

Uni, somaattinen sairastavuus ja kuolleisuus

Lähes puoli vuosisataa sitten julkaistiin ensimmäinen tutkimus unenpituuden ja kuolleisuusriskin välisestä U-muotoisesta yhteydestä, jossa pienin riski on 7 tuntia nukkuvilla. Tämä yhteys on sittemmin todettu useimmissa epidemiologisissa tutkimuksissa ja myös kahdessa äskettäin julkaistussa metaanalyyssissä. Lisäriski on tutkimuksissa säilynyt huolimatta monien sosiodemografisten muuttujien ja elämäntapatekijöiden vakioinneista, ja riskin tarkempi luonne ja mahdolliset mekanismit ovat huonosti tunnettuja. Erityisesti vuosituhanen vaihteesta on julkaistu tutkimuksia unenpituuden, ylipainon ja erilaisten somaattisten sairauksien mm. tyyppi 2 diabeteksesta, sydän- ja verisuonisairauksista ja syövästä. Toistaiseksi selkein näyttö on unenpituuden ja myös unenlaadun U-muotoisesta yhteydestä tyyppi 2 diabetekseen, sekä lyhyen unen ja ylipainon välillä nuorilla ihmisillä. Katsauksessa tarkastellaan uusimpia tuloksia ja niihin liittyviä rajoituksia sekä todetaan tietämyksen rajallisuus erityisesti koskien todettujen ilmiöiden kausaliteettia ja mahdollisia mekanismeja.

CHRISTER HUBLIN

JOHDANTO

Unella ja somaattisilla sairauksilla on moninaisia yhteyksiä. Ensinnäkin monien sairauksien yhteydessä esiintyy uneen ja usein sitä kautta valveajan vireyteen liittyviä oireita. Esimerkkeinä voi mainita kiputilat, astman, sydämen vajaatoiminnan ja refluksitautin, jotka usein herättävät öisin ja saattavat sitä kautta aiheuttaa päiväväsymystä (ICSD-2 2005). Toisaalta tiettyihin unihäiriöihin liittyy lisääntynyt somaattisten sairauksien riski. Näistä merkittävin on obstruktiivinen uniapneasyndrooma, jota väestöstä sairastaa miehistä ainakin 4 prosenttia ja naisista 2 prosenttia (ICSD-2 2005). Tämä unihäiriö liittyy läheisesti metaboliiseen oireyhtymään, johon taas kietoutuvat useat kansantaudit kuten verenpainetauti ja tyypin 2 diabetes. Näiden sairauslähtöisten yhteyksien lisäksi unella on myös muunlaisia terveysvaikutuksia, joista on viime vuosina saatu paljon uutta tietoa. Erityisesti on tutkittu unenpituuden yhteyttä kuolleisuuteen ja riskiin sairastua tiettyihin sairauksiin. Unenpituus lienee valikoitunut yleisimmäksi tutkimuksen kohteeksi siksi, että ensimmäinen julkaisu (Hammond 1964) käsitteli

sitä ja että se on helposti ymmärrettävä muuttuja. Tässä katsauksessa keskitytään tarkastelemaan tutkimustuloksia koskien kokonaiskuolleisuutta, sydän- ja verisuonisairauksia, syöpäsairauksia, painonnousua ja diabetesta, koska näistä on eniten tietoa ja niistä on vastikään julkaistu metaanalyyseja ja muita kattavia katsauksia. Lisäksi pohditaan yhteyksien taustalla olevia mahdollisia mekanismeja ja tulevaisuuden tutkimusten haasteita. Koska tutkimustieto painottuu unenpituuteen, myös katsauksen painopiste kohdistuu siihen, mutta unenlaatua koskevia tuloksia käsitellään siltä osin kuin niitä on julkaistu. On syytä korostaa, että kysymys on havaitusta yhteydestä unen ja sairauksien välillä ja ilmiöiden mahdollisista syy-vaikutussuhteista ja mekanismeista tiedetään edelleen vähän tai ei mitään.

Usein julkaisuudessa on esitetty, että unenpituus olisi vähitellen lyhentynyt, ja USA:ssa tehdyt kyselytutkimukset (esim. National Sleep Foundationin tekemät, www.sleepfoundation.org) ovat viitanneet tämänsuuntaiseen kehitykseen. Tätä käsitystä tukevaa tutkimustietoa ei kuitenkaan juuri ole. Asiaa käsitellään laajemmin toisaalla

tässä numerossa (Kronholm 2011). Unenpituuden muutosta on tarkimmin selvitetty Suomessa yhdistämällä tiedon sisältävät väestökyselyaineistot vuosilta 1972–2005 (Kronholm ym. 2008). Tutkimuksessa käytetyn 33 vuoden tarkastelujakson aikana keskimääräinen unenpituus on lyhentynyt 18 minuuttia (noin 4 %), mutta unenpituuden ääripäiden osuus ei ole muuttunut. Sen sijaan lyhytkestoiset unettomuusoireet ovat jonkin verran lisääntyneet. Muutokset ovat siis olleet varsin vähäisiä, mutta tarkempaa tietoa ei ole, voisivatko nekin jo vaikuttaa terveysriskeihin (Kronholm ym. 2008). Unenpituuden ja sen laadun (äärimmillään kliinisen unettomuuden) välinen yhteys ei ole suoraviivainen. Lyhytuniset raportoivat tyyppillisesti enemmän unettomuusoireita kuin 7–8 tuntia nukkuvat, mutta unettomuusoireita esiintyy kaikissa ryhmissä (Grandner ja Kripke 2004, ks. myös Lallukka 2011 tässä numerossa). Olisi tärkeää ottaa huomioon unen pituuden ohella myös sen laatu tarkasteltaessa terveysvaikutuksia (Sivertsen ym. 2009).

