

**SYDÄN- JA VERISUONITAUTIEN RISKITEKIJÖIDEN YHTEYS
KROONISEEN KIPUUN**

Iiris Uttu

Syventävien opintojen opinnäytetyö

Lääketieteen koulutusohjelma

Itä-Suomen Yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos/ Yleislääketiede

Helmikuu 2020

TIIVISTELMÄ

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Lääketieteen koulutusohjelma

UUTTU, IIRIS A.: Sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden yhteys krooniseen kipuun

Opinnäytetutkielma, 31 sivua

Tutkielman ohjaaja: Professori Pekka Mäntyselkä

Maaliskuu 2020

Avainsanat: Krooninen kipu, sydän- ja verisuonitaudit, sepelvaltimotauti, sydän- ja verisuonitautien riskitekijät

Krooninen kipu sekä sydän- ja verisuonisairaudet ovat keskeisiä kansanterveysongelmia väestössämme. Sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöillä saattaa olla merkitystä myös kroonisessa kivussa. Tämän opinnäytetutkielman tavoitteena oli tutkia sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden yhteyttä kroonisen kivun esiintymiseen.

Tutkimuksessa käytettiin Lapinlahti 2010 seurantatutkimuksen aineistoa (n=361). Lapinlahti-tutkimuksessa tutkittavat tutkittiin ensimmäisen kerran vuonna 2005 ja seuranta toteutettiin vuonna 2010. Tutkimustietoa kerättiin kyselylomakkeilla, kliinisillä mittauksilla ja laboratoriotutkimuksilla.

Sydän- ja verisuonitautien riskitekijöistä ikä, vähäinen koulutus, vähäinen liikunta, kohonnut paastoverensokeri ja diabetes olivat yhteydessä krooniseen kipuun.

Tutkimuksen tulokset tukevat käsitystä, jonka mukaan väestötasolla kroonisen kivun ehkäisyssä ja hoidossa sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöihin vaikuttaminen on tärkeää.

ABSTARCT

UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND, Faculty of Health Sciences

School of Medicine

Medicine

UUTTU, IIRIS A.: The relation between cardiovascular risk factors and chronic pain

Thesis, 31 pages

Tutors: Pekka Mäntyselkä, professor

March 2020

Key words: Chronic pain, cardiovascular diseases, coronary artery disease, risk factors of cardiovascular diseases

Chronic pain and cardiovascular diseases are significant public health problems. Risk factors for cardiovascular disease may also be relevant with chronic pain. The aim of this study was to investigate the relation between cardiovascular risk factors and chronic pain.

The data consisted of Lapinlahti 2010 follow-up study (n=361). In the Lapinlahti study, subjects were first examined in 2005 and the follow-up was carried out in 2010. Survey data were collected through questionnaires, clinical measurements and laboratory tests.

The risk factors for cardiovascular disease such as age, lack of education, low physical activity and elevated fasting plasma glucose and diabetes were associated with chronic pain.

The results of the study support the view that at the population level, it is important to influence on the prevention and treatment of chronic pain in patients with cardiovascular disease risk factors.

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO	5
2 KIRJALLISUUSKATSAUS	6
2.1. Krooninen kipu	6
2.1.1. Määritelmä	6
2.1.2. Epidemiologia	6
2.1.3. Kroonisen kivun vaikutukset	7
2.1.4. Kroonisen kivun riskitekijät	8
2.1.5. Kipupotilaiden hoito	9
2.2. Sydän ja verisuonitaudit	10
2.2.1. Sydän ja verisuonitautien esiintyvyys	10
2.2.2. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät	11
2.3. Kroonisen kivun ja sydän- ja verisuonitautien riskien väliset yhteydet	11
3 TUTKIMUSOSUUDEN TAVOITTEET	13
4 AINEISTO JA MENETELMÄT	14
5 TULOKSET	16
6 POHDINTA	19
7 LÄHTEET	23

1 JOHDANTO

Krooninen kipu sekä sydän- ja verisuonitaudit ovat Suomen väestössä yleisiä ja samalla merkittäviä kansanterveydellisiä ongelmia. Ne ovat niin Suomessa kuin maailmanlaajuisestikin merkittävimpiä sairastavuuden taakkaa lisääviä tekijöitä [1].

Sydän- ja verisuonitautien eri ilmenemismuotoja, kuten sepelvaltimotautia, perifeeristä valtimotautia ja aivoverenkierron häiriöitä on tutkittu paljon. Niiden keskeiset elintapoihin liittyvät riskitekijät, kuten tupakointi, korkea verenpaine, korkea kolesteroli, lihavuus ja vähäinen liikunta ovat hyvin tiedossa. Sydän- ja verisuonitauteihin liittyy usein kipua, kuten angina pectoris-oire sepelvaltimotaudissa ja katkokävelyoire alaraajojen valtimotaudissa. Ne voivat siten olla myös merkittävä kroonisen kivun syy. Kuitenkin kroonisen kivun syitä ja riskitekijöitä ei tunneta yleisesti ottaen vielä niin hyvin kuin sydän- ja verisuonitautien. Ne esiintyvät usein samoilla henkilöillä. On mahdollista, että kroonisen kivun sekä sydän- ja verisuonitautien riskitekijät ovat osin yhteisiä. On esimerkiksi viitteitä siitä, että tupakointi altistaa joillekin pitkäaikaisille kivuille [2,3].

Tämä opinnäytetutkielma käsittelee kroonisen kivun sekä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden välisiä yhteyksiä aikaisemman tutkimustiedon valossa. Lisäksi tutkimustyö analysoi väestötöksessä sydän- ja verisuonitautien ja niiden riskitekijöiden yhteyttä krooniseen kipuun. Tutkimustiedon avulla on mahdollisuus vaikuttaa kroonisen kivun esiintyvyyteen ja ennusteeseen.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1. Krooninen kipu

2.1.1. Määritelmä

Kipu on elimistön varoitusmekanismi uhkaavasta tai jo tapahtuneesta kudosaauriosta. Kipu voi olla nosiseptistä kudosaauriokipua, neuropaattista hermoratojen vaurioitumisesta tai toiminnan häiriöstä johtuvaa kipua tai viskeraalista sisäelinkipua. Nosiseptiivinen kipu on yleisintä, neuropaattista kipua esiintyy noin 6-8 %:lla [4].

Akuutti kipu on elimistön suojamekanismi, joka varoittaa kudosaaurioista ja pyrkii ennaltaehkäisemään lisävaurioita. Joissain tapauksissa kipu kuitenkin kroonistuu. Kivun kroonistumisen taustalla voi olla esimerkiksi perussairaudesta aiheutuva kudosaurio tai hermovaurio. Akuutin kivun voimakkuus, kudosaurion laajuus ja leikkauskomplikaatiot vaikuttavat kivun kroonistumiseen. Hermovaurioissa ääreishermoston tai keskushermoston kipua välittävät viestiradat muuttuvat aiheuttaen kivun erilaisen, virheellisen aistimisen [5].

