

**ERI MAKRORAVINTOAINEIDEN YHTEYDET KARDIOMETABOLISIIN
RISKITEKIJÖIHIN PLASMAN LIPIDI- JA SOKERIPROFIILISSA FITFATTWIN-
AINEISTON POHJALTA TARKASTELTUNA**

Mika Marjala

Liikuntalääketieteen pro gradu– tutkielma

Liikuntatieteellinen tiedekunta

Jyväskylän yliopisto

Kevät 2019

TIIVISTELMÄ

Marjala, M. 2019. Eri makroravintoaineiden yhteydet kardiometabolisiin riskitekijöihin plasman lipidi- ja sokeriprofiilissa FITFATTWIN-aineiston pohjalta tarkasteltuna. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto, liikuntalääketieteen pro gradu-tutkielma, 49 sivua.

Tämän tutkielman tavoitteena on tarkastella miten makroravintoaineet ovat yhteydessä kardiometabolisiin riskitekijöihin fyysisen aktiivisuuden suhteen diskordanteilta kaksospareilla. Aineistona käytetään Jyväskylän yliopiston toteuttamaa FITFATTWIN-tutkimusta, jonka osallistujat on valittu väestöpohjaisesta FinnTwin16-kaksoskohorttitutkimuksesta. FITFATTWIN-kaksosaineisto koostuu 23 liikunnallisesti aktiivisemmasta ja 23 liikunnallisesti inaktiivisemmasta kaksosparin jäsenestä muodostaen aineiston kooksi yhteensä 46 yksilöä. Saatujen tulosten analysoitiin käytetään IBM SPSS Statistics 24-ohjelmaa.

Verrattaessa tutkittavien liikuntaharrastuksen volyyymia usean muuttujan regressionanalyysillä MET-tunti-indeksin avulla tulosten vakioimiseksi liikunnan suhteen tai käytettäessä parittaisten otosten t-testiä ei löydetty tilastollisesti merkitseviä tuloksia. Wilcoxon merkittyjen sijalukujen testin mukaan kaksosparin liikunnallisesti aktiivisempi yksilö eroaa tilastollisesti merkitsevästi liikunnan suhteen liikunnallisesti inaktiivisemmasta yksilöstä, ($p < 0,001$). Muita tilastollisesti merkitseviä tuloksia ei löydetty parien välisissä vertailuissa. Tarkasteltaessa aineistoa yhtenä kokonaisuutena voidaan raportoida seuraavia tuloksia: hiilihydraatin ($p = 0,004$) ja sakkaroosin ($p = 0,022$) tilastollisesti merkitsevä käänteinen yhteys LDL/HDL-suhteen kanssa, hiilihydraattien ja triglyseridien välinen tilastollisesti merkitsevä käänteinen yhteys ($p = 0,024$), sekä rasvan ($p = 0,037$) että hiilihydraattien ($p = 0,020$) käänteinen yhteys LDL-kolesterolin kanssa.

Tutkielman päätulos liikunnan osalta vaikuttaa yhdenmukaiselta aikaisemman tutkimustiedon kanssa. Puolestaan muut päätulokset vaikuttavat ristiritaiselta suhteutettuna aiempaan tutkimustietoon. Kuitenkin on huomioitava, ettei liikunta-diskordanttien kaksosten aineisto ole optimaalinen tämän tutkielman tutkimuskysymyksen perehtymisen kannalta, eikä tässä tutkielmassa ole näin ollen voitu hyödyntää käytettyä kaksosasetelmaa. Nämä seikat yhdessä tutkimushenkilöiden vähäisen lukumäärän kanssa heikentävät tulosten yleistettävyyttä koko väestöä koskeviksi ja ovat tämän tutkielman heikkouksia.

Tutkittaessa kardiometabolisia riskitekijöitä on oleellista erottaa plasman tyydyttyneiden rasvahappojen (SAFA) muodostumisen kaksi eri reittiä: eksogeeninen (ravinnon mukana tuleva) ja endogeeninen (kehon oma tuotanto). Nautittaessa hiilihydraatteja yli kehon normaalin hapettamiskapasiteetin keho syntetisoi ylimääräisistä hiilihydraateista rasvahappoja varastoiden ne triglyserideinä. Tästä ilmiöstä käytetään nimitystä de novo lipogeneesi ja se voidaan mitata plasmasta palmitoelihapon C16:1n-7 lisääntyvänä pitoisuutena. Tutkimukset ovat osoittaneet eksogeenisen SAFA:n lisääntyessä plasman SAFA:n määrän vähentyvän. Puolestaan hiilihydraattien eksogeenisen saannin lisääntyessä on huomattu endogeenisen SAFA:n määrän lisääntyvän plasmassa.

Isokalorinen ruokavalio (vähärasvainen ja korkeahiilihydraattinen) mahdollistaa plasman triglyseridipitoisuuden nousun. Tällöin keho varastoi muodostuneet triglyseridit ensin isoiksi VLDL-partikkeleiksi metaboloiden ne lopulta pieniksi ja tiiviiksi LDL-partikkeleiksi. Tällöin yli normaalin hapettamiskapasiteetin nautitut hiilihydraatit lisäävät pienten ja tiiviiden LDL-kolesterolipartikkeleiden pitoisuutta plasmassa vähentäen samalla HDL-kolesterolin määrää. Tällä on vaikutuksensa LDL/HDL-suhteeseen. Verrattuna hiilihydraateihin sakkaroosin kohdalla ilmiö toistuu samanlaisena, mutta voimakkaampana. Pienien ja tiiviiden LDL-partikkeleiden on osoitettu vähentyvän rajoitettaessa eksogeenisen hiilihydraatin saantia riippumatta eksogeenisestä SAFA:n saannista. Puolestaan eksogeeninen SAFA lisää plasmassa läpimitaltaan isojen LDL-partikkeleiden pitoisuutta, joilla ei ole havaittu yhtä voimakasta yhteyttä sydän- ja verisuonitautteihin. Tällöin SAFA:n aikaansaama LDL-kolesterolipitoisuuden nousu ei välttämättä merkitse sydän- ja verisuonitautiriskin lisääntymistä.

Asiasanat: LDL-kolesteroli, HDL-kolesteroli, LDL/HDL-suhde, triglyseridit, proteiini, rasva, hiilihydraatti, sakkaroosi, eksogeeninen, endogeeninen, fyysinen aktiivisuus

ABSTRACT

Marjala, M. 2019. Associations between different macronutrients and cardiometabolic risk factors in lipid and sugar profile of plasma based on observations of FITFATTWIN-material. Faculty of Sport and Health Sciences, University of Jyväskylä, Sports and Exercise Medicine Master's thesis, 49 pp.

The purpose of this study is to analyse how macronutrients are associated with cardiometabolic risk factors in physical activity discordant twin pairs. Material is based on FITFATTWIN-study, which is implemented by University of Jyväskylä, FITFATTWIN-study participants are selected from FinnTwin16 cohort study. The research data consists of 23 more physically active and 23 more inactive twin pairs, making it all together 46 individuals. The statistical analysis has been carried out with IBM SPSS 24-software.

Comparing means of more physically active and more inactive twin pairs by using Student's paired t-test or doing multiple variable regression analysis for exercise standardization with the help of MET-hours index statistically significant results were not found. Instead according to Wilcoxon Signed Rank test there is a significant difference in physical activity between more physically active and more inactive twin pair individuals ($p < 0,001$). In addition there is no other significant results regarding intrapair comparisons. When it comes to univariate analyses following results can be reported: statistically significant inverse association between LDL/HDL ratio and carbohydrates ($p = 0,004$) and sucrose ($p = 0,022$), statistically significant inverse association between triglycerides and carbohydrates ($p = 0,024$), inverse association between LDL cholesterol and fat ($p = 0,037$) and carbohydrates ($p = 0,020$).

Main conclusion of the thesis concerning exercise seems to be consistent with the previous research. On the other hand other main findings appear to be inconsistent with the previous research. However, it should be noted that the material of twin discordant twin pairs is not optimal for familiarization with the research question, and thus the used twin arrangement could not be utilized in the thesis. These factors together with the small number of study participants, reduce the generalizability of the results to general population and are weaknesses of this thesis.

When studying cardiometabolic risk factors, it is essential to notice difference between two possible ways of accumulation of saturated fatty acids (SAFA) in plasma: exogenous (it comes with nutrition) and endogenous (body's own production). When carbohydrates are digested over the natural oxidation capacity the body is using excess carbohydrates for fatty acid production and storing fatty acids as triglycerides. This phenomenon is called de novo lipogenesis and can be measured as increased palmitic acid C16:1n-7 concentrations in plasma. Research has been shown that when exogenous SAFA increases SAFA concentrations in plasma decreases. In turn when the amount of exogenous carbohydrates increases the endogenous SAFA increases as well.

Isocaloric diet (low fat and high carbohydrate) can create an increase in triglyceride concentrations in plasma. First these triglycerides are being stored in form of bigger VLDL particles, thereafter body is metabolising them into small and dense LDL particles. Therefore excess carbohydrates (over the natural oxidation capacity) are increasing small and dense LDL cholesterol concentrations in plasma and decreasing HDL cholesterol concentrations. This impacts LDL/HDL ratio. Compared to carbohydrates sucrose has a similar effect, but with stronger impact. It has been shown that small and dense LDL particle concentrations can be decreased when exogenous carbohydrates intake is restricted regardless of exogenous SAFA intake. In turn exogenous SAFA increases concentrations of large, buoyant LDL particles, which have not been shown to have a strong connection to cardiovascular diseases. Therefore, an increase in LDL cholesterol level by SAFA does not necessarily mean an increased risk in cardiovascular disease.

Key words: LDL cholesterol, HDL cholesterol, LDL/HDL ratio, triglycerides, protein, fat, carbohydrates, sucrose, endogenous, exogenous, physical activity

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

ABSTRACT

1. JOHDANTO	1
2. TYYDYTTYNEIDEN RASVAHAPPOJEN JAOTTELU JA OMINAISUUDET	2
2.1 TYYDYTTYNEIDEN RASVAHAPPOJEN VAIKUTUS LIPOPROTEIINEIHIN	5
3. VÄHÄRASVAISEN JA VÄHÄHIILIHIDRAATTISEN RUOKAVALION VERTAILUA.....	6
3.1 KETOOSIN JA KETOASIDOOSIN ERO	8
4. KARDIOMETABOLISET RISKITEKIJÄT JA SEERUMIN KOLESTEROLI	9
5. KARDIOMETABOLISTEN RISKITEKIJÖIDEN LÄÄKEHOIDOSTA	11
6. TYYDYTTYNYT RASVA KARDIOMETABOLISENA RISKITEKIJÄNÄ	13
7. TUTKIMUSKYSYMYS	17
8. MENETELMÄT	17
8.1 TUTKIMUSAINEISTO	17
8.2 TUTKIMUSAINEISTOSTA MITATUT MUUTTUAJAT	18
8.3 TUTKIMUKSESSA KÄYTETYT TILASTOLLISET MENETELMÄT	18
9. TULOKSET	19
9.1 TUTKITTAVIEN TAUSTATIEDOT	19
9.2 TUTKIELMAN PÄÄTULOKSET	20
10. POHDINTA	26
10.1 TULOSTEN TARKASTELU SUHTEESSA AIKAISEMPAAN TUTKIMUSTIETOOON	28
10.2 TUTKIELMAN VAHVUUDET JA HEIKKOUEDET	32
11. JOHTOPÄÄTÖKSET	34
LÄHTEET	35

1 JOHDANTO

Tyydyttyneitä rasvahappoja (saturated fatty acids, SAFA) pidetään kardiometabolisena riskitekijänä (Lewington ym. 2007) ja suurimpana määrittelevänä tekijänä veren kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuuksien lisääntymiseen (Mensink ym. 2003). Elimistön tulehdustilassa verisuoniston endoteeliin kertyvä SAFA ja kolesteroli on siis tutkittu tosiasia. Kuitenkin on oleellista erottaa SAFA:n ja kolesterolin muodostumisen kaksi eri reittiä: eksogeeninen (ravinnon mukana tuleva) ja endogeeninen (kehon oma tuotanto).

Meitä on kehoitettu välttämään kolesterolia ravinnosta, sillä sen on uskottu lisäävän ateroskleroottista tulehdusta elimistössä. Meta-analyysit osoittavat eksogeenisen kolesterolin nostavan sekä LDL-, että HDL-kolesterolipitoisuuksia muuttamatta LDL/HDL-kolesterolin suhdetta: kardiometabolinen riski ei lisäänty (Richard ym. 2016; Berger ym. 2015). Samoin meitä on kehoitettu välttämään maitorasvoja käyttämällä vähärasvaista tai rasvatonta maitoa, vaikka naudan maidon lyhyt- ja keskipitkäketjuiset tyydyttyneet rasvahapot (C4:0-C10:0) ovat aterogeenisiltä ominaisuuksiltaan neutraaleja; kun taas hapanmaitotuotteilla, kuten juustolla ja jogurtilla, voi olla positiivinen tai neutraali vaikutus (Lordan ym. 2018). Meta-analyysit kyseenalaistavat eksogeenisen SAFA:n yhteyden kardiometabolisiin riskitekijöihin (Hamley 2017; Harcombe ym. 2016). Silti SAFA:n on mahdollista kertyä verisuoniston endoteeliin. Selityksenä saattaa olla kehon oma, endogeeninen tuotanto. Keho valmistaa de novo lipogeneesin avulla ylimääräisistä hiilihydraateista triglyseridejä ja palmitoelihappoa C16:1n-7. Näin ollen eksogeeniset hiilihydraatit näyttäisivät muodostuvan tärkeämmäksi plasman SAFA:n määritteleväksi tekijäksi kuin eksogeeninen SAFA (Forsythe ym. 2010; Hodson ym. 2008).

Tässä tutkielmassa tarkastellaan makroravintoaineiden kardiometabolisia riskitekijöitä Jyväskylän yliopiston toteuttaman FITFATTWIN-tutkimuksen kaksospariaineiston (n=23) avulla. Aineisto muodostaa osan väestöpohjaisesta kohorttitutkimuksesta FinnTwin16. Tutkielma etenee niin, että ensin selvitetään SAFA:n heterogeeniset ominaisuudet ja vaikutukset lipoproteiineihin. Seuraavaksi tarkastellaan suositusten mukaisen vähärasvaisen ja vähähiilihydraattisen ruokavalioiden eroja korostaen ketoosin ja ketoasidoosin käsitteiden erottamisen tärkeyttä. Tämän jälkeen siirrytään tarkastelemaan ensin kolesterolin muodostamaa kardiometabolista riskiä, toiseksi kardiometabolisten riskitekijöiden ehkäisemistä lääkehoidolla, ja kolmanneksi SAFA:n muodostamaa kardiometabolista riskitekijää. Lopuksi esitellään tulokset ja pohditaan saatuja tuloksia edellä esitetyn tutkimustiedon valossa tarkastellen kardiometabolisen riskitekijän muodostumista endogeenisesti ja eksogeenisesti. Kiitän Jyväskylän yliopiston liikuntalääketieteen professori Urho Kujalaa aineiston käyttöoikeudesta.

2 TYYDYTTYNEIDEN RASVAHAPPOJEN JAOTTELU JA NIIDEN OMINAISUUDET

Rasvahapot ovat hiiliveyketjuja liittyneinä karboksyyliterminaaliryhmään: $\text{CH}_3\text{-CH}_2(\text{n})\text{-COOH}$ (Adeva-Andany ym. 2018). Rasvahapot luokitellaan rasvahappoketjujen pituuden ja niissä esiintyvien kaksoissidosten lukumäärän mukaan. Tyydyttyneillä rasvahapoilla (SAFA) ei ole lainkaan kaksoissidoksia, jolloin niiden hiilivetyketjut muodostuvat suoriksi linjoiksi. Tämä ominaisuus mahdollistaa niiden pakkautumisen erittäin tiiviisti vierekkäin tehden SAFA:sta kiinteitä huoneen lämmössä. SAFA:t voidaan luokitella lyhyt-, keskipitkä-, pitkä- ja erittäin pitkäketjuisiin rasvahappoihin. Nämä ihmisen fysiologialle tärkeät rasvahapot ovat esitelty taulukossa 1.

TAULUKKO 1. Ihmiselle tärkeitä tyydyttyneitä rasvahappoja (Adeva-Andany ym. 2018)

# Hiiliatomit	Yleinen nimi (eng.)	Suomennos	Lipidien numerot
Lyhytketjuiset rasvahapot (< 6 hiiliatomia)			
2	Acetic acid	Etikkahappo	C2:0
4	Butyric acid	Voihappo	C4:0
6	Caproic/Capronic acid	Kapronihappo	C6:0
Keskipitkäketjuiset rasvahapot (8-12 hiiliatomia)			
8	Caprylic acid	Kapryylihappo	C8:0
10	Capric/Caprinic acid	Kapriinihappo	C10:0
12	Lauric acid	Lauriinihappo	C12:0
Pitkäketjuiset rasvahapot (14-20 hiiliatomia)			
14	Myristic acid	Myristiinihappo	C14:0
16	Palmitic acid	Palmitiinihappo	C16:0
18	Stearic acid	Steariinihappo	C18:0
20	Arachidic acid	Arakidihappo	C20:0
Erittäin pitkäketjuiset rasvahapot (> 20 hiiliatomia)			
22	Behenic acid	Beheeni-happo	C22:0
24	Lignoceric acid	Lignoseriinihappo	C24:0
26	Cerotate	Keroottihappo	C26:0

Rasvahapot hapetetaan elimistössä niiden hiilivetyketjun pituuden mukaan: lyhyt- ja keskipitkäketjuiset rasvahapot imeytyvät mahalaukun ja suoliston seinämästä porttilaskimoon, joka vie maksaan (Bjåle ym. 2007). Maksa hapettaa lyhyt- ja keskipitkäketjuiset rasvahapot siirtämättä niitä kylomikroneihin kuljetusta varten, ja täten niillä ei ole kolesterolia nostavaa vaikutusta verenkierrossa (Mu & Høy 2004). Esimerkiksi naudan maidon rasva sisältää suurelta osin lyhyt- ja keskipitkäketjuisia tyydyttyneitä rasvahappoja C4:0-C10:0 (Jensen 2002).

Pitkäketjuiset rasvahapot yhdistyvät kylomikroneihin triglyserideneinä ja siirtyvät verenkiertoon ohutsuolen imusuonten kautta (Marten ym. 2006). Tämä mahdollistaa lipidien siirtymisen suureen verenkiertoon kulkematta maksan kautta (Bjåle ym. 2007). Pitkäketjuiset tyydyttyneet rasvahapot

nostavat seriumin kolesterolipitoisuutta, kuten palmitiinihappo C16:0 ja myristiinihappo C14:0 (Mattson & Grundy 1985). Puolestaan steariinihappo C18:0 ei nosta serumien kolesterolipitoisuutta (Bonanome & Grundy 1988). 25-30% lauriinihaposta C12:0 imeytyy porttilaskimon kautta ja 70-75% imeytyy kylomikronien kautta verenkiertoon. Täten lauriinihappo nostaa seriumin kolesterolipitoisuutta, muttei yhtä paljon kuin myristiinihappo C14:0 verrattuna vielä enemmän LDL-kolesterolia nostavaan C16:0 palmitiinihappoon (Denke & Grundy 1992).

Khawin ym. (2018) mukaan kookosöljy koostuu 94% tyydyttyneistä rasvahapoista, joista on lauriinihappoa C12:0 (48%), myristiinihappoa C14:0 (19%) ja palmitiinihappoa C16:0 (9%). Voi taas koostuu 66% tyydyttyneestä rasvahapoista, joista on palmitiinihappoa C16:0 (28%), steariinihappoa C18:0 (12%) ja myristiinihappoa C14:0 (11%). Khawin ym. (2018) tekemän satunnaistetun tutkimuksen mukaan terveillä miehillä ja naisilla voi nosti enemmän LDL-kolesteolipitoisuutta kuin kookosöljy (+0.42, 95% CI 0.19-0.65 mmol/L, $P < 0.0001$) tai kuin oliiviöljy (+0.38, 95% CI 0.16-0.60 mmol/L, $P < 0.0001$). Tutkimus ei havainnut eroavaisuuksia LDL-kolesterolin suhteen verrattaessa kookosöljyä oliiviöljyyn (-0.04, 95% CI välillä -0.27 ja 0.19 mmol/L, $P = 0.74$). Kookosöljy nosti merkittävästi HDL-kolesterolin suhdetta verrattuna voihin (+0.18 95% CI 0.06-0.30 mmol/L) sekä verrattuna oliiviöljyyn (+0.16 95% CI 0.03-0.28 mmol/L). Voi lisäsi merkittävästi kokonaiskolesteroli/HDL-kolesterolin suhdetta ja EI-HDL-kolesterolin suhdetta verrattuna kookosöljyyn. Kookosöljyn vaikutus ei puolestaan merkittävästi eronnut oliiviöljyn vaikutuksesta kokonaiskolesteroli/HDLkolesterolin suhteessa, eikä EI-HDL-kolesterolin suhteen. Tämä kertoo kookosöljyn olevan LDL-kolesterolin suhteen paremmin verrattavissa oliiviöljyyn, kuin voi.