Unenpituuden terveysvaikutustutkimuksia lienee kaikkiaan julkaistu satoja ja menetelmällisesti niissä on monenlaista vaihtelua, mutta valtaosassa perusasetelma on samankaltainen (Youngstedt ja Kripke 2004, Cappuccio ym. 2010a). Tieto unenpituudesta perustuu kyselytutkimuksessa saatuaan subjektiiviseen arvioon seuranta-ajan alussa ja muutamaa tutkimusta lukuun ottamatta se on kysytty vain kerran. Seurantarhythmien koko on vaihdellut suuresti eri tutkimusten välillä – sadoista henkilöistä yli miljoonaan – mutta on useimmin ollut muutamia tuhansia tai kymmeniätuhansia, ja yleensä ne ovat olleet varsin hyvin väestöä edustavia. Seuranta-ajat ovat vaihdelleet noin viidestä vuodesta 20–30 vuoteen. Tutkimuksissa on tarkasteltu eripituista unta nukkuvien suhteellista riskiä sairastua tai kuolla tiettyyn sairauteen tai kokonaiskuolleisuutta. Vertailuryhmänä on tavallisesti käytetty keskipituista eli 7–8 tuntia unta nukkuvia. Useimmissa tutkimuksissa on vakioitu keskeisiä sekoittavia tekijöitä (kuten ikä, sukupuoli, tupakointi, alkoholinkäyttö, painoindeksi, liikunta, työ ja sosioekonominen asema), mutta vaihtelu niiden huomioonottamisessa voi selittää osin ristiriitaisia tuloksia. Sairaus- tai kuolleisuustiedot on yleensä saatu erilaisista kansallisista rekistereistä, joiden kattavuudessa ja luotettavuudessa voi olla jonkin verran maakohtaisia eroja. Valtaosa on seuranta-tutkimuksia, mutta joistakin tarkastelukohteista (esim. ylipaino) on julkaistu myös poikkileikkaus-

tutkimuksia. Seuraavissa kappaleissa käydään läpi tutkimusnäyttö unen yhteydestä ylipainoon, tyyppiin 2 diabetekseen, sydän- ja verisuonitauteihin, syöpäsairauksiin ja kuolleisuuteen.

UNENPITUUS JA YLIPAINO

Unen ja painon välistä yhteyttä on tutkittu varsin paljon. Kahdessa pääosin poikkileikkaustutkimuksiin perustuvassa metanalyysissä päädyttiin siihen, että nimenomaan lyhytunisuuteen liittyy lisääntynyt ylipainoriski. Yhteentoista lapsia koskevaan tutkimukseen perustuvassa analyysissä päädyttiin tilastollisesti merkitsevään 58 prosentin lisäriskiin lyhytunisilla (Chen ym. 2008). Toisessa (Cappuccio ym. 2008) analyysissä vastaava yhteys todettiin sekä lapsilla (1.89, 95 % LV 1.46–2.43; 12 tutkimusta 2–20 -vuotiailla, yhteensä 30 002 osallistujaa) että aikuisilla (1.55, 95 % LV 1.43–1.68; 17 tutkimusta 15–102 -vuotiailla, yhteensä 604 509 osallistujaa).

Edellä mainittujen katsausten tarkastelemien tutkimusten jälkeen on julkaistu kolmattakymmentä uutta, pääosin poikkileikkaustutkimusta, ja päätelmät ovat säilyneet olennaisesti ennallaan (Nielsen ym. 2011). On kuitenkin kiinnitetty huomiota niihin erityisiin menetelmällisiin ongelmiin, jotka liittyvät painon ja sen muutosten tutkimiseen kyselymenetelmin ja erityisesti poikkileikkausasetelmassa. Ensinnäkään varmaa tietoa ei ole siitä, mikä on unenpituuden ja ylipainon ilmaantumisen ajallinen yhteys. Edelleen itse tehtiin mittauksiin liittyy monia mahdollisia epävarmuus- ja epätarkkuustekijöitä. Lisäksi useimmissa tutkimuksissa ei ole tietoa mahdollisista merkittävistä painonmuutoksista (juuri) ennen ajankohtaa, jolloin painoa tutkimusta varten on kysytty. Monissa tutkimuksissa on rajoitetusti otettu huomioon muita painonkehitykseen vaikuttavia tekijöitä kuten sairauksia, liikunnan määrää, nautintoaineiden käyttöä, sosioekonomista asemaa ja työaikaa. Näiden osalta on myös todettu olevan ongelmallista ratkaista, mitkä niistä ovat sekoittavia tekijöitä ja mitkä olisi katsottava mediaattoreiksi, välittäviksi tekijöiksi (Nielsen ym. 2011).

