Islam ym. 2010, Dhesi ym. 2004). Kaikissa 25OHD-pitoisuuden määrittämissä on hyvät ja huonot puolensa (ks. Wallace ym. 2010). Eri menetelmien käyttö hankaloittaa tutkimusten välistä vertailua. Elintarvike- ja ympäristötieteiden laitoksella suoritetaan jatkuvaa 25OHD-mittausten laadunvalvontaa. Elintarvike- ja ympäristötieteiden laitos kuuluu DEQAS-järjestelmään (Vitamin D External Quality Assessment Scheme), jonka tarkoitus on varmistaa D-vitamiinimääritysten luotettavuus. Seeruminäytteitä jaetaan säännöllisin väliajoin järjestelmään kuuluvien osapuolten kesken ja tuloksista tehdään tilastolliset analyysit. Näin saadaan tietoa menetelmien tarkkuudesta ja kehityksestä (DEQAS 2010).

#### **6.3.2. Lihastoiminnot**

Toimintakyvyn mittareissa oli jonkin verran eroja tutkimusten välillä. Toimintakykyä oli mitattu Aggregate Functional Performance Time -testillä (mm. Dhesi 2004), Choice Reaction Time -testillä, kävelynopeuden ja tuolilta ylösnousun sisältävällä Short Physical Performance Battery -testillä (mm. Lips ym. 2010) ja Timed Up and

Go -testillä (Pfeifer ym. 2009). Tasapainoa oli mitattu eri valmistajien huojuntamittareilla, joka mittaavat huojuntapinta-alaa esimerkiksi 30 sekunnin ajan (Pfeifer ym. 2000 ja 2009) tai 20 sekunnin ajan silmät auki (Bischoff -Ferrari 2006). Bischoff-Ferrarin tutkimuksessa mitattiin sekä asentotasapainoa paikallaan seisten että dynaamista tasapainoa. Jälkimmäisessä tutkittavien tuli nousta istuma-asennosta seisomaan, istua ja nousta uudestaan seisomaan, minkä jälkeen huojunta mitattiin.

### **6.3.3. Kipu**

Kiputiheyttä arvioitiin kyselylomakkeen ja kivun voimakkuutta kipujan avulla. Erityisesti kivun voimakkuus on subjektiivinen kokemus: kiputuntemukseen vaikuttavat monet asiat, joiden kontrolloiminen on vaikeaa. Kiputiheys voi olla kivun voimakkuutta luotettavampi mittari poikkileikkausasetelmassa, koska jälkimmäisessä yksilölliset erot todennäköisesti korostuvat. Se, kuinka usein kipua ylipäättään esiintyy, saattaa soveltua paremmin ihmisten väliseen vertailuun.

### **6.3.4. Ruokapäiväkirja**

Neljän päivän ruokapäiväkirjanpito on lyhyt D-vitamiinin saannin arviointiin. D-vitamiinin saanti ruokavaliosta tasaantuu tyypillisesti pitkällä aikavälillä, sillä parhaita lähteitä kuten kalaa ei tavallisesti nautita päivittäin. Arvioitiin kuitenkin, että useamman päivän kirjanpito olisi ravitsemustutkimuksessa kokonaisuudessaan rasittanut tutkittavia liikaa. Ravintoaineainevalmisteiden osuus D-vitamiinin kokonaissaannista oli noin puolet. Valmisteiden osalta käyttömäärät tasoittuivat paremmin kuvaamaan päivittäistä D-vitamiininsaantia, koska niiden käyttöä kysyttiin päivä- viikko- ja kuukausitasolla. Seerumin 25OHD-pitoisuus määritettiin tarkemman tiedon keräämiseksi, jotta D-vitamiinitiedot eivät jäisi ainoastaan tutkittavien oman raportoinnin varaan. Ruokapäiväkirjojen keräysvaiheessa osa potilaista ilmoitti aliraportoinnista. Energiansaanti oli vähäistä suhteessa tutkittavien painoon. Ruoankäytön tutkimuksen vahvuus oli, että kaikki ruokapäiväkirjat olivat saman henkilön tallentamia.