Voin kulutusta ja kokonaiskuolleisuuden yhteyttä tutkittiin meta-analysissä yhdistäen yhdeksän maakohtaisen kohorttitutkimuksen tiedot (Pimpin ym. 2016). Tutkimuksen mukaan päivittäinen annos voita (14g) oli yhteydessä 1% korkeampaan kuolemanriskiin (RR=1.0134 95% CI 1.0003-1.0266, $P = 0.045$). Pimpin ym. (2016) eivät löytäneet merkittävää yhteyttä voin kulutuksen ja sydän- ja verisuonitautien välillä (RR=1.00 95% 0.98-1.02, $P = 0.704$). Samoin tutkijat eivät löytäneet merkittävää yhteyttä aivohalvauksen ja voin kulutuksen (RR=1.01 95% CI 0.98-1.03, $P = 0.737$) eikä kaikkien sydän- ja verisuonitautien ja voin kulutuksen välillä (RR=0.99 95% CI 0.96-1.02, $P = 0.498$). Puolestaan voin kulutuksen ja tyypin 2 diabeteksen puhkeamisen välisestä yhteydestä Pimpin ym. (2016) totesivat päivittäisen annoksen voita (14g) vähentävän tyypin 2 diabeteksen puhkeamisen riskiä 4% (RR=0.96 95% CI 0.93-0.99, $P = 0.021$).

Zheng ym. (2017) tutkivat plasman fosfolipideissä esiintyvien tyydyttyneiden rasvahappojen (SAFA) sekä lipidien, hepatiittisten, tulehduksellisten ja glykeemisten tapahtumaketjujen metabolisia markkereita tekemässään poikkileikkausanalyysissä EPIC-aineistosta. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-tutkimus (EPIC) on tapaus-kohortti-tutkimus tyypin 2 diabeteksestä sisältäen aineistoa kahdeksasta euroopan maasta yhteensä 340 234 tutkimushenkilön verran, joista Zheng ym. (2017) valitsivat satunnaisotantamenetelmällä oman kohortin 15 919 tutkimushenkilöstä. Tutkijat johtivat tyydyttyneiden rasvahappojen mitatuista arvoista ketjuiltaan parittomien: C15:0 + C17:0, parillisten: C14:0 + C16:0 + C18:0 sekä erittäin pitkäketjuisten ryhmän: C20:0 + C22:0 + C23:0 + C24:0.

Parittomilla tyydyttyneillä rasvahapoilla havaittiin käänteinen yhteys lipidimetabolian, maksan toiminnan ja kroonisen inflammaation liittyvissä markkereissa, samoin kuin mahdollisuus edistää käänteistä yhteyttä sydän- ja aineenvaihduntasairauksien kanssa. Lisäksi serumin pentadekaanihappolla C15:0 havaittiin käänteinen yhteys tyypin kaksi diabeteksen kanssa (Santaren ym. 2014). Sekä pentadekaanihappolla C15:0 (vahva näyttö) että heptadekanoidihappoa C17:0 (heikompi näyttö) pidetään lyhytaikaisena markerina maitotuoteiden käytöstä (Risérus & Marklund 2017). Puolestaan parillisten SAFA:n muodostaman yhteyden lipidimetabolian, maksan toiminnan ja kroonisen inflammaation liittyvissä markkereissa havaittiin edistävän yhteyttä sydän- ja aineenvaihduntasairauksien kanssa. Erittäin pitkäketjuisten SAFA:n havaittiin olevan käänteisessä yhteydessä triglyseridien ja maksan toiminnan markkereiden kanssa, jotka voivat potentiaalisesti edistää käänteistä yhteyttä sydän- ja aineenvaihduntasairauksien kanssa.

Forouhi ym. (2014) sekä Fretts ym. (2014) löysivät kohorttitutkimuksistaan vahvan käänteisen yhteyden erittäin pitkäketjuisten tyydyttyneiden rasvahappojen (EPKSAFA) ja triglyseridien välillä, mikä oli yhdenmukainen EPKSAFA:n sekä tyypin 2 diabeteksen käänteisen yhteyden kanssa, kuten myös EPKSAFA:n sekä sydän- ja verisuonitautien käänteisen yhteyden kanssa. Lemaitren ym. (2015) mukaan EPKSAFA:lla havaittiin yhteys sekä plasman alentuneeseen triglyseriditasoihin että alentuneisiin palmitiinitasoihin viitataan EPKSAFA:n yhteydessä havaittuun pienentyneeseen diabeteksen riskiin. Tutkijat havaitsivat arakidonihapon C20:0 merkittävän yhteyden pienentyneeseen diabeteksen riskiin (32%), kun taas beheenihiapon C22:0 ja lignoseerihiapon C24:0 kohdalla yhteydet eivät jääneet merkitseviksi muuttujien huomioimisen jälkeen. Matsumori ym. (2013) havaitsivat lignoseerihiapon C24:0, mutta ei muiden EPKSAFA:n, olevan merkittävässä yhteydessä aterogeeniseen lipoproteiini profiiliin ja inflammaatiomarkkeriin metabolista oireyhtymää sairastavilla henkilöillä. Tutkijoiden mielestä C24:0-pitoisuuden mittaaminen enteyrosyyteistä voi olla käytännöllinen markkeri

arvioitaessa metabolisen oireyhtymän aterogeenisyyttä. Lisäksi Forouhi ym. (2014) että Fretts ym. (2014) vahvistivat Zhengin ym. (2017) tulokset parittomien SAFA:n käänteisen yhteyden sydän- ja aineenvaihduntasairauksien kanssa sekä parillisten SAFA:n sydän- ja aineenvaihduntasairauksia edistävän yhteyden kanssa.

2.1 Tyydyttyneiden rasvahappojen vaikutus lipoproteiineihin

Seerumin alhainen HDL-kolesterolipitoisuus yhdistettynä koholla olevaan triglyseriditasoon on sepelvaltimotaudin riskitekijä (Genest ym. 1992; Stampfer ym.1996). Mensinkin (2003) mukaan tyydyttyneet rasvahapot lauriinihappo C12:0, myristiinihappo C14:0 ja palmitiinihappo C16:0 ja steariinihappo C18:0 nostivat eniten serumin kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuutta samalla lisäten HDL-kolesterolipitoisuutta, niin että vain pieniä muutoksia tai ei muutoksia lainkaan oli havaittavissa kokonaiskolesteroli/HDL-kolesterolin suhteessa. Kokonaiskolesterolin suhdetta HDL-kolesteroliin pidetään voimakkaana markkerina seerumissa ennakoitaessa sydän- ja verisuonitaudin kehitystä (Lemieux ym. 2001).

Honda ym. (2017) huomasivat HDL-kolesterolin olevan merkittävässä käänteisessä yhteydessä verisuonen seinämässä olevaan lipideistä koostuvan plakin muodostuksessa infrapunaskopiossa. Tämä korostaa HDL-kolesterolin erittäin tärkeää estävää vaikutusta verisuonten endoteelin plakin muodostuksessa. Lisäksi kenelläkään tutkimushenkilöistä, joilla HDL-kolesterolitasot nousivat ei havaittu lipidiplakin muodostumisen etenemistä, kun taas lähes kolmasosalla tutkimushenkilöistä ilman HDL-kolesterolitasojen lisääntymistä havaittiin lipidiplakin muodostumisen etenemistä, statiinilääkityksestä huolimatta (Honda ym. 2017). Tutkijat eivät löytäneet muita merkittäviä yhteyksiä lipidien, kuten LDL-kolesterolin tai lipidiplakin muodostumisen osalta infrapunaskopiossa.

HDL:n ominaisuus poistaa ylimääräinen kolesteroli perifeerisistä soluista käänteisellä kolesterolin kuljetuksella muodostaa ainoan reitin kolesterolin poistumiselle elimistöstä (Curtiss ym. 2006; Rosenson ym. 2012). Muita HDL:n tutkittuja piirteitä ovat anti-inflammatorinen, antitrombolyttinen, antioxidanttinen ominaisuus, jotka suojelevat verisuonen seinämän endoteeliä estäen ateroskleroosin muodostumista (Ahora ym. 2016; Rader & Hovingh 2014).

Ravinnosta saatava tyydyttynyt rasva muodostaa plasmassa kolesterolilla rikastettuja läpimitaltaan isoja LDL-partikkeleita, joiden yhteys sydän- ja verisuonitautien riskiin ei ole yhtä ilmeinen kuin pienten ja keskisuurien LDL-partikkeleiden (Musunuru ym. 2009; Williams ym. 2014). Samoin

Campos ym. (1992) yhdistävät tyydyttyneen rasvan ja kolesterolin saannin serumissa esiintyviin läpimitaltaan isoihin LDL-partikkeileihin. Kun taas pienet LDL-partikkelit muodostavat riskin sydän- ja verisuonitautien muodostumiselle, erityisesti yhdessä veren suurentuneen triglyseridipitoisuuden ja laskeneen HDL-pitoisuuden kanssa (Williams ym. 2014). Korkeampi hiilihydraattien, erityisesti raffinoitujen hiilihydraattien saanti ravinnosta nostaa läpimitaltaan pienten ja tiiviiden LDL-partikkelien määrää serumissa (Krauss ym. 2006). Puolestaan suurentunut tyydyttyneen rasvan saanti maidosta lisäsi läpimitaltaan suurten LDL-partikkeleiden määrää nostamatta samalla pienten LDL-partikkeleiden määrää (Sjögren ym. 2004; Krauss ym. 2006).

Pienet ja tiiviit LDL-partikkelit hapettuvat helpommin lisäten tulehdusta, ne säilyvät kauemmin verenkierrossa ja niillä on taipumus kiinnittyä helpommin verisuonen seinämään kuin läpimitaltaan isoilla LDL-partikkeleilla (Krauss ym. 2005). Lisäksi pienet ja tiiviit LDL-partikkelit ovat yhteydessä metaboliseen syndroomaan ja muodostavat varhaisen riskitekijän ateroskleroosille sekä II-tyypin diabetekselle (Austin ym. 1995; Berneis ym. 2002; Rizzo ym. 2006; Ivanova ym. 2017).

3. VÄHÄRASVAISEN JA VÄHÄHIILIHYDRAATTISEN RUOKAVALION VERTAILUA

Muutettaessa ruokavaliota suuntaan tai toiseen on muutettava makroravintoaineiden suhteita. Tämän hetkinen suositusten mukainen ruokavalio koostuu makroravintoaineiden osalta 45-60 E% hiilihydraateista, 25-40 E% rasvasta ja 10-20 E% proteiiniista (suomalaiset ravintosuositukset 2012). Mikäli vähärasvaista ruokavaliota muutetaan vähähiilihydraattiseen suuntaan on rasvan ja proteiinin osuutta ruokavaliossa nostettava. Tämä muutos saattaa aiheuttaa huolia sydän- ja verisuoniterveyden kannalta. Tässä kappaleessa vertaillaan vähähiilihydraattisen ja vähärasvaisen ruokavalioiden aikaansaamia vaikutuksia seerumissa.

Etsittäessä vertailevaa tietoa satunnaisesti kontrolloitujen tutkimusten meta-analyysien perusteella, voidaan raportoida seuraavaa: vähähiilihydraattista ruokavaliota (VHR) noudattaneet pudottivat painoaan pitkällä aikavälillä (<24kk) merkittävästi enemmän kuin vähärasvaista ruokavaliota (VRR) noudattaneet (Sackner-Bernstein ym. 2015; Mansoor ym. 2016; Tobias ym. 2015). Lisäksi VHR noudattaneet vähensivät merkittävästi enemmän seerumin triglyseripitoisuutta ja diastolista verenpainetta, sekä lisäsivät HDL- ja LDL-kolesterolin määrää enemmän kuin VRR noudattaneet (Bueno ym. 2013). Santos ym. (2012) havaitsivat VHR (yllämainittujen lisäksi) alentavan merkittävästi kehon painoindeksiä, BMI:tä (Body mass index), vatsan ympäräsmittaa, systolista

verenpainetta, paastoplasman glukoosiarvoa, glykoitunutta hemoglobiinia, plasman insuliinia ja C-reaktiivista proteiinia. VHR yhdistettiin merkittävästi alhaisempaan ateroskleroottisten sydän- ja verisuonitautien riskiin (Sackner-Bernstein ym. 2015). Kuitenkin molemmat ruokavaliot pudottivat tutkimushenkilöiden verenpainetta, kokonaiskolesteroli/HDL-kolesterolin suhdetta, LDL-kolesterolia, triglyseridejä, veren glukoosia, seerumin insuliinitasoja ja nostivat HDL-kolesterolia (Hu ym. 2012).

Vähähiilihydraattinen ruokavalio alentaa serumin triglyseripitoisuuksia enemmän kuin vähärasvainen ruokavalio (Hu ym. 2012; Volek ym. 2008). Boizelin ym. (2000) mukaan triglyseridien ja HDL-kolesterolin suhde oli huomattavasti korkeampi tutkimushenkilöillä, joilla oli enemmän läpimitaltaan pieniä ja tiiviitä LDL-partikkeleita, kuin niillä joilla oli läpimitaltaan suuria LDL-partikkeleita. Vähähiilihydraattinen ruokavalio vähentää seerumin triglyseriditasoja ja lisää läpimitaltaan suurten LDL-partikkelien määrää seerumissa samalla vähentäen pienten, aterogeenisten LDL-partikkelien määrää seerumissa (Wood ym 2006; Forsythe ym. 2010).

Noakesin ja Windtin (2016) tekemän narratiivisen katsauksen mukaan vähähiilihydraattinen ruokavalion etuja ovat seerumin vähentynyt ApoB-pitoisuus, tarkoittaen fenotyyppi B:tä – jolle on tyypillistä pienten LDL-partikkelien esiintyvyys (Ivanova ym. 2017) – parantunut valtimoverenkierto, inflammatooristen biomarkkereiden väheneminen, alentuneet verenpaineet (sekä systolinen- että diastolinen), samoin alentuneet glykoitunut hemoglobiini, plasman glukoosi- ja insuliinipitoisuus, sekä plasman C-reaktiivinen proteiini.

Verrattaessa vähähiilihydraattisen (VHR, %HH:rasva:proteiini = 12:59:28) ja vähärasvaisen ruokavalion (VRR, %HH, rasva:proteiini = 56:24:20) vaikutusta metabolista oireyhtymää sairastavilla henkilöillä Forsythe ym. (2008) totesivat ruokavaliosta saatavan tyydyttyneen rasvan ja kolesterolin olevan huomattavasti suurempaa VHR:n aikana kuin verrattaessa VRR:än. VRR pystyi parantamaan joitain metabolisia markkereita, mutta VHR noudattaneilla tulokset osoittivat johdonmukaisesti suurempaa painonpudotusta ja vähentynyttä rasvakudoksen määrää, parantunutta glykeemistä kontrollia ja insuliiniherkkyyttä, sekä suotuisampia triglyseridien, HDL-kolesterolin ja kokonaiskolesteroli/HDL-kolesterolin suhdetta. Tämän lisäksi VHR osoitti suotuisampia vasteita aterogeenisissä ja sydän- ja verisuonitautien riskiä kuvaavissa vaihtoehtoisissa indikaattoreissa, kuten aterian jälkeinen lipoteiininen esiintyvyys veressä, apo B- ja apo A-1-pitoisuus, sekä niiden suhde, LDL-partikkelien jakautuminen, ja aterian jälkeinen ravinteiden imeytyminen verisuonistosta.

Huolimatta kolminkertaisesta tyydyttyneen rasvan saannista vähähiilihydraattisesta ruokavaliosta (VHR) verenkierron tyydyttyneiden rasvojen määrä triglyseridien ja kolesteroliesterien osalta putosi huomattavasti, samoin kuin palmitoelihapon C16:1n-7 määrä, jota pidetään endogeenisenä markkerina lipogeneesistä, kehon omasta rasvan tuotannosta (Forsythe ym 2008). Palmitoeliyhappo C16:1n-7 on kertatyydyttymätön rasvahappo, joka elimistö muodostaa palmitiinihaposta C16:0 (Warensjö & Vessby 2005). Lisäksi VHR nosti arakidonihapon (C20:4n-6) määrää seerumissa samalla vähentäen sen biosynteettisiä metabolisia välituotteita (Forsythe ym. 2008). Arakidonihapon/eikosapentaeenihapon (n-6/n-3) suhde myös lisääntyi jyrkästi VHR:n osalta, kun VRR piti suhteen lähes samana. Näiden tulosten lisäksi Forsythe ym. (2008) havaitsivat VHR olevan huomattavasti suurempi anti-inflammatorinen vaikutus kuin VRR on alentaen proinflammatoorisia sytokiinejä, kuten IL-6 ja TNF- α .

3.1 Ketoosin ja ketoasidoosin ero

Diabeettinen ketoasidoosi on hengenvaarallinen tila tyyppin 1 diabeetikoille, jolloin veressä oleva glukoosi ei pääse imeytymään soluihin haiman estyneen insuliinituotannon vuoksi. Ketoosi taas on kehon fysiologinen keino reagoida ravinnon hiilihydraatin rajoittamiseen vaihtamalla lipidit energialähteeksi glukoosin sijaan. Maksa muodostaa ketoaineita rasvakudoksen vapaista rasvahapoista (Veech 2014). Veren vapaiden rasvahappojen määrän lisääntyessä lisääntyvät ketoaineet samassa suhteessa (Cahill & Veech 2003). Näin ollen ketoaineet ovat kehon fysiologinen vastine pitkittyneeseen nälkiintymiseen (Cahill 2006). Rajoitettaessa hiilihydraattien saantia ravinnosta tai siirryttäessä ketogeeniseen ruokavaliioon (≤ 50 g hiilihydraatteja päivässä) maksa lisää ketoaineiden tuotantoa. Normaalisti veren glukoosin määrä on noin 4 mmol/L ja ketoaineiden pitoisuus 0,3 mmol/L (Paoli ym. 2013). Kun ketoaineet saavuttavat veressä pitoisuuden 4 mmol/L on keskushermoston mahdollista käyttää ketoaineita energianlähteenään (Fukao ym. 2004). Tällöin fysiologisessa ketoosissa ketoaineiden pitoisuus ei nouse veressä 7-8 mmol/L korkeammalle, eikä kehon pH muutu happamaksi, koska keskushermosto käyttää syntyneitä ketoaineita glukoosin sijaan energianlähteenään (Paoli ym. 2013). Kun taas diabeettisessa ketoasidoosissa ketoaineiden määrä voi nousta hengenvaaralliselle tasolle >25 mmol/L aiheuttaen kehon pH:n laskun (normaalista 7,4) happaman puolelle, jopa 6,9 (Cahill & Veech 2003).

4. KARDIOMETABOLISET RISKITEKIJÄT JA SEERUMIN KOLESTEROLI

Ravinnosta saatavaa kolesterolia on pitkään pidetty sydän- ja verisuonitautien riskitekijänä (Kannel ym. 1961). Kuitenkin DGA (Dietary Guidelines for Americans 2015-2020) on poistanut suosituksen rajoittaa ravinnosta saatavan kolesterolin ylärajan < 300 mg/päivä. Tämä kertoo siitä ettei todistusaineisto tue ravinnosta saatavan kolesterolin roolia sydän- ja verisuonitautien riskitekijänä. Eurooppalaisten ja kanadalaisten ruokavaliosuosituksot eivät myöskään aseta ylärajaa päivittäiselle ravinnosta saatavan kolesterolin määrälle (Piepoli ym. 2016; Anderson ym. 2016). Tämän lisäksi myös Suomen Sydänliitto on poistanut kolesterolin saantisuosituksen ylärajan muiden kuin sydänpotilaiden osalta, joille saantisuosituksen ylärajaksi on määritelty < 200 mg/päivä (Sydänliiton ravitsemussuosituksot 2016). Tässä kappaleessa käsitellään kolesterolin tehtäviä ja ominaisuuksia, sekä hypoteesia ravinnosta saatavan kolesterolin vaikutuksesta nostaa veren kolesterolipitoisuutta lisäten sydän- ja verisuonitaudin riskiä.

