

MARJOJEN VAIKUTUS INFLAMMAATIOON

Toivonen Noora

Kandidaatintutkielma

Ravitsemustiede

Lääketieteen laitos

Terveystieteiden tiedekunta

Itä-Suomen yliopisto

Elokuu 2019

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
Ravitsemustiede
TOIVONEN NOORA K.: Marjojen vaikutus inflammaatioon
Kandidaatin tutkielma, 53 sivua
Ohjaaja: Marjukka Kolehmainen, professori
Elokuu 2019

Avainsanat: marja, inflammaatio, matala-asteinen tulehdus, mustikka, mansikka, vadelma, tyrni, mustaherukka, lakka, pensasmustikka, metsämustikka, puolukka

MARJOJEN VAIKUTUS INFLAMMAATIOON

Inflammaatio eli matala-asteinen tulehdus on elimistön krooninen tulehduksellinen tila. Usein lihavuuden yhteydessä esiintyvä inflammaatio on yhteydessä usean elintapasairauden, kuten tyypin 2 diabeteksen, sydän- ja verisuonisairauksien ja rasvamaksan riskiin. Lihavuuden yhteydessä kehittyvä matala-asteinen tulehdus on seurausta rasvakudoksen aineenvaihdunnan muutoksista.

Marjat sisältävät runsaasti terveydelle edullisia yhdisteitä, kuten kuitua, vitamiineja ja polyfenoleja. Kyseisillä yhdisteillä on havaittu anti-inflammatorisia vaikutuksia. Kasvisten, marjojen ja hedelmien käytön on lisäksi havaittu olevan yhteydessä pienempään riskiin sairastua edellä mainittuihin sairauksiin, joiden taustalla inflammaatiota esiintyy. Tämä kirjallisuuskatsoaus käsittelee valittujen marjojen ja inflammaation yhteyttä. Käsitellyt marjat on valittu käyttömäärien perusteella.

Käsitellyistä 22 tutkimuksesta 10 havaitsi marjoilla inflammaatiota vähentäviä vaikutuksia. Kokeellisista kokonaisilla marjoilla toteutetuista 20 tutkimuksesta 9 osoitti inflammaation vähenemistä. Yhteensä 96 merkkiainetarkastelusta 20:ssä marjoilla havaittiin merkitsevä ($p < 0,05$) vaikutus inflammaatiota kuvaaviin merkkiaineisiin. Tutkimustulokset eroavat kuitenkin selkeästi marjojen välillä viitaten siihen, että eri marjoilla on erilainen kyky vaikuttaa inflammaatioon. Käsitellyn tutkimusnäytön perusteella ei voida yleisesti todeta marjojen vähentävän inflammaatiota. Tässä tutkielmassa käsitellyistä marjoista mustikka ja tyrni vähensivät inflammaatiota tehokkaimmin. Marjojen vaikutusten tutkimiseksi vaaditaan kuitenkin vielä lisää laadukasta tutkimusta.

SISÄLTÖ

1.	JOHDANTO.....	4
2.	YLEISIMMIN KÄYTETYT PUUTARHA- JA LUONNONMARJAT SUOMESSA	5
2.1	Puolukka	7
2.2	Metsämustikka	7
2.3	Pensasmustikka	8
2.4	Mustaherukka.....	8
2.5	Mansikka.....	8
2.6	Vadelma	9
2.7	Lakka	10
2.8	Tyrni.....	10
3	INFLAMMAATIO	11
3.1	Määritelmä	11
3.2	Inflammaation merkkiaineet elimistössä	12
3.3	Matala-asteisen tulehduksen kehittyminen ja esiintyminen	14
3.4	Inflammaation yhteys sairauksiin	17
4	MARJOJEN VAIKUTUS INFLAMMAATIOON	19
4.1	Vaikutusmekanismit	19
4.2	Metsämustikka	22
4.3	Pensasmustikka	25
4.4	Mustaherukka.....	28
4.6	Tyrni.....	34
4.7	Muut.....	36
5.	POHDINTA.....	37
6.	JOHTOPÄÄTÖKSET	46

1. JOHDANTO

Matala-asteisen tulehduksen on havaittu esiintyvän usean elintapasairauden, kuten tyypin 2 diabeteksen, metabolisen oireyhtymän ja sydän- ja verisuonisairauksien yhteydessä (Minihane ym. 2015). Tulehdusta välittävien tekijöiden pitoisuuksien nousu ja muut pro-inflammatoriset muutokset elimistössä inflammaation johdosta lisäävät näiden kroonisten elintapasairauksien riskiä. Lihavuus ja erityisesti vyötärölihavuus altistavat inflammaation kehittymiselle elimistössä rasvakudoksen liiallisen määrän myötä (Calder ym. 2013). Rasvakudos toimii inflammaatiota välittävänä elimenä lihavuuden yhteydessä ylläpitäen jatkuvaa tulehduksellista tilaa. Matala-asteiselle tulehdukselle tyypillistä on kliinisten oireiden puuttuminen ja tulehdusvasteelle ominaisten välittäjäaineiden pitoisuuden vähäinen kohoaminen, joka vaikeuttaa sen havaitsemista.

Ruokavaliotekijöillä voidaan vaikuttaa lihavuuden ja elintapasairauksien kehittymiseen ja hoitoon. Ruokavaliotekijöillä on oletettavasti yhteys myös inflammaatioon ja sen kehittymiseen. Marjojen, kasvien ja hedelmien käytöllä on yleisesti havaittu suotuisia vaikutuksia terveydelle. Marjat ovat myös suomalaisten ravitsemussuositusten mukaan osa terveyttä edistävää ruokavaliota (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). Tässä tutkielmassa käsitellään Suomessa yleisesti käytettyjä puutarha- ja luonnonmarjoja. Luonnonmarjoista yleisimmin käytettyjä ovat mustikka, puolukka sekä lakka. Myös tyrniä ja vadelmaa kerätään luonnosta, mutta suurempi vaikutus on niiden viljelystä saadulla sadolla. Puutarhamarjoista selvästi eniten viljelty ja käytetty on mansikka. Toiseksi suurimman sadon puutarhamarjoista tuottaa mustaherukka, ja kotimaisen tuotteen lisäksi ulkomailta tuodaan jäädytettyä mustaherukkaa (Roininen ja Morkkila 2008). Pensasmustikan viljely on Suomessa toistaiseksi verrattain vähäistä, mutta kasvussa (Luonnonvarakeskus). Lisäksi pensasmustikkaa tuodaan ulkomailta.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää yleisimmin Suomessa käytettyjen marjojen vaikutusta matala-asteiseen inflammaatioon. Tutkielma tuo lisäksi esiin mahdollisia marjojen inflammaatiota vähentävien vaikutusten taustalla olevia tekijöitä.

2. YLEISIMMIN KÄYTETYT PUUTARHA- JA LUONNONMARJAT SUOMESSA

Marjat sisältävät runsaasti terveydelle hyödyllisiä yhdisteitä, kuten kuitua, vitamiineja ja kivennäisaineita sekä erilaisia polyfenoleja (Taulukko 1) (Valtion Ravitsemusneuvottelukunta 2014). Marjojen sisältämien polyfenolien terveysvaikutusten kartoittaminen on osin vielä puutteellista, mutta niiden terveydelle edullisista, kuten sairauksilta suojaavista vaikutuksista on tutkimuksissa saatu viitteitä.

Antioksidanttiset C- ja E-vitamiini sekä karotenoidit vähentävät elimistön verenkierrossa kiertävien inflammatoristen merkkiaineiden pitoisuuksia (Calder ym. 2011). Polyfenoleista proantotsyaanit ovat voimakkaita antioksidantteja, ja niillä on joidenkin tutkimusten mukaan myös antibakteriaalisia, anti-inflammatorisia sekä verisuonia laajentavia vaikutuksia (Hellström ym. 2009).

Marjojen, kuten mustikan, mustaherukan ja puolukan punaiset, siniset ja violetit värit muodostuvat marjojen sisältämistä antosyaaneista. Ellagitanniineja löytyy muutamista marjoista, kuten vadelmasta, lakasta ja mansikasta. Muiden polyfenolien tapaan antosyaanit ja ellagitanniinit omaavat antioksidanttista aktiivisuutta. Myös niiden anti-inflammatorisia sekä jopa antimutaageenisia ja antikarsinogeenisiä ominaisuuksia on tutkittu laajalti (Koponen ym. 2007).

Suomalaisissa ravitsemussuosituksissa (Valtion Ravitsemusneuvottelukunta 2014) kasvisten, marjojen ja hedelmien päivittäiseksi käyttömääräksi suositellaan vähintään 500g, eli noin 5-6 annosta päivässä, josta marjojen ja hedelmien määrä tulisi olla noin puolet, eli 2-3 annosta. Yksi annos marjoja on noin 1dl.

Suomessa luonnonmarjoja kerätään pääasiassa kotikäyttöön. Esimerkiksi vuoden 2011 selvityksen (Vaara ym. 2013) perusteella yhteensä kerätystä 34,9 miljoonasta kilosta marjoja 26,5 kiloa, noin 75%, kerättiin kotikäyttöön. Vuoden 2018 Marsi-selvityksen perusteella luonnonmarjojen kauppantulomäärä oli vuonna 2011 vastaavasti noin 11,8 miljoonaa kiloa (Ruokavirasto 2019). Selvityksissä saaduista luvuista voidaan päätellä, että luonnonmarjojen osalta niiden keruu kattaa selvästi suuremman osan suomalaisten tarpeesta verrattuna kauppantulomääriin.

Taulukko 1. Marjojen ravintoarvot 100 grammaa kohden.

	Metsämus- tikka	Pensasmus- tikka	Puolukka	Lakka	Musta herukka	Mansikka	Vadelma	Tyrni
Energia (kCal/100g)	65	55	49	55	74	45	48	74
Hiilihydraatit (g/100g)	10,2	13	8,9	6,8	9,7	7,7	5,7	6,2
Rasva (g/100g)	1,1	0,3	0,7	1,1	1,1	0,3	0,8	3,2
Proteiini (g/100g)	0,8	0,4	0,5	1,5	1,4	0,5	1,0	0,7
Kuitu (g/100g)	3,3	2,7	2,6	6,3	5,8	1,9	3,7	6
C-vitamiini (mg/100g)	7,2	12	10,7	61,6	128	45,6	20,5	165
E-vitamiini (mg/100g)	1,9	0,6	1,5	3,0	2,2	0,6	0,9	3,0
A-vitamiini (µg/100g)	3,9	3	0,8	14,4	8,2	0,9	1,1	2,6
Karotenoidit (µg/100g)	310,5		31,3	240,9	542,2	44,5	95,9	158,6
Kokonaispolyfenolit* (mg/100g)	840	540	500	390	610	280	295	270
Antosyaanit (mg/100g)	610	220	78	1	200	50	39	
Proantosyaanit¹ (mg/100g)	148	320	390	32	400	48	79	244
Ellagitanniinit² (mg/100g)	5			315		77	263	1

¹ Hellström ym. 2009

² Koponen ym. 2007

*Yhteenlaskettu antosyaani ja proantosyaanipitoisuuksista (Hellström ym. 2009, Koponen ym. 2007)

Lähteet: Arktiset Aromit ry, Fineli® 2019, Pakkasmarjo 2019, USDA 2018.

2.1 Puolukka

Puolukka, *Vaccinium vitis-idaea*, on mustikan tapaan yleisesti koko Suomessa esiintyvä varpu- kasvi (Arktiset aromit ry c). Puolukan marja on punainen ja muodoltaan pallomainen, hapan marja. Puolukka kukkii kesä-heinäkuussa, yleensä hieman mustikkaa myöhemmin. Poiminta- aika sijoittuu elokuun lopun ja lokakuun alun välille.

Puolukan sato on suurin muihin luonnonmarjoihin verrattuna (Arktiset Aromit ry c). Vuosittai- nen puolukkasato on arviolta 180-200 miljoonaa kiloa, tosin hyvä satovuosi voi nostaa sadon jopa 500 miljoonaan kiloon. Sadosta käyttöön kerätään vain noin 3-10% (Roininen ja Mokka 2008). Vuonna 2011 puolukkaa kerättiin käyttöön arviolta 6,5 kiloa kotitaloutta kohden ja yh- teensä 16,1 miljoonaa kiloa (Vaara ym. 2013). Lisäksi puolukkaa tuotiin kauppaan noin 2,1 miljoonaa kiloa (Ruokavirasto 2019). Puolukan poiminta kattaa selvästi Suomessa suurimman osan sen tarpeesta.

Puolukan käyttö on monipuolista. Se sopii käytettäväksi niin sellaisenaan kuin esimerkiksi hil- loissa, marjapuuroissa, mehunvalmistuksessa tai leivonnaisissa (Arktiset Aromit ry c). Puo- lukka on hyvä antioksidanttisten proantosyaanien lähde (Taulukko 1).

2.2 Metsämustikka

Metsämustikka eli *Vaccinium myrtillus* on Suomessa yleisesti esiintyvä tavanomainen kangas- metsien varpu- kasvi (Suomen Lajitietokeskus a). Mustikan marja on tummansininen, usein va- hapintainen ja muodoltaan pallomainen. Pensasmustikasta eroten metsämustikka on myös sisä- puolelta väriltään tummansininen tai violetti. Metsämustikka kukkii alku- ja keskikesällä ja sen poiminta-aika sijoittuu yleensä heinäkuun lopun ja syyskuun alun välille (Arktiset Aromit ry b). Metsämustikka on erinomainen antosyaanien lähde (Törrönen 2017). Viljeltyyn pensasmus- tikkaan verrattuna metsämustikka sisältää nelinkertaisen määrän antosyaaneja (Arktiset Aromit ry b).

Mustikan vuotuinen sato on arvioiden mukaan 150-250 miljoonaa kiloa, josta hyödynnetään selvitysten mukaan vain noin 3-10 prosenttia (Roininen ja Mokka 2008). Vuoden 2011 arvion mukaan metsämustikkaa kerättiin 5,7 kiloa kotitaloutta kohden myynti- ja kotikäyttötarkoituk- seen. Kokonaisuudessaan kerätty määrä oli 14,3 miljoonaa kiloa (Vaara ym. 2013). Kauppaan tulleen mustikan määrä taas vuoden 2018 Marsi-raportin mukaan oli arviolta 5,9 miljoonaa ki- lo (Ruokavirasto 2019). Näiden lukujen myötä voidaan päätellä, että mustikan keruu kattaa suurimman osan, noin 70 %, suomalaisten tarpeesta.

Mustikka sopii käytettäväksi sellaisenaan tuoreena, pakastettuna ja kuivattuna sekä raaka-aineksi esimerkiksi hillojen, mehujen ja marjajauheiden valmistukseen (Arktiset Aromit ry b). Metsämustikka eroaa muista käsitellyistä marjoista selvästi kokonaispolyfenoli- ja antosyaanipitoisuudeltaan. Lisäksi se sisältää muihin marjoihin verrattuna enemmän karotenoideja (Taulukko 1).

2.3 Pensasmustikka

Pensasmustikka *Vaccinium corymbosum* tai sen toinen lajike Kanadanmustikka eli *Vaccinium angustifolium* on pensaassa kasvava mustikka (Kotimaiset kasvikset ry a). Tavalliseen mustikkaan verrattuna pensasmustikan marjat ovat suurempia ja vain niiden kuori on tumman sininen. Sisäpuolelta pensasmustikka on vaalea.

Pensasmustikkaa viljellään Suomessa, mutta sen viljely on vielä toistaiseksi vähäistä. Vuoden 2018 pensasmustikkasato oli noin 128 000 kiloa (Luonnonvarakeskus 2019). Pääasiassa pensasmustikka tuodaan Suomeen ulkomailta, kuten Chilestä ja Puolasta.

Pensasmustikka sisältää huomattavasti vähemmän antosyaaneja metsämustikkaan verrattuna, mutta toisaalta sen proantosyaanipitoisuus on verrattain hyvä (Taulukko 1). Pensasmustikan selvästi metsämustikkaa alhaisempi antosyaanipitoisuus, on seurausta siitä, että metsämustikasta eroten pensasmustikassa väriaineet ovat ainoastaan sen kuoressa (Arktiset aromit ry b).

2.4 Mustaherukka

Mustaherukka eli *Ribes Nigrum* on pensaassa kasvava mustan värinen pyöreä marja. Mustaherukkaa esiintyy luonnonvaraisena yleisesti Etelä-Suomessa, muualla maassa se on harvinainen. Mustaherukan sato kypsyy heinäkuussa (Suomen Lajitietokeskus b). Mustaherukkaa on jalostettu viljelykäyttöön satoisammiksi lajikkeiksi ja se onkin viljelymäärältään Suomen toiseksi merkittävin puutarhamarja (LuontoPortti, Luonnonvarakeskus 2019).

Mustaherukan C-vitamiinipitoisuus on hyvä (Taulukko 1). Suomalaisten ravitsemussuosittelun mukainen C-vitamiinin suositeltava päivittäinen saanti on 75 milligrammaa (Valtion Ravitsemusneuvottelukunta 2014) ja noin 60 grammaa mustaherukkaa riittää täyttämään C-vitamiinin päivittäisen saannin. Mustaherukka sisältää myös paljon terveydelle edullisia karotenoideja, proantosyaaneja ja kuitua (Taulukko 1).

2.5 Mansikka

Puutarhamansikka, *Fragaria ananassa*, on ruusukasvien heimoon kuuluva hedelmä (Kotimaiset Kasvikset ry b). Puutarhamansikkaa viljellään ympäri Suomen, mutta viljely keskittyy eteläisempään Suomeen (Suomen Lajitietokeskus d).

Puutarhamansikan marjat ovat verrattain suuria, pyöreän tai soikean muotoisia, väriltään punaisia marjoja. Puutarhamansikalla on monia lajikkeita, joista tunnetuimpia Suomessa ovat *Polka*, *Jonsok*, *Bounty*, *Honeoye*, *Korona* ja *Senga Sengana*. Mansikan satokausi sijoittuu pääosin heinäkuulle, mutta lisääntyneen kasvihuoneviljelyn ja avomaalla käytettyjen suojaharsojen käytön myötä kotimaista mansikkaa saadaan yhä aikaisemmin (Suomen Lajitietokeskus d, Kotimaiset Kasvikset ry b). Vuonna 2018 marjoja tuotettiin yhteensä 18 miljoonaa kiloa, josta mansikan osuus oli 15 miljoonaa kiloa. Mansikan tuotanto kattaa puutarhamarjojen tuotannosta arviolta 80% (Luonnonvarakeskus 2019). Tuotannon lisäksi Suomeen tuodaan vuosittain miljoonia kiloja niin jäädytettyä kuin tuoretta mansikkaa muun muassa Puolasta, Espanjasta ja Kiinasta (Roininen ja Morkkila 2008).