UNI JA TYYPPI 2 DIABETES

Pitkittyneen valvottamisen tiedetään vaikuttavan sokeriaineenvaihduntaan epädullisesti ja aiheuttavan mm. glukoosin siedon heikentymistä ja insuliiniresistenssiä. Tuoreessa metanalyysissä (Cappuccio ym. 2010b) on tarkasteltu väestötasolla unen ja tyyppi 2 diabeteksen välistä yhteyttä

tä. Työ perustuu 10 tutkimukseen, joissa oli yhteensä 107 756 osallistujaa ja 4.2–32 vuoden seuranta-aikojen puitteissa yhteensä 3586 uutta diabetestapausta. Unenpituuden lisäksi tarkastelussa oli mukana kaksi tavallista unettomuusoiretta. Lyhytunisten (alle viidestä tunnista kuuteen tuntiin) yhteydessä diabetesriski oli 1.28 (95% LV 1.03–1.60) ja pitkän yön (alle kahdeksasta tunnista yhdeksään tuntiin) yhteydessä 1.48 (95% LV 1.13–1.96). Unettomuusoireiden yhteydessä riski oli vielä jonkin verran korkeampi: nukahtamisvaikeudessa 1.57 (95% LV 1.25–1.97) ja yöllisessä heräilyssä 1.84 (95% LV 1.39–2.43). Tutkijat päättelivät, että unen sekä määrä että laatu johdonmukaisesti ja merkitsevästi ennustivat riskiä sairastua tyyppi 2 diabetekseen.

UNI JA SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUDET

Ennen viime vuosia tältä alueelta on ollut noin 15 pääosin kuolleisuutta käsittelevää julkaisua ja niiden tulokset ovat olleet hyvin vaihtelevia. Muutamassa tutkimuksessa on todettu vastaava U-kirjaimen muotoinen yhteys kuin kokonaiskuolleisuudessa, osassa lisääntyntä riskiä vain lyhytunisia tai vain pitkäunisia, ja lisäksi on pari tutkimusta, jossa ei havaittu yhteyttä unenpituuden ja sairausriskin välillä. Puolenkymmentä tutkimusta käsittelevässä systemaattisessa katsauksessa (Gallicchio ja Kalesan 2009) merkitsevää lisäriskiä ei todettu lyhytunisia, mutta pitkäunisia kylläkin (1.38, 95% LV 1.13–1.69), joskin merkitsevyys hävisi kun sukupuolia tarkasteltiin erikseen. Ristiriitaiset tulokset saattavat ainakin osittain kuvastaa sitä, että kohorttien koot ja seuranta-ajat eivät ole olleet riittäviä mahdollisen yhteyden osoittamiseksi, ja osaselitys voi olla myös vaihtelu sekoittavien tekijöiden huomioimisessa.

Parin viime vuoden aikana julkaistut tutkimukset viittaavat mahdolliseen yhteyteen unen sekä sydän- ja verisuonisairauksien välillä. Viisi näistä on ollut seuranta-tutkimuksia (väestöotokset noin 3 400–100 000 henkilöä), joissa neljässä seuranta-ajat olivat noin 15 vuotta ja tuoreessa suomalaistutkimuksessa peräti 35 vuotta. Singaporelaistutkimuksessa todettiin unen pituuden ja sepelvaltimotautikuolleisuuden välillä molemmilla sukupuolilla merkitsevä U-muotoinen yhteys, jossa riskisuhteet unenpituuden ääripäissä vaihtelivat 1.43:sta 1.88:aan (Shankar ym. 2008). Suurimmassa japanilaistutkimuksessa taas todettiin merkitsevä yhteys sydän- ja verisuonisairauskuolleisuuteen naisilla 8 tuntia tai enemmän nukkuvilla

