

NUTRIGENETIIKAN KÄYTTÖ YKSILÖLLISESSÄ  
URHEILURAVITSEMUKSESSA

Sällylä Annie  
Kandidaatin tutkielma  
Ravitsemustiede  
Lääketieteen laitos  
Terveystieteiden tiedekunta  
Itä-Suomen yliopisto  
Toukokuu 2018

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta  
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö  
Ravitsemustiede  
SÄLLYLÄ ANNIE A: Nutrigenetiikan käyttö yksilöllisessä urheiluravitsemuksessa  
Kandidaatin tutkielma, 32 sivua  
Ohjaaja: FT Maria Lankinen  
Toukokuu 2018

---

Avainsanat: Nutrigenetiikka, urheiluravitsemus, yksilöllinen ravitsemus

## TIIVISTELMÄ

Tämän kandidaatin tutkielman tavoitteena on kartoittaa nutrigenetiikan käyttömahdollisuuksia yksilöllisessä urheiluravitsemuksessa tieteellisiin tutkimuksiin perustuen. Nutrigenetiikan tutkimus keskittyy geeneihin ja geenivariantteihin, erityisesti yhden nukleotidin muutoksiin (*single nucleotide polymorphism*, SNP) geeniperimässä, jotka voivat selittää yksilöiden välistä varianssia ja erilaista vastetta esimerkiksi ravinto- ja lääkeaineisiin. Tutkielmassa tarkastellaan erityisesti urheiluravitsemukseen liittyviä perinnöllisiä tekijöitä, jotka voivat vaikuttaa tutkitusti urheilusuoritukseen tai siitä palautumiseen.

Nykyisen tutkimustiedon perusteella SNP:den on havaittu vaikuttavan lähinnä yksittäisten ravintoaineiden käyttöön ja vasteeseen. Tietyt SNP:t voivat vaikuttaa esimerkiksi kofeiinin urheilusuoritusta parantavaan, eli ergogeeniseen vaikutukseen, tai urheilusuoritusta huonontavaan, eli ergolyyttiseen vaikutukseen. Yksittäisillä polymorfismeilla on myös vaikutusta esimerkiksi kehonkoostumukseen, mutta käytännön vaikutuksista urheilijan fenotyypiin on niukasti tutkimustietoa. Laajemmat tutkimukset urheilijaotannoilla ovat välttämättömiä, jotta nutrigenetiikan potentiaalia urheiluravitsemuksen optimoinnissa voitaisiin soveltaa käytännön ravitsemusneuvonnassa. Tutkielmassa käsitellään myös muun muassa geenitestausta, nutrigenetiikan eettisiä kysymyksiä ja nutrigenetiikan mahdollisuuksia tulevaisuudessa sekä sen kaupallisia käyttösovelluksia.

## LYHENNELUETTELO

SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i> , yhden nukleotidin polymorfismi
DNA	Deoksiribonukleiinihappo
RNA	Ribonukleiinihappo
GWAS	<i>Genome wide association studies</i> , genominlaajuiset assosiaatiotutkimukset
BMI	<i>Body mass index</i> , painoindeksi
<i>HIF1A</i>	<i>Hypoxia-induced factor 1a</i>
<i>PGC-1a</i>	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor <math>\gamma</math> co-activator 1a</i>
FTO	<i>Fat mass and obesity associated</i>
<i>MC4R</i>	<i>Melanocortin receptor 4</i>
TMPRSS6	<i>Transmembrane serinprotease 6</i>
25(OH)D	25-hydroksi-D-vitamiini
1,25(OH)D	1,25-dihydroksi-D-vitamiini
DBP	<i>Vitamin D binding protein</i> , D-vitamiinia sitova proteiini
<i>VDR</i>	<i>Vitamin D-receptor</i> , D-vitamiinireseptori
PTH	Parathormoni

## SISÄLTÖ

1	JOHDANTO.....	5
2	NUTRIGENETIIKKA.....	7
2.1	Geneettinen tieto.....	7
2.2	Yhden nukleotidin polymorfismit ja mutaatiot.....	7
2.3	Geenitestaus.....	8
3	URHEILURAVITSEMUS.....	9
3.1	Urheiluravitsemuksen erityispiirteet.....	9
3.2	Urheiluravitsemuksen ongelmakohdat.....	9
4	NUTRIGENETIIKKA YKSILÖLLISESSÄ URHEILURAVITSEMUKSESSA.....	12
4.1	Energia- ja ravintoaineet ja genotyyppi.....	12
4.2	Kehonkoostumus ja lihasmassa.....	14
4.3	Urheilulisäravinteet ja nutrigenetiikka.....	16
4.3.1	Kofeiini.....	16
4.3.2	Kreatiini.....	17
4.3.3	Rauta.....	17
4.3.4	D-vitamiini.....	18
4.4	Kokoomataulukko tutkimustuloksista.....	21
4.5	Nutridoping ja geenidoping.....	22
5	POHDINTA.....	23
5.1	Nutrigenetiikan tutkimustieto nykypäivänä.....	23
5.2	Nutrigenetiikan tulevaisuuden näkymät.....	23
5.3	Eettiset näkökulmat.....	24
5.4	Konkreettinen hyöty.....	25
6	JOHTOPÄÄTÖKSET.....	26
	LÄHTEET.....	27

## 1 JOHDANTO

Tässä kandidaatin tutkielmassa tarkastellaan nutrigenetiikan mahdollisuuksia ja käyttöä yksilöllisessä urheiluravitsemuksessa. Nutrigenetiikka-termillä viitataan siihen, kuinka geenit ja niiden variaatiot määrittelevät sen, miten syöty ruoka elimistössä vaikuttaa. Tarkoituksena on kartoittaa sellaisia ravitsemuksellisia tekijöitä, jotka voivat parantaa tai heikentää urheilusuoritusta tai siitä palautumista. Tarkastelussa on myös välillisesti ravitsemukseen vaikuttavia perintötekijöitä, kuten kehonkoostumukseen liittyviä geenivariantteja.

Geneettisen informaation tutkimus on viime vuosikymmeninä mullistanut modernia lääketiedettä. Perimätiedon avulla on pystytty tarkentamaan tietoa yksilöiden välisestä varianssista ja erilaisista vasteista esimerkiksi lääkeaineisiin ja sairastumisriskiin. Perinteisesti geenitestejä on käytetty terveydenhuollossa diagnosoinnin apuna ja perinnöllisten sairauksien riskien kartoittamisessa esimerkiksi vastasyntyneillä. Kehittynyt geeniteknologia ja sekvensointitekniikat mahdollistavat yhä tarkemman tiedon saamisen genotyypeistä, mitä voidaan jatkossa mahdollisesti hyödyntää yksilöllisessä ravitsemuksessa ja ravitsemusneuvonnassa. Nykypäivänä internetistä tilattavat geenitestit ovat myös tavallisen kuluttajan ulottuvilla.

Yksilöllisyys, erikoistuminen ja henkilökohtaiseksi räätälöidyt palvelut ovat viime vuosina nousseet pinnalle urheilun ja ravitsemuksen saralla. Esimerkiksi personal training -palveluiden kysyntä on kasvanut, ja yksilövalmennusbisneksen kasvu on ollut vuosittain 20% Suomen kuntosaliketjujen markkinajohtaja Elixialla (Vuoden 2017 treenitrendit, 2017). Ammattiurheilijoiden lisäksi nykypäivänä myös harrasteurheilijoiden kiinnostus ravitsemusta kohtaan on lisääntynyt. Erilaisten erityisruokavalioiden noudattaminen on noussut suorastaan trendi-ilmiöksi, vaikka henkilöllä ei olisi fysiologisia perusteita rajoittaa ruokavaliotaan. Perimätiedon avulla voitaisiin kitkeä omaan terveydentilaan liittyviä luuloja ja tarjota tieteeseen ja tutkimukseen perustuvaa tietoa.

Viimeaikaiset yksilöllisen ravitsemuksen kehityssuunnat voidaan nähdä eri tasoilla: Epätarkin taso on teknologian avulla välitetty ravitsemusohjaus (Gibney ja Walsh 2013). Lukuisat nettisivut ja yksityiset palveluntarjoajat markkinoivat harjoitteluohjelmia ja ruokaohjeita erilaisiin tarpeisiin. Asiakas voi ostaa tiettyyn tavoitteeseen, kuten laihdutukseen tai lihasmassan kasvatukseen, tähtääviä ruokavaliota ja harjoitusohjelmia. Perinteistä

ravitsemusneuvontaa myötäilevällä toisella tasolla otetaan huomioon tavoitteiden lisäksi yksilön fenotyyppi, fyysinen aktiivisuus, kliiniset parametrit ja ravitsemustila, jonka perusteella annetaan yksilöllistä ravitsemusneuvontaa. Kolmas taso sisältää genotyyppitason tarkastelun, jossa otetaan huomioon ihmisen yksilöllinen geneettinen variaatio. Esimerkiksi yhden nukleotidin polymorfismeja (*single nucleotide polymorphism*, SNP) kartoittamalla voidaan koostaa henkilökohtainen geneettinen profiili, jonka perusteella ruokavaliota voidaan räätälöidä yksilön tarpeiden ja fysiologian mukaisesti. Kuitenkin tämänhetkisen tutkimustiedon valossa erilaisten genotyyppien käytännön vaikutus erityisesti urheilusuoritukseen on vielä epäselvää, eikä suoria syy-seuraussuhteita ole juurikaan tutkittu.

Erittäin tarkka perintötekijöihin perustuva ravitsemus ja ravitsemusneuvonta voi olla tarpeellista esimerkiksi sellaisille urheilijoille, joiden menestys lajissa riippuu erittäin pienistä tekijöistä, kuten sadasosasekunneista tai kilpailupäivän vireydestä. Lajeissa, jotka vaativat esimerkiksi lihasmassan kasvatusta, rasvamassan lisäämistä tai vähentämistä tai painonpudotusta, yksilöllinen ravitsemusneuvonta ja tieto oman kehon toiminnasta voivat olla urheilijalle tärkeitä suoristusta parantavia tekijöitä. Rankoissa kestävyys- ja voimalajeissa ravitsemus on olennainen osatekijä sekä urheilusuorituksessa että siitä palautumisessa.

Nutrigenetiikka voi avata mahdollisuuksia henkilökohtaisen ravitsemusneuvonnan ja optimaalisen suorituskyvyn lisäksi myös elintarviketeollisuudessa. Geenitestauksen myötä asiakkaille voitaisiin tarjota esimerkiksi tarkasti räätälöityjä urheilulisäravinnepaketteja, jotka perustuvat asiakkaan geneettiseen profiiliin. Geenitieto voi mahdollistaa myös uudenlaisten funktionaalisten elintarvikkeiden kehittämisen. Geneettisen materiaalin käytössä ja käyttösovelluksissa tulee ottaa huomioon eettiset, taloudelliset ja sosiaaliset näkökulmat, sekä geenitestauksen käytännön hyödyt yksilölle.

Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on tarkastella tieteellisiin tutkimuksiin perustuen nutrigenetiikan mahdollisuuksia yksilöllisen urheiluravitsemuksen optimoinnissa, ja kartoittaa tulevaisuuden näkymiä sekä käyttömahdollisuuksia nutrigenetiikan saralla. Katsauksen sisällön on tarkoitus pysyä ymmärrettävänä myös henkilöille, jotka eivät ole perehtyneet ihmisen fysiologiaan ja genetiikkaan syvällisesti.

## 2 NUTRIGENETIIKKA

### 2.1 Geneettinen tieto

Nutrigenetiikka tutkii, kuinka geenit ja eri geenivariantit vaikuttavat siihen, miten syöty ruoka elimistössä vaikuttaa. Nutrigenetiikkaan läheisesti liittyviä termejä ovat myös nutrigenomiikka ja metabolomiikka. Nutrigenomiikalla viitataan ruoan ja geenien vuorovaikutukseen, eli siihen, kuinka ravinto vaikuttaa geenien luentaan ja ilmenemiseen. Metabolomiikka tutkii yksilön aineenvaihduntatuotteita.

DNA, eli deoksiribonukleiinihappo koostuu neljästä nukleotidista: Adeniinista (A), tymiinistä (T), guaniinista (G) ja sytosiinista (C) (National Human Genome Research Institute, 2015). Jokainen nukleotidi koostuu emäs-, sokeri- ja fosfaattiosasta. Nukleotidit pariutuvat emäsparisäännön mukaisesti muodostaen DNA-molekyylin: Adeniini pariutuu tymiinin kanssa ja guaniini sytosiinin kanssa. Geeni-sana viittaa DNA-jaksoon, jonka nukleotidijärjestyksen avulla valmistetaan tietty aminohappo ja genomilla viitataan koko DNA:n muodostamaan kokonaisuuteen. DNA-molekyylit pakkautuvat solujen tumiin tuplakierteen muotoon 23 kromosomipariksi. Tuman transkriptiossa DNA-jakson informaatio, eli nukleotidijärjestys, kopioidaan lähetti-RNA:lle (ribonukleiinihappo), jonka jälkeen lähetti-RNA:n kopioima informaatio luetaan ribosomeilla solulimassa (translaatio). Ribosomit muodostavat lähetti-RNA:n datan mukaisesti aminohappoketjuja, jotka muokataan tietyiksi proteiineiksi.

Ihmisen koko genomia kartoittaneen Human Genome Projectin päättymisen vuonna 2003 ja ihmisten välistä geneettistä variaatiota selvittäneen kansainvälisen HapMap Projectin päättymisen vuonna 2005 loivat perustan genomilaajuisille assosiaatiotutkimuksille (*genome-wide association studies*, GWAS) (U.S National Library of Medicine, 2018a). GWAS-tutkimuksilla voidaan löytää yhteyksiä yksilöllisten yhden nukleotidin polymorfismien ja erilaisten tautien ja tautiriskien välillä.

### 2.2 Yhden nukleotidin polymorfismit ja mutaatiot

Yhden nukleotidin polymorfismit, SNP:t, ovat yleisimpiä geneettisen variaation tyyppejä. SNP DNA-ketjussa aiheuttaa yhden nukleotidin vaihtumisen toiseksi nukleotidiksi, esimerkiksi tymiinin vaihtumisen sytosiiniksi (U.S National Library of Medicine, 2018). Usein SNP:t sijaitsevat geenien luenta-alueen ulkopuolella, eikä niillä ole vaikutusta geenien ilmentymiseen tai terveyteen. Jotkin geeni- tai säätelyalueella tai sen lähellä olevat SNP:t voivat kuitenkin

vaikuttaa muuttuneen geenien luennan kautta esimerkiksi perinnöllisten sairauksien syntyyn ja lääkevasteeseen.

SNP:t voivat selittää yksilöiden välistä varianssia sekä yksilöllistä reagoitua ja herkkyyttä esimerkiksi ravintoon, ja ne ovat näin ollen nutrigenetiikan tutkimuksen keskiössä (Uusitupa ym. 2014). Tutkimustulokset ovat olleet toistaiseksi vaatimattomia yksittäisten polymorfismien tai niiden yhdistelmien vaikutuksesta erityisesti monitekijäisten sairauksien syntyyn. Toistaiseksi ravitsemushoidon suunnittelu yksittäisten polymorfismien perusteella on vähäistä, mutta esimerkiksi kolesteroliaineenvaihduntaan vaikuttavan apoE4-alleelin seulontaa voidaan hyödyntää käytännön ravitsemusneuvonnassa (Y. Wang ym. 2015).

Mutaatiot ovat pysyviä muutoksia DNA-sekvenssissä, jotka voivat johtua esimerkiksi perinnöllisistä tekijöistä tai virheestä solunjakautumisessa (U.S National Library of Medicine, 2018b). Mutaatiot voivat olla pieniä yhden emäksen muutoksia tai laajempia, kokonaisten kromosomisegmenttien muutoksia. DNA-sekvenssin mutatoitumisen myötä syntynyt epänormaali proteiini voi häiritä elimistön normaaleja prosesseja, kuten solusignaalointia ja kemiallisten reaktioiden kontrollointia.

### 2.3 Geenitestaustaus

Geenitesteillä voidaan tunnistaa muutoksia kromosomeissa, geneeissä tai proteiineissa (U.S National Library of Medicine, 2018c). Toistaiseksi geenitestausta käytetään yleisimmin lääketieteellisistä syistä diagnostiikkaan ja seulomaan geneettisiä sairauksia tai niiden kehittymisen riskiä. Geenitesti voidaan tehdä erilaisten kudoksenäytteiden pohjalta, kuten veren, hiusten tai ihon avulla.

Ihmisen koko genomien sekvensointi ja siihen tarvittava teknologia on kehittynyt paljon viime vuosikymmenien aikana. Yhden ihmisen koko genomien sekvensoinnin hinta on pudonnut miljoonista dollareista noin tuhanteen dollariin (National Human Genome Research Institute, 2016). Nykypäivänä geenitestin tarkkuudesta ja monipuolisuudesta riippuen testien hinnat voivat vaihdella noin 200-2000 dollarin välillä.

Perinteisesti geenitestit ovat olleet saatavilla vain terveydenhuollon ammattilaisten kautta, mutta nykypäivänä yksityishenkilö voi tilata geenitestin suoraan palveluntarjoajalta itselleen (U.S National Library of Medicine, 2018). Kyseisellä kaupallisella, niin sanotulla *Direct-to-*



*consumer* -geenitestauksella kuluttaja lähettää testinäytteensä palveluntarjoajalle ja saa tulokset esimerkiksi postilla, puhelimitse tai internetistä.

### **3 URHEILURAVITSEMUS**

#### **3.1 Urheiluravitsemuksen erityispiirteet**

Useat eri tekijät vaikuttavat onnistuneeseen urheilusuoritukseen. Geneettiset tekijät vaikuttavat yhdessä harjoittelun kanssa menestykseen urheilussa (Maughan ja Shirreffs 2012). Lisäksi motivaatio, loukkaantumiset ja erilaiset harjoitustaktiikat vaikuttavat menestyksekkään urheiluran luomiseen. Pelkillä ruokavalinnoilla ei voi muuttaa keskinkertaista urheilijaa huippu-urheilijaksi, mutta huonot ruokavalinnat voivat estää mahdollista huippu-urheilijaa käyttämästä koko potentiaaliaan.

Liikuntasuorituksen aikana elimistön pääasiallisia energianlähteitä ovat hiilihydraatit ja rasvat (Uusitupa ym. 2014). Aminohappojen osuus energianlähteenä on pieni, vaikka liikunnan aikana myös proteiinien hapetus lisääntyy lepotilaan verrattuna. Liikunnan teho ja täten liikunnan aiheuttama anaerobinen tai aerobinen energia-aineenvaihdunta määrittää sen, missä suhteessa lihakset hapettavat hiilihydraatteja ja rasvoja.

Viime vuosikymmeninä urheiluravitsemuksen kulmakivet ovat painottuneet pelkästä urheilijan riittävästä energian- ja nesteensaannista huolehtimisesta tarkempaan fysiologiseen suorituksen optimointiin (Maughan ja Shirreffs 2012). Nykypäivänä keskitytään pikemminkin keinoihin, joilla elimistön kudoksien adaptaatiota liikuntaärsykkeeseen voitaisiin optimoida ravitsemuksen keinoin ja parantaa näin urheilusuoritusta. Urheiluravitsemuksessa tulee ottaa huomioon sekä itse urheilijasta riippuvat yksilölliset fysiologiset ja biokemialliset tekijät että urheilulajin vaatimuksista riippuvaiset tekijät.

#### **3.2 Urheiluravitsemuksen ongelmakohdat**

Monipuolinen ja riittävästi energiaa sisältävä ruokavalio kattaa usein urheilijan energiaravintoaineiden, vitamiinien ja hivenaineiden tarpeen (Maughan ja Shirreffs 2012). Kuitenkin urheilijoilla ravitsemuksen ongelmakohdat liittyvät usein juuri energian tai suojaravintoaineiden riittämättömään saantiin (Maughan ja Shirreffs 2012, DellaValle 2013, Wardenaar, Brinkmans, Ceelen, Van Rooij, Mensink, Witkamp and De Vries 2017b, Malczewska-Lenczowska ym. 2018).

Kansallisen ja kansainvälisen tason urheilijoille tehdyssä hollantilaistutkimuksessa tutkittiin 24h ruoankäyttöhaastattelumenetelmällä 553:n huipputason kestävyys-, joukkue-, ja voimaurheilijan eroja proteiinien ja hiilihydraattien saannissa suositukseen (g/kg) verrattuna (Wardenaar, Brinkmans, Ceelen, Van Rooij, Mensink, Witkamp and De Vries 2017a). Tutkimuksessa havaittiin, että hiilihydraattien saanti jäi osalla urheilijoista liian vähäiseksi. Erityisesti joukkue-, ja voimalajeja harrastaneet naiset saivat liian vähän hiilihydraatteja hollantilaisiin päivittäisiin suositukseen nähden (2,9 g/kg). Erityisesti urheilijoille suunnattuihin, korkeampien hiilihydraattien päiväsaantien määrä (5 g/kg) jäi sekä miehillä että naisilla huomattavasti alle suosituksen. Kansainvälisen Olympiakomitean suosituksissa urheilijan hiilihydraattien saannin tulisi olla keskitehoisessa urheilussa 5-7 g/kg päivässä ja kovatehoista kestävyysurheilua harrastavilla 6-10 g/kg päivässä (Nutrition for Athletes -A practical guide to eating for health and performance, 2016). Miehillä 48,3 % kestävyysurheilijoista, 50,5 % joukkueurheilijoista ja 96,2 % voimaurheilijoista hiilihydraattien saanti jäi suositusten alapuolelle. Naisilla 54,4 % kestävyysurheilijoista, 80,5 % joukkueurheilijoista ja 73,0 % voimalajien harrastajista jäivät suositellun hiilihydraattien päiväsaannin alapuolelle.

