

HANNA M. OLLILA
FM, tutkija
THL, Kansantautien ehkäisyn osasto
Helsingin yliopisto, biolääketieteen laitos, fysiologia
hanna.m.ollila@thl.fi

ERKKI KRONHOLM
psykofysiologian dosentti, erikoistutkija
THL, Kansantautien ehkäisyn osasto, väestötutkimusyksikkö, Turku

TIINA PAUNIO
psykiatrian professori (vs.), psykiatrian dosentti
THL, Kansantautien ehkäisyn osasto
HYKS, psykiatrian klinikka

Unen yhteys aineenvaihdunnan häiriöihin

- Unen pituudella ja energia-aineenvaihdunnalla on keskinäinen yhteys.
- Poikkeava unen pituus lisää kuolleisuutta ja altistaa tyyppin 2 diabetekselle, ylipainolle sekä sydän- ja verisuonisairauksille.
- Univajeesta kärsiville ihmisille kehittyy energia-aineenvaihdunnan häiriöitä, kuten sydän- ja verisuonitauteja, insuliiniresistenssiä ja ylipainoa.
- Tutkimuksilla pyritään paikantamaan geenejä ja löytämään niiden muotoja, jotka altistavat unen ja aineenvaihdunnan häiriöille tai suojaavat niiltä.
- Unta ja vuorokausirytmä säätelevät geenit vaikuttavat myös aineenvaihduntaan.

Unella on yhteys ihmisen hyvinvointiin. Subjektiiivisesti jokainen on kokenut, miltä olo tuntuu huonosti nukutun tai lyhyeksi jääneen yön jälkeen. Kuitenkin unen merkitystä hyvinvoinnille usein vähätellään ja arjessa väsymys korvataan vaikkapa isommalla kupilla kahvia. Viime vuosikymmenien aikana tehdyt epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että sekä poikkeava vuorokausirytmä että poikkeava unen pituus (eli lyhyt, alle seitsemän tunnin yöni tai pitkä, yli kahdeksan tunnin yöni) liittyvät suurentuneeseen kuolleisuus- ja sairausriskiin (1,2,3). Tässä katsausartikkelissa käydään läpi tutkimuksia, joissa osoitetaan yhteys unen pituuden, vuorokausirytmän ja metabolisen oireyhtymän välillä sekä tarkastellaan mekanismeja, jotka liittävät nämä toisiinsa.

Metabolisessa oireyhtymässä (MBO) useat sydän- ja verisuonitautien sekä tyyppin 2 diabeteksen riskitekijät ovat kasautuneet samalle henkilölle. Riskitekijöihin kuuluvat ylipaino, kohonnut verenpaine ja verensokeritaso, insuliiniresistenssi sekä epäedulliset rasva-arvot, varsinkin HDL-kolesterolin pieni pitoisuus sekä suurentunut triglyseridiarvo. Metabolinen oireyhtymä onkin näiden riskitekijöiden summa. Sen taustalla on insuliiniresistenssi, joka hoitamattomana johtaa tyyppin 2 diabetekseen. Kun kudokset eivät reagoi insuliiniin normaalisti, sitä tarvitaan enemmän, jotta verensokeripitoisuus pienenee, minkä seurauksena insuliinin tuotanto lisääntyy. Pitkittyneenä tila johtaa tyyppin 2 diabetekseen. Lisäksi Alzheimerin tauti, masennus sekä uniapnea voivat olla yhteydessä metaboliseen oireyhtymään. Sen riskiin vaikuttavat myös geneettiset tekijät, ja lähisukulaisten metabolinen oireyhtymä onkin yksi sairauden ris-

kitekijöistä (4). Metabolinen oireyhtymä on kansanterveydellisesti Suomessa merkittävä taakka. Poikkeava unen pituus ja vuorokausirytmä altistavat useille oireyhtymän osatekijöille, kuten ylipainolle, korkealle verenpaineelle sekä insuliiniresistenssille.

Epidemiologiset tutkimukset

Poikkeavalla unen pituudella ja vuorokausirytmillä on selkeä vaikutus terveyteen. Aineenvaihduntasairaudet ovat yleisempiä ihmisillä, joiden unen pituus poikkeaa 7–8 tunnista tai joilla on poikkeava vuorokausirytmä. Yönunen määrän vähenemisestä sadan viime vuoden aikana on esitetty varsin radikaaleja väittämiä. 1900-luvun puolivälissä unen pituus oli lähes yhdeksän tuntia yössä, kun taas 2000-luvun alussa se on vähentynyt seitsemään tuntiin (5).

Nykyistä länsimaista yhteiskuntaa on luonnehdittu vakavasti univajeiseksi (6), jossa ”uneliaisuudesta ja väsymyksestä on tullut jatkuvasti esiintyvää” (7). Äskettäiset systemaattiset analyysit eivät kuitenkaan tue näkemystä näin voimakkaasta koko väestöä koskevasta unen lyhenemisestä. Unen pituus lyheni 18 minuuttia Suomessa 33:n viime vuoden aikana (8). Samansuuntaisia väestötutkimuksia on äskettäin julkaistu myös Yhdysvalloista (9) ja Ruotsista (10). On toistaiseksi epäselvää, muodostaako jo näin pieni muutos unen pituudessa terveysriskiä väestötasolla. Erityistä huomiota on kuitenkin kiinnitettävä työelämässä mukana olevaan väestöosaan. Heidän unettomuusoireensa näyttävät olevan kasvussa (8,10), sillä nyky-yhteiskunnassa vaaditaan pitkiä työpäiviä ja sitoutumista työhön kellon ympäri. Suomalaisesta aikuisväestös-