ja miehillä 10 tuntia tai enemmän nukkuvilla riskisuhteiden vaihdellessa 1.28 ja 1.56 välillä, ja naisilla myös lyhytunisia sepelvaltimotautikuolleisuuden osalta (riskisuhteet 2 molemmin puolin; Ikehara ym. 2009). Kahdessa muussa tutkimuksessa ei todettu yhteyttä unen pituuteen, mutta kylläkin laatuun. Englantilaistutkimuksessa todettiin noin puolitoistakertainen sepelvaltimotautiriski huonosti nukkuvilla (Chandola ym. 2010). Taiwanilaistutkimuksessa taas lähes jokaoinen unettomuus nosti sydän- ja verisuonisairausriskin 1.78-kertaiseksi (Chien ym. 2010). Lisäksi yhdessä 30 000 henkilöön perustuvassa poikkileikkaustutkimuksessa todettiin merkitsevä U-muotoinen yhteys unenpituuden sekä sydän- ja verisuonisairauksien välillä, joka oli naisilla selvempi: alle 5 tuntia nukkuvilla riskisuhte oli 2.57 ja yli 9 tuntia nukkuvilla 1.75 (Sabanayagam ja Shankar 2010). Kronholmin ym. (2011) tutkimuksessa merkittävä yhteys unenpituuden sekä sydän- ja verisuonisairauksien todettiin vain naisilla: kuolleisuusriski oli 1.33 viisi tuntia tai vähemmän nukkuvilla ja 1.76 kymmenen tuntia tai enemmän nukkuvilla. Riskisuhte oli jonkin verran alempi, kun tarkastelussa oli mukana myös tapaukset, jotka eivät johtaneet kuolemaan. Niinpä uusimpien tutkimusten valossa sekä unen pituudella että sen laadulla voi olla merkitsevä yhteys sydän- ja verisuonisairauksiin (Ferrie ym. 2010).

Verenpaineen ja unen välisestä yhteydestä on jonkin verran julkaisuja, jotka viittaavat siihen että lyhyt uni lisää verenpainetaudin riskiä erityisesti keski-ikässä (Grandner ym. 2010, Calhoun ja Harding 2010).

UNENPITUUS JA SYÖPÄKUOLLEISUUS

Tästä yhteydestä on julkaistu vain muutamia tutkimuksia. Systemaattisessa katsauksessa (Gallicchio ja Kalesan 2009) merkitsevää lisäriskiä ei todettu lyhytunisia. Pitkäunisten lisäriski (1.21, 95% LV 1.11–1.32) katosi miesten osalta, kun sukupuolia tarkasteltiin erikseen, mutta säilyi naisilla samalla tasolla. Suuressa (lähes 100 000 henkilöä 14 vuoden seurannassa) japanilaistutkimuksessa (Ikehara ym. 2009) ei havaittu yhteyttä unenpituuden ja syöpäkuolleisuuden välillä.

UNENPITUUS JA KOKONAISKUOLLEISUUS

Vajaa puoli vuosisataa sitten amerikkalainen Hammond (1964) julkaisi ensimmäisenä havainnon unenpituuden ja kuolleisuuden välisestä U-kirjaimen muotoisesta yhteydestä. Vuoden mittaisen seurannan aikana pienin riski oli 7 tuntia

Kolmas näkökohta liittyy siihen, kuinka usein unenpituus muuttuu merkittävästi seuranta-aikana. Lähes kaikissa tutkimuksissa unenpituus on kysytty vain kerran eli seuranta-ajan alussa. Kuitenkin tiedetään, että elämäntilanteen aikana monet ulkoiset (esim. elämäntilanne ja työajat) ja sisäiset (esim. sairastaminen) tekijät voivat merkittävästikin vaikuttaa unenpituuteen ja että ikääntymisen myötä (yö-)unen keskimääräinen kesto jonkin verran lyhenee (Grandner ym. 2010). Suomalaisessa unen ja kuolleisuuden yhteyttä selvittävässä tutkimuksessa pituus luokiteltiin lyhyeksi, keskimittaiseksi ja pitkäksi ja sitä kysyttiin kahdesti kuuden vuoden välein, jolloin pituusluokka oli muuttunut noin kolmasosalla vastaajista (Hublin ym. 2007).

UNENPITUUSRYHMISSÄ VOI OLLA SISÄISTÄ VAIHTELUA

Edelleen on syytä pohtia, kuinka yhtenäisiä unenpituusryhmät ovat ja voivatko terveysriskit olla erilaisia mahdollisilla alaryhmillä. Lyhytunisten (6 tuntia tai vähemmän nukkuvien) osuus esimerkiksi työikäisessä suomalaisväestössä on kymmenkunta prosenttia (Kronholm ym. 2008). Heidän joukossaan on myös ns. synnynnäisesti lyhytunisia, jotka nukkuvat läpi elämänsä muihin verrattuna hyvin lyhyitä yöunia (tyypillisesti alle 5 tuntia mikä kuitenkin vastaa heidän yksilöllistä unentarvettaan), mutta ovat kuitenkin toimintakykyisiä ja hyvävointisia (ICSD-2 2005). Tätä ryhmää on tutkittu hyvin vähän, mutta saattaa olla, että heillä lyhyeen uneen ei liity merkittäviä terveysriskejä. Tämä synnynnäisesti lyhytunisten ryhmä laimentaisi väestötasolla todettuja lisääntyneitä riskisuhteita, mutta tarkempaa tutkimustietoa tästä ei ole.