Krooninen kipu luokitellaan kivuksi, joka on kestänyt yli 3-6 kuukautta. Toisaalta kipu voidaan myös luokitella krooniseksi, jos sen kesto on pidempi kuin mitä kudoksen parantumisaika normaalisti olisi [5]. Aikaisemmin kroonisen kivun ajateltiin olevan aina seurausta jostain fyysisestä sairaudesta tai vammasta. Nykyisin sen katsotaan olevan joissain tapauksissa oma itsenäinen sairautensa [6]. Kroonisessa kivussa sensoriseen aistimukseen usein sekoituu myös emotionaalinen aistimus, ja ne yhdessä muodostavat yksilöllisen kipukokemuksen [7]. Tuki- ja liikuntaelimistön sairaudet ja vaivat ovat merkittävien etiologien tekijä krooniselle kivulle. [4].

2.1.2. Epidemiologia

Krooninen kipu on suuri terveysongelma Suomessa. Vuonna 2005 julkaistun tutkimuksen mukaan noin 19 % sekä eurooppalaisista että suomalaisista on kokenut kohtuullista tai kovaa kipua yli kuuden kuukauden ajan, joka kuukausi ja useammin kuin kahdesti kuluneen viikon aikana. Tutkimuksessa käytettiin NRS (Numeric Rating Scale) kipuaasteikkoa, jossa 1 = ei kipua ollenkaan, kun taas 10 = sietämätöntä kipua. Kroonista kipua kokevista 66 % kärsii

kohtuullisesta kivusta (NRS asteikolla 5-7) ja 34 % kovasta kivusta (NRS asteikolla 8-10) [8]. Tätä tutkimustulosta tukee myös vuonna 2011 julkaistu tutkimus, jonka tulosten mukaan eurooppalaisista noin 19% kärsii kroonisesta, ei syöpään liittyvästä kivusta [9]. Kohtalaisen tai vaikean kroonisen kivun esiintyvyydeksi on tutkimuksissa saatu Ruotsissa sekä Alankomaissa 18 % [10,11], Saksassa 17 % [12] ja Tanskassa 16 % [10].

Tutkimuksissa on saatu myös korkeampia esiintyvyydelukuja krooniselle kivulle. Vuonna 2003 julkaistussa tutkimuksessa Suomessa aikuisväestössä pitkittynyttä kipua koki aikuisväestöstä 35 % ja kroonisen päivittäisen kivun esiintyvyys oli 14 % [13]. Systemaattisen katsauksen mukaan Iso-Britanniassa kroonisen kivun esiintyvyys oli 35-50 % [14].

2.1.3. Kroonisen kivun vaikutukset

Kroonisella kivulla on vaikutuksia fyysiseen, psyykkiseen sekä sosiaaliseen terveyteen ja hyvinvointiin. Krooninen kipu vaikuttaa yksittäisten ihmisten työkykyyn, sosiaaliseen elämään sekä arjesta selviytymiseen [8]. Kipu estää tai se vaikuttaa haitallisesti työntekoon, autolla ajamiseen, kuntoiluun, tavaroiden nosteluun, kotitöihin, kävelyyn sekä seksuaaliseen ja sosiaaliseen aktiivisuuteen [8]. Nukkumisvaikeudet ja huono unen laatu ovat yhteydessä krooniseen kipuun. Huonon unenlaadun on todettu lisäävän riskiä kivun pitkittymiselle ja kovalle intensiteetille [15]. On arvioitu, että noin viidesosa pitkittynyttä kipua kokevista kärsii masennuksesta [8] ja kroonisen kivun on todettu olevan masennuksen itsenäinen riskitekijä [16]. Krooninen kipu on yhdistetty korkeampaan riskiin joutua työkyvyttömyyseläkkeelle [17]. Eurooppalaisen monikeskustutkimuksen mukaan yli puolella kipupotilaista on huomattavia vaikeuksia hoitaa työnsä ja jopa viidesosa on menettänyt työnsä [8]. Saman tutkimuksen mukaan 80 % kokee kivun pahenevan aktiivisuuden lisääntyessä päivän aikana. Kipupotilaat kokevat voimakasta avuttomuuden tunnetta ja jopa 16 % kokee kivun niin pahaksi, että haluaisi kuolla [8].

Yhteiskunnallisella tasolla krooninen kipu aiheuttaa valtavia kustannuksia; erityisesti lääkärinpalkkiot ja lääkekorvaukset, hoito ja kuntoutus sekä välillisesti sairauspoissaolot, työttömyyskorvaukset ja työkyvyttömyyseläkkeet rasittavat valtion ja kuntien taloutta. Esimerkiksi Suomessa kroonisesta kivusta kärsivä potilas on kuuden kuukauden aikana keskimääräisesti noin 19.8 päivää poissa töistä [8].

Kipu on hyvin yleinen syy hakeutua lääkäriin. Noin 40 % lääkärin vastaanotolle tulevista potilaista on kipupotilaita [18]. Kaksi viidesosaa kroonisesta kivusta kärsivistä eurooppalaisista on käynyt kipujensa takia lääkärin vastaanotolla kahdesta yhdeksään kertaan viimeisen puolen vuoden aikana ja 54 % olivat konsultoineet kahdesta kuuteen eri lääkäriä [8].

2.1.4. Kroonisen kivun riskitekijät

Monet sosiodemografiset tekijät ovat yhteydessä kroonisen kivun esiintymiseen ja kivun kroonistumisen riskiin [19,20,21]. Naisilla kroonista kipua on enemmän kuin miehillä [20,21]. Sukupuolten välillä on todettu eroja kivun biologiseen aistimiseen liittyen ja myös sukupuolihormoneilla saattaa olla vaikutusta kipuherkkyyteen [22]. Naisten ja miesten on todettu suhtautuvan ja sopeutuvan kipuun eri tavalla, mikä altistaa naisia toimintakyvyn laskulle [23]. Korkea ikä on selvästi yhteydessä krooniseen kipuun [13,21,24]. Yhden tutkimuksen mukaan kroonisen kivun prevalenssi oli 18 – 24 -vuotiailla 23 % ja 55 – 64 -vuotiailla 50 % [24].

Alhainen sosioekonominen asema liittyy kroonisen kivun esiintymiseen ja myös kivun suurempaan intensiteettiin ja sen aiheuttamaan vaikeampaan toimintakyvyn alenemiseen [25,26,27,28]. Työttömyys lisää kroonisen kivun riskiä. Työhön liittyviä riskitekijöitä, jotka on yhdistetty krooniseen kipuun ovat esimerkiksi tyytymättömyys työhön, työhön liittyvä stressi, työn korkea vaatimustaso, työn huono kontrolli ja työnkuvan muokkaamattomuus [29,30,31].

Ympäristötekijät, kuten kylmä ilmasto, auringonpaisteen vähyys sekä D-vitamiinin riittämättömän saanti ovat tutkimuksissa liitetty krooniseen kipuun [32,33]. Iso-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa todettiin krooninen kipu yleisemmäksi tummaihoisessa väestössä kuin valkoihoisessa, mutta tätä voi ainakin osin selittää tummaihoisen väestön huonompi työllistyminen ja palkkatulot sekä epäedullisten elämäntapahtumien suurempi prevalenssi [34].

Nykyisin tiedetään, että myös psykososiaaliset syyt vaikuttavat aiempaa luultua enemmän kivun kroonistumiseen. Muun muassa kivun pelko, masennus, ahdistuneisuus, negatiivinen suhtautuminen kivun hoitoon ja kuntoutukseen, pitkät sairauslommat tai pelko työhön palaa-

misesta, sosiaalisen tukiverkoston puuttuminen sekä lähimmäisten pelokas tai ymmärtämättömyyden suhtautuminen voivat vaikuttaa negatiivisesti kipupotilaan kuntoutumiseen ja hoitoon [5].