KIRJALLISUUTTA

- 1 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* 2010;33:585-92.
- 2 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* 2010;33:414-20.
- 3 Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB. Meta-analysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep* 2008;31:619-26.
- 4 Reaven GM. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? *J Intern Med* 2011;269:127-36.
- 5 Tunc GS. Sleep and wakefulness in normal human adults. *Br Med J* 1968;2(5600):269-71.
- 6 Kryger MH. Is society sleep deprived? *Sleep* 1995;18:901.
- 7 Ferrara M, De Gennaro L. How much sleep do we need? *Sleep Med Rev* 2001;5:155-179.
- 8 Kronholm E, Partonen T, Laatikainen T ym. 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.
- 9 Knutson KL, Van Cauter E, Rathouz PJ, DeLeire T, Lauderdale DS. Trends in the prevalence of short sleepers in the USA: 1975-2006. *Sleep* 2010;33:37-45.
- 10 Rowshan Ravan A, Bengtsson C, Lissner L, Lapidus L, Björkelund C. Thirty-six-year secular trends in sleep duration and sleep satisfaction, and associations with mental stress and socioeconomic factors - results of the Population Study of Women in Gothenburg, Sweden. *J Sleep Res* 2010;19:496-503.
- 11 Kronholm E, Laatikainen T, Partonen M, Sippola R, Partonen T. Self-reported sleep duration in Finnish general population. *J Sleep Res* 2006;15:276-90.
- 12 Buijs RM, Kreier F. The metabolic syndrome: a brain disease? *J Neuroendocrinol* 2006;18:715-6.
- 13 Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB ym. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* 2005;165:863-7.
- 14 Knutson KL. Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:731-43.
- 15 Patel SR, Malhotra A, White DP, Gottlieb DJ, Hu FB. Association between reduced sleep and weight gain in women. *Am J Epidemiol* 2006;164:947-54.
- 16 Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-55.

tä noin 15 % voidaan luokitella lyhytuniseksi (korkeintaan kuusi tuntia nukkuviksi) (11). Viime vuosikymmenien aikana myös syömisen ajankohta on muuttunut iltapainotteiseksi ja välipaloja nautitaan useammin (12). Lisäksi vuorokausirytmii on muuttunut epäsäännölliseksi ja vaihtelee päivittäin. Varsinkin vuorotyötä tekevät myös altistuvat myöhään illalla ja yöllä valolle, mikä siirtää vuorokausirytmiiä (12).

Poikkeavan lyhyt uni ja unettomuusoireet ovat tyypin 2 diabeteksen riskitekijöitä perinnöllisten altistustekijöiden, ylipainon ja vähäisen liikunnan, lisäksi (2). Samalla kun liian vähän nukkuvien määrä väestössä kasvaa, yleistyy myös tyypin 2 diabetes, sydän- ja verisuonisairaudet, korkea verenpaine sekä lihavuus. Suuntaus on sama niin aikuisilla kuin lapsillakin. Laajat väestötutkimukset osoittavat, että poikkeava unen pituus lisää tyypin 2 diabeteksen esiintyvyyttä ja heikentää glukoosintoleranssia sekä lisää insuliiniresistenssiä. Poikkeavan unen pituuden ja diabeteksen välinen yhteys säilyy, vaikka otetaan huomioon tunnetut diabeteksen riskitekijät, kuten ikä, sukupuoli, paino, etninen tausta ja vyötärönympäryys (2,13). Laajoissa seurantalutkimuksissa (2) on osoitettu, että poikkeava unen pituus, päiväunet ja unen huono

laatu altistavat diabetekselle.

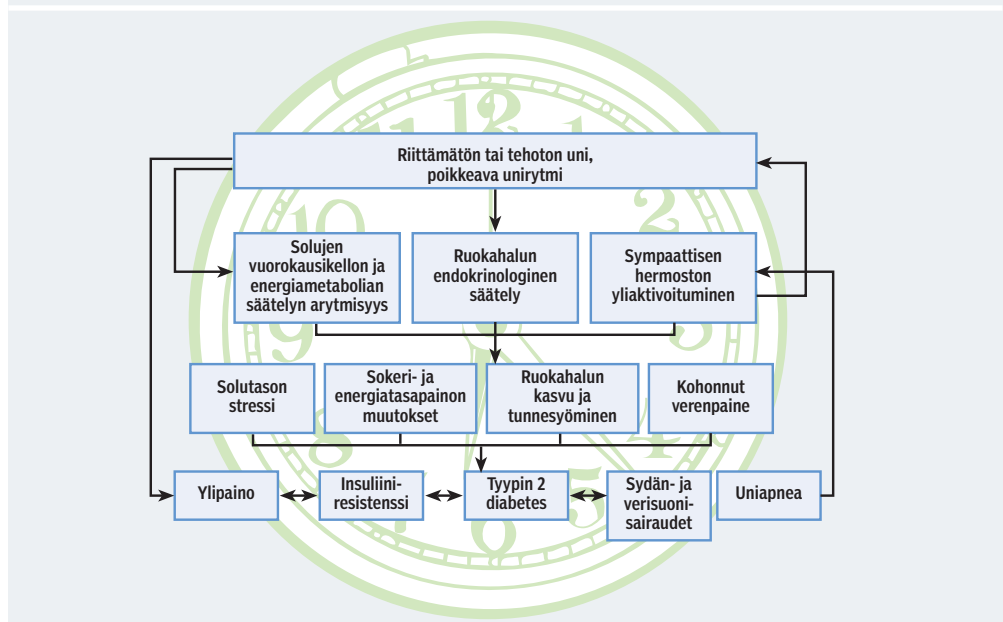
Poikkeava unen pituus altistaa ylipainolle (14,15). Varsinkin lasten ylipaino on kasvava ongelma länsimaissa. Yhdysvalloissa jo 26 % alle viisivuotiaista lapsista on ylipainoisia tai heidän ylipainoriskinsä on suurentunut (16). Sekä aikuisilla että lapsilla, jotka nukkuvat alle seitsemän tuntia yössä, on suurempi painoindeksi kuin muulla väestöllä (17,18). Kouluikäisiä koskevassa tutkimuksessa havaittiin poikkeavan vuorokausirytmii ja unen yhteys painoindeksiin, suurentuneeseen LDL-kolesteroliin ja CRP-pitoisuuteen (17). Suurempi CRP-arvo saattaa kuvastaa matalan tason tulehdusreaktioita (19), ja myös ennustaa metabolisen oireyhtymän kehittymistä (20).

Sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöillä on niin ikään yhteys unen pituuteen (14,17). Hiljattain suomalaisessa, yli 30 vuotta kattaneessa, väestön seurantalutkimuksessa havaittiin, että naisilla poikkeava unen pituus on sydänkuolemien ilmaantuvuutta ennustava itsenäinen riskitekijä. Muut keskeiset riskitekijät, kuten ikä, tupakointi, painoindeksi, verenpaine ja kokonaiskolesteroli oli jo otettu huomioon (21).

Unen pituuden ja ylipainon tai diabeteksen yhteys ei ole pelkästään yksisuuntainen. Ai-

KUVIO 1.

Riittämätön uni tai poikkeava vuorokausirytmii johtavat hormonitasapainon muutoksiin, sympaattisen hermoston yliaktivoitumiseen ja eri kudosten solukellojen arytmissyyteen.



TAULUKKO 1.

Univajeen vaikutuksia selvittäviä tutkimuksia.

| Malli | Löydös | Viite |
|--------------------|--|-------|
| Osittainen univaje | Heikentynyt glukoositoleranssi, suurentunut kortisolipitoisuus, lisääntynyt sympaattisen hermoston aktivaatio | (31) |
| Osittainen univaje | Suurentunut greliinipitoisuus, pienentynyt leptiinipitoisuus, lisääntynyt näläntunne | (33) |
| Osittainen univaje | Suurentunut greliinipitoisuus, pienentynyt leptiinipitoisuus, suurentunut painoindeksi, lisääntynyt näläntunne | (34) |
| Osittainen univaje | Suurentunut leptiinipitoisuus, lisääntynyt näläntunne | (32) |
| Akuutti univaje | Lisääntynyt IL1-beeta, IL6 ja TNFa | (38) |
| Osittainen univaje | Lisääntynyt CRP, IL1-beeta, IL6, IL17 ja TNFa | (39) |

17 Buxton OM, Marcelli E. Short and long sleep are positively associated with obesity, diabetes, hypertension, and cardiovascular disease among adults in the United States. *Soc Sci Med* 2010;71:1027–36.

18 Spruyt K, Molfe DL, Gozal D. Sleep duration, sleep regularity, body weight, and metabolic homeostasis in school-aged children. *Pediatrics* 2011;127:345–52.

19 Devaraj S, Valleggi S, Siegel D, Jialal I. Role of C-reactive protein in contributing to increased cardiovascular risk in metabolic syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2010;12:110–8.

20 Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836–43.

21 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.

22 Perlman CA, Johnson SL, Mellman TA. The prospective impact of sleep duration on depression and mania. *Bipolar Disord* 2006;8:271–4.

23 Esquirol Y, Bongard V, Mabile L, Jonnier B, Soulat JM, Perret B. Shift work and metabolic syndrome: respective impacts of job strain, physical activity, and dietary rhythms. *Chronobiol Int* 2009;26:544–59.

24 Suwazono Y, Dochi M, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Sakata K. Shiftwork and impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers. *Chronobiol Int* 2009;26:926–41.

25 Muller JE, Stone PH, Turi ZG ym. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1315–22.

26 Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M ym. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992;70:65–8.

neenvaihdunnan häiriöt altistavat uniongelmi- le. Ne voivat aiheuttaa kiputiloja tai masennusta, jotka heikentävät unen laatua tai määrää. Masennuspotilaiden unen laatu yleensä heikkenee, ja epätyypillistä masennusta sairastavien unen määrä voi myös lisääntyä (22).

Yhä useampi tekee vuorotyötä ja altistuu varsinkin yöaikaan valolle, mikä siirtää vuorokausirytmää. Vuorotyötä tekeillä esiintyy enemmän metabolista oireyhtymää, ylipainoa, diabetesta sekä sydän- ja verisuonitauteja. Lisäksi vuorotyö liittyy veren suurentuneeseen triglyseridipitoisuuteen ja pienentyneeseen HDL-kolesterolipitoisuuteen (23). 14 vuoden seurantatutkimuksessa havaittiin, että vuorotyö heikentää glukoositoleranssia (24). Vuorotyön lisäksi osa varsinkin nuorten sekoittuneesta vuorokausirytmistä selittyy itse aiheutetulla univajeella.

Vuorokauden ajalla on selkeä yhteys sydän- ja verisuonisairauksiin sekä metaboliseen oireyhtymään. Epidemiologisten tutkimusten mukaan sydänkohtausten ja -kuolemien määrä on suurimmillaan aamulla heräämisen jälkeen (25,26). Insuliinisensitiivisyys ja muu aineenvaihdunnan säätely noudattaa myös vuorokausirytmää. Glukoositoleranssi ja insuliinin erityis on heikompaa iltapäivällä ja illalla kuin aamulla (27). Verenpaine puolestaan on yöllä matalimmillaan ja saavuttaa huippunsa aamulla, mikä osittain myös selittää sydänkuolemien ajoittumista aamuun (28).

