

**VERISUONTEN KALKKEUTUMISEN YHTEYS LUUNTIHEYTEEN  
POSTMENOPAUSAALISILLA NAISILLA**

*Petteri Elomaa*

Tutkielma

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Kliininen laitos/Naistentaudit ja synnytykset

Marraskuu 2014

ITÄSUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

ELOMAA, PETTERI J.: Verisuonten kalkkeutumisen yhteys luuntiheyteen postmenopausaalisilla naisilla

Opinnäytetutkielma, 48 sivua

Tutkielman ohjaaja: dosentti Marjo Tuppurainen, Kuopion yliopistollinen sairaala, Nais-  
tentautien- ja synnytysklinikka ja Luu- ja rustotutkimusyksikkö, Itä-Suomen yliopisto,  
Kuopio

Marraskuu 2014

---

Avainsanat: osteoporoosi, luuntiheys, vatsa-aortan kalkkeutuminen, sydän- ja verisuonisairaudet

Osteoporoosi ja sydän- ja verisuonitaudit ovat kansanterveydellisesti hyvin merkittäviä ongelmia. Niiden on todettu esiintyvän usein samoilla henkilöillä. Tutkimukset ovat osoittaneet verisuonten kalkkeutumisen ja luuntiheyden olevan yhteydessä toisiinsa ja tämän opinnäytetyön tarkoituksena oli tutkia niiden mahdollista yhteyttä OSTPRE-kohortissa (Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study eli Luukadon Vaaratekijät ja Ehkäisy -projekti) postmenopausaalisilla suomalaisilla naisilla.

Alun pitäen 3222:lle OSTPRE-projektiin osallistuneista naisista on tehty luuntiheysmittaus. Nyt tarkasteltavana oli noin puolet ( $n = 1411$ ) vuosina 2002–2007 15-vuotisseurantamittauksiin osallistuneista henkilöistä. Verisuonten kalkkeutumista arvioitiin määrittämällä vatsa-aortan kalkit lannerangan lateraalista röntgenkuvasta aiemmin validoidulla menetelmällä. Röntgenkuva ei kuulunut OSTPRE-projektin tutkimusprotokollaan, minkä vuoksi tähän tutkimukseen soveltuvat kuvat täytyi erikseen etsiä Kuopion yliopistollisen sairaalan rtg-arkistosta. Yhteensä 54 henkilöllä löytyi soveltuva röntgenkuvaus sekä luuntiheysmittaustulos ja tilastolliset analyysit suoritettiin tälle ryhmälle.

Tutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkittävä korrelaatio vatsa-aortan kalkkeutumisen ja reisiluun kaulan luuntiheyden kanssa ( $p < 0,05$ ), mutta yhteyttä lannerangan luuntiheyteen ei todettu. Tutkimuksen tulokset tukevat käsitystä verisuonten kalkkeutumisen ja luuntiheyden välisestä yhteydestä.

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

ELOMAA, PETTERI J.: Association between vascular calcifications and bone mineral density among postmenopausal women

Thesis, 48 pages

Tutor: Docent Marjo Tuppurainen, Department of Obstetrics and Gynecology, Kuopio University Hospital and Bone and Cartilage Research Unit, BCRU, University of Eastern Finland

Kuopio

November 2014

---

Keywords: osteoporosis, bone mineral density, abdominal aortic calcification, cardiovascular disease

Osteoporosis and cardiovascular disease are major public health problems. These two diseases are commonly found in the same individuals. Studies suggest association between vascular calcification and bone mineral density and the aim of this thesis was to investigate possible association in OSTPRE-cohort (Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study) among postmenopausal Finnish women.

Originally bone densitometry has been done on 3222 women participated in the OSTPRE project. Now about half of the women ( $n = 1411$ ) participated in 15-year follow-up measurements were taken in the examination. Vascular calcification was assessed by scoring lateral lumbar radiographs for abdominal aortic calcifications using a previously validated method. Radiograph didn't belong to study protocol of OSTPRE-project and radiographs suitable for this study had to be separately searched in the Kuopio University Hospital radiograph archive. A total of 54 persons had a suitable radiograph and bone densitometry and statistical analyses were performed on this group.

In the study statistically significant correlation between abdominal aortic calcification and femoral neck bone mineral density was observed ( $p < 0,05$ ), but association with lumbar bone mineral density wasn't found. Study findings support the fact that vascular calcification and bone mineral density are related with each other.

1. JOHDANTO .....	5
1.1 OSTEOPOROOSI .....	6
1.1.1 Yleistä .....	6
1.1.2 Osteoporoosin määritelmä .....	6
1.1.3 Osteoporoosin riskitekijät .....	7
1.1.4 Osteoporoosin diagnosointi.....	8
1.1.5 Yleistä luusta.....	9
1.1.6 Luun rakenne.....	9
1.1.7 Luun solut .....	12
1.2 YLEISTÄ SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUKSISTA .....	14
1.2.1 Yleisimmät sydän- ja verisuonisairaudet .....	14
1.2.2 Ateroskleroosi .....	15
1.2.3 Suomalaisten sydän- ja verisuonisairaudet verrattuna muihin EU-maihin.....	17
1.2.4 Sydän- ja verisuonitaudit ja naisten vaihdevuodet .....	17
1.2.5 Verisuonten kalkkeutumisen yhteys luuntiheyteen ja murtumiin .....	18
2. LUUN KUVANTAMINEN .....	20
2.1 LUUNTIHEYSMITTAUS .....	20
2.1.1 Kaksienergiainen röntgenabsorptiometri eli DXA.....	20
2.1.2 QCT .....	23
2.1.3 Luun ultraäänitutkimus .....	24
2.2 RADIOLOGIA / AORTAN KALKKEUMIEN TUTKIMINEN .....	25
3. MATERIAALI JA MENETELMÄT .....	27
4. TULOKSET .....	30
5. POHDINTA .....	36
6. LÄHDELUETTELO .....	40

## 1. JOHDANTO

Osteoporoosi ja murtumat on tunnistettu yhdeksi tärkeimmistä tuki- ja liikuntaelimestöön liittyvistä terveysongelmista ikääntyvällä väestöllä. Arviolta 75 miljoonaa ihmistä sairastaa osteoporoosia Euroopassa, Yhdysvalloissa ja Japanissa (Johnell ja Kanis 2006). Lonkka-, nikama- ja rannemurtumat ovat sen pääseurauksia, ne lisäävät iäkkäiden ihmisten sairastuvuutta ja kuolleisuutta. Epidemiologisten tutkimusten perusteella (Johnell ym. 2005, De Laet ym. 2005) on löydetty joukko sekä luustoon liittyviä että luustosta riippumattomia riskitekijöitä, jotka antavat tietoa murtumariskistä luun mineraalitiheyden lisäksi. Näihin kuuluvat ikä, aiempi matalaenergiainen murtuma, vanhemmilla tapahtunut lonkkamurtuma, tupakointi, systeemisten kortikosteroidien käyttö, liiallinen alkoholin kulutus, nivelreuma ja alipainoisuus. Murtumatodennäköisyyttä, ennemin kuin pelkästään luuniteheyttä, voidaan käyttää osteoporoosin arvion ja hoidon strategioiden suunnittelemiseksi (Kanis ym. 2009). Naisten murtumien ilmentyminen lisääntyy menopausista lähtien ja tapahtuu samanaikaisesti postmenopausaalisen osteoporoosin kehittymisen kanssa.

Osteoporoosilla ja ateroskleroottisilla sydän- ja verisuonisairauksilla on osoitettu olevan samankaltaisia patofysiologisia mekanismeja ja riskitekijöitä: ikääntyneisyys, estrogeenivajaus, tulehdus ja homokysteinemia (McFarlane ym. 2004, Baldini ym. 2005). Useat tutkimukset ovat näyttäneet yhteyden matalan luun tiheyden tai aiemman nikamamurtuman ja sydän- ja verisuonisairauksiin liittyvän sairastuvuuden ja kuolleisuuden välillä (Von der Recke ym. 1999).

Meta-analysissä kaulasuonen intima-media paksuus (carotid intima media thickness = CIMT) osoittautui merkittäväksi sydäninfarktin ja aivohalvauksen ennustekijäksi (Lorenz ym. 2007). Lannerangan osteoporoosilla tai nikamamurtumalla ja kaulasuonen intima-media paksuudella on osoitettu olevan yhteys menopausin jälkeisten 10 ensimmäisen vuoden aikana (Tamaki ym. 2009). Valtimoiden kalkkeutuminen on yksi ateroskleroottisten verisuonisairauksien ilmentymä ja monia luunmuodostukseen liittyviä välittäjäaineita esiintyy myös ateroskleroottisissa valtimoissa. Verisuonten kalkkeutuminen tai ektooppinen mineralisaatio verisuonissa on aktiivinen, soluvälitteinen prosessi, ja se on yhä yleisemmin alettu tunnistamaan yleiseksi sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijäksi. Yllättäen ektooppiseen valtimoiden mineralisaatioon on usein liittynyt alentunut luunitehyys tai häiriintynyt luun aineenvaihdunta. Tätä pääasiassa osteoporoosissa ja kroonisessa mu-

nuusten vajaatoiminnassa ilmenevää ristiriitaista yhteyttä kutsutaan ”kalkkeutumisen paradoksiksi” (calcification paradox) (Persy ja D’Haese 2009).

Näin ollen luuston tilan yhteyttä ateroskleroottisten sydän- ja verisuonisairauksien kehittymiseen oireettomilla naisilla päätettiin arvioida OSTPRE-kohortissa.

## **1.1 OSTEOPOROOSI**

### **1.1.1 Yleistä**

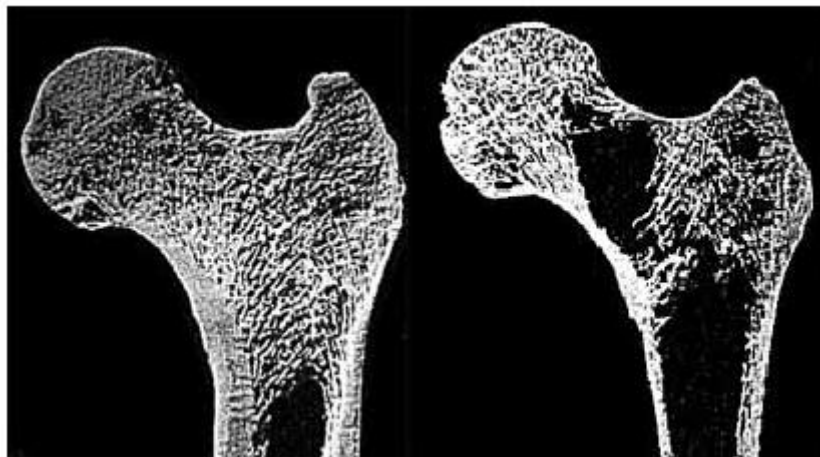
Luu on jatkuvasti uusiutuvaa kudosta ja luun uudismuodostusta tapahtuu koko elämän ajan. Aina 20–30 ikävuoteen saakka ihmisen luun tiheys kasvaa, mutta sen jälkeen pysyy lähes muuttumattomana noin 40 ikävuoteen asti. Tästä eteenpäin luun tiheys alkaa vähentyä ja naisilla menopaussi eli vaihdevuodet kiihdyttää luumassan vähenemistä entisestään (Väänänen 1996). Elämänkaaren lopulla luun määrän väheneminen kiihtyy sekä miehillä että naisilla jälleen uudestaan (Jones ym. 1994; Ensrud ym. 1995). Arvioiden mukaan miehet menettävät elämänsä aikana hohkaluuaineksestaan 30 % ja putkiluuaineksestaan 20 % (Riggs ja Melton 1992). Naisilla vastaavat osuudet ovat selvästi suuremmat: 50 % hohkaluuaineksesta ja 30 % putkiluuaineksesta. (Osteoporoosi: Käypä hoito -suositus 2014)

### **1.1.2 Osteoporoosin määritelmä**

NIH:n (National Institutes of Health) määritelmän mukaan osteoporoosi on luuston sairaus, jossa alentunut luun lujuus altistaa murtumalle. Luun lujuus kuvastaa luun massan eli tiheyden lisäksi myös luun laatua (Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy 2000). Luun laatuominaisuuksiksi voidaan lukea sen mikrorakenne, luunvaihduntanopeus (eli kuinka nopeasti luu uusiutuu), mikroauriot, mineralisaatioaste sekä luukudoksessa esiintyvän kollageenin rakenne. Luun lujuudesta luun tiheyden on arvioitu selittävän noin 60–80 %. Näin ollen luun laadun osuudeksi luun lujuudesta jää noin 20–40 %. Kuvassa 1 on esitetty poikkileikkaukset normaalista ja osteoporoottisesta luusta.

WHO:n (World Health Organization) määritelmä osteoporoosista liittyy luuntiheysmittauksista saataviin tietoihin (World Health Organization 1994). Sen mukaan osteoporoosissa luun mineraalitiheys eli BMD (Bone Mineral Density) on laskenut 2,5 keskihajonnan (SD:n) verran tai enemmän verrattuna 20–40-vuotiaiden terveiden naisten keskimääräiseen luun huipputiheyteen. Osteopeniasta puhutaan, kun luuntiheys on alentu-

nut, mutta ei vielä osteoporoottisiin lukemiin. Osteopeniassa luuntiheys on 1–2,5 keskihajontaa keskimääräistä luun huipputiheyttä pienempi. Vaikeassa osteoporoosissa luuntiheyden laskemisen lisäksi on tapahtunut jo yksi tai useampi luunmurtuma. Prospektiiviset tutkimukset ovat osoittaneet, että yhden keskipoikkeaman aleneminen lisää murtumariskin 1,5–2,5-kertaiseksi ainakin postmenopausaalisilla naisilla. (Osteoporoosi: Käypä hoito -suositus 2014)



**KUVA 1.** Vasemman puoleinen luu edustaa normaalia aikuisen reisiluuta. Oikealla nähdään osteoporoottinen luu, jonka kuori-kerros on selvästi ohentunut ja luun sisälle on muodostunut isoja reikiä mineraalikadon takia. (Kuva: Osteoporosis-Surgery.com)

### 1.1.3 Osteoporoosin riskitekijät

Perintötekijät voivat selittää 60–80 % luuston vahvuudesta. Tämän vuoksi vanhemmilla tai sisaruksilla todettu osteoporoosi on vahva luukadon riskitekijä. Luun murtuma ennustaa uutta murtumaa luun mineraalitiheydestä riippumatta (Schousboe ym. 2005). Iän lisääntyessä luun haurastuminen ja osteoporoottisten murtumien riski kasvavat. Ikä on luun murtuman itsenäinen mineraalitiheydestä riippumaton riskitekijä (Hui ym. 1988) ja ikäännyttäessä suhteellisen murtumariskin on todettu kasvavan n. kaksinkertaiseksi 10 ikävuotta kohti perifeerisen luuntiheyden suhteen vakioituna (Cummings ym. 1990). Estrogeenilla on luun hajoamista estävä vaikutus. Vaihdevuosien aikana tapahtuva estrogeenin tuotannon hiipuminen lisää luun hajoamisnopeutta. Aikaiset vaihdevuodet lisäävät osteoporoosin riskiä, sillä estrogeenin luustolle edullinen vaikutus loppuu tällöin normaalia aikaisemmin. Myös pitkittynyt kuukautisten poisjäänti haittaa luuston normaalia kehitystä ja kiihdyttää

luun hajoamista. Munasarjojen lisäksi estrogeeniä muodostuu myös rasvakudoksessa. Rasvakudoksessa syntetisoituva estrogeeni suojaa luuta. Lisäksi luusto rasittuu ja vahvistuu sitä enemmän, mitä enemmän sillä on painoa kannettavanaan. Näin ollen alipaino ja hento ruumiinrakenne ovat osteoporoosin riskitekijöitä, kuten myös vähäinen liikunta sekä liikuntakyvyn heikkeneminen, sillä luusto tarvitsee kasvaakseen ja vahvana pysyäkseen säännöllistä ja riittävää rasitusta. Luukato kiihtyy, kun luustoon ei kohdistu kuormitusta. Vuodelevossa tai raajaimmobilisaation aikana mineraalikato voi hohkaluussa olla jopa 1–2 % viikossa (Donaldson ym. 1970; LeBlanc ym. 1990).