Kolesterolilla on tärkeä tehtävä elimistön toiminnassa: toimia rakennekomponenttina, jolloin se on keskeisessä asemassa solukalvojen nestemäisen rakenteen ylläpitäjänä muodostaen jopa puolet kaikista solukalvojen lipideistä (Huang & Feigenson 1999). Kolesterolia osallistuu signaalien siirtoon, solunsisäiseen kuljetukseen ja hermoviestien välittämiseen (Tsoupras ym. 2018). Lisäksi kolesterolia toimii esiasteena D-vitamiinin, steroidihormonien (kuten kortisoli, aldosteroni ja lisämunuaisten androgeenit) ja sukupuolihormonien (kuten testosteroni, estrogeeni ja progesteroni) muodostuksessa (Huff & Jialal 2017).

Lisääntynyt ravinnosta saatava kolesterolia (eksogeeninen) on yhteydessä vähentyneeseen kehon endogeeniseen kolesterolin tuotantoon (Hu ym. 2010). Tällöin keho pyrkii sätelemään kolesterolin imeytymistä pitääkseen yllä homeostaasia. Plasman kolesterolia voi olla joko ravinnon mukana tullutta eksogeenistä tai kehon endogeenisesti uudelleen syntetisoitua (de novo) kolesterolia. Kaikki kehon solut ja kudokset pystyvät kolesterolisynteesiin, mutta maksa, suolisto, ja lisääntymiselimet vastaavat pääosin kolesterolin uudistuotannosta elimistössä (Harvey & Ferrier 2014). HMG-CoA-reduktaasi-entsyymi ohjaa endogeenistä kolesterolin tuotantoa siten, että ravinnon mukana tulevan kolesterolin lisääntyminen vähentää endogeenistä tuotantoa ja ravinnon mukana tulevan kolesterolin määrän vähentyessä HMG-CoA-reduktaasi-entsyymi lisää kolesterolin tuotantoa (Hu ym. 2010).

Framinghamin sydäntutkimuksen mukaan seerumin kolesterolin pitoisuuden nousu lisää sydän- ja verisuonitautien riskiä, joten tutkijaryhmä ehdotti ravinnosta saatavan kolesterolin rajoittamista

(Kannel ym. 1961). Tämä samainen käsitys ravinnosta saatavan kolesterolin vaikutuksesta nostaa seerumin kolesterolitasoja saattaa olla hyvinkin yleinen käsitys vielä tänäkin päivänä. Kuitenkin prospektiivisten kohorttitutkimusten meta-analyysin mukaan kananmunan kulutus oli yhteydessä pienentyneeseen aivohalvauksen riskiin, eikä kananmunan kulutus laskenut eikä nostanut riskiä sairastua sepelvaltimotautiin (Alexander ym. 2016). Kun taas Snowdonin (1988) kohorttitutkimusten seitsemännen päivän adventeista (Seventh-day Adventists) mukaan kananmunan kulutus oli naisilla yhteydessä kokonaiskuolleisuuteen ja sepelvaltimotautiin. Puolestaan Xu ym. (2018) eivät löytäneet tutkimustaan kohortista merkittävää eroa kokonaiskuolleisuuden, sydän- ja verisuonitautien kuolleisuuden, iskeemisen sydänsairauden tai aivohalvauksen suhteellisen riskin suhteen verrattaessa korkeamman (> 7 kpl/viikko) ja matalamman (< 1 kpl/viikko) kananmunan kulutusta. Kaiken kaikkiaan selkeää yhteyttä kananmunan kulutuksen ja lisääntyneen sydän- ja verisuonitautien riskin välillä ei ole osoitettu prospektiivisissä kohorttitutkimusten meta-analyyseissa (Rong ym. 2013; Shin ym. 2013).

Satunnaisesti kontrolloidussa tutkimuksessa Missimerin ym. (2017) mukaan kaksi kananmunaa päivässä ei lisännyt sydän- ja verisuonitautien riskiä verrattuna kaurapuuroon. Tutkimus raportoi kananmunien nostavan merkittävästi LDL- ja HDL-kolesterolia, mutta LDL/HDL-kolesterolin suhteessa ei tapahtunut muutosta (sydän- ja verisuonitautien riskitekijä), eikä plasman glukoosi-, triglyseriditasoissa tai maksan entsyymitoiminnassa. Fuller ym. (2012) vertailivat ylipainoisia/liikalihavia tyyppin 2 diabeetikkoja tai esidiabeetikkoja korkean (>2 kananmunaa päivässä) ja matalan (<2 kananmunaa päivässä) kananmunan kulutuksen eroavaisuuksia kolmen kuukauden ajan satunnaisesti kontrolloidussa tutkimuksessa. Tulokset eivät näyttäneet merkittävää eroa ryhmien välillä kokonaiskolesterolissa, HDL-, LDL-kolesterolissa, triglyseridipitoisuuksissa tai glykeemisessä kontrollissa.

Lemos ym. (2018) vertailivat satunnaisesti kontrolloidussa tutkimuksessa päivittäisen kolmen kananmunan saantia koliinibitartaatti-valmisteen saantiin todeten kananmunien nostavan seerumin kolesteroli-, LDL- ja HDL-kolesterolipitoisuutta, mutta säilyttäen LDL/HDL-suhteen muuttumattomana. Kun ravinnon kolesterolin saanti oli suurempi kananmunia syöneillä vähentyi elimistön HMG-CoA-reduktaasi-entsyymin toiminta vähentäen elimistön omaa kolesterolin tuotantoa pitäen LDL/HDL-suhteen muuttumattomana. Tutkimuksessa verrattiin kananmunia ja kananmunan keltuaisessa esiintyvää ravintoainetta koliinia, joka on välttämätön maksan ja lihastoiminnan kannalta (Zeisel ym. 2003). Richard ym. (2016) tekemän satunnaisesti kontrolloitujen tutkimusten meta-analyysin mukaan tyyppin 2 diabeetikoilla tai esidiabeetikoilla kananmunan kulutus ei vaikuttanut

sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin. Viikossa 6-12 kananmunaa syöneillä ei ollut vaikutusta kokonaiskolesteroliin, LDL-kolesteroliin, triglyserideihin, paastoglukoosiin, insuliiniin tai C-reaktiiviseen proteiiniin. Kun taas HDL-kolesterolipitoisuus nousi kananmunia syöneillä. Puolestaan Bergerin ym. (2015) meta-analyysissä käsiteltiin 19 satunnaisesti kontrolloitua tutkimusta terveillä aikuisilla todeten ravinnosta saatavan kolesterolin nostavan merkittävästi LDL- (6.7 mg/L nettomuutos) ja HDL-kolesterolia (3.2 mg/L nettomuutos) nostaan vain hieman LDL/HDL-suhdetta (0.17 nettomuutos).

5. KARDIOMETABOLISTEN RISKITEKIJÖIDEN LÄÄKEHOIDOSTA

Vuoden 2016 eurooppalaisten sydän- ja verisuonitautien ehkäisyyn keskittyvien kliinisten hoitosuosituksen mukaan kardiometabolisten riskitekijöiden lääkehoito keskittyy pääosin LDL-kolesterolitasojen alentamiseen asettamatta minkäänlaista tavoitetasoa HDL-kolesterolitasolle (Piepoli ym. 2016). Kuitenkin HDL-kolesterolilla on tärkeä rooli LDL/HDL-suhteen ja kokonaiskolesterolin muodostumisessa. Juuri kokonaiskolesterolin suhde HDL-kolesteroliin muodostaa voimakkaan markkerin seerumissa sydän- ja verisuonitaudin kehityksen ennakkoinnissa (Lemieux ym. 2001). Puolestaan LDL-kolesterolitasojen alentamisessa statiinit ovat ensisijainen lääkehoito, mutta samalla niiden on osoitettu lisäävän tyypin 2 diabeteksen riskiä (Baigent ym. 2010). Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkehallinto (U.S Food & Drug Administration, FDA) julkaisi vuonna 2012 tiedotteen kertoen lisäävänsä statiinien etiketteihin riskin statiinien aiheuttamasta hyperglykemiasta, joka voi johtaa tyypin 2 diabeteksen diagnoosiin tai muistinmenetykseen (FDA 2012). Tässä kappaleessa selvitetään lyhyesti statiinien vaikutusmekanismeja ja niiden aikaansaamia sivuvaikutuksia.

Statiinien diabetogeenisestä vaikutuksesta raportoi ensimmäisenä JUPITER-tutkimus (Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial of evaluating Rosuvastatin), joka ilmoitti Rosuvastatiinin tyypin 2 diabeteksen riskiä lisäävästä vaikutuksesta (Ridker ym. 2008). Meta-analyysissä, joka oli tehty satunnaisesti kontrolloiduista tutkimuksista todettiin statiinien lisäävän tyypin 2 diabeteksen riskiä 13% (RR 1.13, 95% CI 1.03-1.23) (Rajpathak ym. 2009). Kun taas Sattarin ym. (2010) vastaavassa meta-analyysissä statiinien diabetogeeninen riski oli 9% (RR 1.09, 95% CI 1.02-1.17). Puolestaan Cain ym. (2014) löysivät statiiniterapialla intensiivisesti lasketun veren LDL-kolesterolin raja-arvon (≤ 1.8 mmol/L) aiheuttavan 33% (OR 1.33, 95% CI 1.14-1.56) diabetogeenisen riskin ja LDL-kolesterolin raja-arvon (1.8-2.59 mmol/L) aiheuttavan 16% (OR 1.16, 95% CI 1.06-1.28) diabetogeenisen riskin meta-analyysissään satunnaisesti kontrolloiduista tutkimuksista.

Tutkimuksen mukaan tyyppin 2 diabeetoksen riski ei enää noussut veren LDL-kolesterolin ollessa ≥ 2.59 mmol/L. Tällöin statiinihoidon vaikutus on annosriippuvainen: riski on suurempi intensiivisesti hoidetuilla kuin maltillisesti hoidetuilla. Cai ym. (2014) osoittivat LDL-kolesterolin perustason ja tavoitearvon sekä suhteellisen LDL-kolesterolipitoisuuden putoamisen olevan ensimmäisiä havaittavia merkkejä statiinien aiheuttamasta diabeteksestä.

Montastruc ym. (2018) käyttivät World Health Organization (WHO) Vigibase[®]-materiaalia farmakoepidemiologisessa tutkimuksessa verratessaan statiinien ja fibraattien diabetogeenisiä riskejä. Tutkimusryhmä löysi statiinien kohdalla 75% riskin (OR 1.75, 95% CI 1.72-1.78), kun taas fibraatit eivät lisänneet diabetogeenistä riskiä (OR 0.76, 95% CI 0.71-0.82). Tutkittaessa statiinien ja fibraattien yhteisvaikutusta riskiksi muodostui 46% (OR 1.46, 95% CI 1.28-1.67). Tutkimuksessa 19 149 tutkimushenkilöä altistettiin fibraateille (ilman statiineita), 177 323 statiineille (ilman fibraatteja) ja statiinien että fibraattien yhteisvaikutukselle 3247 tutkimushenkilöä. Fibraatit ovat dyslipidemian hoidossa laajassa käytössä oleva lipiditasoja alentava lääkeaine (Ansquer ym. 2009).

McTaggartin ym. (2001) mukaan maksa valikoi verenkierron mukana tulleet statiinit kuljettaen ne maksasoluihin, hepatosyytteihin. Maksa säätelee verensokeritasoa glykogenolyysillä ja glukoneogeneesillä pyrkien tasapainotilaan, homeostaasiin (Bjälje ym. 2007). Ezakin ym. (2011) mukaan autofagosytoosi (eng. autophagy) on katabolinen prosessi, jossa solujen vaurioituneita tai ikääntyneitä soluelimiä kierratetaan uusiksi solujen aineosiksi. Maksassa autofagosytoosi on merkittävässä osassa verensokeritason säätelyssä muuttamalla esimerkiksi aminohappoja glukoosiksi glukoneogeneesissä (Ezaki ym. 2011). Statiinit puolestaan stimuloivat maksan glukoneogeneesiä nostamalla paastoplasmaglukoositasoja riippumatta siitä onko henkilöllä diabetes vai ei (Sukhija ym. 2009).

Wangin ym. (2015) mukaan statiinien käyttö johtaa insuliiniresistenssiin aktivoimalla maksan glukoneogeneesin. Tällöin maksan glykolyttiset entsyymit eivät aktivoitu, jolloin glukoosin varastoituminen glykogeeninä ei ole mahdollista (Bjälje 2007). Statiinien estäessä maksan HMG-CoA-reduktaasi-entsyymin toiminnan de-novo-kolesterolisynteesi lakkaa toimimasta, jolloin elimistön luonnollinen reitti tuottaa kolesterolia pysähtyy. Tämä puolestaan aikaansaa solujen LDL-reseptorien aktivoitumisen johtaen LDL-kolesterolin tehostuneeseen imeytymisen toisten solujen soluseinämistä (Wei ym. 2012; Kirsch ym. 2003). Sampsonin ym. (2011) mukaan plasman intrasellulaarinen kolesteroli tarkoittaa eri käsitettä kuin elimistön syntetisoima de-novo kolesteroli. Näin ollen statiinien aikaansaama LDL-kolesterolitasojen nousu mitattuna plasman intersellulaarisesta kolesterolista

todennäköisesti heikentää glukoosin metaboloitumista estämällä glukokinaasientsyymin toiminnan ja ubikinonin (CoQ10) synteessin johtaen insuliinin tuotannon estymiseen sekä vähentyneeseen ATP:n tuotantoon (Sattar ja Taskinen 2012). Puolestaan plasman intrasellulaarisen kolesterolin hapettuminen voi aiheuttaa pro-inflammatorisen ja pro-oksidiivisen tapahtumaketjun vaarantaen insuliinia tuottavien beta-solujen rakenteellisen eheyden ja toiminnan (Donath ym. 2009). Statiinien käyttö lisää endoteelisen typpioksidin synteesiä ja liiallisen typpioksidin tuotanto voi johtaa beta-solujen apoptoosiin heikentäen beta-solujen toimintaa (Nakata ym. 1999). Statiinien aiheuttama tulehdus ja mitokondrioiden toimintahäiriöt luurankolihasistossa voivat heikentää beta-solujen toimintaa ja johtaa tyyppin 2 diabeteksen kehittymiseen (Sirvent ym. 2012). Vaikuttavatko statiinit suoraan vai pääosin intrasellulaarisen kolesterolin tyhjentymisen kautta on vielä tutkimuksen alla (Robinson 2015).

Kaiken kaikkiaan vahva todistusaineisto osoittaa statiinien käytön lisäävän tyyppin 2 diabeteksen riskiä (Sattar ym. 2010; Rajpathak ym. 2009). Tämä ilmiö on annosriippuvainen: riski tyyppin 2 diabeteksen synnylle on 33% suurempi intensiivistä statiiniannosta käyttäneillä verrattuna 16% riskiin kohtuullista statiiniannosta käyttäneisiin (Cai ym. 2014). Kuitenkin tämä riski tyyppin 2 diabetekselle esiintyy vain henkilöillä, jotka kuuluvat jo riskiryhmään diabeteksen kehittymisen kannalta (Robinson 2015).

6. TYYDYTTYNYT RASVA KARDIOMETABOLISENA RISKITEKIJÄNÄ

Nykyisten ravintosuositusten mukaan tyydyttyneen rasvan osuudeksi ruokavaliossa suositellaan alle 10 E%, rasvan osuuden ollessa kokonaiskulutuksesta 25-40 E% (Suomalaiset ravintosuositukset 2012). Tyydyttynyttä rasvaa pidetään suurimpana määrittelevänä tekijänä veren kokonais- ja LDL-kolesterolipitoisuuksien lisääntymiseen (Mensink ym. 2003), jolloin tyydyttynyt rasva nähdään kardiometabolisen riskitekijänä (Lewington ym. 2007). Tähän aiheeseen liittyvän tutkimustiedon perusteellinen selvittäminen olisi erillisen opinnäytetyön arvoinen ponnistus, joten saatavilla olevan materiaalin laajuudesta johtuen tässä kappaleessa esitetään läpileikkaus tärkeimmistä tutkimuksista aiheen puolesta että vastaan.

Epidemiologiset tutkimukset Skeaffin ja Millerin (2009) analyysissä prospektiivisistä tutkimuksista ei löytynyt merkittävää yhteyttä tyydyttyneen rasvan ja sepelvaltimotautikuolleisuuden tai sepelvaltimotapahtumien välillä verrattaessa tyydyttyneen rasvan saantia korkeimmillaan ja matalammillaan, eikä myöskään verrattaessa 5% lisäyksenä kokonaisenergiankulutukseen. Sekä Menten ym. (2009) että Siri-Tarinon ym. (2010) meta-analyyseissä prospektiivisistä

kohorttitutkimuksissa tyydyttyneen rasvan saanti ei lisännyt sydän- ja verisuonitautiriskiä. Lisäksi Siri-Tarinon ym. (2010) meta-analyysi osoitti ettei tyydyttyneen rasvan saanti lisännyt aivohalvauksen tai sepelvaltimotaudin riskiä.

Puolestaan Jakobsen ym. (2009) yhdistetyssä analyysissä 11 kohorttitutkimuksesta tutkittiin sepelvaltimotaudin riskiä korvaamalla 5% ruokavalion tyydyttyneistä rasvahapoista kertatyydyttyneillä rasvahapoilla (MUFA), monityydyttymättömillä rasvahapoilla (PUFA) tai hiilihydraateilla. Korvattaessa 5% osuus tyydyttyneistä rasvahapoista MUFA:lla sepelvaltimotapahtumien määrä lisääntyi (HR 1.19, 95% CI 1.00-1.42), kun taas sepelvaltimokuolleisuus ei (HR 1.01, 95% CI 0.73-1.41). Kun 5% osuus tyydyttyneistä rasvahapoista korvattiin hiilihydraateilla sepelvaltimotapahtumien määrä lisääntyi (HR 1.07, 95% CI 1.01-1.14), mutta sepelvaltimokuolleisuus ei (HR 0.96, 95% CI 0.82-1.13). Korvattaessa 5% osuus tyydyttyneistä rasvahapoista PUFA:lla sepelvaltimotapahtumien määrä väheni (HR 0.87, 95% CI 0.77-0.97), samoin kuten sepelvaltimokuolleisuus (HR 0.74, 95% CI 0.61-0.89). Kuitenkin tässä tutkimuksessa oli havaittavissa ikäryhmien välistä vaihtelua: alle 60 vuotiaalla naisilla sepelvaltimotapahtumien vaara-suhde 0.73 (95% CI 0.53-1.01) ja sepelvaltimokuolleisuuden osalta 0.49 (95% CI 0.29-0.83), kun taas alle 60 vuotiaalla miehillä sepelvaltimotapahtumien vaara-suhde oli 0.90 (95% CI 0.72-1.12) ja sepelvaltimokuolleisuuden osalta 0.83 (95% CI 0.61-1.13). Tarkastellessa yli 60 vuotiaita naisia vaara-suhteet olivat 1.22 (95% CI 0.84-1.77) sepelvaltimotapahtumien ja 0.73 (95% CI 0.84-1.11) sepelvaltimokuolleisuuden osalta. Puolestaan yli 60 vuotiaalla miehillä vastaavat luvut olivat 0.81 (95% CI 0.65-1.01) ja 0.78 (95% CI 0.54-1.12) sepelvaltimotapahtumien ja sepelvaltimokuolleisuuden osalta.

