

OMEGA-3- JA OMEGA-6-SARJAN RASVAHAPPOJEN SEKÄ
NIIDEN SUHTEEN YHTEYS SYDÄN- JA VERISUONITAUTIEN
RISKITEKIJÖIHIN

Pulkkinen Anne
Kandidaatin tutkielma
Ravitsemustiede
Lääketieteen laitos
Terveystieteiden tiedekunta
Itä-Suomen yliopisto
Elokuu 2019

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta

Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

Ravitsemustiede

PULKKINEN ANNE K: Omega-3- ja Omega-6-sarjan rasvahappojen sekä niiden suhteen yhteys sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin

Kandidaatin tutkielma, 45 sivua

Ohjaaja(t): Dosentti Maria Lankinen

Elokuu 2019

Avainsanat: omega-3-PUFA, omega-6-PUFA, omega-3-omega-6-PUFA-suhde, sydän- ja verisuonitaudit

OMEGA-3- JA OMEGA-6-SARJAN RASVAHAPPOJEN SEKÄ NIIDEN SUHTEEN YHTEYS SYDÄN- JA VERISUONITAUTIEN RISKITEKIJÖIHIN

Eniten kuolemia aiheuttava yksittäinen tautiryhmä niin Suomessa kuin muuallakin maailmassa on sydän- ja verisuonitaudit. Niiden syntyyn vaikuttavat useat eri riskitekijät, joista keskeisimpiä ovat elintavoista johtuvat korkea kokonais- sekä LDL-kolesterolipitoisuus, tupakointi ja lihavuus. Tämän lisäksi ruoan rasvapitoisuus ja etenkin rasvan laatu vaikuttaa sydän- ja verisuonitautien kehittymiseen. Pitkällä aikavälillä myös inflammaatiolla on todettu olevan yhteys sydän- ja verisuonitauteihin ja niiden riskitekijöihin. Välttämättömien omega-3- ja omega-6-sarjan rasvahappoihin kuuluvien linoli- ja alfa-linoleenihapon vaikutuksista sydän- ja verisuonitautien kehittymiseen keskustellaan paljon. Vallassa olevan käsityksen mukaan omega-3-sarjaan kuuluvat monitydyttymättömät rasvahapot olisivat sydän- ja verisuonitautia ehkäiseviä, sillä omega-3-sarjaan kuuluvasta eikosapentaenihaposta muodostuvat eikosanoidit ovat anti-inflammatorisia. Sen sijaan omega-6-sarjan monitydyttymättömien rasvahappojen on ajateltu lisäävän tulehdusta ja näin ollen myös sydän- ja verisuonitautien riskiä, sillä omega-6-sarjaan kuuluvasta arakidonihaposta muodostuvia eikosanoideja pidetään inflammaatioreaktioita edistävinä. Omega-6-sarjan rasvahappojen mahdollisen tulehduksellisen vasteen vuoksi esiin on noussut keskustelu omega-3- ja omega-6-sarjan rasvahappojen suhteesta ja sen merkityksestä sydän- ja verisuonitautien kehittymisessä. Normaalia länsimaista ruokavaliota noudattavalla henkilöllä veren rasvahappokoostumus on huomattavista enemmän omega-6-sarjan rasvahappojen puolella. Tämän vuoksi suuren omega-3-omega-6-rasvahappojen suhteen on spekuloitu altistavan sydän- ja verisuonitauksille sekä muille kroonisille sairauksille.

Tämä tutkielma on toteutettu kirjallisuuskatsauksena, johon sisältyi yhteensä 19 eri tutkimusta, jotka käsitelivät omega-3- ja omega-6-sarjan rasvahappojen sekä niiden suhteen yhteyttä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin. Tutkimukset olivat pääasiassa prospektiivisiä kohorttitutkimuksia, lumekontrolloituja tutkimuksia tai vaihtovuoroisesti kontrolloituja tutkimuksia. Mukana oli myös yksi globaalisti tarkasteltu meta-analyysi ja muutama poikkileikkaustutkimus.