Näiden lisäksi kivun kroonistumiseen liittyviä tekijöitä ovat oma tai perheen aikaisempi kipuhistoria sekä yleisesti ottaen aikaisempi kipu, huono terveys, kivun intensiteetti ja kivun lokalisaatioiden määrä. Masennus, ahdistuneisuus ja terveyskäyttäytyminen (passiivinen ”coping strategy”) lisäävät riskiä kivun kroonistumiselle [19,20,21].

Viimeaikaisten tutkimusten mukaan myös elintavat sekä sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijät altistavat kroonisille tuki- ja liikuntaelinkivuille [35,36,67,38]. Elintavoista erityisesti tupakointi on liitetty krooniseen kipuun [2,39]. Rungas tupakointi altistaa myös kovemmalle kivulle ja kivun laajemmalle lokalisaatiolle [3]. Alkoholien rungas käyttö voi kehittää resistenssin alkoholien analgeettiselle vaikutukselle ja lisätä herkkyyttä kivun kokemiselle [40]. Ruokavalion merkitys kroonisen kivun kehittymisessä on vielä epäselvää [21]. Kuitenkin tutkimuksissa on todettu näyttöä siitä, että esimerkiksi riittävästi hedelmiä ja vihanneksia sisältävä ravinto olisi yhteydessä pienempään riskiin sairastua krooniseen tuki- ja liikuntaelinkipuun [39]. Myös fyysinen aktiivisuus näyttäisi pienentävän tätä riskiä [39]. Toisaalta vähäisen fyysisen aktiivisuuden on todettu lisäävän esimerkiksi selkäkipujen kroonistumisen riskiä [41].

Uusien tutkimusten mukaan myös tietyt geneettiset tekijät liittyvät kroonisen kivun riskiin [19,20]. Geenit vaikuttavat monella tapaa kivun kokemiseen, kipuherkkyyteen sekä kipukynnökseen [42,43,44]. Perimä vaikuttaa myös sellaisten sairaustilojen kehittymisen riskiin, jotka altistavat kroonisen kivun kehittymiselle [45,46].

2.1.5. Kipupotilaiden hoito

Kipupotilaista jopa 69 % saa jonkinlaista lääketieteellistä hoitoa kipuunsa ja heistä suurin osa kokee kipulääkitykselle vastetta. Kuitenkin jopa 64 % hoitoa saavista kipupotilaista kokee, että heidän kipulääkityksensä ei ole riittävä sellaisissa tilanteissa, joissa kipu iskee yllättävänä ja kovana [8].

Yleisimpiä reseptilääkkeitä kivunhoidossa ovat NSAID tulehduskipulääkkeet. Opioidilääkkeiden käyttö kipupotilaiden joukossa on vähäistä, Suomessa vain 2 % kipupotilaista käyttää lääkärin määräämiä vahvoja opioideja kivunhoidossa. Euroopassa keskimäärin 69 % ja Suomessa jopa 91 % kipupotilaista on hakeutunut lääkkeettömiin hoitoihin, esimerkiksi hierontaan, fysioterapiaan tai akupunktioon. Kuitenkin vain 38 % on kokenut nämä hoitomuodot hyödyllisiksi [8].

Kipupotilaat kokevat usein, että heidän kipuunsa ei uskota tai sitä ei osata hoitaa oikein. Moni kipupotilas ilmoittaa, että kivun hoito jää kipua aiheuttavan sairauden hoidon varjoon [8].

Kipupotilaan paranemista ja kivunhoitoa vaikeuttavat myös hoitoon ja hoito-organisaatioon liittyvät ongelmat, kuten pitkät jonotusajat tutkimuksiin ja hoitoihin, epäjatkuvuus hoitosuhteissa sekä puutteelliset tiedot ja ohjeet hoidosta tai kuntoutuksesta [5].

2.2. Sydän ja verisuonitaudit

2.2.1. Sydän ja verisuonitautien esiintyvyys

Kuten krooninen kipu, myös sydän- ja verisuonisairaudet ovat yleinen ja kallis terveysongelma Suomessa. Kehittyneissä maissa, kuten Suomessa, ne aiheuttavat eniten ennenaikaisia kuolemantapauksia. Erityisesti valtimon kovettumataudin aiheuttamat sydän- ja verisuonitapahtumat ovat yleistyneet viime vuosikymmenien ajan. Toisaalta kehittyneen lääketieteen ja sairauksien ennaltaehkäisyn ansiosta sydän- ja verisuonitaudit ovat muuttumassa ikääntyvän väestön sairauksiksi [47]. Vuonna 2010 pelkästään akuutteja sydäninfarkti- ja sepelvaltimotautikohtauksia oli Suomessa yli 21 000. Samana vuonna sepelvaltimotautikohtauksista noin 11 600 tapausta johti kuolemaan ja noin 9 % näistä potilaista oli työikäisiä [48].

Akuutin sepelvaltimotautikohtauksen hoitoon käytetään Suomessa vuosittain noin 17 000 sairaalahoitojaksoa ja yhteensä sepelvaltimotaudin hoitoon kuluu yli 60 000 sairaalahoitojaksoa vuodessa [49,50].

2.2.2. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät

Sydän- ja verisuonitauksille altistavat monet tekijät, kuten ikä, sukupuoli, elämäntavat, perinnölliset tekijät, tupakointi, korkea verenpaine, diabetes sekä veren kohonnut kolesteroliarvot, erityisesti veren kohonnut LDL -kolesterolipitoisuus [21,51,52]. Veren kohonnut rasva-arvot ja tupakointi ovat suurimmat riskitekijät sydäninfarktille, kun taas kohonnut verenpaine nostaa erityisesti aivohalvauksen riskiä [47]. Metabolinen oireyhtymä on aineenvaihduntahäiriö, joka koostuu eri sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöiden kasaumasta. Näitä riskitekijöitä ovat esimerkiksi insuliiniresistenssi, keskivartalolihavuus, kohonnut verenpaine sekä dyslipidemia, johon liittyy seerumin matala HDL-kolesterolipitoisuus ja korkea triglyseridipitoisuus. Lisäksi metaboliseen oireyhtymään liittyy kohonnut riski sairastua tyypin 2 diabetekseen sekä ateroskleroottisiin verisuonisairauksiin [53]. Useat sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijät ovat yhteydessä myös krooniseen kipuun. On arvioitu, että kroonisen kivun sekä sydän- ja verisuonisairauksien etiologiassa olisi yhteisiä tekijöitä [6].

2.3. Kroonisen kivun ja sydän- ja verisuonitautien riskien väliset yhteydet

Krooninen kipu on tutkimuksissa aiemmin yhdistetty sekä metaboliseen oireyhtymään, että sydän- ja verisuonisairauksien yksittäisiin riskitekijöihin [54]. Yksittäisistä tekijöistä erityisesti korkea ikä, naissukupuoli, tupakointi, ylipaino sekä dyslipidemia ovat yhdistetty kroonisen kivun esiintymiseen [19,20,54]. Lisäksi krooninen alaselkäkipu on aiemmin yhdistetty kohonneeseen riskiin sairastua sepelvaltimotautiin sekä akuuttiin sydäninfarktiin [55].