## 7. Johtopäätökset

Tässä tutkimuksessa reumatauteja sairastavien yli 50-vuotiaiden henkilöiden matalat 25OHD-pitoisuudet olivat yhteydessä tasapainovaikeuksiin ja päivittäisiin kipuihin. Sen sijaan lihasmassa ja lihasvoima eivät olleet yhteydessä D-vitamiinitilanteeseen. Hyvässä D-vitamiinitilanteessa olevat kärsivät päivittäisestä kivusta yli 80 % pienemmällä todennäköisyydellä kuin ne, joilla 25OHD oli alle 75 nmol/l. Kipulöydösten osalta tutkimus oli ainutlaatuinen, sillä käänteistä yhteyttä D-vitamiinin ja kivun välillä ei ole aikaisemmin raportoitu itsenäisillä kotona asuvilla iäkkäillä. Löydösten pohjalta olisi tulevaisuudessa tarpeen tutkia tarkemmin D-vitamiinihoidon vaikutuksia tasapainomittareihin ja kiputiheyteen lumekontrolloidussa sokkoutetussa asetelmassa, jotta syy-seuraussuhteesta saataisiin tarkempaa tietoa.

lääkäiden määrä lisääntyy, mikä lisää tulevaisuudessa monien sairauksien esiintyvyyttä ja yhteiskunnan taloudellista taakkaa. Riittävästä D-vitamiininsaannista huolehtimalla voitaisiin mahdollisesti ehkäistä vanhenemisen aiheuttamaa tasapainon heikkenemistä ja kaatumisriskin kasvua. Niin ikään lihaskadosta kärsivät potilaat voivat hyötyä D-vitamiinihoidosta lihaksen laadun paranemisen kautta. lääkäiden ravitsemussuosituksen D-vitamiinisuositusta nostettiin 20 mikrogrammaan keväällä 2010. Suositusten täytyminen edellyttää useimmilla ihmisillä D-vitamiinilisän käyttöä. D-vitamiinilisä olisi edullinen ja helppo tapa ehkäistä heikon tasapainon lisäämää kaatumisriskiä ja kaatumisiin liittyviä murtumia sekä lihastoiminnan paranemisen että osteoporoosin ehkäisyn kautta. Riittävän D-vitamiininsaannin merkitystä lisäävät myös havainnot yhteyksistä kroonisiin sairauksiin, joita vielä tutkitaan.

## 8. Kirjallisuus

Adams JE. Radiology of rickets and osteomalacia. Teoksessa: Feldman D, Wesley Pike J, Glorieux F (toim.) Vitamin D. 2. painos. USA: Elsevier Academic Press; 2005. s. 967-994.

Apkon M. Cellular physiology of skeletal, cardiac, and smooth muscle. Teoksessa: Boron WF, Boulpaep EL (toim.) Medical physiology. 2. painos. Philadelphia:Saunders Elsevier; 2009. s. 230-254.

Arkela-Kautiainen M, Kautiainen H, Uutela T, Laiho K, Blåfield H, Leirisalo-Repo M, ym. Evaluation of the MDHAQ in Finnish patients with RA [corrected]. J Rheumatol. 2005;32:1426-31.

Birge SJ, Haddad JG. 25-hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. J Clin Invest 1975;56:1100-7.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY ym. Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. JAMA 2004a;291(16):1999-2006.

Bischoff-Ferrari H, Dietrich T, Orav JE, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW ym. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged  $\geq 60$  y. Am J Clin Nutr 2004b;80:752-8.

Bischoff HA, Borchers M, Gudat F ym. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in human skeletal muscle tissue. Histochem J 2001;33(1):19-24.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R ym. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009a;339:3692.

Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.

Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C ym. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18(2):343-51.

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency. *Arch Intern Med* 2009b;169(6):551-561.

Björkman M, Sorva A, Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: a systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol Geriatr* 2009;48(2):160-6.

Björkman M, Sorva A, Tilvis R. Vitamin D supplementation has no major effect on pain or pain behavior in bedridden geriatric patients with advanced dementia. *Aging Clin Res* 2008;20(4):316-21.

Boland RL. Vitamin D and muscle. Teoksessa: Feldman D, Wesley Pike J, Glorieux F (toim.) *Vitamin D. 2. painos*. USA: Elsevier Academic Press; 2005. s. 883-897.