Toinen alaryhmä lyhytunisten joukossa ovat univajeessa olevat, jotka sinänsä nukkuvat hyvin mutta vähemmän kuin mikä heidän yksilöllinen tarpeensa on. Tämä johtaa hypovigilanssiin – alivireystilaan – jota luonnehtii uneliaisuus eli sen tyyppinen väsymys, johon liittyy lisääntynyt nukahtamisalttius (ICSD-2 2005). Kolmas lyhytunisten alaryhmä on unettomat, jotka päinvastoin kuin kaksi aiemmin mainittua ryhmää nukkuvat huonosti – joko laadullisesti tai määrällisesti tai sekä että. Unettomuuden yhteydessä elimistö on yleensä ylivireystilassa ja siihen liittyvään väsymykseen ei liity lisääntynyttä nukahtamisalttiutta vaan heikentynyttä kykyä nukahtaa ylipäätensä (ICSD-2 2005). Tämän artikkelin alkupuolella mainituissa tutkimuksissa – tai niissä joihin katsaukset ja meta-analyysit perustuivat – näitä kol-

mea alaryhmää ei käytännössä ole eroteltu. Nämä kolme tilaa ovat fysiologisesti varsin erilaisia ja niiden osalta on ajateltavissa, että unen pituus voi vaikuttaa terveydentilan ennusteeseen eri tavoin.

Pitkäunisten osalta ei ole yhtä helposti löydettävissä vastaavanlaisia mahdollisesti merkittäviä ei-sairautasosia alaryhmiä muita kuin synnynnäisesti pitkäuniset, jotka tarvitsevat 10 tuntia unta tai enemmän ollakseen vireydeltään ja toimintakyvyltään normaalitasolla (ICSD-2 2005). Luotettavaa tutkimustietoa väestösiintyvyydestä ei ole.

UNEN LAADUN VAIKUTUS

Unenpituuden ohella voisi olettaa, että subjektiivisella unenlaadulla on kuolleisuuteen ja somaattisiin sairauksiin merkittävä yhteys, mutta tutkimuksia on vain vähän ja tulokset ovat olleet ristiriitaisia. Yhteyttä kuolleisuuteen tarkasteltiin myös suomalaisaineistossa (Hublin ym. 2007). Kun mallissa oli mukana kolme unimuuttujaa – pituus, laatu ja unta edistävän lääkityksen käyttö – siten että kutakin tarkasteltaessa itsenäisenä riskitekijänä kaksi muuta olivat kovariaatteina, lyhyt ja pitkä unenpituus sekä vähintään viikoittainen lääkekäyttö olivat merkitseviä, mutta unen laatu ei tässä aineistossa ollut itsenäinen kuolleisuuden riskitekijä. Vuonna 2010 on ilmestynyt kaksi tutkimusta, jotka kuitenkin puhuvat mahdollisen yhteyden puolesta. Taiwanilaistutkimuksessa todettiin subjektiivisen unen pituuden ja kokonaiskuolleisuuden välillä merkitsevä yhteys vain 9 tuntia tai pidemmän unen osalta (RR 1.43, 95% LV 1.16–1.75), mutta myös niillä joilla oli lähes jokaöinen unettomuus (RR 1.70, 95% LV 1.16–2.49; Chien ym. 2010). Toisessa uudessa tutkimuksessa käytettiin unirekisteröintiä unen pituuden määrittämiseksi subjektiivisen arvion sijasta. Vgontsas ym. (2010) tutkivat unilaboratoriossa yli 1700 vähintään 20-vuotiasta henkilöä polygrafialla, ja tämän jälkeen keskimääräinen seuranta-aika oli miehillä 14 vuotta ja naisilla 10 vuotta. Unettomuus oli määritelty vähintään vuoden kestoisena oireena. Merkittävästi lisääntynyt kuolleisuusriski (4.00, 95% LV 1.14–13.99) todettiin alle 6 tuntia nukkuvilla unettomilla miehillä – ei yli 6 tuntia nukkuvilla unettomilla miehillä eikä naisilla lainkaan – eikä merkittävää lisäriskiä alle 6 tuntia nukkuvilla miehillä, joilla ei ollut unettomuusoiretta. Samansuuntainen tulos on havaittu unen keston ja uniongelmien yhteisvaikutuksesta työkyvyttömyyseläkkeisiin (Lallukka 2011, tässä numerossa). Unen kesto oli yhtey-

dessä työkyvyttömyyteen vain, jos vastaajalla oli myös uniongelmia.

SEKOITAVAT TEKIJÄT

Unen pituutta ja sen yhteyksiä erilaisiin terveysvaikutuksiin tarkastelevissa tutkimuksissa on ollut suurta vaihtelua koskien mahdollisten sekoittavien tekijöiden vaikutuksen huomioon ottamista. Kuten johdannossa kuvattiin, suuressa osassa tutkimuksia on huomioitu kymmenkunta keskeistä mahdollista sekoittavaa tekijää, mutta vaihteluväli on laaja (0–32; Youngstedt ja Kripke 2004, Grandner ym. 2010, Cappuccio ym. 2010). Näin ollen tuloksissa voi olla merkittävää sekä ali- että ylivakiointia. Edellisessä tapauksessa jokin huomiotta jäänyt tekijä voi aikaansaada todellista vahvemman yhteyden unenpituuden ja lopputuloksen välillä, jälkimmäisessä taas yhteys voi heikentyä, jos vakioidaan jonkin kausaalisuhteessa olevan tekijän suhteen. Niin kauan kun ei ole tarkempaa käsitystä unen (unenpituuden) ja terveysvaikutusten (kuten kuolleisuusriskin) välisistä mekanismeista, liittyy sekoittavien tekijöiden huomioonottamiseen monia epävarmuustekijöitä.