Diabeteksen ja kroonisen kivun väliltä on aiemmin löydetty tutkimuksissa yhteyksiä. Tyypin 2 diabeteksella sekä kroonisilla tuki- ja liikuntaelinkivuilla on huomattu olevan yhteys toisiinsa. Tyypin 2 diabetespotilailla tuki- ja liikuntaelinkivut ovat noin kaksi kertaa yleisempiä kuin terveellä väestöllä [56]. Yhdessä tutkimuksessa todettiin, että henkilöt, jotka ilmoittivat kärsivänsä kroonisesta kohtuullisesta tai kovasta kivusta (72 % osallistuneista), kärsivät myös kaksi kertaa todennäköisemmin diabeteksestä (HbA1c > 64 mmol/mol (8.0 %)) kuin ne, jotka eivät kokeneet kipua [57]. Toisessa tutkimuksessa naisten insuliiniresistenssin huomattiin olevan yhteydessä krooniseen migreeniin, erityisesti tilanteessa, jossa potilaalla on insuliiniresistenssin lisäksi lihavuutta [58].

Metabolisella oireyhtymällä on aikaisempien tutkimusten mukaan vahva yhteys krooniseen kipuun [54,59]. Jopa 36 % kroonisesta selkäkivusta kärsivällä on todettu metabolinen oireyhtymä [59]. Lisäksi metabolisella oireyhtymällä ja sen osakomponenteilla on myös osoitettu olevan yhteys polven nivelrikosta aiheutuvan kroonisen kivun kehittymiseen, etenemiseen ja intensiteettiin [60,61]. Korkealla painoindeksillä on tutkimusten mukaan suurin yksittäinen vaikutus nivelrikon kehittymiseen ja etenemiseen sekä koetun kivun määrään ja intensiteettiin [61,62]. Tätä yhteyttä tukee tutkimustulos, jonka mukaan laihduttaminen auttaa nivelrikon aiheuttamiin kipuihin, vaikka taudin nivelmuutoksia ei muuten hoidettaisikaan [62].

Lihavuuden on todettu olevan yksinään riskitekijä krooniselle kivulle. Kivulle altistava vaikutus tulee tukielimistön mekaanisesta rasituksesta, yleiskunnon heikkoudesta sekä fyysisen aktiivisuuden vähydestä [21,63]. Korkea painoindeksi on monessa aikaisemmassa tutkimuksessa yhdistetty tuki- ja liikuntaelinkipujen kroonistumiseen ja lihavuus on selvästi yhteydessä kroonisiin alaselkäkipuihin [59,64,65,66,67] sekä niskaseudun kroonisiin kipuihin [68].

On myös esitetty, että kroonistuvat tuki- ja liikuntaelimestön kiputilat liittyisivät lihavuuden ja metabolisen syndrooman aiheuttamaan pitkäaikaiseen, systeemiseen tulehdustilaan elimistössä. Tällaisen inflammaatiotilan on tutkittu aiheuttavan nosiseption häiriöitä vaurioituneissa kudoksissa, minkä seurauksena kipusignaalien normaali välittyminen häiriintyy aiheuttaen kivun kroonistumista [69].

Samankaltaisia tuloksia on saatu tutkittaessa lihavuuden ja veren korkeiden rasva-arvojen (dyslipidemian) yhteyttä yläraajan pehmytkudosten kroonistuneeseen kipuun ja kivun koettuun intensiteettiin. Tutkimuksessa todettiin, että kipupotilailla koetun kivun intensiteettiä nosti vyötärölihavuus, matala HDL-kolesterolin taso sekä korkea triglyseriditaso. Tämän ajateltiin liittyvän lihavuuden ja dyslipidemian aiheuttamaan proinflammatoristen tekijöiden haitalliseen aktivoitumiseen aiheuttaen kipuratojen modulaatiota ja herkistymistä kivulle [40].

3 TUTKIMUSOSUUDEN TAVOITTEET

Tämän opinnäytetyön tutkimusosuuden tavoitteena on selvittää kroonisen kivun yhteyttä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin.

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

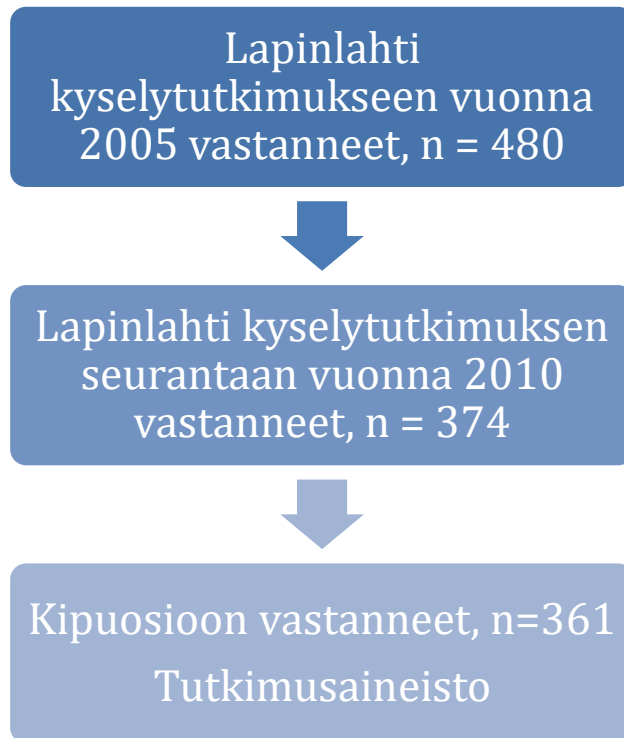
Aineisto perustuu Lapinlahti 2010 seurantatutkimukseen. Tutkimus suoritettiin Lapinlahden kunnassa, Itä-Suomessa vuosina 2005–2010. Vuonna 2005 tutkimukseen osallistui 480 henkilöä ja seurantaan vuonna 2010 osallistui 374 henkilöä. Tutkimukseen osallistuneista 361 vastasi kyselyn kipuosioon vuonna 2010. Tutkimustietoa kerättiin kyselylomakkeilla, joilla mitattiin tutkittavien kokemaa terveyteen liittyvää elämänlaatua (HRQoL, Health Related Quality of Life), masennusoireita sekä elämäntapoja.

Tupakointitottumukset kysyttiin. Tupakoivaksi määriteltiin henkilö, joka tutkimusajankohdasta ilmoitti tupakoivansa säännöllisesti tai satunnaisesti. Liikunta-aktiivisuutta kysyttiin. Vähäiseksi liikunnaksi määriteltiin liikunnan harrastaminen harvemmin kuin viikoittain.

Tutkimuslomakkeen lääkitystiedoista selvitettiin tutkittavien henkilöiden diabetes-, verenpaine- ja kolesterolilääkkeiden käyttö. Metabolisen oireyhtymän esiintyvyyden arviointi perustui NCEP ATP III –mukaiseen metabolisen oireyhtymän määritelmään [70].

Tutkimusajankohtaa edeltävän viikon aikana koetun kivun esiintyvyys kysyttiin. Kivusta kysyttiin tarkemmin kesto ja esiintymistiheys. Niiden perusteella kipua jaettiin kolmeen eri ryhmään; (0) ei kipua, (1) ei päivittäistä tai kroonista kipua ja (2) päivittäinen krooninen kipu.