Brock KE, Graubard BI, Fraser DR, Weinstein SJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Lim U ym. Predictors of vitamin D biochemical status in a large sample of middle-aged male smokers in Finland. *Eur J Clin Nutr* 2010 64, 280–288; doi:10.1038/ejcn.2009.13.

Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff\_Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:234-239.

Cecchi F, Molino-Lova R, Di Iorio A, Conti AA, Mannoni A, Lauretani F ym. Measures of physical performance capture the excess disability associated with hip pain or knee pain in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 Dec;64(12):1316-24.

Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Asp Med* 2008;29:407-414.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987).

Compan B, di Castri A, Plaze JM, Arnaud-Battandier F. Epidemiological study of malnutrition in elderly patients in acute, sub-acute and long-term care using MNA. *J Nutr Health Aging* 1999;3:146-51.

Cummings SR, Nevitt MC. A hypothesis: the causes of hip fractures. *J Gerontol* 1989;44:107-11.

DEQAS Vitamin D External Quality Assessment Scheme. [www.deqas.org](http://www.deqas.org)  
[16.3.2010]

Dhesi JK, Bearne LM ym. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res* 2002;17:891-7.

Dhesi JK, Jackson SHD, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG ym. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age and ageing* 2004;33:589-95.

Eggermont LH, Bean JF, Guralnik JM, Leveille SG. Comparing pain severity versus pain location in the MOBILIZE Boston study: chronic pain and lower extremity function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 Jul;64(7):763-70.

Erkal MZ, Wilde J, Bligin Y, Akinci A, Demir E, Bödeker RH ym. High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in

Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int* 2006;17:1133-40.

Evans WJ. What is sarcopenia? *J Gerontol [A] Biol Sci* 1995;50:5-8.

Flicker L, MacInnis RJ, Biostat DE, Stein MS, Scherer SC, Mead KE ym. Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1881-8.

Friman C. Vaskuliitit. Teoksessa: Leirisalo-Repo M, Hämäläinen M, Moilanen E toim. *Reumataudit. Duodecim* 2002. s. 254-271.

Glerup H, Eriksen EF. Muscles and falls. Teoksessa: Feldman D, Wesley Pike J, Glorieux F (toim.) *Vitamin D. 2. painos*. USA: Elsevier Academic Press; 2005. s.1805-1820.

Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV ym. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(10):1059-64.

Grimby G. Muscle performance and structure in the elderly as studied cross-sectionally and longitudinally. *J Gerontol [A] Biol Sci Med Sci* 1995;50:17-22.

Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG ym. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49:M85-94.

Halloran BP, Portale AA. Vitamin D metabolism and aging. Teoksessa: Feldman D, Wesley Pike J, Glorieux F (toim.) *Vitamin D. 2. painos*. USA: Elsevier Academic Press; 2005. s. 823-838.

Hannonen P. Muut tuki- ja liikuntaelinsairaudet. Teoksessa: Leirisalo-Repo M, Hämäläinen M, Moilanen E toim. Reumataudit. Duodecim 2002. s. 346-418.

Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutr 2003;22:142-6.

Henry HL. The 25-hydroxyvitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase. Teoksessa: Feldman D, Wesley Pike J, Glorieux F (toim.) Vitamin D. 2. painos. USA: Elsevier Academic Press; 2005. s. 69-83.

Holick MF. Vitamin D deficiency. NEJM 2007;357:266-81.

Holick MF. Photobiology of vitamin D. Teoksessa: Feldman D, Wesley Pike J, Glorieux F (toim.) Vitamin D. 2. painos. USA: Elsevier Academic Press; 2005. s. 37-45.

Horst RL, Reinhardt TA, Reddy GS. Vitamin D metabolism. Teoksessa: Feldman D, Wesley Pike J, Glorieux F (toim.) Vitamin D. 2. painos. USA: Elsevier Academic Press; 2005. s. 15-36.