Chowdhury ym. (2014) tekemässä meta-analyysissä prospektiivisistä kohorttitutkimuksista riskisuhde sepelvaltimotaudille oli 1.03 (95% CI 0.98-1.07) tyydyttyneen, 1.00 (95% CI 0.91-1.10) monityydyttymättömän, 0.87 (95% CI 0.78-0.97) monityydyttymättömien ω -3, 0.98 (95% CI 0.90-1.06) monityydyttymättömien ω -6 ja 1.16 (95% CI 1.06-1.27) transrasvahappojen osalta. Täten ainoastaan transrasvojen saanti ravinnosta lisäsi sepelvaltimotaudin riskiä, kun taas ravinnon tyydyttyneet rasvahapot eivät lisänneet sepelvaltimotaudin riskiä. Zong ym. (2016) tutkivat kahdesta prospektiivisestä kohorttitutkimuksesta koostuvaa aineistoa selvittäen tyydyttyneiden rasvahappojen ja sepelvaltimotaudin riskiä amerikkalaisilla miehillä ja naisilla. Vertaillessaan korkeinta ja matalinta tyydyttyneiden rasvahappojen saantia ravinnosta riskisuhteet sepelvaltimotaudille olivat: 1.07 (95% CI 0.99-1.15) laureiinihapolle (12:0), 1.13 (95% CI 1.05-1.22) myristiinihapolle (14:0), 1.18 (95% CI 1.09-1.27) palmitiinihapolle (16:0), 1.18 (95% CI 1.09-1.28) steariinihapolle (18:0), jolloin muiden kuin laureiinihapon osalta riski sepelvaltimotaudille kasvoi. Puolestaan de Souza ym. (2015) meta-

analyysissä prospektiivisista kohorttitutkimuksista tyydyttynyt rasva ei ollut yhteydessä kokonaiskuolleisuuteen (RR 0.99, 95% 0.91-1.09), sydän- ja verisuonitautiin (RR 0.97, 95% CI 0.84-1.12), sepelvaltimotautiin (RR 1.06, 95% 0.95-1.17), iskemiseen aivohalvaukseen (RR 1.02, 95% CI 0.90-1.15), eikä tyypin 2 diabetekseen (RR 0.95, 95% CI 0.88-1.03).

Satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset Schwingschackl ja Hoffmann (2014) keskittyivät tutkimaan ravinnon rasvahappojen toissijaista vaikutusta sepelvaltimotaudin ehkäisyssä tekemässään meta-analyysissä rct-tutkimuksista. Tutkijat eivät löytäneet merkittävää riskin pienenemistä kokonaiskuolleisuudessa (RR 0.92, p=0.60), sydän- ja verisuonikuolleisuudessa (RR 0.96, p=0.84), yhdistetyissä sydän- ja verisuonitapahtumissa (RR 0.85, p=0.30), eikä sydäninfarktin (RR 0.76, p=0.13) suhteen verrattaessa vähärasvaista ruokavaliota kontrolliin tai korvattaessa ruokavaliossa tyydyttyneet rasvahapot (SAFA) kertatyydyttymättömillä (MUFA) tai monityydyttymättömillä rasvahapoilla (PUFA) sydän- ja verisuonitautia sairastavilla henkilöillä. Harcombe ym. (2015) tutkivat meta-analyysissään rct-tutkimuksia ajanjaksolta jolloin kansainväliset ravitsemussuositukset otettiin käyttöön Yhdysvalloissa (1977) ja Iso-Britanniassa (1983) tarkoituksenaan ymmärtää mihin tutkimustietoon kansainväliset ravitsemussuositukset perustuivat. Tutkijat raportoivat etteivät kansainväliset ravitsemussuositukset perustuneet rct-tutkimuksiin (vaikka niitä olisi ollut saatavilla), vaan sekundaariseen sydän- ja verisuonitautien ehkäisyyn keskittyviin tutkimuksiin, jonka aineisto koostui 2467 miehestä, naisia ei osallistunut tutkimuksiin ainuttakaan. Harcomben ym. (2015) mukaan kokonaiskuolleisuudessa ei ollut interventio- ja kontrolliryhmien välillä eroa ja havaittiin vain suuntaa-antava ero sepelvaltimokuolleisuudessa ryhmien välillä (kuolemien määrä: 207 interventio- ja 216 kontrolliryhmässä). Puolestaan interventioryhmässä oli suuremmat kolesterolitasojen putoamiset; tämä ei näkynyt merkittävinä eroina kokonais- ja sepelvaltimokuolleisuudessa.

Harcombe ym. (2016) arvioivat uudelleen kaiken tähän mennessä rct-tutkimuksilla tehdyn tutkimustyön koskien nykyisiä ravitsemussuosituksia todeten ettei nykyisestä saatavilla olevasta todistusaineistosta löydy merkittävää eroa kokonaiskuolleisuudessa tai sepelvaltimokuolleisuudessa perustuen tutkimuksissa käytettyihin ravinnon rasvan interventioihin. Tutkijoiden mielestä saatavilla oleva rct-tutkimusten todistusaineisto ei tue nykyisiä ravitsemussuosituksia, eivätkä todisteet ole riittävät yleistettäväksi koko väestöä koskeviksi suuntaviivoiksi.

Ravitsemussuosituksissa suositellaan tyydyttyneiden rasvahappojen (SAFA) korvaamista enimmäkseen monityydyttymättömillä n-6-rasvahapoilla (PUFA) pienentääkseen sepelvaltimotaudin riskiä (Suomalaiset ravitsemussuositukset 2012). Aiheesta on tehty useita tutkimuksia ja tuloksia on

yhdistetty useissa meta-analyyseissä kuten Hooper ym. 2012; Mozaffarian ym. 2014; Hooper ym. 2015; Ramsden ym. 2016. Muissa meta-analyyseissä paitsi Ramsdenin ym. (2016) tekemässä SAFA:n korvaaminen PUFA:lla pienensi sydän- ja verisuonitapahtumien lukumäärää tai sepelvaltimotaudin riskiä. Ramsden ym. (2016) totesivat korvattaessa SAFA:n PUFA:lla interventioryhmällä olevan merkittävästi suurempi pudotus perustasoista (-13.8%, $P < 0.001$) seerumin kolesterolitasossa verrattuna kontrolliryhmään. Tämä ei kuitenkaan näkynyt interventioryhmän etuna kuolleisuutta arvioitaessa; interventioryhmällä oli 22% korkeampi riski kuolla jokaista 30 mg/dL (0.78 mmol/L) pudotusta kohden seerumin kolesterolitasossa (HR 1.22, 95% CI=1.14-1.32). Kolesterolin väheneminen seerumissa ei vähentänyt sepelvaltimokuolleisuutta (1.13, 95% CI=0.83-1.54) tai kokonaiskuolleisuutta (1.07, 95% CI=0.90-1.27).

Hamleyn (2017) meta-analyysissä rct-tutkimuksista koskien tyydyttyneiden rasvahappojen (SAFA) korvaamisesta enimmäkseen monitydyttymättömillä n-6-rasvahapoilla (PUFA) oli havaittavissa selkeitä sekoittavia tekijöitä, kuten 11 tutkimuksessa interventioryhmien vähäisempi transrasvojen käyttö verrattuna kontrolliryhmään, tai kahdessa tutkimuksessa interventioryhmä sai enemmän omega-3-rasvahappoja verrattuna kontrolliryhmään. Sekoittavien tekijöiden perusteella Hamley (2017) jakoi meta-analyysien tutkimukset riittävästi kontrolloituihin (8) ja riittämättömästi kontrolloituihin (11) ryhmiin. Tarkastellessa tuloksia vain riittävästi kontrolloiduista tutkimuksista ei löytynyt vaikutusta merkittävistä sepelvaltimotaudin tapahtumista (RR 1.06, 95% CI=0.86-1.31), kaikista sepelvaltimotaudin tapahtumista (RR 1.02, 95% CI=0.84-1.23), sepelvaltimokuolleisuudesta (RR 1.13, 95% CI=0.91-1.40), eikä kokonaiskuolleisuudesta (RR 1.07, 95% CI=0.90-1.26). Puolestaan yhdistetyt tutkimustulokset molemmista riittävästi että riittämättömästi kontrolloiduista ryhmistä korvattaessa SAFA:n enimmäkseen n-6-rasvahapoilla (PUFA) vähentäisivät merkittävästi kaikkien sepelvaltimotautitapahtumien määrää (RR 0.80, 95% CI=0.65-0.98), mutta ei merkittäviä sepelvaltimotautitapahtumia (RR 0.87, 95% CI=0.70-1.07), sepelvaltimokuolleisuutta (RR 0.90, 95% CI=0.70-1.17), eikä kokonaiskuolleisuutta (RR 1.00, 95% CI=0.90-1.10). Täten aiempien meta-analyysien (kuten Hooper ym. 2012; Mozaffarian ym. 2014; Hooper ym. 2015) ehdottamat hyödyt perustuvat riittämättömästi kontrolloitujen tutkimusten mukanaoloon (Hamley 2017). Tällä on vaikutuksensa nykyisiin ravitsemussuosituksiin, joissa suositellaan SAFA:n vähentämistä tai korvaamista enimmäkseen n-6 PUFA:lla, sillä näiden suositusten noudattamisella ei todennäköisesti ole niille tarkoitettua vaikutusta ja ne voivat vähentää ihmisten todennäköisesti hyödyllisempien elämäntapamuutosten omaksumista (Hamley 2017).

7. TUTKIMUSKYSYMYS

Tämän tutkielman tarkoituksena oli selvittää makroravintoaineiden yhteyksiä kardiometabolisiin riskitekijöihin fyysisesti aktiivisilla ja inaktiivisilla kaksosilla.

Tutkimuskysymys:

Miten makroravintoaineet selittävät kardiometabolisia riskitekijöitä?

H0: Makroravintoaineet eivät ole yhteydessä kardiometabolisiin riskitekijöihin

H1: Makroravintoaineet ovat yhteydessä kardiometabolisiin riskitekijöihin

8. MENETELMÄT

8.1 Tutkimusaineisto

Tutkielman aineisto perustuu Jyväskylän yliopiston toteuttamaan FITFATTWIN-tutkimukseen, jonka osallistujat on poimittu väestöpohjaisesta kohorttitutkimuksesta nimeltään FinnTwin16. Kohortissa seurattiin suomalaisia kaksosia syntymävuosiltaan 1974-1979. FITFATTWIN-tutkimukseen rekrytoitiin 23 nuorta aikuista mieskaksosparia. Kaksospareista 10 oli sellaisia, joiden jäsenet erosivat selvästi viimeisen 3 vuoden vapaa-ajan liikunnanharrastuksen suhteen. Muiden parien jäsenten väliset liikuntaerot olivat vähäisempiä ja ajoittaisempia. Kaksosille lähetettiin terveyteen, kehonkoostumukseen ja fyysiseen aktiivisuuteen liittyvät paperiset kyselylomakkeet 16, 17, 18.5 ja 22-27 (KA 24.5) vuoden iässä, sekä internetissä täytettävä kyselylomake 32-37 vuoden iässä (KA 34.5).

Kaksosparit täyttivät ruokapäiväkirjan kolmelta arkipäivältä ja yhdeltä viikonlopun päivistä. Seikkaperäinen ohjeistus ja esimerkki ruokapäiväkirjan tekemiseen postitettiin tutkimukseen osallistujille ennen perusteellisia kliinisiä tutkimuksia. Tutkimukseen osallistujat kirjasiivat kaiken syömänsä ja juomansa ravinnon käyttäen tavallisia kotitalouden mittavälineitä liittäen ruokapäiväkirjaan ruokailun ajan ja paikan, ruoanvalmistustavan, sekä eritellen ruokien ja juomien tyypit ja tuotemerkit ohjeiden mukaan. Valmis ruokapäiväkirja palautettiin kliinisten tutkimusten yhteydessä. Tällöin tutkija tarkasti valmiin ruokapäiväkirjan lisäten tai korjaten siitä puuttuvat tiedot. Ravintoaineiden saanti laskettiin ruokapäiväkirjan perusteella käyttäen AivoDiet 2.0.1.2-ohjelmistoa

(Aivo Ltd., Turku). Ravitsemusterapeutti koodasi ruokapäiväkirjojen sisältämän tiedon nautituista ruuista ja juomista edellä mainittuun ohjelmistoon. Ravitsemukselliset laskutoimitukset perustuvat Finelin® tietokantaan suomalaisen ruuan elintarvikekoostumuksesta (THL, Terveystieteiden tutkimuskeskus, Helsinki, Suomi). Ravintoaineiden saanti laskettiin keskiarvona neljältä päivältä sekä grammoina (g) että energiaprosentteina (E%) energian mukaan säädeltyinä (g/MJ). Vitamiini- tai mineraalilisäravinteiden käyttöä ei ole huomioitu laskelmissa.

Kymmenen tunnin paaston jälkeiset verinäytteet kerättiin plasman glukoositason ja seerumin insuliinitason määrittämiseksi 10 minuutin selinmakuun jälkeen. Glukoosihomeostaasin määrittämiseksi käytettiin seuraavaa laskukaavaa: (paastoplasman glukoosi x paastoplasman insuliini / 22.5). Plasman glukoosi määriteltiin Konelab 20 XT-laitteella (Thermo Fisher Scientific, Vantaa, Suomi) ja seerumin insuliinin määrittämiseen käytettiin IMMULITE® 1000 Analyser-laitetta (Siemens Medical Solution Diagnostics, Los Angeles, CA). Oraalinen glukoositoleranssitesti tehtiin 75g glukoosiliuoksella (GlucosePro; Comed LLC, Tampere, Suomi), jonka jälkeen verinäytteet kerättiin 30 minuutin, 1 ja 2 tunnin välein. Tämän jälkeen plasman glukoosi ja insuliini määriteltiin kaikista näytteistä. Matsuda indeksi (insuliinin herkkyysindeksi) laskettiin internetissä olevan laskurin mukaan: <http://mmatsuda.diabetes-smc.jp/MIndex.html>

8.2 Tutkimusaineistosta mitatut muuttujat

FITFATTWIN-tutkimuksen kaksosparien täyttämien ruokapäiväkirjojen perusteella ja ravitsemusterapeutin tietokoneelle syöttämien tietojen avulla saatiin aineisto, josta valittiin makroravintoaineet (proteiini, rasvat, hiilihydraatti ja lisäksi sakkaroosi) selittäviksi tekijöiksi LDL/HDL-suhteelle, triglyserideille, LDL-, ja HDL-kolesterolille.

8.3 Tutkimuksessa käytetyt tilastolliset menetelmät

Aineiston tilastollinen analyysi tehtiin käyttämällä IBM SPSS Statistics 24-ohjelmistoa. Tässä tutkielmassa käytettiin parittaisten otosten t-testiä verrattaessa kaksosparien yksilöiden keskiarvoja toisiinsa normaalisti jakautuneilla muuttujilla ja Wilcoxon merkittyjen sijalukujen testiä kaksosparin väliseen, ”sisäiseen vertailuun”, ei-normaalisti jakautuneiden muuttujien osalta mahdollistaen liikunnan vaikutuksen tarkasteluun, kun kaksoset jaettiin liikunnan suhteen aktiivisempiin ja inaktiivisempiin ryhmiin. Usean muuttujan regressioanalyysin avulla vakioitiin tutkielman tulokset liikunnan suhteen käyttäen MET-tunti-indeksiä mahdollistaen selittävien muuttujien vaikutuksen

arvioinnin selitettävään muuttujaan tarkastetelemalla selittävien muuttujien regressiokertoimen muutoksia suhteessa selitettävään muuttujaan. Tämä mahdollistaa selitettävän muuttujan arvomuutoksien tarkkailun pitäen samalla muiden muuttujien osalta arvot muuttumattomina. Saphiro-Wilk-testiä käytettiin muuttujien normaalijakauman testaamiseen. Yhden muuttujan analyysissä käytettiin lineaarista regressioanalyysiä tarkastellessa koko aineistoa yhtenä ryhmänä huomiomatta sen erityispiirteitä liikunnan tai kaksosparisetelman suhteen. Testien perusteella tulosta pidettiin tilastollisesti merkitsevänä p-arvon ollessa ≤ 0.05 .

9 TULOKSET

9.1 Tutkittavien taustatiedot

FinnTwin 16-tutkimuksen kyselylomakkeen, Baecke-kyselylomakkeen ja erilaisten fyysisten aktiivisuutta mittaavien haastatteluiden jälkeen muodostettiin 23 liikunnan suhteen diskordanttia monozygoottista mieskaksosparia, yhteensä 46 yksilöä. Tärkein erottelukriteeri oli fyysisen aktiivisuuden määrä: toinen kaksosista oli selvästi fyysisesti aktiivisempi ja toinen oli selvästi fyysisesti inaktiivinen (vähemmän aktiivinen). Aktiivisilla kaksosilla oli selvästi parempi kardiorespiratorinen suorituskyky verrattuna inaktiivisiin kaksosiin. Kehon paino, BMI (body mass index) ja vyötärön ympäryys eivät merkittävästi eronneet toisistaan kaksospareilla, mutta rasvaprosentti oli aktiivisilla kaksosilla matalampi verrattuna heidän inaktiivisiin kaksospareihin. Tutkittavien taustatiedot löytyvät taulukosta 2.

TAULUKKO 2. Liikunnan suhteen diskordanttien kaksosparien ominaisuudet

Ominaisuus	Inaktiivisempi (N=23)	Aktiivisempi (N=23)	Parien ero (KA) (95% LV)	p-arvo
Ikä			34,5 (välillä 32-37)	
Pituus (cm)	177.5 ± 7.9	178.5 ± 7.1	1.0 (0.06 – 1.9)	0.04
Paino (kg)	75.4 ± 8.9	77.6 ± 10.8	2.2 (-1.3 – 5.6)	0.21
Body mass index (kg/m²)	24.5 ± 3.4	23.7 ± 1.8	-0.6 (-1.8 – 0.6)	0.30
Vyötärönympäryys (cm)	87.3 ± 9.3	85.1 ± 5.8	-2.3 (-5.5 – 1.0)	0.16
Rasvaprocentti (%)	22.4 ± 7.6	20.1 ± 6.1	-1.7 (-3.7 – 0.3)	0.09
Rasvamassa (kg)	17.6 ± 7.8	15.7 ± 5.4	-1.8 (-4.3 – 0.6)	0.14
Rasvaton massa (kg)	59.5 ± 7.6	60.1 ± 6.9	0.5 (-0.8 – 1.9)	0.42

Arvot ovat keskiarvoja ±KA

9.2 Tutkielman päätulokset

Parittaisten otosten t-testillä tarkasteltiin sitä erosivatko liikunnallisesti aktiivisemmat kaksosparit liikunnallisesti inaktiivisemmista kaksospareista makroravintoaineiden, sakkaroosin, LDL-, HDL-kolesterolin, LDL/HDL-suhteen tai triglyseridien osalta. Ryhmät eivät eronneet toisistaan merkitsevästi t-arvojen tai keskiarvojen osalta (taulukko 3). Puolestaan kaksosparin ”sisäisessä vertailussa” verrattaessa aktiivempaa osapuolta inaktiivisempaan osapuoleen Wilcoxon merkittävien sijalukujen testi näytti kaksosparin liikunnallisesti aktiivisemmän osapuolen (mean rank = 12.00) eroavan tilastollisesti merkitsevästi liikunnan suhteen liikunnallisesti inaktiivisemmasta osapuolesta (mean rank = 0.00), $Z = -4,197$, $p < 0,001$. Muiden muuttujien suhteen ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroavaisuuksia (taulukko 4). Usean muuttujan regressioanalyysiä käytettiin MET-tunti-indeksin avulla liikunnan vakioimiseen tehden mahdolliseksi selittävän muuttujan vaikutuksen arvioinnin vastemuuttujaan regressiokertoimien avulla. Tällöin oli mahdollista havaita mahdollisia yhteyksiä makroravintoaineiden ja sakkaroosin, sekä LDL-, HDL-kolesterolin, LDL/HDL-suhteen tai triglyseridien välillä. Usean muuttujan regressioanalyysillä ei löydetty tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä vastemuuttujan ja selittävien muuttujien välillä (taulukot 5-8). Kuitenkin on huomioitava, ettei liikunta-diskordanttien kaksosten aineisto ole optimaalinen tämän tutkielman tutkimuskysymyksen perehtymisen kannalta, eikä tässä tutkielmassa ole näin ollen voitu hyödyntää

käytettyä kaksosasetelmaa. Nämä seikat yhdessä tutkimushenkilöiden vähäisen lukumäärän kanssa heikentävät tulosten yleistettävyyttä koko väestöä koskeviksi ja ovat tämän tutkielman heikkouksia.