Tutkimussairaanhoitaja mittasi tutkittavien pituuden, painon, vyötärön ympäryksen ja verenpaineen. Tutkittavilta henkilöiltä otettiin verikokeet plasman paastosokeriarvojen ja rasvatarvojen (kokonaiskolesteroli, LDL-kolesteroli, HDL-kolesteroli ja triglyseridit) määrittämisessä käyttäen Kuopion yliopistollisen sairaalan vakiintunutta laboratorioprotokollaa.



Kuva 3. Tutkimusaineiston muodostuminen.

Tulokset ilmoitettiin lukumäärinä ja prosentteina tai keskiarvoina ja keskihajontoina. Tilastollisessa testauksessa käytettiin Khiin neliötestiä, t-testiä ja varianssianalyysia.

5 TULOKSET

Taulukossa 1 on esitetty tutkittujen ikä, sukupuolijakauma, koulutustaso ja työtilanne vuonna 2005. Miesten osuus oli naisia suurempi kivuttomien ryhmissä ja naisten osuus vastaavasti miehiä hieman suurempi päivittäistä kroonista kipua kokeneiden ryhmässä, mutta ero sukupuolijakaumassa ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Päivittäin kroonista kipua kokeneet olivat vähän muita iäkkäämpiä, mutta eivät merkitsevästi. Matalamman koulutustason ja kroonisen kivun välillä oli merkitsevä yhteys.

Taulukko 1. Sukupuoli, ikä, koulutustaso ja työtilanne kivun mukaan.

	0= Ei kipua (n=64)	1=Ei päivittäistä tai ei kroonista kipua (n=221)	2= Päivittäistä kroonista kipua (n=76)	p-arvo
Miehiä, n (%)	38 (59,4)	108 (48,9)	35 (46,1)	0,24
Ikä, ka (SD)	57 (10)	54 (9,7)	59 (8,5)	<0,001
Enintään ammatillinen koulutus, n (%)	36 (56)	153 (69)	63 (83)	0,003
Työssäkäyviä, n (%)	37 (58)	146 (66)	44 (58)	0,29

Taulukossa 2 on esitetty vuonna 2010 koetun kroonisen kivun viittä vuotta aiemmin (vuonna 2005) ja eri sydän- ja verisuonitauteihin liittyvien riskitekijöiden yhteys. Merkitsevä yhteys vuoden 2010 krooniseen kipuun oli verensokerilla, kokonaiskolesterolilla ja LDL-kolesterolilla. Verensokeri oli korkein tutkittavilla, joilla oli päivittäistä kroonista kipua. Kokonais- ja LDL-kolesteroli oli heillä matalin. Verenpaine- ja lipidilääkitys oli tavallisimmin käytössä tutkimuksen alussa henkilöillä, joilla oli kroonista päivittäistä kipua seurannassa.

Taulukko 2. Tupakoinnin, liikunnan, painoindeksin, metabolisen oireyhtymän, verenpaineen, veren rasva-arvojen ja verensokerin yhteys krooniseen kipuun tutkittavilla lähtötasanteissa vuonna 2005.

	0= Ei kipua (n=64)	1=Ei päivittäistä tai ei kroonista kipua (n=221)	2= Päivittäistä kroonista kipua (n=76)	p-arvo
Tupakoivia, n (%)	15 (23)	49 (22)	25 (33)	0,16
Vähäinen liikunta, n (%)	23,4 (15)	14,9 (33)	21,9 (16)	0,18
Painoindeksi, keskiarvo (SD)	27 (4,0)	28 (5,3)	28 (6,1)	0,27
Metabolinen oireyhtymä, n (%)	39,1 (25)	43,2 (95)	52,0 (39)	0,27
Kokonaiskolesteroli, mmol/l, ka (SD)	5,6 (1,2)	5,2 (1,2)	5,1 (1,1)	0,036
LDL-kolesteroli, mmol/l, ka (SD)	3,5 (1,0)	3,2 (1,0)	3,1 (0,9)	0,039
HDL-kolesteroli, mmol/l, ka (SD)	1,3 (0,5)	1,2 (0,4)	1,3 (0,4)	0,32
Triglyseridit, mmol/l, ka (SD)	1,4 (1,1)	1,4 (0,8)	1,4 (0,8)	0,77
Lipidilääkitys, n (%)	5 (7,8)	27 (12)	16 (21)	0,05 ¹
Paastoverensokeri, mmol/l, ka (SD)	5,5 (0,8)	5,4 (0,8)	5,9 (1,7)	0,002 ²
Diabeteslääkitys, n (%)	2 (3,1)	10 (4,5)	4 (5,3)	0,80
Systolinen verenpaine, mmHg, ka (SD)	142 (19,0)	139 (19,0)	141 (17,2)	0,38
Diastolinen verenpaine, mmHg, ka (SD)	83 (11,8)	84 (10,9)	83 (10,9)	0,74
Verenpainelääkitys, n (%)	11 (17)	45 (20)	24 (32)	0,07 ³

¹ Päivittäinen krooninen kipu verrattuna muihin, p=0,025

² Päivittäinen krooninen kipu verrattuna muihin, p<0,001

³Päivittäinen krooninen kipu verrattuna muihin, p=0,026

Taulukossa 3 on esitetty lähtötason kroonisen kivun yhteys riskitekijöihin viiden vuoden seurannan jälkeen eli samana ajankohtana, jolloin myös kipu oli selvitetty. Kroonisella kivulla näytti olevan yhteys vähäiseen liikuntaan. Diabeteslääkkeiden käyttö oli merkitsevästi tavallisempaa henkilöillä, joilla oli kroonista päivittäistä kipua kuin muilla tutkittavilla. Muuten tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä ei ollut.

Taulukko 3. *Tupakoinnin, liikunnan, painoindeksin, metabolisen oireyhtymän, verenpaineen, veren rasva-arvojen ja verensokerin yhteys lähtötason krooniseen kipuun tutkittavilla 5 vuoden seurannan jälkeen vuonna 2010.*

	0= Ei kipua (n=64)	1=Ei päivittäistä tai ei kroonista kipua (n=221)	2= Päivittäistä kroonista kipua (n=76)	p-arvo
Tupakoivia, n (%)	11 (17)	40 (18)	20 (26)	0,26
Vähäinen liikunta, n (%)	3,1 (2)	5,9 (13)	13,2 (10)	0,041
Painoindeksi, ka (SD)	27 (4,2)	28 (5,6)	29 (6,4)	0,16
Metabolinen oireyhtymä, n (%)	46,9 (30)	50,2 (111)	53,9 (41)	0,70
Kokonaiskolesteroli, mmol/l, ka (SD)	5,1 (1,1)	4,9 (0,9)	4,9 (0,9)	0,22
LDL, mmol/l, ka (SD)	2,9 (0,9)	2,8 (0,8)	2,7 (0,7)	0,22
HDL, mmol/l, ka (SD)	1,5 (0,6)	1,4 (0,4)	1,4 (0,4)	0,15
Triglyseridit, mmol/l, ka (SD)	1,3 (0,7)	1,3 (0,8)	1,4 (0,7)	0,55
Lipidilääkitys, n (%)	18 (28)	59 (27)	26 (34)	0,46
Paastoverensokeri, mmol/l (SD)	5,9 (1,0)	6,0 (1,6)	6,4 (2,4)	0,15
Diabeteslääkitys, n (%)	5 (7,8)	17 (7,7)	12 (16)	0,10 ¹
Systolinen verenpaine, mmHg, ka (SD)	148 (18)	145 (20)	148 (18)	0,45
Diastolinen verenpaine, mmHg, ka (SD)	84 (11)	85 (9,5)	84 (8,7)	0,52
Verenpainelääkitys, n (%)	20 (31)	74 (34)	32 (42)	0,32

¹ Päivittäinen krooninen kipu verrattuna muihin, p=0,021

6 POHDINTA

Tämän työn tavoitteena oli selvittää sydän- ja verisuonisairauksien ja niiden yleisimpien riskitekijöiden yhteyttä krooniseen kipuun. Tutkimuksen mukaan elintavoilla, veren rasva-arvoilla ja sokeriarvoilla on yhteyttä krooniseen kipuun.