Mansikkaa käytetään paljolti tuoreena sekä erilaisiin mehuihin ja hilloihin. Mansikka sisältää käsitellyistä marjoista vähiten energiaa. C-vitamiinipitoisuudeltaan mansikka on keskimääräinen marja, kuitenkin esimerkiksi mustikkaa ja vadelmaa parempi. Mansikan kokonaispolyfenolipitoisuus on muihin marjoihin verrattuna alhainen. Mansikka on ellagitanniinipitoisuudeltaan verrattain hyvä, mutta sen kokonaisfenolipitoisuus on muihin marjoihin verrattuna alhainen (Taulukko 1).

2.6 Vadelma

Vadelma (punavadelma), *Rubus idaeus*, kuuluu mansikan tavoin ruusukasvien heimoon. Se esiintyy luonnonvaraisena pääosin Etelä- ja Keski-Suomessa (Suomen Lajitietokeskus c). Vadelman marja on kirkkaanpunainen ja kartiomainen kerrannaismarja (Kotimaiset Kasvikset ry c). Vadelman satokausi on elokuun alusta syyskuun alkuun (Arktiset Aromit ry e).

Vadelmaa viljellään Suomessa ja siitä on jalostettu monia puutarhalajikkeita (Kotimaiset Kasvikset ry c). Viljellyt lajit poikkeavat luonnonkannoista marjojen koon sekä määrän suhteen. Viljellyissä lajeissa marjat ovat suurempia ja niitä on enemmän.

Luonnonvaraista vadelmaa kerättiin vuonna 2011 arviolta 0,5 kiloa kotitaloutta kohden ja kokonaisuudessaan 1,2 miljoonaa kiloa (Vaara ym. 2013). Vuoden 2018 puutarhatilaston mukaan viljellyn vadelman sato oli 949 000 kiloa vuonna 2018 (Luonnonvarakeskus 2019). Kotimainen viljelty puutarhavadelma myydään kuluttajalle pääasiassa tuoreena. Puutarhavadelmaa tuodaan

lisäksi ulkomailta, kuten Puolasta ja Espanjasta niin tuoreena kuin pakastettuna. Tuontimäärät ovat vuosittain 2-3 miljoonaa kiloa (Roininen ja Mokka 2008).

Vadelman polyfenolit ovat pääasiassa kerrannaisluomarjoille tyypillisiä ellagitanniineja (Arktiset Aromit ry e, Roininen ja Mokka 2008). Ulkomaista puutarhavadelmaa käyttäessä Ruokavirasto suosittelee marjojen kuumennusta elintarviketurvallisuuden varmistamiseksi (Ruokavirasto 2019). Ulkomaisen vadelman käytön yhteydessä marjan kuumennus voi vaikuttaa sen vitamiini ja polyfenolipitoisuuksiin.

2.7 Lakka

Lakaksi, hillaksi tai suomuraimeksi kutsuttu *Rubus chamaemorus* on suolla kasvava marja (Arktiset Aromit ry a). Lakkaa esiintyy koko Suomessa, runsaimmin Kainuun, Pohjois-Pohjanmaan ja Lapin alueella. Lakan marja on kypsänä väriltään keltainen.

Lakan poiminta-aika vaihtelee maanosasta riippuen. Etelä-Suomessa poiminta alkaa heinäkuun puolivälissä, Pohjois-Suomessa elokuun alkupuolella. Vuonna 2011 lakkaa kerättiin kotitalouksien toimesta arviolta 0,6 kg/ kotitalous myynti- tai kotikäyttötarkoitukseen. Kokonaisuudessaan lakkaa kerättiin 1,3 miljoonaa kiloa (Vaara ym. 2013). Lakan kauppantulomäärä vuoden 2018 Marsi-raportin mukaan on noin 73 000 kiloa. Lakkaa tuodaan elintarviketeollisuuden tarpeisiin myös ulkomailta (Ruokavirasto 2019).

Lakka on parhaimmillaan tuoreena, mutta siitä valmistetaan myös mehuja, hilloja ja keittoja. Lakan siemenöljyllä on myös kosmetiikkateollisuudessa käyttöä (Arktiset Aromit ry a). Muihin luonnonmarjoihin verrattuna lakka on kuiturikkain. Lisäksi lakka on erityisen hyvä C-vitamiinin lähde. Polyfenoliyhdisteistä lakka sisältää erityisesti ellagitanniineja (Taulukko 1).

2.8 Tyrni

Tyrni eli *Hippophaë rhamnoides*, on pensaskasvi, joka luonnonvaraisena esiintyy Pohjanlahden rannikolla ja Ahvenanmaalla, mutta viljeltynä myös muualla Suomessa (Kotimaiset Kasvikset ry a, Arktiset Aromit ry d). Tyrnimarja on muodoltaan pitkänomainen ja väriltään keltainen tai oranssiin taittava.

Luonnonvaraisen tyrnin poiminta sijoittuu lokakuulle, mieluiten ensimmäisten pakkasten jälkeiselle ajalle (Ruokavirasto 2019). Luonnonvaraisen tyrnin myyntitietoja ei ole tällä hetkellä saatavilla. Tyrnin viljelyn lisääntymisen myötä luonnonvaraisen tyrnin keruu on kannattamatonta. Lisäksi elintarviketeollisuudessa käytetään ulkomaista tyrniä.

Tyrniä voidaan käyttää sellaisenaan tai hilloina, soseina ja kuivattuna. Elintarviketeollisuudessa tyrnistä valmistetaan usein hilloja, soseita, marjajauheita ja mehuja (Arktiset Aromit ry d). Muihin luonnonvaraisiin marjoihin verrattuna tyrni on ravintorikkain. Sen kuitupitoisuus on korkea ja siinä on runsas pitoisuus C- ja E-vitamiineja (Taulukko 1). Lisäksi sen marjaliha ja siemenet sisältävät muista marjoista poiketen elimistölle hyödyllisiä tyydyttymättömiä rasvahappoja (Arktiset Aromit ry d).

3 INFLAMMAATIO

3.1 Määritelmä

Käsite inflammaatio (engl. *inflammation*) viittaa elimistön tulehdukselliseen tilaan. Inflammaatio voidaan luokitella akuuttiin ja krooniseen inflammaatioon (Calder ym. 2009, Calder ym. 2011, Calder ym. 2013, Minihane ym. 2015). Akuutti inflammaatio on elimistön luonnollinen puolustusmekanismi infektiota tai muuta inflammaation laukaisevaa tekijää, kuten kudოსvauriota tai metabolista stressiä vastaan. Inflammaatio suojaa elimistöä käynnistämällä taudinaiheuttajan eliminaation sekä vaurioituneen kudoksen korjausprosessin. Inflammaation myötä vaurioituneella alueella verenvirtaus lisääntyy ja verisuonet laajenevat sekä leukosyyttien ja muiden tulehduksen välittäjäaineiden määrä kasvaa. Inflammaatio ilmenee usein punoituksena, turvotuksena sekä kuumotuksena.

Elimistö säätelee inflammaation kestoa (Calder ym. 2011, Calder ym. 2013). Infektion aiheuttajan poistuminen tai kontrollointi aikaansaa negatiivisen palautejärjestelmän aktivoitumisen inflammaation pysäyttämiseksi. Inflammaatioprosessin pysäyttäminen suojaa inflammaation aiheuttamilta vaurioilta ja aloittaa kudოსvaurion korjaamisen. Kontrolloidut inflammatoriset vasteet ovat osa elimistön tarkoituksenmukaista toimintaa ja pitävät yllä homeostaasia.

Akuutin inflammaation säätelymekanismien häiriö tai jatkuva inflammaation laukaisevalle tekijälle altistuminen voi johtaa inflammaation kroonistumiseen (Calder ym. 2011, Calder ym. 2013). Kroonisessa inflammaatiossa inflammaation prosessi ei pysähdy, vaan merkkiaineiden pitoisuudet ja inflammatoristen solujen määrä kudოსvaurion alueella ja verenkierrossa lisääntyvät. Kroonisessa inflammaatiossa päättymätön inflammaatioprosessi voi aiheuttaa pysyviä vaurioita kudoksessa, joista voi seurata sairastuminen. Tätä tilaa kuvataan korkea-asteisena tulehduksena, joka esiintyy esimerkiksi reuman yhteydessä.

Krooninen inflammaatio voi olla myös matala-asteinen. Kroonisessa matala-asteisessa tulehduksessa inflammaation merkkiaineiden pitoisuudet verenkierrossa ovat selvästi vähemmän

koholla korkea-asteiseen tulehdukseen verrattuna ja kliinisiä oireita esiintyy hyvin vähäisesti tai ne puuttuvat kokonaan (Calder ym. 2011, Calder ym. 2013). Matala-asteisen tulehduksen esiintyminen on yleisempää lihavilla henkilöillä verrattuna normaalipainoisiin henkilöihin. Tässä tutkielmassa inflammaatiolla viitataan elimistön krooniseen matala-asteiseen tulehdukseen.

3.2 Inflammaation merkkiaineet elimistössä

Inflammaation merkkiaineella voidaan osoittaa inflammaation esiintyminen, sekä intervention yhteydessä sen väheneminen tai lisääntyminen (Minihane ym. 2015). Merkkiaineella, eli biomarkkerilla, tarkoitetaan tunnusmerkkiä, jota voidaan objektiivisesti mitata ja arvioida biologisten ja patogeenisten prosessien tai farmakologisten vasteiden osoittajana (Calder ym. 2013). Inflammaatiota kuvaavia merkkiaineita on useita. Merkkiaineet, joita käytetään kuvaamaan elimistön matala-asteista tulehdusta, ovat useimmiten tunnettuja tulehdusta lisääviä (pro-inflammatorisia) tai tulehdusta vähentäviä (anti-inflammatorisia) tekijöitä (Uusitupa ja Schwab 2014). Inflammaation merkkiaineita erittyy tulehtuneesta kudoksesta, kuten rasva- tai lihaskudoksesta, tulehdussoluista, kuten makrofageista ja T-soluista sekä maksasta (Uusitupa ja Schwab 2013, Esser ym. 2014, Uusitupa ja Schwab 2014). Merkkiaineen pitoisuutta tai määrää elimistössä voidaan mitata esimerkiksi verenkierrosta ja kudoksista.

Inflammaation tarkoituksenmukainen mittaaminen vaatii, että merkkiaineiden tulee kuvata tutkimuksen kohteena olevaa inflammatorista prosessia, kuten matala-asteista tulehdusta tai yksittäiseen sairauteen liittyvää inflammaatiota (Calder ym. 2013, Minihane ym. 2015). Merkkiaineen tulisi myös ennustaa tulevaisuuden terveydentilaa. Yleiselle populaatiolle tehdyissä ravitsemustutkimuksissa spesifeillä sairauksiin liittyvillä inflammaation merkkiaineilla ei ole tarkoituksenmukaista käyttöä. Vastaavissa tutkimuksissa käytetään epäspesifejä, eli useassa inflammatorisessa tilassa esiintyviä, merkkiaineita tai niiden ryppäitä.

Tulehdusvasteeseen liittyvät prosessit, solut ja molekyylit ovat huomattavan samankaltaisia riippumatta tulehdusvasteen aiheuttajasta, paikasta ja syntyvistä kliinisistä oireista (Calder ym. 2013). Lähes kaikille kroonisille inflammatorisille tiloille tyypillistä on leukosyyttien määrän lisääntyminen verenkierrossa sekä pro-inflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien ylituotanto ja pitoisuuden kasvu (Calder ym. 2013). Inflammaation kuvaamiseksi käytetään verisolumerkkiaineiden, kuten leukosyyttien, makrofagien ja granulosyyttien lisäksi plasman ja seerumin liukoisia peptidejä, joihin kuuluvat akuutin vaiheen proteiinit, sytokiinit ja kemokiinit, adipokiinit (adiponektiini ja leptiini) sekä adheesiomolekyylit.

Sytokiineista ja kemokiineista käytetyimpiä merkkiaineita ovat interleukiinit IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, IL-1 β , IL-1 α sekä tuumorinekroositekijä TNF- α (Calder ym. 2011, Calder ym. 2013, Uusitupa ja Schwab 2014). Tulehdussoluista vapautuneet sytokiinit stimuloivat maksan akuutin vaiheen proteiinien tuotantoa. Akuutin vaiheen proteiinien tehtävänä on tehostaa puolustusjärjestelmää edelleen tai hillitä inflammaation etenemistä (Meri ja Julkunen 2011, Carpen ja Lohi 2012, Ackermann 2017). Akuutin vaiheen proteiineista käytetyimpiä ovat C-reaktiivinen proteiini (CRP), seerumin amyloidi A (SAA) sekä fibrinogeeni ja plasminogeenin aktivaattorin inhibiittori 1 (PAI-1) (Haybar ym. 2019). Edellä mainittujen akuutin faasin proteiinien fibrinogeenin ja PAI-1:n käyttö kuvastaa lisäksi ateroskleroosin ja tromboosin riskiä. Interleukiini 1 reseptorin antagonisti IL-1 Ra on myös inflammaatiota kuvaava akuutin vaiheen proteiini. Tois-taiseksi vähemmän käytettyä IL-1 Ra:ta pidetään erityisen herkkänä merkkiaineena liittyen li-havuuden yhteydessä esiintyvään matala-asteiseen tulehdukseen (Uusitupa ja Schwab 2013). Sen pitoisuuden on todettu vähenevän painonpudotuksen sekä tulehdusta vähentävien ruoka-aineiden kulutuksen myötä. Inflammaation määrittämisessä käytettyjä verisuonten endoteelin toimintaa kuvaavia adheesiomolekyylejä ovat E-selektiini ja P-selektiini sekä seerumin VCAM-1 (vaskulaarinen soluadheesiomolekyyli 1) ja ICAM-1 (intraseellulaarinen adheesiomo-lekyyli 1) (Calder ym. 2013). Adheesiomolekyylit lisäävät leukosyyttien tarttumista verisuonen pintaan, joka voi vaikuttaa inflammaation yhteydessä lisäten sydän- ja verisuonitautiriskiä (Haybar ym. 2019).

C-reaktiivinen proteiini (CRP) on mahdollisesti yleisimmin mitattu inflammaation merkkiaine. Sitä käytetään inflammaation merkkiaineena tutkimus- sekä kliinisessä tarkoituksessa (Meri ja Julkunen 2011, Raiten ym. 2015). CRP on yksi akuutin vaiheen proteiineista (Sproston ja Ashworth 2018). CRP:n pitoisuus kohoaa verenkierrossa vasteena inflammatoriselle tekijälle, kuten infektiolle tai kudonvauriolle ja sen kohonnut pitoisuus säilyy myös kroonisessa inflammaa-tiossa (Raiten ym. 2015, Sproston ja Ashworth 2018). CRP:n pitoisuus on usein kohonnut myös lihavuuden aiheuttaman matala-asteisen tulehduksen yhteydessä ja sen pitoisuuden on havaittu laskevan lihavilla painonpudotuksen yhteydessä (Calder ym. 2013, Raiten ym. 2015). Matala-asteisen tulehduksen yhteydessä pitoisuus on koholla akuuttia tulehdusta selvästi lievemmin, joten sen mittaamiseksi tarvitaan riittävän herkkä analyysimenetelmä. Matala-asteisen tuleh-duksen määrittämiseksi käytetään herkkää hs-CRP (high sensitive CRP) mittausta.

Interleukiini IL-6 käyttö tutkimustarkoituksessa inflammaation merkkiaineena on myös yleistä (Uusitupa ja Schwab 2013, Raiten ym. 2015). Sytokiini IL-6 toimii pro-inflammatorisena akuu-tin vaiheen inflammaatiovasteen välittäjänä (Sproston ja Ashworth 2018). Pääasiallisesta pro-inflammatorisesta vaikutuksesta huolimatta IL-6 voi toimia joissakin soluissa myös anti-

inflammatorisena välittäjänä. IL-6 erittyy rasvakudoksesta, tulehdussoluista, kuten makrofageista, lihassoluista ja verisuonen endoteelistä (Calder ym. 2011, Raiten ym. 2015, Sproston ja Ashworth 2018). IL-6 tuotto inflammatorisessa kudoksessa ja vapautuminen verenkiertoon aikaansaa maksassa C-reaktiivisen proteiinin tuoton (Calder ym. 2013). Toinen käytetyimpiä sytokiineja kroonisen inflammaation määrittämiseksi on erityisesti matala-asteisessa tulehduksessa mm. rasvasolujen makrofageista erittyvä TNF- α (Raiten ym. 2015).

Edellä mainittujen verisolu- ja peptidimerkkiaineiden käytön ongelmat inflammaation osoittajina liittyvät niiden epäspesifisyyteen. Merkkiaineet ovat yleisesti inflammaation akuutin vaiheen vasteita ja eivät itsessään kuvaa matala-asteisen tulehduksen esiintymistä. Toistaiseksi inflammaation merkkiaineista ei ole tunnistettu niitä, jotka parhaiten kuvaavat matala-asteisen tulehduksen esiintymistä tai erottavat matala-asteisen tulehduksen ja akuutin tulehduksen toisistaan (Minihane ym. 2015). Merkkiaineiden pitoisuus on lisäksi riippuvainen inflammaatiovasteen laukaisevan tekijän lisäksi muun muassa iästä, fyysisestä aktiivisuudesta, rasvakudoksen määrästä, ruokavaliosta, tupakoinnista, sukupuolesta, geeneistä sekä lääkkeiden käytöstä, stressistä sekä suolistomikrobiston koostumuksesta. Kyseisten sekoittavien tekijöiden huomiointi vaikeuttaa inflammaation tutkimusta (Calder ym. 2013, Minihane ym. 2015).

Merkkiaineiden kliinistä käyttöä vaikeuttaa yleisten raja-arvojen puuttuminen. Joidenkin verisolumerkkiaineiden (mm. leukosyytit) ja CRP:n pitoisuuksille raja-arvo on määritetty, ja niiden käyttö kliinisesti on yleistä. Suurimmalle osalle liukoisista merkkiaineista, kuten adheesiomolekyyleille, sytokiineille ja akuutin faasin proteiineille yleisiä raja-arvoja ei toistaiseksi ole määritetty (Calder ym. 2013). Merkkiaineiden tunnistaminen ja niiden käytön validoiminen vaatii siis vielä tutkimusta. Useamman merkkiaineen yhdistelmän on arvioitu olevan parempi inflammaation kuvaaja yksittäisiin merkkiaineisiin verrattuna, sillä inflammaatiovasteen yhteydessä on tyypillistä, että usean merkkiaineen pitoisuus muuttuu samaan suuntaan. Käytännössä on mahdotonta tunnistaa vain yhtä merkkiainetta tai pientä merkkiaineiden joukkoa inflammaation määrittämiseksi tai sen arvioimiseksi interventiotutkimusten yhteydessä. Inflammaatiota kuvaavien merkkiaineiden tunnistaminen on oleellista inflammaation ja ruokavalion, ruoka-aineiden tai ravintoaineiden välisen yhteyden tutkimiseksi. Merkkiaineiden tunnistus mahdollistaa ruokavalion potentiaalisten tulehdukselta suojaavien tai tulehdusta lisäävien vaikutusten määrittämisen.