Kokeelliset univajemallit

Uni- ja vuorokausirytmii liittävät tiukasti toisiinsa. Unta säätelevät homeostaattinen sekä sirkadiaaninen komponentti. Homeostaattinen säätely tarkoittaa sitä, että mitä pidempään valvo-

taan sitä pidempi ja syvempi on valvetta seuraava uni. Sirkadiaaninen komponentti taas kertoo, milloin nukutaan, ja se tahdistetaan joka päivä valon mukaan (29). Viime vuosina on vilkkaasti tutkittu mekanismeja, jotka mahdollisesti ovat vuorokausirytmien häiriöiden, lyhyen unen ja metabolisen oireyhtymän, riskitekijöiden keskinäisen riippuvuuden taustalla (kuvio 1).

Kokeellisissa tutkimuksissa on etsitty pitkittelyn valveen tai lyhennetyt yönunen aiheuttamia ensimmäisiä muutoksia aineenvaihdunnassa. Akuutti, täydellinen univaje aiheuttaa samanlaisia oireita kuin epidemiologisissa tutkimuksissa on pitkällä seurantajaksolla todettu lyhytunissa henkilöillä. Akuutille, täydelliselle univajeelle altistettut koehenkilöt kärsivät univajeen jälkeen insuliiniresistenssistä ja heillä on heikentynyt glukoositoleranssi (30,31). Nämä muutokset onneksi kuitenkin palautuvat samalla kun univajeesta palaututaan.

Univajeen pitkäaikaisia vaikutuksia on tutkittu osittaisilla univajemalleilla, joissa koehenkilöiden unta on rajoitettu laboratorio-oloissa. Myös osittainen univaje heikentää glukoositoleranssia ja insuliiniresistenssiä sekä suurentaa veren insuliini-glukoosisuhdetta (31,32). Osittaisen univajeen vaikutuksia on kuvattu taulukossa 1. Glukoosi poistuu verenkierrosta 40 % hitaammin univajeen jälkeen (31). Koska aivot ovat ainoa elin, joka ottaa sisään glukoosia ja käyttää sitä myös insuliinista riippumatta, ovat sokeritasapainon muutokset aivoille haitallisia. Myös näläntunnetta säätelevä hormonitasapaino muuttuu. Nälkää säätelevät hormonit greliini ja leptiini: greliini lisää näläntunnetta, kun taas leptiini lisää kylläisyyttä. Näiden hormonien pitoisuus sekä itsearvioitu kylläisyys muuttuvat univajeen seurauksena, jolloin koehenkilöt myös raportoivat olevansa nälkäisempiä (32,33,34).

Ylipainoisten ihmisten leptiinitaso nousee, mutta ei poista näläntunnetta. Tilaa kutsutaan leptiiniresistenssiksi. Tästä seuraa, että ihmiset syövät enemmän univajeen jälkeen kuin ennen univajetta (35). Myös energiankäyttö muuttuu, ja laihdutus osittaisen jatkuvan univajeen aikana vähentää enemmän lihasmassaa kuin rasvakudosta, ja rasvaa poistuu keskimäärin 55 % vähemmän (0,6 kg vs. 1,4 kg) (36). Univajetutkimuksissa voidaan myös käyttää äänimerkkiä, joka ei herätä koehenkilöä, mutta estää häntä vaipumasta syvään, ns. S3-hidasaaltouneen. Juuri syvän unen osuuden väheneminen heikentää glukoositole-

- 27 la Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, Fekkes ML, Buijs RM. A daily rhythm in glucose tolerance: a role for the suprachiasmatic nucleus. *Diabetes* 2001;50:1237–43.
- 28 Hamada T, Murata T, Narita K. The clinical significance of abnormal diurnal blood pressure variation in healthy late middle-aged and older adults. *Blood Press* 2008;17:134–40.
- 29 Achermann P. The two-process model of sleep regulation revisited. *Aviat Space Environ Med* 2004;75(3 Suppl):A37–43.
- 30 Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Balériaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5762–71.
- 31 Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999;354:1435–9.
- 32 van Leeuwen WM, Hublin C, Sallinen M, Härmä M, Hirvonen A, Porkka-Heiskanen T. Prolonged sleep restriction affects glucose metabolism in healthy young men. *Int J Endocrinol* 2010;2010:108641.
- 33 Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004;141:846–50.
- 34 Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med* 2004;1:e62.
- 35 Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P, Davenne D. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1550–9.
- 36 Nedeltcheva AV, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD. Insufficient sleep undermines dietary efforts to reduce adiposity. *Ann Intern Med* 2010;153:435–41.
- 37 Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA, Van Cauter E. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:1044–9.
- 38 Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006;166:1756–62.
- 39 van Leeuwen WM, Lehto M, Karisola P. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS One* 2009;4:e4589.

ranssia ja insuliinisenitiivisyyttä, vaikka yössä nukutun kokonaisunen määrä ei vähene (37).