Aikaisemmin on tiedetty, että ikä ja naissukupuoli liittyvät kroonisen kivun esiintymiseen [20,21,24]. Tämän tutkimuksen tulokset vahvistavat tätä tietoa. Tulosten mukaan päivittäistä kroonista kipua kokevien ikä oli viisi vuotta enemmän kuin muissa kipuluokissa. Lisäksi päivittäistä kroonista kipua kokevista yli puolet olivat naisia, kun taas kivuttomista miesten osuus oli noin kolme viidesosaa.

Aiemmin tutkimuksissa kroonisen kivun on todettu olevan yhteydessä alhaiseen sosioekonomiseen asemaan ja työttömyyteen [21,25,26,29,30]. Tässä tutkimuksessa erityisesti alhainen koulutustaso oli selvästi yhteydessä krooniseen kipuun. Kroonisesta päivittäisestä kivusta kärsineillä noin neljällä viidestä oli enintään ammatillinen koulutus.

Vähäinen liikunnan määrä oli yhteydessä krooniseen kipuun. Vuoden 2005 tulosten perusteella vähän liikkuvia oli vähiten kivuttomien ryhmässä, vaikka tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä ei ollutkaan. Sen sijaan vuonna 2010 samojen ryhmien välinen ero oli merkitsevä. Vähän liikkuvien osuus kroonista päivittäistä kipua kärsineillä oli yli nelinkertainen kivuttomien ryhmään verrattuna. Aiemmissa tutkimuksissa on todettu liikunnalla olevan positiivinen vaikutus krooniseen kipuun. Liikunta vähentää kivun intensiteettiä sekä parantaa toimintakykyä [71,72].

Tupakoivien määrän ja kivun välillä näytti olevan silmämääräisesti tarkastellen yhteys, vaikka se ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä. Kuitenkin tupakoivien osuus oli kivuliimpien ryhmässä suurin, mikä sopii hyvin yhteen aikaisemman tutkimustiedon kanssa [2].

Tupakoinnin lisäksi vastaavanlainen yhteys todettiin painoindeksin ja kroonisen kivun välillä, vaikka siinäkin ei ollut tilastollista merkitsevyyttä. Aiemmissa tutkimuksissa tilastollisesti merkitsevä yhteys on kuitenkin todettu [21,63]. Tässäkin Lapinlahti 2010 -tutkimuksessa kroonisesta kivusta kärsivien painoindeksi oli molempina tutkimusvuosina korkeampi kuin muiden ryhmien.

Myös metabolisen oireyhtymän on todettu olevan yhteydessä krooniseen kipuun [54,59]. Tässä tutkimuksessa metabolinen oireyhtymä oli tulosten mukaan yleisempää kroonisesta kivusta kärsivien ryhmässä, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää. Molempina vuosina yli puolella päivittäisestä kroonisesta kivusta kärsineistä oli metabolinen oireyhtymä. Kivuttomien ryhmässä vastaava osuus oli noin 10 % pienempi.

Kivuliaamassa ryhmässä triglyseridipitoisuudet olivat keskimääräisesti korkeampia kuin kivuttomilla, mutta ero ei ollut merkitsevää. Yllättäen kokonaiskolesteroli- ja LDL-tasot olivat merkitsevästi korkeammat kivuttomassa ryhmässä kuin kipukroonikoilla. Kuitenkin tutkimuksen alussa lipidilääkitystä käyttäneitä oli kivuliaimassa ryhmässä selvästi muita tavallisemmin. Siten edellä mainitun eron rasva-arvoissa todennäköisesti selittää lääkitys. Tämä löydös viittaa myös siihen, että hankalasta kivusta kärsineillä on aiemmin jo ollut korkeat kolesteroliarvot ja ehkä heidän kokonaisriskinsäkin on arvioitu muita suuremmaksi, minkä vuoksi heidän riskitekijöihinsä on alettu kiinnittää huomiota jo vuosia ennen tutkimusta.

Aiemmin matala HDL-taso on tutkimuksissa liitetty kroonisen kivun esiintymiseen sekä sen intensiteettiin [40,54]. Tässä tutkimuksessa todettiin vastaavanlainen, mutta tilastollisesti merkitsemätön löydös, joka voisi viitata matalan HDL-tason ja kroonisen kivun väliseen yhteyteen. Vuoden 2010 aineistossa HDL-arvot olivat hieman matalammat kivuliaimmilla kuin kivuttomilla.

Tutkimuksen tulokset sopivat aikaisempaan tutkimustietoon diabeteksen ja kroonisen kivun yhteydestä [56,57,58]. Tutkimuksessa todettiin yhteys diabeteksen esiintyvyyden ja kroonisen kivun kokemisen väliltä. Kroonista kipua kokevilla paastoverensokeri oli muita ryhmiä korkeammalla tasolla. Vastaavasti diabeteslääkkeiden käyttö oli vuonna 2010 kivuliaimmilla selvästi muita yleisempää.

Verenpainelääkitys oli tutkimuksen alkaessa kivuliaimmilla muita tavallisempaa. Kuitenkaan verenpainetasoissa ryhmien välillä ei todettu merkitsevää eroa, mikä voi selittyä kivusta kärsineiden tehokkaammalla verenpainetaudin hoidolla.

Tutkimuksessa oli ryhmien välillä trendinkaltaista eroa useampien muuttujien kohdalla, mutta tavallisimmin niissä ei kuitenkaan tilastollisesti merkitsevää eroa todettu. Tämä saattaa selittyä tutkimuksen suhteellisen pienellä koolla, jolloin tilastollinen voima ei ole riittävän iso. Osan todetuista eroista saattaa selittää tutkittavien ikä, joka oli kivuliaiden ryhmässä hieman suurempi kuin muilla.