Islam Z, Shamim AA, Viljakainen HT, Akhtaruzzaman M, Jehan AH, Khan HU ym. Effect of vitamin D, calcium and multiple micronutrient supplementation on vitamin D and bone status in Bangladeshi premenopausal garment factory workers with hypovitaminosis D: a double-blinded, randomised, placebo-controlled 1-year intervention. BJM 2010 Mar 1:1-7 [Epub]

Krishnan E, Sokka T, Häkkinen A, Hubert H, Hannonen P. Normative values for the Health Assessment Questionnaire disability index: benchmarking disability in the general population. Arthritis Rheum. 2004;50:953-60.

Lamberg-Allardt C, Kirjarinta M, Dessypris AG. Serum 25-hydroxy-vitamin D, parathyroid hormone and calcium levels in adult inhabitants above the Arctic Circle in northern Finland. Ann Clin Res 1983;15:142-145.

Lee CE, McArdle A, Griffiths RC. The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. *Clin Nutr*. 2007;26:524–534.

Leveille SG, Jones RN, Kiely DK, Hausdorff JM, Shmerling RH, Guralnik JM ym. Chronic musculoskeletal pain and the occurrence of falls in an older population. *JAMA*. 2009 Nov 25;302(20):2214-21.

Lips P. How to define normal values for serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D? An overview. Teoksessa: Feldman D, Wesley Pike J, Glorieux F (toim.) *Vitamin D*. 2. painos. USA: Elsevier Academic Press; 2005. s. 1019-1028.

Lips P, Binkley N, Pfeifer M, Recker R, Samanta S, Cohn DA ym. Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D<sub>3</sub> compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *AJCN* 2010;91:985-91.

Macfarlane GJ, Palmer B, Roy D, Afzal C, Silman AJ, O'Neill T. An excess of widespread pain among South Asians: are low levels of vitamin D implicated? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1217-9.

Marieb EN, Hoehn K. *Human anatomy & physiology*. 7. painos. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings; 2007.

Mascarenhas R, Mobarhan S. Hypovitaminosis D-induced pain. *Nutr Rev* 2004;62:354–9.

Masoro EJ. *The physiology of aging*. Teoksessa: Boron WF, Boulpaep EL (toim.) *Medical physiology*. 2. painos. Philadelphia:Saunders Elsevier; 2009. s. 1281-1292.

McComas AJ. *Skeletal muscle: form and function*. Champaign: Human Kinetics 1996;62-5.

Melton LJ, Gabriel SE, Crowson CS, Tosteson ANA, Johnell O, Kanis JA. Cost-equivalence of different osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2003;14:383-8.

Mochonis G, Tanagara S, Koutsikas K, Nikolaidou A, Androutsos O, Manios Y. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and body composition in postmenopausal women: the postmenopausal health study. *Menopause* 2009;16(4):701-7.

Morley J. Nutrition assessment is a key component of geriatric assessment. Teoksessa: Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Albarede JL, toim. *Nutrition in the elderly. The mini nutritional assessment (MNA). Facts, research and intervention in geriatrics*, 3. painos. Pariisi: Serdi Publishing Company 1997;5–10.

Oregon State University.  
<http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/vitamins/vitaminD/dendocrine.html> [16.2.2010]

Orthopaedic World. <http://orthopaedicworld.com/PrintPage-17.php> [1.2.2010]

Oudshoorn C, van der Cammen TJM, McMurdo MET, van Leeuwen PTM, Colin EM. Ageing and vitamin D deficiency: effects on calcium homeostasis and considerations for vitamin D supplementation. *BJN* 2009;101:1597-606.

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009;20:315-22.

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187-94.

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Min Res* 2000;15:1113-8.

Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1463-70.



Potter J, Langhorne P, Roberts M. Routine protein supplementation in adults: systematic review. *BMJ* 1998;317:495–501.

Prince RL, Austin N, Devine A, Dick IM, Bruce D, Zhu K. Effects of ergocalciferol added to calcium on the risk of falls in elderly high-risk women. *Arch Intern Med* 2008;168(1):103-108.

Rossier P, Wade DT. Validity and reliability comparison of 4 mobility measures in patients presenting with neurologic impairment. *Arch Phys Med Rehabil.* 2001;82:9–13.

Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-92.