Tutkimuksessa havaittiin myös, että lähes kaikki (> 98%) tutkimukseen osallistuneista urheilijoista saivat proteiinia päivittäisen keskimääräisen suosituksen (0,6 g/kg) mukaisesti, kun urheilulisäravinteiden käyttö otettiin huomioon. Naispuolisista joukkueurheilijoista 41,8 %:lla proteiinin saanti oli saantisuosituksia alhaisempaa myös silloin, kun ravintolisien käyttö otettiin huomioon. Kun proteiininsaantia verrattiin urheilijoille suunnattuihin proteiinisuosituksiin (n. 1,2 g/kg), havaittiin urheilijoiden proteiinin saannin olevan n. 20-30 % suosituksia alhaisemmat sekä miehillä että naisilla. Kansainvälisen Olympiakomitean päivittäinen proteiinin saantisuositus on sekä voima- että kestävyysurheilijoilla 1,2-1,8 g/kg (Nutrition for Athletes - A practical guide to eating for health and performance, 2016).

Samassa tutkimuksessa arvoitiin kyselyillä myös urheilijoiden vitamiinien ja kivennäisaineiden saantia ja niiden saannin yhteyttä ravintolisien ja urheilulisäravinteiden käyttöön (Wardenaar, Brinkmans, Ceelen, Rooij ym. 2017) . Suurella osalla urheilijoista pelkästä ravinnosta saatu D-vitamiinin saanti jäi alle suositusten sekä lisien käyttäjillä, että niitä käyttämättömillä. Ravintolisien käyttö nosti D-vitamiinin kokonaissaantia, mutta tästä huolimatta osalla tutkimusjoukosta saanti jäi alle suositusten. Ravintolisiä käyttämättömät olivat riskissä erityisesti vähäiseen B1-, B2-, ja B3-vitamiinien sekä A-, ja C-vitamiinien ja seleenin saantiin. Kokonaisraudan saanti jäi suurella osalla naisista alle suositusten sekä lisien käyttäjillä, että

niitä käyttämättömillä. Urheilulisäravinteiden käyttö vaikutti vain vähäisesti vitamiinien ja kivennäisaineiden saantiin. Näin ollen erityisesti energiansaantiaan esimerkiksi kehonkoostumuksellisista syistä rajoittavat urheilijat ja yksipuolisesti syövät urheilijat voivat hyötyä vitamiinilisistä, vaikka ne eivät korvaa terveellistä ja monipuolista ruokavaliota (Maughan ja Shirreffs 2012).

Systemaattisessa katsauksessa 29:ssä urheilijoiden ravitsemustietoa kartoittaneesta tutkimuksesta oltiin havaittu, että urheilijoiden ravitsemustieto oli parempaa tai yhtäläistä urheilemattomiin tutkimushenkilöihin verrattuna, mutta vähäisempää kuin ravitsemustiedettä opiskelevien (Heaney ym. 2011). Naisten ravitsemustieto oli laajempaa kuin miesten. On kuitenkin epäselvää, minkälainen konkreettinen vaikutus urheilijoiden ravitsemustiedolla on ruokavalintoihin ja ravinnonsaantiin. Lisäksi tutkimukset osoittivat, että urheilijoiden ravitsemustietämys on vähäistä ja riittämätöntä, vaikka tietoa on paljon saatavilla. Myös urheilijoiden hakeutuminen ravitsemuksen asiantuntijoiden ohjaukseen on vähäistä, vaikka erityisesti huippu-urheilijoilla on siihen usein mahdollisuus.

## 4 NUTRIGENETIIKKA YKSILÖLLISESSÄ URHEILURAVITSEMUKSESSA

### 4.1 Energiaravintoaineet ja genotyyppi

Yksittäisten geneettisten polymorfismien vaikutusta urheilijoiden suorituskykyyn on tutkittu (Tsianos ym. 2010, Ma ym. 2013, Eynon, Hanson ym. 2013, Chen ym. 2017), mutta energiaravintoaineiden metaboliaan vaikuttavia polymorfismeja on tutkittu niukasti urheilijoilla. Esimerkiksi rasva-aineenvaihduntaan (Wang ym. 2015), lihavuuteen (Lappalainen ym. 2009) ja ravinnon oton säätelyyn (Livingstone ym. 2015) vaikuttavia polymorfismeja on tutkittu melko laajasti erilaisilla tutkimusjoukoilla, mutta tutkimusnäyttöä niiden vaikutuksesta urheilusuoritukseen tai palautumiseen urheilijoilla on vähän.

Laajoja interventiotutkimuksia genotyypin vaikutuksesta optimaaliseen ruokavalion energiaravintoainejakaumaan ei ole tehty urheilijoilla. Yhdysvaltalaisessa interventiotutkimuksessa (DIETFITS) tutkittiin ylipainoisten genotyyppien ja ruokavaliomallien vaikutusta painonpudotukseen (Gardner ym. 2018). 609 tervettä ylipainoista ja liikalihavaa (BMI 28-40 kg/m<sup>2</sup>) aikuista jaettiin vuoden kestäneen tutkimusjakson ajaksi satunnaisesti kahteen eri ruokavalioryhmään, terveelliseen vähärasvaiseen ja terveelliseen vähähiilihydraattiseen ruokavalioryhmään. Koehenkilöt jakautuivat kolmeen ryhmään hiilihydraatti- ja rasva-aineenvaihduntaan liittyvien geenivarianttiensa (*PPARG*, *ADRB2* ja *FABP2*) perusteella: Vähärasvaiseen, vähähiilihydraattiseen ja ei-kumpaankaan - genotyyppiryhmään. Tutkimuksessa ei havaittu eroja vuoden kestäneen tutkimusjakson lopussa painonpudotuksessa eri ruokavalioryhmien tai eri genotyyppien välillä. Molemmat ryhmät olivat pudottaneet painoa yhtäläisesti, eikä genotyypin ja ruokavalion interaktioita havaittu. Genotyyppityksestä ei ollut havaittavaa hyötyä painonpudotuksessa tai sopivimman ruokavaliotyypin määrittämisessä (Gardner ym. 2018).

Useita energiaravintoaineiden metaboliaan välillisesti vaikuttavia genotyyppisiä on yhdistetty urheilumenestykseen ja suorituskykyyn (Bray ym. 2009). Esimerkiksi *HIF1A* (*hypoxia-inducible factor-1alpha*) on useiden rasituksen aktivoituvien geenien transkriptiotekijä. Sen kohdeproteiinit vaikuttavat muun muassa hapen kuljetukseen, glykolyysiin entsyymeihin ja glukoosin kuljettajiin (Döring ym. 2010). *HIF1A*:n Pro582Ser-polymorfismin ja *HIF1A*-geenin (rs11549465) Pro-alleelin ja (rs17099207) A-alleelin on havaittu olevan yleinen eliittitason kestävyysurheilijoilla kaukasialaisessa, miespuolisessa tutkimusjoukossa verrattuna urheilemattomista miespuolisista koostuneeseen kontrolliryhmään.

Myös suorituskykyyn negatiivisesti vaikuttavia geneettisiä tekijöitä on löydetty. *PGC-1a* (*peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  co-activator 1a*) säätelee muun muassa mitokondrioiden biogeneesiä ja oksidatiiviseen fosforylaatioon osallistuvia entsyymeitä. Gly482Ser-polymorfismi *PGC-1a*-geenissä vaikuttaa muun muassa insuliinisensitiivisyyteen ja veren rasvojen metaboliaan. Kyseisen geenivariantin kantajat ovat suuremmassa riskissä sairastua 2-tyyppin diabetekseen, ja kantajien sydän- ja verisuonielimistön suorituskyky on heikko. Miespuolisista kyseisen geenivariantin kantajista koostuneen tutkimusjoukon lihasten havaittiin adaptoituvan huomommin kestävyysurheilujaksoon kuin geenivarianttia kantamattomilla (Steinbacher ym. 2015).

Tietyt geneettiset variantit vaikuttavat sekä metabolisiin häiriöihin, kuten lihavuuteen ja 2-tyyppin diabetekseen, että harjoitteluvasteeseen ja suorituskykyyn urheilussa. *IGF2BP2* (rs4402960) G > T -variantti on yhdistetty aikaisemmissa tutkimuksissa korkeampaan tyyppin 2-diabeteksen riskiin (Ruchat ym. 2009). Geenin T-alleelin on havaittu vaikuttavan muun muassa insuliinin eritykseen ja kohonneisiin paastoglukoositasoihin. *LPL* (rs320) ja (rs328) -SNP:t ovat yhdistetty plasman lipiditasoihin vaikuttaviin proteiineihin, jotka siirtävät vapaita rasvahappoja plasmasta kudoksiin (Morabia ym. 2003). Täten G-, ja GG-alleelit *LPL*-geneissä voivat vaikuttaa lihaskudoksen energiantuottoon vapaista rasvahapoista ja voivat näin myötävaikuttaa lihavuusriskiin.

Miespuolisista puolalaisista ja venäläisistä kansainvälisen ja kansallisen tason urheilijoista koostuneessa tutkimusjoukossa (n=461) vertailtiin lihavuuteen ja sen komorbiditeetteihin yhdistettyjen SNP:den jakaumaa urheilijoiden ja miespuolisista, urheilemattomista tutkimusjoukosta koostuvan kontrolliryhmän genotyypissä (Banting ym. 2015). Sprintti- ja voimaurheilijoilla *IGF2BP2*-geenin (rs4402960) T-riskialleeli oli kaksi kertaa yleisempi kuin kestävyysurheilijoilla. Kontrolliryhmällä T-alleelia esiintyi merkitsevästi ( $p < 0.0009$ ) vähemmän kuin sprintti- ja voimaurheilijoilla. Kestävyysurheilijoilla oli merkitsevästi ( $p < 0.013$ ) vähemmän *LPL* (rs320) -geenin G-riskialleelia kuin kontrolliryhmällä. Toisinsanoen, miespuoliset kestävyysurheilijat kantoivat vähemmän todennäköisesti *IGF2BP2*:n ja *LPL*:n riskialleeleja sprintti- ja voimaurheilijoihin ja urheilemattomiin kontrollihenkilöihin verrattuna. Kestävyysurheilijoiden geneettinen riski metabolisiin häiriöihin oli vähentynyt, kun taas sprintti- ja voimaurheilijoiden riski oli korkeampi.