Kalsiumin vähäinen saanti voi lisätä osteoporoosin vaaraa. D-vitamiinin puutos vähentää kalsiumin imeytymistä suolistosta, mikä johtaa luun haurastumiseen. Tupakoitsijoilla on pienempi luumassa kuin tupakoimattomilla (Hopper ja Seeman 1994). Tupakointi lisää lonkkamurtuman vaaraa jopa 50 % (Law ja Hackshaw 1997). Tupakointi aikaistaa myös vaihdevuosia, mikä altistaa osteoporoosille. Alkoholien suurkuluttajilla luun mineraalitiheys ei välttämättä ole pienentynyt, mutta heillä murtumat ovat yleisiä kaatumisten vuoksi (Laitinen ja Välimäki 1993). Vaihdevuodet ohittaneilla naisilla alkoholien kohtuukäytön on todettu jopa suurentavan luun mineraalitiheyttä (Laitinen ja Välimäki 1993).

Joidenkin kroonisten sairauksien seurauksena voi kehittyä sekundaarinen osteoporoosi. Tällaisia ovat esimerkiksi nivelreuma, kilpirauhasen tai lisäkilpirauhasen sairaus, maksasairaus, munuaisten vajaatoiminta, epilepsia, insuliinidiabetes, syöpä, keliakia, vaikea laktoosi-intoleranssi, laajan suolistoleikkauksen jälkitila, anoreksia, estrogeenin tai testosteronin puute, elinsiirto sekä aivohalvaus (Osteoporoosi: Käypä hoito -suositus 2014). Myös joihinkin lääkkeisiin liittyy sekundaarisen osteoporoosin riski. Tällaisia ovat esimerkiksi glukokortikoidit, fenytoiini ja karbamatsepiini (epilepsialääkkeitä), suurianoksinen tyroksiini sekä hepariini (Koski 2014).

#### **1.1.4 Osteoporoosin diagnosointi**

Osteoporoosin ensimmäisenä oireena on yleensä luiden murtumisesta aiheutuva kipu. Selkänikamien murtuminen ei aina aiheuta kipua, mutta selkänikamien luhistuminen ja kokoonpainuminen voidaan huomata esimerkiksi pituuden lyhenemisenä. Ennen kuin luunmurtumia tapahtuu, ainoa keino diagnosoida osteoporoosi on tehdä luuntiheysmittaus. Kliiniskemiallisten tutkimusten avulla diagnoosia ei voida tehdä (Kanis ym. 1997), eikä pelkkä osteoporoottisten murtumien riskitekijäanalyysi yksistään ole riittävä. Osteoporo-



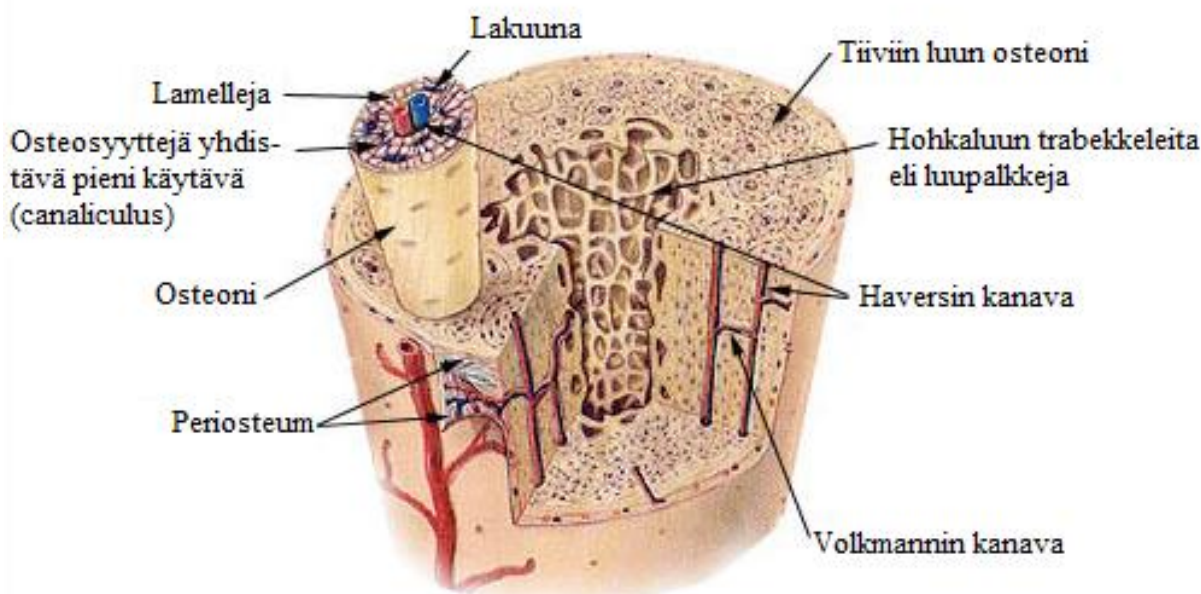
sin diagnoosin tuleekin ensisijaisesti perustua lannerangasta (nikamat L1–L4 tai L2–L4) ja reisiluun yläosasta DXA-menetelmällä (ks. luku 3.1.1) mitattuihin luuntiheysarvoihin. Terveiden ja murtuman kokeneiden luun mineraaliheysarvot limittyvät, mutta mineraaliheiden on osoitettu erottavan murtumapotilaat terveistä ainakin yhtä hyvin kuin seerumin kolesterolipitoisuus erottaa sepelvaltimotautia sairastavat terveistä (Neaton ym. 1992). Eri mittauspaikkojen välinen korrelaatio on osoittautunut ainoastaan kohtalaiseksi. Tämän vuoksi jos esimerkiksi halutaan ennustaa lonkkamurtumariskiä, luun tiheys tulisi mitata lonkasta lannerangan sijaan (Marshall ym. 1996; Stone ym. 2003).

### **1.1.5 Yleistä luusta**

Luukudoksen tehtävä on tukea muita elimistön rakenteita, toimia suojana tärkeille elimille (kuten aivot ja rintaontelon elimet) sekä osallistua verisolujen valmistukseen, jota tapahtuu luuytimessä. Tämän lisäksi luukudoksella on tärkeä osuus elimistön mineraaliaineenvaihdunnan säätelyssä (Väänänen ja Kannisto 2007). Se toimii varastona kalsiumille, fosfaatille ja muille ioneille, joita voidaan säädellysti varastoida luukudokseen tai vapauttaa verenkiertoon tarpeen mukaan. Luukudos on aineenvaihdunnallisesti hyvin aktiivista ja sillä on runsas verisuonitus. Luu on erikoistunutta sidekudosta, ja se koostuu soluväliaineesta (sekä orgaanista että epäorgaanista materiaalia) ja kolmesta eri solutyypistä, jotka ovat osteoblastit, osteosyytit ja osteoklastit. (Junquiera ja Carneiro 2005)

### **1.1.6 Luun rakenne**

Luun sisä- ja ulkopintaa peittävät luukalvot, joiden päätehtävänä on ravita luukudosta sekä tuottaa osteoblasteja luun korjausta ja kasvua varten. Luun rakennetta on esitetty kuvassa 2. Sisäkalvoa kutsutaan endosteumiksi ja ulkokalvoa periosteumiksi. Periosteumissa on kaksi kerrosta. Ulompi kerros koostuu kollageenisäikeistä ja fibroblasteista. Periosteaaliset kollageenisäiekimput (= Sharpey's fibers) lävistävät soluväliaineen kiinnittäen perisosteumin luuhun. Sisempi kerros koostuu fibroblastin kaltaisista osteoprogenitorsoluista, jotka pystyvät jakaantumaan ja erilaistumaan osteoblasteiksi. Endosteum peittää kaikkia ontelon seinämiä luun sisällä. Se on muodostunut yksikerroksisesta, litistyneiden osteoprogenitorsolujen muodostamasta kerroksesta, jossa on myös vähän löyhää sidekudosta. Endosteum onkin paljon ohuempi kuin perisosteum. (Junqueira ja Carneiro 2005)



**KUVA 2.** Kuvassa nähdään ulompana olevan tiivii luun sekä sisempänä olevan hohkakuun rakennetta. Haversin ja Volkmannin kanavissa kulkevat verisuonet ja hermot. (Kuva: SEER's Training Website)

Luun poikkileikkauksessa voidaan havaita kahdenlaista luuta. Tiivis luu eli kuoriluuta näyttää nimensä mukaisesti hyvin tiiviisti järjestäytyneeltä eikä se sisällä onteloita. Kuoriluuta on jokaisen luun pinnalla ja pitkissä luissa se muodostaa suurimman osan niiden varresta. Hohkakuu sijaitsee kuoriluun alapuolella lähempänä luun ydintä. Sen rakenteessa voidaan nähdä paljon toisiinsa yhteydessä olevia onteloita. Vaikka hohkakuun massa koko luuston massasta on vain vajaa viidennes, on sen pinta-ala huomattavasti suurempi kuin kuoriluun, johtuen sen pesusienimäisestä rakenteesta (Väänänen ja Kannisto 2007). Mikroskooppisesti tarkasteltaessa voidaan huomata, että tiivis luu ja hohkakuun luupalkit (trabekkelit) ovat histologiselta perusrakenteeltaan samankaltaisia. (Junqueira ja Carneiro 2005)

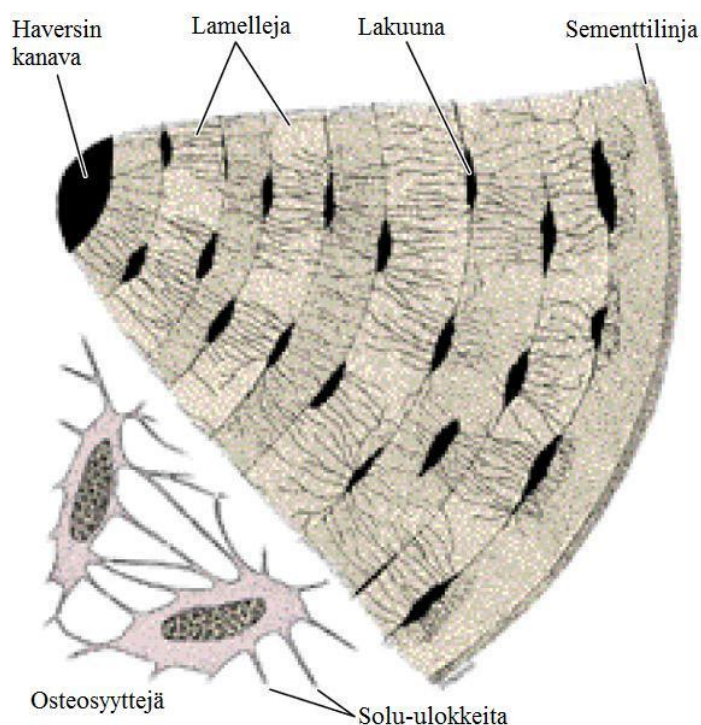
Luuta on kahta erilaista tyyppiä: primaariluuta (eli punottua luuta = woven bone) ja sekundaariluuta (eli lamellaarista luuta = lamellar bone). Primaariluuta muodostuu ensimmäisenä ennen sekundaariluuta embryonaalisen kehityksen aikana sekä murtuman korjausprosessin että muiden korjausprosessien aikana. Primaariluuta on usein tilapäistä ja yleensä se korvautuu sekundaariluulla. Hyvin harvoissa paikoissa, kuten kallon suturoiden läheisyydessä ja joidenkin jänteiden kiinnityskohdissa, näin ei kuitenkaan tapahdu. Primaariluussa kollageenisäikeet ovat epäjärjestyksessä. Lisäksi primaariluun mineraalimäärä on

pienempi (röntgensäteet läpäisevät sen helpommin) ja osteosyyttien määrä suurempi kuin sekundaariluussa. (Junqueira ja Carneiro 2005)

Sekundaariluuta esiintyy tavallisesti aikuisilla. Siinä kollageenisäikeet ovat säännöllisesti järjestäytyneet lamelleiksi (levyiksi), jotka ovat rinnakkain tai järjestäytyneet samankeskisesti verisuonikanavan ympärille. Samankeskisten, verisuonikanavaa ympäröivien, lamellien kokonaisuutta, joka sisältää lisäksi verisuonia, hermoja ja löyhää sidekudosta, kutsutaan Haversin järjestelmäksi (tai osteoniksi) (Kuva 3). Koska luu on jatkuvasti uusiutuvaa, osteonien koko voi vaihdella suuresti. Osteonin keskellä sijaitsee Haversin kanava, jossa verisuonet ja hermot kulkevat. Haversin kanavat ovat yhteydessä luuydinkanavaan ja periosteumiin. Keskenään osteonit ovat yhteydessä poikittaisten Volkmannin kanavien kautta, jotka lävistävät lamellit. Lakuunat, joissa osteosyytit ovat, sijaitsevat lamellien välissä tai joskus lamellien sisällä. Jokaista osteonia ympäröi niin kutsuttu sementtilinja, joka koostuu mineralisoituneesta ja vähän kollageenisäikeitä sisältävästä soluväliaineesta. Sementtilinjassa on sen sijaan runsaasti glykoproteiineja (Väänänen ja Kannisto 2007). Osteonin sisältämien lamellien lisäksi luussa on myös sisempiä ja ulompia ympyrälamelleja sekä välilamelleja. Sisemmät ympyrälamellit sijaitsevat luuydinontelon ympärillä. Ulompia ympyrälamelleja on enemmän, ja ne sijaitsevat heti periosteumin alapuolella. Epäsäännöllisen muotoisia välilamelleja voidaan havaita osteonien välissä. Osteonissa saman lamellin kollageenisäikeet ovat järjestäytyneet yhdensuuntaisesti ja seuraavat helikaaalista rataa. Vierekkäisten lamellien kollageenisäikeet ovat sen sijaan suuntautuneet eri suuntiin. Lamellien suuri määrä ja kollageenisäikeiden vaihteleva suuntautuvuus antaa luulle suuren kestävyuden sen kevyestä painosta huolimatta. (Junqueira ja Carneiro 2005)

Epäorgaaninen aines muodostaa 69 % kuoriluun soluväliaineesta ja pääosa siitä on kalsiumfosfaattia, joka suurimmaksi osaksi esiintyy hydroksiapatiittina (kemiallinen kaava on  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). Kalsiumfosfaatin lisäksi muita luussa esiintyviä aineita ovat kalsiumkarbonaatti ja kalsiumsitraatti kohtalaisina määrinä sekä monet muut epäorgaaniset aineet vähäisinä määrinä. Valtaosa soluväliaineen orgaanisesta aineksestä on kollageenia (90 %). Luun mineraalin kanssa se antaa luukudokselle sen tyypilliset mekaaniset ominaisuudet. Kollageenin lisäksi luun soluväliaineesta on löydetty myös muita valkuaisaineita, joista osteokalsiini on osoittautunut luulle spesifeimmäksi. Muita yksityiskohtaisesti kuvattuja valkuaisaineita ovat osteonektiini ja osteopontiini. Näiden luun ei-kollageenisten valkuaisaineiden tehtävistä ei ole vielä tarkkaa tietoa. Osan niistä on arveltu välittävän hydroksiapatiittikiteiden ja kollageenisäikeiden liittymistä toisiinsa. Osteopontiinin tiedetään toimivan luusolujen tarttumismolekyylinä. Aiemmin luullusta poiketen

luun mineralisoitunut soluväliaine ei ole kuollutta. Se sisältää lukuisia kasvutekijöitä, joilla on tärkeä vaikutus luun toiminnassa (Väänänen ja Kannisto 2007).