Tutkimusaineisto edustaa pientä, 361 henkilön otantaa Itä-Suomalaisesta väestöstä. Lapinlahden kunnassa sosiodemografinen ja terveydellinen tilanne ei edusta kattavasti koko Suomen tai muun maailman väestöä. Pienellä paikkakunnalla koulutustaso on alhaisempaa kuin isommilla paikkakunnilla ja kaupungeissa. Lisäksi sosiaaliset ja taloudelliset ongelmat ovat yleisempiä. Voidaan olettaa, että tutkittavien sairastavuus on suurempaa ja riskitekijätasot korkeammat kuin maamme väestössä keskimäärin. Kuitenkin riskitekijöiden ja kroonisen kivun yhteydestä saatuja tuloksia voidaan yleistää myös muuhun väestöön, koska riskitekijät ovat samoja. Naisten ja miesten määrä otannasta oli kutakuinkin sama, joten tuloksia voidaan yleistää molempiin sukupuoliin. Tulokset sopivat hyvin yhteen aikaisemman tutkimustiedon kanssa. Riskitekijöiden tehokas hoito vaikuttaa myös tuloksiin ja niiden tulkitaan. Esimerkiksi hyperkolesterolemia, diabetes ja verenpainetauti ovat tehokkaasti hoidettavissa elämäntapamuutoksin ja lääkehoidoin.

Kivun kokeminen ja elintapojen selvittäminen perustuivat tutkittavien omaan raportointiin, johon liittyy aina epävarmuutta [73]. Kuitenkaan niitä on vaikeaa muutenkaan selvittää ja kivun selvittämisessä tutkittavan omaa arviota parempaa mittaustapaa ei ole. Kysely toteutettiin käyttäen strukturoituja ja testattuja kysymyksiä.

Riskitekijöiden yhteyttä krooniseen kipuun tulisi jatkossa selvittää isompaan otantaan perustuvalla prospektiivisellä tutkimuksella. Siten tulevaisuudessa voitaisiin selvittää, onko eri riskitekijöiden kasaantumisella vaikutusta kroonisen kivun kehittymisen riskille ja vaikuttaako eri riskitekijöiden kasautuminen kivun intensiteettiin.

Sekä krooninen kipu että sydän- ja verisuonisairaudet ja niiden riskitekijät ovat maailmanlaajuisia kansanterveydellisiä ongelmia. Tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia näiden kahden terveysongelman yhteyttä ja tarjota uutta tutkimustietoa aiheesta. Tutkimuksen johtopäätöksenä voidaan todeta, että sepelvaltimotaudin riskitekijöillä on yhteyttä krooniseen kipuun. Tämä tutkimus vahvistaa aiempaa tätä yhteyttä koskevaa tutkimustietoa. Sydän- ja

verisuonitautien ja niiden riskitekijöiden tehokas ennaltaehkäisy ja hoitaminen tulisi olla osa kroonisen kivun ehkäisyä tai olla jopa osa sen kokonaisvaltaista hoitoa.

7 LÄHTEET

1. Vos T, Allen C, Arora M. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390:1211–1259.
2. Orhurhu VJ, Pittelkow TP, Hooten WM. Prevalence of smoking in adults with chronic pain. *Tob Induc Dis*. 2015; 13:17.
3. Weingarten TN, Moeschler SM, Ptaszynski AE, ym. An assessment of the association between smoking status, pain intensity, and functional interference in patients with chronic pain. *Pain Physician*. 2008; 11:643–653.
4. Kipu (online). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Anestesiologi yhdistyksen ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 14.10.2019). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
5. Kivun biologinen merkitys. Kirjassa Kalso E, Haanpää M, Vainio A (toim.). Kipu. Kustannus Oy Duodecim. Keuruu 2009: 104-9.
6. Dominick CH, Blyth FM, Nicholas MK. Unpacking the burden: understanding the relationships between chronic pain and comorbidity in the general population. *Pain* 2012; 153:293-304.
7. Bushnell C, Čeko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2013; 14 (7): 502–511.
8. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, ym. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain* 2006, 287-333
9. Reid KJ, Harker J, Bala MM, ym. Epidemiology of chronic non-cancer pain in Europe: narrative review of prevalence, pain treatments and pain impact. *Curr Med Res Opin*. 2011 Feb;27(2):449-62. Epub 2011 Jan 3

10. Harker J, Reid KJ, Bekkering GE, ym. Epidemiology of chronic pain in Denmark and Sweden. *Pain Res Treat.* 2012;2012:371248. Epub 2012 May 23.
11. Bekkering GE, Bala MM, Reid K, ym. Epidemiology of chronic pain and its treatment in The Netherlands. *Neth J Med.* 2011 Mar;69(3):141-53.
12. Wolff R, Clar C, Lerch C, ym. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Germany. *Schmerz.* 2011;25(1):26–44.
13. Mäntyselkä P, Turunen JH, Ahonen RS, ym. Chronic pain and poor self-rated health. *JAMA.* 2003 Nov 12;290(18):2435-42.
14. Fayaz A, Croft P, Langford RM ym. Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies. *BMJ Open.* 2016; 6(6): e010364.
15. Jank R, Gallee A, Boeckle M, Fiegl S, ym. Chronic pain and sleep disorders in primary care. *Pain Res Treat.* 2017;2017:9081802.
16. de Heer E, Ten Have M, van Marwijk HWJ. Pain as a risk factor for common mental disorders. Results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2: a longitudinal population-based study. *Pain.* 2018;159:712–718.
17. Saastamoinen P, Laaksonen M, Kääriä SM, ym. Pain and disability retirement: A prospective cohort study. *Pain.* 153(3):526–531, March 2012.
18. Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R ym. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain* 2001; 89 (2-3) :175-80.
19. Smith BH, Macfarlane GJ, Torrance N. Epidemiology of chronic pain, from the laboratory to the bus stop: time to add understanding of biological mechanisms to the study of risk factors in population-based research? *Pain* 2007; 127:5-10.

20. Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth* 2013; 111:13-8.
21. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019 Aug; 123(2): e273–e283. Published online 2019 May 10. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.023
22. Wiesenfeld-Hallin Z. Sex differences in pain perception. *Gend Med*. 2005 Sep;2(3):137-45.
23. El-Shormilisy N, MPhil BC, Strong J. Associations among gender, coping patterns and functioning for individuals with chronic pain: A systematic review. *Pain Res Manag*. 2015 Jan-Feb; 20(1): 48–55.
24. Parsons S, Breen A, Foster NE. Prevalence and comparative troublesomeness by age of musculoskeletal pain in different body locations. *Fam Pract*. 2007 Sep;24(4):308-16. Epub 2007 Jun 29.
25. Janevic MR, McLaughlin SJ, Heapy AA. Racial and Socioeconomic Disparities in Disabling Chronic Pain: Findings from the Health and Retirement Study. *J Pain*. 2017 Dec; 18(12): 1459–1467.
26. Poleshuck EL, Green CR. Socioeconomic Disadvantage and Pain. *Pain*. 2008 Jun; 136(3): 235–238.
27. Brekke M, Hjortdahl P, Kvien TK. Severity of musculoskeletal pain: relations to socioeconomic inequality. *Soc Sci Med*. 2002 Jan;54(2):221-8.
28. Eachus J, Chan P, Pearson M, ym. An additional dimension to health inequalities: disease severity and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health*. 1999 Oct; 53(10): 603–611.