Tulosten perusteella voidaan lisäksi todeta, että joillakin SNP:llä voi olla kaksoisvaikutuksia sairausriskeihin ja suorituskykyyn urheilussa (Banting ym. 2015). Vaikka osa tutkimuksista

kertoo välillisesti energiaravintoaineiden metaboliasta urheilijoilla, varsinaisia johtopäätöksiä ja vaikutuksia ravitsemusneuvontaan ei voida tehdä ennen urheilijoilla tehtyjä interventiotutkimuksia.

## 4.2 Kehonkoostumus ja lihasmassa

Joissakin urheilulajeissa urheilijan tietynlainen kehonkoostumus katsotaan eduksi. Esimerkiksi painonnostossa ja raskaan sarjan painissa suuremmasta kehon massasta on hyötyä, kun taas esimerkiksi pitkän matkan juoksussa ja mäkihypyssä kehon keveys katsotaan eduksi. Myös esteettisissä lajeissa, kuten voimistelussa ja baletissa, voidaan kiinnittää huomiota kehonkoostumukseen myös ulkonäöllisistä syistä. Lisäksi kehonrakennuksessa ja fitness-lajeissa tietynlainen kehonkoostumus on suorastaan urheilusuorituksen pääasia.

GWAS-tutkimukset ovat osoittaneet, että yhden nukleotidin polymorfismit voivat vaikuttaa rasvamassan määrään. Lihavuuteen yhdistetyn *FTO*-geenin riskialleelit ovat vahvasti yhteydessä korkeampaan painoindeksiin (Lappalainen ym. 2009, Eynon, Nasibulina ym. 2013, Livingstone ym. 2015, Klimentidis ym. 2016). *FTO*-geenin on havaittu vaikuttavan energiansaantia lisäävästi, mutta tarkka toimintamekanismi on nykyisen tutkimustiedon valossa epäselvää. On kuitenkin havaittu, että *FTO*-geeni voi vaikuttaa muun muassa rasvan ja proteiinin annosten muutoksiin ravinnon kokonaisenergiasta (Livingstone ym. 2015). *FTO*-geenin riskialleelien vaikutuksen on myös arveltu vaikuttavan painoindeksiin fyysistä aktiivisuutta vähentävästi (Klimentidis ym. 2016).

*FTO* A/T- polymorfismi (rs9939609) myötävaikuttaa moniin lihavuuden markkereihin, kuten korkeampaan painoindeksiin. Eurooppalaisilla kansainvälisen ja kansallisen tason huippu-urheilijoilla tutkitussa laajassa (n=551) kohorttitutkimuksessa todettiin kuitenkin, että urheilijoiden *FTO* A/T-polymorfismi ei vaikuttanut urheilijoiden rasvamassan määrään vähentävästi taikka lisäävästi urheilulajista riippumatta. *FTO* A/T -polymorfismi ei siis vaikuttanut urheilijoiden kehonkoostumukseen (Eynon ym. 2013). Lisäksi on havaittu, että säännöllinen liikunta vähentää *FTO*-geenin riskialleelin vaikutusta, ja että sen vaikutus on suurempi silloin, kun liikuntaa harrastetaan vähän (Lappalainen ym. 2009, Klimentidis ym. 2016). Myös toisen lihavuuteen yhdistetyn geneettisen tekijän, melanokortiini-reseptori4:n alleelien (*melanocortin receptor4*, *MC4R*) on havaittu vaikuttavan fyysisen aktiivisuuden määrään. *MC4R*:n C-alleelin kantajat liikkuvat vähemmän kuin TT-alleelien kantajat (Lee ym. 2015).

Suomalaisessa tutkimuksessa havaittiin myös, että lähtötilanteessa ylipainoiset riskialleelien kantajat onnistuivat painonpudotuksessa ja elämäntapamuutoksessa *FTO*-variantista riippumatta (Lappalainen ym. 2009). Lihavuus onkin usein lukuisien eri geenien ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutusten aikaansaamaa, ja lihomistaipumus johtuu erittäin harvoin vain yhden geenin virheestä (Uusitupa ym. 2014).

Lihassolutyypin perusteella voidaan mahdollisesti suunnata ruokavalion pääpainoa solutyypin ensisijaisten energianlähteiden ja urheilulajin luonteen perusteella. Tyypin 1 lihassolut, eli niin sanotut hitaat lihassolut, aktivoituvat pitkäkestoisissa aerobisissa suorituksissa, kuten pitkänmatkanjuoksussa. Kyseisten lihassolutyypin ensisijainen energianlähde on rasva (Uusitupa ym. 2014). Tyypin 2a punaiset lihassolut osallistuvat keskipituisiin aerobisiin ja anaerobisiin urheilusuorituksiin, ja ne käyttävät hiilihydraatteja energiakseen. Tyypin 2b valkoiset ”nopeat” lihassolut aktivoituvat lyhytkestoisissa, kovatehoisissa anaerobisissa suorituksissa, kuten maksimaalisessa painonnostossa ja pikajuoksussa, ja niiden ensisijaisena energianlähteenä ovat hiilihydraatit. Lihassolutyypin keskinäiset suhteet määrittelevät lihasten fysiologisen suorituskyvyn. On kuitenkin epäselvää, missä määrin harjoittelu vaikuttaa ihmisen lopulliseen lihassolujen fenotyyppiin.

*PRDMI* (käytetään myös nimeä *Blimp1*) -genotyypin on osoitettu eläinkokeissa vaikuttavan hitaiden lihassolujen muodostumiseen jo sikiöaikana, ja vaikuttavan näin karkeasti lihassolujen suhteisiin (Butler ym. 1982). Rakenneproteiini alfa-aktiinin isoformin, alfa-aktiini-4:n, on myös havaittu vaikuttavan lihassolutyypin erilaistumiseen myogeneesin aikana (Goffart ym. 2006). Yhden nukleotidin polymorfismi, Gly482Ser, *PGC1alpha*-geenissä (*peroxisome proliferator-activated receptor y co-activator 1alpha*) vaikuttaa muun muassa insuliinisensitiivisyyteen ja veren lipidimetaboliaan (Steinbacher ym. 2015). Kyseisen SNP:n kantajien on havaittu olevan suuremmassa riskissä sairastua 2-typin diabetekseen ja kantajilla on havaittu myös alhaista sydän- ja hengityselimistön suorituskykyä. SNP:n kantajilla ei havaittu kymmenen viikon kestävyysurheilujakson jälkeen hitaiden lihassolutyypin määrän kasvua kontrolliryhmään verrattuna. *PGC-1alpha* SNP voi vaikuttaa urheilun aikaansaamien lihassolutyypin muuntumiseen, joka kertoo kyvystä adaptoitua urheilusuoritukseen.

### 4.3 Urheilulisäravinteet ja nutrigenetiikka

#### 4.3.1 Kofeiini

Kofeiinin eli 1,3,7-trimetyyliksantiinin käyttö ergogeenisenä piristeenä on laajaa urheilumaailmassa, ja kofeiinia lisätään usein myös ravintolisiin parantamaan suoritusta (Pickering ja Kiely 2018). Kofeiinin vaikutus vaihtelee kuitenkin suuresti yksilöiden välillä, ja kofeiini voi aiheuttaa myös ergolyyttistä vaikutusta suoritukseen. Erot kofeiinin vaikutuksissa voivat johtua ihmisen biologian lisäksi kofeiinin käyttöhistoriasta ja urheilulajista. Vaikka kofeiinin vaikutukset johtuvat sekä ympäristökijöistä että useiden geenien interaktioista, kofeiinin ergogeenisyyteen näyttävät vaikuttavan erityisesti kaksi geeniä, *CYP1A2* (rs762551) ja *ADORA2A* (rs5751876) (Gu ym. 1992, Womack ym. 2012, B. D. Loy ym. 2015, Pataky ym. 2016).

*CYP1A2* koodaa sytokromi P450 1A2 -entsyymiä, joka vastaa suurelta osin kofeiinin metaboliasta (Gu ym. 1992). SNP tässä geenissä vaikuttaa kofeiinin metabolian nopeuteen. AA-alleelien homotsygootit tuottavat enemmän entsyymiä, jolloin kofeiinin metabolia on nopeaa. Vastaavasti saman geenin C-alleelin kantajilla on hitaampi kofeiinin metabolia (Sachse ym. 1999).

Yhden nukleotidin polymorfismi adensiinireseptoreita koodaavassa *ADORA2A*-geenissä vaikuttaa kofeiinisensitiivisyyteen. C-alleelien kantajat ovat vähemmän sensitiivisiä kofeiinille kuin T-alleelihomotsygootit (B. Loy ym. 2015). Polymorfismit *ADORA2A*-geenissä voivat vaikuttaa myös kofeiinin nauttimisen jälkeiseen levottomuuteen (Alsene ym. 2003) ja unen häiriintymiseen (Rétey ym. 2007).

Näiden yksilöllisten geneettisten variaatioiden huomiointi ravitsemusneuvonnassa voi olla hyödyllistä erityisesti kofeiinia käyttäville urheilijoille, joilla on ongelmia jännityksen ja suorituspainoiden kanssa. Kofeiinista aiheutuvat unihäiriöt voivat vaikuttaa negatiivisesti sekä harjoituksista ja kilpailuista palautumiseen, että itse kisasuoritukseen. Myös yksilöllinen herkkyys ja metabolian nopeus vaikuttavat kofeiinin oikeaan annosteluun ja sen ajoitukseen, jotta kofeiinin vaikutus olisi ergogeeninen eikä ergolyyttinen (Pickering ja Kiely 2018). On kuitenkin huomionarvoista, että joissakin tutkimuksissa (Thomas ym. 2017, Salinero ym. 2017) ei olla havaittu erilaisten polymorfismien vaikuttavan kofeiinin ergogeeniseen tai ergolyyttiseen vaikutukseen.



### 4.3.2 Kreatiini

Kreatiini on kofeiinin ohella käytetyimpiä ergogeenisiä urheilulisäravinteita. Sen käyttö suurina annoksina lyhytkestoisesti (noin 20 grammaa 3-5 päivän ajan) tai pienempinä annoksina pitkäkestoisesti (noin 5 grammaa 30 päivän ajan) vaikuttaa luustolihasen kokoon ja kreatiinifosfaatin määrän lisääntymiseen noin 10-20 %. Se parantaa erityisesti korkean intensiteetin urheilusuoritusta ja tukee massan ja voiman kasvamista voimaharjoittelussa etenkin harjoittelun alkuvaiheessa (Tarnopolsky 2010).