**KUVA 3.** Kuvassa kaksi osteosyyttiä ja osa Haversin järjestelmästä. Osteosyytit sijaitsevat lakuunoissa ja ovat lukuisilla kanalikuluksissa kulkevilla solu-ulokkeilla yhteydessä toisiinsa. (Kuva: Junqueira ja Carneiro 2005)

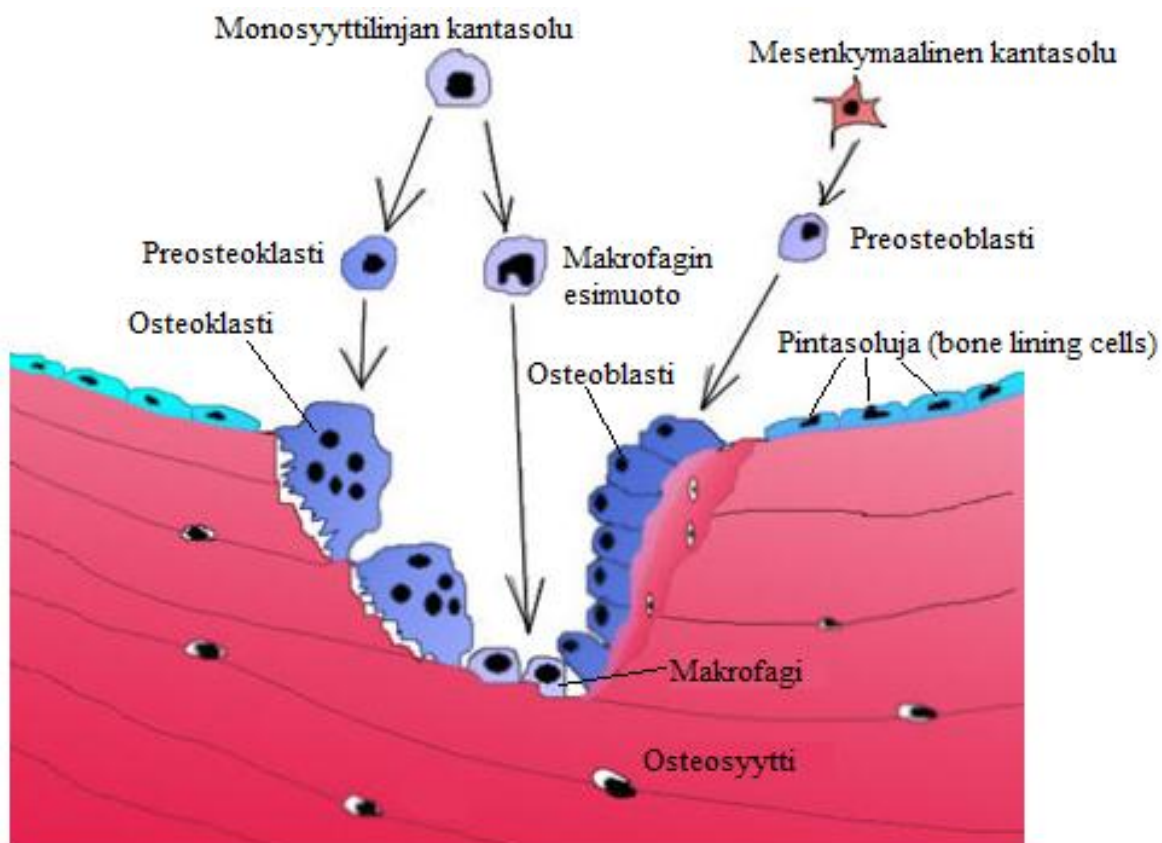
### 1.1.7 Luun solut

Luusoluja on kolmea eri tyyppiä, ja ne kuuluvat joko luuta muodostavien tai hajottavien solujen joukkoon. Osteoblastit ovat luuta muodostavia soluja, ja ne erilaistuvat mesenkymaalisista kantasoluista. Luuta muodostavien solujen eri kehitysvaiheita on mahdollista tunnistaa. Preosteoblastit (= osteoprogenitorsolut) ovat litteitä ja sukkulamaisia, ja niitä löytyy luun sisäkalvolta (endosteum) ja ulkokalvolta (periosteum) sekä verisuonitiloista. Niillä on hyvä jakautumiskyky ja tarvittaessa ne voivat erilaistua osteoblasteiksi. Luun pinnassa sijaitsevia preosteoblasteja kutsutaan myös pintasoluiksi (bone lining cells), ja ne ovat muodoltaan litistyneitä. Osteoblastien tehtävänä on valmistaa luun väliainetta sekä huolehtia mineralisaatiosta. Osteoblastisolujen muoto ja koko vaihtelee niiden aktiivi-

suusasteen mukaan, minkä perusteella väliaineen synteesinopeutta pystytäänkin hyvin arvioimaan. (Väänänen ja Kannisto 2007)

Niitä osteoblasteja, jotka jäävät syntetisoimansa väliaineen ympäröimiksi, kutsutaan osteosyyteiksi. Tilaa, jossa osteosyytti sijaitsee luun sisällä, sanotaan lakuunaksi. Hohkaluussa nämä lakuunat ovat hieman suurempia kuin kuoriluussa. Osteosyytit ovat yhteydessä toisiinsa väliaineen lävistävissä pienissä käytävissä (canaliculi) kulkevien solulokkeiden välityksellä, jotka ovat liittyneet toisiinsa aukkoliitoksien. Tämä mahdollistaa aineenvaihduntatuotteiden liikkumisen kapillaarisuonien ja osteosyyttien välillä, sillä kalkkeutuneen soluväliaineen läpi metaboliittien kulku ei ole mahdollista (Junquiera ja Carneiro 2005). Vielä ei ole tiedossa, mikä määrää, että osasta osteoblasteja tulee osteosyyttejä, kun taas osa kuolee heti synteesivaiheen jälkeen. Osteosyyttien tehtävistä ja solubiologiasta ei myöskään ole vielä tarkkaa tietoa. Tiedetään kuitenkin, että osteosyyteillä on tärkeä tehtävä luuhun kohdistuvan mekaanisen rasituksen muuntamisessa osteoklastien ja osteoblastien ymmärtämälle kemialiselle kielelle sekä tätä kautta niiden toiminnaksi (Väänänen ja Kannisto 2007).

Osteoklastit ovat monitumaisia jättisoluja, joiden tehtävänä on luun hajotus eli resorptio. Ne sijaitsevat usein ns. Howshipin lakuunoissa tai niiden lähetyvillä. Osteoklastit kuuluvat fagosytoivien solujen joukkoon, ja ne ovat fuusioituneet yksitumaisista preosteoklasteista, jotka puolestaan ovat peräisin hematopoieettisista kantasoluista. Osteoklastin varsinaisena resorpoivana osana toimii sen poimureunusalue, jonka kalvon kautta osteoklasti erittää suolahappoa ja proteolyyttisiä entsyymejä sekä muodostaa resorptiokuopakkeen. Poimureunusalueen ulkopuolella osteoklastin solukalvo liimautuu tiivisti kiinni mineralisoituneen luun pintaan. Matala pH saa aikaan hydroksiapatiitin liukenemisen ja orgaanista väliainetta pilkkovien proteolyyttisten entsyymien aktivoitumisen. Resorptiokuopakkeessa alkanut hajotus jatkuu osteoklastin sisällä sijaitsevista rakkuloista, jotka tyhjäntyvät verenkiertoon erityskalvon kautta (Väänänen ja Kannisto 2007) (Kuva 4).



**KUVA 4.** Kuvassa nähdään luun soluja sekä niiden kantasoluja. Preosteoblasteista kehittyy osteoblasteja, jotka puolestaan voivat erilaistua joko osteosyyteiksi tai luun pintasoluiksi. Osteoklasti muodostuu preosteoklastien fuusioitua. Kuvassa nähdään myös, kuinka luun uudismuodostus tapahtuu. Osteoklastit hajottavat luuta, makrofagit valmistelevat luun pinnan, jotta uutta luuta voisi syntyä ja osteoblastit muodostavat uutta luuta. (Kuva: Solunetti)

## 1.2 YLEISTÄ SYDÄN- JA VERISUONISAIRAUKSISTA

### 1.2.1 Yleisimmät sydän- ja verisuonisairaudet

Sydän- ja verisuonisairauksilla tarkoitetaan verenkiertoelimiin (eli sydämeen ja verisuoniin) kohdistuvia tautitiloja. Näihin kuuluvat esimerkiksi valtimoiden rasvakovettumatauti eli ateroskleroosi, sydämen vajaatoiminta, sydänveritulppa eli sydäninfarkti, kohonnut verenpaine, sepelvaltimotauti sekä aivoverenkierronhäiriöt. Suomalaisilla näistä yleisimmät ovat sepelvaltimotauti, sydämen vajaatoiminta, aivoverenkierron häiriöt ja kohonnut verenpaine. Kansanterveydellisesti niillä on erittäin suuri merkitys, koska noin joka toinen suomalainen kuolee jonkin verenkiertoelinsairauden seurauksena. (Reunanen 2005)

Sepelvaltimotaudissa sydämen sepelvaltimoverenkierto heikentyy. Yleisimpänä syynä siihen on ateroskleroosi. Tiedetään, että ateroskleroosin syntyyn on osallisena monen eri tekijän yhteisvaikutus. Monet ateroskleroosin kehittymistä lisäävät tekijät liittyvät kuitenkin jollain lailla elämäntapoihin. Pääasiassa sepelvaltimotauti ilmenee sepelvaltimotukoksena, joka aiheuttaa sydänlihaksen kuolion, ja rasituksessa tuntuvana rintakipuna, joka johtuu sepelvaltimoverenkierron riittämättömyydestä. (Reunanen 2005)

Sepelvaltimotaudin lisäksi sydämen vajaatoiminta on merkittävimpiä sydäntauteja suomalaisilla. Se voi olla seurausta mistä tahansa sydänlihasta pitkäkestoisesti rasittavasta sairaudesta. Sepelvaltimotauti ja kohonnut verenpaine ovat tärkeimmät tekijät sydämen vajaatoiminnan kannalta. Myös synnynnäiset sydänviat ja esimerkiksi hankitut läppäviat saattavat aiheuttaa sydämen vajaatoimintaa, mutta esiintyvyydeltään ne ovat paljon harvinaisempia. (Reunanen 2005)

Aivoverenkierron häiriöt voivat ilmentyä aivoverenkierron hetkellisenä tai pysyvänä heikkenemisenä tai aivoverenvuotona. Oireet liittyvät aivotoiminnan häiriöihin, keskeisimpinä tajunnantason laskeminen ja halvausoireet. Tärkeimpänä vaaratekijänä aivoverenkiertohäiriöissä on kohonnut verenpaine. (Reunanen 2005)

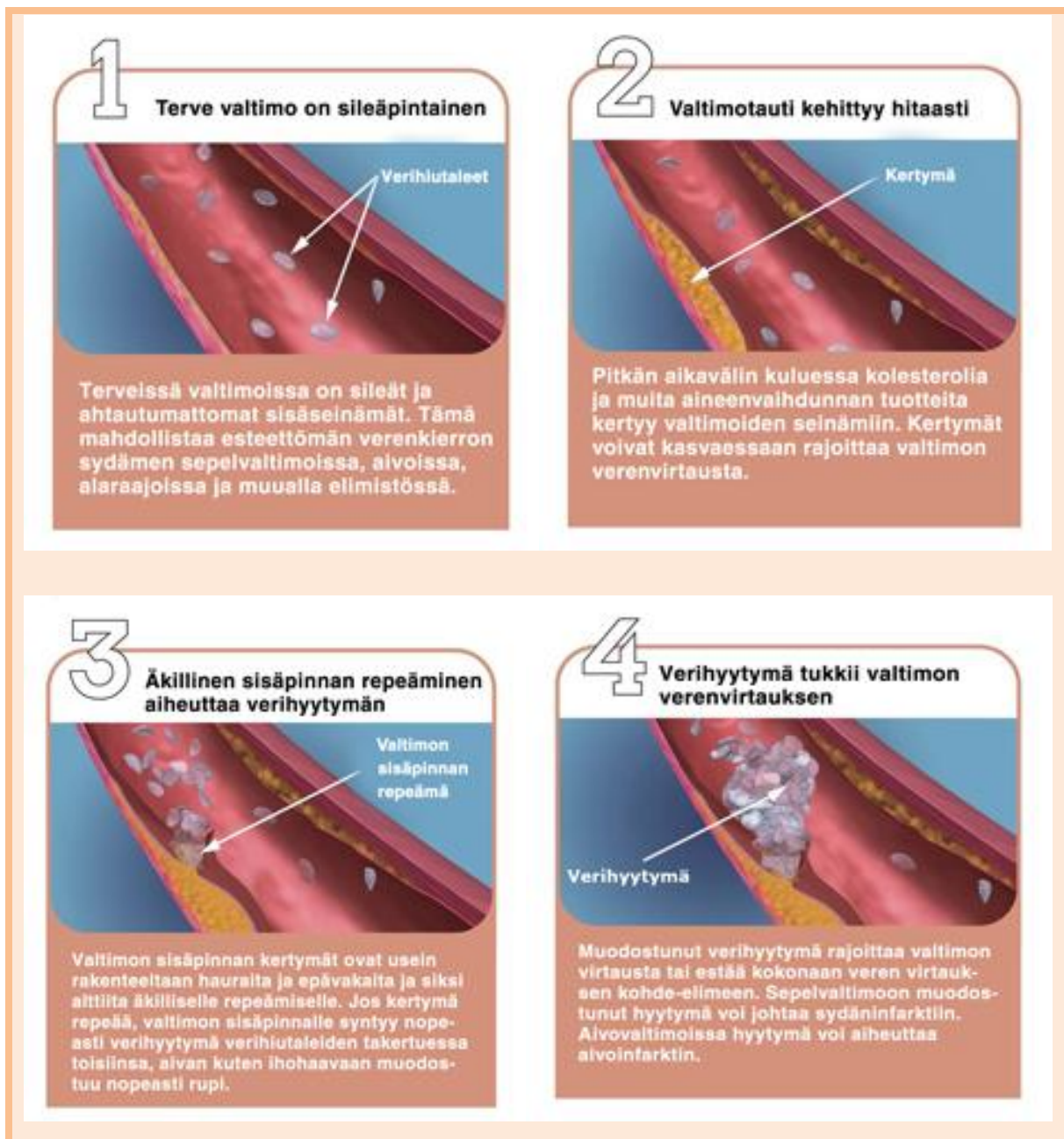
Kohonnut verenpaine on suuri vaaratekijä monissa eri sydän- ja verisuonisairauksissa. Kohonnut verenpaine on myös yleisin hoitoa vaativa sydän- ja verisuonisairaus. (Reunanen 2005)

### **1.2.2 Ateroskleroosi**

Valtimokovettumataudilla eli ateroskleroosilla tarkoitetaan valtimoiden ahtautumista, joka hankaloittaa veren normaalia virtausta. Ateroskleroosissa valtimoiden sisäpinnalla olevan sisäkalvon alle alkaa hiljalleen kertyä materiaalia, josta pääosa on peräisin veren kolesterolistä (Kuva 5). Tällaista kolersterolikertymää kutsutaan plakiksi. Kertyminen tapahtuu hyvin hitaasti, mutta ajan kuluessa plakki voi kasvaa niin suureksi, että se aiheuttaa valtimoon ahtaumaa, jonka seurauksena valtimon verenkierto ei ole enää tehokas. (Mustajoki 2008)

Valtimoiden verenkierron heiketessä myös niiden kyky kuljettaa happea ja ravintoa suonittamilleen kudoksille heikkenee. Tämä aiheuttaa ongelmia siinä elimessä, jonka verenkierrosta tukkeutunut valtimo huolehtii. Liian vähäisestä hapen saannista kohdekudoksessa seuraa kipua, kun taas hapen täydellisestä puuttumisesta seuraa kudoksen

kuolio. Valtimon täysi tukos syntyy usein niin, että plakin suonen sisäänpäin pullistunut pinta repeää ja aiheuttaa suonen tukkivan verihyytymän.