Aineenvaihduntasairauksille tyypillistä on muutokset tulehdusmerkkiaineissa. Tärkeimpiä näistä ovat CRP sekä tulehdusta lisäävät interleukiinit (IL), joiden määrä kasvaa sekä täydellisessä että osittaisessa univajeessa. Unenpuutoksen vaikutuksia geenien ilmentymiseen on täydellisessä univajeessa tutkittu RNA-mikrosiruteknologialla, joilla saadaan selvitettyä geenien aktiivisuus. Tutkimus kohdistui veren valkosoluihin, joiden geenien aktiivisuus määritettiin ennen univajetta ja univajeen jälkeen. Yhden yön univaje lisäsi erityisesti tulehdusmerkkiaineiden määrää (38). Osittaisessa univajeessa on havaittu samanlaisia muutoksia (39). Viiden päivän rankkaa työviikkoa simuloivassa univajetutkimuksessa havaittiin myös, että kahden päivän palautuminen ei riittänyt palaututtamaan veren CRP-tasoa normaaliksi, vaan univajeessa se nousi 145 % ja palautumisvaiheessa vielä 231 % lähtötasosta. Sama ilmiö havaittiin sykkeessä, joka sekin kiihtyi palautumisvaiheessa 108 % (39). Tulokset tukevat epidemiologisten tutkimusten havaintoja sydän- ja verisuonitautien sekä poikkeavan unen pituuden yhteydestä. Löydökset osoittavat, että pitkittyneestä univajeesta toipuminen kestää kohtuullisen pitkään, eikä rankan työviikon jälkeistä univajetta välttämättä pysty korjaamaan viikonlopun pitkällä unilla. Tulehdustekijöiden muutokset saattavat olla myös osana niitä mekanismeja, jotka liittävät univajeen metaboliseen oireyhtymään ja muihin aineenvaihduntasairauksiin.

Poikkeava vuorokausirytmä liittyy myös suurentuneeseen kuolleisuus- ja tautiriskiin. Vuorotyötä tekevien ihmisten sisäinen vuorokausirytmä on eri kuin työskentelyrytmä. Kokeellisissa malleissa vuorotyön aiheuttamia muutoksia on tutkittu esimerkiksi siten, että ihmisten vuorokausirytmä on siirretty 12 tuntia, jolloin se on eri ajassa valo-pimeärytmin ja ruokailurytmin kanssa (40). Tällaisessa ympäristössä toimivilla ihmisillä havaittiin jo kolmen päivän jälkeen, että ruokahalua hillitsevän hormonin, leptiinin, määrä veressä oli vähentynyt. Kuten univajetutkimuksissa, myös kokeellisessa vuorotyösimulaatiossa havaittiin veren sokkeripitoisuuden suureneminen, mikä puolestaan johti suurentuneeseen veren insuliinipitoisuuteen. Koehenkilöt nukkuivat huonommin ja heillä oli kohonnut verenpaine (40). Yhdessä nämä havain-

not osoittavat, että myös vuorokausirytmillä on tärkeä osa kehon energia-aineenvaihdunnan säätelyssä. Vuorokausirytmän merkitys aineenvaihduntaan näkyy sekä väestötasolla että kokeellisissa malleissa.

Geneettiset väestötutkimukset unen ja aineenvaihdunnan yhteydestä

Molekyyligeneettisiä lähestymistapoja on hyödynnetty yleisten perinnöllisten tautien, kuten diabeteksen ja sydän- ja verisuonitautien tutkimuksessa sekä viiden viime vuoden aikana myös enenevässä määrin unitutkimuksessa. Toisin kuin yhden geenin aiheuttamissa perinnöllisissä sairauksissa, näihin piirteisiin vaikuttaa jopa kymmeniä tai satoja riskigenejä. Ympäristöllä on iso merkitys yhdessä perintötekijöiden kanssa siihen, sairastuuko yksilö vai ei. Geneettisissä tutkimuksissa on löydetty uusia molekyylejä sekä kokonaisia molekyylireittejä, jotka liittyvät esimerkiksi tyypin 2 diabeteksen säätelyyn. Koko perimän mikrosiruilla on myös löydetty joukko täysin uusia ja yllättäviä geenimuotoja, jotka aikaisemmin on liitetty aivojen toimintaan tai uni- valverytmin säätelyyn, mutta nykyään liitetään vahvasti myös aineenvaihduntasairauksien biologiaan.

Uni-valverytmiä säätelevän kellokoneiston toiminta perustuu joukkoon proteiineja, jotka toimivat toistensa vastavaikuttajina. Sisäinen keskuskello sijaitsee hypotalamuksen suprakiasmaattisessa tumakkeessa, ja sitä säätelevät CLOCK-, NPAS2-, BMAL-, PER-, DEC- ja CRY-proteiinit. Näitä koodaavia geenejä kutsutaan yhteisnimellä kellogeenit. Molekyyleistä CLOCK tai NPAS2 ja BMAL parituvat muodostaen transkriptiotekijän, joka aktivoi tumakkeessa DNA:n luennan. Kompleksin vastavaikuttajana toimivat DEC-, PER- ja CRY-proteiinit (41,42).

Valo tahdistaa vuorokausikellon, joka edelleen säättää elimistön muiden solukellojen toiminnan samaan rytmiin. Lisäksi vuorokausirytmään vaikuttaa melatoniinin erityys. Valon lisäksi vuorokausirytmään voi vaikuttaa myös aterioiden ajankohdalla sekä liikunnalla ja ruumiinlämmöllä (43,44,45). Viime aikoina on havaittu, että kaikki kellogeenit ilmentyvät aivojen lisäksi myös niissä kudoksissa, jotka säätelevät aineenvaihduntaa ja tahdistavat paikallisesti näiden kudosten toimintaa (46). Yhden teorian mukaan aineenvaihduntasairauksia esiintyisi vuorokausirytmän ja unen pituuden ääripäissä, koska sisäiset kellot

40 Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:4453-8.

41 Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat Rev Genet* 2008;9:764-75.