UNENPITUUDEN JA KUOLLEISUUDEN MAHDOLLISIA MEKANISMEJA

Varsin yleinen käsitys on, että mahdolliset mekanismit, jotka voisivat välittää unenpituuden ja kuolleisuuden lisääntymisen välistä riskiä, ovat erilaisia lyhyt- ja pitkäunisilla (Foley 2004, Grandner ym. 2010). Oletettavasti samat mekanismit voisivat selittää myös sairastavuutta. Lyhyen unen osalta näistä mahdollisista mekanismeista on parempi käsitys laboratorio-oloissa tehtyjen unideprivaatiotutkimusten kautta, joissa on todettu joko yhtämittaisen valvomisen tai tutkimusjaksoon sisältyvien yöunijaksojen lyhentämisen johtavan moniin epäedullisiin fysiologisiin muutoksiin mm. sokeri- ja rasva-aineenvaihdunnassa, tulehdusarvoissa, vastustuskyvyssä ja stressivasteissa (Grandner ym. 2010). Pitkän unen osalta vastaavan tyyppistä kokeellista näyttöä mahdollisista mekanismeista ei juuri ole.

Tuoreessa katsauksessaan Grandner ym. (2010) käsittelevät unen pituuden ja kuolleisuuden välisen yhteyden mahdollisia mekanismeja lyhyen unen osalta. Kirjoittajat toteavat, että lyhyt uni on yhdistetty seitsemään 15:sta yleisimmästä kuolinsyystä USA:ssa: sydän- ja verisuonisairauksiin, syöpiin, aivoverenkiertohäiriöihin, onnettomuuksiin, diabetekseen, vakaviin tuleh-

duksiin ja verenpainetautiin (on huomattava että näyttö yhteyksistä ei ole yksiselitteinen). Katsauksessa esitetään selitykseksi monitasoisia vaikutuksia välittävä unen determinanttien sosiaalis-ekologinen malli. Mikrosysteemitasolla vaikuttavat mm. yksilölliset ominaisuudet ja terveyskäyttäytyminen, mesosysteemitasolla perhe, työ, koulutus ja kulttuuri sekä makrosysteemitasolla ympäristö, politiikka ja media. Edelleen kuvataan viisi mahdollista mekanismia selittämään lyhyen unen ja kuolleisuuden välistä yhteyttä: 1. lyhyt uni lisää suoraan kuolleisuutta; 2. lyhyt uni on mikro-, meso- ja makrotason tekijöiden vaikutusten välittävä tai moderoiva tekijä; 3. lyhyt uni itsessään lisää kuolleisuutta haitallisten sosiaalisten ja fysiologisten muutosten kautta (lisäämällä mm. kappaleen alussa mainittujen sairauksien riskiä); 4. lyhyt uni liittyy muuhun kuolleisuuden kausaalitekijään; 5. kuolleisuuteen johtavat tekijät aiheuttavat lyhytunisuutta.

Sen sijaan käsitykset siitä, millä mekanismeilla pitkä uni voisi liittyä lisääntyneeseen kuolleisuuteen, ovat siis huomattavasti epävarmempia (Grandner ja Drummond 2007). Kirjoittajat arvioivat, että tutkimuksissa itse arvioitu pitkä unenpituus kuvastaa pikemminkin vuoteessa vietettyä aikaa kuin unen todellista pituutta. He esittävät joukon mahdollisia syitä selittämään pitkän unen ja lisääntyneen kuolleisuusriskin välistä yhteyttä: 1. unen fragmentoitumisen haitalliset terveysvaikutukset; 2. unen pidentyminen johtaa väsymykseen (”fatigue and lethargy”), joka heikentää stressinsietoa ja vastustuskykyä sairauksille; 3. pitkä uni voi vaikuttaa sytokiini tuotantoon ja huonontaa immuunijärjestelmän toimintaa; 4. pidentynyt pimeäjakso voi aiheuttaa kronobiologisia eli elimistön sisäisiin rytmieihin liittyviä häiriöitä; 5. pitkä uni vähentää (hyödyllisiä) fysiologisia kuormitustekijöitä ja heikentää elinkelpoisuutta; 6. pitkä uni liittyy hoitamattomaan kuolleisuutta lisäävään sairauteen kuten depression, sydänsairauteen tai uniapneaan, tai yleensä huonoon terveydentilaan.