**KUVA 5.** Kuvasarja ateroskleroosin kehittymisestä. (Kuva: Valtimotauti.fi)

Eri valtimoilla on erilainen taipumus valtimokovettumataudin kehittymiseen. Herkimpiä ovat sydänlihasta suonittavat sepelvaltimot. Niiden osittaisen tukoksen oireena on rasisrintakipua (angina pectoris) ja täydellinen tukos aiheuttaa sydäninfarktin, jonka seurauksena sydänlihas menee osittain kuolioon. Ateroskleroosia voi kehittyä myös aivo-



verisuoniin ja alaraajoihin. Aivoissa täydellinen tukos aiheuttaa aivohalvauksen, ja alaraajojen verisuonissa tukoksen seurauksena on katkokävelyä (klaudikaatio) tai jopa kuolio. (Mustajoki 2008)

### **1.2.3 Suomalaisten sydän- ja verisuonisairaudet verrattuna muihin EU-maihin**

Sydän- ja verisuonitaudit ovat yleisin kuolinsyy EU-maissa. Kuolleisuus niihin on kuitenkin vähentynyt lähes kaikissa EU-maissa lukuun ottamatta Kreikkaa. Suomessa kuolleisuus sydän- ja verisuonitauteihin on ollut muiden Pohjoismaiden ja EU-maiden keskiarvoa korkeampaa. Suomessa 1980- ja 1990-luvuilla sydän- ja verisuonisairauksien esiintyvyys on kuitenkin vähentynyt, ja sen seurauksena kuolleisuus niihin on laskenut lähestyen muiden Euroopan maiden tasoa. Siitä huolimatta esimerkiksi vuonna 1998 suomalaisten alle 65-vuotiaiden miesten kuolleisuus sydäninfarktiin oli EU-maista toiseksi suurin. Ainoastaan Irlannissa kuolleisuus oli tätäkin suurempi. Suomalaisten keski-ikäisten naisten tilanne on parempi, sillä heidän kuolleisuutensa sydäninfarktiin on ollut EU-maiden keskitasoa. Sen sijaan vanhempien, yli 65-vuotiaiden ikäryhmässä, sekä suomalaisten miesten että naisten kuolleisuus sydäninfarktiin vuonna 1998 oli EU-maiden korkein ollen melkein kaksinkertainen muiden EU-maiden keskiarvoon nähden, mikä kuvaakin suomalaisten sepelvaltimotaudin raskuuden siirtymistä vanhempiin ikäluokkiin. Suomalaisten kuolleisuus yleensäkin sydän- ja verisuonitauteihin yli 65-vuotiaiden ikäryhmässä on muiden EU-maiden keskiarvoa korkeampi. Myös aivoverenkierronhäiriöiden kuolleisuus on Suomessa muita EU-maita korkeampi. (Koponen ja Aromaa 2005)

### **1.2.4 Sydän- ja verisuonitaudit ja naisten vaihdevuodet**

Vaihdevuosilla (klimakterium) tarkoitetaan sitä aikaa, jolloin naisten munasarjojen toiminta heikkenee, estrogeenituotanto hiipuu ja lopulta sammuu kokonaan aiheuttaen kuukautisten loppumisen. Menopausilla tarkoitetaan viimeisiä kuukautisvuotoja, jotka elimistön oma hormonituotanto saa aikaan. Keskimäärin menopaussi tapahtuu noin 51 vuoden iässä, pääsääntöisesti kuitenkin 45–55 ikävuoden välillä. Menopausia voivat aikaistaa esimerkiksi toisen tai molempien munasarjojen poisto tai säteilytys sekä solusalpaajien käyttö. Tupakointi aikaistaa vaihdevuosia 1–2 vuotta. Vaihdevuosi-ikäinen nainen voidaan todeta

menopausaaliseksi, jos kuukautisvuodottomuus (amenorrea) on kestänyt yli vuoden (Tiitinen 2007).

Munasarjojen hormonituotannon loppuessa naisten riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin kasvaa. Estrogeenipitoisuuden pienenemisestä seuraa elimistölle edullisen HDL-kolesterolin määrän lasku samalla kun veren kokonaiskolesteroli nousee. Tämän seurauksena kolesterolia alkaa kertyä verisuonten seinämiin, mikä johtaa ateroskleroosin kehittymiseen. Sepelvaltimotauti onkin hyvin yleinen sairaus myös naisilla, sillä noin puolet naisista, joilla vaihdevuodet ovat alkaneet, sairastuu sepelvaltimotautiin (Javanainen 2007).

Sydän- ja verisuonitaudit ovat postmenopausaalisten naisten yleisin kuolinsyy (American Heart Association 2002). Tutkimukset ovat osoittaneet, että estrogeenituotannon loppumisen jälkeen, tapahtuipa se sitten luonnollisesti tai kirurgisesti (munasarjojen poisto eli ooforektomia), ateroskleroosin riski kasvaa (Witteman ym. 1989). Aikainen menopaussi on yhdistetty suurentuneeseen riskiin sairastua sydän- ja verisuonitauteihin (van der Schouw ym. 1996; Hu ym. 1999) sekä kohonneeseen subkliinisen ateroskleroosin mahdollisuuteen (Mack ym. 2004). Myöhäinen menopaussi sekä postmenopausaalinen estrogeeni-hormonihoito on vastaavasti yhdistetty pienentyneeseen ateroskleroosin riskiin (Joakimsen ym. 2000). Nämä asiat tukevat sitä teoriaa, että estrogeenilla olisi naisia sydän- ja verisuonitaudeilta suojaava vaikutus. On myös ehdotettu, ettei menopaussi ole välttämättä se, joka epäsuotuisasti vaikuttaa sydän- ja verisuonitautiriskiin, vaan itseasissa ateroskleroosin riskitekijät määräisivät menopaussin ajankohdan, mahdollisesti aiheuttamalla iskeemistä vahinkoa munasarjoille (Kok ym. 2006; Bittner 2006).

### **1.2.5 Verisuonten kalkkeutumisen yhteys luuntiheyteen ja murtumiin**

Sydän- ja verisuonitaudit ja osteoporoosi esiintyvät usein samoilla naisilla (Farhat ym. 2006a; Farhat ym. 2006b; Schulz ym. 2004). Aortan kalkkeutumien kehittymisellä on todettu olevan yhteys luukadon kiihtymiseen naisilla (Schulz ym. 2004; Hak ym. 2000). Kielin tutkimuksessa todettiin, että naisilla, joilla oli suurin luukato, myös vatsa-aortan kalkkeutuminen oli suurinta (Kiel ym. 2001). Navesin tutkimuksessa aortan kalkkeutumien yhdistettiin osteoporoottisiin murtumiin, ja aortan kalkkeutumisen etenemisellä todettiin olevan yhteys lannerangan luuntiheyden laskunopeuteen (Naves ym. 2008). Schulzin tutkimuksessa aortan kalkkeutumien todettiin ennustavan matalan luuntiheyden lisäksi myös ma-

talaenergisiä murtumia naisilla (Schulz ym. 2004). Baggerin tutkimuksessa aortan kalkkeutumien on osoitettu ennustavan lonkkamurtumia postmenopausaalisilla naisilla (Bagger ym. 2006) ja Zhoun tutkimuksessa aortan kalkkeutumisella havaittiin yhteys nikamamurtumiin ja muihin murtumiin postmenopausaalisilla kiinalaisilla naisilla (Zhou ym. 2014). Kuitenkaan Samuelsonin tutkimuksessa verisuonten kalkkeutuminen ei suurentanut pitkän aikavälin lonkkamurtumariskiä keski-ikäisillä aikuisilla (Samuelson ym. 2007), joten asia ei ole aivan yksiselitteinen. Vanhemmilla miehillä aortan kalkketumisen on todettu lisäävän murtumariskiä (Szulc ym. 2008). Fliponin tutkimuksessa aortan kalkkeutumisella ja luuntiheydellä tai osteoporootisilla murtumilla ei todettu yhteyttä (Flipon ym. 2012).

## 2. LUUN KUVANTAMINEN

### 2.1 LUUNTIHEYSMITTAUS

#### 2.1.1 Kaksienergiainen röntgenabsorptiometri eli DXA

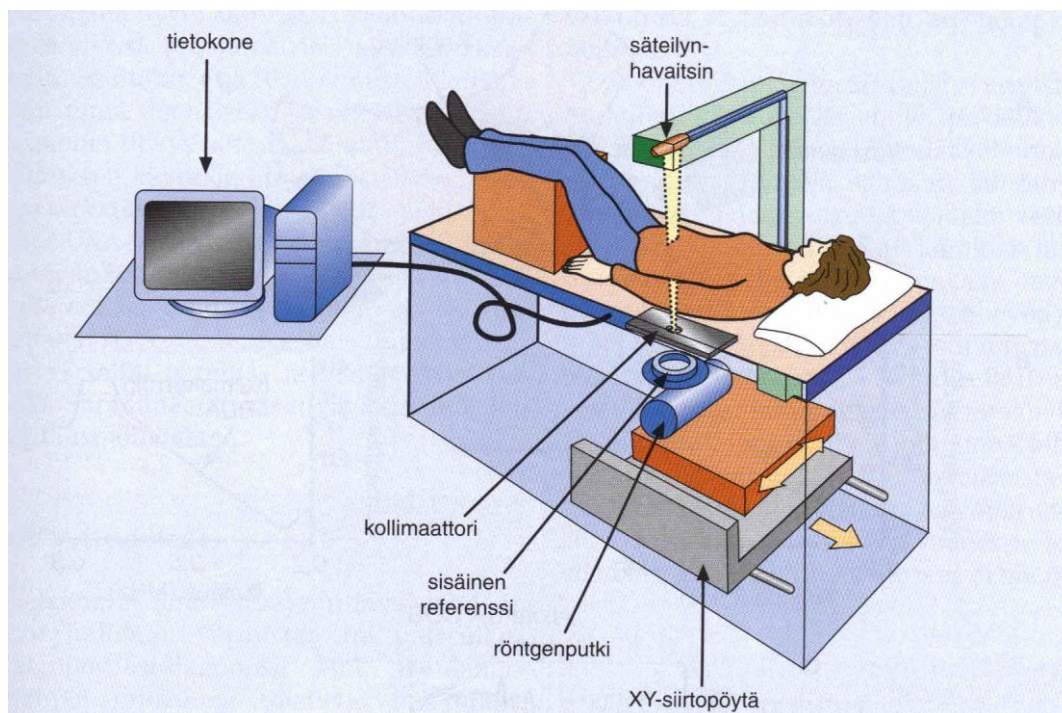
DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry) eli kaksienergiainen röntgenabsorptiometriä on ollut yleisin tapa mitata luunitiheyttä 1990-luvun alkupuolelta lähtien (Kuvat 6 ja 7). Sitä pidetäänkin niin kutsuttuna kultaisena standardina osteoporoosin diagnostiikassa. Toistettavuudeltaan se on hyvä (sentraalisen DXA-mittauksen toistettavuusvirhe 0,5–2 %) ja säteilyrasitukseltaan huomattavasti pienempi verrattuna samasta alueesta otettuun röntgenkuvaan (Osteoporoosi: Käypä hoito -suositus 2014). Kvantitatiivisesti luunitiheyttä on mitattu ensimmäisen kerran jo 1960-luvulla. Ensimmäiset laitteet perustuivat gammasäteen vaimenemiseen, mutta suhteellisen pitkien mittausaikojen ja radioisotooppien käytön takia niiden kliininen käyttö oli melko rajallista.



**KUVA 6.** Kuvassa Lunar Prodigy merkinen DXA-laite. (Töyräs ja Hakulinen 2005)

DXA perustuu mittauskohteen lävistävään 2-energiaisen röntgensäteiden vaimenemiseen. Vaimenemista aiheuttavat luukudos sekä pehmytkudokset (esim. rasva- ja lihaskudos). DXA-menetelmä olettaa kohteen koostuvan luukudoksen lisäksi vain yhdenlaisesta pehmytkudoksesta. Tämä tarkoittaa sitä, että kaikille pehmytkudoksille on yksi yhteinen vaimennuskerroin. Toinen käytettävistä röntgensäteistä on energialtaan matalam-

pi ja toinen korkeampi. Näiden vaimenemista vertaamalla voidaan määrittää sekä luukudoksen että pehmytkudoksen osuus kokonaisvaimenemisesta. Tavallisimmat kohteet luuntiheysmittauksen suorittamiselle ovat lanneranka (nikamat L1–L4 tai L2–L4) sekä reisi- luun yläosa, mutta myös koko luuston mineraalitiheyden mittausta on mahdollista. (Jurvelin ja Kröger 2003)



**KUVA 7.** DXA-laitteiston kaavakuva. (Jurvelin ja Kröger 2003)

Luuntiheysmittauksen tuloksen arvioinnissa käytetään niin sanottua T-scorea. Siinä potilaan BMD-arvoa verrataan 20–40-vuotiaiden terveiden naisten keskimääräiseen luun huipputiheyteen. T-score ilmoittaa, kuinka monen keskihajonnan verran tutkitavan potilaan luun mineraalitiheys poikkeaa keskiarvosta. Negatiivinen arvo tarkoittaa keskimääräistä matalampaa ja positiivinen keskimääräistä korkeampaa luun tiheyttä. DXA-mittauksesta saatava tulos ilmoitetaan nk. pinta-alatiheytenä ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), joten se ei kerro luun todellista tiheydestä ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ). DXA-mittauksen tulos ilmoittaa siis luun massan tiettyä pinta-alaa kohti. Joskus DXA-mittausten yhteydessä puhutaankin aBMD:stä (areal Bone Mineral Density). Tästä DXA-mittaukseen liittyvästä laskentatavasta johtuen myös luun koolla on vaikutusta mittauksesta saatavaan tulokseen. Jos esimerkiksi lasten mittaustuloksien vertailukohtana käytettäisiin aikuisten referenssitietoja (eli laskettaisiin T-score), heidän luuntiheytensä arvioitaisiin liian pieniksi, koska lasten luumassa ja luiden koko ovat selvästi pienempiä kuin aikuisilla. T-scoren lisäksi käytössä on myös Z-score, jossa tutkitta-

van BMD-arvoa verrataan saman ikäluokan ja sukupuolen mukaisiin viitearvoihin. Ideaalitalanteessa huomioon otettaisiin myös ihmisten kokoerot tietyn ikäluokan ja sukupuolen sisällä. BMD:n lisäksi toinen mittauksista kerättävä tieto on mittausalueen (region of interest eli ROI) pinta-ala sekä sen käsittämä mineraalimassa (BMC eli Bone Mineral Content). (Jurvelin ja Kröger 2003)

Perinteisessä DXA-laitteissa sädekeila on pistemäinen ja se liikkuu koko mittausalueen yli. Tätä tekniikkaa kutsutaan nimellä pencil beam. Uusissa DXA-laitteissa on otettu käyttöön niin kutsuttu viuhkasäde (fan beam). Tämä tekniikka on nopeuttanut DXA-mittausten tekoa. Se on myös parantanut kuvanlaatua lähemmäksi diagnostisten röntgenlaitteiden kuvanlaatua. Viuhkasäde aiheuttaa kuitenkin jonkin verran enemmän säderasitusta potilaalle kuin perinteinen pistemäinen sädekeila (Jurvelin ja Kröger 2003). Esimerkiksi lannerangan tutkiminen pencil beam -tekniikkaa käyttävällä DXA-laitteella aiheuttaa suuruudeltaan 1–2,5  $\mu\text{SV}$ :n sädeannoksen, kun taas fan beam -tekniikkaa käyttävä laite aiheuttaa 10–60  $\mu\text{SV}$ :n annoksen (Genant ym. 1998).