TAULUKKO 3. Liikunnallisesti aktiivisemmän (N=23) ja inaktiivisemmän (N=23) kaksosten keskiarvot (ka) ja niiden erot kaksosparin jäsenten välillä

	Aktiivisempi ka	Inaktiivisempi ka	t	df	p-arvo
LDL/HDL-suhde	2.34	2.49	0.469	44	0.64
LDL	2.93	3.04	0.394	44	0.70
HDL	1.37	1.29	-0.857	44	0.40
Triglyseridit	0.90	1.15	1.743	44	0.09
Proteiini (g)	114.7	112.2	-0.291	44	0.77
Rasva (g)	88.1	90.0	0.269	44	0.79
Hiilihydraatti (g)	251.0	240.0	-0.692	44	0.49
Sakkarooosi (g)	53.8	51.3	-0.294	44	0.77

TAULUKKO 4. Liikunnallisesti aktiivisemmän (N=23) ja inaktiivisemmän (N=23) kaksosparin keskiarvot (ka) ja niiden erot kaksosparin välillä, ”sisäinen vertailu”

	Aktiivisempi ka	Inaktiivisempi ka	Z	p-arvo
Liikunta-aktiivisuus	5.60	2.80	-4.197 ^a	<0.001
LDL/HDL-suhde	2.36	2.46	-0.791 ^b	0.44
LDL	2.90	3.06	-0.996 ^b	0.34
HDL	1.35	1.31	-0.670 ^a	0.52
Triglyseridit	0.95	1.09	-1.278 ^b	0.21
Proteiini (g)	113.3	113.7	-0.061 ^a	0.96
Rasva (g)	87.7	90.1	-0.456 ^b	0.67
Hiilihydraatti (g)	250.6	240.2	-0.700 ^a	0.50
Sakkarooosi (g)	53.7	51.6	-0.243 ^a	0.82

a. perustuu negatiiviselle rank-arvolle b. perustuu positiiviselle rank-arvolle

Lihavoidut arvot ovat tilastollisesti merkitseviä arvoja (P<0.05).

TAULUKKO 5. Usean muuttujan regresioanalyysi liikunnallisesti aktiivisempien (N=23) ja inaktiivisempien (N=23) kaksosparien osalta, triglyseridit selitettävänä muuttujana

	Malli a	Malli b	p-arvo (a)	p-arvo (b)
Kontrollimuuttujat				
Liikunta-aktiivisuus	-0.06	-0.02	0.67	0.92
Selittävät muuttujat				
Proteiini (g)		0.26		0.18
Rasva (g)		-0.22		0.27
Hiilihydraatti (g)		-0.27		0.25
Sakkarooosi (g)		-0.04		0.86
Model fit statistics				
Adjusted R2	-0.02	0.06		
F-statistics	0.18	1,556	0.67	0,20
F change		1.897		0.13
Arvot ovat standardoituja kertoimia. Lihavoidut arvot ovat tilastollisesti merkitseviä arvoja (P<0.05). Malli a sisältää vain liikunta-aktiivisuuden. Malli b sisältää liikunta-aktiivisuuden ja selittävät muuttujat.				

TAULUKKO 6. Usean muuttujan regresioanalyysi liikunnallisesti aktiivisempien (N=23) ja inaktiivisempien (N=23) kaksosparien osalta, LDL/HDL-suhde selitettävänä muuttujana

	Malli a	Malli b	p-arvo (a)	p-arvo (b)
Kontrollimuuttujat				
Liikunta-aktiivisuus	-0.12	-0.07	0.42	0.69
Selittävät muuttujat				
Proteiini (g)		0.25		0.17
Rasva (g)		-0.19		0.33
Hiilihydraatti (g)		-0.30		0.19
Sakkarooosi (g)		-0.12		0.51
Model fit statistics				
Adjusted R2	-0.008	0.13		
F-statistics	0.66	2.371	0.42	0.06
F change		2.773		0.04
Arvot ovat standardoituja kertoimia. Lihavoidut arvot ovat tilastollisesti merkitseviä arvoja (P<0.05). Malli a sisältää vain liikunta-aktiivisuuden. Malli b sisältää liikunta-aktiivisuuden ja selittävät muuttujat.				

TAULUKKO 7. Usean muuttujan regresioanalyysi liikunnallisesti aktiivisempien (N=23) ja inaktiivisempien (N=23) kaksosparien osalta, HDL selitettävänä muuttujana

	Malli a	Malli b	p-arvo (a)	p-arvo (b)
Kontrollimuuttujat				
Liikunta-aktiivisuus	0.19	0.19	0.21	0.26
Selittävät muuttujat				
Proteiini (g)		-0.20		0.28
Rasva (g)		-0.05		0.82
Hiilihydraatti (g)		0.18		0.44
Sakkarooosi (g)		0.15		0.46
Model fit statistics				
Adjusted R2	0.014	0.052		
F-statistics	1.637	1,498	0.21	0,21
F change		1.447		0.24
Arvot ovat standardoituja kertoimia. Lihavoidut arvot ovat tilastollisesti merkitseviä arvoja (P<0.05). Malli a sisältää vain liikunta-aktiivisuuden. Malli b sisältää liikunta-aktiivisuuden ja selittävät muuttujat.				

TAULUKKO 8. Usean muuttujan regresioanalyysi liikunnallisesti aktiivisempien (N=23) ja inaktiivisempien (N=23) kaksosparien osalta, LDL selitettävänä muuttujana

	Malli a	Malli b	p-arvo (a)	p-arvo (b)
Kontrollimuuttujat				
Liikunta-aktiivisuus	-0.06	0.001	0.72	0.99
Selittävät muuttujat				
Proteiini (g)		0.16		0.40
Rasva (g)		-0.32		0.11
Hiilihydraatti (g)		-0.16		0.48
Sakkarooosi (g)		-0.13		0.49
Model fit statistics				
Adjusted R2	-0.02	0.08		
F-statistics	0.14	1,794	0.72	0,14
F change		2.205		0.09
Arvot ovat standardoituja kertoimia. Lihavoidut arvot ovat tilastollisesti merkitseviä arvoja (P<0.05). Malli a sisältää vain liikunta-aktiivisuuden. Malli b sisältää liikunta-aktiivisuuden ja selittävät muuttujat.				

Lineaarisella regressioanalyysillä tarkasteltiin erikseen LDL/HDL-suhteen, triglyseridien, LDL- ja HDL-kolesterolin vaihtelua selittäviin tekijöihin: proteiini, rasvat, hiilihydraatti ja sakkaroosi. Ensimmäisenä päätuloksena havaittiin hiilihydraateilla ja sakkaroosilla merkitsevä käänteinen yhteys LDL/HDL-suhteen kanssa (taulukko 9). Malli selitti 17% LDL/HDL-suhteen vaihtelusta hiilihydraattien kanssa ja se sopii hyvin aineistoon: $F(1,44) = 9.136$; $p = 0.004$. Puolestaan LDL/HDL-suhteen vaihtelusta sakkaroosin kanssa malli selitti 11,4% sopien hyvin aineistoon: $F(1,44) = 5,656$; $p = 0.022$. Toisena päätuloksena oli triglyseridien ja hiilihydraattien välillä havaittu merkitsevä käänteinen yhteys (taulukko 10). Malli selitti 11% triglyseridien vaihtelusta sopien hyvin aineistoon: $F(1,44) = 5.462$; $p = 0.024$. Kolmantena päätuloksena havaittiin LDL:n käänteinen yhteys sekä rasvan että hiilihydraattien kanssa (taulukko 11). Malli selitti 9,5% LDL-arvon vaihtelusta rasvojen kanssa sopien hyvin aineistoon: $F(1,44) = 4.606$; $p = 0.037$. Kun taas malli selitti 11,7% LDL-arvon vaihtelusta hiilihydraattien kanssa ja se sopii hyvin aineistoon: $F(1,44) = 5.843$; $p = 0.020$. HDL-kolesterolin ja selittävien muuttujien kanssa ei havaittu yhteyttä (taulukko 12).

TAULUKKO 9. LDL/HDL-suhteen vaihtelu ravintomuuttujien suhteen

	b	p-arvo
Proteiini	0.082	0.588
Rasva	-0.020	0.189
SAFA	-0.217	0.148
MUFA	-0.208	0.165
PUFA	-0.035	0.818
LA	0.019	0.901
ALA	0.052	0.732
Hiilihydraatti	-0.415	0.004
Sakkaroosi	-0.337	0.022
$F(1, 44) = 9.136$; $p = \mathbf{0.004}$		$F(1, 44) = 5.656$; $p = \mathbf{0.022}$
R Squared = 0.17		R Squared = 0.114

R Squared = estimoidun mallin selitysaste; b = standardoitu regressiokerroin; Lihavoidut arvot ovat tilastollisesti merkitseviä arvoja ($P < 0.05$).

TAULUKKO 10. Triglyseridien vaihtelu ravintomuuttujien (g) suhteen

	b	p-arvo
Proteiini	0.079	0.604
Rasva	-0.205	0.171
SAFA	-0.289	0.051
MUFA	-0.235	0.116
PUFA	-0.062	0.681
LA	0.002	0.990
ALA	0.008	0.960
Hiilihydraatti	-0.332	0.024
Sakkarosi	-0.235	0.116

$F(1, 44) = 5,462; p = 0.024$

R Squared = 0.11

R Squared = estimoidun mallin selityssaste; b = standardoitu regressiokerroin; Lihavoidut arvot ovat tilastollisesti merkitseviä arvoja ($P < 0.05$).

TAULUKKO 11. LDL-arvon vaihtelu ravintomuuttujien (g) suhteen

	b	p-arvo
Proteiini	-0.025	0.871
Rasva	-0.308	0.037
SAFA	-0.289	0.052
MUFA	-0.284	0.056
PUFA	-0.162	0.283
LA	-0.135	0.370
ALA	-0.150	0.319
Hiilihydraatti	-0.342	0.020
Sakkarosi	-0.257	0.084

$F(1, 44) = 4,606; p = \mathbf{0.037}$

R Squared = 0.095

$F(1, 44) = 5,843; p = \mathbf{0,020}$

R Squared = 0.117

R Squared = estimoidun mallin selityssaste; b = standardoitu regressiokerroin; Lihavoidut arvot ovat tilastollisesti merkitseviä arvoja ($P < 0.05$).

TAULUKKO 12. HDL-arvon vaihtelu ravintomuuttujien (g) suhteen

	b	p-arvo
Proteiini	-0.147	0.330
Rasva	-0.044	0.770
SAFA	-0.004	0.977
MUFA	-0.004	0.979
PUFA	-0.120	0.426
LA	-0.194	0.196
ALA	-0.253	0.090
Hiilihydraatti	0.267	0.073
Sakkarooosi	0.285	0.055

R Squared = estimoidun mallin selityssaste; b = standardoitu regressiokerroin

10 POHDINTA

Tämän pro gradu-tutkielman tarkoituksena oli tarkastella fyysisesti aktiivisempien ja inaktiivisempien kaksosten ruokavalioiden sisältämien makroravintoaineiden vaikutuksia kardiometabolisiin riskitekijöihin. Verrattaessa tutkittavien liikuntaharrastuksen volyymia usean muuttujan regressionanalyysillä MET-tunti-indeksin avulla tulosten vakioimiseksi liikunnan suhteen ei löydetty tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä vastemuuttujan ja selittävien muuttujien välillä. Verrattaessa kaksosparien keskiarvoja toisten kaksosparien keskiarvoihin ei löydetty yhteyksiä muuttujien välillä. Kun taas ”sisäisessä vertailussa” verrattaessa kaksosparin keskiarvoja keskenään löydettiin tilastollisesti merkitsevä ero kaksosparin liikunnallisesti aktiivisemmän osapuolen erotessa liikunnallisesti inaktiivisemmasta osapuolesta liikunnan suhteen vahvistaen näin tutkielman alkuasetelman. Nämä tulokset ovat yhteneväiset kaksosparisetelmaa käyttäneiden tutkimusten kanssa (Rottensteiner ym. 2016; Rottensteiner ym. 2015). Muita tilastollisesti merkitseviä eroavaisuuksia kaksosparin välillä ei löydetty. Tarkastellessa aineistoa kokonaisuutena lineaarisella regressioanalyysillä löydettiin enimmäiseksi päätulokseksi hiilihydraattien ja sakkaroosin merkitsevä käänteinen yhteys LDL/HDL-suhteen kanssa. Tulos on tulkittavissa niin, että hiilihydraattien ja sakkaroosin lisääntynyt saanti ravinnosta pienentää LDL/HDL-suhdetta, toisin sanoen LDL:n määrä vähenee HDL:n suhteen. Toinen tapa tulkita tulosta on LDL/HDL-suhteen lisääntyminen hiilihydraattien ja sakkaroosin saannin vähentyessä.

Puolestaan toinen päätulos triglyseridien ja hiilihydraattien välillä havaitusta merkitsevästä käänteisestä yhteydestä voidaan tulkita niin, että lisääntynyt ravinnosta saatujen hiilihydraattien määrä pienetää triglyseridien määrää seerumissa aterian jälkeen, tai pienentynyt hiilihydraattien määrä lisää triglyseridien määrää seerumissa. Kolmannen päätuloksen osalta LDL:n käänteisestä yhteydestä rasvan ja hiilihydraattien kanssa tarkoitetaan ravinnosta saatavien rasvojen ja hiilihydraattien saannin lisääntyessä LDL:n pitoisuuden laskua seerumissa. Toinen tulkinta olisi rasvojen tai hiilihydraattien vähentynyt määrä ravinnosta puolestaan lisää LDL-pitoisuutta seerumissa. Rasvojen ja hiilihydraattien lisääntynyt kulutus ei välttämättä tarkoita LDL:n määrän pienenemistä, eikä rasvojen ja hiilihydraattien pienentynyt saanti tarkoita välttämättä lisääntynyttä LDL-pitoisuutta seerumissa. Tutkimusasetelmassa on valittu käytettäväksi sekä rasvoja yhtenä ryhmänä käsittäen kaikki rasvatyyppit että lisäksi omat erilliset ryhmänsä tyydyttyneille rasvahapoille (SAFA), kertatyydyttymättömille rasvahapoille (MUFA), monityydyttymättömille rasvahapoille (PUFA), linolihapolle (LA) ja alfa-linoneelihapolle (ALA). Tällöin tuloksen tulkitseminen muodostuu haastavaksi määriteltäessä rasvat ainoastaan yhtenä suurena ryhmänä; kun taas rasvan tarkempi määrittely olisi puolestaan auttanut tuloksen tulkitsemisessä. Neljännen päätuloksen osalta HDL-kolesterolin ja selittävien muuttujien kanssa ei havaittu yhteyttä.

Näin ollen tiivistetysti esittäen tässä tutkielmassa löydettiin kaksosparin yksilöiden välillä tilastollisesti merkitsevä ero liikunnallisesti aktiivisemmän osapuolen ja liikunnallisesti inaktiivisemmän osapuolen välillä liikunnan suhteen. Lisäksi havaittiin kolmessa ensimmäisessä päätuloksessa käänteinen yhteys hiilihydraattien ja LDL/HDL-suhteen, hiilihydraattien ja triglyseridien sekä hiilihydraattien ja LDL-suhteen kanssa tarkastellessa aineistoa yhtenä kokonaisuutena. Näistä yhteyksistä kahdessa ensin mainitussa oli merkitsevä käänteinen yhteys ja kolmannessa puolestaan käänteinen yhteys tutkittujen asioiden välillä. Lisäksi ensimmäisen päätuloksen mukaan myös sakkaroosin ja LDL/HDL-suhteen havaittiin merkitsevä käänteinen yhteys sekä kolmannen päätuloksen mukaan rasvalla (rasvalaatuja ei eritelty) havaittiin käänteinen yhteys LDL:n kanssa. Samalla on kuitenkin huomioitava tämän tutkielman heikkoudet: ettei liikunta-diskordanttien kaksosten aineisto ole optimaalinen tämän tutkimuskysymyksen perehtymisen kannalta, eikä näin ollen ole ollut mahdollista hyödyntää käytettyä kaksoasetelmaa tässä tutkielmassa. Seuraavaksi tarkastellaan näiden tulosten paikkansapitävyyttä muun tutkimustiedon valossa.

10.1 Tulosten tarkastelu suhteessa aikaisempaan tutkimustietoon

Kappaleessa kolme todettiin vähähiilihydraattista ruokavaliota (VHR) noudattaneiden osalta seerumin triglyseridipitoisuuden ja diastolisen verenpaineen vähentyvän merkittävästi enemmän sekä HDL- ja LDL-kolesterolin määrän lisääntyvän enemmän kuin vähärasvaista ruokavaliota (VRR) noudattaneiden osalta (Bueno ym. 2013). Sackner-Bernstein ym. (2015) tekemän meta-analyysin perusteella satunnaisesti kontrolloiduista tutkimuksista VHR yhdistettiin merkittävästi alhaisempaan ateroskleroottisten sydän- ja verisuonitautien riskiin. Puolestaan Hun ym. (2012) ja Volekin ym. (2008) mukaan VHR alentaa seerumin triglyseripitoisuuksia enemmän kuin VRR.

Seuraus hiilihydraattien nauttimisesta yli kehon normaalin hapettamiskapasiteetin on ylimääräisten hiilihydraattien syntetisoiminen rasvahapoiksi, jotka keho varastoi triglyserideinä mahdollistaen näin VLDL-partikkeleiden muodostumisen (Volek ym. 2008). Kooltaan isommat VLDL-partikkelit metaboloituvat lopulta pieniksi ja tiiviksi LDL-partikkeleiksi alentaen samalla HDL-kolesterolipitoisuutta (Krauss 2005). Ilmiöstä, jossa keho syntetisoi yli normaalin hapettamiskapasiteetin saaduista hiilihydraatista triglyseridejä käytetään nimitystä de novo lipogeneesi (DNL) tai de novo fatty acid (FA) synteesi (Ameer ym. 2014).

Aarslandin & Wolfen (1998) mukaan de novo lipogeneesi (DNL) lisääntyy moninkertaiseksi kun hiilihydraattien saanti ylittää energian tarpeen. Yksinkertaiset sokerit ovat tehokkaampia nostamaan DNL-ilmiötä kuin monitahoisemmat hiilihydraatit, kuten polysakkaridit (Parks ym. 1999). Isokalorisen: korkea hiilihydraattisen ja vähärasvaisen ruokavalion sekä runsashiilihydraattisten aterioiden on osoitettu lisäävän de novo lipogeneesiä sekä hypertriglyseridemiaa insuliiniresistenteillä henkilöillä (Petersen ym.2007; Schwarz ym. 2003; Marques-Lopez ym. 2001). Lisäksi terveillä henkilöillä havaittiin isokalorisen ruokavalion stimuloivan DNL-ilmiötä verrattuna vähähiilihydraattiseen ruokavalioon tai kohtuullisesti rasvaa sisältävään ruokavalioon (Chong ym. 2008; King ym. 2006; Hudgins ym. 1996;).

Kehossa lipogeeninen reitti aktivoituu ainakin kahdessa metabolisessa kudoksessa: maksassa ja rasvakudoksessa; maksan lipogeesin ollessa määrällisesti tehokkaampi kuin rasvakudoksen lipogeneesi (Lodhi ym. 2011). DNL:n suora mittaus on osoittautunut hankalaksi, mutta sen aineenvaihduntatuotteet voidaan havaita biologisista näytteistä, kuten veren komponenteista tai rasvakudoksesta (Hudgins ym. 1996). DNL-reitin muodostamat tärkeimmät rasvahapot ovat palmitiinihappo (C16:0), steariinihappo (C18:0), palmitoelihappo (C16:1n-7), *cis*-vakseenihappo

(C18:1n-7) ja oleiinihappo (C18:1n-9) (Jakobs ym. 2015). DNL-indeksiä (C16:0 / 18:2n-6) voidaan käyttää DNL-ilmion arviointiin tutkimushenkilöillä (Chong ym. 2008; Hudgins ym. 1996). DNL-indeksillä arvioidaan palmitiinihapon (C16:0) suhdetta linolihappoon (C18:2n-6). DNL-ilmio kuvaa lipogeneesiä, jolloin sen lisääntyessä palmitiinihapon määrä lisääntyy suhteessa linolihappoon ja puolestaan DNL-ilmion vähentyessä palmitiinihapon määrä vähenee suhteessa linolihappoon.

Suuremmat palmitiinihapon (C16:0) ja tyydyttyneiden rasvahappojen (SAFA) kokonaismäärän osuudet veren lipideissä ovat yhteydessä lisääntyneeseen sydäntaudin riskiin (Chowdhury ym. 2014; Yamagishi ym. 2008; Wang ym. 2003) sekä syöpään (Chavarro ym. 2013). Ajatus siitä, että eksogeeniset, ravinnon mukana tulleet tyydyttyneet rasvahapot heijastaisivat suoraan verenkierron rasvahappojen pitoisuutta on usein esitetty näkökanta (Sacks ym. 2017). Tästä huolimatta (kuten kappaleessa kolme todettiin) kolminkertaisesta tyydyttyneen rasvan saannista vähähiilihydraattisesta ruokavaliosta (VHR) verenkierron SAFA:n kokonaismäärä ja palmitiinihapon osuus putosivat huomattavasti, samoin kuin palmitoelihapon C16:1n-7 määrä, jota pidetään endogeenisenä markkerina lipogeenisistä (Forsythe ym. 2008). Lisäksi King ym. (2006) ja Forsythe ym. (2010) totesivat kontrolloiduissa tutkimuksissa isokalorisen tai hypokalorisen ruokavalion hiilihydraattimäärää pudotettaessa lipogeenisten rasvahappojen (palmitoelihappo, palmitiinihappo ja SAFA:n kokonaismäärän) pitoisuuksien vähenevän verenkierrossa huolimatta lisääntyneestä SAFA:n saannista ravinnosta.