Scientific physic. <http://www.scientificpsychic.com/health/vitamins.html> [1.2.2010]

Seeley DG, Cauley JA, Grady D, Browner WS, Nevitt MC, Cummings SR. Is postmenopausal estrogen therapy associated with neuromuscular function or falling in elderly women? Study of osteoporotic fractures research group. *Arch Intern Med* 1995;155:293-9.

Skaria J, Katiyar BC, Srivastava TP, Dube B. Myopathy and neuropathy associated with osteomalacia. *Acta Neurol Scand* 1975;51:37-58.

Suomen virallinen tilasto (SVT): Väestöennuste [verkkójulkaisu]. ISSN=1798-5137. 2009, Väestö ikäryhmittäin koko maa 1900 - 2060 (vuodet 2010-2060: ennuste). Helsinki: Tilastokeskus [viitattu: 22.3.2010].  
Saantitapa: [http://www.stat.fi/til/vaenn/2009/vaenn\\_2009\\_2009-09-30\\_tau\\_001\\_fi.html](http://www.stat.fi/til/vaenn/2009/vaenn_2009_2009-09-30_tau_001_fi.html).

Tinetti ME. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med* 2003;348; 42–9.

Tylavsky FA, Cheng S, Lyytikäinen A, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C. Strategies to improve vitamin D status in northern european children: exploring the merits of vitamin D fortification and supplementation. *J Nutr* 2006;136(4):1130-4.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Ravitsemussuositukset ikääntyneille. Helsinki: Edita Publishing Oy; 2010.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Suomalaiset ravitsemussuositukset. Helsinki: Edita Publishing Oy; 2005.

Vauhkonen I. Reumataudit. Teoksessa: Vauhkonen I, Holmström P (toim.) *Sisätaudit*. 1. painos. Helsinki: WSOY; 2005. s. 529-578.

Viljakainen HT, Palssa A, Kärkkäinen M, Jakobsen J, Lamberg-Allardt C. How much vitamin D<sub>3</sub> do the elderly need? *J Am Coll Nutr* 2006;25(5):429-435.

Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids* 2010, doi:10.1016/j.steroids.2010.02.012.

Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJP, Visser M, Deeg DJH, Smit J ym. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Met* 2007;92(6):2058-2065.

Wolfson L, Judge J, Whipple R, King M. Strength is a major factor in balance, gait, and the occurrence of falls. *J Gerontol [A] Biol Sci* 1995;50:64-67.

Yoshikawa S, Nakamura T, Tanabe H, Imamura T. Osteomalacic myopathy. *Endocrinol Jpn* 1979;26:65-72.

## 9. Liitteet

Liite 1. Tutkimuslomake

### **MAITOPROTEIINITUTKIMUKSEN ALKUARVION KYSELYLOMAKE REUMAYHDISTYKSEN POLY- JA FIBROMYALGIAPOTILAILLE**

Tämän kyselyn tarkoituksena on kerätä tietoa, jota ei ole saatavissa verikokeista, kuvantamistutkimuksista tai muista lähteistä kuin Teiltä itseltänne. Siksi on hyvin tärkeää, että pyritte vastaamaan jokaiseen kysymykseen, vaikka kysymys ei tuntuisikaan kohdallanne ajankohtaiselta juuri tällä hetkellä. Yrittäkää vastata kysymyksiin mahdollisimman itsenäisesti, mutta tarvittaessa voitte pyytää apua esimerkiksi tutkimusryhmältä. Kysymyksiin ei ole olemassa oikeita tai vääriä vastauksia. Pyydämme Teitä vastaamaan juuri niin kuin ajattelette tai tunnette.

**Valitkaa kysymyksiin valmiiksi annetuista vastausvaihtoehdoista VAIN YKSI ellei Teitä kysymyksen kohdalla toisin ohjeisteta.** Tarkentakaa vastaustanne tarvittaessa vastausvaihtoehdon yhteydessä annetulle avoimelle viivalle. Kysely sisältää yhteensä 18 sivua ja viimeiselle sivulle on varattu tilaa mahdollisille lisäkommenteille. Tulokset käsitellään luottamuksellisesti ja tulosten raportointi tapahtuu aina siten, että yksilöitä ei voida niistä tunnistaa. Kiitos!