*C34T*-mutaatio luurankolihasen lihasspesifien isoformien AMP-deaminaasia koodaavassa geenissä (*AMPDI*) esiintyy noin yhdellä viidestä kaukasialaisessa populaatiossa. Kyseinen mutaatio voi vaikuttaa yleiseen urheilusuorituskykyyn heikentävästi (Rubio ym. 2005). 21 jalkapalloilijamiehellä toteutetussa tutkimuksessa tutkittiin kreatiini-ravintolisän ergogeenistä vaikutusta erilaisilla *AMPDI*-genotyypeillä verrattuna plaseboon. Tehokkain vaste kreatiiniin havaittiin *AMPDI* CC-genotyypeillä (Lifanov ym. 2014). Urheilijoilla havaittiin enemmän *AMPDI*-geenin T-alleelia kuin urheilemattomilla kontrolleilla. Kreatiinia saaneen ryhmän maksimaalinen hapenottokyky ( $VO_{2max}$ ) kasvoi enemmän *AMPDI* CT-genotyypin kantajilla kuin *AMPDI* CC-genotyypin kantajilla.

### 4.3.3 Rauta

Rauta on tärkeä kivennäisaine, joka osallistuu elimistössä muun muassa hapen kuljetukseen ja varastointiin, erilaisiin hapetus- ja pelkistysreaktioihin sekä elektronien siirtoketjuun energia-aineenvaihduntareaktiossa (Uusitupa ym. 2014). Rauta on olennainen osa hemoglobiinia, joka sitoo happea punasoluissa. Rautaa on saatava riittävästi sekä yleisterveyden että urheilusuorituksen kannalta, sillä jo lievässä anemiatilassa elimistön verenkierto lisääntyy aivoihin ja sydämeen, mutta vähenee muihin kudoksiin. Lieväkin anemia heikentää tehokasta, lyhytaikaista fyysistä suorituskykyä. Raudanpuute on yleistä erityisesti aktiivisten naisten keskuudessa (DellaValle 2013).

Ravinnosta saatavan riittämättömän raudansaannin lisäksi myös geneettisillä tekijöillä voi olla vaikutusta elimistön rautastatukseen. Transmembraani seriiniproteaasi 6 -geeni (*transmembrane serinprotease 6, TMPRSS6*) koodaa matriptaasi-2-proteiinia, joka toimii osana

hepsidiiniproteiinin säätelykaskadia (*TMPRSS6* gene. 2018). Hepsidiiniproteiini on tärkeä elimistön rautatasapainoon vaikuttava hormoni. Kun veren rautapitoisuus on matala, signalointikaskadi vähentää hepsidiiniproteiinin tuotantoa, jolloin ravinnon raudan imeytyminen ruoansulatuskanavasta tehostuu. *TMPRSS6*-geenin (rs855791) mutaatioita ja polymorfismeja tutkittiin 113 raudanpuuteanemiasta kärsivällä koehenkilöllä (Poggiali ym. 2015). *TMPRSS6*-geenin polymorfismit olivat terveisiin kontrollihenkilöihin verrattuna yleisempiä koehenkilöillä, joilla oli pitkäkestoista raudanpuuteanemiaa. Erityisesti V736A *TMPRSS6*-polymorfismi oli yhteydessä alhaisempaan keskihemoglobiinitasoon, punasolujen vähäisempään keskimääräiseen tilavuuteen sekä verenpunan pitoisuuteen punasoluissa. Lisäksi perinnöllisen anemiamuodon talassemian kantajilla polymorfismi oli yhteydessä anemiaan ja punasolujen pienikokoisuuteen.

Elimistön rautastatuksen ja D-vitamiinin määrän välillä havaittiin yhteys 219:llä terveellä naisurheilijalla tehdyssä tutkimuksessa (Malczewska-Lenczowska ym. 2018). D-vitamiini vaikuttaa raudan metaboliaan ja punasolujen muodostumiseen, kun taas rauta on olennainen osatekijä D-vitamiinin synteesissä. Raudanpuutteesta kärsiviä tutkimushenkilöitä oli 32% ryhmästä, joilla oli myös D-vitamiinin puute, ja 11% ryhmästä, joilla ei ollut D-vitamiinin puutetta. Raudanpuutteesta kärsivillä tutkimushenkilöillä havaittiin 75 %:lla myös alhaisia 25-hydroksi-D-vitamiinitasoja (<75 nmol/l), kun rautastatukseltaan normaaleilla tutkimushenkilöillä D-vitamiinin puute havaittiin 48 %:lla. Myös alhaisen D-vitamiinitason omaavilla tutkimushenkilöillä raudanpuute oli yleisempää (32% ryhmästä) kuin normaalin D-vitamiinitason tutkimushenkilöillä (11 % ryhmästä).

Tutkimustulosten perusteella voidaan tunnistaa erilaisia polymorfismeja ja ravintoaineiden interaktioita, joiden takia ravinnosta saadun raudan tai rautalisäravinteiden vaste jää heikoksi, ja jolloin raudan riittävään saantiin on kiinnitettävä erityistä huomiota.

#### 4.3.4 D-vitamiini

D-vitamiini on tärkeä elimistön kalsium- ja fosfaattitasapainon säätelijä, joka on olennainen tekijä muun muassa luuston normaalissa toiminnassa ja sen terveyden ylläpidossa (Uusitupa ym. 2014). Lisäksi D-vitamiinilla on vaikutusta muun muassa elimistön immuunijärjestelmän toimintaan, insuliiniherkkyyteen, verenpaineeseen sekä solutyypin kasvuun ja kehitykseen. D<sub>2</sub>-vitamiinia eli ergokalsiferonia ja D<sub>3</sub>-vitamiinia, eli kolekalsiferolia saadaan ravinnosta (Uusitupa ym. 2014), mutta D-vitamiinin tuotto iholla auringon UVB-säteilyn vaikutuksesta on

elimistön pääasiallinen D-vitamiinin lähde (Holick 2004, Cannell ym. 2008). Biologisesti aktiivisin D-vitamiinin muoto, 1,25-dihydroksi-D-vitamiini (1,25(OH)D) säätelee yli 900 geenin ilmentymistä (T. Wang ym. 2005).

UVB-säteilyn määrän väheneminen aiheuttaa seerumin 25-hydroksi-D-vitamiinin (25(OH)D) eli kalsidiolin laskua syys- ja talvikuukausina (Cannell ym. 2008, Uusitupa ym. 2014). Erityisesti maantieteellisesti pohjoisessa asuvat ja harjoittelevat urheilijat ovat suuremmassa riskissä D-vitamiinin riittämättömään saantiin (Cannell ym. 2008). Lisäksi sisätiloissa harjoittelevat ja kilpailevat urheilijat jotka altistuvat vähäisesti auringolle, ovat riskissä ympäri vuoden (Holick 2004, Cannell ym. 2008).

D-vitamiinia sitova proteiini (*vitamin D binding protein*, DBP) on pääasiallinen D-vitamiinin ja sen metaboliitti (Bikle ym. 1986, Malik ym. 2013). DBP kuljettaa 25(OH)D:tä maksasta munuaisiin ja muihin elimiin, missä se muutetaan biologisesti aktiivisimmaksi D-vitamiinimuodoksi, 1,25-dihydroksi-D-vitamiiniksi (Bikle ym. 1986). Kaksi melko yleistä missense-mutaatiota DPB-geenissä (rs7041 ja rs4588), muuttavat aminohappojärjestystä ja täten muodostuvien proteiinien toimintaa. Kyseiset mutaatiot ovat yhdistettyjä paitsi elimistön D-vitamiinistatukseen, myös immunologisiin muutoksiin ja luuston terveyteen (Malik ym. 2013). 231:lle suomalaiselle 7-19-vuotiaalle lapselle ja nuorelle tehdyssä tutkimuksessa havaittiin tiettyjen SNP:den kohdassa rs4588 korreloivan 25(OH)D-pitoisuuksien ja parathormonitasojen (PTH) kanssa. Tutkimusjoukossa harvinainen GC 2/2 -genotyyppi (rs4533) oli yhteydessä alhaisimpiin 25(OH)D- ja PTH-tasoihin (Pekkinen ym. 2014).

Italialaisessa 54:lle ammattijalkapalloilijalle tehdyssä tutkimuksessa tutkittiin myös D-vitamiinireseptorigeenien (*vitamin D receptor*, VDR) *Bsm1*, *Fok1* ja *Apa1* -polymorfioiden sekä tuki- ja liikuntaelimistön vammojen välistä yhteyttä (Massidda ym. 2015). *Bsm1* ja *Fok1* VDR-genotyyppien ja vammojen esiintyvyyden tai vakavuuden välillä ei havaittu merkitseviä yhteyksiä, mutta *Apa1*-polymorfismin (rs7975232) havaittiin vaikuttavan merkitsevästi ( $p < 0,05$ ) vammojen vakavuuden varianssiin. *Apa1*-polymorfismin arveltiin vaikuttavan vammautumisen jälkeisen palautumisprosessin aikaan.

D-vitamiinitasoilla voi olla vaikutusta myös elimistön testosteronitasoon. Testosteroni on endogeeninen hormoni, jolla on vaikutusta muun muassa lihasten sopeutumiseen liikuntaärsykkeeseen. Matalat testosteronitasot ovat yhdistetty vähentyneeseen proteiinianaboliaan, voimatasoihin ja beta-oksidaatioon, sekä lisääntyneeseen rasvakudoksen

määrään nuorilla miehillä (Mauras ym. 1998). Eräessä 2299:lle ikääntyneelle miehelle (62 ± 11-vuotta) tehdyssä poikkileikkaustutkimuksessa havaittiin korrelaatio elimistön 25(OH)D-pitoisuuksissa sekä testosteroni- ja androgeenipitoisuuksissa. Kyseisessä tutkimuksessa havaittiin myös molempien tasojen vaihtelevan samansuuntaisesti vuodenajan mukaan. (Wehr ym. 2010). D-vitamiinin vaikutuksesta tyypin 2 -lihassolujen koon ja määrän lisääntymiseen on saatu tutkimusnäyttöä ikääntyneillä naisilla (Sato ym. 2005, Ceglia ym. 2013), mutta lisätutkimuksia urheilijoilla tarvitaan.