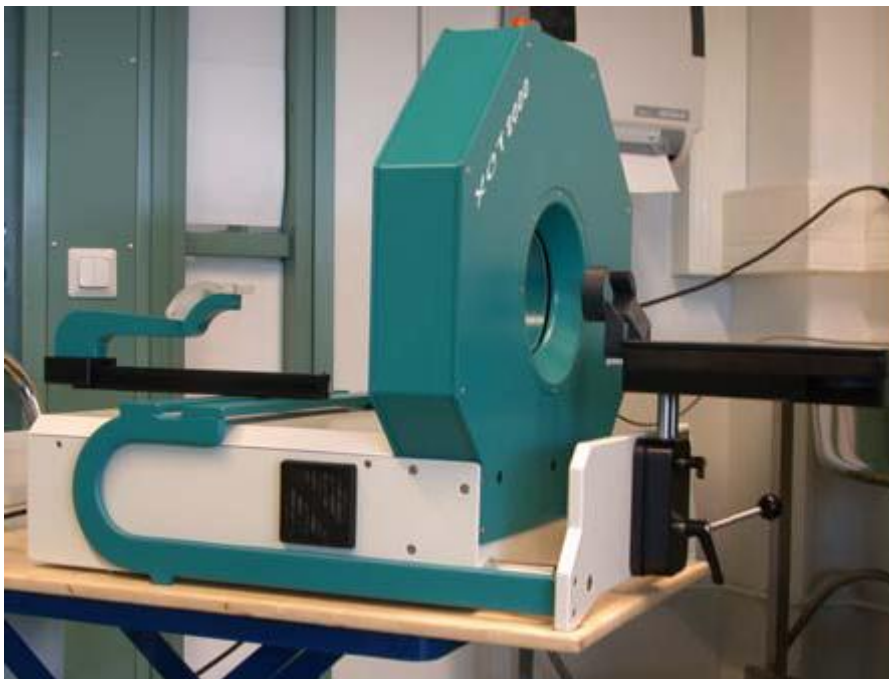
Sentraalisen luuston lisäksi myös perifeerisen luuston tutkimiseen on kehitetty röntgenabsorptiometrejä (pDXA, SXA). Näiden laitteiden etuna on niiden liikuteltavuus, pienempi säderasitus sekä halvempi hinta, minkä vuoksi ne soveltuvatkin osteoporoosin riskiryhmien seulontaan avohoidossa (Fordham ym. 2000; Pacheco ym. 2002). Niiden käyttöön eivät kuitenkaan sovellu samat WHO:n määrittelemät osteoporoosin kriteerit, jotka pätevät sentraalisessa luuntiheysmittauksessa (Faulkner ym. 1999). Perifeerisiin mittauksiin liittyy vääriä negatiivisia löydöksiä, joten osalle henkilöistä, joilla todetaan normaali perifeerinen luuntiheys, tarvitaan lisätutkimuksena myös sentraalinen luuntiheysmittaus. Pieni perifeerinen luuntiheys ennustaa lonkkamurtumariskiä sekä muita osteoporoottisia murtumia (WHO 1994; Miller ym. 2002).

DXA-mittausten yhteydessä esiintyy useita virhelähteitä. DXA-mittauksissa pehmytkudos mallinnetaan homogeeniseksi, vaikka se todellisuudessa koostuu useasta eri komponentista (lihas-, rasva- ja tukikudos). Jos näiden kudosten määrä ei ole vakio mittausalueella, aiheutuu siitä epätarkkuutta mittaustuloksiin. Myös luuytimen epähomogeenisuus voi vaikuttaa tuloksiin. Mittauksen aikana kohteen tulisi olla liikkumaton. Esimerkiksi reisiluun kiertyminen mittauksen aikana vaikuttaa luun projektion muuttumiseen aiheuttaen virhettä BMD-arvoihin. Fan beam -tekniikkaa käytettäessä myös kohteen etäisyys vaikuttaa tuloksiin. DXA-laite pystyy tunnistamaan mittauskohteen automaattisesti. Tässä voi tapahtua virheitä, joten kohteen rajauksien tarkistus, ja mahdollisesti korjaus, manuaalisesti on tarpeen. Korjausten tekeminen kuitenkin huonontaa mittauksen toistettavuutta.

Keskeisiä biologisia virhelähteitä ovat verisuonten kalkkeumat sekä nivelriikon aiheuttamat muutokset. Nämä suurettavat BMD-arvoja ja saattavat siten tunnistamattomina vaikuttaa oikean diagnoosin tekemiseen. Myös murtunut nikama aiheuttaa BMD-mittauksessa liian suuren arvon. Nikamaluhiutumia, selkänikamien artroosimuutoksia sekä aortan kalkkeutumia esiintyy melko paljon vanhemmilla henkilöillä. Tämän vuoksi heidän lannerangastaan tehtyihin luun tiheysmittauksiin tulisi suhtautua varauksella. Lisäksi vanhempien henkilöiden tärkein murtuma on lonkkamurtuma, minkä johdosta reisiluun yläosan mittaus heidän kohdallaan on parempi vaihtoehto (Cummings ym. 1993; Kanis ym. 1997; Kröger ym. 1999). Luuntiheysmittauksia tehtäessä tulee ottaa huomioon, että eri laitevalmistajien mittauslaitteiden absoluuttisissa mittaustuloksissa, ja jopa saman valmistajan eri laitteiden kesken, voi olla eroja (Kröger 1996; Blake ja Fogelman 1997; Kröger ja Reeve 1998; Impivaara ym. 2005). Kliinisissä tutkimuksissa yhden henkilön luuntiheysmittaukset tulisikin suorittaa mahdollisuuksien mukaan samalla laitteella (Jurvelin ja Kröger 2003).

### 2.1.2 QCT

Kvantitatiivisen tietokonetomografian (QCT) avulla on mahdollista mitata erikseen esimerkiksi nikamasolmun aineenvaihdunnallisesti aktiivisen hohkaluun ja ympäröivän kuoriin mineraalitiheydet. DXA:sta poiketen QCT mittaa luun volumetristä tiheyttä ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ). DXA:aan verrattuna kvantitatiivisen tietokonetomografian aiheuttama säteilyrasitus on suurempi (sädeannos 50–1000  $\mu\text{SV}$  efektiivisenä annosekvivalenttina mitattuna) (Genant ym. 1998). Käytössä on myös pienempiä laitteita, jotka soveltuvat perifeeristen luiden mittaamiseen (pQCT) (Kuva 8). Mittaustarkkuus ja -toistettavuus näillä laitteilla on hyvä. Lisäksi niiden aiheuttama säteilyrasitus on melko pieni (sädeannos värttinäluusta tehdyssä tutkimuksessa on 1  $\mu\text{SV}$ ). Kvantitatiivisen tietokonetomografian käyttö on toistaiseksi rajoittunut lähinnä tutkimuskäyttöön. (Jurvelin ja Kröger 2003)



**KUVA 8.** Kuvassa Stratec XCT 2000 –merkkinen perifeerisen luuston tutkimiseen tarkoitettu pQCT-laite. (Töyräs ja Hakulinen 2005)

### 2.1.3 Luun ultraäänitutkimus

Luun kvantitatiivinen ultraäänitutkimus (QUS) saattaa nykyäsityksen mukaan antaa tietoa luun tiheyden lisäksi myös luun rakenteesta, joka vaikuttaa luun kokonaiskestävyyteen (Njeh ym. 1997). Tämä menetelmä perustuu siihen, että äänen etenemiseen väliaineessa vaikuttaa väliaineen ominaisuudet, kuten tiheys ja elastisuus. Tavallisin paikka luun ultraäänitutkimuksen suorittamiselle on kantaluu. Tärkeimmät mitattavat parametrit luun kvantitatiivisessa ultraäänitutkimuksessa ovat ultraäänen taajuusriippuva vaimeneminen (BUA) sekä ultraäänen nopeus (SOS). Kasvukauden päätyttyä nämä arvot pienenevät luun iän mukaan aivan kuten luun mineraalitiheyskin. Luun ultraäänitutkimus pystyy erottamaan murtumapotilaat verrokeista yhtä hyvin kuin DXA (Salovaara ja Kröger 2006). Vanhusväestöä koskevissa tutkimuksissa on tullut ilmi, että BUA ennustaa lonkkamurtumia itsenäisesti sekä yhtä hyvin kuin reisiluusta tehty luun tiheysmittaus (Hans ym. 1996, Bauer ym. 1997). Myös menopaussin ohittaneilla naisilla kantaluusta mitatun ultraäänitutkimuksen pienentynyt arvo ennustaa murtumia (Huopio ym. 2004). Luun kvantitatiiviseen ultraäänitutkimukseen liittyy kuitenkin epätarkkuustekijöitä, joten se ei voi ainakaan vielä korvata DXA:aa. Luun kvantitatiivista ultraäänitutkimusta ei toistaiseksi voi käyttää osteoporoosin



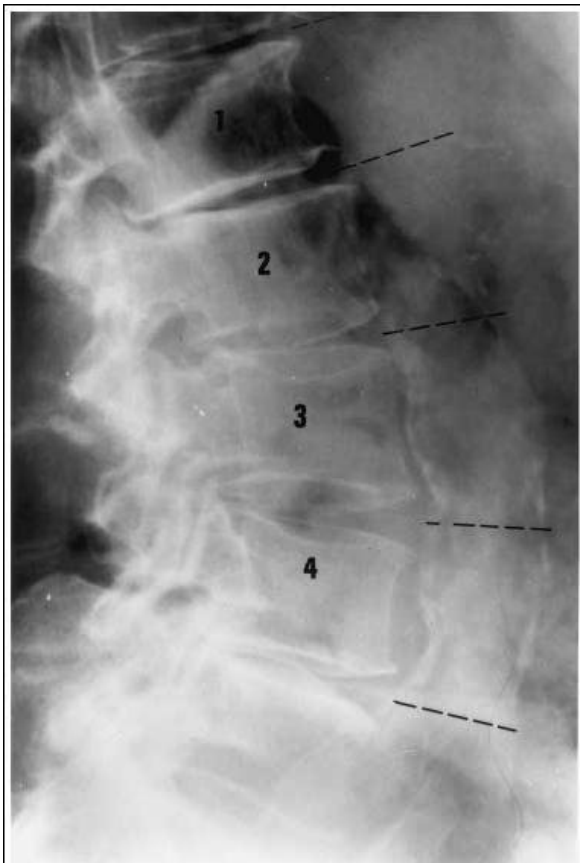
diagnosoimiseen (Gluer 1997). Jos luun ultraäänitutkimuksessa havaitaan poikkeava tulos, tulisi se aina varmentaa DXA:aa käyttäen. (Jurvelin ja Kröger 2003)

## **2.2 RADIOLOGIA / AORTAN KALKKEUMIEN TUTKIMINEN**

### **2.2.1 Aortan kalkkeumien luokittelu**

Verisuonten kalkkeutumista voidaan arvioida non-invasiivisesti radiologisin menetelmin. Kauppila on tutkimuksissaan luokitellut aortan kalkkeutumista perustanaan potilaista otetut lateraaliset lannerangan röntgenkuvat. Kalkkeumien luokittelu tehtiin käyttäen semikvantiitatiivista menetelmää (Kauppila ym. 1997). Samaa menetelmää on käytetty myöhemmin myös muissa tutkimuksissa (esim. Szulc ym. 2008). Kauppilan luokituksessa kalkkeumia etsitään vatsa-aortan siltä osalta, joka on lannenikamien L1–L4 kohdalla. Kalkkeumat, jotka ovat nikamaseinämiä suuntaisia, otetaan huomioon luokituksessa. Alue jaetaan neljään eri segmenttiin siten, että nikamavälilevyjen keskikohdat nikaman ylä- sekä alapuolella toimivat aina yhden segmentin rajoina (tasot L1–L4) (Kuvat 9 ja 10). Aortan kalkkeumat arvioidaan erikseen aortan etu- ja takaseinämillä jokaisen segmentin kohdalla.

Kalkkeja arvioidaan siis kahdesta eri kohdasta per segmentti neljässä eri segmentissä eli yhteensä kahdeksasta eri kohdasta. Pisteitä annetaan jokaiselle arvioidulle kohdalle 0–3 seuraavien kriteerien perusteella: 0, jos kalkkeutumia ei ole lainkaan; 1, jos esiintyy pieniä hajallaan olevia kalkkikertymiä, jotka peittävät alle kolmanneksen aortan pitkittäisestä seinämästä; 2, jos yli kolmanneksen, mutta alle kaksi kolmasosaa aortan pitkittäisestä seinämästä on kalkkeutunut; 3, jos yli kaksi kolmasosaa aortan pitkittäisestä seinämästä on kalkkeutunut. Laskemalla yhteen eri tavoilla näitä yksittäisiä pisteitä voidaan muodostaa erilaisia yhdistelmäpisteitä. Yksi vaihtoehto on laskea kalkkeutuneiden segmenttien lukumäärä niin, että jokaiselle segmentille, jossa kalkkeutumista on havaittavissa, annetaan piste (kokonaispistemäärä 0–4). Toinen tapa on jakaa jokainen segmentti aortan seinämän etu- ja takaosaan ja laskea näin syntyneiden kahdeksan eri aortan osan joukosta kalkkeutuneiden lukumäärä (kokonaispistemäärä 0–8). Kun kaikkien kahdeksan eri kohdan pisteet (kalkkeutuminen arvioitu 0–3 pisteellä) lasketaan yhteen, saadaan aortan kokonaiskalkkeutumisen vakavuutta kuvaava pistemäärä, joka voi saada arvoja välillä 0–24. (Kauppila ym. 1997)



**KUVA 9.** Kuvassa nähdään lannenikamia ja niiden edessä vatsa-aortan alaosa, joka on jaettu neljään segmenttiin käyttämällä nikamien ylä- ja alapuolella olevien nikamavälilevyjen keskipisteitä rajoina. Kalkkeutumia voidaan nähdä etenkin alempien lannenikamien (3 ja 4) edessä kulkevan aortan seinämissä (Kauppila ym. 1997)



**KUVA 10.** Kuvan yläosassa ensimmäinen ja toinen lannenikama menevät päällekkäin aortan seinämän kalkkeutumien kanssa (nuolet). Kuvassa nähdään myös suoliston kalkkeutumaa (nuolenpää). (Kauppila ym. 1997)

Röntgenkuvia tulkittaessa on otettava muutamia asioita huomioon. Ylempien lannenikamien alueella (L1–L2) vatsa-aortta sijaitsee usein selkärangan sivulla, mikä aiheuttaa päällekkäisyyttä kuvissa. Kauppilan ym. (1997) tutkimuksessa kalkkikertymätiivisyydet, jotka olivat kuvissa päällekkäin nikamien kanssa, tulkittiin läsnäoleviksi, jos ne olivat jatkoa alemmille kalkkeutumille tai muodostivat selkeän kuvion alempien kalkkeutumien kanssa. Koska kalkkeutumisten on tapana ilmestyä ensin alempaan aorttaan (Vihert 1976; Mitchell ja Adams 1977), kalkkeutumien löytäminen ylemmästä osasta aorttaa johtaa lähes aina siihen, että alempi osa aorttaa on laajalti kalkkeutunut. Muut kuin aortan kalkkikertymät (esim. suoliston) pystytään selvästi erottamaan (Kauppila ym. 1997).

### 3. MATERIAALI JA MENETELMÄT

Tutkimusaineisto koostui postmenopausaalisesta naisista, jotka olivat osallistuneet väestöpohjaiseen Kuopion OSTPRE-projektiin (Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study eli Luukadon Vaaratekijät ja Ehkäisy -projekti). OSTPRE-projekti on jatkunut jo 25 vuoden ajan yhteistyössä Kuopion yliopistollisen sairaalan (KYS) ja Itä-Suomen yliopiston eri laitosten kanssa.

OSTPRE-projekti käynnistettiin vuonna 1989, ja se oli alun perin vaihdevuosi-ikäisiin naisiin suunnattu seurantatutkimus. Tarkoituksena siinä on tutkia osteoporoosin ilmentyvyyttä, riskitekijöitä ja ehkäisymahdollisuuksia peri- ja postmenopausaalisilla suomalaisilla naisilla. Vuonna 1989 kaikille 14 220 Kuopion läänin 47–56-vuotiaille naisille lähetettiin postikysely. Seurantakyselyt on tehty viiden vuoden välein vuosina 1994, 1999, 2004, 2009 ja 2013. Kyselyssä on selvitetty muun muassa perheen murtumahistoriaa, omia murtumia, kaatumisia, kuukautisia ja naishormonien käyttöä, elintapoja, liikuntakykyä, leikkauksia, sairauksia sekä lääkitystä.

Randomoidulle 3222 naisen satunnaisotannalle on tehty luuntiheysmittaukset DXA:lla lannerangasta (L2–L4) ja reisiluun kaulasta (OSTPRE 2014). Ensimmäisen kerran luuntiheys mitattiin tutkimuksen alussa vuosina 1989–1991. 5-vuotisseurantamittaus tehtiin vuosina 1995–1997, 10-vuotisseurantamittaus vuosina 1999–2002 ja 15-vuotisseurantamittaus vuosina 2004–2007. Viimeisimmät 25-vuotisseurantamittaukset on aloitettu syksyllä 2014.