Ma ym. (2015) tutkivat verenkierrossa eniten esiintyvien tyydyttyneiden rasvojen (SAFA): palmitiinihapon C16:0, steariinihapon C18:0, kertatyydyttymättömän rasvahapon (MUFA): oleiinihapon C18:1n-9 yhteyksiä de novo lipogeneesiin, metabolisiin riskitekijöihin ja diabetekseen prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa 3004 ei-diabeetikolla. Verenkierron palmitiini- (HR 1.89, 95% CI: 1.27–2.83) ja steariinihappo (HR 1.62, 95% CI 1.09–2.41) olivat yhteydessä korkeampaan diabeteksen riskiin ja oleiinihappo puolestaan oli yhteydessä matalampaan diabeteksen riskiin (HR 0.56, 95% CI: 0.38–0.83). Ravinnon mukana tulleella SAFA:lla tai MUFA:lla ei ollut merkittävää yhteyttä diabetekseen.

Puolestaan Volk ym. (2014) tutkivat kuinka ruokavaliosta hiilihydraattien inkrementaalinen lisäys ja rasvan inkrementaalinen pudotus vaikuttaisivat tyydyttyneiden rasvahappojen (SAFA) ja palmitoelihapon (C16:1n-7) määrään plasmassa metabolista oireyhtymää sairastavilla aikuisilla kohtalaisen hypokalorisella ruokavaliolla 21 viikon ajan. Tutkimushenkilöt (n=16) aloittivat vähähiilihydraattisella ruokavaliolla (<50g hiilihydraattia (HH)/päivä) kolmen viikon ajan lisäen

nautittujen hiilihydraattien määrää samalla vähentäen nautittujen SAFA:n määrää vähitellen kuuden eri vaiheen ajan päätyen nykyisten ravitsemussuositusten mukaiseen hiilihydraattien saantiin (55 E%). Jokainen kuudesta vaiheista kesti kolme viikkoa alkaen 47g HH/päivä ja 84g SAFA/päivä päättyen 346g HH/päivä ja 32g SAFA/päivä. Tämä mahdollisti kokonaisenergiankulutuksen pysymisen samana, sillä hiilihydraattien saannin lisääntyessä SAFA:n saanti väheni. Nautitun proteiinin määrä pidettiin 1.8g/kg sekä SAFA:n osuus kaikista syödyistä rasvoista oli 40% koko tutkimuksen ajan. Tutkijat raportoivat painottavansa kokojyvätuotteiden ja suhteellisen matalan glykeemisen indeksin hiilihydraattien käyttöä aidoista raaka-aineista jauheiden sijaan. Aivan kuten SAFA:n lähteinä käytettiin lihaa, munia ja maitoa. Kaikki ateriat valmistettiin tutkittaville valmiiksi haettavaksi 3-4 kertaa viikossa. Tutkijat totesivat ravinnon mukana tulevan SAFA:n vähentämisen 84g:sta päivässä 32g:aan päivä 21 viikon ajanjaksolla lisäävän plasman SAFA:n osuutta triglyseridi-, kolesteroliesteri- ja fosfolipidifraktioissa. Plasman triglyseridit sekä palmitoelihappo (C16:1n-7) lisääntyivät vaiheittain hiilihydraattien lisääntyessä progressiivisesti. Täten tutkimuksen tuloksien mukaan lisääntynyt eksogeeninen SAFA ei kerääntynyt plasman lipidifraktioon hiilihydraatteja rajoitettaessa, eikä SAFA:n eksogeenisen saannin pienetyessä havaittu johdonmukaista plasman SAFA:n määrän pientymistä. Kun taas palmitoelihapon (C16:1n-7) pitoisuus plasmassa seurasi asteittain ravinnosta saatujen hiilihydraattien määrän lisääntymistä. Palmitoelihapon suuret pitoisuudet veressä tai rasvakudoksessa aikaansaavat monia metabolisia ongelmia, kuten hyperglykemian, hyperlipidemian, insuliiniresistenssin, tyypin 2 diabeteksen, ei-alkoholiperäisen rasvamaksan (NAFLD) ja sydän- ja verisuonitautin (Sanders & Griffin 2016; Ameer ym. 2014; Menendez ym. 2009).

Vähärasvaisella ja korkeahiilihydraattisella ruokavaliolla on plasman triglyseridipitoisuutta nostava vaikutus (Krauss ym. 2006; Siri & Krauss 2006). Plasman triglyseridit varastoidaan VLDL-partikkeleihin, jotka metaboloituvat lopulta pieniksi ja tiiviiksi LDL-partikkeleiksi (Volek ym. 2008). Tällöin runsas hiilihydraattien nauttiminen lisää LDL-kolesterolin pitoisuutta plasmassa vähentäen samalla HDL-kolesterolin määrää (Siri & Krauss 2006) muuttaen LDL/HDL-suhdetta. Sakkaroosin kohdalla ilmiö toistuu samanlaisena kuin hiilihydraattien kohdalla, mutta vielä voimakkaampana (Siri-Tarino ym. 2010). Näin ollen nämä tutkimustulokset ovat ristiriitaiset tämän tutkielman kolmen ensimmäisen päätuloksen kanssa: käänteinen yhteys hiilihydraattien ja LDL/HDL-suhteen, hiilihydraattien ja triglyseridien sekä hiilihydraattien ja LDL-suhteen kanssa. Näistä yhteyksistä kahdessa ensin mainitussa oli merkitsevä käänteinen yhteys ja kolmannessa puolestaan käänteinen yhteys tutkittujen asioiden välillä. Aivan kuten sakkaroosin ja LDL/HDL-suhteen merkitsevä käänteinen yhteys on ristiriitainen muun tutkimustiedon kanssa. Puolestaan rasvan ja LDL-kolesterolin käänteinen yhteys on mahdollinen monityydyttymättömien rasvahappojen ja kertatydyttymättömien

rasvahappojen kanssa, muttei tyydyttyneiden rasvahappojen kanssa niiden LDL-kolesterolia nostavan vaikutuksen vuoksi (Mensink & Katan 1992).

Pohdittaessa hiilihydraattien vaikutusta triglyseridien määrän nousuun plasmassa voidaan todeta hiilihydraattien olevan heterogeeninen joukko, jossa korkean glykeemisen indeksin hiilihydraattien plasman triglyseridien määrää nostava vaikutus on suurempi verrattuna matalan glykeemisen indeksin hiilihydraatteihin johtuen muun muassa matalan glykeemisen indeksin hiilihydraattien suuremmasta kuitupitoisuudesta (Jung & Choi 2017). Toisaalta Volkin ym. (2014) mukaan hiilihydraattien inkrementaalinen lisäys samaan aikaan tyydyttyneiden rasvahappojen inkrementaalisen pudotuksen kanssa käyttäen pääosin juuri matalan glykeemisen indeksin hiilihydraatteja aikaansai plasman triglyseridien sekä palmitoelihapon (C16:1n-7) vaiheittaisen lisääntymisen. Varmistaakseen havaitun ilmiön johtuvan nautittujen makroravintoaineden suhteiden muutoksista eikä kumulatiivisesta painonpudotuksesta tai ruokavalion edellisistä vaiheista Volk ym. (2014) käänsivät ruokavalion järjestyksen päinvastaiseksi (korkeahiilihydraattisesta matalahiilihydraattiseksi) osalle (n=5) tutkimushenkilöitä. Tällöin myös plasman palmitoeliinihappo käyttäytyi päinvastaisesti antaen vahvat todisteet ravinnon hiilihydraattien määrän säätelevän plasman palmitoelihapon pitoisuutta. Samoin Wilke ym. (2009) tutkivat vähärasvaisen ja rasvaisemman ruokavalion eroja (n=14) kolmen päivän ajan satunnaistetussa crossover-tutkimuksessa käyttäen matalan glykeemisen indeksin hiilihydraatteja. Vähärasvaisessa (korkeahiilihydraattisessa) ruokavaliolla triglyseridien määrä lisääntyi myristiinihapon C14:0, palmitiinihapon C16:0, palmitoelihapon (C16:0:1n-7), linoliuhapon C18:2 lisääntymisen vuoksi.

OmniCarb-tutkimus, satunnaistettu kliininen crossover-tutkimus (n=163), vertasi matalan ja korkean glykeemisen indeksin ruokavalioita korkea-, kohtuullinen ja matalahiilihydraattisen ruokavalion konteksteissa todeten korkean hiilihydraattien saannin vaikuttavan enemmän nostavasti triglyserideihin ja laskevasti HDL-kolesteroliin kuin hiilihydraattien glykeeminen indeksi (Sacks ym. 2014). Tutkijat totesivat etteivät matalan glykeemisen indeksin hiilihydraatit parantaneet insuliiniherkkyyttä, lipiditasoja tai systolista verenpainetta verrattuna korkean glykeemisen indeksin hiilihydraatteihin. 32 rct-tutkimuksen meta-analyysi osoitti 10% paastotriglyseridien pudotuksen vaativan glykeemisen kuorman pudotusta 30-100 glukoosieqvivalenttia päivässä (Livesey ym. 2008). Näin ollen ruokavalion hiilihydraattimäärä vaikuttaa enemmän kardiometabolisiin riskitekijöihin kuin glykeeminen indeksi. Puolestaan PURE-tutkimuksessa selvitettiin 135 535 henkilön makroravintoaineiden terveysvaikutuksia 18 maassa (Dehghan ym. 2017). Tutkijat totesivat runsaan hiilihydraattien saannin olevan yhteydessä korkeampaan kokonaiskuolleisuuden riskiin, kun taas kokonaisrasvansaanti ja

yksittäisten rasvatyyppien havaittiin olevan yhteydessä pienempään kokonaiskuolleisuuteen. Lisäksi kokonaisrasvansaanti ja yksittäiset rasvatyyppit eivät olleet yhteydessä sydän- ja verisuonitautiin, sydäninfarktiin, sydän- ja verisuonitautikuolleisuuteen, kun taas SAFA:n ja aivohalvauksen välillä todettiin käänteinen yhteys.

Siinä missä useimmat epidemiologiset ja kliiniset tutkimukset tukevat tyydyttyneiden rasvahappojen (SAFA) korvaamista monitydyttymättömillä rasvahapoilla (PUFA), erityisesti omega-3-rasvahapoilla sydän- ja verisuonitautien hyödyksi, on SAFA:n korvaaminen hiilihydraateilla yhteydessä ei-parantuneeseen tai jopa huonontuneeseen sydän- ja verisuonitaudin riskiin (Jakobsen ym. 2010; Micha & Mozaffarian 2010). Korvattaessa SAFA n-6-rasvahapoilla (PUFA) ei vähennetty kokonais- tai sepelvaltimokuolleisuutta, eikä kaikkien sepelvaltimotapahtumien määrää (Hamley 2017). Kun taas eksogeeninen SAFA lisää LDL-kolesterolipitoisuutta noin 13 mg/dl kun niillä korvataan 10E% ravinnon hiilihydraatteja (Mensink & Katan 1992). Kappaleessa kaksi todettiin SAFA:n olevan heterogeeninen joukko sen LDL-kolesterolia nostavan vaikutuksen suhteen, kuten laureiinihapon C12:0 merkittävä HDL- ja LDL-kolesterolipitoisuutta lisäävä vaikutus vähentäen näin kokonaiskolesteroli/HDL-kolesterolin suhdelukua (Mensink ym. 2003). Puolestaan steariinihapolla C18:0 on havaittu neutraali vaikutus lipideihin ja lipoproteiiniprofiileihin korvatessa sillä hiilihydraatteja (Mensink ym. 2003).

Pienten ja tiiviiden LDL-kolesterolin osoitettu vähentyvän pienemmällä hiilihydraatin saannilla riippumatta ravinnon SAFA:n määrästä (15E% tai 8E%) rajoitettaessa hiilihydraattien saanti 26E% (Krauss ym. 2006). Lisäksi tutkijat havaitsivat apolipoproteiini B:n, jota pidetään kategorisena markerina aterogeenisestä dyslipidemiasta, olevan yhteydessä lisääntyvään eksogeeniseen hiilihydraatin saantiin. Tämä ilmiö näkyi hiilihydraattien vaikutuksesta jo kolmessa päivässä (Guay ym. 2012). Kun taas eksogeenisen SAFA:n vaikutus kohdistuu isompiin LDL-partikkeleihin, jotka eivät ole niin voimakkaasti yhteydessä sydän- ja verisuonitauteihin. Tällöin SAFA:n aikaansaama LDL-kolesterolipitoisuuden nousu ei välttämättä merkitse sydän- ja verisuonitautiriskin lisääntymistä (Krauss 2014).

10.2 Tutkielman vahvuudet ja heikkoudet

Tämän tutkielman vahvuutena on käytettyjen tilastollisten menetelmien monipuolisuus: usean muuttujan regressioanalyysillä vakioitiin tulokset liikunnan suhteen käyttäen MET-tunti-indeksiä, parittaisten otosten t-testiä käytettiin verrattaessa kaksosparien yksilöiden keskiarvoja toisiinsa

normaalisti jakautuneilla muuttujilla, sekä Wilcoxon merkittyjen sijalukujen testiä kaksosparin väliseen, ”sisäiseen vertailuun”, ei-normaalisti jakautuneiden muuttujien osalta mahdollistaen liikunnan vaikutuksen tarkasteluun, kun kaksoset jaettiin liikunnan suhteen aktiivisempiin ja inaktiivisempiin ryhmiin. Tämän lisäksi lineaarista regressioanalyysiä käytettiin tarkastellessa koko aineistoa yhtenä ryhmänä huomiomatta sen erityispiirteitä liikunnan tai kaksosparisetelman suhteen. Käytettäessä usean muuttujan regressioanalyysia tai parittaisten otosten t-testiä ei löydetty tilastollisesti merkitseviä tuloksia. Wilcoxon merkittyjen sijalukujen testi puolestaan osoitti tilastollisesti merkitsevän eron kaksosparin välillä liikunnallisesti aktiivisemmän osapuolen erotessa liikunnallisesti inaktiivisemmasta osapuolesta liikunnan suhteen. Tämä tulos on yhtenäinen aiemmin liikunta-diskordanttien kaksosten aineistolla tehtyjen tutkimusten kanssa (Rottensteiner ym. 2016; Rottensteiner ym. 2015). Muita tilastollisesti merkitseviä eroavaisuuksia kaksosparin välillä ei tässä tutkielmassa löydetty. Lopuksi käytettiin vielä lineaarista regressioanalyysiä huomioiden koko aineisto yhtenä ryhmänä ilman erityispiirteitä löytäen eniten tilastollisesti merkitseviä tuloksia. Näin ollen tämä tutkielma ei onnistunut löytämään kaksoskontrollimenetelmää käyttämällä tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä makroravintoaineiden ja kardiometabolisten riskitekijöiden välillä. Tällöin tämän tutkielman aineiston ainutlaatuisuus kaksoskontrollimenetelmiseen ja aineiston käsittely yhtenä kokonaisuutena ei ainoastaan rajoita aineiston analysointimahdollisuuksia, vaan muodostaa näistä asiaseikoista tämän tutkielman heikkouksia. Lisäksi käytetty aineisto ei ole optimaalinen tämän tutkielman tutkimuskysymyksen selvittämiseksi, eikä tässä tutkielmassa ole näin ollen voitu hyödyntää käytettyä kaksosasetelmaa.

Lukumäärältään huomattavasti suurempi tutkittavien joukko lisäisi todennäköisyyttä tutkittavien asioiden välisten yhteyksien löytämiseen ja vastaisi paremmin tämän tutkielman tutkimuskysymykseen. Toisaalta monozygoottisten kaksosparien 100%:sesti jakama geneettinen perimä tekee mallista erittäin tehokkaan arvioimaan riskitekijän ja tulosmuuttujan välisiä yhteyksiä verrattuna malleihin, joissa vertailu ei ole mahdollista tai yhtä tehokkaasti toteutettavissa. (Goldberg & Fischer 2005). Tällöin voisi olla tilastollisesti todennäköisempää löytää myös lukumäärältään pienemmästä aineistosta yhteyksiä tutkittujen asioiden välillä, mutta kuten todettu lukumäärältään suurempi aineisto sopisi tämän tutkielman tutkimuskysymyksen selvittämiseen paremmin mahdollistaen tutkielmassa käytetyn aineiston hyödyntämisen, eikä jättäisi hyödyntämättä aineiston ainutlaatuista kaksosasetelmaa. Lisäksi tämän tutkielman heikkoudeksi voidaan laskea myös aineiston kaksosparien vähäinen lukumäärä, joka rajoittaa saatujen tulosten tieteellistä painoarvoa. Eikä käytettävissä olevan seurantatutkimuksen aineiston rajoittuneisuus anna mahdollisuutta syy- ja seuraussuhteiden esittämiseen, vaan se keskittyy lähinnä selittävien tekijöiden ja tulosmuuttujien

välisien yhteyksien esittämiseen. Liikunta, tupakointi, alkoholin käyttö tai muut elintapatekijät voivat toimia sekoittavina tekijöinä vaikuttaen lopputulokseen. Kuten liikunnan myönteiset vaikutukset lipidiprofiiliin pienentäen kardiometabolisia riskitekijöitä (Adams ym. 2017).

Epidemiologisessa tutkimuksessa tutkimushenkilöiltä kerätty data on aina altis mahdollisille virhelähteille: ihmisillä on taipumus oman kehon painon aliraportointiin, sekä pituuden että fyysisen aktiivisuuden yliportointiin (Prince ym. 2008; Corber ym. 2007), erityisesti silloin kun kyseessä ovat ylipainoiset henkilöt (Maukonen ym. 2018; Adams ym. 2005). Tällöin tällä voisi olla vaikutuksensa tutkimuksen lopputuloksiin, mahdollisesti heikentäen tutkimuksen tuloksia verrattuna tutkimuksen varsinaisiin lopputuloksiin. Kuten tässä tutkimuksessa käytetyn aineiston kerääminen 12 kuukauden ajalta mahdollistaen yli- tai aliraportoimisen. FITFATTWIN-tutkimukseen osallistuneet kaksosparit osallistuivat tutkimukseen vapaaehtoisesti ja tässä tutkielmassa käsiteltiin tutkimushenkilöiden tietoja anonymisti, jolloin ei ollut mahdollisuutta yhdistää tutkimushenkilön tilastotietoja ja henkilötietoja toisiinsa. Kun taas vapaaehtoinen tutkimushenkilöiden valinta takaa motivoituneen ja asiasta kiinnostuneen tutkimusjoukon, joka voi osaltaan vähentää katoa ja tutkimuksen keskeyttäneiden määrää. Kaiken kaikkiaan tämä tutkielma toteutettiin hyvää tieteellistä käytäntöä kunnioittaen.

11 JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämän tutkielman päätulos liikunnan osalta vaikuttaa yhdenmukaiselta aikaisemman tutkimustiedon kanssa (Rottensteiner ym. 2016; Rottensteiner ym. 2015), aivan samoin kuten liikunnan myönteinen vaikutus lihavuuden ehkäisyssä. Puolestaan muut päätulokset vaikuttavat ristiriitaiselta suhteutettuna aiempaan tutkimustietoon. Samalla on kuitenkin huomioitava, ettei liikunta-diskordanttien kaksosten aineisto ole optimaalinen tämän tutkimuskysymyksen perehtymisen kannalta, jolloin tutkielmassa käytetty kaksosasetelma jää hyödyntämättä. Nämä seikat yhdessä tutkimushenkilöiden vähäisen lukumäärän kanssa heikentävät tulosten yleistettävyyttä koko väestöä koskeviksi ja ovat tämän tutkielman heikkouksia.