#### 4.4 Kokoomataulukko tutkimustuloksista

Taulukko 1 Kokoomataulukko geenivarianttien, niiden vaikutusten tutkimustuloksista

GEENI	VARIANTTI	VAIKUTUS- MEKANISMI	VAIKUTUS	VIITE
<b><i>IGF2BP2</i></b>	T-alleeli rs4402960	Insuliinin erityys ja kohonnut paastoglukoosi	Riski tyyppin 2-diabetekseen ja lihavuuteen erityisesti sprintti- ja voimaurheilijoilla.	Ruchat ym. 2009 Banting ym. 2015
<b><i>LPL</i></b>	G- ja GG- alleelit (RS320 ja RS328)	Vapaiden rasvahappojen käytön säätely	Korkeampi lihavuusriski sprintti- ja voimaurheilijoilla kuin kestävyysurheilijoilla.	Morabia ym. 2013 Banting ym.2015
<b><i>FTO</i></b>	A/T-alleeli (rs9939609)	Useita vaikutus- mekanismeja	Korkeampi painoindeksi ja rasvakudoksen määrä. Ei havaittua vaikutusta urheilijoiden fenotyyppiin.	Livingstone ym. 2015
<b><i>CYP1A2</i></b>	AA-alleeli C-alleeli (rs762551)	Sytokromi P450- entsyymin toiminta	Kofeiinin metabolian nopeus	Gu ym. 1992 Sachse ym.1999
<b><i>ADORA2A</i></b>	T-alleeli C-alleeli (rs5751876)	Adenosiinireseptorien koodaus	Sensitiivisyys/insensitiivisyys kofeiinille	Loy ym. 2015 Alsene ym. 2003 ja Rétey ym. 2007
<b><i>AMPD1</i></b>	CC-alleeli	Luurankolihasien lihasspesifien isoformien AMP- deaminaasin koodaus	Tehokas vaste kreatiiniin	Lifanov ym. 2014
<b><i>TMPRSS6</i></b>	V736A (rs855791)	Hepsidiiniproteiinin säätely	Alhainen hemoglobiini, raudanpuuteanemia	Poggiali ym. 2015
<b><i>DPB</i></b> (vitamin-d- binding- protein)	Missense (rs7041 ja rs4588) GC 2/2 (rs4533)	D-vitamiinia sitovien proteiinien toiminnan muutos	Alhainen D-vitamiinitaso	Malik ym. 2013 Pekkinen ym. 2014
<b><i>VDR</i></b> (vitamin-d- receptor)	<i>Apal</i> (rs7975232)	D- vitamiini- reseptorien toiminnan muutos	Tuki- ja liikuntaelimestön vammojen varianssi, palautuminen vammoista	Massidda ym. 2015

#### 4.5 Nutridoping ja geenidoping

Nutridopingilla tarkoitetaan urheilijan genetiikkaan pohjautuvaa ravitsemuksellista dopingia, jolla pyritään esimerkiksi funktionaalisten elintarvikkeiden, stimulanttien ja lisäravinteiden avulla parempiin urheilusuorituksiin (Nicola Luigi Bragazzi 2013). On toistaiseksi epäselvää, mikä on yksilöllisen, urheilijan koko potentiaalia tukevan urheiluravitsemuksen ja suoranaisen nutridopingin raja.

Geenidoping tarkoittaa emäsparien geenimuuntelua siirtämällä geenisekvenssejä ja/tai geenimuunnelluiden solujen hyödyntämistä urheilusuorituksen parantamiseksi (van der Gronde ym. 2013). Geenitieteen saralla kootun tiedon ja käytettyjen tekniikoiden väärinkäyttö dopingin tarkoituksiin on kilpailevilla urheilijoilla kiellettyä, eikä väärinkäyttöjä ole toistaiseksi tullut todistetusti ilmi. Kuitenkin geenitieteen käyttämien tekniikoiden parantuessa geneettisen informaation väärinkäyttö tulee oletettavasti lisääntymään tulevaisuudessa.

Geenidopingin keinoin voidaan saavuttaa ravitsemuksellinen etu esimerkiksi muokkaamalla genejä niin, että saatu ergogeeninen vaste ravitsemukselliseen stimulanttiin on suurempi kuin urheilijalla synnynnäisesti olisi (Nicola Luigi Bragazzi 2013). Geeniteknologian kehitys mahdollistaa myös systemaattisen funktionaalisilla elintarvikkeilla ja stimulantteilla keinottelun niin, että valitaan urheilijalle sopivin ja tehokkain ergogeeninen ravintoaine käyttöön. Tämän myötä nutridoping voi ohittaa perinteisen dopingin, jossa urheilijat käyttävät vain tiettyjä dopingaineita samansuuntaisin tuloksin. Yksilöllinen ravitsemuksellinen doping avaa mahdollisuuksia myös niin sanottuun yksilölliseen dopingiin, joka ei ole yhtä yleispätevää kuin perinteinen doping. Erittäin tarkasti räätälöityä ravitsemuksellista dopingia on sen laajuuden ja moniulotteisuuden takia vaikeampaa tunnistaa kuin perinteistä dopingia.

Lääkkeiden ja ravintolisien erilainen lainsäädäntö voi johtaa siihen, että ravintolisä tai -aine, jolla on nutridopingin vaikutuksia, voidaan kokea täysin lailliseksi (Roth 2012). Varsinkin, jos urheilijan oma ravitsemustietämys on vähäistä, ruoan, ravintolisän ja nutridopingin rajoja ei välttämättä tunnisteta. Myös urheilulisäravinteiden puutteelliset pakkausmerkinnät voivat johtaa urheilijaa harhaan. Esimerkiksi vuosina 2000-2001 tehdyssä kansainvälisessä tutkimuksessa todettiin, että 634 urheilulisäravinnenäytteestä 94 näytettä sisälsivät anabolisia steroideja, vaikka pakkausmerkinnöistä tämä ei käynyt ilmi (Geyer ym. 2004).

## **5 POHDINTA**

### **5.1 Nutrigenetiikan tutkimustieto nykypäivänä**

Tällä hetkellä tutkimukset ovat toistaiseksi yleisesti perimätiedon ja erityisesti nutrigenetiikan saralla melko suppeita ja suuntaa-antavia. Kaikkia geneettisen materiaalin toimintamekanismeja ja niiden vaikutusta fenotyyppiin tai metaboliaan ei vielä tiedetä. Aikaisemmista nutrigenetiikan tutkimuksista huomattava osa on keskittynyt sairauksien diagnosointiin ja sairastumisriskien arviointiin, jolloin suoranaisesti suorituskyvyn optimointiin keskittyviä tutkimuksia on verrattain vähän. Urheilijoilla tehdyt tutkimukset ovat olleet melko suppeita, lähinnä tiettyjä joukkueita tai urheilulajeja käsitteleviä tutkimuksia, kun taas laajempia tutkimuksia on tehty enemmän ikääntyneille ihmisille ja esimerkiksi tietyn sukupuolen edustajille, jolloin saatua tutkimustietoa ei voida yleistää sellaisenaan urheilijoihin.

### **5.2 Nutrigenetiikan tulevaisuuden näkymät**

Modernin ravitsemuksen suurimpia haasteita on antaa kaikille sopivia, yleisiä ohjenuoria terveellisestä ravitsemuksesta, mitkä kuitenkin kattavat suuren yksilöiden välisen variaation (Claus 2014). Suomalaiset ravitsemussuositukset ovat koottu yleisohjeistukseksi väestötasolla, ja niiden katsotaan kattavan terveen, kohtuullisesti liikkuvan väestön päivittäistä saantia. Kuitenkin yksilöiden ravitsemusneuvonnassa suositukset ovat lähinnä suuntaa-antavia, sillä yksilöiden ravinnontarpeessa ja kulutuksessa voi olla huomattavaa vaihtelua (Uusitupa ym. 2014). Näin ollen tarkempi energian ja ravintoaineiden saannin räätälöinti yksilöllisesti voi olla fyysisesti aktiivisille urheilijoille tärkeää.

Geneettinen ja metabolinen profilointi antaa mahdollisuuksia paitsi yksilölliseen ja optimoituun ravitsemukseen, myös uudenlaisten funktionaalisten elintarvikkeiden ja tuotteiden kehittämiseen (Claus 2014). Urheilulisäravinneteollisuudessa voitaisiin hyödyntää geenitestejä asiakkaan genomien mukaisesti räätälöityjen tuotepakettien kehittämiseen, jolloin asiakas saa tietoa perimästään ja optimoitua ravitsemustaan. Teollisuudessa voitaisiin tulevaisuudessa tarjota juuri asiakkaan tarpeisiin sopivia tuotteita tai tuotepaketteja.

Kuluttajien suhtautumista ja asenteita geneettisesti yksilöllistettyyn ravitsemusneuvontaan on tutkittu muun muassa kyselytutkimuksella (n=9381) kuluttajilta yhdeksästä eri Euroopan maasta (Poínhos ym. 2014) sekä hollantilaisilla kuluttajilla tehdyssä tutkimuksessa (Ronteltap ym. 2009). Tutkimuksissa havaittiin, että kuluttajien hyväksyntä yksilöllistä ravitsemusta ja sen

oheistuotteita, esimerkiksi neuvontaa ja ruoka-aineita kohtaan lisääntyivät, jos yksilön geneettisen profiilin yksityisyydensuojasta huolehditaan ja jos oheistuotteista on huomattavaa hyötyä kuluttajalle ja niitä on helppo käyttää. Myös nutrigenetiikkaan pohjautuvia käytännön ohjeita tulisi olla helppo toteuttaa arjessa. Tutkimustulokset osoittavat, että tiedonanto yksilöllisen ravitsemuksen potentiaalisista hyödyistä ja yksityisyydensuojasta huolehtiminen ovat tärkeitä tekijöitä kuluttajien hyväksynnässä ja yksilöllisen nutrigenetiikan mahdollisissa kaupallisissa käyttösovelluksissa.

### 5.3 Eettiset näkökulmat

Geenitestaukseen liittyvät riskit ulottuvat aina testattavan psyykkisestä terveydestä yhteiskunnallisiin kysymyksiin ja taloudellisiin haasteisiin. Testitulokset voi olla tutkittavalle helpotus, mutta myös järkytys. Tulos voi aiheuttaa tarpeetonta huolta tai jopa syyllisyyttä tutkittavalle omasta terveydentilastaan. Joidenkin geenitestitulosten pohjalta voi tehdä muutoksia elintapoihinsa yleisen hyvinvoinnin ja suorituskyvyn parantamiseksi, mutta lähtökohtaisesti omaa perimäänsä ei pysty muuttamaan. Geenitestissä mahdollisesti esiin nousseelle perinnölliselle sairaudelle tai riskille ei välttämättä ole hoitokeinoja. Suppea tutkimustieto ei ole estänyt geenitestien markkinointia siten, että niiden luvataan kertovan muun muassa yksilön kyvystä kasvattaa lihasta tai polttaa rasvaa. Geenitestien lupaamat vastaukset herättävätkin kysymyksen siitä, mihin tutkimuksiin väitteet perustuvat.