Tutkimustani varten tarvitsin henkilöitä, joille oli tehty luuntiheysmittauksen lisäksi lannerangan röntgentutkimus aortan kalkkeumien ja luuntiheyden välisen yhteyden selvittämiseksi. Tässä tutkimuksessa käytettiin 15-vuotisseurantakierroksen eli vuosina 2004–2007 mitattuja luuntiheysarvoja. Tutkimukseen soveltuvia henkilöitä etsittiin käymällä läpi listaa, joka sisälsi henkilöt, joille oli lähetetty OSTPRE-tutkimuksen 15-vuotisseurantakysely. Listasta kävi ilmi myös ne henkilöt, joille oli tehty luuntiheysmittaus vuosina 2004–2007.

Listasta käytiin läpi 6030 ensimmäistä nimeä (järjestysnumerot 1–6624, välistä jäänyt pois tutkittavia). Näiden joukosta löytyi 1411 henkilöä, joille oli tehty luuntiheysmittaukset. Kuopion yliopistollisen sairaalan PACS:sta (Picture Archiving and Communications System) etsin kyseiset 1411 henkilöä ja selvitin, mitä radiologisia tutkimuksia heille oli tehty. Henkilöitä, joille oli tehty sekä luuntiheysmittaus että lannerangan röntgentutkimus, löytyi 113. Nämä röntgentutkimukset oli tehty vuosina 2003–2008. Kuopiossa

röntgenarkisto on muutettu digitaaliseen muotoon vuosien 2002–2004 aikana, joten tätä aikaisempia tutkimuksia PACS:ssa ei ole saatavilla. Lannerangan röntgentutkimuksen peruskäytänteisiin kuuluu ottaa sekä anteriori-posteriorikuva (AP-kuva) että sivukuva. Lannerangan sivukuva, joka on mielenkiinnon kohteena tässä tutkimuksessa, löytyi kaikilta henkilöiltä. Sen sijan AP-kuva puuttui muutamalta sellaiselta henkilöltä, joilta lannerangan röntgenkuva oli otettu tutkimuskäyttöä (ei siis lähetteen perusteella) varten. Tämä puute ei kuitenkaan estänyt kyseisten henkilöiden soveltuvuutta. Yhteensä 24 henkilölle lannerangan röntgentutkimus oli tehty useammin kuin kerran tutkimusten lukumäärän vaihdellessa kahdesta kuuteen. Heidän kohdallaan oli mahdollista valita parhaiten tähän tutkimukseen soveltuva röntgenkuva (mikäli jokin röntgekuvista oli soveltuva).

Röntgenkuville on asetettava tiettyjä kriteerejä, jotta niitä voitaisiin käyttää Kauppilan esittelemän menetelmän (Kauppila ym. 1997) mukaisessa kalkkien luokittelussa. Ensinnäkin, röntgenkuvan täytyy olla rajautunut niin, että vatsa-aortan etu- ja takaseinä (tai niiden kuvitellut reitit) näkyvät kuvassa koko matkalla L1-nikaman yläpuolelta L4-nikaman alapuolelle. Röntgenkuville täytyy siis olla jäänyt riittävästi tilaa nikamien etupuolelle. Osassa kuvista osa aorttaa, useimmiten sen etuseinä, oli jäänyt kuvasta pois, minkä vuoksi kyseiset kuvat täytyi jättää tutkimuksen ulkopuolelle. Lähes kaikissa röntgenkuville aortan takaseinä oli kuitenkin näkyvissä. Kalkkien analysointi olisi voitu suorittaa myös pelkästään tästä. Näin ei kuitenkaan tehty, sillä haluttiin pitäytyä Kauppilan kehittelemässä menetelmässä, joka ottaa huomioon sekä aortan taka- että etuseinän. Joissakin kuvissa suolikaasujen määrä oli niin huomattavaa, että se häytti merkittävästi kalkkien luotettavaa havaitsemista. Myös tällaisia kuvia jouduttiin jättämään tutkimuksesta pois. Edellä mainittujen kriteerien jälkeen tutkimukseen soveltuvien henkilöiden määräksi tuli 54.

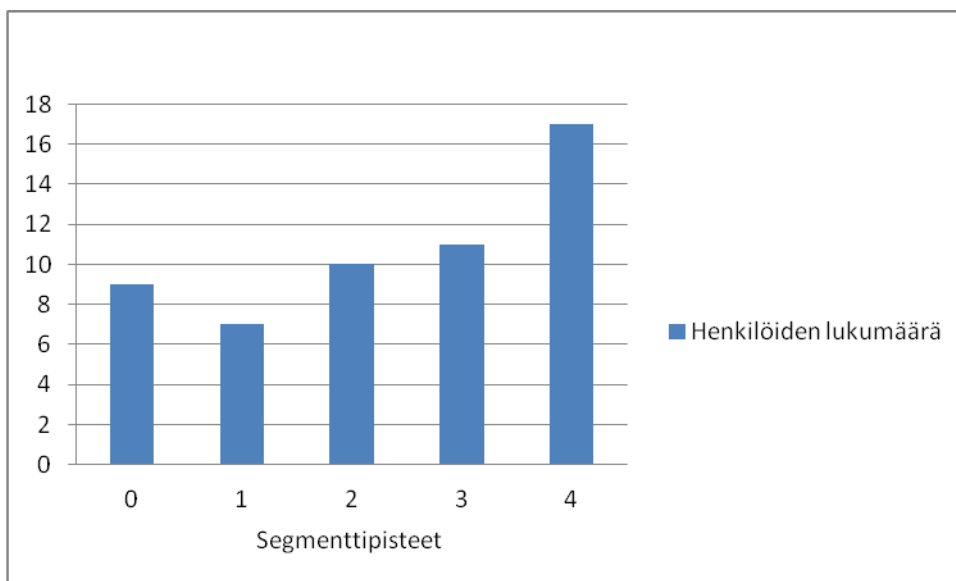
Luuntiheysmittaukset on tehty vuosina 2004–2007, joten naiset ovat tällöin olleet 62–74-vuotiaita. Röntgenkuvien hankintatavasta johtuen luuntiheysmittauksien ja röntgentutkimuksien suoritusajankohtien välillä on voinut olla jopa useita vuosia. Niiden henkilöiden kohdalla, joilla on olemassa useamman röntgentutkimuksen kuvat, röntgenkuva on pyritty valitsemaan niin, että sen suorituspäivämäärä olisi mahdollisimman lähellä luuntiheysmittauksen suorituspäivää (jos vain kuva muilta osin on soveltuva). Pienimmillään röntgentutkimuksen ja luuntiheysmittauksen ajankohtien välillä oli 3 kuukautta, suurimmillaan 41 kuukautta ja keskimäärin 20,78 kuukautta (sd = keskihajonta 11,65).

Vatsa-aortan kalkit lannerangan rtg-kuvista olen arvioinut ja pisteyttänyt itse. Opastusta lannerangan rtg-kuvien arviointia varten on antanut radiologian erikoislääkäri Petri Sipola Kuopion yliopistollisesta keskussairaalasta.

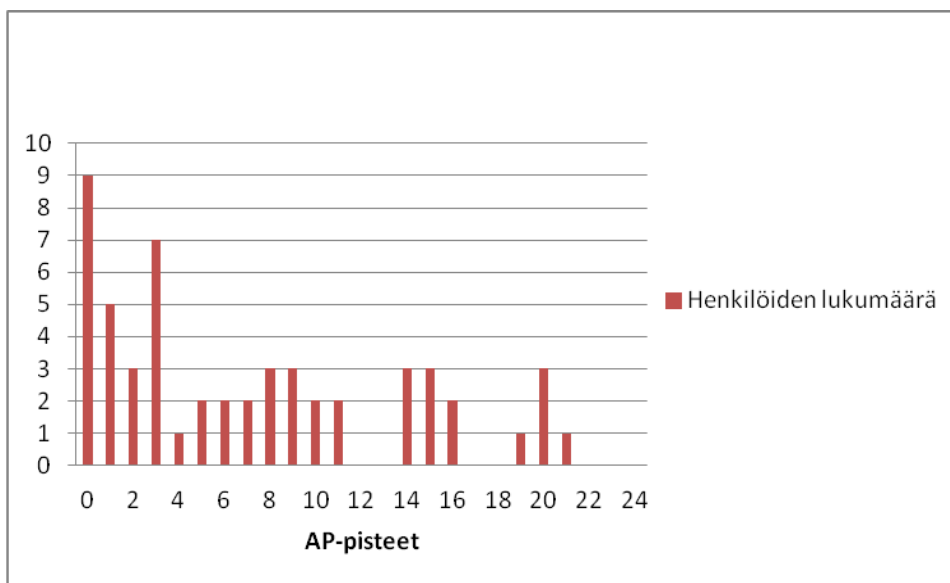
Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS 21 -ohjelmalla. Korrelaatioita eri muuttujien suhteen on tutkittu käyttäen Pearsonin korrelaatiokertoainta. Ryhmien välisessä vertailussa on käytetty Studentin t-testiä jatkuvilla muuttujilla ja khiin neliö -testiä kategorisilla muuttujilla.



ro-posteriorisia kokonaispisteitä (pisteskaala 0–24) 7,11 (mediaani 5,5). Kuvaajissa 1 ja 2 on esitetty pisteiden jakaantumista tutkittavilla henkilöillä.



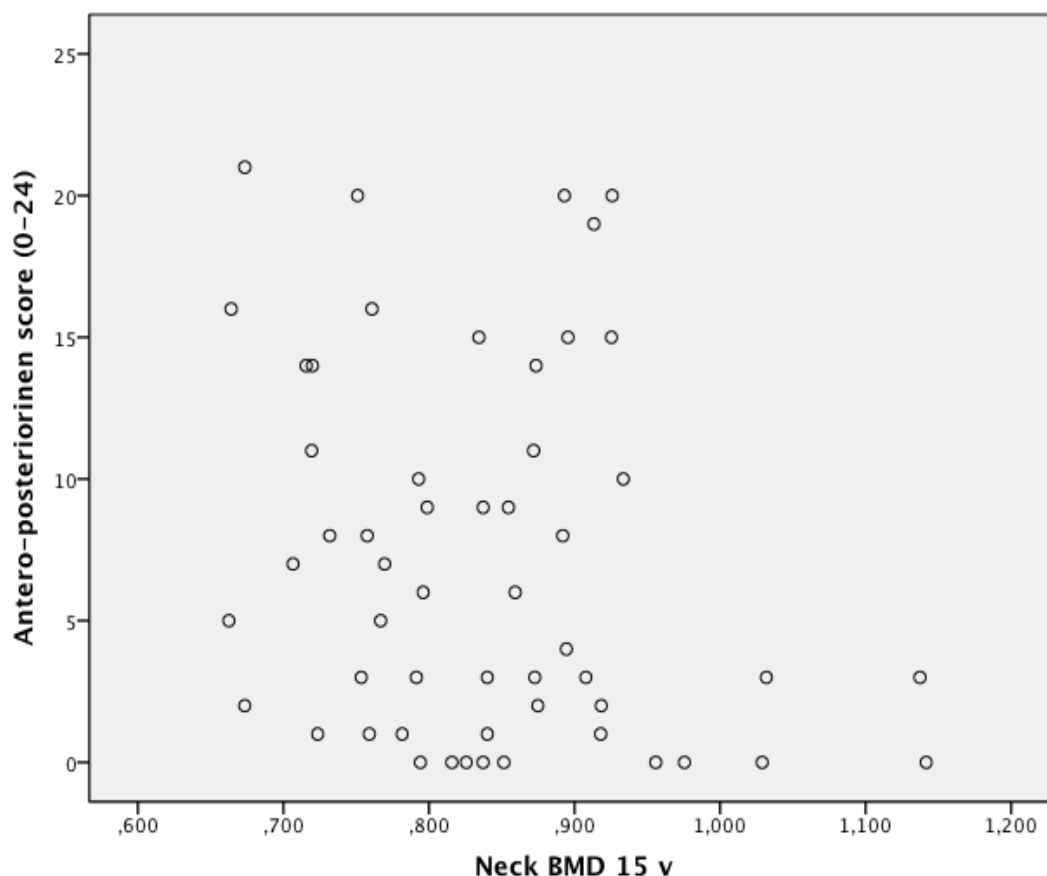
**KUVAAJA 1.** Segmenttipisteiden jakautuminen tutkittavilla (skaala 0–4).



**KUVAAJA 2.** Anteroposterioristen kokonaispisteiden jakautuminen tutkittavilla (skaala 0–24).

Aortan kalkkeumien korrelaatio eri muuttujien kesken on esitetty taulukossa 2. Ikä korreloi merkittävästi eri aortan kalkkeutumispisteiden kanssa ( $p < 0,05$ ). Reisiluun kaulan luuntiheys korreloi merkittävästi kaikkien aortan kalkkeutumispisteiden kanssa ( $p < 0,05$ ) negatiivisesti, mutta lannerangan luuntiheydellä yhteyttä ei havaita ( $p > 0,05$ ).

Kuvaajassa 3 on esitetty anteroposterioristen kokonaispisteiden sekä reisiluun kaulan luuntiheyden hajaantumista tutkittavilla. Reisiluun kaulan ja lannerangan luuntiheyksien välillä merkittävä korrelaatio nousee esiin ( $p < 0,05$ ). Hormonikorvaushoidon käyttöaika korreloi positiivisesti lannerangan luuntiheyden kanssa ( $p < 0,05$ ) ja negatiivisesti menopaussi-ään kanssa ( $p < 0,05$ ), mutta ei reisiluun kaulan luuntiheyden kanssa ( $p > 0,05$ ) tai aortan kalkkeutumisen kanssa ( $p > 0,05$ ).



**KUVAAJA 3.** Scatter-plot anteroposterioristen kokonaispisteiden ja reisiluun kaulan luuntiheyden hajaantumisesta.



**TAULUKKO 2.**

Pearsonin korrelaatiokertoimet eri muuttujien kesken. Arvot ovat korrelaatiokertoimia ja p-arvoja (sig. One-tailed).

	Segmenttipisteet aortasta L1-L4 (0-4)	Segmenttipisteet aortan etu ja takaseinästä (0-8)	Antero-posteriorinen score (0-24)	Ikä (luuntiheysmittaus)	Ikä (lannerangan rtg)	BMI	Lannerangan luuntiheys	Reisiluun kaulan luuntiheys	Menopaussi-ikä	Hormonikorvaushoidon käyttöaika
Segmenttipisteet aortasta L1-L4 (0-4)	1	<b>0,949 (0,000)</b>	<b>0,842 (0,000)</b>	0,069 (0,310)	<b>0,257 (0,030)</b>	0,142 (0,153)	0,066 (0,347)	<b>-0,291 (0,016)</b>	0,167 (0,134)	-0,153 (0,286)
Segmenttipisteet aortan etu ja takaseinästä (0-8)	<b>0,949 (0,000)</b>	1	<b>0,944 (0,000)</b>	0,045 (0,372)	<b>0,252 (0,033)</b>	0,118 (0,197)	0,068 (0,342)	<b>-0,261 (0,029)</b>	0,128 (0,199)	-0,062 (0,410)
Anteroposteriorinen score (0-24)	<b>0,842 (0,000)</b>	<b>0,944 (0,000)</b>	1	0,067 (0,316)	<b>0,271 (0,024)</b>	0,070 (0,307)	-0,018 (0,458)	<b>-0,235 (0,044)</b>	0,110 (0,234)	-0,123 (0,324)
Ikä (luuntiheysmittaus)	0,069 (0,310)	0,045 (0,372)	0,067 (0,316)	1	<b>0,779 (0,000)</b>	0,010 (0,470)	-0,056 (0,369)	-0,077 (0,291)	-0,064 (0,335)	0,418 (0,054)
Ikä (lannerangan rtg)	<b>0,257 (0,030)</b>	<b>0,252 (0,033)</b>	<b>0,271 (0,024)</b>	<b>0,779 (0,000)</b>	1	0,132 (0,172)	-0,080 (0,316)	-0,032 (0,409)	-0,021 (0,444)	<b>0,478 (0,030)</b>
BMI	0,142 (0,153)	0,118 (0,197)	0,070 (0,307)	0,010 (0,470)	0,132 (0,172)	1	0,176 (0,145)	-0,104 (0,228)	0,123 (0,207)	-0,168 (0,267)
Lannerangan luuntiheys	0,066 (0,347)	0,068 (0,342)	-0,018 (0,458)	-0,056 (0,369)	-0,080 (0,316)	0,176 (0,145)	1	<b>0,361 (0,013)</b>	-0,258 (0,067)	<b>0,546 (0,022)</b>
Reisiluun kaulan luuntiheys	<b>-0,291 (0,016)</b>	<b>-0,261 (0,029)</b>	<b>-0,235 (0,044)</b>	-0,077 (0,291)	-0,032 (0,409)	-0,104 (0,228)	<b>0,361 (0,013)</b>	1	-0,175 (0,122)	0,352 (0,090)
Menopaussi-ikä	0,167 (0,134)	0,128 (0,199)	0,110 (0,234)	-0,064 (0,335)	-0,021 (0,444)	0,123 (0,207)	-0,258 (0,067)	-0,175 (0,122)	1	<b>-0,655 (0,006)</b>
Hormonikorvaushoidon käyttöaika	-0,153 (0,286)	-0,062 (0,410)	-0,123 (0,324)	0,418 (0,054)	<b>0,478 (0,030)</b>	-0,168 (0,267)	<b>0,546 (0,022)</b>	0,352 (0,090)	<b>-0,655 (0,006)</b>	1

Tuloksia on katsottu myös kahdella erilaisella ryhmäjaolla ja ryhmät on muodostettu vatsa-aortan kalkkeutumista kuvaavien pisteiden mediaania apuna käyttäen. Ryhmäjaot on tehty segmenttipisteillä 0–4 sekä antero-posteriorisilla kokonaispisteillä 0–24. Segmenttipisteillä 0–4 mediaani oli 3 ja ryhmäjaoksi muodostettiin pisteet 2 tai vähemmän (N = 26, ryhmä 1) ja pisteet yli 2 (N = 28, ryhmä 2). Antero-posterioristen kokonaispisteiden mediaani oli 5,5 ja ryhmäjaoksi muodostettiin pisteet 5 tai vähemmän (N = 27) ja pisteet yli 5 (N = 27). Ryhmien tunnuslukuja on esitetty taulukoissa 3 ja 4.