Helsinki 10.11.2008

Mikko Björkman, LL

Tutkijalääkäri

HYKS, Yleissisätautien ja geriatrian klinikat

PL 340

00029 HUS

Potilasnumero: \_\_\_\_\_

Päivämäärä: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Sukunimi: \_\_\_\_\_

Etunimet: \_\_\_\_\_

Sosiaaliturvatunnus \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_

KYSYMYS 1. Sairastatteko?

- 1 Fibromyalgiaa
- 2 Polymyalgia rheumaticaa

KYSYMYS 2. Onko ravinnonsaantinne vähentynyt viimeisen kolmen kuukauden aikana ruokahaluttomuuden, ruuansulatusongelmien, puremis- tai nielemisvaikeuksien takia?

- 1 Kyllä, ravinnonsaantini on vähentynyt huomattavasti
- 2 Kyllä, ravinnonsaantini on vähentynyt hieman
- 3 Ei muutoksia

KYSYMYS 3. Onko painonne pudonnut kolmen viime kuukauden aikana?

- 1 Painonpudotus yli 3 kg
- 2 Painonpudotus 1-3 kg
- 3 Ei painonpudotusta
- 4 En osaa sanoa

KYSYMYS 4. Miten kykenette liikkumaan?

- 1 Olen vuode- tai pyörätuolipotilas
- 2 Pääsen ylös sängystä, mutta en käy ulkona
- 3 Liikun ulkona

KYSYMYS 5. Onko teillä ollut viimeisen kolmen kuukauden aikana psyykkistä stressiä tai akuutti sairaus?

- 1 Kyllä
- 2 Ei

KYSYMYS 6. Onko teillä neuropsykologisia ongelmia tai sairauksia?

- 1 Kärsin muistihäiriöstä, masennuksesta tai neuropsykologisesta sairaudesta
- 2 Kärsin lievästä muistihäiriöstä, masennuksesta tai neuropsykologisesta sairaudesta
- 3 Minulla ei ole neuropsykologista sairautta

KYSYMYS 7. Asutteko kotona?

- 1 Kyllä
- 2 Ei

KYSYMYS 8. Onko teillä pitkäaikaisia painehaavaumia tai muita haavoja iholla?

- 1 Kyllä
- 2 Ei

KYSYMYS 9. Kuinka monta lämmintä ateriaa (sisältää puurot ja vellit) syötte päivässä?

- 1 1 ateria
- 2 2 ateriaa
- 3 3 ateriaa

KYSYMYS 10. Sisältääkö ruokavalionne vähintään yhden annoksen maitovalmisteita (maito, juusto, piimä, viili) päivässä?

- 1 Kyllä
- 2 Ei

KYSYMYS 11. Sisältääkö ruokavalionne vähintään kaksi annosta tai enemmän kananmunia viikossa (myös ruuissa, esim. laatikot)?

- 1 Kyllä
- 2 Ei

KYSYMYS 12. Sisältääkö ruokavalionne vähintään yhden annoksen lihaa, kalaa tai linnun lihaa joka päivä?

- 1 Kyllä
- 2 Ei

KYSYMYS 13. Kuuluuko päivittäiseen ruokavalioonne kaksi tai useampia annoksia hedelmiä tai kasviksia?

- 1 Kyllä
- 2 Ei

KYSYMYS 14. Päivittäinen nesteen juonti (esim. kahvi, tee, maito, mehu, kotikalja tai vesi)

- 1 Alle 3 lasillista
- 2 3-5 lasillista
- 3 enemmän kuin 5 lasillista

KYSYMYS 15. Tarvitsetteko apua ruokaillessanne?

- 1 Tarvitsen paljon apua tai olen syötettävä
- 2 Syön itse, mutta tarvitsen hieman apua
- 3 Syön itse ongelmitta

KYSYMYS 16. Mikä on oma näkemyksenne ravitsemustilastanne?

- 1 Vaikea virhe- tai aliravitsemus
- 2 En tiedä tai korkeintaan lievä virhe- tai aliravitsemus
- 3 Ei ravitsemuksellisia ongelmia

KYSYMYS 17. Mikä on oma näkemyksenne terveydentilastanne verrattuna muihin samanikäisiin?