TULEVAISUUDEN TUTKIMUSHAASTEITA

Keskeinen haaste on päästä nykyistä paremmalle tiedolliselle tasolle unen ja sen terveysvaikutusten yhteyttä selittävien mekanismien tuntemuksessa. Näin tutkimusasetelmissa voitaisiin paremmin ottaa huomioon sekoittavia tekijöitä ja mediaattoreita sekä välttää tuloksiin vaikuttava ali- ja ylivakiointi. Olisi myös helpompi suunnitella tutkimuksia nimenomaan unen ja sen ter-

veysvaikutusten tutkimiseen. Suuri osa toistaiseksi julkaistuista tutkimuksista perustuu muun tutkimuspäämäärän selvittämiseen alkujaan suunniteltuihin aineistoihin, joissa on jouduttu esimerkiksi sekoittavien tekijöiden vakioinnissa tyytymään käytettävissä olleisiin muuttujiin. Olisi myös helpompi ottaa huomioon tiettyjen erityisryhmien kuten esimerkiksi synnynnäisesti lyhyt- ja pitkäunisten, aidosta univajeesta kärsivien ja (obstruktiivista) uniapneaa sairastavien vaikutus tuloksiin. Mekanismien parempi ymmärrys tullee johtamaan siihen, että lyhyt- ja pitkäunisten tutkimus erkaantuvat, jolloin tuloksetkin voivat olla yksityiskohtaisempia (Grandner ym. 2010).

Kun opimme tuntemaan edellä mainittuja mekanismeja paremmin, voimme myös paremmin arvioida, selittäisikö jokin muu unen piirre kuin sen pituus tutkimuksen kohteena olevaa terveysvaikutusta. Tällaisia piirteitä voisivat olla esimerkiksi unen laatu, yhtenäisyys tai pirstoituneisuus (fragmentaatio), palauttava vaikutus (levännyt olo herätessä ja/tai seuraavana päivänä), unijaksoa seuraava toimintakyky tai vireystila.

Toinen keskeinen haaste on kehittää parempia unen pituuden ja muiden ominaisuuksien mittaamenetelmiä. Edellä on pohdittu subjektiivisiin menetelmiin liittyviä epävarmuustekijöitä ja muita rajoituksia. On haastavaa kehittää sellaisia objektiivisia menetelmiä, jotka olisivat paitsi luotettavia sekä teknisesti että mitattavan parametrin suhteen myös mahdollisia käyttää riittävän suurten ryhmien tutkimiseen esimerkiksi

kustannusten ja käsiteltävien mittaustulosten määrän kannalta.

Unen ja sen terveysvaikutuksien yhteyttä selittävien mekanismien parempi tuntemus antaisi mahdollisesti myös osviittaa sen suhteen, kuinka pitkältä ajanjaksolta ja kuinka monta kertaa unen tarkasteltavia piirteitä pitäisi mitata. Näissä voi olla merkittäviäkin eroja lyhyellä (esim. työpäivien ja vapaapäivien välillä) ja pidemmällä aikavälillä (esim. työ- ja lomajaksojen välillä) sekä pysyvämpiä tai pidempiaikaisia muutoksia vuosien-vuosikymmenten seuranta-aikojen kuluessa liittyen esim. sosiaalisiin tekijöihin, terveydentilaan ja ikääntymiseen (Grandner ja Drummond 2007, Grandner ym. 2010).

LOPUKSI

Unen tarpeellisuutta kuvastaa sen säilyminen kautta evoluution ja läpi eläinkunnan. Ihminen nukkuu liki kolmasosan elämästään, mutta emme edelleenkään tarkkaan tiedä miksi. Kaikki ovat kokemuksesta kuitenkin todenneet, että uni on hyvinvoinnille ja toimintakyvylle välttämätöntä. Vielä muutama vuosikymmen sitten unta pidettiin lähinnä passiivisena olotilana, johon kuluu aikaa voisi käyttää ”hyödyllisemmin”. Nyt tiedetään unella olevan yhteyksiä moniin merkittäviin terveysongelmiin (”kansantauteihin”), mutta millaisia nämä yhteydet on luonteeltaan ja tarkoilta mekanismeiltaan on vielä varsin puutteellisesti tunnettua. Näihin liittyvän tietämyksen karttaminen tulevaisuudessa luo osaltaan edellytyksiä kehittää parempia hoitointerventioita.

Hublin C. Sleep, somatic diseases and mortality

Sosiaalilääketieteellinen aikakauslehti – Journal of Social Medicine 2011;48:144–151

Nearly half a century ago, the first report on the association between sleep length and subsequent mortality indicated a U-shaped curve showing that those sleeping 7 hours had the lowest mortality. The U-shaped association has been found in most of the later published epidemiologic studies and it has also been shown in two recently published meta-analyses. While the excess risk has been rather robust to adjustment for life-style and other factors, its precise nature still has remained obscure. Especially during the last decade studies have been published on the association

between sleep length, obesity, and somatic diseases or disorders such as type II diabetes, cardiovascular disease, and cancer. There is best evidence for associations between sleep length (U-shaped) and also sleep quality and type 2 diabetes, and short sleep and obesity in younger people. This review summarizes latest results and discusses limitations of present studies and knowledge (especially regarding causality and possible mechanisms) and also lists future challenges.