### TAULUKKO 3.

Ryhmien tunnuslukuja. Arvot ovat keskiarvoja (sd) tai tapausten lukumäärä (prosenttiosuus ryhmästä) ja p-arvoja (tunnusluvut, sig. two-tailed) ryhmän 1 (segmenttipisteet  $\leq 2$ ) ja ryhmän 2 (segmenttipisteet  $> 2$ ) välillä.

	Ryhmä 1 (n=26) Keskiarvo tai tapausten lkm $\pm$ SD	Ryhmä 2 (n=28) Keskiarvo tai tapausten lkm $\pm$ SD	p (testiarvot)*
Ikä	69,4 $\pm$ 2,8	69,7 $\pm$ 2,6	0,729 (-0,349) a
BMI	27,5 $\pm$ 4,0	29,3 $\pm$ 4,6	0,130 (-1,539) a
Reisiluunkaulan luuntiheys	0,861 $\pm$ 0,126	0,816 $\pm$ 0,083	0,116 (1,599) a
Lannerangan luuntiheys	1,103 $\pm$ 0,162	1,120 $\pm$ 0,172	0,762 (-0,305) a
Menopausi-ikä	47,4 $\pm$ 4,7	49,0 $\pm$ 4,5	0,242 (-1,186) a
AVH	1 (3,8%)	10 (35,7%)	<b>0,004</b> (8,441) b
Hormonikorvaushoidon käyttö	13 (50%)	7 (25,0%)	0,130 (4,088) b
Kalsium-valmiste	6 (23,1%)	11 (39,3%)	0,090 (2,880) b
Diabetes	1 (3,8%)	9 (32,1%)	<b>0,007</b> (7,154) b
Verenpainetauti	9 (34,6%)	15 (53,6%)	<b>0,049</b> (3,888) b

\* Selitykset: a = Studentin t-testi, b = khiin neliö -testi (suluissa testin antama arvo SPSS 21 -ohjelmassa)

Ryhmäjaolla segmenttipisteet 2 tai vähemmän ja yli 2 ryhmien välillä havaittiin merkittävä ero aivoverenkiertohäiriöiden, diabeteksen ja verenpainetaudin suhteen ( $p < 0,05$ ). Reisiluun kaulan tai lannerangan mineraalitiheydessä ei ryhmien välillä havaittu merkittävää eroa. Ryhmäjaolla anteroposteriorinen kokonaispisteytys 5 tai vähemmän ja yli 5 merkittävä ero tuli esille aivoverenkiertohäiriöiden ja diabeteksen suhteen ( $p < 0,05$ ),

mutta ei verenpainetaudin. Luuntiheydessä reisiluun kaulan tai lannerangan alueella ei myöskään tullut esille merkittävää eroa, vaikkakin p-arvo reisiluun kaulan luuntiheyden kohdalla läheni merkittävän rajaa ollen  $p = 0,055$ .

#### TAULUKKO 4.

Ryhmien tunnuslukuja. Arvot ovat keskiarvoja (sd) tai tapausten lukumäärä (prosenttiosuus ryhmästä) ja p-arvoja (tunnusluvut, sig. two-tailed) ryhmän 1 (anteroposteriorinen score  $\leq 5$ ) ja ryhmän 2 (anteroposteriorinen score  $> 5$ ) välillä.

	Ryhmä 1 (n=27) Keskiarvo tai tapausten lkm $\pm$ SD	Ryhmä 2 (n=27) Keskiarvo tai tapausten lkm $\pm$ SD	p (testiarvot*)
Ikä	69,8 $\pm$ 2,6	69,2 $\pm$ 2,7	0,488 (0,698) a
BMI	27,9 $\pm$ 4,1	29,0 $\pm$ 4,6	0,350 (-0,944) a
Reisiluunkaulan luuntiheys	0,866 $\pm$ 0,122	0,810 $\pm$ 0,083	0,055 (1,960)a
Lannerangan luuntiheys	1,133 $\pm$ 0,170	1,095 $\pm$ 0,164	0,492 (0,695) a
Menopausi-ikä	47,5 $\pm$ 5,1	49,0 $\pm$ 4,0	0,290 (-1,071) a
AVH	1 (3,7%)	10 (37%)	<b>0,002</b> (9,247) b
Hormonikorvaushoito	11 (40,7%)	9 (33,3%)	0,122 (4,206) b
Kalsium-valmiste	6 (22,2%)	11 (40,7%)	0,057 (3,628) b
Diabetes	2 (7,4%)	8 (29,6%)	<b>0,036</b> (4,418) b
Verenpainetauti	11 (40,7%)	13 (48,1%)	0,266 (1,239) b

\* Selitykset: a = Studentin t-testi, b = khiin neliö -testi (suluissa testin antama arvo SPSS 21 -ohjelmassa)

## 5. POHDINTA

Kyseessä on retrospektiivinen tutkimus, jossa haluttiin selvittää natiivirtg-kuvassa todettujen aortan kalkkeumien yhteyttä luuntiheyteen, käyttämällä Kauppilan ym. (1997) esittämää kalkkeumaluokitusta postmenopausaalisilla OSTPRE-projektin naisilla. Tutkimustuloksena nousi esille reisiluun kaulan luuntiheyden merkittävä korrelaatio aortan kalkkeutumisen suhteen.

Monissa tutkimuksissa on havaittu yhteys aortan kalkkeutumisen ja alentuneen luuntiheyden välillä. Schulzin tutkimuksessa (Schulz ym. 2004) aortan kalkkeutumisen todettiin ennustavan vahvasti matalaa luuntiheyttä ja pienienergiaisia murtumia. Aortan kalkkeutumisten määrittämiseksi käytettiin Schulzin tutkimuksessa tietokonetomografiaa poiketen omasta tutkimuksestani, jossa kalkkeutuminen arvioitiin natiiviröntgenkuvasta. Baggerin tutkimuksessa (Bagger ym. 2007) usean selittäjän regressioanalyysi osoitti aortan kalkkeutumisen vakavuuden olevan reisiluun kaulan luuntiheyden itsenäinen korrelaatti. Samassa tutkimuksessa naisilla, joilla oli vakava vatsa-aortan kalkkeutumisen (anteroposterioriset kokonaispisteet  $\geq 6$ ), ikään suhteutettu osteoporoottisten lonkkamurtumien riski oli suurentunut (OR = odds ratio 3,0), mutta nikama- tai rannemurtumissa riskin suurenemaa ei havaittu. Navesin tutkimuksessa aortan kalkkeutumaiset yhdistettiin osteoporoottisiin murtumiin, ja aortan kalkkeutumisen etenemisellä todettiin olevan yhteys luuntiheyden vähenemisen nopeuteen lannerangassa (Naves ym. 2008). Myös El Magharouin tutkimuksessa postmenopausaalisilla naisilla vatsa-aortan kalkkeutumisella havaittiin merkittävä yhteys sekä lannerangan että reisiluun luuntiheyteen ja vatsa-aortan kalkkeutumisella todettiin olevan itsenäinen yhteys nikamamurtumiin riippumatta iästä, painoindeksistä, murtumahistoriasta tai luuntiheydestä (El Maghraroui ym. 2013). Zhoun tutkimuksessa postmenopausaalisilla kiinalaisilla naisilla luuntiheys sekä reisiluun kaulassa että lannerangassa todettiin matalammaksi henkilöillä, joilla oli vatsa-aortan kalkkia (Zhou ym. 2014). Vakava vatsa-aortan kalkkeutuminen oli myös yhteydessä sekä nikama- että muiden murtumien riskin lisääntymiseen.

Fliponin ym. tutkimuksessa (2012) yhteyttä luuntiheyden ja aortan kalkkeutumisen välille ei löytynyt. Vain iän ja systolisen verenpaineen todettiin korreloivan itsenäisesti aortan kalkkeutumisen kanssa. OSTPRE-kohortissa iällä havaittiin merkittävä korrelaatio aortan kalkkeutumisen kanssa ja iän lisääntyessä kalkkeumien määrä lisääntyi. Myös verenpainetaudin esiintyvyys oli suurempi vatsa-aortan kalkkia sisältäneessä ryh-

mässä (segmenttipistein ryhmät jaoteltuna mutta ei anteroposteriorista kokonaispisteystystä käytettäessä). Fliponin tutkimuksen kohortin ominaisuudet poikkeavat kuitenkin OSTPRE-kohortista, sillä tutkittavat ovat olleet vanhempia (ikä keskimäärin noin 80 vuotta vastaan noin 70 vuotta), vatsaoortan kalkkia on esiintynyt vähemmän (kalkkia 75 %:lla tutkittavista ja anterioposterioristen kokonaispisteiden keskiarvo 5,5 vastaan kalkkia 83 %:lla ja pisteiden keskiarvo 7,1) ja muun muassa diabetesta on esiintynyt vähemmän (vain 5 % tutkittavista). Tämä voi selittää tuloksissa esiintyviä eroja.

Ryhmävertailuissa henkilöillä, joilla oli enemmän vatsa-aortan kalkkia, aivoverenkiertohäiriöiden ja diabeteksen esiintyvyys oli suurempi. Myös verenpainetaudin esiintyvyys todettiin suurentuneeksi ryhmässä, jossa naisilla oli enemmän kalkkia käytettäessä pisteskaalaa 0–4, mutta ei anterioposterioristen kokonaispisteiden ollessa kyseessä (pisteskaala 0–24). Korkea verenpaine on yleinen ateroskleroosin riskitekijä, samoin diabetes. Sunin ym. (2008) tutkimuksessa vatsa-aortan kalkkeutumisella havaittiin yhteys korkeaan verenpaineeseen, diabetekseen, sepelvaltimotautiin sekä aivoverenkierron sairauksiin kuten omassa tutkimuksessani. Wilsonin tutkimuksessa vatsa-aortan kalkkeutumisen määrällä havaittiin yhteys sydän- ja verisuonisairauksien sekä aivoverenkierron sairauksien esiintyvyyteen ja kuolleisuuteen (Wilson ym. 2001). Lannerangan luuntiheydessä ei eri ryhmien välillä nousut merkittävää eroa esille. Anteroposteriosilla kokonaispisteillä tehdyssä ryhmäjaossa reisiluun kaulan luuntiheys oli ryhmässä 2 (pisteet > 5) pienempi kuin ryhmässä 1 (pisteet ≤ 5), mutta ero ei aivan yltänyt tilastollisesti merkittäväksi. Tilastollista merkittävyyttä lähenevä p-arvo antaa kuitenkin viitteitä aortan kalkkeutumisen ja reisiluun kaulan luuntiheyden mahdollisesta yhteydestä. Tuloksia sekoittavat tekijät ovat kuitenkin mahdollisia.

Korrelaatioita tutkittaessa hormonikorvaushoidon kestolla havaittiin negatiivinen yhteys menopaussi-ikäen. Tämä on looginen löydös, sillä varhaiseen menopaussi-ikäen voidaan olettaa liittyvän pitempään jatkunut hormonikorvaushoito. Lannerangan luuntiheyden kanssa hormonikorvaushoidon kesto korreloi positiivisesti, mikä viittaa hormonikorvaushoidon edullisiin luustovaikutuksiin.

Vatsa-aortan kalkkeutuminen ja lannerangan luuntiheys eivät tässä tutkimuksessa korreloineet keskenään eikä ryhmävertailussa nousut esille merkittävää eroa lannerangan luuntiheydessä. Asiaan voi vaikuttaa tutkittavien melko pieni määrä. Mahdollisena vaikuttavana tekijänä voi olla myös se, että lannerangan luuntiheyden mittaamiseen DXA-menetelmällä liittyy biologisia virhelähteitä, jotka voivat aiheuttaa virhettä tulokseen. Tällaisia tekijöitä ovat muun muassa selkärangan nivelrikkomuutokset, nikamaluhistumat ja

verisuonten kalkkeutumia. Tässä tutkimuksessa esimerkiksi nikamaluhistuman kokeneita henkilöitä ei suljettu pois tutkimuksesta. On mahdollista, että osalla tutkittavista biologiset tekijät ovat voineet vääristää lannerangan luuntiheysmittauksen tulosta.

Yksi tämän tutkimuksen mahdollisista virhelähteistä muodostuu siitä, että luuntiheysmittauksia ja lannerangan röntgentutkimuksia ei ole tehty samaan aikaan. On siis mahdollista, että joko luuntiheydessä tai verisuonten kalkkeutumisessa on tapahtunut muutosta tutkimusten välillä (esim. luuntiheys tehty ensin ja röntgen kaksi vuotta sen jälkeen). Luuntiheyden muutos sekä verisuonten kalkkeutumien muodostuminen ovat kuitenkin hitaita prosesseja, ja muutosten huomaamiseen tarvitaan vuosia. Yhden tai kahdenkaan vuoden aikavälillä ei siis oletettavasti tapahdu merkittäviä muutoksia. Näin ollen on perusteltua, että aortan kalkkeutumista ja luuntiheyttä voidaan verrata toisiinsa, vaikka niitä ei olisi määritetty samaan aikaan. Luuntiheydessä voi tapahtua kohtuullisen nopeita muutoksia, jos henkilö on käyttänyt jotain lääkitystä. Tällaisia lääkkeitä käyttäneillä henkilöillä luuntiheydessä on voinut tapahtua merkittävää muutosta lyhyemmänkin ajan sisällä.