42 Ukai-Tadenuma M, Kasukawa T, Ueda HR. Proof-by-synthesis of the transcriptional logic of mammalian circadian clocks. *Nat Cell Biol* 2008;10:1154-63.

43 Buhr ED, Yoo SH, Takahashi JS. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. *Science* 2010;330:379-85.

44 Lax P, Zamora S, Madrid JA. Coupling effect of locomotor activity on the rat's circadian system. *Am J Physiol* 1998;275:R580-7.

45 Madrid JA, Sánchez-Vázquez FJ, Lax P, Matas P, Cuenca EM, Zamora S. Feeding behavior and entrainment limits in the circadian system of the rat. *Am J Physiol* 1998;275:R372-83.

46 Zhang EE, Liu Y, Dentin R. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med* 2010;16:1152-6.

47 Tu BP, McKnight SL. Metabolic cycles as an underlying basis of biological oscillations. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2006;7:696-701.

48 Lyssenko V, Nagorny CL, Erdos MR ym. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet* 2009;41:82-8.

49 Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I ym. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet* 2010;42:105-16.

50 Lockley SW, Skene DJ, Tabandeh H, Bird AC, DeFrance R, Arendt J. Relationship between napping and melatonin in the blind. *J Biol Rhythms* 1997;12:16-25.

51 Ko CH, Takahashi JS. Molecular components of the mammalian circadian clock. *Hum Mol Genet* 2006;15:R271-7.

52 Englund A, Kovanen L, Saarikoski ym. STNPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome. *J Circadian Rhythms* 2009;7:5.

53 Monteleone P, Tortorella A, Docimo L ym. Investigation of 311T/C polymorphism of the CLOCK gene in obese individuals with or without binge eating disorder: association with higher body mass index. *Neurosci Lett* 2008;435:30-3.

TAULUKKO 2.

Geneettisiä väestötutkimuksia kellogeenien vaikutuksesta metabolisen oireyhtymän riskitekijöihin.

| Malli | Löydös | Viite |
|----------------|--|-------|
| Väestötutkimus | CRY2-geenimuodon assosiaatio veren glukoosipitoisuuteen ja tyypin 2 diabetekseen | (46) |
| Väestötutkimus | PER2-geenimuoto assosioituu veren glukoosipitoisuuteen ja NPAS2 kohonneeseen verenpaineeseen | (52) |
| Väestötutkimus | CLOCK:n assosiaatio metaboliseen oireyhtymään | (53) |
| Väestötutkimus | BMAL1:n assosiaatio kohonneeseen verenpaineeseen ja tyypin 2 diabetekseen | (54) |

kulkevat eri aikaa. Energia-aineenvaihdunnan säätely on myös yhteydessä vuorokausirytmien ja kellogeenien toimintaan molekyyliytasolla. Onkin mahdollista, että unen ja vuorokausirytmien häiriöt heijastuvat tästä syystä energia-aineenvaihduntaan – ja päin vastoin (47).

Tunnetuimpia geenejä, jotka vaikuttavat sekä aineenvaihduntaan että unen ovat diabetestutkimuksissa löytyneet melatoniini reseptori 1B -geeni (MTNR1B) (48) sekä kryptokromi 2 -geeni (CRY2) (49). Molemmat säätelevät vuorokausirytmiiä, mutta osallistuvat myös soluissa muihin toimintoihin, kuten normaalin solun jakautumisen säätelyyn (CRY2) tai sokeritasapainon säätelyyn ja insuliinin eritykseen (CRY2 ja MTNR1B). Melatoniini toimii normaalisti vuorokausirytmien säätelijänä, ja sen määrä veressä lisääntyy yön aikana. Melatoniinin tahdistava vaikutus vuorokausirytmiiin mahdollistaakin melatoniinin käytön aikaerorasiituksen hoidossa. Keinotekoisesti illalla nostettu melatoniinitaso helpottaa nukahtamista oikeaan aikaan uudella aikavyöhykkeellä. Osalla sokeista henkilöistä sen erityks lisääntyy myös päivänunien aikana (50). MTNR1B liittyy sekä suurentuneeseen tyypin 2 diabetesriskiin sekä haiman beetasolujen heikentyneeseen kykyyn tuottaa insuliinia. CRY2-geenimuoto puolestaan liittyy veren glukoosipitoisuuden lisääntymiseen ja oli yleisempi tyypin 2 diabetespotilailla. CRY-proteiinien toiminta tyypin 2 diabeteksessa liittyy vuorokausikellon toimintaan maksassa, jossa sillä on kyky säädellä glukoneogeneesiä (46). MTNR1B ja CRY2 eivät kuitenkaan suinkaan ole ainoat vuorokausirytmiiin vaikuttavat geenit, joiden geenimuotoja on yhdistetty metabolisen oireyhtymän osatekijöihin. Myös kellogeenejä (51) on liitetty oireyhtymän riskitekijöihin (taulukko 2) (52,53,54).

Kliininen ja epidemiologinen tutkimus on osoittanut, että useat eri sairaudet, kuten syöpä, metabolinen oireyhtymä, ylipaino, tyypin 2 dia-

betes, suurentuneet kolesteroliarvot ja ateroskleroosi sekä tulehdusperäiset sairaudet, näyttävät liittyvän molekyylimekanismeiltaan toisiinsa. Yhteisten geneettisten mekanismien seurauksena näennäisesti toisiinsa liittymättömät patologiset tilat ilmentävät epidemiologisia yhteyksiä toisiinsa (55). On tuskin sattumaa, että uni ja sen häiriöt liittyvät juuri näihin samoihin sairauksiin. Voidaan arvela, että unen geneettinen säätely on kietoutunut näiden sairauksien jakamiseen molekyylieneettisiin mekanismeihin.