Tunnistettaessa kardiometabolisia riskitekijöitä on tärkeätä havaita johtuvatko plasman kohonneet triglyseridi- ja palmitoelihappopitoisuudet (C16:1n-7) eksogeenisestä vai endogeenisestä tyydyttyneistä rasvahapoista (SAFA). Kappaleissa neljä ja kuusi esitetyt tieteelliset tutkimukset kyseenalaistavat eksogeenisen SAFA:n ja kolesterolin yhteyden kardiometabolisiin riskitekijöihin. Tästä huolimatta SAFA:n kertyminen verisuoniston endoteeliin on mahdollista. Tällöin kyseessä voi

olla kehon oma, endogeeninen tuotanto. Keho valmistaa de novo lipogeneesiin avulla energiankulutuksen ja glykogenolyysin suhteen ylimääräisistä hiilihydraateista triglyseridejä ja palmitoelihappoa. Näin ollen eksogeeniset hiilihydraatit näyttäisivät muodostuvan tärkeämmäksi plasman SAFA:n määrittelijäksi kuin eksogeeninen SAFA (Forsythe ym. 2010; Forsythe ym. 2008; Hodson ym. 2008).

Yksittäisillä makroravintoaineilla voi olla monia itsenäisiä vaikutuksia ja lisäksi mahdollisia yhteisvaikutuksia. Tutkimalla yksittäisten makroravintoaineiden vaikutuksia kardiometabolisiin riskitekijöihin voidaan lisätä ymmärrystä kyseisten makroravintoaineiden vaikutuksista ja yhteyksistä kokonaiseen ruokavalioon. Kardiometabolisia riskitekijöitä tutkivat pitkäaikaistutkimukset antaisivat tarvittavaa tutkimustietoa aiheesta, mutta ovat toteutuessaan vuosien mittaisia ja kalliita projekteja. Pitkäaikaistutkimusten lisäksi ravitsemusuositusten määrittelemiseen voidaan käyttää lyhytaikaisia rct-tutkimuksia riskitekijöiden arviointiin sekä isoja kohorttitutkimuksia löytämään yhteyksiä ruokavalioiden ja kardiometabolisten riskitekijöiden välille. Uusia pitkäaikaistutkimuksia kaivattaisiin matalahiilihydraattisesta ruokavaliosta, jossa hiilihydraatit korvattaisiin tyydyttyneillä rasvahapoilla lisäten rasvojen kokonaiskulutusta. Vähähiilihydraattisen ruokavalion tarkempi ja systemaattinen määrittely eri tutkimuksissa tekisi tutkimusten välisen vertailun helpommaksi. Lisäksi kestävyysurheilijoilla tehdyt tutkimukset ketoadaptaatiosta kertovat matalahiilihydraattisen ruokavalion eduista: rasvan hapettuminen lisääntyy glykogeenin hyödyntämisen ja täytön säilyessä samalla tasolla kuin korkeahiilihydraattisella ruokavaliolla olevilla urheilijoilla, silti säilyttäen suorituskyvyn samalla tasolla molemmissa ryhmissä (McSwiney ym. 2017; Volek ym. 2015). Huolimatta kestävyysurheilijoiden plasman lisääntyneestä kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja HDL-kolesterolipitoisuudesta ketogeenisellä ruokavaliolla pienten ja tiiviiden LDL-partikkeleiden määrä plasmassa väheni ja lämitaltaan suurien LDL-, HDL-partikkeleiden määrä kasvoi (Creighton ym. 2018). Tällöin paradoksaalisesti keto-adaption aikaansaama hyperkolesterolemia voikin pienetää kardiometabolisia riskitekijöitä. Tästä aiheesta tarvittaisiin lisätutkimusta.

LÄHTEET

- Adams, V., Reich, B., Uhlemann, M. & Niebauer, J. 2017. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 313, H72-H88. doi:10:1152/ajpheart.00470.2016.
- Adams, S. A., Matthews, C. E., Ebbeling, C. B., Moore, C. G., Cunnigham, J. E., Fulton, J. & Hebert, J. R. 2005. The effect of social desirability and social approval on self-reports of physical activity. *American Journal of Epidemiology* 161 (4), 389-398.
- Ahora, S., Patra, S. K. & Saini, R. 2016. HDL – A molecule with a multi-faceted role in coronary artery disease. A review. *Clinica Chimica Acta: International Journal of Clinical Chemistry* 452, 66-81.
- Alexander, D. D., Miller, P. E., Vargas, A. J., Weed, D. L. & Cohen S. S. 2016. Meta-analysis of egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke. *Journal of The American College of Nutrition* 35(8), 704-716.
- Ameer, F., Scandiuzzi, L., Hasnain, S., Kalbacher, H. & Zaidi, N. 2014. De novo lipogenesis in health and disease. *Metabolism Clinical and Experimental* 63, 895-902.
- Anderson, T., J., Gregoire, J., Pearson, G. J., Barry, A. R., Couture, P., Dawes, M., Fransic, G. A., Genest, J. Jr., Grover, S., Gupta, M., Hegele, R. A., Lau, C. L., Leiter, L. A., Lonn, E., Mancini, G. B. J., McPherson, R., Ngui, D., Poirer, P., Sievenpiper, J. L., Stone, J. A., Thanassoulis, G., & Ward, R. 2016. Society Guidelines. 2016 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Canadian Journal of Cardiology* 32, 1263-1282.
- Ansquer, JC., Foucher, C., Aubonnet, P. & Le Malicot, K. 2009. Fibrates and microvascular complications in diabetes – insight from the FIELD study. *Current Pharmaceutical Design* 15(5), 537-552.
- Austin, M., A., Mykkänen, L., Kuusisto J., Edwards, K., L., Nelson, C., Haffner, S., M., Pyörälä, K. & Laakso, M. 1995. Prospective study of small LDLs as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus in elderly men and women. *Circulation* 92, 1770-1778.
- Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, LE., Reith, C., Bhala, N., Peto, R., Barnes, EH., Keech, A., Simes, J. & Collins, R. 2010. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in randomised trials. *Lancet* 376(9753), 1670-1681.

- Berger, S., Raman, G., Vishwanathan, R., Jacques, P. F., Johnson, E. J. 2015. Dietary cholesterol and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 102, 276-294.
- Berneis, K., K. & Krauss, R., M. 2002. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. Review. *Journal of Lipid Research* 43, 1363-1379
- Bjålie, J, G., Haug, E., Sand, O., Sjaastad, Ø, V & Toverud, K, C. 2007. *Ihminen. Fysiologia ja anatomia*. WSOY.
- Bonanome A. & Grundy SM. 1988. Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels. *New England Journal of Medicine* 318, 1244-1248.
- Boizel, R., Laporte, F., Benhamou, P. Y., Foulon, T., Lardy, B. & Halimi, S. 2000. Ratio of triglycerides to HDL cholesterol is an indicator of LDL particle size in patients with type 2 diabetes and normal HDL cholesterol levels. *Diabetes Care* 23, 1679-1685.
- Bueno, N. B., Viera de Melo, I. S., Lima de Oliveira, S. & da Rocha Ataíde, T. 2013. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition* 110, 1178-1187.
- Cahill, G. F. Jr. 2006. Fuel metabolism in starvation. *Annual Reviews of Nutrition* 26, 1-22.
- Cahill, G. F. Jr., & Veech, R. L. 2003. Ketoacids? Good medicine? *Transactions of The American Clinical and Climatological Association* 114, 149-163.
- Cai, R., Yuan, Y., Zhou, Y., Xia, W., Wang, P., Sun, H., Yang, Y., Huang, R. & Wang, S. 2014. Lower intensified target LDL-c level of statin therapy results in higher risk of incidence diabetes: A meta-analysis. *PLOS ONE* 9(8) e104922
- Campos, H., Blijlevens, E., McNamara, J. R., Ordovas, J. M., Posner, B. M., Wilson, P. W. F., Castelli, W. P. & Schaefer, E. R. 1992. LDL particle size distribution. Results from the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 12, 1410-1419.
- Chong, M. F-F., Hodson, L., Bickerton, A. S., Roberts, R., Neville, M., Karpe, F., Frayn, K. N. & Fielding, B. A. 2008. Parallel activation of de novo lipogenesis and stearoyl-CoA desaturase activity after 3 d of high-carbohydrate feeding. *The American Journal of Clinical Nutrition* 87(4), 817-823.
- Chowdhury, R., Warnakula, S., Kunutsor, S., Crowe, F., Ward, H. A., Johnson, L., Franco, O. H., Butterworth, A. S., Forouhi, N. G., Thompson, S. G., Khaw, K-T., Mozaffarian, D., Danesh, J. & Di Angelantonio, E. 2014. Association of dietary, circulating and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 160(6), 398-406.

- Creighton, B. C., Hyde, P. N., Maresh, C. M., Kraemer, W. J., Phinney, S. D. & Volek, J. S. 2018. Paradox of hypercholesterolaemia in highly trained, keto-adapted athletes. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine* 4e000429. doi:10.1136/bmjsem-2018-000429.
- Curtiss, L. K., Valenta, D. T., Hime, N. J. & Rye, K. A. 2006. What is so special about apolipoprotein A1 in the reverse cholesterol transport? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 26, 12-19.
- Dietary Guidelines for Americans 2015-2020. Eighth edition. Viitattu 5.9.2018. https://health.gov/dietaryguidelines/2015/resources/2015-2020_Dietary_Guidelines.pdf
- Dehghan, M., Mente, A., Zhang, X., Swaminathan, S., Li, W., Viswanathan, M., Iqbal, R., Kumar, R. et al. 2017. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 390:2050-2062.
- Denke, M. A. & Grundy, S. 1992. Comparison of effects of lauric acid and palmitic acid on plasma lipids and lipoproteins. *American Journal of Clinical Nutrition* 56, 895-898.
- de Zouza, R., Mente, A., Maroleanu, A., Cozma, A. I., Ha, V., Kishibe, T., Uleryk, E., Budyłowski, P., Schönemann, H., Beyene, J. & Anand, S. S. 2015. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *British Medical Journal* 351:h3978 doi: 10.1136/bmj.h3978.
- Donath, M. Y., Böni-Schnetzler, M., Ellingsgaard, H. & Ehses, J. A. 2009. Islet inflammation impairs the pancreatic β -cell in type 2 diabetes. *Physiology* 24, 325-331.
- Ezaki, J., Matsumoto, N., Takeda-Ezaki, M., Komatsu, M., Takahashi, K., Hiraoka, Y., Taka, H., Fujimura, T., Takehana, K., Yoshida, J., Iwata, J., Tanida, I., Furuya, N., Zheng, D-M., Tada, N., Tanaka, K., Kominami, E. & Ueno, T. 2011. Liver autophagy contributes to the maintenance of blood glucose and amino acids levels. *Autophagy* 7(7), 727-736.
- FDA. U.S. Food & Drug Administration. Viitattu 13.9.2018. <https://pharmacy.hsc.wvu.edu/media/1294/diabetes-memory-loss-statins.pdf>
- Forouhi, N. G., Koulman, A., Sharp, S. J., Imamura, F., Kröger, J., Schulze, M. B., Crowe, F. L., Huerta, J. M., Guevara, M., Beulens et al. 2014. Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinology* 2, 810-818.
- Forsythe, C. E., Phinney, S. D., Feinman, R. D., Volk, B. M., Freidenreich, D., Quann, E., Ballard, K., Puglisi, M. J., Maresh, C. M., Kraemer, W. J., Bibus, D. M., Fernandez, M L. & Volek, J. S.

2010. Limited effect of dietary saturated fat on plasma saturated fat in the context of a low carbohydrate diet. *Lipids* 45, 947-962. doi 10.1007/s11745-010-3467-3.
- Forsythe, C. E., Phinney, S. D., Fernandez, M. L., Quann, E. E., Wood, R. J., Bibus, D. M., Kraemer, W. J., Feinman, R. D. & Volek, J. S. 2008. Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids* 43, 65-77. doi 10.1007/s11745-007-3132-7.
- Fretts, A. M., Mozaffarian, D., Siscovick, D. S., Djousse, L., Heckbert, S. R., King, I. B., McKnight, B., Sitlani, C., Sackc, F. M., Song, X., Sotoodehnia, N., Spiegelman, D., Wallace, E. R., Rozenn, M. S. & Lemaitre, N. 2014. Plasma Phospholipid saturated fatty acids and incident atrial fibrillation: The Cardiovascular Health study. *Journal of American Heart Association* 3:e000889 doi: 10.1161/JAHA.114000889.
- Fretts, A. M., Mozaffarian, D., Siscovick, D. S., King, I. B., McKnight, B., Psaty, B. M., Rimm, E. B., Sitlani, C., Sacks, F. M., Song, X., Sotoodehnia, N., Spiegelman, D. & Lemaitre, R. N. 2016. Associations of plasma phospholipid SFAs with total and cause-specific mortality in older adults differ according to SFA chain length. *The Journal of Nutrition* 146, 298-305.
- Fukao, T., Lopaschuk, G. D. & Mitchell, G. A. 2004. Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 70, 243-251.
- Fuller, N. R., Caterson, I. D., Sainsbury, A., Denyer, G., Fong, M., Gerofi, J., Baqleh, K., Williams, K. H., Lau, N. S. & Marcovic, T. P. 2015. The effect of a high-egg diet on cardiovascular risk factors in people with type 2 diabetes: the Diabetes and Egg (DIABEGG) study – a 3-month randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition* 101, 705-713.
- Genest, J., McNamara, J. R., Ordovas, J. M., Jenner, J. L., Silberman, S. R., Anderson, K. M., Wilson, P. W. F., Salem, D. N. & Schaefer, E. J. 1992. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-1 and B and lipoprotein(a) abnormalities in men with premature coronary heart disease. *Journal of the American College of Cardiology* 19, 792-802.
- Goldberg, J. & Fischer, M. 2005. Co-Twin control methods. *Encyclopedia of Statistics in Behavioral Science*. doi.org/10.1002/0470013192.bsa143.
- Gorber, S. C., Tremblay, M., Moher, D. & Gorber, B. 2007. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obesity Reviews* 8(4), 307-326. doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00347.x
- Harcombe, Z., Baker, J. S., Cooper, S. M., Davies, B., Sculthorpe, N., DiNicolantonio, J. J. & Grace, F. 2015. Evidence from randomised controlled trials did not support the introduction of dietary

- fat guidelines in 1977 and 1983: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2:e000196. doi:10.1136/openhrt-2014-000196.
- Harcombe, Z., Baker, J. S., DiNicolantonio, J. J., Grace, F. & Davies, B. 2016. Evidence from randomised controlled trials does not support current dietary fat guidelines: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 3:e000409. dx.doi.org/10.1136/openhrt-2016-000409.
- Hamley, S. 2017. The effect of replacing saturated fat with mostly n-6 polyunsaturated fat on coronary heart disease: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrition Journal*. doi 10.1186/s12937-017-0254-5.
- Harvey, R. A. & Ferrier, D. R. 2014. *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*. Sixth Edition. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business.
- Honda, S., Sidharta, S. L., Shishikura, D., Takata, K., Di Giovanni, G. A., Nguyen, T., Janssan, A., Kim, S. W., Andrews, J., Psaltis, P. J. & Worthley, M. I. 2017. High-density lipoprotein cholesterol associated with change in coronary plaque lipid burden assessed by near infrared spectroscopy. *Atherosclerosis* 265, 110-116.
- Hodson, L., Skeaff, M. & Fielding, B. A. 2008. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake. *Progress in Lipid Research* 47, 348-380.
- Hooper, L., Summerbell, C. D., Thompson, R., Sills, D, Roberts, F. G., Moore, H. J. & Smith, G. D. 2012. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 5, CD002137.
- Hooper, L., Martin, N, Abdelhamid, A. & Davey Smith, G. 2015. Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 6, CD011737.
- Hu, T., Yao, L., Reynolds, K., Whelton, P., K., Niu, T., Li, S., He, J. & Bazzano, L. A. 2015. The effects of a low-carbohydrate diet vs. a low-fat diet on novel cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Nutrients* 7, 7978-7994.
- Hu, T., Mills, K. T., Yao, L., Demanelis, K., Eloustaz, M., Yancy, W. S. Tanika, Jr., He, J. & Bazzano, L. A. 2012. Effects of low-carbohydrate diets versus low-fat diets on metabolic risk factors: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *American Journal of Epidemiology* 176(7), S44-S54.
- Hu, Y-W., Zheng, L. & Wang, Q. 2010. Regulation of cholesterol homeostasis by liver X receptors. *Clinica Chimica Acta* 411, 617-625.
- Huang, J & Feigenson, G. W. 1999. A microscopic interaction model of maximum solubility of cholesterol in lipid bilayers. *Biophysical Journal* 76, 2142-2157.

- Hudgins, L. C., Hellerstein, M., Seidman, C., Neese, R., Diakun, J. & Hirsch, J. 1996. Human fatty acid synthesis is stimulated by eucaloric low fat, high carbohydrate diet. *Journal of Clinical Investigation* 97, 2081-2091.
- Huff, T. & Jialal I. 2018. *Physiology, Cholesterol*. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing.
- Ivanova, E. A., Myasoedova, V. A., Melnichenko, A. A., Grechko, A. V. & Orekhov, A. N. 2017. Small dense low-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Article ID 1273042.
- Jakobs, S., Jäger, S., Jansen, E., Peter, A., Stefan, N., Boeing, H., Schulze, M. B. & Kröger, J. 2015. Associations of erythrocyte fatty acids in the de novo lipogenesis pathway with proxies of liver fat accumulation in the EPIC-Potsdam. *PLoS ONE* 10(5): e0127368. doi:10.1371/journal.pone0127368.
- Jakobsen, M. U., O'Reilly, E. J., Heitmann, B. L., Pereira, M. A., Bälter, K., Fraser, G. E., Goldbourt, U., Hallmans, G., Knekt, P., Liu, S., Pietinen, P., Spiegelman, D., tevens, J., Virtamo, J., Willet, W. C. & Ascherio, A. 2009. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition* 89, 1425-1432.
- Jakobsen, M. U., Dethlefsen, C., Joensen, A. M., Stegger, J., Tjønneland, A., Schmidt, E. B. & Overvad, K. 2010. Intake of carbohydrates compared with intake of saturated fatty acids and risk of myocardial infarction: importance of the glycemic index. *The American Journal of Clinical Nutrition* 91, 1764-1768.
- Jensen, R., G. 2002. Invited review: The composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000. *Journal of Dairy Science* 85:295-350
- Jung, C-H. & Choi, K, M. 2017. Impact of high-carbohydrate diet on metabolic parameters in patients with type 2 diabetes. *Nutrients* 9(4), 322 doi :103390/nu9040322.
- Kannel, W. B., Dawber, T. R., Kagan, A., Revotskie, N. & Stokes, J. 1961. Factors of risk in the development of coronary heart disease – six year follow-up experience. The Framingham Study. *Annals of Internal Medicine* 55 (1), 33-50.
- Khaw, K-T., Sharp, S, J., Finikarides, L., Afzal, I., Lentjes, M., Luben, R. & Forouhi, N. G. 2018. Randomised trial of coconut oil, olive oil or butter on blood lipids and other cardiovascular risk factors on healthy men and women. *BMJ Open* 8e020167. doi:10.1136/bmjopen-2017-020167.
- King, I. B., Lemaitre, R. N. & Kestin, M. 2006. Effect of a low-fat diet on fatty acid composition in red cells, plasma phospholipids, and cholesterol esters: investigation of biomarker of total fat intake. *The American journal of Clinical Nutrition* 83(2), 227-236.