On syytä pohtia tutkimukseen valikoidun kohortin ominaisuuksien vaikutusta tuloksiin. Kuopion läänin väestö ei välttämättä edusta koko Suomen väestöä. Toisaalta tutkittava väestö on valittu väestöpohjaisesta kohortista. Suurempi vaikutus aiheutuu kuitenkin röntgenkuvien hankintatavasta. Lannerangan rtg-kuva ei ole kuulunut tutkimusprotokollaan, vaan suurimmalla osalla tutkimukseen mukaan otetuista henkilöistä on ollut jokin oire tai sairaus, jonka vuoksi lannerangan röntgentutkimus on tehty. Lähetetietojen perusteella lannerangan rtg-kuvauksen syitä ovat olleet muun muassa erilaiset alaselän kivut (joko paikallinen tai radikaalinen kipu), kaatumisen tai muun trauman jälkeiset selkäkivut, erilaisten selkäoperaatioiden preoperatiiviset kuvat tai kontrollikuvat sekä alaraajojen oireet tai kivut (joihin ei välttämättä liity selkäoireilua). Aivan kaikilla ei lähetetä tekstiä ollut. Muutamalla henkilöllä röntgenkuvat on otettu osana jotakin toista tutkimusprotokollaa, mutta sekään ei sulje pois sitä, ettei heillä olisi mitään vaivoja (esim. spondylodeesi-tutkimusta varten on valittu spondylodeesin läpikäyneitä henkilöitä). Tutkimusaineiston voidaan katsoa koostuvan siis pääasiassa keskivertoa sairaammista henkilöistä. Kuitenkin heidän ikäisillään henkilöillä vaivat ovat muutenkin melko yleisiä, joten tutkimusaineisto ei välttämättä poikkea suuresti heidän ikäluokkansa keskivertoväestöstä. Tätä tutkimusrajoitetta ei olisi, jos tutkittaville henkilöille olisi luuntiheysmittauksen yhteydessä tehty myös lannerangan röntgentutkimus. Tämä onkin suositeltavaa, jos verisuonten kalkkeutumista röntgenkuvista halutaan tutkia luotettavammin. Tällöin tutkimusaineisto edustaisi paremmin keskivertoa eikä tavallista sairaampi väestön osa korostuisi.

Rajoittavana tekijänä tässä tutkimuksessa on myös melko pieni tutkittavien henkilöiden määrä, mikä mahdollisesti vähentää merkittävien yhteyksien löytymistä. Vatsa-aortan kalkkien pisteytyksessä on voinut myös tapahtua virhettä. Pisteytykset on arvioinut vain yksi henkilö (tutkielman laatija). Kokemus rtg-kuvien arvioinnista allekirjoittaneella on rajallinen, mikä voi vaikuttaa pisteytysten luotettavuuteen. Perehdytystä kalkkien arviointia varten on kuitenkin annettu. Tutkittavien kuvista kalkit ovat olleet melko helposti määritettävissä, sillä kuvien joukosta on karsittu pois huomattavasti tulkintaa haittaavat kuvat (esimerkiksi runsaat suolikaasut). Pisteytysten luotettavuutta voitaisiin parantaa kahden eri henkilön suorittamilla arvionneilla ja tutkimalla heidän tekemien pisteytysten keskinäistä korrelaatiota. Tämä vaatisi suuremman työpanoksen. Koko kohortin sijaan kahden eri henkilön pisteytysten välistä korrelaatiota olisi mahdollista testata myös pienemmällä osajoukolla. Kauppilan tutkimuksessa pisteytysten toistettavuus on todettu hyväksi (Kauppila ym. 1997).

Yhteenvedona tässä tutkimuksessa havaittiin luuntiheyden ja vatsa-aortan kalkkeutumisen välillä merkittävä korrelaatio ja ryhmävertailussa henkilöillä, joilla oli enemmän vatsa-aortan kalkkia, reisiluun kaulan luuntiheys oli pienempi, vaikkakaan ero henkilöihin, joilla oli vähemmän vatsa-aortan kalkkia, ei yltänyt aivan tilastollisesti merkittäväksi. Nämä havainnot tukevat kuitenkin käsitystä, että matala luuntiheys ja verisuonten kalkkeutuminen liittyisivät toisiinsa.

## 6. LÄHDELUETTELO

American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics - 2003 Update. Dallas, TX: American Heart Association, 2002.

Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen C. Radiographic measure of aorta calcification is a site-specific predictor of bone loss and fracture risk at the hip. *J Intern Med* 2006;259:598–605.

Bagger Y, Rasmussen H, Alexandersen P ym. Links between cardiovascular disease and osteoporosis in postmenopausal women: serum lipids or atherosclerosis per se? *Osteoporos Int* 2007;18:505–512 DOI 10.1007/s00198-006-0255-2

Baldini V, Mastropasqua M, Francucci CM ym. Cardiovascular disease and osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 2005; 28 (10 Suppl):69–72.

Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA ym. Bone ultrasound predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women: a prospective study. *Arch Intern Med* 1997;157:629–34.

Bittner V. Menopause and cardiovascular risk cause or consequence? *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1984–1986.

Blake GM, Fogelman I. Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry. *Sem Nucl Med* 1997;27:210–28.

Cummings SR, Black DM, Nevitt MC ym. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA* 1990;263:665–8

Cummings SR, Black DM, Nevitt MC ym. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993;341:72–5.



De Laet C, Odén A, Johansson H ym. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporos Int*. 2005 Mar;16(3):313–8. Epub 2004 Jul 6.

Donaldson CL, Hulley SB, Vogel JM ym. Effect of prolonged bed rest on bone mineral. *Metabolism* 1970;19:1071–84.

El Maghraoui A, Rezqi A, Mounach A, Achemlal L ym. Vertebral fractures and abdominal aortic calcification in postmenopausal women. A cohort study. *Bone*. 2013 Sep;56(1):213-9. doi: 10.1016/j.bone.2013.05.022. Epub 2013 Jun 10.

Ensrud KE, Palermo L, Black DM ym. Hip and calcaneal bone loss increase with advancing age: longitudinal results from the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1995;10:1778–87.

(A) Farhat GN, Cauley JA, Matthews KA ym. Volumetric bone mineral density and vascular calcification in middle-aged women: The Study of Women's Health across the Nation. *J Bone Miner Res* 2006;21:1839–46.

(B) Farhat GN, Strotmeyer ES, Newman AB ym. Volumetric and areal bone mineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men and women: The Health, Aging and Body Composition Study. *Calcif Tissue Int* 2006;79:102–11

Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *J Clin Densitom* 1999;2:343–50.

Flipon E, Liabeuf S, Fardellone P ym. Is vascular calcification associated with bone mineral density and osteoporotic fractures in ambulatory, elderly women? *Osteoporos Int* 2012;23:1533–1539

Fordham JN, Chinn DJ, Kumar N. Identification of women with reduced bone density at the lumbar spine and femoral neck using BMD at the os calcis. *Osteoporos Int*. 2000;11:797–802.

Genant HK, Guglielmi G, Jergas M. Bone densitometry and osteoporosis. Springer, 1998.

Gluer C. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: Expert agreement on current status. *J Bone Miner Res* 1997;12:1280–8.

Hak AE, Pols HAP, van Hemert AM, Hofman A, Witteman JCM. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: A population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1926–1931.

Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM ym. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study: *Lancet* 1996;348:511–4.

Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 1994;330:387–92.

Hu F, Grodstein F, Hennekens C ym. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 159 (1999), s. 1061–1066.

Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988;81:1804–9

Impivaara O, Viikari J, Alanen E, Sonninen P. Osteoporoosin diagnostiikassa kaikki hyvin? Tuloksia eri DXA-laitteilla tehtyjen mittausten vertailusta. *Suom Lääkäril* 2005;60:5245–52.

Javanainen M. Keho muuttuu [päivitetty 11.12.2007]. *Vaihdevuodet*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2008. [www.terveyskirjasto.fi](http://www.terveyskirjasto.fi), artikkeli: avv00006.

Joakimsen O, Bønaa K, Stensland-Bugge E, Jacobsen B. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis The Tromsø Study. *J Clin Epidemiol* Volume 53, Issue 5, May 2000, s. 525–530.

Johnell, O., Kanis, J. A., Oden, A., Johansson, H. ym. Predictive Value of BMD for Hip and Other Fractures. *J Bone Miner Res* 2005, 20: 1185–1194. doi: 10.1359/JBMR.050304

Johnell O, Kanis J. An estimate of the world wide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17:1726.

Jones G, Nguyen T, Sambrook P, Kelly PJ, Eisman JA. Progressive bone loss of bone in the femoral neck in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *Br Med J* 1994;309:691–5.

Junqueira LC, Carneiro J. Bone. Kirjassa: Basic Histology 11. painos. USA: The McGraw-Hill Companies Inc. 2005, s. 134-48. (kuvaan muokattu suomenkieliset tekstit)

Jurvelin J, Kröger H. Luuston mineraalitiheyden mittaaminen. Kirjassa: Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede, toim. Ahonen A., Hartiala J, Länsimies E, Savolainen S, Turjanmaa V ja Vanninen E. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2003, s. 516–23.

Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7:390–406.

Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Assessment of fracture risk. *Eur J Radiol.* 2009 Sep;71(3):392–7. doi: 10.1016/j.ejrad.2008.04.061. Epub 2009 Aug 28.

Kauppi LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PWF. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997;132:245–50.

Kiel DP, Kauppi LI, Cupples LA, Hannan MT, O'Donnell CJ, Wilson PW. Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study. *Calcif Tissue Int* 2001 68(5):271–276.

Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1976–1983.

Koponen P, Aromaa A. Suomalaisten terveys kansainvälisessä vertailussa [päivitetty 18.7.2005]. Suomalaisten terveys. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006. [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi), artikkeli: suo00044.

Koski A-M. Osteoporoosi [päivitetty 5.3.2014]. Lääkäriin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2014. [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi), artikkeli: ykt00583

Kröger H. Miten osteoporoosi diagnosoidaan? Aikakausikirja Duodecim 1996;112(22):2107. [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi), artikkeli: duo60431.

Kröger H, Reeve J. Diagnosis of osteoporosis in clinical practice. *Ann Med* 1998;30:278–87.

Kröger H, Lunt M, Reeve J ym. Bone density reduction in various measurement sites in men and women with osteoporotic fractures of spine and hip: the European quantitation of osteoporosis study. *Calcif Tissue Int* 1999;64:191–9.

Laitinen K, Välimäki M. Bone and the comforts of life. *Ann Med* 1993;25:413–25.

Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *Br Med J* 1997;315:841–6.

LeBlanc A, Schneider V, Evans H ym. Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest. *J Bone Miner Res* 1990;5:843–50.

Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007 Jan 30;115(4):459–67. Epub 2007 Jan 22.

Mack J, Slater C, Xiang M, Shoupe D, Lobo R, Hodis H. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril* Volume 82, Issue 2, August 2004, s. 391–397

Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254–9

McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ ym. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and banded arteries, is there a link? *Endocrine* 2004;23:1–10.

Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E ym. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17:2222–30.

Mitchell JRA, Adams JH. Aortic size and aortic calcification: a necropsy study. *Atherosclerosis* 1977;27:437–46.

Mustajoki P. Valtimotauti (ateroskleroosi) [päivitetty 4.2.2008]. Lääkärikirja Duodecim. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2008. [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi), artikkeli: dlk00095.

Naves M, Rodríguez-García M, Díaz-López J, Gómez-Alonso C, Cannata-Andía J. Progression of vascular calcifications is associated with greater bone loss and increased bone fractures. *Osteoporos Int* 2008 Jan 8. DOI 10.1007/s00198-007-0539-1

Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:56–64.

Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: A review. *Osteoporosis Int* 1997;7:7–22.

Osteoporoosi [verkkodokumentti]. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Endokrinologiyhdistyksen ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen lääkäriseura Duodecim 2014 [päivitetty 24.4.2014]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement Online 2000 March 27-29; [viitattu 27.6.2008]; 17(1): 1–36

Osteoporosis-Surgery.com. Revelation of bone loss [verkkodokumentti]. [http://www.osteoporosis-surgery.com/english/osteo\\_evidence.htm](http://www.osteoporosis-surgery.com/english/osteo_evidence.htm) [siteerattu 2.7.2008].

OSTPRE: Luukadon vaaratekiäjät ja ehkäisy-projekti [verkkodokumentti]. <http://www.uef.fi/fi/crc/ostpre> [siteerattu 3.11.2014]

Pacheco EM, Harrison EJ, Ward KA, Lunt M, Adams JE. Detection of osteoporosis by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) of the calcaneus: is the WHO criterion applicable? *Calcif Tissue Int* 2002;70:475–82.

Persy V, D'Haese P. Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med*. 2009 Sep;15(9):405–16. doi: 10.1016/j.molmed.2009.07.001. Epub 2009 Sep 3.

Reunanen A. Verenkiertoelintensairaudet [päivitetty 18.7.2005]. Suomalaisten terveys. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006. [www.terveyskirjasto.fi](http://www.terveyskirjasto.fi), artikkeli: suo00025.

von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med*. 1999 Mar;106(3):273–8.

Riggs BL, Melton III LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992;327:620–7.

Salovaara K, Kröger H. Perifeerisen kvantitatiivisen ultraäänimittauksen kyky ennustaa osteoporoottisia murtumia [päivitetty 10.5.2006]. Näytönastekatsaus. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2006. [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi), artikkeli: nak05504.

Samuelson EJ, Cupples LA, Broe KE, Hannan MT, O'Donnell CJ, Kiel DP. Vascular calcification in middle-age and long term risk of hip fracture: The Framingham study. *J Bone Miner Res* 2007;22:1449–54.

Schousboe JT, Fink HA, Taylor BC ym. Association between self-reported prior wrist fractures and risk of subsequent hip and radiographic vertebral fractures in older women: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2005;20:100–6

van der Schouw Y, van der Graaf Y, Steyerberg E, Eijkemans M, Banga J. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 347 (1996), s. 714–718.

Schulz E, Arfai K, Liu X, Sayre J, Gilsanz V. Aortic calcifications and the risk of osteoporosis and fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4246–53.

SEER's Training Website. Structure of Bone Tissue [verkkodokumentti]. [http://training.seer.cancer.gov/module\\_anatomy/unit3\\_2\\_bone\\_tissue.html](http://training.seer.cancer.gov/module_anatomy/unit3_2_bone_tissue.html) [siteerattu 15.6.2008] (kuvaan muokattu suomenkieliset tekstit).

Solunetti. Luusolut [siteerattu 17.6.2008]. [http://www.solunetti.fi/fi/histologia/luusolut\\_1/](http://www.solunetti.fi/fi/histologia/luusolut_1/)

Stone KL, Seeley DG, Lui LY ym. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 2003;18:1947–54

Sun WY, Jang LC. Calcification in the abdominal aorta and common iliac artery. *J Korean Soc Vasc Surg.* 2008;24:94–100.

Szulc P, Kiel DP, Delmas PD. Calcifications in the Abdominal Aorta Predict Fractures in Men: MINOS Study. *J Bone Miner Res* 2008;23:95–102.

Tamaki J, Iki M, Hirano Y, Sato Y, Kajita E ym. Low bone mass is associated with carotid atherosclerosis in postmenopausal women: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int.* 2009 Jan;20(1):53–60. doi: 10.1007/s00198-008-0633-z. Epub 2008 May 22.

Tiitinen A. Vaihdevuosisoireet [päivitetty 11.2.2007]. Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2008. [www.terveysportti.fi](http://www.terveysportti.fi), artikkeli: ykt00628.

Töyräs J, Hakulinen M. pQCT ja DXA-työ [päivitetty 20.8.2005]. Harjoitustyöohje. [http://physics.uku.fi/studies/kurssit/KRF/KRF\\_harjoitustyo.pdf](http://physics.uku.fi/studies/kurssit/KRF/KRF_harjoitustyo.pdf).

Valtimotauti.fi. Tunnista valtimotaudit [verkkodokumentti]. <http://www.valtimotauti.fi/index.php?pageName=tunnistavaltimotaudit> [päivitetty 3.9.2007].

Vihert AM. Atherosclerosis of the aorta in five towns. *Bll Wld Hlth Org* 1976;53:501–8.

Väänänen K. Luun elämäнкаari. *Duodecim* 1996;112:2087–94.

Väänänen K, Kannisto M. Luun rakenne ja vanhenemismuutokset [päivitetty 16.10.2007]. *Fysiatria*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007. [http://www.terveysportti.fi/terveysportti/ekirjat\\_tmp.Naytaartikkeli?p\\_artikkeli=fys00015](http://www.terveysportti.fi/terveysportti/ekirjat_tmp.Naytaartikkeli?p_artikkeli=fys00015)

Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP ym. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation*. 2001;103:1529–1534.

Witteman J, Grobbee D, Kok F, Hofman A and Valkenburg H. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *Br Med J* 298 (1989), s. 642–644.

World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843. Geneva: WHO 1994.

Zhou R, Zhou H, Cui M ym. The Association between Aortic Calcification and Fracture Risk in Postmenopausal Women in China: The Prospective Chongqing Osteoporosis Study. *PLoS ONE* 2014 9(5): e93882. doi:10.1371/journal.pone.0093882.