Eläinkoemallit

Eläinkoemalleilla on pyritty löytämään niitä geenejä, jotka säätelevät unta ja vuorokausirytmiiä ja joille unen puutos tai poikkeava vuorokausirytmii altistavat. Sellaisilla eläimillä, joilla uni-valvetrytmiiä säätelevät geenit eivät toimi, on havaittu samansuuntaisia muutoksia energia-aineenvaihdunnassa kuin metabolisessa oireyhtymässä (taulukko 3) (56,57,58). Yhdessä nämä tulokset osoittavat, että kellogeeneillä on tärkeä osa sekä sokeri- että rasva-aineenvaihdunnan säätelyssä.

Unenpuutoksen vaikutuksia geenien ilmentymiseen aivoissa on tutkittu banaani-karpäsiillä ja hiirillä. Tutkimuksissa on havaittu, että osa energia-aineenvaihduntaa säätelivistä geeneistä menettää aktiivisuutensa unenpuutteen seurauksena (59). Lähes kaikkien perusaineenvaihduntareittien aktiivisuus pienenee. Eniten vähenee kolesterolisynteesin välituotteiden määrään vaikuttavien geenien aktiivisuus. Myös sokeriaineenvaihduntaan ja rasvahappojen synteesiin vaikuttavien geenien ilmentyminen vähenee. Normaalisti nämä geenit ovat kuitenkin aktiivisia unen aikana, ja juuri unen aikana aivojen hypotalamuksessa ja aivojen kuorikerroksessa kolesteroliaineenvaihdunnan välituotteiden määrä lisääntyy, samoin kuin myös muut rasva-, sokeri ja proteiiniaineenvaihdunnan välituotteet (59). Tä-

54 Woon PY, Kaisaki PJ, Bragança J ym. Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:14412-7.

55 Hirsch HA, Iliopoulos D, Joshi A ym. A transcriptional signature and common gene networks link cancer with lipid metabolism and diverse human diseases. *Cancer Cell* 2010;17:348-61.

56 Turek FW, Joshi C, Kohsaka A ym. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. *Science* 2005;308:1043-5.

57 Lamia KA, Storch KF, Weitz CJ. Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:15172-7.

58 Ikeda H, Yong Q, Kurose T. Clock gene defect disrupts light-dependency of autonomic nerve activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;364:457-63.

59 Mackiewicz M, Shockley KR, Romer MA ym. Macromolecule biosynthesis: a key function of sleep. *Physiol Genomics* 2007;31:441-57.

60 Wu MN, Joiner WJ, Dean T ym. SLEEPLESS, a Ly-6/neurotoxin family member, regulates the levels, localization and activity of Shaker. *Nat Neurosci* 2010;13:69-75.

61 Trout WE, Kaplan WD. A relation between longevity, metabolic rate, and activity in shaker mutants of *Drosophila melanogaster*. *Exp Gerontol* 1970;5:83-92.

62 He Y, Jones CR, Fujiki N ym. The transcriptional repressor DEC2 regulates sleep length in mammals. *Science* 2009;325:866-70.

63 Maret S, Dorsaz S, Gurcel L ym. Homer1a is a core brain molecular correlate of sleep loss. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:20090-5.

64 Thimgan MS, Suzuki Y, Seugnet L, Gottschalk L, Shaw PJ. The perilipin homologue, lipid storage droplet 2, regulates sleep homeostasis and prevents learning impairments following sleep loss. *PLoS Biol* 2010;8.

65 Holty JE, Parimi N, Ballesteros M ym. Does surgically induced weight loss improve daytime sleepiness? *Obes Surg* 2010 (Epub ahead of print).

SIDONNAISUODET:

Hanna M. Ollila on saanut apurahaa säätiöltä (Emil Aaltosen säätiö, Rauha Ahokkaan säätiö) artikkelin kirjoittamiseksi ja tutkimusapurahaa lääkeyrityksen säätiöltä (Instrumentariumin tiedesäätiö). Erkki Kronholm ja Tiina Paunio: Ei sidonnaisuuksia.

TAULUKKO 3.

Kokeellisia eläinmalleja energia-aineenvaihdunnan muutoksista.

| Malli | Löydös | Viite |
|---------------------------------------|--|-------|
| CLOCK-poistogeeninen hiiri | Suurentunut triglyseridipitoisuus, rasvojen kertyminen maksaan, lihominen rasvapitoisella ruoalla, hyperglykemia | (56) |
| BMAL-poistogeeninen hiiri | Insuliiniresistenssi, pienet haiman beetasolut | (57) |
| CRY-poistogeeninen hiiri | Heikentynyt insuliinin erityis ja glukositoleranssi | (58) |
| SHAKER-poistogeeninen banaanikärpänen | Kiihtynyt energia-aineenvaihdunta, vähentynyt unentarve | (61) |
| LSD2-poistogeeninen banaanikärpänen | Sietää paremmin unenpuutetta | (64) |
| DEC2-mutanttihiiri | Vähentynyt unentarve | (62) |

mä rasva-aineenvaihduntaa säätelevä rytmi ei kuitenkaan toimi univajen aikana.