- 1 Terveyden tilani on huonompi
- 2 Terveyden tilani on yhtä hyvä
- 3 Terveyden tilani on parempi
- 4 En osaa sanoa

KYSYMYKSET 18. Seuraavan taulukon avulla haluaisimme selvittää, kuinka sairaus on vaikuttanut toimintakykyynne päivittäisissä askareissa. Olkaa hyvä ja merkitkää rasti (X) kunkin kysymyksen kohdalle siihen ympyrään, joka vastaa vallitsevaa tilannetta VIIMEISEN VIIKON AIKANA. Huomatkaa, että jos kysymyksessä mainitussa toimessa tarvitsette apuvälinettä tai toisen henkilön apua, niin vastaus tulee kohtaan ”Suurin vaikeuksin” tai ”En kykene”.

<b>Kykenettekö</b>	Vaikeuksitta	Kohtalaisin vaikeuksin	Suurin vaikeuksin	En kykene
- pukeutumaan (käsittelemään myös nappeja, vetoketjuja, painonappeja, kengännauhoja)?	①	②	③	④
- pesemään hiuksenne?	①	②	③	④
- nousemaan tavalliselta tuolilta auttamatta käsillänne?	①	②	③	④
- menemään sänkyyn ja nousemaan sieltä?	①	②	③	④
- aterialla leikkaamaan lihaa?	①	②	③	④
- kohottamaan täyden lasin tai kahvikupin huulillenne?	①	②	③	④
- avaamaan maitopurkin?	①	②	③	④
- kävelemään ulkona tasaisella maalla?	①	②	③	④
- nousemaan viisi porraskelmaa?	①	②	③	④
- pesemään ja kuivaamaan koko kehonne?	①	②	③	④
- käyttämään kylpyammetta?	①	②	③	④
- istuutumaan WC-istuimelle ja nousemaan siltä?	①	②	③	④

- ottamaan 2 kg jauhopussin hyllyltä, joka on päälakeanne korkeammalla?	①	①	②	③
- kumartumaan ja poimimaan lattialta esim. vaatteen?	①	①	②	③
- avaamaan auton oven?	①	①	②	③
- avaamaan kierrekansipurkin, joka on jo aikaisemmin avattu?	①	①	②	③
- avaamaan ja sulkemaan vesihanana?	①	①	②	③
- käyttämään kodin katkaisimia ja kytkimiä?	①	①	②	③
- suorittamaan ostoksia ja hoitamaan asioitanne?	①	①	②	③
- astumaan sisään ja ulos henkilöautosta?	①	①	②	③
- tekemään kevyitä siivous- (esim. imurointi) ja pihatöitä?	①	①	②	③
- kävelemään kolmen kilometrin matkan	①	①	②	③
- osallistumaan vapaa-ajan harrastuksiin ja urheiluun	①	①	②	③
- nukkumaan hyvin täyden yön	①	①	②	③
- käsittelemään ahdistuneisuuden ja hermostuneisuuden tunteita	①	①	②	③
- käsittelemään masentuneisuuden ja alakuloisuuden tunteita	①	①	②	③



KYSYMYKSIÄ 19. Onko LÄÄKÄRI TODENNUT Teillä edellä mainittujen sairauksien lisäksi jonkin seuraavista pitkäaikaisista sairauksista?

1 Nivelreuma

2 Muu reumasairaus, mikä?

---

3 Nivelkuluma, mikä/mitkä nivelet?

---

4 Osteoporoosi

5 Muu luuston tai lihaksiston pitkäaikainen sairaus, mikä?

---

6 Kohonnut verenpaine

7 Sepelvaltimo- eli koronaaritauti

8 Sydämen vajaatoiminta

9 Sydämen rytmihäiriö, mikä?

---

10 Sokeritauti/Diabetes

11 Aivoverenkierron häiriö (kuten aivohalvaus, aivoinfarkti tai aivoverenvuoto)

13 Pitkittänyt masennus

14 Muu psyykkinen sairaus, mikä?

---

15 Syöpä, mikä?

---

16 Munuaisten vaikea vajaatoiminta

17 Kilpirauhasen liika- tai vajaatoiminta

18 Muu, mikä?

---

KYSYMYK 20. Kirjatkaa alla olevaan taulukkoon KAIKKI LÄÄKÄRIN TEILLE RESEPTILLÄ määräämät lääkkeet, niiden vahvuudet ja annostusohjeet mukaan lukien. Mikäli tila loppuu taulukosta kesken, niin jatkakaa tämän paperin kääntöpuolelle.