3.3 Matala-asteisen tulehduksen kehittyminen ja esiintyminen

Matala-asteisella tulehduksella on monitekijäinen tausta. Lihavuus, erityisesti vyötärölihavuus, altistaa matala-asteisen tulehduksen, eli inflammaation, kehittymiselle (Calder ym. 2011). Lihavuuteen liitettävän inflammaation taustalla olevia tekijöitä ovat esimerkiksi kudoksen hapenpuute, suoliston endotoksemia, vapaiden rasvahappojen lisääntynyt pitoisuus verenkierrossa ja rasvakudoksen eritystoiminta. Lisääntynyt rasvakudoksen määrä on yhteydessä verenkierron kohonneisiin inflammatoristen välittäjien, kuten hs-CRP:n, pro- ja anti-inflammatoristen sytokiinien ja adheesiomolekyylien pitoisuuksiin (Calder ym. 2011). Lihavuudessa rasvakudoksesta tulee näiden tulehdusta edistävien välittäjien tuottaja, johtaen jatkuvaan paikalliseen sekä systeemiseen inflammatoriseen tilaan. Lihavuuden yhteydessä kehittyvän inflammaation pääasiallisena syytekijänä on ajateltu olevan kohonnut pro-inflammatoristen, eli tulehdusta lisäävien, sytokiinien pitoisuus elimistössä (Ellulu ym. 2017). Matala-asteinen tulehdus voi liittyä lisäksi esimerkiksi ikääntymiseen tai raskaaseen fyysiseen rasitukseen (Calder ym. 2011).

Liiallisesta energiansaannista seuraa rasvasolujen hypertrofiaa, hyperplasiaa ja apoptoosia, eli rasvasolujen määrän lisääntymistä ja solujen koon kasvua sekä solukuolemaa (Calder ym. 2011). Ravintoaineiden ylimäärä ja siitä seuraava energian varastoituminen aikaansaa rasvakudoksen rasvasoluissa pro-inflammatoristen välittäjien, kuten TNF- α :n ja IL-6:n erittymisen (Catrysse ja van Loo 2017). Ylimääräisen energian varastoituminen rasvakudokseen ja ektooppiseksi rasvakudokseksi muihin kudoksiin vaikuttaa myös adipokiinien pitoisuuksiin, esimerkiksi lisäten leptiinin ja vähentäen adiponektiinin tuottoa, joka altistaa inflammatorisen tilan kehittymiselle ja oksidatiiviselle stressille. Solumuutokset, sytokiinit ja leptiini ohjaavat makrofagien eli syöjäsolujen tunkeutumista rasvakudokseen. Suurin osa inflammaatiiovastetta välittävästä makrofageista rasvakudoksessa on peräisin verenkierrosta, vaikka rasvakudoksessa itsessään kehittyvät makrofagit ovat myös osallisia reaktiossa. Vaikka rasvasolujen eritystoiminta on oleellinen osa inflammaatiiovastetta, on makrofagien erittämällä sytokiineilla ja kemokiineilla oletetusti suurempi rooli rasvakudoksen välittämien tulehdustekijöiden kannalta (Esser ym. 2014).

Nf- κ b signaalireitti

Lihavuuteen liittyy krooninen tulehdusta välittävien reittien aktivoituminen rasvakudoksen rasvasoluissa ja makrofageissa (Baker ym. 2011). Usean inflammaatiota stimuloivan tekijän vaikutukset välittyvät NF- κ b aktivaation ja sen aikaansaamien inflammaatiota lisäävien vaikutusten kautta (Catrysse ja van Loo 2017). NF- κ b (nuclear factor κ b) on transkriptiotekijä, joka ohjaa solunjakautumiseen sekä antimikrobisten molekyylien ja sytokiinien vapautumiseen liittyvien geenien toimintaa immuunivasteen aktivoimiseksi (Baker ym. 2011, Catrysse ja van Loo 2017). Reitin aktivoitumisen myötä muodostuva inflammasomiksi kutsuttu

multiproteiinikompleksi on vastuussa useiden inflammatoristen sytokiinien vapauttamisesta (Calder ym. 2011). NF- κ B signaalireitti aktivoituu vasteena solukalvon reseptoristimulaatiolle. Kroonisen tulehduksen taustalla on myös muiden signaalireittien, kuten Jun N-terminaalisen kinaasin (JNK) ja inflammasomien aktivaatio.

NF- κ B toiminta transkriptiotekijänä edistää inflammaatiovastetta lisäämällä tulehdukseen liittyvien geenien ilmentymistä (Baker ym. 2011). NF- κ B aktivaation myötä pro-inflammatoristen sytokiinien ja kemokiinien kasvanut pitoisuus välittää tulehdusvastetta esimerkiksi aiheuttamalla maksan akuutin vaiheen proteiinien tuotannon, lisäämällä kudostuhoa ja houkuttelemalla paikalle lisää immuunisoluja, kuten makrofageja (Catrysse ja van Loo 2017). Sytokiinit ja kemokiinit aiheuttavat lisäksi mahdolliset kliiniset oireet, kuten kuumeen ja punoituksen.

NF- κ B aktivaatio ohjaa lisäksi immuunisolujen erilaistumista sääteleviä genejä. Makrofagien erilaistuminen monosyyteistä tapahtuu tulehduspaikalla sytokiineille altistumisen myötä. Pro-inflammatoriset sytokiinit aiheuttavat makrofagien erilaistumiseen M1 fenotyyppiä. M1 fenotyyppiin omaavat makrofagit toimivat pro-inflammatorisina erittäen tulehdusta lisääviä sytokiineja (IL-1, -6, TNF) ja vahvistavat tulehdusreaktiota (Baker ym. 2011, Calder ym. 2011, Esser ym. 2014). M2 fenotyyppiin makrofagien ominaisuudet ovat päinvastoin anti-inflammatorisia. Lihavuuden ja matala-asteisen tulehduksen yhteydessä on havaittu pro-inflammatorisen M1 fenotyyppiin vallitsevuutta rasvakudoksessa.

Signaalireitin aktivoitumisen myötä lisääntynyt pro-inflammatoristen sytokiinien tuotto lisää myös hankitun immunitetin T-lymfosyyttien aktivaatiota rasvakudoksessa (Baker ym. 2011, Calder ym. 2011, Esser ym. 2014). T-lymfosyytit vapauttavat edelleen lisää pro-inflammatorisia sytokiineja, jotka houkuttelevat paikalle lisää tulehdussoluja ja vaikuttavat osaltaan makrofagien erilaistumiseen. T-lymfosyyttien rooli matala-asteiselle tulehdukselle ei ole selvä, mutta niiden on arveltu osallistuvan makrofagien erilaistumisen lisäksi rasvakudoksessa paikallisten tulehdussolujen aktivaatioon ennen makrofagien tunkeutumista tulehduspaikalle.

Inflammaatiossa NF- κ B aktivoituu solukalvolta välittyvien signaalien myötä. Solukalvon toll-like reseptorien (TLR) aktivaation on arveltu olevan oleellinen inflammaatioviestin välittäjä (Calder ym. 2011, Catrysse ja van Loo 2017). TLR-4 reseptori on lipopolysakkaridin (LPS) reseptori, mutta myös rasvasolujen tuottamat vapaat rasvahapot aktivoivat sitä (Calder ym. 2011). LPS on suoliston bakteerien pinnalla esiintyvä endotoksiini (Minihane ym. 2015). Lihavuuden yhteydessä suoliston permeabiliteetti lisääntyy ja suolen epiteelin tiukat liitokset heikentyvät, josta seuraa LPS:n pääsy verenkiertoon. LPS:n TLR-4 reseptoria aktivoiva ominaisuus lisää tulehdusta perifeerisissä kudoksissa. Tulehdukseen vaikuttaa myös TLR-4 reseptorin

selkeästi suurempi ilmeneminen solukalvoilla lihavuuden yhteydessä (Calder ym. 2011, Catrysse ja van Loo 2017). Usein lihavuuteen yhdistettävä runsasrasvainen ruokavalio lisää suolistomikrobistossa LPS:a sisältävien mikrobien määrää.

Rasvakudoksen hapenpuute

Rasvakudoksessa liiallisesta energiansaannista johtuva hyperplasia ja hypertrofia voi johtaa rasvakudoksen vähentyneeseen verenkiertoon. Vähentyneestä verenkierrosta seuraa rasvakudoksessa paikallinen hapenpuute (Calder ym. 2011, Ellulu ym. 2017). Hapenpuute lisää rasvakudoksen rasvasolujen apoptoosia ja makrofagien kertymistä rasvakudokseen. Kyseiset hapenpuutteen seuraukset johtavat lisääntyneeseen pro-inflammatoristen välittäjien, kuten kemokiinien tuottoon edistäen rasvakudoksen ja systeemisen inflammaation kehittymistä. Kudoksen hapenpuute voi toisaalta lisätä leptiinin määrää, joka itsessään houkuttelee kemokiineja paikalle (Calder ym. 2011).

Matala-asteinen tulehdus voi liittyä myös esimerkiksi ikääntymiseen tai raskaaseen fyysiseen rasitukseen, mutta ravitsemuksellisten interventioiden soveltamisen kannalta lihavuuden aiheuttama inflammaatio on potentiaalinen vaikutuskohde. (Calder ym. 2011)

3.4 Inflammaation yhteys sairauksiin

Lihavuuteen liittyvä inflammaatio on yhdistetty metabolisen oireyhtymän, tyypin 2 diabeteksen, korkean verenpaineen, dyslipidemian ja sydän- ja verisuonisairauksien sekä maksan lihavuuteen liittyvien sairauksien kehittymiseen (Calder ym. 2011, Esser ym. 2014, Minihane ym. 2015).

Hyperlipidemia ja hyperglykemia

Lihavuuden yhteydessä esiintyvä hyperlipidemia, eli verenkierron kohonnut rasvahappojen pitoisuuden, edistää matala-asteisen tulehduksen kehittymisestä (Catrysse ja van Loo 2017). Tyydyttyneiden rasvahappojen ylimäärä lisää tulehdusta aktivoitujen NF- κ B toimintaa TLR-4 reseptorin aktivaation myötä. Tyydyttymättömillä rasvahapoilla ei ole havaittu samankaltaisia ominaisuuksia. Toistaiseksi on epäselvää sitoutuvatko vapaat rasvahapot suoraan reseptoriin.

Rasvasolujen ja makrofagien välisten tulehdusta edistävien signaalien on arveltu välittyvän myös NF- κ B signaalireitin kautta TNF- α sytokiinin välityksellä (Calder ym. 2011). Makrofagien tuottaman TNF- α :n ja IL-6:n muokkaavat rasvasolujen eritystoimintaa ja lisäävät lipolyysiä, joka edistää hyperlipidemian kehittymistä. Pre-adiposyyttien eli erikoistuvien rasvasolujen on todettu makrofagien tuottaman välittäjän myötä muuttuvan fenotyypiltään pro-

inflammatorisiksi. Toisaalta NF- κ B signaalireitin aktivoituminen makrofageissa voi olla seurausta rasvasoluista peräisin olevan välittäjän toimesta. Sytokiinit voivat aktivoida NF- κ B signaalireitin myös muissa soluissa, kuten lihaksessa tai endoteelissa.

Hyperglykemia, eli verenkierron korkea glukoosipitoisuus, voi johtaa pitkittyessään proteiinien ja rasvojen glykaation myötä inflammaation lisääntymiseen (Catrysse ja van Loo 2017). Glykaatiossa muodostuu AGE (Advanced Glycation End) yhdisteitä, jotka aktivoivat solukalvon RAGE reseptoria. RAGE reseptorin aktivaatio aiheuttaa signaalikaskadin, joka johtaa NF- κ B aktivaatioon. Lisäksi hyperglykemian ilmentyessä lisääntyvä glukoosin oksidatiivinen fosforylaatio johtaa reaktiivisten happiradikaalien muodostumiseen. Reaktiiviset happiradikaalit toimivat itsessään inflammaatiovasteen laukaisevina tekijöinä. Hyperlipidemian ja hyperglykemian aikaansaama metabolinen stressi lisäävät NF- κ B aktivaatiota lisäksi solukalvon kuormittumisen myötä.

Sydän- ja verisuonitaudit

Kohonneiden inflammaation merkkiaineiden, kuten CRP:n, TNF- α :n ja adheesiomolekyylien pitoisuuksien on osoitettu olevan yhteydessä haitallisiin sydän- ja verisuonitauteihin liittyviin tapahtumiin (Luan ja Yao 2018). Hyperlipidemia ja lipoproteiinien kertyminen verenkiertoon käynnistävät ateroskleroosin kehittymisen. Hapettuneet lipoproteiinit aiheuttavat verisuonen endoteelistä kemokiinien vapautumisen, joka ohjaa leukosyyttejä tulehduspaikalle. Adheesiomolekyylit ICAM-1 ja VCAM-1 edistävät monosyyttien kiinnittymistä verisuonen seinämään. Monosyyttien erikoistuminen makrofageiksi aiheuttaa makrofagien ja lipoproteiinien kehittymisen nk. vaahtosoluiksi, joka johtaa paikalliseen inflammaatioon verisuonen seinämässä. Vaahtosolujen makrofagien erittämät sytokiinit keräävät paikalle edelleen lisää immuunisoluja edistäen ateroskleroottisten plakkien muodostumista (Baker ym. 2011, Minihane ym. 2015). Plakkien muodostuminen altistaa tromboosille. Ateroskleroottisten plakkien makrofageista löytyvä NF- κ B transkriptiotekijä osoittaa osaltaan, että inflammaation aktivoituminen on ateroskleroosin, eli valtimonkovettumataudin taustalla.

NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease)

Erityisesti vyötärölihavuuden yhteydessä rasvamaksan, eli NAFLD:n (non-alcoholic fatty liver disease), riski kasvaa (Esser ym. 2014). Rasvamaksassa rasvaa kertyy runsaasti maksan sisään, josta voi seurata tulehdusreaktio ja vaurioita maksan soluissa. Rasvamaksan kehittyminen alkaa rasvahappojen kertyessä maksaan. Liiallinen rasva maksassa voi johtaa lipotoksisuuteen ja

inflammatoriseen vasteeseen (Minihane ym. 2015). Maksan soluista noin 10 prosenttia on makrofageja, nk. Kupffer soluja. Lihavuuden yhteydessä Kupfferin solujen toiminta maksassa muuttuu pro-inflammatorisia signaaleja välittäväksi, joka edistää maksan tulehduksen kehittymistä (Esser ym. 2014). Lisäksi rasvakudoksen tuottamat inflammatoriset välittäjäaineet voivat päätyä maksaan porttilaskimon välityksellä ja edistää tulehdusta. Inflammatio ilmenee maksassa lisääntyneenä inflammatoristen välittäjien, kuten TNF- α :n, IL-6:n ja IL-1 β :n pitoisuuksina.

Tyypin 2 diabetes

Krooninen matala-asteinen tulehdus on itsenäinen riskitekijä tyypin 2 diabetekselle (Esser ym. 2014). Kohonneet inflammaation merkkiaineiden pitoisuudet korreloivat tyypin 2 diabeteksen esiintymisen kanssa. Inflammation merkkiaineista esimerkiksi CRP:n ja IL-1 β :n kohonneet pitoisuudet ennustavat tyypin 2 diabeteksen kehittymistä. Tyypin 2 diabetes kehittyy inflammaation aiheuttaman insuliiniresistenssin ja heikentyneen haiman β -solujen toiminnan myötä. Lihavuudessa oleellimmat insuliiniresistenssiä ilmentävät kudokset ovat rasvakudos, lihaskudos, maksa ja endoteeli. Kyseisten kudosten soluissa insuliinin signaloinnin on todettu häiriintyvän pro-inflammatoristen sytokiinien vaikutuksesta (Calder ym. 2011). Makrofagien määrän kasvu kudoksissa edistää insuliiniresistenssin kehittymistä. Makrofagien erittämät pro-inflammatoriset sytokiinit, kuten TNF α , IL-6 and IL-1 β , vaikuttavat insuliiniresistenssin kehittymiseen häiritsemällä insuliinin tarkoituksenmukaista signalointia, esimerkiksi aktivoimalla NF- κ b reitin (Esser ym. 2014). Insuliiniresistenssin kehittymistä edistää pro-inflammatoristen M1 fenotyypin makrofagien vallitsevuus kudoksissa. Anti-inflammatorisilla M2 fenotyypin makrofageilla on insuliiniresistenssiltä suojaavia vaikutuksia. Maksassa Kupfferin solut osallistuvat makrofageina maksan insuliiniresistenssin kehittymiseen. Tyypin 2 diabetes kehittyy, kun haiman β -solujen toiminta heikkenee ja insuliinieritys ei enää kompensoi insuliiniresistenssiä (Baker ym. 2011, Esser ym. 2014). Inflammatio voi vaikuttaa tyypin 2 diabeteksen kehittymiseen vähentämällä haiman insuliinin eritystä sekä lisäämällä β -solujen apoptoosia.

4 MARJOJEN VAIKUTUS INFLAMMAATIOON

4.1 Vaikutusmekanismit

Marjat sisältävät runsaasti bioaktiivisia yhdisteitä, kuten kuitua, antioksidanttisia C- ja E-vitamiineja, karotenoideja ja polyfenoleja. Marjojen inflammaatiota ehkäisevän ja vähentävän vaikutuksen on arveltu osittain välittyvän näiden komponenttien myötä. Seuraavassa käsitellään näiden tekijöiden mahdollisia inflammaatiota vähentäviä vaikutusmekanismeja.

Kuitu

Tutkimustulokset esittävät kuidun saannin olevan yhteydessä vähäisempään matala-asteiseen tulehdukseen (North ym. 2009, Calder ym. 2011). North, Venter ja Jerling (2009) kokoavat systemaattisessa katsauksessaan kuidun mahdollisia inflammaatiota vähentäviä vaikutusmekanismeja. Inflammaation väheneminen kuidun johdosta voi olla seurausta kuitupitoisen ruuan lisäämisestä johtuvasta energiansaannin vähenemisestä ja siitä seuraavasta painonpudotuksesta sekä muutoksista insuliinin, glukoosin, adiponektiinin, IL-6:n, vapaiden rasvahappojen ja suolistossa muodostuvien lyhytketjuisten rasvahappojen sekä triglyseridien erityksessä ja metaboliassa.