Tähän kirjallisuuskatsaukseen kuuluvien tutkimuksien perusteella voidaan vetää johtopäätös, että omega-3-sarjan monitydyttymättömät rasvahapot voivat edistävää sydänterveyttä ja näin ollen alentaa riskiä sairastua sydän- ja verisuonitauteihin. Omega-6-sarjan rasvahapoilla ei havaittu olevan sydän- ja verisuonitautia lisäävää vaikutusta, vaan päinvastoin ne voivat mahdollisesti toimia suojaavana tekijänä. Omega-3-omega-6-sarjan rasvahappojen suhde ei tämän tutkimustiedon valossa näyttäisi olevan yhteydessä sydän- ja verisuonitauteihin. Matalampia suhteita yhdistettiin matalampiin tulehduksellisten merkkiaineiden tasoihin. Kuitenkin erityisesti omega-3-omega-6-rasvahappojen suhdetta selvittäviä tutkimuksia tarvittaisiin lisää.

SISÄLTÖ

1. JOHDANTO	4
2. OMEGA-3- JA OMEGA-6-SARJAN RASVAHAPOT	5
2.1 Aineenvaihdunta ja imeytyminen	8
2.2 Tehtävät elimistössä ja puutosoireet	10
2.3 Saantisuositukset ja lähteet ruokavaliossa	11
2.4 Omega-3- ja Omega-6-sarjan rasvahappojen suhde	13
3. OMEGA-3- JA OMEGA-6-RASVAHAPPOJEN YHTEYDET SYDÄN- JA VERISUONITAUTEIHIN JA NIIDEN RISKITEKIJÖIHIN.....	14
3.1 Omega-3-rasvahapot.....	14
3.2 Omega-6-rasvahapot.....	23
3.3 Omega-3- ja omega-6-rasvahappojen suhde.....	30
4. POHDINTA	36
4.1 Omega-3-rasvahapot.....	36
4.2 Omega-6-rasvahapot.....	38
4.3 Omega-3- ja omega-6-rasvahappojen suhde.....	39
5. JOHTOPÄÄTÖKSET.....	42
LÄHTEET.....	43

1. JOHDANTO

Sydän- ja verisuonitaudit ovat yksi merkittävin kansanterveyttä heikentävä tautiryhmä ja yksi merkittävimmistä kuolinsyistä Suomessa (Aro ym. 2015). Sydän- ja verisuonitaudit johtuvat ateroskleroosista, eli valtimonkovettumataudista, jonka myötä verta kuljettavat valtimot ahtautuvat ja veren virtaus suonissa heikkenee (Aro ym. 2015, Mustajoki 2019). Yleisimpiä sydän- ja verisuonitauteja ovat sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimotauti ja aivoverenkierohäiriöt (THL 2019). Vaikka 70-luvulta lähtien sydän- ja verisuonitaukeista johtuva kuolleisuus on vähentynyt huomattavasti, yhä 34% kuolemista Suomessa johtuu sydän- ja verisuonitaukeista (THL 2014b, Uutispalvelu Duodecim 2017).

Sydän- ja verisuonitautien syntyyn vaikuttavat monet riskitekijät, joista yksi merkittävimmistä on seerumin suuri kokonaiskolesteroli- sekä LDL-kolesterolipitoisuus (THL 2016). Muita riskitekijöitä ovat esimerkiksi lihavuus, ruokavalion runsas rasvapitoisuus ja rasvan laatu sekä diabetes. Tietämys elintapojen merkityksestä sydän- ja verisuonitautien hoidossa ja ehkäisyssä on lisääntynyt (THL 2014a). Ravinnolla on tunnistettu olevan tärkeä merkitys useiden sydän- ja verisuonitautien synnyssä, ja nykyään perinteisen lääkehoidon rinnalla sydän- ja verisuonitautien hoidossa pyritäänkin vaikuttamaan myös henkilön elintapoihin, kuten kiinnittämällä huomiota ruokavalion terveellisyyteen ja liikuntatottumuksiin (THL 2014a, Aro ym. 2015).