Lääkkeen nimi ja vahvuus	Annostusohje
Lääke 1.	
Lääke 2.	
Lääke 3.	
Lääke 4.	
Lääke 5.	
Lääke 6.	
Lääke 7.	
Lääke 8.	
Lääke 9.	
Lääke 10.	

KYSYMYK 21. Kuinka pitkään olette käyttänyt VIIMEISEN VIIDEN VUODEN AIKANA kortisoni (Prednison, Prednisolon, Hydrocortison, Medrol) lääkitystä?

- 1 En lainkaan
- 2 Alle vuoden
- 3 1-2 vuotta
- 4 2-4 vuotta
- 5 Jatkuvasti

KYSYMYS 22. Kirjatkaa alla olevaan taulukkoon kaikkien muiden lääkkeiden, luontaistuotteiden ja vitamiinivalmisteiden kaupanimet, vahvuus (mikäli mahdollista) sekä annostelu, joita käytätte SÄÄNNÖLLISESTI lääkärin määräämien lääkkeiden lisäksi. Mikäli tila loppuu taulukosta kesken, niin jatkakaa tämän paperin kääntöpuolelle.

	Tuotteen nimi ja vahvuus	Annostelu
Tuote 1.		
Tuote 2.		
Tuote 3.		
Tuote 4.		
Tuote 5.		

KYSYMYS 23. Kuinka usein Teillä esiintyi tavallista elämääne haittaavaa kipua viimeisen kuukauden aikana.

- 1 Jatkuvasti
- 2 Päivittäin
- 3 Viikoittain
- 4 Harvemmin

KYSYMYS 24. Kuinka vaikeaa kipua teillä on ollut sairautenne vuoksi VIIMEISEN VIIKON AIKANA? Merkitkää rasti (X) alla olevalle viivalle kohtaan, joka kuvaa kipunne voimakkuutta:

EI \_\_\_\_\_ PAHIN  
 KIPUA \_\_\_\_\_ MAHDOLLINEN  
 KIPU

## Liite 2. Ruokapäiväkirjan täyttöohje

Arvoisa vastaanottaja,

Pyydämme teitä kirjaamaan oheisiin taulukoihin kaiken syömänne ruoan ja juoman sovittujen neljän vuorokauden ajalta. Yhden vuorokauden kirjaaminen tulee aloittaa aamiaisesta ja lopettaa juuri ennen seuraavan päivän aamiaista. Olkaa hyvä ja lukekaa kirjaamisohjeet huolellisesti läpi ennen ruokapäiväkirjan täyttämisen aloittamista.

### **RUOKAPÄIVÄKIRJAN KIRJAAMISOHJEITA**

Kirjaamisessa on suositeltavaa käyttää apuna teille jaettua annoskuvakirjaa tai arvioida ruoat itse paino- tai tilavuusmittoina.

- Kirjatkaa kaikki juomat vesi mukaan lukien
- Leivänpäällysrasvat ja leivänpäälliset määrineen
- Kuvatkaa käyttämänne tuote mahdollisimman tarkasti rasvapitoisuuden, tuotemerkin tms. avulla (esim. tummansininen Keiju, Flora 60 %, kevytmaito, Primula Ranskanleipä)
- Valmistaessanne ruokaa itse kirjaattehan listaan valmistustavan ja -aineet (esim. kirjolohi, paistettu voissa, suolaa, sitruunapippuria, ruokakermaa 15 %)
- Kirjatkaa ruokaan lisäämänne suola, esim. perunoiden keitinveden suola
- Kirjatkaa myös käyttämänne vitamiini- ja kivennäisaineliset sekä muut ravintoainevalmisteet
- Annoskuvakirjaa käyttäessänne merkitsethän muistiin sekä kuvan numeron että kirjaimen

Ohjeita noudattamalla varmistatte mahdollisimman luotettavien tulosten saannin.

Kiitos vaivannäöstänne!