Kuitu fermentoituu pääasiassa paksusuolella lyhytketjuisiksi rasvahapoiksi (*SCFA, short-chain fatty acids*). Lyhytketjuiset rasvahapot ja kuitu vaikuttavat ylläpitäen monipuolista suolistomikrobistoa ja suoliston hyvinvointia (Makki ym. 2018). Lyhytketjuisten rasvahappojen toimesta suolen läpäisevyys vähenee. Läpäisevyyden väheneminen johtaa esimerkiksi tulehduksesta lisäävän LPS:n vähäisempään pääsyyn suolesta verenkiertoon ja näin estää sen inflammaatiota lisääviä vaikutuksia elimistössä. LPS:n pääsy verenkiertoon johtaa pro-inflammatoristen sytokiinien, kuten IL-6:n tuotannon lisääntymiseen kohdekudoksissa, kuten maksassa ja rasvakudoksessa. Kun tämä vaikutus estetään, inflammaatio vähenee tai estyy.

Kuitu voi vaikuttaa inflammaatioon myös vähentäen oksidatiivista stressiä ja lipidien oksidaatiota (North ym. 2009). Kuitu vähentää aterian glykeemistä kuormaa ja näin veren glukoosipitoisuuden nousun aiheuttamaa metabolista stressiä solukalvolla. Kuidun myötä myös hyperlipidemian aiheuttama inflammaation lisääntyminen voi vähentyä verenkierron vapaiden rasvahappojen vähentyneen pitoisuuden myötä. Lisäksi kuitu voi vaikuttaa energiansaannin vähenemisen myötä painonpudotukseen esimerkiksi hidastamalla mahalaukun tyhjenemistä ja lisäämällä kylläisyydentunnetta. Painonpudotus on tehokkain keino vähentää matala-asteista tulehduksesta elimistössä (Calder ym. 2011). Lakka, mustaherukka ja tyrni ovat tässä tutkielmassa käsitellyistä marjoista kuitupitoisuudeltaan parhaita (Taulukko 1).

Antioksidanttiset vitamiinit (C- ja E-vitamiini sekä karotenoidit)

Antioksidantit voivat elimistössä neutraloida vapaita radikaaleja ja suojata niiden aiheuttamilta vahingoilta ja solukalvon kuormitukselta luovuttamalla elektroneja (Ellulu 2017). C-vitamiini on vesiliukoinen antioksidanttinen vitamiini. C-vitamiinin aktiivinen muoto askorbiinihappo välittää sen antioksidanttisia vaikutuksia (Calder ym. 2011). Askorbiinihappoa esiintyy erityisesti leukosyyteissä, joka viittaa sen oleellisiin tehtäviin osana inflammaatiota ja oksidatiiviselta stressiltä suojaavana tekijänä. C-vitamiinin pitoisuuden on havaittu olevan alhaisempi

metabolisesta oireyhtymästä kärsivillä ja tyyppin 2 diabeetikoilla. Myös lihavilla on havaittu alentuneita C-vitamiinipitoisuuksia normaalipainoisiin henkilöihin verrattuna. C-vitamiini on tutkimuksissa merkitsevästi vähentänyt inflammaation merkkiaineiden, kuten C-reaktiivisen proteiinin (CRP), interleukiini 6:n (IL-6) ja tuumorinekroositekijä α :n (TNF- α) pitoisuuksia (Ellulu 2017). Tutkimustulokset viittaavat C-vitamiinin kykyyn vähentää inflammaation merkkiaineiden pitoisuuksia niillä, joilla pitoisuudet ovat normaalia korkeammat.

C-vitamiini suojaa antioksidanttisten ominaisuuksiensa myötä elimistöä oksidatiiviselta stressiltä, ehkäisee proteiinien glykaatiota ja lipidien oksidaatiota sekä lievittää inflammaatiota suoraan muokkaamalla NF- κ b aktivaatiota ja maksan interleukiinien ja tuumoritekijöiden tuotantoa (Ellulu 2017). Tässä tutkielmassa käsitellyistä marjoista erityisesti lakka, mustaherukka, tyrni ja mansikka sisältävät runsaasti C-vitamiinia.

E-vitamiinilla tarkoitetaan useaa tokoferolia ja tokotrienolia, joilla on tokoferolin aktiivisuus (Calder ym. 2011). E-vitamiini on rasvaliukoinen antioksidanttinen vitamiini. E-vitamiinin ehkäisee lipidien oksidaation ketjureaktiota ja tämän myötä ehkäisee vapaiden radikaalien syntyä ja haittoja. *In vitro* tutkimukset ovat osoittaneet E-vitamiinin aikaansaavan useita anti-inflammatorisia vaikutuksia liittyen pro-inflammatoristen sytokiinien ja eikosanoidien tuottoon sekä monosyyttien reaktioihin endoteelisolun kanssa.

E-vitamiinilisä vähensi metabolisesta oireyhtymästä kärsivillä toteutetuissa kliinisissä interventioissa TNF- α :n, IL-6:n ja hs-CRP:n pitoisuuksia sekä lipidien oksidaatiota (Chin ym. 2016, Wong ym. 2017). Hs-CRP:n laski E-vitamiinilisän vaikutuksesta myös tyyppin 2 diabeetikoille toteutetussa interventiossa. Runsaasti E-vitamiinia sisältävän viinirypäleen siemenöljyn kulutus kahdeksan viikon ajan vähensi lihavilla henkilöillä TNF- α ja hs-CRP pitoisuuksia. Lihavilla seerumin E-vitamiinipitoisuuden on havaittu olevan normaalipainoisia verrokkeja alhaisempi. Eniten E-vitamiinia sisältävät tässä tutkielmassa käsitellyistä marjoista lakka, tyrni ja mustaherukka (Taulukko 1). Rasvaliukoisena vitamiinina E-vitamiini esiintyy marjojen sisältämässä öljyssä.

Karotenoidit, kuten α - ja β -karoteeni, lykopeeni ja luteiini esiintyvät runsaissa määrin punaisissa, keltaisissa ja vihreissä kasviksissa ja hedelmissä (Calder ym. 2011). Karotenoideilla on E- ja C-vitamiinin tapaan antioksidanttisia ominaisuuksia ja lisäksi osa niistä toimii A-vitamiinin esiasteena elimistössä. Tässä tutkielmassa käsiteltyjen marjojen karotenoidipitoisuudet ovat verrattain alhaisia. Parhaana karotenoidien lähteenä toimii mustaherukka.

Polyfenolit

Polyfenolit, joista tärkeimpänä flavonoidit, fenolihapot, tanniinit ja stillbeenit, ovat kasvikunnan tuotteissa esiintyviä väriaineita ja patogeeneilta suojaavia tai lisääntymiseen liittyviä yhdisteitä (Törrönen 2006, Calder ym. 2011, Koch 2019). Oleellisimpia polyfenoleista ovat flavonoidit, joiden pitoisuuden on arveltu kattavan jopa 2/3 polyfenolipitoisuudesta. Flavonoidit jaetaan useaan alaluokkaan. Marjoissa flavonoideista esiintyy erityisesti antosyaaneja, flavonoleja ja katekiineja (Törrönen 2006). Fenolihapoista oleellisia ovat hydroksibentsoehapot ja hydroksikanelihapot sekä ellagihappo, joka esiintyy usein polymerisoituneena ellagitanniinina. Katekiineista muodostuu proantosyaaneja, jotka luetellaan kuuluvaksi tanniineihin. Stillbeeneistä oleellisin on marjoissakin esiintyvä resveratrol.

Ravinnon polyfenoleilla on anti-inflammatorisia ja antioksidanttisia sekä sydän- ja verisuonitaudeilta, diabetekselta, lihavuudelta, tuumoriaktiivisuudelta ja neurodegeneraatiolta suojaavia vaikutuksia (Koch 2019). Polyfenolien antioksidanttiset vaikutukset välittyvät oletetusti useamman reitin kautta (Koch 2019). Ne voivat suoraan estää vapaiden happiradikaalien toimintaa, toimia entsyymi-inhibiittoreina vapaiden radikaalien muodostuksessa tai lisätä endogeenista antioksidanttien tuotantoa elimistössä. Polyfenolien anti-inflammatoriset vaikutukset välittyvät *in vitro* tutkimusten perusteella signaalireittien, kuten NF- κ B ja MAPK inhibition sekä AMPK aktivaation sekä suorien pro-inflammatoristen sytokiinien toimintaa estävien vaikutusten myötä (Siriwardhana ym. 2013). Polyfenolit voivat vaikuttaa lisäksi vähentäen toll-like reseptorien toimintaa.

Yli 35-vuotiailla 5 948 naisella ja 5965 miehellä toteutettu Moli-sani kohortti arvioi flavonoidien ja lignaanien kulutuksen vaikutusta inflammaatioon (Pounis ym. 2016). Ruuankäyttökyselyn avulla arvioitu ravinnon polyfenolien määrä korreloi tutkimustulosten myötä negatiivisesti matala-asteisen tulehduksen markkereiden kanssa. Kyseisessä tutkimuksessa inflammaation merkkiaineina käytettiin CRP:n, valkosolujen ja verihiutaleiden pitoisuutta, joiden synergististen vaikutusten summasta rakennettiin inflammaatiota kuvaava pisteytys (INFLA-score). Lisäksi interventiotutkimus terveillä henkilöillä osoitti antosyaaniekstraktin (300 mg/pv) vähentävän NF- κ B reitin välittämien inflammaation merkkiaineiden (IL-8, RANTES, INF- α) pitoisuuksia elimistössä (Calder ym. 2011). Myös muilla flavonoidiekstrakteilla on havaittu inflammaatiota vähentäviä vaikutuksia. Tutkimusnäyttö polyfenolien ja inflammaation välisestä yhteydestä ei kuitenkaan ole täysin johdonmukaista.

4.2 Metsämustikka

Metsämustikan vaikutuksia inflammaatioon on tutkittu kokeellisin menetelmin (Taulukko 2). Metsämustikkaa on tutkittu huomattavasti pensasmustikkaa vähemmän johtuen metsämustikan vähäisemmästä esiintymisestä ja käytöstä maailmalla.

Metsämustikan käytöllä on tutkimuksissa havaittu inflammaatiota vähentäviä vaikutuksia (Taulukko 2). Kolehmainen ym. 2012 selvitti tutkimuksessaan metsämustikan vaikutuksia useaan inflammaation merkkiaineeseen ylipainoisilla metabolisen oireyhtymän piirteitä omaavilla henkilöillä. Tutkimuksessa käytettyjen käytetyt metsämustikkapyreen, -jauheen ja kuivattujen mustikoiden päivittäinen käyttömäärä vastasi 400 grammaa tuoretta mustikkaa. Inflammaation markkereina käytettiin hsCRP:n, IL-12:n ja IL-6:n, adiponektiinin ja leptiinin sekä LPS:n pitoisuutta. Yksittäisten markkereiden muutoksista vain IL-12 pitoisuuden muutos oli merkitsevä. IL-6:n, IL-12:n, LPS:n ja hsCRP:n muutoksiin perustuen tutkimuksessa laskettiin inflamaatiopisteytys. Inflamaatiopisteytyksen perusteella tulehduksellinen tila väheni merkitsevästi interventioryhmässä, kun taas kontrolliryhmässä siinä havaittiin nousua. IL-6:n alentunut pitoisuus säilyi koehenkilöillä 4 viikkoa intervention päättymisen jälkeen. Tutkittavien painossa, vyötärönympäryksessä tai rasvaprosentissa ei havaittu muutoksia tutkimuksen aikana, jonka perusteella metsämustikan inflammaatiota vähentävä vaikutus näyttää olevan riippumaton rasvakudoksen määrän muutoksista. Tutkimuksen ohessa toteutettu geenien ilmentymisen analyysi osoitti interventioryhmässä muutoksia myös Toll-like reseptorien ja B-solujen reseptorien signaloinnin säätelyyn liittyvien geenien ilmentymisessä.

Myös Karlsenin ym. (2010) tutkimuksessa metsämustikan käyttö vähensi inflammaatiota (Taulukko 2). Suurentuneen sydän- ja verisuonitaudin riskin omaavilla miehillä ja menopaussin ohittaneilla naisilla (n=62) toteutetussa tutkimuksessa päivittäinen 330 millilitran mustikkamehun käyttö alensi hsCRP:n, IL-6:n, IL-15:n sekä MIG:n pitoisuuksia merkitsevästi. Myös RANTES pitoisuuksissa havaittiin muutos, mutta se ei ollut tilastollisesti merkitsevä. TNF- α :n pitoisuus lisääntyi odottamattomasti intervention vaikutuksesta. Ylipainoisilla naisilla 100 gramman mustikan päivittäinen käyttö kuukauden ajan johti TNF- α :n, adiponektiinin ja VCAM-1 adheesiomolekyylin alentuneisiin pitoisuuksiin (Lehtonen ym. 2011).

Taulukko 2. Tutkimuksia metsämustikan vaikutuksista inflammaatioon.

Viite ja maa	Aineisto	Asetelma, menetelmät	Interventio	Tulokset
Karlsen ym. 2010 (Norja)	62 miestä ja naista (miehet 30-70v., naiset 45-70v väh. vuosi menopausista) Suurentunut CVD riski	Randomoitu, kontrolloitu, rinnakkaisryhmäasetelma 4 vko Paastoverikoe (vk 0 ja 4) Virtsakoe	330 ml mustikkamehua / pv (n=31) vs. 1 l vettä / pv (n=31)	Ryhmien välinen ero CRP ↓ IL-6 ↓ IL-15 ↓ MIG ↓ RANTES – TNF- α ↑ Fibrinogeeni – IL-1b, IL-1, IL-2, IL-2r, IL-8, IL-10, IL-12, MIP-1 α , MIP-1 β –
Kolehmainen ym. 2012 (Suomi)	34 ylipainoista (BMI 26–39 kg/m ²), joilla metabolisen oireyhtymän piirteitä	Randomoitu, kontrolloitu, rinnakkaisryhmäasetelma 16 vko (4vk run-in, 8vk interventio, 4vk palautumisjakso) Glukoosirasitustesti, verikoe, antropometriset mittaukset ja kehonkoostumusmittaus 4 vrk RPK viikoilla 0, 4 ja 8 intervention aikana + päivittäin marjojen käyttö	Mustikkaa 400g/pv (200g pyre, 40g kuivattuja) Kontrolliryhmä säilytti normaalin ruokavalion	hsCRP – IL-6 – IL-12 ↓ LPS – Inflammation score ↓ hsCRP (vk 12) – IL-6 (vk 12) ↓ Adiponektiini – Leptiini –
Lehtonen ym. 2011 (Suomi)	110 ylipainoista naista, joilla metabolisen oireyhtymän piirteitä BMI 26–34 kg/m ²	Randomoitu, vaihtovuoroasetelma x4 Interventio 33-35 pv (wash-out 30-39 pv) Paastoverikoe ennen ja jälkeen intervention 3 pv RPK Päiväkirja: sairaudet, marjojen kulutus, fyysinen aktiivisuus	100 g mustikkaa / pv	VCAM-1 ↓ ICAM-1 – TNF- α ↓ Adiponektiini ↓ IL-6 –

– Ei vaikutusta pitoisuuteen, ↑ Pitoisuuden nousu, ↓ Pitoisuuden lasku, RPK, ruokapäiväkirja; hsCRP, herkkä C-reaktiivinen proteiini; IL, interleukiini; LPS, lipopolysakkaridi; RANTES, regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted; sVCAM, soluble vascular cell adhesion molecule; sICAM, soluble intercellular adhesion molecule; MIP, macrophage inflammatory protein; TNF- α , tuumorinekroositekijä α

4.3 Pensasmustikka

Pensasmustikalla toteutetut tutkimukset ovat piirteiltään samankaltaisia (Taulukko 3). Tutkimukset on toteutettu tuoreiden marjojen sijaan kuivatuilla marjoilla ja marjajauheella. Myös havainnot inflammaation merkkiaineiden muutoksista ovat suurimmaksi osaksi tutkimusten välillä samanlaisia. Basu ym. 2010 tutkimuksessa metabolisesta oireyhtymästä kärsivillä miehillä ja naisilla pensasmustikka ei vaikuttanut inflammaatioon. Kahdeksan viikon päivittäinen pensasmustikkajauheen kulutus (50 g/pv) ei aikaansaanut muutoksia CRP:n, IL-6:n, sVCAM-1:n, sICAM-1:n tai adiponektiinin pitoisuuksissa. 50 grammaa pensasmustikkajauhetta vastaa noin 350 grammaa tuoretta pensasmustikkaa. Usein lihavilla ja metabolisesta oireyhtymästä kärsivillä esiintyvän hapettuneen LDL-kolesterolin pitoisuus väheni intervention vaikutuksesta. Hapettunut LDL on yhdistetty myös kasvaneeseen sydän- ja verisuonitautiriskiin (Basu ym. 2010). Toisaalta Nairin ym. (2017) tutkimuksessa metabolisesta oireyhtymästä kärsivillä miehillä ja naisilla pensasmustikalla toteutetun intervention vaikutuksesta verenkierron tulehdusta lisäävien happiradikaalien ja monosyyttien pitoisuudet vähenivät. Samassa tutkimuksessa interventioryhmän monosyyteissä TNF- α :n, IL-6:n ja TLR-4 reseptorin geenien ilmentyminen väheni. Tutkimus toteutettiin kuuden viikon interventiona, jossa interventioryhmä kulutti 45 grammaa pensasmustikkajauhetta päivittäin.

Johnson ym. (2014) tutki pensasmustikoiden vaikutusta inflammaatioon menopaussin ohittaneilla ja korkeasta verenpaineesta kärsivillä naisilla. Tutkittavat kuluttivat 44 grammaa pensasmustikkajauhetta päivittäin kahdeksan viikon ajan. Tutkimuksessa CRP:n pitoisuus ei muuttunut ryhmien välillä tai niiden sisällä intervention missään vaiheessa. TNF- α :n pitoisuus oli merkittävästi alhaisempi kummassakin ryhmässä intervention neljännellä ja kahdeksannella viikolla lähtötilanteeseen verrattuna. Pensasmustikan kulutuksella ei voida kuitenkaan todeta olevan selkeää vaikutusta TNF- α :n pitoisuuksiin, johtuen samoista vaikutuksista interventioryhmässä ja kontrolliryhmässä (Johnson ym. 2015, Johnson ym. 2017).