Ruokavalion rasvan laadulla ja määrällä tiedetään tutkimustiedon perusteella olevan vaikutusta sydän- ja verisuonitautien kehittymiseen (THL 2014a). Niin sanotun runsaan kovan, eli tyydyttyneen, rasvan saannin tiedetään lisäävän sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä, kuten haitallista LDL-kolesterolia (Aro 2018). Sen sijaan pehmeiden rasvojen, monitydyttymättömien omega-3-sarjan alfa-linoleenihapon ja omega-6-sarjan linolihapon tiedetään alentavan kolesterolia ja sydäntautiriskiä. Kuitenkin omega-6-sarjan arakidonihapon on epäilty lisäävän sydän- ja verisuonitautiriskiä, koska siitä muodostuvia eikosanoideja on pidetty inflammaatioreaktiota edistävinä. Omega-3- sarjan EPA-rasvahapoista muodostuvia rasvahappojohdannaisia on sen sijaan pidetty anti-inflammatorisina (Aro ym. 2015). On myös pohdittu, onko omega-3-omega-6-rasvahappojen välisellä suhteella vaikutusta sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on kartoittaa omega-3- ja omega-6-monitydyttymättömien rasvahappojen ja niiden suhteen yhteyksiä sydän- ja verisuonitautien

riskitekijöihin nykyaikaisen tutkimustiedon valossa. Alkuperäisiä tutkimusartikkeleita etsin pääasiassa PubMed ja PMC tietokannoista. Omega-3- ja omega-6-sarjan rasvahapoista ja niiden suhteesta hain tutkimuksia hakusanoilla n-3-PUFA, n-6-PUFA, omega-3, omega-6, essential fatty acid (EFSA), EPA, DHA, AA, alfa-linolenic acids, linoleic acid, fish oil, ratio ja levels. Yhdessä näiden hakusanojen kanssa hain lisäksi tietoa sydän- ja verisuonitaudeista muun muassa hakusanoilla CVD, CHD, inflammation, CRP ja heart failure.

2. OMEGA-3- JA OMEGA-6-SARJAN RASVAHAPOT

Lipidit muodostavat rasvamaisista aineista koostuvan epäyhtenäisen ryhmän, jonka yhtenä yhdistävänä piirteenä on niiden heikko liukenevuus veteen (Sand ym. 2013). Tämä johtuu siitä, että lipidit sisältävät pääasiassa hiili- ja vetyatomeja, joten niiden väliset sidokset ovat pääasiassa polittomia. Lipidit ovat elimistön pienimpiä makromolekyylejä, eivätkä ne muodosta pitkiä monomeeriketjuja. Lipidit voidaan jakaa kolmeen pääryhmään: triglyserideihin, fosfolipideihin ja steroideihin. Fosfolipidit toimivat elimistössä esimerkiksi solukalvojen rakenneosina. Steroideista esimerkiksi kolesteroli toimii myöskin solukalvojen ainesosana ja steroidipohjaiset hormonit toimivat muun muassa viestinvälittäjinä elimistössä.

Triglyserideillä eli triasyyliglyseroleilla tarkoitetaan sitä aineryhmää, jota arkikielessä kutsutaan rasvoiksi (Sand ym. 2013, Aro ym. 2015). Ruoan sisältämistä lipideistä suurin osa on triglyseridejä (jopa >95 %). Triglyseridit muodostuvat kemiallisen nimensä mukaan kolmesta rasvahappomolekyylisestä, jotka ovat esteröityneet yhden glyserolimolekyylin kanssa. Glyseroli on alkoholi, jossa on kolme hiiliatomia ja kussakin hiiliatomissa on yksi hydroksyyli-ryhmä. Eri rasvahappojen välillä on eroavaisuuksia niin ketjun pituuden kuin kaksoissidosten määränkin välillä. Ravinnosta saatavat rasvat sisältävät eniten sellaisia rasvahappoja, joiden hiiliketjun pituus on 12-18 hiiltä (C12-C18) (Aro ym. 2015). Rasvahappojen hiilirungon toisessa päässä on karboksyyli-ryhmä, mutta muutoin runkoon liittyy pelkästään vetyatomeja (Sand ym. 2013).