29. Shaw W, Linton S, Pransky G. Reducing sickness absence from work due to low back pain: how well do intervention strategies match modifiable risk factors? *J Occup Rehabil.* 2006; 16:591–605.
30. Teasell R, Bombardier C. Employment-related factors in chronic pain and chronic pain disability. *Clin J Pain.* 2001;17: S39–S45.
31. Kerkhof EVD, Mann EG, Torrance N, ym. An epidemiological study of neuropathic pain symptoms in Canadian adults. *Pain Res Manag.* 2016
32. Shipton EE, Shipton EA. Vitamin D deficiency and pain: clinical evidence of low levels of vitamin D and supplementation in chronic pain states. *Pain Ther.* 2015; 4:67–87.
33. Shipton EA, Shipton EE. Vitamin D and pain: vitamin D and its role in the aetiology and maintenance of chronic pain states and associated comorbidities. *Pain Res Treat.* 2015; 2015:1–12.
34. Macfarlane G, Beasley M, Smith B, ym. Can large surveys conducted on highly selected populations provide valid information on the epidemiology of common health conditions? An analysis of UK Biobank data on musculoskeletal pain. *Br J Pain.* 2015; 9:203–212.
35. Ray L, Lipton RB, Zimmerman ME, ym. Mechanisms of association between obesity and chronic pain in the elderly. *Pain* 2011; 152:53-9.
36. Rechartd M, Shiri R, Karppinen J, ym. Lifestyle and metabolic factors in relation to shoulder pain and rotator cuff tendinitis: a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord* 2010; 11:165.
37. Viikari-Juntura E, Shiri R, Solovieva S, ym. Risk factors of atherosclerosis and shoulder pain--is there an association? A systematic review. *Eur J Pain* 2008; 12:412-26.

38. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, ym. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *Am J Med* 2010; 123: 87.e7-35.
39. Kirsch Miheletti J, Blafoss R, Sundstrup E, ym. Association between lifestyle and musculoskeletal pain: cross-sectional study among 10,000 adults from the general working population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Dec 17;20(1):609.
40. Rechartd M, Shiri R, Lindholm H, ym. Associations of metabolic factors and adipokines with pain in incipient upper extremity soft tissue disorders: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013;3: e003036. doi:10.1136/bmjopen-2013-003036
41. Angarita-Fonseca A, Trask C, Shah T, ym. Stable prevalence of chronic back disorders across gender, age, residence, and physical activity in Canadian adults from 2007 to 2014. *BMC Public Health*. 2019 Aug 15;19(1):1121.
42. Zorina-Lichtenwalter K, Meloto C, Khoury S, ym. Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience*. 2016;338:36–62.
43. Norbury TA, MacGregor AJ, Urwin J, ym. Heritability of responses to painful stimuli in women: a classical twin study. *Brain*. 2007;130:3041–3049
44. Nielsen CS, Stubhaug A, Price DD, ym. Individual differences in pain sensitivity: genetic and environmental contributions. *Pain*. 2008;136:21–29.
45. Hocking LJ, Morris AD, Dominiczak AF, ym. Heritability of chronic pain in 2195 extended families. *Eur J Pain*. 2012;16:1053–1063.
46. Grøholt EK, Stigum H, Nordhagen R, ym. Recurrent pain in children, socio-economic factors and accumulation in families. *Eur J Epidemiol*. 2003;18:965–975.
47. Sydän- ja verisuonisairauksien muuttuva kirjo. Lehto S., Miettinen H. Sydän ja verisuonisairauksien epidemiologia. *Kardiologia*. Duodecim. 1.10.2008

48. Sydän ja verisuonitautien yleisyys. THL 2014 (Päivitetty: 26.9.2014). <https://www.thl.fi/fi/web/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit/sydan-ja-verisuonitautien-yleisyys>
49. Sepelvaltimotautikohtaus: epästabiili angina pectoris ja sydäninfarkti ilman ST-nousuja (online). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (viitattu 18.07.2017). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
50. Sydäninfarktin diagnostiikka (online). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (viitattu 18.07.2017). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
51. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät ja ehkäisy. THL 2014 (Päivitetty 29.9.2014). <https://www.thl.fi/fi/web/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit/sydan-ja-verisuonitautien-riskitekijat-ja-ehkaisy>
52. Stabiili sepelvaltimotauti (online). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Kardiologisen Seuran asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2015 (viitattu 17.07.2017). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi
53. Metabolinen oireyhtymä. Syväne M. Lääkärin käsikirja. Duodecim 18.7. 2018.
54. Goodson N, Smith B, Hocking L ym. Cardiovascular risk factors associated with the metabolic syndrome are more prevalent in people reporting chronic pain: Results from a cross-sectional general population study. *Pain* 2013; 154: 1595–1602.
55. Fernandez M, Ordoñana JR, Hartvigsen J, ym. Is Chronic Low Back Pain Associated with the Prevalence of Coronary Heart Disease when Genetic Susceptibility Is Considered? A Co-Twin Control Study of Spanish Twins. *PLoS One*. 2016 May 12;11(5).

56. Molsted S, Tribler J, Snorgaard O. Musculoskeletal pain in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practise* 2012; 96:135-140.
57. Herbert MS, Varley AL, Andreae SJ, ym. Association of pain with HbA1c in a predominantly black population of community-dwelling adults with diabetes: a cross-sectional analysis. *Diabet Med.* 2013; 30: 1466–1471.
58. Fava A, Pirritano D, Concoli D, ym. Chronic migraine in women is associated with insulin resistance: a cross-sectional study. *European Journal of Neurology* 2014; 21;267–272.
59. Ha JY. Evaluation of Metabolic Syndrome in Patients with Chronic Low Back Pain: Using the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Chonnam Medical Journal* 2011; 47:160-164.
60. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* doi: 10.1210/jc.2014-1043, jcem.endojournals.org.
61. Yoshimura N, Muraki S, Oka H ym. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2012; 20;1217-1226.
62. Weiss, E. Knee osteoarthritis, body mass index and pain: data from the Osteoarthritis Initiative. *Rheumatology Advance Access* 2014: 258-262.
63. Hitt HC, McMillen RC, Thornton-Neaves T, ym. Comorbidity of obesity and pain in a general population: results from the Southern Pain Prevalence Study. *Pain.* 2007;430–6.
64. Heuch I, Hagen K, Heuch I, ym. The Impact of Body Mass Index on the Prevalence of Low Back Pain: The HUNT Study, *Spine* 2010 ;35;7;764-768.

65. Kearns K, Dee A, Fitzgerald AP, ym. Chronic disease burden associated with overweight and obesity in Ireland: the effects of a small BMI reduction at population level. *BMC Public Health* 2014; 14:143 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/14/143>.
66. 19DePalma MJ, Ketchum JM, Saullo TR. Multivariable Analyses of the Relationships Between Age, Gender, and Body Mass Index and the Source of Chronic Low Back Pain. *Pain Medicine* 2012; 13:498–506.
67. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas, ym. The Association Between Obesity and Low Back Pain: A Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology* 2010; 171: 135-154.
68. Kääriä S, Laaksonen M, Rahkonen O, ym. Risk factors of chronic neck pain: A prospective study among middle-aged employees. *European Journal of Pain* 2012; 16:911–920
69. Seaman DR. Body mass index and musculoskeletal pain: is there a connection? *Chiropractic & Manual Therapies* 2013, 21:15.
70. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* **285** : 2486 – 2497,2001.
71. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, ym. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1
72. Marley J, Tully MA, Porter-Armstrong A. The effectiveness of interventions aimed at increasing physical activity in adults with persistent musculoskeletal pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017; 18:482.

73. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, ym. Assessment of Pain. *British Journal of Anesthesia* 2008; 101 (1) : 17-24.