Terveillä miehillä, joilla esiintyi vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien riskitekijä 22,5 gramman pensasmustikkajauheen kulutus päivittäin kuuden viikon ajan ei vaikuttanut inflammaation merkkiaineiden (IL-6, TNF- α , CRP ja sVCAM-1) pitoisuuksiin interventioryhmän ja kontrolliryhmän välillä (Riso ym. 2013). Toisaalta tutkittavilla IL-6:n, TNF- α :n ja CRP:n pitoisuudet olivat normaalilla tasolla tutkimuksen alkaessa, joka voi vaikuttaa siihen, että muutoksia ei havaittu. Stull ym. (2010) ei havainnut muutoksia inflammaation merkkiaineissa pensasmustikan vaikutuksesta myöskään lihavilla (BMI 32-45 kg/m²) ja insuliiniresistenteillä henkilöillä. Tässä tutkimuksessa interventioryhmä kulutti 45 grammaa pensasmustikkajauhetta päivässä kuuden

viikon ajan. Merkkiaineina käytettiin hsCRP:a, TNF- α :a ja MCP-1:tä (Taulukko 3). Pensas-
mustikalla toteutetuista tutkimuksista suurin osa ei ole havainnut sen kulutuksen lisäämisellä
inflammaatiota vähentävää vaikutusta.

Taulukko 3. Tutkimuksia pensasmustikan vaikutuksista inflammaatioon.

Viite ja maa	Aineisto	Asetelma, menetelmät	Interventio	Tulokset
Basu ym. 2010 (US)	66 miestä ja naista 50.0 ± 3.0 v. MBO	Randomoitu, kontrolloitu, sokkoutettu, rinnakkaisryhmäasetelma 8 vk interventio 3 pv RPK x3 (vk 0, 4, 8) Interventoryhmä tapaaminen tutkimuspaikalla 3 krt/vk Seuranta vk 2, 4, 6, 8 (kaikki) Antropometriset mittaukset, verenpaine ja verikoe vk 0, 4, 8	Yht. 50g kuivattuja pensasmustikoita / pv, kahdessa osassa (6-8h välein) (n=25) vs. vesi (n=23)	CRP – sICAM-1 – sVCAM-1 – Adiponektiini – IL-6 – Hapettunut LDL ↓
Johnson ym. 2015 (US)	40 menopaussin ohittanutta naista, korkea verenpaine 45-65v.	Randomoitu, rinnakkaisasetelma, kaksoissokkoutettu, kontrolloitu 8 vk interventio Kirjanpito Verikoe vk 0, 4, 8	22 g kuivattua pensasmustikkajauhetta (vastaa n. 200g tuoretta mustikkaa) / pv kahdessa osassa 6-8h välein vs. kontrollijauhe	TNF-a – (↓, ryhmien välillä ja sisällä) CRP –
Nair ym. 2017 (US)	27 miestä ja naista, ≥ 20v. MBO	Randomoitu, kaksoissokkoutettu, kontrolloitu, rinnakkaisryhmäasetelma 6 vk interventio Verikoe vk 0, 6 Painokontrolli viikottain	22,5 g kuivattua pensasmustikkajauhetta x2 / pv (yht. 45g, n. 350g tuoretta mustikkaa) smoothiena (n=15) vs. kontrollijuoma (n=12)	Ryhmien väliset erot ROS ↓ Monosyytit ↓ TNF-a (monosyyteissä) ↓ IL-6 (monosyyteissä) ↓ TLR-4 (monosyyteissä) ↓
Riso ym. 2012 (Italia)	18 tervettä miestä Väh. 1 CVD riskitekijä 47.8 ± 9.7 v. BMI 24.8 ± 2.6 kg/m ²	Randomoitu, vaihtovuoroasetelma 6vk interventio 24-h ruokapäiväkirja + 3 pv RPK + viikottainen haastattelu Paastoverikoe vk 0 ja 6	25 g kuivattua pensasmustikkajauhetta (vastaa n. 200g tuoretta mustikkaa) / pv vs. plasebo	Ryhmien väliset erot sVCAM-1 – IL-6 – TNF-a – CRP –
Stull ym. 2010 (US)	32 lihavaa (BMI 32-45 kg/m ²) miestä ja naista, insuliiniresistenttejä (ei diabetesta) ≥ 20v.	Randomoitu, kontrolloitu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmäasetelma 6 vk interventio 3 pv RPK x3 (vk 0, 3, 6) Antropometriset mittaukset ja paastoverikoe vk 0 ja 6	45 g kuivattua pensasmustikkajauhetta / pv smoothiena kahdessa osassa (väh. 6h välein) (n. 315 g tuoreita pensasmustikoita) vs. plasebo	Ryhmien väliset erot hsCRP – TNF-α – MCP-1 –

– Ei vaikutusta pitoisuuteen, ↑ Pitoisuuden nousu, ↓ Pitoisuuden lasku, RPK, ruokapäiväkirja; hsCRP, herkkä C-reaktiivinen proteiini; IL, interleukiini; LPS, lipopolysakkaridi; RANTES, regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted; sVCAM, soluble vascular cell adhesion molecule; sICAM, soluble intercellular adhesion molecule; MIP, macrophage inflammatory protein; TNF-α, tuumorinekroositekijä α; MBO, metabolinen oireyhtymä

4.4 Mustaherukka

Mustaherukan vaikutuksia inflammaatioon on arvioitu kokeellisissa tutkimuksissa (Taulukko 4). Dalgårdin ym. (2009) tutkimuksessa mustaherukka- ja appelsiinimehu alensi CRP:n ja fibrinogeenin pitoisuuksia henkilöillä, joilla on ääreisvaltimotauti. CRP:n pitoisuuden aleneminen oli riippumaton tutkimuksessa käytetyn E-vitamiinilisän vaikutuksesta. Inflammaatiota kuvaavan IL-6:n pitoisuus ei muuttunut intervention vaikutuksesta. IL-6 -pitoisuuden muutosten havaitseminen voi olla tutkimuksissa haastavaa johtuen sen lyhyestä puoliintumisajasta plasmassa, sen pitoisuuksien suuresta vaihtelusta ja IL-6 reseptorin esiintyvyydestä. Lisäksi tutkimuksen pieni otoskoko ja analyysikeinot vaikeuttavat merkitsevien muutosten havaitsemista (Dalgard ym. 2009). Tutkimuksen myötä ei kuitenkaan ole nähtävissä mustaherukan itsenäistä vaikutusta kyseisiin inflammaatiota ja verisuonten toimintaa kuvaaviin merkkiaineisiin, johtuen samanaikaisesta appelsiinimehun kulutuksesta. Mustaherukkamehu ei vaikuttanut CRP:n pitoisuuteen yli 65-vuotiailla normaalipainoisilla ja lihavilla henkilöillä toteutetussa tutkimuksessa (McGhie ym. 2007).

Taulukko 4. Tutkimuksia mustaherukan vaikutuksesta inflammaatioon.

Viite ja maa	Aineisto	Asetelma, menetelmät	Interventio	Tulokset
Dalgård ym. 2009 (Saksa)	48 miestä ja naista, joilla ääreis-valtimotauti	Randomoitu, sokkoutettu, vaihtovuoroasetelma (2x2) 2 x 4vk interventio ja 4vk wash-out FFQ ja muiden sekoittavien tekijöiden kartoitus tutkimuksen alussa Paino ennen ja jälkeen interventioiden Verikoe tutkimuksen alussa ja interventioiden lopussa x2 3pv välein (vk 0, 4 ja 12)	Mehu (250 ml appelsiinimehua + 250 ml mustaherukkamehua/pv) + E-vitamiini (15 mg RRR-a-tokoferoli/pv) (JE) vs. mehu ja plasebo E-vitamiini (JP) vs. kontrollijuoma ja E-vitamiini (RE) vs. kontrollijuoma ja plasebo E-vitamiini (RP) Osallistujat jaettiin jokainen kahteen neljästä ryhmästä	JE ja JP vs. RP CRP ↓* fibrinogeeni ↓ IL-6 – PAI-1 –
McGhie ym. 2007 (Uusi-Seelanti)	52 miestä ja naista, ≥ 65 v. BMI 18-34 kg/m ²	Randomoitu, kontrolloitu, sokkoutettu, kolmen ryhmän rinnakkaisasetelma 12 vk interventio Verikoe vk 0, 6 ja 12 Juoman kulutuksen kirjaus päivittäin	Mustaherukkajuoma (200 ml/pv) vs. Boysenmarjajuoma vs. Kontrolli	CRP –

* Muutos riippumaton käytetystä E-vitamiinilisästä

– Ei vaikutusta pitoisuuteen, ↑ Pitoisuuden nousu, ↓ Pitoisuuden lasku, RPK, ruokapäiväkirja; hsCRP, herkkä C-reaktiivinen proteiini; IL, interleukiini; LPS, lipopolysakkaridi; RANTES, regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted; sVCAM, soluble vascular cell adhesion molecule; sICAM, soluble intercellular adhesion molecule; MIP, macrophage inflammatory protein; TNF- α , tuumorinekroositekijä α

4.5 Mansikka

Mansikan vaikutuksia inflammaatioon on tutkittu pääosin kokeellisin tutkimuksin (Taulukko 5). Muista marjoista poiketen mansikan käytön yhteydestä inflammaatioon on tehty myös epidemiologista tutkimusta. Women's Health Study (2007) tutki poikkileikkausasetelmassa mansikoiden kulutuksen yhteyttä CRP:n pitoisuuteen 26 966 naisella (Sesso ym. 2007). Mansikoiden kulutus arvioitiin ruuankäyttökyselynä, jonka ohessa kartoitettiin lisäksi elämäntapoihin ja sairauksiin liittyviä seikkoja. Osallistujilta kerättiin verinäyte CRP:n määrittämiseksi. Osallistujat jaettiin neljään ryhmään mansikan kulutuksen mukaan. Ei yhtään (25,6 %), 1 – 3 annosta/kk (41,9 %), 1 annos/vk (24,8 %) ja ≥ 2 annosta/vk (7,7 %). ≥ 2 annosta viikossa mansikkaa kuluttavilla havaittiin 14 % pienempi todennäköisyys kohonneisiin CRP pitoisuuksiin (≥ 3 mg/l) elimistössä verrattuna ryhmään, joka ei kuluttanut mansikkaa ollenkaan. Korkeampi mansikan kulutus voi siis lievästi pienentää kohonneiden CRP pitoisuuksien todennäköisyyttä keski-ikäisillä ja vanhemmilla naisilla.

Taulukkoon 5 on koottuna kokeellisin menetelmin toteutettuja tutkimuksia mansikan vaikutuksista inflammaation merkkiaineisiin. Interventiot on poikkeuksetta toteutettu kuivatulla mansikalla. Tutkimuksista saadut tulokset myötäilevät myös toisiaan. Ainoastaan Moazen ym. (2013) tutkimuksessa hs-CRP:n pitoisuus aleni merkitsevästi mansikan lisääntyneen käytön myötä tyyppin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä. Interventoryhmä kulutti tutkimuksessa päivittäin kuuden viikon ajan 50 grammaa kuivattua mansikkajauhetta, joka vastaa noin 500 grammaa tuoretta mansikkaa. Basu ym. 2014 ei havainnut tutkimuksessaan terveillä, vyötärölihavilla naisilla ja miehillä samankaltaisia vaikutuksia, kun interventoryhmä kulutti saman määrän (50 g/pv) kuivattua mansikkaa 12 viikon ajan.

Ellis ym. (2011) havaitsi tutkimuksessaan marginaalisia eroja ryhmien välillä hs-CRP:n, TNF- α :n ja IL-1 β :n paastopitoisuuksissa kuuden viikon intervention jälkeen ylipainoisilla. Tutkimustulokset eivät kuitenkaan olleet merkitseviä. Tutkimuksessa käytetty kuivatun mansikan määrä oli muihin tutkimuksiin verrattuna vähäisempi, 10 grammaa päivässä.

Basu ym. (2009), Basu ym. (2010) ja Zunino ym. (2012) tutkimuksissa mansikka ei vaikuttanut hsCRP:n tai muiden inflammaatiomarkkereiden pitoisuuksiin (Taulukko 5). Basu ym. (2010) tutkimuksessa verisuonen endoteelin toimintaa kuvaavan sVCAM-1 adheesiomolekyylin pitoisuus aleni intervention vaikutuksesta metabolisesta oireyhtymästä kärsivillä. Zunino ym. (2012) tutkimus lihavilla osoitti, että kolmen viikon mansikan käyttö (50 grammaa kuivattua mansikkaa/pv) ei vaikuttanut hsCRP:n lisäksi myöskään sytokiinien (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α), SAA:n, tai leptiinin pitoisuuksiin. Kyseisessä tutkimuksessa adheesiomolekyylin

(sVCAM-1 ja sICAM-1) pitoisuus ei muuttunut. Intervention lyhyt kesto voi vaikuttaa siihen, että muutoksia merkkiaineissa ei havaittu.

Taulukko 5. Tutkimuksia mansikan vaikutuksesta inflammaatioon.

Viite ja maa	Aineisto	Asetelma, menetelmät	Interventio	Tulokset
Basu ym. 2009 (US)	16 naista, joilla MBO 39-71 v., BMI yli 30 kg/m ² , vyötärön ympärys yli 89 cm, dyslipidemia, al- hainen HDL, korkea veren- paine	Kontrolloimaton 4 vk interventio Tapaaminen tutkimuspaikalla 3 krt/vk 3 pv RPK vk 0 ja 4 Antropometriset mittaukset, verenpaine ja paas- toverikoe vk 0 ja 4	50 g kuivattua mansikkaa/pv (vastaa n. 500g tuoretta mansikkaa)	CRP – Adiponektiini –
Basu ym. 2010 (USA)	27 miestä ja naista, joilla MBO 47.0±3.0 v. BMI 37.5±2.15 kg/m ²	Randomoitu, kontrolloitu, rinnakkaisryhmä- asetelma 8 vk interventio Interventioryhmä tapaaminen tutkimuspaikalla 3 krt/vk 3 pv RPK viikottain Antropometriset mittaukset, verenpaine ja veri- koe vk 0 ja 8	50 g kuivattua mansikkaa/ pv (vastaa n. 500g tuoretta mansikkaa) vs. kontrolli	sVCAM-1 ↓ s-ICAM-1 –
Basu ym. 2014 (USA)	60 tervettä, vyötärölihavaa miestä ja naista, 49±10 v., kohonneet rasva-arvot	Randomoitu, kontrolloitu, rinnakkaisryhmä- asetelma (3) 12 vk interventio 3 x tapaaminen tutkimuspaikalla/vk 3 pv RPK vk 0, 6 ja 12 Antropometriset mittaukset, verenpaine ja paas- toverikoe vk 0 ja 12	25 g kuivattua mansikkaa/pv vs. kontrolli vs. 50 g kuivattua mansikkaa/pv vs. kont- rolli (vastaa n. 250g ja 500g tuoretta man- sikkaa)	25 g vs. kontrolli hs-CRP – sICAM-1 – sVCAM-1 – 50g vs. kontrolli hs-CRP – sICAM-1 – sVCAM-1 –
Ellis ym. 2011 (USA)	24 ylipainoista miestä ja naista 50,9 ± 15v. BMI 29,2 ±2,3	Randomoitu, kontrolloitu, yksöissokkoutettu, rinnakkaisryhmäasetelma 6 vk interventio Paastoverikoe vk 0 ja 6 Aterianjälkeinen verikoe vk 0 ja 6 Ruokapäiväkirjat	10 g kuivattua mansikkaa/pv (vastaa n. 100 g tuoretta mansikkaa) vs. plasebo	Paastoarvojen erot ryhmien välillä hs-CRP – IL-1β – IL-6 – TNF-α – PAI-1 –

Taulukko 5, jatkuu

Viite ja maa	Aineisto	Asetelma, menetelmät	Interventio	Tulokset
Moazzen ym. 2013 (Iran)	36 tyypin 2 diabetesta sairastavaa miestä ja naista 35-60v.	Randomoitu, kontrolloitu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmäasetelma 6 vk interventio 3 pv RPK run-in Viikoittain tapaaminen ja 2 x puhelutapaaminen Antropometriset mittaukset ja verikoe ennen interventiota ja vk 6	50 g kuivattua mansikkaa (500 g tuoretta mansikkaa) /pv vs. kontrolli	hs-CRP ↓
Zunino ym. 2012 (US)	20 tervettä, lihavaa miestä ja naista, 20-50v., BMI 30-40 kg/m ²	Randomoitu, vaihtovuoroasetelma, kaksoissokkoutettu Interventio 1 vk run-in + 2 x 3 vkoa Paino päivittäin Paastoverikoe pv 1 ja 8 (baseline) Paastoverikoe vk 3, 4, 6 ja 7	Kontrolloitu ruokavalio Kuivattu mansikkajauhe (320 g tuoretta mansikkaa vastaava määrä) vs. kontrolli	IL-1β – IL-6 – IL-8 – TNF-α – sICAM-1 – sVCAM-1 – Leptiini – CRP – SAA – Fibrinogeeni ↑*

* Pitoisuus normaalin rajoissa

– Ei vaikutusta pitoisuuteen, ↑ Pitoisuuden nousu, ↓ Pitoisuuden lasku, RPK, ruokapäiväkirja; hsCRP, herkkä C-reaktiivinen proteiini; IL, interleukiini; LPS, lipopolysakkaridi; RANTES, regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted; sVCAM, soluble vascular cell adhesion molecule; sICAM, soluble intercellular adhesion molecule; MIP, macrophage inflammatory protein; TNF-α, tuumorinekroositekijä α; ns, non significant

4.6 Tyrni

Tyrnimarjan vaikutuksia inflammaatioon, verisuonen endoteelitoimintaan, seerumin lipideihin ja infektoriskiinkin on tutkittu kokeellisin menetelmin (Taulukko 6.) Larmo ym. (2008) tutkimus havaitsi yhteyden tyrnin kulutuksen ja hs-CRP:n alentuneen pitoisuuden välillä terveillä henkilöillä kolmen kuukauden intervention vaikutuksesta.

Toisessa tutkimuksessa inflammaation välittäjäaineen, sytokiini TNF- α :n pitoisuus väheni ylipainoisilla tai lihavilla (BMI 26–34 kg/m²), kun tutkittavat kuluttivat 100 grammaa tyrniä päivässä noin kuukauden ajan (Lehtonen ym 2011). Muiden inflammaation merkkiaineiden pitoisuus ei muuttunut tyrnin kulutuksen myötä. Tutkittavien vyötärön ympärysmitta pieneni merkittävästi intervention aikana. TNF- α pitoisuuden riippuessa rasvakudoksen määrästä, voi olla, että havaittu muutos TNF- α pitoisuuden laskussa on seurausta rasvakudoksen määrän vähenemisestä. Interventio pienensi myös tutkittavien paastoglukoosiarvoa. Kyseisessä tutkimuksessa havainnoitiin lisäksi tyrnin siemenöljyn sekä tyrniekstraktin vaikutuksia inflammaatioon. Siemenöljy vähensi adheesiomolekyyli VCAM-1 pitoisuuksia seerumissa, kun taas ekstraktilla vähensi intrasellulaarisen adheesiomolekyylin (ICAM-1) pitoisuutta.