KIRJALLISUUS

- Calhoun DA, Harding SM. Sleep and hypertension. *Chest* 2010;138:434–43.
- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep* 2010a;33:585–92.
- Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010b;33:414–20.
- Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB, Currie A, Peile E, Stranges S, Miller MA. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* 2008;31:619–26.
- Chandola T, Ferrie JE, Perski A, Akbaraly T, Marmot MG. The effect of short sleep duration on coronary heart disease risk is greatest among those with sleep disturbance: a prospective study from the Whitehall II cohort. *Sleep* 2010;33:739–44.
- Chen X, Beydoun MA, Wang Y. Is sleep duration associated with childhood obesity? A systematic review and meta-analysis. *Obesity* 2008;16:265–74.
- Chien KL, Chen PC, Hsu HC, Su TC, Sung FC, Chen MF, Lee YT. Habitual sleep duration and insomnia and the risk of cardiovascular events and all-cause death: report from a community-based cohort. *Sleep* 2010;33:177–84.
- Ferrie JE, Kivimäki M, Shipley M. Sleep and death. Teoksessa Cappuccio FP, Miller MA, Lockley SW (toim.). *Sleep, Health and Society. From Aetiology to Public Health.* Oxford University Press, Oxford 2010: 50–82.
- Foley DJ. An epidemiological perspective on one tale of a two-tailed hypothesis. *Sleep Med Rev* 2004;8:155–7.
- Gallicchio L, Kalesan B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 2009;18:148–58.
- Grandner MA, Drummond SP. Who are the long sleepers? Towards an understanding of the mortality relationship. *Sleep Med Rev* 2007;11:341–60.
- Grandner MA, Hale L, Moore M, Patel NP. Mortality associated with short sleep duration: The evidence, the possible mechanisms, and the future. *Sleep Med Rev* 2010;14:191–203.
- Grandner MA, Kripke DF. Self-reported sleep complaints with long and short sleep: a nationally representative sample. *Psychosom Med* 2004;66:239–41.
- Hammond EC. Some preliminary findings on physical complaints from a prospective study of 1,064,004 men and women. *Am J Public Health Nations Health* 1964;54:11–23.
- Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Sleep and mortality: a population-based 22-year follow-up study. *Sleep* 2007;30:1245–53.
- ICSD-2. *International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed. Diagnostic and Coding Manual.* American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- Ikehara S, Iso H, Date C, Kikuchi S, Watanabe Y, Wada Y, Inaba Y, Tamakoshi A: JACC Study Group. Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep* 2009;32:295–301.
- Kripke DF, Langer RD, Elliott JA, Klauber MR, Rex KM. Mortality related to actigraphic long and short sleep. *Sleep Med* 2011;12:28–33.
- Kronholm E. Uniöngelmien ja unen keston epidemiologia ja yhteiskunnallinen merkitys. *Sosiaalilääketieteellinen Aikakauslehti.* 2011;48:114–122.
- Kronholm E, Laatikainen T, Peltonen M, Sippola R, Partonen T. Self-reported sleep duration, all-cause mortality, cardiovascular mortality and morbidity in Finland. *Sleep Med* 2011;12:215–21.
- Kronholm E, Partonen T, Laatikainen T, Peltonen M, Härmä M, Hublin C, Kaprio J, Aro A, Partinen M, Fogelholm M, Valve R, Vahtera J, Oksanen T, Kivimäki M, Koskenvuo M, Sutela H. Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: A comparative review and re-analysis of Finnish population samples. *J Sleep Res* 2008;17:54–62.
- Lallukka T. Uniöngelmien yhteys sairauspoissaoloihin ja työkyvyttömyyseläkkeelle siirtymiseen. *Sosiaali-lääketieteellinen Aikakauslehti* 2011;48:128–143.
- Nielsen LS, Danielsen KV, Sørensen TI. Short sleep duration as a possible cause of obesity: critical analysis of the epidemiological evidence. *Obes Rev* 2011;12:78–92.
- Sabanayagam C, Shankar A. Sleep duration and cardiovascular disease: results from the National Health Interview Survey. *Sleep* 2010;33:1037–42.
- Shankar A, Koh WP, Yuan JM, Lee HP, Yu MC. Sleep duration and coronary heart disease mortality among Chinese adults in Singapore: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 2008;168:1367–73.
- Sivertsen B, Øverland S, Pallesen S, Bjorvatn B, Nordhus IH, Maeland JG, Mykletun A. Insomnia and long sleep duration are risk factors for later work disability. The Hordaland Health Study. *J Sleep Res* 2009;18:122–8
- Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, Calhoun S, Karataraki M, Basta M, Fernández-Mendoza J, Bixler EO. Insomnia with short sleep duration and mortality: the Penn State cohort. *Sleep* 2010;33:1159–64.
- Youngstedt SD, Kripke DF. Long sleep and mortality: rationale for sleep restriction. *Sleep Med Rev* 2004;8:159–174.

CHRISTER HUBLIN

LT, Apulaisylilääkäri, neurologian dosentti (Helsingin yliopisto)
Unilääketieteen erityispätevyys
(Suomen lääkäriliitto)
Sleep medicine specialist (NOSMAC/ESRS)
Työterveyslaitos