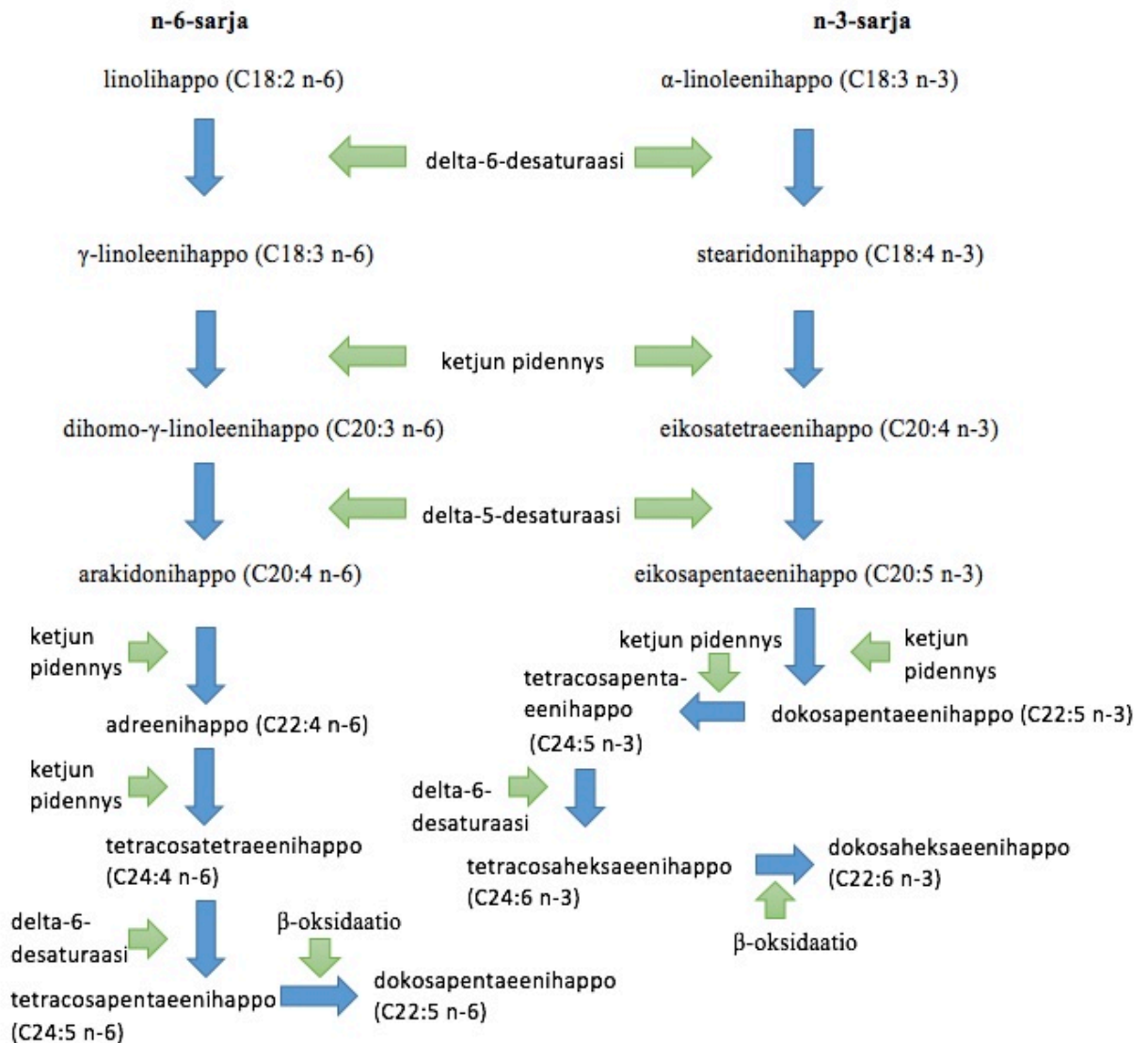
Verrattaessa triglyseridejä hiilihydraatteihin ja proteiineihin huomataan, että niissä on kaksi kertaa enemmän kemiallista energiaa painoyksikköä kohti (Sand ym. 2013). Rasva varastoituu elimistössä erikoistuneisiin rasvasoluihin ja ne muodostavat ihon alle sekä sisäelinten ympärille rasvakudoksen. Rasvakudos on elimistön tärkein energiavarasto.