Urheilijat voivat joutua epätasa-arvoiseen asemaan taloudellisista syistä. Vaikka geenitestausten hinnat ovat laskeneet, kaikilla ei välttämättä ole rahallista mahdollisuutta panostaa testeihin, niiden asianmukaiseen analysointiin ja asiantuntijan neuvontaan. Kansainvälisen eliittitason urheilijoiden resurssit voivat olla huomattavasti suurempia kuin kansallisen tai paikallisen tason urheilijoilla. Geneettinen tieto voi mahdollistaa myös syrjintää (National Human Genome Research Institute, 2017). Geneettisellä diskriminaatiolla tarkoitetaan perimän perusteella tapahtuvaa syrjintää esimerkiksi vakuutuksissa ja työnhaussa. Vaikka geneettinen syrjintä on toistaiseksi lähinnä tulevaisuuden uhkakuva, voi se vaikuttaa urheilijoihin esimerkiksi siten, kuka valitaan kilpailemaan tai valmennukseen. Lisäksi kehittyvän perintötiedon ja tekniikoiden parantuessa genetiikkaan perustuva lahjakkuuksien seulonta, eräänlainen moderni eugeniikka, voi nousta huolenaiheeksi.



## 5.4 Konkreettinen hyöty

Nutrigenetiikan menetelmillä saadun tutkimustiedon toteuttamisesta käytännössä on niukasti tutkimusnäyttöä ja sen konkreettisesta hyödystä testattavalle tarvitaan lisää tutkimusta. Urheilijan saama konkreettinen hyöty on hankalasti tutkittavissa, sillä urheilulajien moninaisuus on vaikeaa ottaa huomioon laajassa otannassa. Lisäksi on pohdittava, onko urheilijalle hyödyllistä tietää esimerkiksi mahdollisesta lihavuuteen altistavasta *FTO*-riskialleelistaan, jos tutkimuksissa ei ole havaittu sen vaikuttavan urheilijoiden kehonkoostumukseen (Livingstone ym. 2015). Riskistä kertominen urheilijalle voi aiheuttaa turhaa huolta ja mahdollisesti syömisen liiallista kontrollointia, jos ravitsemusneuvonnassa ei painoteta asian moniulotteisuutta. Osaltaan tieto voi olla hyödyllinen esimerkiksi painoluokkalajeissa kilpaileville urheilijoille, jotta mahdollinen riski voidaan ottaa huomioon ravitsemuksessa, tai vaihtoehtoisesti painoluokkiin sijoittumisessa. Tutkimusten BMI:n käyttö kehonkoostumuksen mittarina on ongelmallista erityisesti urheilijoille, sillä lihassmassa painaa enemmän kuin rasvamassa. Monet geneettiset varianssit voivat myös vaikuttaa enemmänkin harjoittelutekniikoiden optimointiin kuin varsinaisesti ravitsemukseen. Esimerkiksi lihassmassan määrään ja kasvuun vaikuttavat geneettiset tekijät vaativat ensisijaisesti harjoittelustrategioihin panostamista, ja ravitsemuksen vaikutus tukee oikeanlaista harjoittelua.

Geneettiset testit, erityisesti *Direct-to-consumer* -testit, kertovat vain osia ihmisen terveydestä. Elintavat, ympäristötekijät ja perheen terveyst historia vaikuttavat ihmisen terveyteen ja sairastumisriskeihin. Kotitesteissä henkilökohtainen tulosten selventäminen, analysointi ja mahdolliset toimenpiteet voivat jäädä vajaiksi. Lääkärin tai genetiikkaan perehtyneen koulutetun asiantuntijan ohjauksessa taustatekijöiden huomiointi ja tulosten moniulotteisuus tulee todennäköisemmin käsiteltyä kuin kotitesteissä. Yksittäiset geenit eivät myöskään kerro ihmisen tietystä ominaisuudesta tai sairausriskistä kuin yhden näkökulman. Pelkän yksittäisen geenitiedon avulla ei voida arvioida, näkyykö ominaisuus ihmisessä lainkaan tai kuinka vallitsevasti ominaisuus ilmentyy fenotyypissä. Lisäksi perimätietoa käsitellessä tulee ottaa huomioon, että elintavoilla ja ympäristötekijöillä voidaan usein vaikuttaa yli geneettisten muutosten.

## 6 JOHTOPÄÄTÖKSET

Nutrigenetiikan käytöstä yksilöllisessä urheiluravitsemuksessa tarvitaan lisää tutkimusta. Tutkimusnäyttö on erityisesti urheiluun liittyvässä nutrigenetiikassa suppeaa, ja useat urheilijoille tehdyt tutkimukset käsittävät vain yksittäisiä joukkueita. Tutkimusotantojen ollessa muutamia kymmeniä henkilöitä ristiriitaisten tulosten riski kasvaa ja tilastollisesti merkitsevien tulosten saaminen on haastavaa. Useissa nutrigenetiikan tutkimuksissa tutkimusjoukot ovat olleet ikääntyneitä, liikkumattomia tai sairaita, jolloin tutkimustuloksia ei voida yleistää urheilijoihin. Vahva näyttö perinnöllisen tekijän yhteydessä tiettyyn fenotyyppiin esimerkiksi ikääntyneessä populaatiossa voi urheilijoista koostuvassa tutkimusjoukossa kumoutua. Urheilijoiden elämäntapatekijät voivat vaikuttaa urheilijan terveyteen yli geneettisten muutosten. Tällä hetkellä nutrigenetiikan tutkimus keskittyy ylipäänsä pitkälti SNP:den ja sairauksien yhteyksiin.

Tutkimusnäyttö urheilusuoritukseen vaikuttavista ravintotekijöistä rajoittuu tällä hetkellä lähinnä yksittäisiin vitamiineihin ja ravintolisiin. Aineenvaihdunnalliset tekijät ja energiaravintoaineiden vaikutukset välittyvät niin usean geenin interaktioiden kautta, että yksittäisten polymorfismien vaikutusta on vaikea havaita. Monet löydettyt SNP:t vaikuttavat sairauksiin, jotka eivät ole relevantteja urheilusuorituksen kannalta. Lisäksi monet havaitut perinnölliset tekijät vaikuttavat ensisijaisesti urheilusuorituskykyyn, kuten maksimaaliseen hapenottokykyyn, eivätkä niinkään suoraan ravitsemukseen. Kuitenkin joidenkin ravintoaineiden ergogeenisyydellä ja ergolyttisyydellä voi olla vaikutusta onnistuneeseen urheilusuoritukseen liittyviin tekijöihin, kuten uneen ja palautumiseen. Kehittyvä teknologia ja tutkimustieto saattaa tulevaisuudessa mahdollistaa nutridopingin ja geenidopingin. Kasvava ymmärrys perimän vaikutuksesta suorituskyykyyn voi aiheuttaa myös useita eettisiä kysymyksiä urheilun tulevaisuudesta ja yksilön terveydestä.

Koska tutkimusnäyttö nutrigenetiikan käytöstä mitattaviin hyötyihin urheilijoilla on niukkaa, on sen käyttö ravitsemusneuvonnassa tällä hetkellä relevantimpaa tavallisten ihmisten yksittäisten sairauksien seulonnassa ja ehkäisyssä. Lisää tutkimusta tarvitaan aina yksittäisten SNP:den vaikutuksesta fenotyyppiin, fenotyypin mitattavasta vaikutuksesta suoritukseen ja tekijöistä, joihin voi vaikuttaa ruokavaliotekijöillä. Kuitenkin, vaikka geneettisen tiedon tutkimusnäyttö on tällä hetkellä osittain puutteellista, voi nutrigenetiikan kysymysten ja käytäntöjen olettaa nousevan tulevaisuudessa yleisemmiksi.

## LÄHTEET

TMPRSS6 gene. 2018. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/TMPRSS6> (luettu 25.3. 2018).

U.S National Library of Medicine. 2018a.  
<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/snp> (luettu 7.2. 2018).

U.S National Library of Medicine. 2018b.  
<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/mutationsanddisorders/genemutation> (luettu 7.4. 2018).

U.S National Library of Medicine. 2018c.  
<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/testing/geneticstesting> (luettu 19.3. 2018).

National Human Genome Research Institute. 2017.  
<https://www.genome.gov/10002077/genetic-discrimination/> (luettu 25.3. 2018).

Vuoden 2017 treenitrendit., Talouselämä 2017 .

National Human Genome Research Institute. 2016.  
<https://www.genome.gov/sequencingcosts/> (luettu 19.3. 2018).

Anonymous:Nutrition for Athletes -A practical guide to eating for health and performance., International Olympic Committee 2016 .

National Human Genome Research Institute  
2015. <https://www.genome.gov> (luettu 25.3. 2017).

Alsene K, Deckert J, Sand P, de Wit H. Association between A2a receptor gene polymorphisms and caffeine-induced anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1694-1702.

Banting LK, Pushkarev VP, Cieszczyk P, Zarebska A, Maciejewska-Karlowska A, Sawczuk M-, Leońska-Duniec A, Dyatlov DA, Orekhov EF, Degtyarev AV, Pushkareva YE, Yan X, Birk R, Eynon N. Elite athletes' genetic predisposition for altered risk of complex metabolic traits. *BMC Genomics* 2015;16:25.

Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:954-959.

Bray MS, Hagberg JM, Pérusse L, Rankinen T, Roth SM, Wolfarth B, Bouchard C. The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006-2007 update. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:35-73.

Butler J, Cosmos E, Brierley J. Differentiation of muscle fiber types in aneurogenic brachial muscles of the chick embryo. *J Exp Zool* 1982;224:65-80.

Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:107-118.

Ceglia L, Niramitmahapanya S, da Silva Morais M, Rivas DA, Harris SS, Bischoff-Ferrari H, Fielding RA, Dawson-Hughes B. A randomized study on the effect of vitamin D<sub>3</sub> supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1927.

Chen C, Sun Y, Liang H, Yu D, Hu S. A meta-analysis of the association of CKM gene rs8111989 polymorphism with sport performance. *Biol Sport* 2017;34:323-330.

Claus SP. Development of personalized functional foods needs metabolic profiling. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2014;17:567-573.

DellaValle DM. Iron supplementation for female athletes: effects on iron status and performance outcomes. *Curr Sports Med Rep* 2013;12:234-239.

Döring F, Onur S, Fischer A, Boulay MR, Pérusse L, Rankinen T, Rauramaa R, Wolfarth B, Boucharde C. A common haplotype and the Pro582Ser polymorphism of the hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  (HIF1A) gene in elite endurance athletes. *J Appl Physiol* 2010;108:1497-1500.

Eynon N, Hanson ED, Lucia A, Houweling PJ, Garton F, North KN, Bishop DJ. Genes for elite power and sprint performance: ACTN3 leads the way. *Sports Med* 2013;43:803-817.

Eynon N, Nasibulina ES, Banting LK, Cieszczyk P, Maciejewska-Karlowska A, Sawczuk M, Bondareva EA, Shagimardanova RR, Raz M, Sharon Y, Williams AG, Ahmetov II, Lucia A, Birk R. The FTO A/T polymorphism and elite athletic performance: a study involving three groups of European athletes. *PLoS ONE* 2013;8:e60570.

Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, Desai M, King AC. Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319:667-679.