Ecclestonin ym. 2001 tutkimus keskittyi pääasiassa sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiden muutosten havaitsemiseen. Tutkimuksen yhteydessä mitatut LDL hapettuminen ja plasman ICAM-1 adheesiomolekyylin pitoisuus eivät muuttuneet tyrnimehulla toteutetun intervention vaikutuksesta.

Taulukko 6. Tutkimuksia tyrnin vaikutuksesta inflammaatioon.

Viite ja maa	Aineisto	Asetelma, menetelmät	Interventio	Tulokset
Eccleston ym. 2001 (Iso-Britannia)	20 tervettä miestä, ei tupakoivia, 18-55v. (35,5), BMI 25,7	Randomoitu, kaksoissokkoutettu, kontrolloitu, rinnakkaisryhmäasetelma 8-viikon interventio Paastoverikoe viikoilla 0, 4 ja 8	300 ml tyrnimehua tai kontrollijuomaa/pv	sICAM-1 – LDL oksidaatio –
Larmo ym. 2008 (Suomi)	254 tervettä naista ja miestä 19-50v.	Randomoitu, sokkoutettu, kontrolloitu, rinnakkaisryhmäasetelma 90 pv havainnointiaika Vilustumisoireiden ilmaantuessa näyte nenästä ja verikoe kolmen päivän sisällä oireista ja uudelleen kahden viikon päästä Paastoverikoe intervention alussa ja lopussa (CRP-analyysi)	28 grammaa jäädytettyä tyrnipyrettä tai kontrollituetta/pv	CRP ↓
Lehtonen ym. 2011 (Suomi)	110 ylipainoista naista, joilla metabolisen oireyhtymän piirteitä BMI 26–34 kg/m ²	Randomoitu, vaihtovuoroasetelma x4 Interventio 33-35 pv (wash-out 30-39 pv) Paastoverikoe ennen ja jälkeen intervention 3 pv RPK x 8 Päiväkirja: sairaudet, marjojen kulutus, fyysinen aktiivisuus	100 g tyrniä/pv	VCAM-1 – ICAM-1 – TNF-α ↓ Adiponektiini – IL-6 –

– Ei vaikutusta pitoisuuteen, ↑ Pitoisuuden nousu, ↓ Pitoisuuden lasku, RPK, ruokapäiväkirja; hsCRP, herkkä C-reaktiivinen proteiini; IL, interleukiini; LPS, lipopolysakkaridi; RANTES, regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted; sVCAM, soluble vascular cell adhesion molecule; sICAM, soluble intercellular adhesion molecule; MIP, macrophage inflammatory protein; TNF-α, tuumorinekroositekijä α

4.7 Muut

Lehtonen ym. (2010) toteutti 61 naisella (35-52v.) 20 viikon randomoidun ja kontrolloidun intervention, jossa interventioryhmä toteutti elämäntapaintervention ja lisäsi marjojen kulutusta ja kontrolliryhmä toteutti elämäntapaintervention ilman lisättyä marjojen kulutusta. Interventioryhmä kulutti kolme annosta marjatuotteita päivittäin. Päivittäiset tuotteet valittiin 18 tuotteesta määritetyn syklin mukaan ja ne korvasivat muita välipalatuotteita ruokavaliossa. Tuotteet koostuivat puolukasta, tyrnistä, metsämustikasta ja mustaherukasta. Keskimääräinen marjojen päivittäinen kulutus oli interventioryhmässä 163 grammaa.

Antropometriset mittaukset suoritettiin intervention alussa ja lopussa ja paastoverikoe viidesti tutkimuksen aikana, kahdesti lähtötilanteessa sekä viikoilla 10, 19 ja 20. Tutkittavat täyttivät kolmen päivän ruokapäiväkirjan ennen interventiota, intervention puolessavälissä ja sen jälkeen.

Toteutunut marjojen kulutus interventioryhmässä oli noin 151 grammaa päivässä ja kontrolliryhmässä keskimäärin 27 grammaa päivässä. Ero marjojen kulutuksessa ryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä. Merkitsevä vaikutus intervention myötä ryhmien välillä havaittiin maksan toimintaa kuvaavan alaniinitransferaasin (ALAT) ja adiponektiinin pitoisuuksissa. Adiponektiinin suurempi pitoisuus voi suojata inflammaatiolta ja ALAT arvon lasku voi vaikuttaa positiivisesti matala-asteiseen tulehdukseen. Inflammaation muissa merkkiaineissa (TNF- α , hsCRP, VCAM-1, ICAM-1) ei havaittu muutoksia. (Lehtonen, Henna ym. 2010)

Puolukka

Puolukan itsenäisistä vaikutuksista inflammaatioon ei ole tehty tutkimusta ihmisillä. Runsasrasvaisella ruokavaliolla ruokituilla hiirillä tehdyssä tutkimuksessa puolukka vaikutti anti-inflammatorisesti muokaten suolistomikrobistoa (Heyman-Lindén ym. 2016). Puolukkaa saaneilla hiirillä inflammaatiota ja LPS:n pitoisuutta kuvaavien seerumin amyloidi A:n (SAA) ja LPS:a sitovan proteiinin (LPB) pitoisuudet olivat merkitsevästi alemmat verrattuna kontrollihiiriin, joiden ruokavaliioon puolukka ei kuulunut.

Lakka

Kokonaisena marjana lakan vaikutuksista inflammaatioon ei löydy tutkimusta. Sydäninfarktin saaneilla potilailla, jotka olivat käyttäneet statiinihoitoa vähintään kuusi kuukautta toteutettiin kuuden viikon interventio, jossa he saivat ravintolisänä lakasta eristettyä flavonoidiekstraktia (Calder ym. 2011). Ekstrakti vähensi merkitsevästi potilaiden CRP- ja MCP-1 pitoisuuksia ja lisäten adiponektiiniä. Flavonoidiekstraktin vaikutuksia ei kuitenkaan voida yleistää

kokonaisen marjan aikaansaamiin vaikutuksiin. Lakka sisältää runsaasti kuitua, C-vitamiinia ja ellagitanniineja, joilla voi olla inflammaatiota vähentäviä vaikutuksia (Taulukko 1).

Vadelma

Schell ym. (2019) tutki päivittäisen vadelman käytön vaikutuksia inflammaatioon lihavilla, tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla. Randomoidussa, vaihtovuoroasetelmassa toteutetussa yhteensä 10 viikon interventiossa tutkittavat jaettiin kahteen ryhmään, jotka vuorotellen kuluttivat 4 viikon ajan vadelmaa ruokavalion lisänä (Schell ym. 2019). Neljän viikon interventiojaksojen välissä pidettiin kahden viikon tauko. Neljän viikon interventio vadelmalla alensi tutkittavien IL-6 ja TNF- α pitoisuuksia merkitsevästi kontrolliryhmään verrattuna. CRP:n pitoisuus ei muuttunut. Tutkimuksessa havaittiin vadelman käytön vaikuttavan myös aterianjälkeiseen inflammaatioon. Vadelmaa aterian yhteydessä kuluttaneilla IL-6 ja TNF- α pitoisuudet olivat alhaisemmat kontrolliryhmään verrattuna.

Punavadelman sijaan tutkimusta on tehty pääasiassa amerikkalaisella sinivadelmalla (*Rubus occidentalis*) ja siitä saaduilla ekstrekteilla. Sinivadelman antosyaanipitoisuus (214–589 mg/100 g) on punavadelmaa huomattavasti korkeampi (n. 39 mg/100g), joka voi vaikuttaa sen suurempaan potentiaaliin inflammaation vähentämisessä (Joseph ym. 2014). Sinivadelmalla on havaittu anti-inflammatorisia vaikutuksia tutkimuksissa, mutta tuloksia ei voida erilaisen polyfenolikoostumuksen vuoksi yleistää punavadelman vaikutuksiin (Joseph ym. 2014, Jeong ym. 2014).

5. POHDINTA

Yhteensä 22 tutkimuksesta kymmenessä marjat vähensivät merkitsevästi inflammaation merkkiaineiden pitoisuutta. Tutkimuksista vain yksi on havainnoiva, poikkileikkausasetelmassa toteutettu tutkimus ja loput tutkimuksista on toteutettu kokeellisesti. Kokeelliset tutkimukset tuottavat havainnoiviin tutkimuksiin verrattuna luotettavampaa näyttöä marjojen vaikutuksesta inflammaatioon. 20 kokeellisesta tutkimuksesta yhdeksän osoitti kokonaisten marjojen vaikuttavan inflammaation merkkiaineiden pitoisuuksiin. Lisäksi lakasta eristetyillä ekstrekteilla havaittiin inflammaatiota alentava vaikutus. Inflammaatioon liittyviä merkkiainetarkasteluita tutkimuksissa tehtiin yhteensä 96, joista 20:ssä havaittiin merkkiaineen pitoisuuden pieneneminen eli inflammaatiotason väheneminen. Näiden tulosten perusteella ei voida yleisesti sanoa marjojen vähentävän inflammaatiota. Toisaalta tutkimustulokset vaihtelevat selkeästi marjojen välillä. Kaikissa mustikalla toteutetuissa interventioissa todettiin inflammaation merkkiaineiden

alhaisempia pitoisuuksia mustikan käytön seurauksena (Karlsen ym. 2010, Kolehmainen ym. 2012, Lehtonen ym. 2011). Tässä tutkielmassa käsitellyistä marjoista mustikka vaikuttaa tutkimustulosten perusteella potentiaaliselta inflammaation vähentämisessä. Tyrnin vaikutuksia arvioineista kolmesta tutkimuksesta kaksi havaitsi yhteyden tyrnin käytön ja alempien inflammaation merkkiaineiden pitoisuuksien välillä (Eccleston ym. 2001, Larmo ym. 2008, Lehtonen ym. 2011). Tutkimus, joka ei havainnut muutosta inflammaation merkkiaineissa toteutettiin terveillä henkilöillä, joka voi hankaloittaa muutosten havaitsemista jo valmiiksi normaaliin merkkiaineiden pitoisuuksien johdosta.

Mansikan ja pensasmustikan vaikutuksia arvioivat tutkimukset ovat verrattain samankaltaisia. Mansikka vähensi inflammaatiota merkitsevästi kahdessa kuudesta kokeellisesta tutkimuksesta (Basu ym. 2009, Basu ym. 2010, Basu ym. 2014, Ellis ym. 2011, Moazzen ym. 2013, Zunino ym. 2012). Women's Health Studyn yhteydessä toteutetussa poikkileikkaustutkimuksessa kahden tai useamman viikoittaisen mansikka-annoksen kuluttajilla havaittiin 14% pienempi todennäköisyys kohonneeseen CRP:n (yli 3mg/l) pitoisuuteen (Sesso ym. 2007). Pensasmustikka alensi inflammaation merkkiaineiden pitoisuuksia vain yhdessä viidestä tutkimuksesta (Basu ym. 2010, Johnson ym. 2015, Nair ym. 2017, Riso ym. 2012, Stull ym. 2010). Mansikan ja pensasmustikan osalta nykyisen tutkimusnäytön perusteella ei voida osoittaa johdonmukaisia inflammaatiota vähentäviä vaikutuksia, vaikka niistä viitteitä onkin.

Mustaherukka vähensi inflammaatiota vain toisessa toteutetuista kahdesta tutkimuksesta, mutta tuloksia sekoittavana tekijänä toimii mustaherukan kanssa yhdessä käytetty appelsiinimehu (Dalgård ym. 2009, McGhie ym. 2007). Appelsiinimehulisän yhtäaikaisen käytön myötä ei voida päätellä, että mustaherukka vaikuttaisi inflammaation vähenemiseen. Vadelman vaikutuksista inflammaation merkkiaineisiin on tuotettu yksi tutkimus (Schell ym. 2019). Vaikka tutkimus antoi viitteitä vadelman potentiaalista inflammaation vähentäjänä, ei yhden tutkimuksen perusteella voida todeta varmasti vadelmalla olevan anti-inflammatorisia vaikutuksia. Lakan osalta tutkimusnäyttö on heikkoa. Kokonaisen marjan vaikutuksia inflammaatioon ei ole tutkittu, mutta lakasta eristetyllä flavonoidiekstraktilla on osoitettu potentiaalisia inflammaatiota alentavia vaikutuksia (Calder ym. 2011). Tutkimusnäyttöä vaaditaan kuitenkin lisää vaikutusten osoittamiseksi. Puolukan osalta sen anti-inflammatorisista vaikutuksista vaaditaan vielä ihmisillä tehtyä tutkimusta. Eläimillä tuotetut tutkimukset ovat antaneet viitteitä puolukan tulehdusta vähentävistä vaikutuksista, mutta niiden tuloksia ei voida yleistää koskemaan ihmisiä (Heyman-Lindén ym. 2016).

Tutkimusasetelma

Satunnaistetut kontrolloidut kaksoissokkoutetut kokeelliset tutkimukset tuottavat nykykäsitteiden mukaan luotettavinta tieteellistä tietoa (Misra 2012). Käsitellyt tutkimukset ovat yhtä havainnoivaa poikkileikkaustutkimusta lukuun ottamatta toteutettu prospektiivisesti kokeellisessa asetelmassa. Havainnoivaan tutkimukseen verrattuna kokeellisessa asetelmassa tuotettu tutkimus tuottaa luotettavampaa näyttöä kulloisestakin tutkimusaiheesta. Kokeellisen tutkimuksen vahvuus on, että se antaa mahdollisuuden kausaliiteetin toteamiselle. Tutkimuksissa esiintyy kuitenkin vaihtelevuutta asetelman, satunnaistamisen, kontrolloinnin ja sokkouttamisen asteen suhteen, mikä vaikeuttaa eri tutkimusten keskinäistä vertailua. Interventioiden kesto vaihtelee neljästä kahteentoista viikkoon (Basu ym. 2009, Basu ym. 2014, Karlsen ym. 2010, Kolehmainen ym. 2012, McGhie ym. 2007). Vertailuun on käytetty tutkimusryhmää vastaavaa ryhmää, joka pienentää harhan mahdollisuutta. Lisäksi tutkimukset on kontrolloitu tuotteilla, joilla ei todennäköisesti ole vaikutusta inflammaatioon, jolloin voidaan vakuuttavammin päätellä marjojen olevan vaikuttava tekijä. Taulukoissa on ilmoitettu ainoastaan tilastollisesti merkitsevät merkkiaineiden muutokset. Yleisesti tutkimusten luotettavuudessa ei ole havaittavissa suuria puutoksia. Tutkimustulokset ovat yleistettävissä pääasiassa inflammaatiosta kärsiviin ryhmiin, joissa inflammaation muutos on myös tervettä väestöä todennäköisemmin havaittavissa.

Tutkimuksen satunnaistaminen eli randomointi, kontrolloiminen ja sokkouttaminen ovat keinoja, joilla voidaan välttää harhan vaikutusta tutkimustulokseen (Tuominen ja Korhonen 2006). Harha tarkoittaa mitä tahansa systemaattista virhettä, joka aiheuttaa tutkimustulosten poikkeavuutta todellisuudesta. Kontrolloinnin avulla voidaan luotettavammin erotella intervention aiheuttamat muutokset tulosmuuttujissa muiden tekijöiden aiheuttamista muutoksista. Ainoastaan yksi tutkielmassa käsitellyistä kokeellisista tutkimuksista on kontrolloimaton (Basu ym. 2009). Tutkimukset ovat myös suurimmaksi osaksi satunnaistettuja (Dalgård ym. 2009, Kolehmainen ym. 2012, Lehtonen ym. 2011, Moazzen ym. 2013, Nair ym. 2017). Satunnaistamisen myötä tutkimusryhmistä muodostuu mahdollisimman saman kaltaiset alkumuuttujien suhteen. Tällöin havaitun eron voidaan luotettavammin sanoa johtuvan suoritettusta interventiosta kuin muista tekijöistä.

Sokkouttamisen tarkoituksena on minimoida potilaan ja tutkimusryhmän mahdollisten ennakkokäsitysten vaikutusta tulokseen. Luotettavimpia tuloksia saadaan niin sanotuista kaksoissokkoutetuista tutkimuksista, joissa sekä tutkittavat että tutkimusryhmä on sokkoutettu interventiioon liittyen. Marjojen vaikutusta tutkittaessa tutkittavan sokkouttamisella voi lisäksi olla vaikutusta komplianssiin, eli tutkittavan sitoutumiseen. Jos tutkittavan normaaliin ruokavalioon

kuuluvien marjojen käyttö kielletään kontrolliryhmässä tutkimuksen ajaksi, voi tutkittavan sitoutuminen tutkimukseen olla puutteellista. Sokkouttamisella voidaan poistaa tutkittavan tietoisuus siitä, kuluttaako hän tutkimuksen aikana marjoja sisältävää tutkimustuotetta vai kontrollituotetta. Marjoja tutkiessa sokkouttamisen mahdollisuus on riippuvainen käytetystä tutkimustuotteesta. Jotta sokkouttaminen onnistuu, tulee esimerkiksi ulkonäöltään tutkimustuotetta vastaavan kontrollituotteen luominen olla mahdollista. Tuoreita, kuivattuja tai pakastettuja kokonaisia marjoja käyttäessä tutkimuksen sokkouttaminen on mahdotonta (Basu ym. 2010, Kolehmainen ym. 2012, Lehtonen ym. 2011). Sokkoutetuissa tutkimuksissa on käytetty kuivattuja marjoista valmistettuja jauheita, mehua sekä pyrettä (Karlsen ym. 2010, Larmo ym. 2008, McGhie ym. 2007, Zunino ym. 2012). Lisäksi marjaekstrakteja tutkiessa sokkouttaminen on mahdollista (Joseph ym. 2014).