RNA-siruja hyödyntävillä univajemalleilla on eläinkokeissa löydetty uusia unta sääteleviä geenejä. Geeneistä tunnetuimpia lienevät SHAKER ja sitä säätelevä SLEEPLESS (60,61). Kellogeeneihin kuuluvan DEC2:n mutaatio vähentää sekä ihmisten että hiirten unentarvetta (62). Eläinmalleissa löydettyjä, uneen vaikuttavia, geenejä ovat myös HOMER ja transkriptiotekijä CREB, jotka osallistuvat unen homeostaasin säätelyyn (63). CREB on tärkeä kolesteroliaineenvaihdunnan säätelijä aivoissa, mutta se säätelee myös insuliinigeenin luentaa haimassa. Unella onkin osoitettu olevan tärkeä osa paitsi muun elimistön, myös aivojen energia-aineenvaihdunnan säätelyssä. Lähiaikoina rasva-aineenvaihdunnan merkitys unen säätelyssä on noussut esille, kun on havaittu, että aineenvaihduntageenien toiminta säädellään uni-valverytmin mukaan (64). Rasvat toimivat myös signaalimolekyyleinä sekä solujen rakennusaineina, ja ainakin aivoissa unen ja aineenvaihdunnan säätelyyn osallistuu yhteisiä rasva-aineenvaihdunnan geenejä. On mahdollista, että osa rasva-aineenvaihdunnan geenien ja unen välisestä yhteydestä liittyy rasvojen rooliin solun signaalinvälittäjä-molekyyleinä.

Merkitys kliinisessä työssä

Univaikkeudet sekä poikkeava unen pituus liittyvät moneen aineenvaihdunta- ja psykiatriseen sairauteen. Olisi tärkeä tunnistaa ne potilaat, joiden hyvinvointia ja hoidon tehoa riittämätön unen pituus haittaa. Tällä hetkellä diabeteksen,

ylipainon, metabolisen oireyhtymän tai kohonneen verenpaineen Käypä hoito -suosituksissa ei ole otettu huomioon univaikkeuksia tai lyhyttä yöunta. Uniapnea on mainittu kaikissa Käypä hoito -suosituksissa, mutta päiväväsämys on listattu ainoastaan diabeteksen hoidossa uniapnean oireena. Nykyisten tutkimustulosten valossa unettomuuteen ja riittämättömään tai poikkeavaan runsaaseen uneen ja väsymykseen tulisi kuitenkin kiinnittää enemmän huomiota. Tällä hetkellä on käynnissä sellaisia projekteja, joissa ylipainoisia ihmisiä pyritään klinikassa rohkaisemaan oikean ruokavalion lisäksi nukkumaan riittävästi. Ääripäässä ovat lihavuusleikkaukset, joiden väsymyksen määrä on leikkauksen jälkeen puolittunut (65).

Lopuksi

Unen ja aineenvaihdunnan yhteys on selkeä sekä epidemiologisten että kokeellisten tutkimusten perusteella. Unen pituutta ja vuorokausirytmää säätelevien geenien toiminnan kartoitus on paljastanut useita molekyylitason yhtymäkohtia unen ja aineenvaihdunnan säätelyssä. Molekyylireittien sekä aineenvaihdunnan häiriöihin liittyvien geenimuotojen hahmottaminen mahdollistaa taudinkuvan paremman ymmärtämisen. Molekyylireittien kartoitus avaa mahdollisuuksia kehittää lääkemolekyylejä, joilla olisi edullinen vaikutus uneen ja vuorokausirytmiiin, ja jotka voisivat myös ehkäistä aineenvaihduntasairauksien syntyä. Väsymyksen ja riittämättömän unen hoitoon tulisi kiinnittää myös enemmän huomiota. ■

■ **ENGLISH SUMMARY** WWW.LAAKARILEHTI.FI > IN ENGLISH
The connection between sleep and metabolic diseases

HANNA M. OLLILA
M.Sc., Researcher
National Institute for Health
and Welfare, Public Health
Genomics Unit, Helsinki
Hanna.M.Ollila@thl.fi

**ERKKI KRONHOLM,
TIINA PAUNIO**

■ ENGLISH SUMMARY

The connection between sleep and metabolic diseases

Epidemiological studies have shown a U-shaped association between sleep duration and mortality and morbidity. A similar association has also been seen between sleep duration or circadian desynchrony and metabolic diseases such as type 2-diabetes, obesity and cardiovascular diseases. In modern society the prevalence of type 2-diabetes and obesity is rapidly increasing while at the same time the amount of time spent asleep may be decreasing. Follow-up studies have also shown that both short (≤ 6 hours) and long (≥ 9 hours) sleep durations are predisposing factors for metabolic disease and even cardiovascular mortality. In order to understand this relationship and elucidate the possible disease mechanisms on the physiological level, sleep deprivation and long term sleep restriction studies have been performed during the past decade. The studies have shown that sleep deprivation and sleep restriction increase risk factors for metabolic syndrome and type-2 diabetes by increasing glucose and CRP levels and reducing insulin sensitivity. Several inflammatory cytokines also increase after sleep restriction suggesting that low grade inflammation might play a role in the connection between metabolic diseases and sleep duration. Both animal and human genetic studies have identified several genes which link sleep homeostasis with metabolism. In line with the physiological studies these studies have highlighted the role of metabolic and immunological genes on the cellular level. More recently, large genome-wide association studies and candidate gene studies have identified gene variants within circadian genes that associate with metabolic disorder, type-2 diabetes and cardiovascular diseases. These included the melatonin 1B receptor, cryptochrome 2, period 2, CLOCK and NPAS2. Animal models have also shown that the circadian genes are essential for regulation of both sleep and metabolism as circadian gene deficient animals develop insulin resistance and a state resembling metabolic syndrome. Sleep, circadian rhythms and metabolism are thus tightly interconnected. This review presents the current findings from the literature linking sleep length and circadian rhythms with metabolic diseases on both the epidemiological and genetic levels.