Geyer H, Parr MK, Mareck U, Reinhart U, Schrader Y, Schänzer W. Analysis of non-hormonal nutritional supplements for anabolic-androgenic steroids - results of an international study. *Int J Sports Med* 2004;25:124-129.

Gibney MJ, Walsh MC. The future direction of personalised nutrition: my diet, my phenotype, my genes. *Proc Nutr Soc* 2013;72:219-225.

Goffart S, Franko A, Clemen CS, Wiesner RJ. Alpha-actinin 4 and BAT1 interaction with the cytochrome c promoter upon skeletal muscle differentiation. *Curr Genet* 2006;49:125-135.

Gu L, Gonzalez FJ, Kalow W, Tang BK. Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theobromine and theophylline by cDNA-expressed human CYP1A2 and CYP2E1. *Pharmacogenetics* 1992;2:73-77.

Heaney S, O'Connor H, Michael S, Gifford J, Naughton G. Nutrition knowledge in athletes: a systematic review. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2011;21:248-261.

Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80:88S.

- Klimentidis YC, Arora A, Chougule A, Zhou J, Raichlen DA. FTO association and interaction with time spent sitting. *Int J Obes (Lond)* 2016;40:411-416.
- Lappalainen TJ, Tolppanen A, Kolehmainen M, Schwab U, Lindström J, Tuomilehto J, Pulkkinen L, Eriksson JG, Laakso M, Gylling H, Uusitupa M. The common variant in the FTO gene did not modify the effect of lifestyle changes on body weight: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:832-836.
- Lee H, Ash GI, Angelopoulos TJ, Gordon PM, Moyna NM, Visich PS, Zoeller RF, Gordish-Dressman H, Deshpande V, Chen M, Thompson PD, Hoffman EP, Devaney JM, Pescatello LS. Obesity-Related Genetic Variants and their Associations with Physical Activity. *Sports Med Open* 2015;1:34.
- Lifanov D, Khadyeva MN, Rahmatullina LS, Demenev SV, Ibragimov RR. Effect of creatine supplementation on physical performance are related to the AMPD1 and PPARG genes polymorphisms in football players. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2014;100:767-776.
- Livingstone KM, Celis-Morales C, Lara J, Ashor AW, Lovegrove JA, Martinez JA, Saris WH, Gibney M, Manios Y, Traczyk I, Drevon CA, Daniel H, Gibney ER, Brennan L, Bouwman J, Grimaldi KA, Mathers JC. Associations between FTO genotype and total energy and macronutrient intake in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16:666-678.
- Loy BD, O'Connor PJ, Lindheimer JB, Covert SF. Caffeine Is Ergogenic for Adenosine A2A Receptor Gene (ADORA2A) T Allele Homozygotes: A Pilot Study. *Journal of Caffeine Research* 2015;5:73-81.
- Loy B, O'Connor P, Lindheimer J, F. Covert S. Caffeine is ergogenic for adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) T allele homozygotes: A pilot study. *Journal of Caffeine Research* 2015;5:73-81.
- Ma F, Yang Y, Li X, Zhou F, Gao C, Li M, Gao L. The association of sport performance with ACE and ACTN3 genetic polymorphisms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2013;8:e54685.
- Malczewska-Lenczowska J, Sitkowski D, Surała O, Orysiak J, Szczepańska B, Witek K. The Association between Iron and Vitamin D Status in Female Elite Athletes. *Nutrients* 2018;10:.
- Malik S, Fu L, Juras DJ, Karmali M, Wong BYL, Gozdzik A, Cole DEC. Common variants of the vitamin D binding protein gene and adverse health outcomes. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50:1-22.
- Massidda M, Corrias L, Bachis V, Cugia P, Piras F, Scorcu M, Calò CM. Vitamin D receptor gene polymorphisms and musculoskeletal injuries in professional football players. *Exp Ther Med* 2015;9:1974-1978.
- Maughan RJ, Shirreffs SM. Nutrition for sports performance: issues and opportunities. *Proc Nutr Soc* 2012;71:112-119.
- Mauras N, Hayes V, Welch S, Rini A, Helgeson K, Dokler M, Veldhuis JD, Urban RJ. Testosterone deficiency in young men: marked alterations in whole body protein kinetics, strength, and adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1886-1892.

- Morabia A, Cayanis E, Costanza MC, Ross BM, Bernstein MS, Flaherty MS, Alvin GB, Das K, Morris MA, Penchaszadeh GK, Zhang P, Gilliam TC. Association between lipoprotein lipase (LPL) gene and blood lipids: a common variant for a common trait? *Genet Epidemiol* 2003;24:309-321.
- Nicola Luigi Bragazzi. Situating Nutri-Ethics at the Junction of Nutrigenomics and Nutriproteomics in Postgenomics Medicine. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2013;11:162-166.
- Pataky MW, Womack CJ, Saunders MJ, Goffe JL, D'Lugos AC, El-Soheymy A, Luden ND. Caffeine and 3-km cycling performance: Effects of mouth rinsing, genotype, and time of day. *Scand J Med Sci Sports* 2016;26:613-619.
- Pekkinen M, Saarnio E, Viljakainen HT, Kokkonen E, Jakobsen J, Makitie O, Lamberg-Allardt C, Cashman KD. Vitamin D binding protein genotype is associated with serum 25-hydroxyvitamin D and PTH concentrations, as well as bone health in children and adolescents in Finland. 2014;9:.
- Pickering C, Kiely J. Are the Current Guidelines on Caffeine Use in Sport Optimal for Everyone? Inter-individual Variation in Caffeine Ergogenicity, and a Move Towards Personalised Sports Nutrition. *Sports Med* 2018;48:7-16.
- Poggiali E, Andreozzi F, Nava I, Consonni D, Graziadei G, Cappellini MD. The role of TMPRSS6 polymorphisms in iron deficiency anemia partially responsive to oral iron treatment. *Am J Hematol* 2015;90:306-309.
- Póinhos R, van der Lans, Ivo A, Rankin A, Fischer ARH, Bunting B, Kuznesof S, Stewart-Knox B, Frewer LJ. Psychological determinants of consumer acceptance of personalised nutrition in 9 European countries. *PLoS ONE* 2014;9:e110614.
- Rétey JV, Adam M, Khatami R, Luhmann UFO, Jung HH, Berger W, Landolt H-. A genetic variation in the adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) contributes to individual sensitivity to caffeine effects on sleep. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:692-698.
- Ronteltap A, van Trijp, J C M, Renes RJ. Consumer acceptance of nutrigenomics-based personalised nutrition. *Br J Nutr* 2009;101:132-144.
- Roth SM. Critical overview of applications of genetic testing in sport talent identification. *Recent Pat DNA Gene Seq* 2012;6:247-255.
- Rubio JC, Martín MA, Rabadán M, Gómez-Gallego F, San Juan AF, Alonso JM, Chicharro JL, Pérez M, Arenas J, Lucia A. Frequency of the C34T mutation of the AMPD1 gene in world-class endurance athletes: does this mutation impair performance? *J Appl Physiol* 2005;98:2108-2112.
- Ruchat S, Elks CE, Loos RJF, Vohl M, Weisnagel SJ, Rankinen T, Bouchard C, Pérusse L. Association between insulin secretion, insulin sensitivity and type 2 diabetes susceptibility variants identified in genome-wide association studies. *Acta Diabetol* 2009;46:217-226.
- Sachse C, Brockmöller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C-->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:445-449.

- Salinero JJ, Lara B, Ruiz-Vicente D, Areces F, Puente-Torres C, Gallo-Salazar C, Pascual T, Del Coso J. CYP1A2 Genotype Variations Do Not Modify the Benefits and Drawbacks of Caffeine during Exercise: A Pilot Study. *Nutrients* 2017;9:.
- Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-192.
- Steinbacher P, Feichtinger RG, Kedenko L, Kedenko I, Reinhardt S, Schönauer A, Leitner I, Sängler AM, Stoiber W, Kofler B, Förster H, Paulweber B, Ring-Dimitriou S. The single nucleotide polymorphism Gly482Ser in the PGC-1 $\alpha$  gene impairs exercise-induced slow-twitch muscle fibre transformation in humans. *PLoS ONE* 2015;10:e0123881.
- Tarnopolsky MA. Caffeine and creatine use in sport. *Ann Nutr Metab* 2010;57 Suppl 2:1-8.
- Thomas RM, Algrain HA, Ryan EJ, Popojas A, Carrigan P, Abdulrahman A, Carrillo AE. Influence of a CYP1A2 polymorphism on post-exercise heart rate variability in response to caffeine intake: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ir J Med Sci* 2017;186:285-291.
- Tsianos GI, Evangelou E, Boot A, Zillikens MC, van Meurs, Joyce B J, Uitterlinden AG, Ioannidis JPA. Associations of polymorphisms of eight muscle- or metabolism-related genes with performance in Mount Olympus marathon runners. *J Appl Physiol* 2010;108:567-574.
- Uusitupa M, Mutanen M, Aro A :Ravitsemustiede., Duodecim, Helsinki 2014 .
- van der Gronde T, de Hon O, Haisma HJ, Pieters T. Gene doping: an overview and current implications for athletes. *Br J Sports Med* 2013;47:670-678.
- Wang T, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, Libby E, MacLeod NB, Nagai Y, Bourdeau V, Konstorum A, Lallemand B, Zhang R, Mader S, White JH. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. *Mol Endocrinol* 2005;19:2685-2695.
- Wang Y, Sun L, Zhang L, Xu H, Dong Z, Wang L, Wang M. Association between Apolipoprotein E polymorphism and myocardial infarction risk: A systematic review and meta-analysis. *FEBS Open Bio* 2015;5:852-858.
- Wardenaar F, Brinkmans N, Ceelen I, Rooij V, Bo, Mensink M, Witkamp R, Vries D, Jeanne. Micronutrient Intakes in 553 Dutch Elite and Sub-Elite Athletes: Prevalence of Low and High Intakes in Users and Non-Users of Nutritional Supplements. *Nutrients* 2017;9:142.
- Wardenaar F, Brinkmans N, Ceelen I, Van Rooij B, Mensink M, Witkamp R, De Vries J. Macronutrient Intakes in 553 Dutch Elite and Sub-Elite Endurance, Team, and Strength Athletes: Does Intake Differ between Sport Disciplines? *Nutrients* 2017a;9:.
- Wardenaar F, Brinkmans N, Ceelen I, Van Rooij B, Mensink M, Witkamp R, De Vries J. Micronutrient Intakes in 553 Dutch Elite and Sub-Elite Athletes: Prevalence of Low and High Intakes in Users and Non-Users of Nutritional Supplements. *Nutrients* 2017b;9:.
- Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W, Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:243-248.

Womack CJ, Saunders MJ, Bechtel MK, Bolton DJ, Martin M, Luden ND, Dunham W, Hancock M. The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2012;9:7.