Suurin osa nyt tarkastelluista tutkimuksista on toteutettu rinnakkaisryhmäasetelmassa, jossa tutkittavat on jaettu samanaikaisesti interventio- ja kontrolliryhmiin ja eri henkilöt toimivat vertailuryhmänä (Basu ym. 2014, Johnson ym. 2015, Kolehmainen ym. 2012, McGhie ym. 2007). Osassa tutkimuksista taas on käytetty vaihtovuoroasetelmaa (Dalgård ym. 2009, Lehtonen ym. 2011, Riso ym. 2012), jossa tutkittava vastaanottaa useamman intervention toimien omana kontrollinaan (Tuominen ja Korhonen 2006). Interventiojaksot ovat vaihtovuoroasetelmassa usein lyhyempiä kuin rinnakkaisryhmäasetelmassa toteutetut interventiot johtuen tutkimuksen kokonaiskeston säätelystä. Liian lyhyellä interventiolla voi olla vaikutusta tulokseen. Toisaalta vaihtovuoroasetelman vahvuutena on, että jokainen tutkittava toimii omana vertailuhenkilönään erillisen vertailuryhmän sijaan. Tämä vähentää yksilöiden välisen vaihtelun vaikutusta tutkimustulokseen. Vaihtovuoroasetelmaa käyttäessä vaaditaan lisäksi pienempi aineisto saman voiman saavuttamiseksi. Vaihtovuoroisessa tutkimusasetelmassa riskinä on myös ns. jäännösvaikutus, joka tarkoittaa sitä, että ensimmäisenä annetun hoidon vaikutus säilyy vielä seuraavan interventiojakson aikana. Vaihtovuoroasetelmaa on käytetty neljässä tässä tutkielmassa käsitellyistä tutkimuksista (Dalgård ym. 2009, Lehtonen ym. 2011, Riso ym. 2012, Zunino ym. 2012). Mustikalla ja tyrnillä positiivisia vaikutuksia inflammaation merkkiaineisiin havainneen tutkimuksen analyysissä vaihtovuoroisuuden aiheuttama mahdollinen harha oli kuitenkin huomioitu (Lehtonen ym. 2011). Muut vaihtovuoroiset tutkimukset eivät osoittaneet marjoilla merkittävää vaikutusta inflammaatioon. Tutkittavan kannalta rinnakkaisryhmäasetelmassa toteutettu tutkimus on luultavasti miellyttävämpi. Usean interventio- ja wash-out jakson toteuttaminen vaihtovuoroisesti voi olla tutkittavalle raskaampi toteuttaa, joka voi vaikuttaa negatiivisesti myös komplianssiin.

Aineisto

Suuri osa tutkimuksista on toteutettu henkilöillä, joilla on inflammaation esiintymiseen liittyviä sairauksia tai piirteitä, kuten tyypin 2 diabetes, metabolinen oireyhtymä, insuliiniresistenssi, vyötärölihavuutta tai sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä (Basu ym. 2010, Kolehmainen ym. 2012, Lehtonen ym. 2011, Moazzen ym 2013, Nair ym. 2017). Tutkimusta on kuitenkin tehty myös terveillä henkilöillä (Eccleston ym. 2011, Larmo ym. 2008, McGhie ym. 2007). Terveillä henkilöillä toteutetuista tutkimuksista ainoastaan Larmo ym. (2008) tutkimus havaitsi tyrnin vähentävän inflammaatiota. Inflammaatio ei ole vähentynyt muissa terveillä henkilöillä toteutetuissa tutkimuksissa marjasta riippumatta. Terveillä henkilöillä tehdyissä tutkimuksissa inflammaation merkkiaineiden muutokset eivät välttämättä ole havaittavissa jo valmiiksi normaalien tai alhaisten pitoisuuksien vuoksi. Lasku inflammaatiota kuvaavissa merkkiaineissa on todennäköisesti helpompi havaita henkilöillä, joilla merkkiaineet ovat ennen interventiota koholla. Tutkimuksen yleistettävyyden kannalta voi olla haitallista, että tutkimusta tehdään tiettyjä piirteitä omaavissa ryhmissä. Toisaalta tutkimusnäytön kliinisen soveltamisen kannalta on luultavasti oleellisempaa tunnistaa inflammaatiota vähentäviä tekijöitä niissä ryhmissä, joissa sitä esiintyy.

Tutkittavien painoindeksin, iän tai terveydentilan vaihtelu ei näytä selittävän tutkimustulosten vaihtelua marjojen välillä. Esimerkiksi mansikalla ja pensasmustikalla toteutetuissa tutkimuksissa metabolista oireyhtymää sairastavilla inflammaatio ei ole intervention vaikutuksesta vähentynyt (Basu ym. 2010a, Basu ym. 2010b), kun taas saman tyyppisissä ryhmissä esimerkiksi metsämustikalla toteutetuissa tutkimuksissa inflammaatio on vähentynyt (Kolehmainen ym. 2012, Lehtonen ym. 2011). Tutkimustulokset eivät myöskään marjakohtaisesti näytä riippuvan näistä tekijöistä.

Marjat ja tutkimuksissa käytetyt tuotteet

Kokeellisissa tutkimuksissa marjojen käyttömäärä on ennalta määrätty. Tämä voidaan tutkimuksessa nähdä vahvuutena, sillä tutkittavan ei itse tarvitse arvioida kulutetun tuotteen määrää. Interventioissa käytetyt tutkimustuotteet vaihtelevat. Tutkimuksissa on käytetty suuressa osin marjasta valmistettuja jauheita, mutta myös tuoreita marjoja, pyreitä ja mehuja. Esimerkiksi McGhie ym. (2007) käytti mustaherukan vaikutuksia tutkiessaan mustaherukkamehua, joka oli osin valmistettu mehutiivisteestä ja johon oli lisätty sokeria. Mehun käytön yhteydessä ongelmana voi olla, että mehu ei sisällä marjaa kokonaisuudessaan. Mehua käyttäessä tuotteesta puuttuu esimerkiksi kuitu, joka on yksi marjan mahdollisista inflammaatioon vaikuttavista komponenteista. Mehun käyttö tutkimustuotteena voi peittää marjan todellisia vaikutuksia

(Törrönen 2006). Toisaalta Karlsen ym. (2010) havaitsi tutkimuksessaan myös metsämustik-kamehulla edullisia vaikutuksia inflammaation merkkiaineisiin.

Sokerin lisääminen voi lisäksi vaikuttaa peittäen marjan todellisia vaikutuksia. Sokerin käyttö voi vahvistaa insuliinivastetta tuotteen kulutuksen jälkeen, joka on haitallista matala-asteista tulehdusta ajatellen. Osassa tutkimuksista sokeri on lisätty valmiiksi tutkimustuotteeseen. Toisaalta Lehtonen ym. (2011) havaitsi tyrnin ja mustikan vaikutuksia tutkiessaan myös tutkittavien lisänteen omatoimisesti sokerin käyttöä intervention aikana. Tutkittavien sokerin käytön lisääntyminen voi olla seurausta marjan vahvasta mausta ja tuotteen kulutuksen helpottamisesta. Sokerin käytön lisääntyminen intervention yhteydessä vaikuttaa myös energiansaannin lisääntymiseen, joka voi osaltaan peittää intervention todellisia vaikutuksia. Toisaalta inflammaatio väheni Lehtosen ym. (2011) tutkimuksessa mustikan ja tyrnin vaikutuksesta sokerilisästä huolimatta. Voidaan siis olettaa, että sokerin lisääminen marjoihin ei kumoa niiden inflammaatiota vähentäviä vaikutuksia.

Marjoilla toteutettua tutkimusta vaikeuttaa lisäksi marjojen vitamiini- ja polyfenolipitoisuuksien erot riippuen niiden kasvupaikasta, valon määrästä, marjan kypsyydestä ja lajikkeesta. Polyfenolien ollessa potentiaalisia komponentteja inflammaation vähentämisessä, on mahdollista, että tutkimustulokset vaihtelevat saman lajin marjojen välillä riippuen polyfenolipitoisuudesta (Törrönen 2006, Larmo ym. 2007, Koch ym. 2015). Lisäksi marjojen käsittely ja säilytys tutkimusta varten voi vaikuttaa näiden bioaktiivisten yhdisteiden, kuten polyfenolien ja vitamiinien pitoisuuksiin. Esimerkiksi Larmo ym. (2008) havaitsi tutkimuksessaan käytetyn tyrnimarjan C- ja E-vitamiinipitoisuuksien olleen huomattavasti alhaisemmat verrattuna tyrnillä havaittuihin korkeimpiin pitoisuuksiin.

Metsämustikan potentiaalia inflammaation vähentäjänä tukee se, että vaikutuksia on havaittu kaikissa kolmessa erilaista tutkimustuotetta käyttäneessä tutkimuksessa (Karlsen ym. 2010, Kolehmainen ym. 2012, Lehtonen ym. 2011). Inflammaation merkkiaineissa havaittiin muutoksia niin mehun kuin jauheen ja pyreen sekä tuoreiden marjojen vaikutuksesta.

Pienen otoskoon myötä vaaditaan suuria annoksia tutkimustuotetta, tässä tapauksessa marjoja, merkitsevien tulosten saamiseksi. Suurien kulutusmäärien vuoksi tutkimuksissa on useimmiten käytetty kuivattuja marjatuotteita sekä mehuja, jolloin tutkittavan tuotteen määrä saadaan tutkittavalle miellyttävämmäksi käyttää. Tutkimustuotteiden määrät vastaavat jopa 400-500 grammaa tuoreita marjoja, jonka kuluttaminen päivän aikana ei välttämättä ole realistista. Suurta marjamäärää vastaava tutkimustuotteiden kulutus tutkimuksissa voi heikentää tulosten yleistettävyyttä. Marjojen käyttö ei normaalitilanteessa yllä vastaavalle tasolle ja on myös

epätodennäköistä, että väestössä tutkimustuotteita vastaavia jauheita kulutettaisiin suuressa määrin. Esimerkiksi suomalaisessa väestössä säännöllisesti marjoja kuluttavien päivittäisen marjojen käytön on arvioitu olevan noin 50-70g/päivässä (Törrönen 2017).

Esimerkiksi Kolehmainen ym. (2012) tutkimuksen heikkoutena on pieni otoskoko. Tutkimuksessa päivittäinen tutkimustuotteiden määrä vastasi 400 grammaa tuoretta mustikkaa. Suuremmalla otoskoolla myös yksittäisten inflammaation merkkereiden pitoisuuksien muutokset olisivat mahdollisesti olleet merkitseviä. Suuremmalla aineistolla toteutettu Lehtosen ym. 2011 tutkimus havaitsi myös lievemmin keskimääräistä korkeamman marjojen kulutuksen (100g/pv) vaikuttavan vähentäen inflammaation merkkiaineiden pitoisuuksia. Havaittu vaikutus koski tyrniä ja mustikkaa. Toisaalta suurenkaan marjamäärän käyttö tutkimuksessa ei poista mahdollisia havaittuja positiivisia vaikutuksia inflammaation merkkiaineissa. Korkeampi marjojen määrä ei mansikkaa ja pensasmustikkaa koskevissa tutkimuksissa näytä vaikuttaneen myöskään tutkimustulokseen. Korkeammalla marjojen määrällä ei kyseisissä tutkimuksissa ole havaittu sen enempää vaikutuksia kuin vähäisemmällä marjojen määrällä.

Marjojen vaikutusmekanismit

Tutkimustulokset viittaavat siihen, että eri marjoilla on erilainen kyky vaikuttaa inflammaatioon. Vaikutusten eroavaisuus voi olla seurausta marjojen erilaisesta koostumuksesta liittyen esimerkiksi kuituun, vitamiineihin ja kivennäisaineisiin sekä polyfenolipitoisuuteen ja -koostumukseen. Kuidulla, polyfenoleilla ja antioksidanttisilla vitamiineilla on kaikilla havaittu olevan anti-inflammatorista aktiivisuutta. Luultavasti marjojen vaikutukset välittyvät kaikkien niiden sisältämien terveydelle edullisten komponenttien yhteysvaikutuksesta, mutta komponenteilla on havaittu myös itsenäisiä vaikutuksia inflammaatioon.

Kuidun aineenvaihdunnasta paksusuolella seuraava LPS:n vähäisempi pääsy perifeeriseen verenkiertoon voi olla yksi marjojen vaikutusta selittävä tekijä. Ainoastaan Kolehmainen ym. (2012) tutki LPS pitoisuuden muutoksia intervention vaikutuksesta. Tutkimus havaitsi kuitenkin metsämustikan kulutuksen seurauksena LPS pitoisuuden vähenemistä tai sen nousun estymistä interventioryhmässä kontrolliryhmään verrattuna. Vaikutus ei ollut merkitsevä, mutta antaa viitteitä marjojen vaikutusmekanismeista tulevaisuuden tutkimusta ajatellen.

Marjojen sisältämien polyfenolien aikaansaamia vaikutuksia voidaan tutkia marjaekstrakteilla suoritetuissa tutkimuksissa, joissa marjasta on eristetty tutkimuksesta riippuen esimerkiksi useita polyfenoleja, antosyaaneja tai ellagitanniineja (Joseph ym. 2014). Marjoista eristetyillä polyfenolieksrakteilla on tutkimuksissa havaittu positiivisia vaikutuksia inflammaation merkkiaineisiin. Tämän perusteella voitaisiin olettaa, että polyfenolit itsessään, myös ilman marjan

muita anti-inflammatorisia komponentteja, vaikuttavat inflammaatiota vähentäen. Polyfenolien kokonaissaannin arvioiminen on kuitenkin tutkimuksissa hankalaa. Marjojen lisäksi polyfenoleja sisältävät muun muassa punaviini, täysjyvävilja, pähkinät ja muut kasvikset (Törönen 2006). Suomessa suurimpia polyfenolien lähteitä ovat kahvi ja tee. Tutkittavien polyfenolien kokonaissaanti on siis riippuvainen marjojen kulutuksen lisäksi muun ruokavalion koostumuksesta, joka voi vaikuttaa tulokseen sekoittavasti.

Tutkimustulosten perusteella metsämustikka vaikuttaa tehokkaimmalta inflammaation vähentämisessä. Metsämustikan vahvuus on muihin käsiteltyihin marjoihin verrattuna sen kokonaispolyfenoli- ja antosyaanipitoisuus. Polyfenolikoostumuksella ja -pitoisuudella on siis mahdollisesti vaikutusta marjan inflammaatiota vähentävään aktiivisuuteen. Toisaalta myös tyrnillä on havaittu potentiaalia inflammaation vähentämisessä huolimatta sen huomattavasti pienemmästä polyfenolipitoisuudesta, mikä tukee ajatusta siitä, että marjojen anti-inflammatoriset ominaisuudet ovat seurausta komponenttien yhteisvaikutuksesta. Toisaalta marjojen käyttö voi olla myös yhteydessä myös parempaan painonhallintaan ja muiltakin osin tietoisempaan ruokavalioon, jotka itsessään tukevat terveyttä.

Sekoittavat tekijät ja luotettavuus

Sekoittavien tekijöiden, kuten iän, sukupuolen, painon ja terveydentilan huomioiminen tutkimusten ohessa on oleellista, sillä ne voivat vaikuttaa inflammaatiota kuvaavien merkkiaineiden pitoisuuksiin. Tutkimuksissa esiintyy lisäksi useita muitakin sekoittavia tekijöitä, kuten tutkittavien fyysinen aktiivisuus, lääkkeiden käyttö, muu ruokavalio, sairaudet. Kaikkien sekoittavien tekijöiden huomioiminen on käytännössä mahdotonta. Sekoittavien tekijöiden kontrollointi vaihtelee tutkimusten välillä. Edistyneimmät analyysit, joissa mahdollisimman usea sekoittava tekijä on otettu huomioon tuottavat usein luotettavinta tietoa. Sekoittavien tekijöiden huomioinnin vaihtelu vaikeuttaa myös tutkimustulosten vertailua. Sekoittavien tekijöiden vaikutus tutkimustulokseen vähenee otoskoon kasvaessa. Pienellä otoskolla toteutetuissa tutkimuksissa sekoittavan tekijän vaikutus tutkimustulokseen voi olla suurempi.

Painon muutosten huomiointi on inflammaatiota tutkiessa oleellista. Inflammaation on todettu vähenevän painonpudotuksen yhteydessä ylipainoisilla, ja marjojen vaikutuksen erottamiseksi muutokset painossa tulisi huomioida tutkimuksen analyysissä (Calder ym. 2011). Tutkittavien paino ei muuttunut 14 kokeellisessa tutkimuksessa. Lehtonen ym. 2011 tutkimuksessa metsämustikalla toteutetun intervention jälkeen tutkittavien paino ja vyötärön ympäryys oli laskenut. Samassa tutkimuksessa tyrnillä toteutettu interventio johti pienempään vyötärön ympärykseen huolimatta lisääntyneestä energiansaannista. Painon ja vyötärön ympäryksen muutos ei

kuitenkaan selitä mustikan tai tyrnin vaikutuksia inflammaatioon. Inflammaatio on vähentynyt muissakin kyseisillä marjoilla toteutetuissa tutkimuksissa. Painon muutoksia pyrittiin tutkimuksissa kontrolloimaan esimerkiksi viikoittaisilla tai päivittäisillä mittauksilla sekä tutkittavien ohjeistuksella. Useammassa tutkimuksessa tutkittavat ohjeistettiin korvaamaan tutkimustuotteella jotain muuta ruokavalioon kuuluvaa painonnousun välttämiseksi. Kolmessa tutkimuksessa painon muutoksia ei huomioitu osana interventiota (Eccleston ym. 2001, Larmo ym. 2008, McGhie ym. 2007).

Myös muu ruokavalio voi toimia sekoittavana tekijänä ravitsemukseen liittyvässä tutkimuksessa. Esimerkiksi tutkittavan aikaisempi marjojen kulutus voi vaikuttaa tutkimuksen tulokseen marjojen vaikutuksia peittäen. Ennen tutkimusta säännöllisesti marjoja kuluttavalla henkilöllä marjojen vaikutus inflammaatioon ei välttämättä ilmene yhtä selvästi kuin henkilöllä, jonka marjojen kulutus lisääntyy merkittävästi interventiojakson aikana. Kokeellisiin tutkimuksiin rekrytoidaan usein vapaaehtoisia tutkittavia. Ongelmana voi olla, että vapaaehtoisina kokeelliseen tutkimukseen osallistuvat ovat usein jo ennen tutkimusta tietoisia terveydestään ja on todennäköisempää, että marjat kuuluvat heidän tavanomaiseen ruokavalioonsa. Marjojen aikaisemman kulutuksen aiheuttamaa sekoittavuutta voidaan poistaa esimerkiksi Kolehmainen ym. (2012) ja Moazenin ym. (2013) tutkimuksessaan käyttämällä run-in jaksolla ennen interventiota, jonka aikana marjojen kulutus on rajoitettua. Tutkittavien ruokavaliota kartoitetaan tutkimusten ohessa useimmiten käyttäen ruokapäiväkirjaa. Ruokapäiväkirjaa pidetään yleisesti hyvänä menetelmänä luotettavan tiedon saamiseksi (Ortega ym. 2015). Toisaalta ruokapäiväkirjan riskinä on terveellisten ruokailutottumusten yliparantointi ja epäterveellisten tottumusten aliraportointi. Zuninon ym. (2012) tutkimuksessa ruokavalion vaikutusta kontrolloitiin tarjoamalla tutkittaville valmiita annoksia päivittäin. Yhdessä tutkimuksessa menetelmänä käytettiin ruuankäyttökyselyä (*FFQ, food frequency questionnaire*) (Dalgard ym. 2009).