- Kirsch, C., Eckert, GP. & Mueller, WE. 2003. Statin effects on cholesterol micro-domains in brain plasma membranes. *Biochemical Pharmacology* 65(5), 843-856.
- Krauss R. M. 2005. Dietary and genetic probes of atherogenic dyslipidemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 25, 2265-2272.
- Krauss, R. M., Blanche, P, J., Rawlings, R. S., Fernstorm, H. S. & Williams, P. T. 2006. Separate effects of reduced carbohydrate intake and weight loss on atherogenic dyslipidemia. *American Journal of Clinical Nutrition* 83, 1025-1031.
- Krauss, R. M. 2014. All low-density lipoprotein particles are not created equal. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 34, 959-961.
- Lemaitre, R. N., Fretts, A. M., Sitlani, C. M., Biggs, M. L., Maukmal, K., King I. B., Song, X., Djousse, L., Siscovick, D. S., McKnight, B., sotoodehnia, N, Kizer, . R. & Mozaffarian, D. 2015. Plasma phospholipid very-long-chain saturated fatty acids and incident diabetes in older adults: the Cardiovascular Health Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 101(5),1047-1054.
- Lemieux, I., Lamarche, B., Couillard, C., Pascot, A., Cantin, B., Bergeron, J., Dagenais, G. R. & Despres, J-P. 2001. Total cholesterol/HDL ratio vs LD cholesterol/HDL cholesterol ratio as indices of ischaemic heart disease risk in men. *Archives of Internal Medicine* 161, 2685-2692.
- Lemos, B. S., Medina-Vera, I., Blesso, C, N. & Fernandez, M. 2018. Intake of 3 eggs per day when compared to a choline bitartrate supplement, downregulates cholesterol synthesis without changing the LDL/HDL ratio. *Nutrients* 10(258), doi:10.3390/nu10020258.
- Lewington, S., Whitlock, G., Clarke, R., Sherliker, P., Emberson, J., Qizilbash, N., Peto, R & Collins, R. 2007. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 370(9602): 1829-1839.
- Lodhi, I. J., Wei, X. & Semenkovich, C. F. 2011. Lipoexpediency: de novo lipogenesis as a metabolic signal transmitter. *Trends in Endocrinolog and Metabolism* 22(1) doi:10.1016/j.tem.2010.09.002.
- Lordan, R., Tsoupras, A., Mitra, B. & Zabetakis, I. 2018. Dairy fats and cardiovascular disease: do we really need to be concerned? *Foods* 7, 29; doi:10.3390/foods7030029.
- Ma, W., Wu, J, HY., Wang, Q., Lemaitre, R. N., Mukamal, K., Djousse, L., King, I. B., Song, X., Biggs, M. L., Delaney, J. A., Kizer, J. R., Siscovick, D. S. Mozaffarian, D. 2015. Prospective association of fatty acids in the novo lipogenesis pathway with risk of type 2 diabetes: the Cardiovascular Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition* 101, 153-163.

- Mansoor, N., Vinknes, J., Veierød, M. B. & Retttstøl, K. 2016. Effects of low-carbohydrate diets v. low-fat diets on body weight and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Nutrition* 115, 466-479.
- Marten, B., Pfeuffer, M. & Schrezenmeir. 2006. Medium-chain triglycerides. Review. *International Dairy Journal* 16, 1374-1382.
- Matsumori, R., Miyazaki, T., Shimada, K., Kume, A., Kitamura, Y., Yanagisawa N., Kiyonagi, T., Hiki, N., Fukao, K., Hirose, K., Ohsaka, H., Mokuno, H. & Daida, H. 2013. High levels of very long-chain saturated fatty acid in erythrocytes correlates with atherogenic lipoprotein profiles in subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Research and Clinical Practice* 99, 12-18.
- Mattson, FH: & Grundy, SM. 1985. Comparison of effects of dietary saturated, monosaturated, and polysaturated fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in man. *Journal of Lipid Research* 26,194-202.
- Maukonen, M., Männistö, S. & Tolonen, H. 2018. A comparison of measured versus self-reported anthropometrics for assessing obesity in adults: a literature review. *Scandinavian Journal of Public Health* 46 (5), 565-579. doi.org/10.1177/1403494818761971.
- McSwiney, F. T., Wardorp, B., Hyde, P. N., Lafountain, R. A., Volek, J. S. & Doyle, L. 2017. Keto-adaptation enhances exercise performance and body composition responses to training in endurance athletes. *Metabolism Clinical and Experimental* 81, 25-34. doi.org/10.1016/j.metabol.2017.10.010.
- McTaggart, F., Buckett, L., Davidson, R., Holdgate, G., McGormick, A., Schneck, D., Smith, G. & Warwick, M. 2001. Preclinical and clinical pharmacology of Rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme: A reductase inhibitor. *The American Journal of Cardiology* 87(5), 28-32.
- Menendez, J. A., Vazquez-Martin, A., Ortega, F. J. & Fernandez-Real, J. M. 2009. Fatty acid synthase: association with insulin resistance, type 2 diabetes and cancer. *Clinical Chemistry* 55(3), 425-438.
- Mensink, R. P., Zock, P. L., Kester, A. AM. & Katan, M. B. 2003. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition* 77,1146-1155.
- Mensink, R. P. & Katan, M. B. 1992. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 12(8), 911-919. <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/01.ATV.12.8.911>

- Mente, A., de Koning, L., Shannon, H. S. & Anand, S. S. 2009. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Archives of Internal Medicine* 169(7), 659-669.
- Micha, R. Mozaffarian, D. 2010. Saturated fat and cardiometabolic risk factors, coronary heart disease, stroke, and diabetes: a fresh look at the evidence. *Lipids* 45, 893-905. doi 10.1007/s11745-010-3393-4.
- Missimer, A., DiMarco, D. M., Andersen, C. J., Murillo, A. G., Vergara-Jiminez, M. & Fernandez, M. L. 2017. Consuming two eggs per day, as compared to an oatmeal breakfast, decreases plasma ghrelin while maintaining the LDL/HDL ratio. *Nutrients* 9(89), doi:10.3390/nu9020089.
- Montastruc, F., Benevent, J., Rousseau, V., Durrieu, G., Sommet, A. & Montastruc, JL. 2018. Risk of diabetes with fibrates and statins: a pharmacoepidemiological study in Vigibase® *Fundamental and Clinical Pharmacology*, doi.org/10.1111/fcp.12406.
- Mozzafarian, D., Micha, R. & Wallace, S. 2010. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Medicine* 7(3): e1000252. doi10.1371/journal.pmed1000252.
- Mu, H. & Høy, C-E. The digestion of dietary triacylglycerols. Review. *Progress in Lipid Research* 43, 105-133.
- Musunuru, K., Orho-Melander, M, Gaulfield, M. P., Shuguang, Li., Salameh, W. A., Reitz, R. E., Berglund, G., Hedblad, B., Engström, G., Williams, P. T., Kathiresan, S., Melander, O. & Krauss, R. M. 2009. Ion mobility analysis of lipoprotein subfractions identifies three independent axes of cardiovascular risk. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 29(11), 1975-1980.
- Nakata, M., Uto, N., Maruyama, I. & Toshihiko, Y. 1999. Nitric oxide induces apoptosis via Ca²⁺-dependent processes in the pancreatic β -cell line MIN6. *Cell Structure and Function* 24, 451-455.
- Noakes, T. D. & Windt, J. 2016. Evidence that supports the prescription of low-carbohydrate high-fat diets: a narrative review. *British Journal of Sports Medicine* 51, 133-139.
- Paoli, A., Rubini, A., Volek, JS. & Grimaldi, KA. 2013. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European Journal of Clinical Nutrition* 67, 789-796.
- Parks, E. J., Krauss, R. M., Christiansen, M. P., Neese, R. A. & Hellerstein, M. K. 1999. Effects of a low-fat, high-carbohydrate diet on VLDL-triglyceride assembly, production and clearance. *The Journal of Clinical Investigation* 104(8), 1087-1096.

- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M-T., Corra, U., Cosyns, B., Deaton C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Løchen, M-L., Löllgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., Richter, D. J., Sattar, N., Smulders, Y., Tiberi, M., Bart van der Worp, H., van Dis, I. & Verschuren, W. M . M. 2016. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Pimpin, L., Wu, J. H. Y., Haskelberg, H., Del Gobbo, L & Mozaffarian, D. 2016. Is butter back? A systematic review and meta-analysis of butter consumption and risk of cardiovascular disease, diabetes and total mortality. *PLoS ONE* 11(6):e0158118. doi:10.1371/journal.pone.0158118.
- Prince, S. A., Adamo, K. B., Hamel, M. E., Hardt, J., Gorber, S. C. & Tremblay, M. 2008. A comparison of direct versus self-report measures for assessing physical activity in adults: a systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 5 (56) doi.org/10.1186/1479-5868-5-56.
- Rajpathak, S. W., Barzilai, N., Kumbhani, D. J., Alderman, M., Crandall, J. & Ridker, P. M. 2009. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* 32, 1924-1929.
- Ramsden, C, E., Zamora, D., Majchrzak-Hong, S., Faurot, K, R., Broste, S, K., Frantz, R, P., Davis, J, M., Ringel, A., Suchindran, C, M. & Hibbeln, J, R., 2016. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *British Medical Journal* 353:i1246.
- Reichard, G. A. Jr., Owen, O. E., Haff, A. C., Paul P. & Bortz, W. M. 1974. Ketone-body production and oxidation in fasting obese humans. *The Journal of Clinical Investigation* 53, 508-515.
- Richard, C., Cristall, L., Fleming, E., Lewis, E. D., Ricupero, M., Jacobs, R. L. Field, C. J. 2017. Impact of egg consumption on cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes and at risk for developing diabetes: a systematic review of randomized nutritional intervention studies. *Canadian Journal of Diabetes* 41, 453-463.
- Ridker, P. M., Danielson, E., Fonseca, F. A. H., Genest, J., Gotto Jr, A. M., Kastelein, J. J. P., Koenig, W., Libby, P., Lorenzatti, A. J., MacFayden, J. G., NordestgaardB. G., Shepherd, J., Willerson, J. & Glynn, R. J. 2008. Rosuvastatin to prevent vascular events n men and women with elevated C-reactive protein. *The New England Journal of Medicine* 359(21), 2195-2207.
- Risérus U. & Marklund M. 2017. Milk fat biomarkers and cardiometabolic disease. *Current Opinion Lipidology* 28,46-51.
- Rizzo, M. & Berneis, K. 2006. Should we measure routinely the LDL peak particle size? *International Journal of Cardiology* 107, 166-170.

- Robinson, J. G. 2015. Statins and diabetes risk: how real is it and what are the mechanisms? *Current Opinion on Lipidology* 26, 228-235.
- Rong, Y., Chen, L., Zhu, T., Song, Y., Yu M., Shan, Z., Sands, A. Hu, F. B. & Liu, L. 2013. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *British Medical Journal* 346,1-13. doi: 10.1136/bmj.e8539.
- Rosenson, R. S., Brewer, Jr., Davidson, H. B., Fayad, Z. A., Fuster, V., Goldstein, J., Hellerstein, M., Jiang, X, C., Phillips, M. C., Rader, D. J., Remaley, A. T., Rothblat, G. H., Tall, A. R. & Yvan-Charvet, L. 2012. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation* 125, 1905-1919.
- Rottensteiner, M., Leskinen, T., Niskanen, E., Aaltonen, S., Mutikainen, S., Wikgren, J., Heikkilä, K., Kovann, V., Kainulainen, H., Kaprio, J., Tarkka, I. & Kujala U. 2015. Physical activity, fitness, glucose homeostasis, and brain morphology in twins. *Medicine & Science in Sports & Exercise* doi:+10.1249/MSS.0000000000000437&ie=UTF-8&oe=UTF-8
- Rottensteiner, M., Leskinen, T., Järvelä-Reijonen, E., Väisänen, K., Aaltonen, S., Kaprio, J & Kujala, U. 2016. Leisure-time physical activity and intra-abdominal fat in young adulthood: A monozygotic co-twin control study. *Obesity* 24(5):1185-1191.
- Sackner-Bernstein J., Kanter, D. & Kaul, S. 2015. Dietary intervention for overweight and obese adults: comparison of low-carbohydrate and low-fat diets. A meta-analysis. *PLoS ONE* 10(10): e0139817.
- Sacks, F. M., Carey, V. J., Anderson, C. A. M., Miller, E. R., Copeland, T., Charleston, J., Harschfield, B. J., Laranjo, N., McCarron, P., Swain, J., White, K., Yee, K. Appel, L. J. 2014. Effects of high vs low glycemic index of dietary carbohydrate on cardiovascular disease risk factors and insulin sensitivity: The OmniCarb Randomized Clinical Trial. *Journal of American Medical Association* 312(23), 2531-2541.
- Sacks, F. M., Lichtenstein, A. H., Wu, J. H. Y., Appel, L. J., Creager, M. A., Kris-Etherton, P. M., Miller, M., Rimm, E. B., Rudel, L. L., Robinson, J. G., Stone, N. J. & Van Horn, L. V. 2017. Dietary fats and cardiovascular disease. A presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 136, e1-e23. doi:10.1161/CIR.0000000000000510.
- Sampson, U. K., Linton, MR. F. & Fazio, S. 2011. Are statins diabetogenic? *Current Opinion in Cardiology* 26(4), 342-347.
- Sanders, F. W. B. & Griffin, J. L. 2016. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose. *Biological Reviews Cambridge Philosophical Society* 91,452-468.

- Santaren, I. D., Watkins, S. M., Liese, A. D., Wagenknecht, L. E., Rewers, M. J., Haffner, s. M., orenzo, C. & Hanley, A. J., 2014. Serum pentadenanoic acid (15:0), a short term marker of dairy food intake, is inversily associated with incident type 2 diabetes and its underlying disorders. *American Journal of Clinical Nutrition* 100, 1532-1540.
- Santos, FL. Esteves, SS, da Costa Pereira, A., Yancy, WS Jr. & Nunes , JP. 2012. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obesity Reviews* 13(11), 1048-1066.
- Sattar, N., Preiss, D., Murray, H. M., Welsh, P., Buckley, B. M., de Craen, A. J. M., Seshasai, S. R. K., McMurrey, J. J., Freeman, D. J., Jukema, J. W., Macfarlane, P: W., Packard, C. J., Stott, D. J., Westendorp, R. G., Shepherd, J., Davis, B, R., Pressel, S. L., Marchioli, R., Marfisi, R. M., Maggioni, A. P., Tavazzi, L., Tognoni, G., Kjekhus, J., Pedersen, T. R., Cook, T. J., Gotto, A. M., Clearfield, M. B., Downs, J. R., Nakamura, H., Ohasi, Y., Mizuno, K. Ray, K. K. & Ford, I. 2010. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 375, 735-742.
- Sattar, N. & Taskinen, M-R. 2012. Statins are diabetogenic – Myth or reality? *Atherosclerosis Supplement* 13, 1-10.
- Schwingshackl, L. & Hoffmann, G. 2014. Dietary fatty acids in the secondary prevention of coronary heart disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *British Medical Journal* 4e004487. doi:10.1136/bmjopen-2013-004487.
- Shin, J. Y., Xun, P., Nakamura, Y. & He K. 2013. Egg consumption in relation to risk of cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition* 98, 146-159.
- Siri-Tarino, P., Sun, Q., Hu, F. B. & Krauss, R. M. 2010. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition* 91(3), 535-546.
- Sirvent, P., Fabre, O., Bordenave, S., Hillaire-Buys, D., Raynaud De Mauverger, E., Lacampagne, A. & Mercier, J. 2012. Muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling impairment in patients treated with statins. *Toxicology and Applied Pharmacology* 259, 263-268.
- Sjögren, P., rosell, M., Skoglund-Andersson, C., Zdravkovic, S., Vessby, B., de Faire, U., Hamsten, A., Hellenius, M-L. & Fisher, R. M. 2004. Milk-derived fatty acids are associated with more favorable LDLprticle size distribution in heathy men. *The Journal of Nutrition* 134, 1729-1735.
- Skeaff, C. M. & Miller, J. 2009. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence of from prospective cohort and randomised controlled trials. *Annals of Nutrition and Metabolism* 55, 173-201.

- Snowdon, D. A. 1988. Animal product consumption and mortality because of all causes combined, coronary heart disease, stroke, diabetes, and cancer in Seventh-day Adventists. *The American Journal of Clinical Nutrition* 48(3),739-748.
- Stampfer, M. J., Krauss, R. M., Ma, J., Blanche, P. J., Holl, L. G., Sacks, F. M. & Hennekens, C. H. 1996. A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *Journal of the American Medical Association* 276,882-888.
- Sukhija, R., Prayaga, S., Marashdeh, M., Bursac, Z., Kakar, P., Bansal, D., Sachdeva, R., Kesan, S. H. & Mehta, J. L. 2009. Effect of statins on fasting plasma glucose in diabetic and nondiabetic patients. *Journal of Investigative Medicine* 57(3), 495-499.
- Tobias, D. K., Chen, M. Manson, J. A. E., Ludwig, D. S., Willet, W. & Hu, F. B. 2015. Effect of low-fat vs. other diet interventions on long-term weight change in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes & Endocrinology* 3(12), 968-979.
- Tsoupras, A., Londan, R. & Zabetakis, I. 2018. Inflammation, not cholesterol, is a cause of chronic disease. Review. *Nutrients* 10, 604; doi:10.3390/nu10050604.
- Uusitupa, M., Fogelholm, M., Jula, A., Männistö, S., Pusa, T., Savolainen, M., Schwab, U. & Syväne, M. 2016. Sydänliiton ravitsemussuositus. Viitattu 5.9.2018. <https://sydanliitto.fi/ammattilaisnetti/ravitsemus/suosituksia/sydanliiton-ravitsemussuositus#tr>
- Veech, R. L. Ketone ester effects on metabolism and transcription. Thematic review. 2014. *Journal of Lipid Research* 55, 2004-2006.
- Volek J. S., Fernandez, M. L., Feinman, R. D. & Phinney, S. D. 2008. Dietary carbohydrate restriction induces a unique metabolic state positively affecting atherogenic dyslipidemia, fatty acid partitioning, and metabolic syndrome. *Progress in Lipid Research* 47, 307-318.
- Volek, J. S. 2010. Limited effect of dietary saturated fat on plasma saturated fat in the context of a low carbohydrate diet. *Lipids* 45, 947-962.
- Volek, J. S. Freidenreich, D. J., Saenz, C., Kunces, L. J., Creighton, B. C., Bartley, J. M., Davitt, P. M., Munoz, C. X., Anderson, J. M., Maresh, C. M., Lee, E. C., Schuenke, M. D., Aerni, G., Kraemer, W. J. & Phinney, S. D. 2015. Metabolic characteristics of keto-adapted ultra-endurance runners. *Metabolism Clinical and Experimental* 65, 100-110. doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.028.
- Volk, B. M., Kunces, L. J., Freidenreich, D. J., Kupchak, B. R., Saenz, C., Artistizabal, J. C., Fernandez, M. L., Bruno, R. S., Maresh, C. M., Kraemer, W. J., Phinney, S. D. & Volek, J. S. 2014. Effects of step-wise increases in dietary carbohydrate on circulating saturated fatty acids and palmitoleic acid in adults with metabolic syndrome. *PLoS ONE* 9(11):e113605. doi:10.1371/journal.pone.0113605.

- Warensjö, E. & Vessby, U. R. B. 2005. Fatty acid composition of serum lipids predicts the development of metabolic syndrome in men. *Diabetologia* 48,1999-2005.
- Wang, H. J., Park, J. Y., Kwon, O., Choe, Y., Kim, C. H., Hur, K. Y., Lee, M-S., Yun, M., Cha, B. S., Kim, Y-B. Lee, H. Kang, E. S. 2015. Chronic HMGCR/HMG-CoA reductase inhibitor treatment contributes to dysglycemia by upregulating hepatic gluconeogenesis through autophagy induction. *Autophagy* 11(11), 2089-2101.
- Wei, Y-M., Li, X., Xiong, J., Abais, J. M., Xia, M., Boini, K. M., Zhang, Y. & Li, P-L. 2013. Attenuation by statins of membrane raft-redox signaling in coronary arterial endothelium. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 345, 170-179.
- Williams, P. T., Zhao, X-Q., Marcovina, S. M., Otvos, J. D., Brown, B. G. & Krauss, R. M. 2014. Comparison of four methods of analysis of lipoprotein particle subfractions for their association with angiographic progression of coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 233(2), 713-720.
- Wood, R. J., Volek, J. S., Liu, Y., Shachter, N. S. & Contois. J. H. 2006. Carbohydrate restriction alters lipoprotein metabolism by modifying VLDL, LDL and HDL subfraction distribution and size in overweight men. *The Journal of Nutrition* 136, 384-389.
- Xu, L., Lam, T. H., Jiang, C. Q., Zhang, W. S., Zhu, F., Jin, J. L., Woo, J., Cheng, K. K. & Thomas, G. N. 2018. Egg consumption and the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Guangzhou Biobank cohort study and meta-analyses. *European Journal of Nutrition*.
- Zeisel, S., Mar M-H., Howe, J. C. & Holden, J. M. 2003. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *The Journal of Nutrition* 133, 1302-1307.
- Zheng, J-S., Sharp, S. J., Imamura, F., Koulman, A.,Schultze, M. B., Ye, Z., Griffin, J., Guevara, M., Huerta, J. M., Kröger, J., Sluijs, I., Agudo, A., Barricarte, A., Boeing, H. et al. 2017. Association between plasma phospholipid saturated fatty acids and metabolic markers of lipid, hepatic, inflammation and glycaemic pathways in eight European countries: a cross-sectional analysis in the EPIC-InterAct study. *British Medical Journal* 15:203 doi 10.1186/s12916-017-0968-4.