Merkkiaineet

Tutkimustulosten luotettavuuteen voi lisäksi vaikuttaa käytettyjen merkkiaineiden validoimattomuus ja puuttuvat yleiset raja-arvot merkkiaineiden pitoisuuksille. Valittujen merkkiaineiden kyky osoittaa matala-asteisen tulehduksen esiintyminen tai väheneminen voi olla puutteellista. On arvioitu, että useamman merkkiaineen yhdistelmä kuvaa inflammaation vähenemistä paremmin kuin muutokset yksittäisissä merkkiaineissa (Calder ym. 2013). Useasta merkkiaineesta koostettua inflammaatiopisteytystä käytettiin Kolehmainen ym. (2012) mustikalla toteutetussa interventiotutkimuksessa. Inflammaatiopisteytyksen avulla inflammaatio väheni merkittävästi interventioyhmässä kontrolliryhmään verrattuna, vaikka yksittäiset inflammaation merkkiaineet eivät muuttuneet merkittävästi ryhmien välillä.

Käytettyjen merkkiaineiden erot vaikeuttavat tutkimustulosten vertailua niin eri marjojen välillä kuin yksittäisten marjojen kohdalla. Esimerkiksi Larmo ym. (2008) tutki tyrnin vaikutusta ainoastaan CRP:n pitoisuuksiin, kun taas Eccleston ym. (2001) käytti merkkiaineena verisuonten toimintaa kuvaavia LDL oksidaatiota ja VCAM-1 molekyyliä. Osassa tutkimuksista ei ole tutkittu suoranaisia inflammaatiota kuvaavia markkereita, vaan tutkimukset ovat keskittyneet havainnoimaan verisuonten endoteelin toimintaa kuvaavien merkkiaineiden, kuten sICAM-1 tai sVCAM-1, arvoja. Adheesiomolekyylien käyttö voi kuitenkin kuvata myös inflammaatiota, sillä niiden ilmentymisen lisääntyminen voi olla yhteydessä lisääntyneeseen inflammaatioon.

6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Käsitellyn tutkimusnäytön perusteella ei voida johdonmukaisesti todeta marjojen vaikuttavan inflammaatiota vähentävästi. Marjojen inflammaatiota vähentävästä vaikutuksesta on kuitenkin tutkimuksissa saatu viitteitä, mutta suuremmissa osassa tutkimuksista yhteyttä marjojen lisääntyneen kulutuksen ja inflammaation vähenemisen välillä ei ole havaittu. Käsitelty tutkimusnäyttö viittaa siihen, että marjojen välillä on eroja viitaten niiden potentiaaliin inflammaation vähentämisessä. Vaikuttavimmat tulokset marjojen hyödyistä inflammaation vähentämisessä on saatu metsämustikalla toteutetuissa tutkimuksissa, joissa kaikissa mustikan käyttö on vähentänyt inflammaatiota. Myös tyrnillä vaikuttaa olevan muita käsiteltyjä marjoja enemmän vaikutuksia inflammaatioon käsitellyn tutkimusnäytön perusteella. Pääasiassa marjojen inflammaatiota vähentävät vaikutukset ovat yleistettävissä matala-asteisesta tulehduksesta kärsivään populaatioon.

Laadukasta tutkimusta marjojen hyödyistä vaaditaan kuitenkin vielä lisää. Lisäksi matala-asteisen tulehduksen määrittämiseksi yleisten raja-arvojen ja kriteerien luominen sekä mittausmenetelmien kehittäminen on tulevaisuuden tutkimuksen ja käytännön soveltamisen kannalta oleellista. Yleisten kriteerien luomisella voidaan parantaa tutkimustulosten vertailtavuutta ja näin tukea tutkimuksista tehtyjä johtopäätöksiä.

LÄHTEET

Ackermann MR. Chapter 3 - Inflammation and Healing¹. Mosby. 2017.

Arktiset Aromit ry. Lakka. a. Saatavilla: <https://www.arktisetaromit.fi/fi/marjat/luonnonmarjat/lakka/> (luettu 18.5. 2019).

Arktiset Aromit ry. Mustikka. b. Saatavilla: <https://www.arktisetaromit.fi/fi/marjat/luonnonmarjat/mustikka/> (luettu 14.5. 2019).

Arktiset Aromit ry. Puolukka. c. Saatavilla: <https://www.arktisetaromit.fi/fi/marjat/luonnonmarjat/puolukka/> (luettu 17.5. 2019).

Arktiset Aromit ry. Tyrni. d. Saatavilla: <https://www.arktisetaromit.fi/fi/marjat/luonnonmarjat/tyrni/> (luettu 17.5. 2019).

Arktiset Aromit ry. Vadelma. e. <https://www.arktisetaromit.fi/fi/marjat/luonnonmarjat/vadelma/> (luettu 18.5. 2019).

Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF- κ B, Inflammation, and Metabolic Disease. Cell Metabolism 2011;13:11-22.

Basu A, Wilkinson M, Penugonda K, Simmons B, Betts NM, Lyons TJ. Freeze-dried strawberry powder improves lipid profile and lipid peroxidation in women with metabolic syndrome: baseline and post intervention effects. Nutrition journal 2009;8:43.

Basu A, Du M, Leyva MJ, Sanchez K, Betts NM, Wu M, Aston CE, Lyons TJ. Blueberries decrease cardiovascular risk factors in obese men and women with metabolic syndrome. J Nutr 2010a;140:1582-1587.

Basu A, Fu DX, Wilkinson M, Simmons B, Wu M, Betts NM, Du M, Lyons TJ. Strawberries decrease atherosclerotic markers in subjects with metabolic syndrome. Nutrition research (New York, N.Y.) 2010b;30:462-469.

Basu A, Betts NM, Nguyen A, Newman ED, Fu D, Lyons TJ. Freeze-Dried Strawberries Lower Serum Cholesterol and Lipid Peroxidation in Adults with Abdominal Adiposity and Elevated Serum Lipids. The Journal of nutrition 2014;144:830-837.

Calder PC, Ahluwalia N, Albers R ym. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. Br J Nutr 2013;109 Suppl 1:S1-34.

Calder PC, Albers R, Antoine JM ym. Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr* 2009;101 Suppl 1:S1-45.

Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F ym. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr* 2011;106:S-S78.

Carpen, O., Lohi, J. (2012). Liukoiset tekijät akuutissa tulehduksessa. teoksessa M. Mäkinen, O. Carpen, V. M. Kosma, V. P. Lehto, T. Paavonen, F. Stenbäck (toimittajat), *Patologia* (1. p. toim., Sivut 205-209). Helsinki: Duodecim.

Catrysse L ja van Loo G :Inflammation and the Metabolic Syndrome: The Tissue-Specific Functions of NF- κ B. *Trends Cell Biol.* 2017 27;6:417-429

Chin K, Pang K, Soelaiman I. Tocotrienol and Its Role in Chronic Diseases. Kirjassa: Gupta SC, Prasad S, Aggarwal BB, toim. *Anti-inflammatory Nutraceuticals and Chronic Diseases*. Cham: Springer International Publishing 2016, s. 97-130.

Dalgard C, Nielsen F, Morrow JD, Enghusen-Poulsen H, Jonung T, Horder M, de Maat MP. Supplementation with orange and blackcurrant juice, but not vitamin E, improves inflammatory markers in patients with peripheral arterial disease. *Br J Nutr* 2009;101:263-269.

Eccleston C, Baoru Y, Tahvonen R, Kallio H, Rimbach GH, Minihane AM. Effects of an antioxidant-rich juice (sea buckthorn) on risk factors for coronary heart disease in humans. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2002;13:346-354.

Ellis CL, Edirisinghe I, Kappagoda T, Burton-Freeman B. Attenuation of meal-induced inflammatory and thrombotic responses in overweight men and women after 6-week daily strawberry (*Fragaria*) intake. A randomized placebo-controlled trial. *J Atheroscler Thromb* 2011;18:318-327.

Ellulu MS. Obesity, cardiovascular disease, and role of vitamin C on inflammation: a review of facts and underlying mechanisms. *Inflammopharmacology* 2017;25:313-328.

Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of medical science:AMS* 2017;13:851-863.

Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105:141-150.

Haybar H, Shokuhian M, Bagheri M, Davari N, Saki N. Involvement of circulating inflammatory factors in prognosis and risk of cardiovascular disease. *J Mol Cell Cardiol* 2019;132:110-119.

Hellström JK, Törrönen AR, Mattila PH. Proanthocyanidins in Common Food Products of Plant Origin. *J Agric Food Chem* 2009;57:7899-7906.

Heyman-Lindén L, Kotowska D, Sand E ym. Lingonberries alter the gut microbiota and prevent low-grade inflammation in high-fat diet fed mice. *Fnr* 2016;60.

Jeong HS, Hong SJ, Lee TB, Kwon JW, Jeong JT, Joo HJ, Park JH, Ahn CM, Yu CW, Lim DS. Effects of black raspberry on lipid profiles and vascular endothelial function in patients with metabolic syndrome. *Phytother Res* 2014;28:1492-1498.

Johnson SA, Feresin RG, Navaei N ym. Effects of daily blueberry consumption on circulating biomarkers of oxidative stress, inflammation, and antioxidant defense in postmenopausal women with pre- and stage 1-hypertension: a randomized controlled trial. *Food Funct* 2017;8:372-380.

Johnson SA, Figueroa A, Navaei N ym. Daily blueberry consumption improves blood pressure and arterial stiffness in postmenopausal women with pre- and stage 1-hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:369-377.

Joseph SV, Edirisinghe I, Burton-Freeman BM. Berries: Anti-inflammatory effects in humans. *J Agric Food Chem* 2014;62:3886-3903.

Karlsen A, Paur I, Bohn SK ym. Bilberry juice modulates plasma concentration of NF-kappaB related inflammatory markers in subjects at increased risk of CVD. *Eur J Nutr* 2010;49:345-355.

Koch W. Dietary Polyphenols—Important Non-Nutrients in the Prevention of Chronic Non-communicable Diseases. A Systematic Review. *Nutrients* 2019;11:5.

Koch W, Baj T, Kukula-Koch W, Marzec Z. Dietary intake of specific phenolic compounds and their effect on the antioxidant activity of daily food rations. *Open Chemistry* 2015;13:869-876.

Kolehmainen M, Mykkanen O, Kirjavainen PV ym. Bilberries reduce low-grade inflammation in individuals with features of metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res* 2012;56:1501-1510.

Koponen JM, Happonen AM, Mattila PH, Törrönen AR. Contents of Anthocyanins and Ellagitannins in Selected Foods Consumed in Finland. *J Agric Food Chem* 2007;55:1612-1619.

Kotimaiset Kasvikset ry. Erikoismarjat. a. Saatavilla: <https://www.kasvikset.fi/kasvitieto/syotavat-kasvit/marjat/erikoimarjat> (luettu 18.5. 2019).

Kotimaiset Kasvikset ry. Mansikka (*Fragaria x ananassa*). b. Saatavilla: <https://www.kasvikset.fi/kasvitieto/kasvit-a-o/m/mansikka> (luettu 18.5. 2019).

Kotimaiset Kasvikset ry. Vadelma (*Rubus idaeus*). c. Saatavilla: <https://www.kasvikset.fi/kasvitieto/syotavat-kasvit/marjat/vadelma> (luettu 18.5. 2019).

Larmo P, Alin J, Salminen E, Kallio H, Tahvonen R. Effects of sea buckthorn berries on infections and inflammation: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2007;62:1123.

Lehtonen HM, Suomela JP, Tahvonen R, Yang B, Venojärvi M, Viikari J, Kallio H. Different berries and berry fractions have various but slightly positive effects on the associated variables of metabolic diseases on overweight and obese women. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:394-401.

Lehtonen H, Suomela J, Tahvonen R, Vaarno J, Venojärvi M, Viikari J, Kallio H. Berry meals and risk factors associated with metabolic syndrome. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Jun;64(6):614-21.

Luan Y, Yao Y. The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Immunology* 2018 Jun 7;9:1302.

Luonnonvarakeskus. Puutarhatilastot 2018. 2019. Saatavilla <https://stat.luke.fi/puutarhatilastot> (luettu 17.5.2019).

Luonnonvarakeskus. Viljellyt marjat. Saatavilla: <https://www.luke.fi/tietoa-luonnonvaroista/puutarha/viljellyt-marjat/> (luettu 16.5. 2019).

LuontoPortti. Mustaherukka. Saatavilla: <http://www.luontoportti.com/suomi/fi/puut/mustaherukka> (luettu 20.5. 2019).

Makki K ym. 2018. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018 Jun 13;23(6):705-715

McGhie TK, Walton MC, Barnett LE, Vather R, Martin H, Au J, Alspach PA, Booth CL, Kruger MC. Boysenberry and blackcurrant drinks increased the plasma antioxidant capacity in an elderly population but had little effect on other markers of oxidative stress. *J Sci Food Agric* 2007;87:2519-2527.

Meri S, Julkunen I. Akuutin vaiheen proteiinit. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M, toim. *Immunologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2011.

Minihane AM, Vinoy S, Russell WR ym. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *British Journal of Nutrition* 2015;114:999-1012.

Misra S. Randomized double blind placebo control studies, the “Gold Standard” in intervention based studies. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2012;33:131-134.

Moazzen S, Amani R, Homayouni A, Shahbazian H, Ahmadi K, Taha Jalali M. Effects of Freeze-Dried Strawberry Supplementation on Metabolic Biomarkers of Atherosclerosis in Subjects with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(3):256-64.

Nair AR, Mariappan N, Stull AJ, Francis J. Blueberry supplementation attenuates oxidative stress within monocytes and modulates immune cell levels in adults with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Food Funct* 2017;8:4118-4128.

North CJ, Venter CS, Jerling JC. The effects of dietary fibre on C-reactive protein, an inflammation marker predicting cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:921-933.

Ortega RM, Pérez-Rodrigo C, López-Sobaler AM. Dietary assessment methods: dietary records. *Nutr Hosp* 2015;31 Suppl 3:38-45.

Pakkasmarja. 2019. Pensasmustikka. Saatavilla: <https://www.pakkasmarja.fi/tuotteet/kotimaiset-pakastemarjat/puutarhamarjat/pensasmustikka-200g/>. (luettu 18.5.2019)

Pounis G, Bonaccio M, Di Castelnuovo A ym. Polyphenol intake is associated with low-grade inflammation, using a novel data analysis from the Moli-sani study. *Thromb Haemost* 2016;115:344-352.

Raiten DJ, Ashour FAS, Ross AC, Meydani SN, Dawson HD, Stephensen CB, Brabin BJ, Suchdev PS, Ommen Bv, Group tIC. Inflammation and Nutritional Science for Programs/Policies and Interpretation of Research Evidence (INSPIRE). *The Journal of Nutrition* 2015;145:1039S.

Riso P, Klimis-Zacas D, Del Bo' C ym. Effect of a wild blueberry (*Vaccinium angustifolium*) drink intervention on markers of oxidative stress, inflammation and endothelial function in humans with cardiovascular risk factors. *Eur J Nutr* 2013;52:949-961.

Roininen, K. & Mokka, M. 2008. Selvitys marjojen ja marjasivuvirtojen hyödyntämispotentiaalista Suomessa. Sitra, Helsinki.

Ruokavirasto. Marsi 2018: Luonnonmarjojen ja –sienten kauppantulomäärät vuonna 2018. 2019. Saatavilla pdf-muodossa: <https://www.ruokavirasto.fi/globalassets/viljelijat/tuet-ja-rahoitus/marsi-2018-raportti.pdf> (luettu 17.5.2019)

Schell J ym. Raspberries Improve Postprandial Glucose and Acute and Chronic Inflammation in Adults with Type 2 Diabetes. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(2):165-174

Sesso HD, Gaziano JM, Jenkins DJ, Buring JE. Strawberry intake, lipids, C-reactive protein, and the risk of cardiovascular disease in women. *J Am Coll Nutr* 2007;26:303-310.

Siriwardhana N ym. Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds. *J Nutr Biochem*. 2013 Apr;24(4):613-23

Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in immunology* 2018;9:754.

Stull AJ, Cash KC, Johnson WD, Champagne CM, Cefalu WT. Bioactives in Blueberries Improve Insulin Sensitivity in Obese, Insulin-Resistant Men and Women. *The Journal of Nutrition* 2010;140:1764.

Suomen Lajitietokeskus. kangasmustikka – *Vaccinium myrtillus*. a. Saatavilla: <https://laji.fi/taxon/MX.38622> (luettu 14.5. 2019).

Suomen Lajitietokeskus. mustaherukka - Ribes nigrum. b. Saatavilla: <https://laji.fi/taxon/MX.38768> (luettu 20.5. 2019).

Suomen Lajitietokeskus. punavadelma - Rubus idaeus. c. Saatavilla: <https://laji.fi/taxon/MX.38804/> (luettu 18.5. 2019).

Suomen Lajitietokeskus. puutarhamansikka - Fragaria ananassa. d. Saatavilla: <https://laji.fi/taxon/MX.38873> (luettu 18.5. 2019).

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Kansanterveyden edistäminen -yksikkö. Fineli. Elintarvikkeiden koostumustietokanta. Versio 20. Helsinki 2019. www.fineli.fi (luettu 18.5.2019)

Tuominen J, Korhonen P. Tutkimuksen suunnittelu ratkaisee, mitä tuloksista voidaan päätellä? Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim 2006;122:967-76.

Törrönen R. Tutkimustietoa mansikan, vadelman, mustaherukan, mustikan ja puolukan terveysvaikutuksista. 2017.

Törrönen, R. Tutkimustietoa marjojen terveellisyydestä ja terveysvaikutuksista. 2006.

United States Department of Agriculture (USDA). USDA Food Composition Databases. 2018. Saatavilla: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/search/list> (luettu 18.5.2019)

Uusitupa M, Schwab U. Ruokavalio ja lievä tulehdus. Duodecim 2014;130:1575-1577.

Uusitupa M, Schwab U. Diet, Inflammation and Prediabetes—Impact of Quality of Diet. Canadian Journal of Diabetes 2013;37:327-331.

Vaara M, Saastamoinen O, Turtiainen M. Changes in wild berry picking in Finland between 1997 and 2011. Scand J For Res 2013;28:586-595.

Valtion Ravitsemusneuvottelukunta 2014, *Suomalaiset ravitsemussuosituks* 2014, Valtion ravitsemusneuvottelukunta, Helsinki.

Wong SK, Chin K, Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S. Vitamin E As a Potential Interventional Treatment for Metabolic Syndrome: Evidence from Animal and Human Studies. Frontiers in Pharmacology 2017;8.

Zunino SJ, Parelman MA, Freytag TL, Stephensen CB, Kelley DS, Mackey BE, Woodhouse LR, Bonnel EL. Effects of dietary strawberry powder on blood lipids and inflammatory markers in obese human subjects. British Journal of Nutrition 2012;108:1-10.