Rasvahapot jaetaan hiiliatomien välisten sidosten perusteella kolmeen luokkaan: tyydyttyneisiin (saturated fatty acids, SFA), kertatyydyttymättömiin (monounsaturated fatty acids, MUFA) ja monityydyttymättömiin (polyunsaturated fatty acids, PUFA) rasvahappoihin (Sand ym. 2013, Aro ym. 2015). Tyydyttyneissä rasvahapoissa on niiden hiilirungon hiiliatomien välillä pelkästään yksinkertaisia kovalenttisia sidoksia ja ne ovat rakenteeltaan suoraketjuisia. Tyydyttymättömissä rasvahapoissa sen sijaan hiiliatomien välillä on joko yksi tai useampi kaksoissidos. Kertatyydyttymättömissä rasvahapoissa on yksi kaksoissidos ja monityydyttymättömissä rasvahapoissa kaksi tai useampi kaksoissidos. Monityydyttymättömien rasvahappojen kaksoissidosten sijainti vaikuttaa sekä rasvahappojen avaruudelliseen rakenteeseen että niiden toimintaan elimistössä (Aro 2015). Tyydyttymättömät rasvahapot voivat ilmentyä avaruudelliselta rakenteeltaan joko cis- tai trans-konfiguraatiossa (Aro ym. 2015). Transrasvahapot toimivat elimistössä tyydyttyneiden rasvahappojen tavoin ja ne ovat muista tyydyttymättömistä rasvahapoista poiketen kiinteitä olomuodoltaan (Fineli®, Ruokavirasto).

Ihmiselimistö pystyy itse tuottamaan sekä tyydyttyneitä rasvahappoja että sellaisia tyydyttymättömiä rasvahappoja, jotka kuuluvat omega-9- ja omega-7-sarjoihin (Aro yms. 2015). Ihmiseltä puuttuu kuitenkin sellainen entsyymi, jonka avulla elimistö pystyisi muodostamaan kaksoissidokset metyyliipäästä lukien 3. tai 6. hiileen eli elimistö ei näin ollen kykene valmistamaan itse omega-3- ja omega-6-sarjan tyydyttymättömiä rasvahappoja. Näitä rasvahappoja kutsutaan myös omega-3- ja omega-6-sarjan rasvahapoiksi. Näihin sarjoihin kuuluvia rasvahappoja, kuten arakidonihappoa (20:4n-6), tarvitaan kuitenkin ihmiselimistön normaaliin toimintaan, kasvuun ja kehitykseen. Elimistö pystyy muodostamaan lyhyemmistä omega-3- ja omega-6-sarjan rasvahapoista pidempiä omega-sarjan rasvahappoja lähtörasvahappoja muokkaamalla (Aro ym. 2015, Schwab 2018).

Linolihappo (LA, 18:2n-6) ja alfa-linoleenihappo (ALA, 18:3n-3) ovat välttämättömiä rasvahappoja, jotka ihmisen täytyy saada ravinnosta (Aro ym. 2015). Linolihaposta ja alfa-linoleenihaposta elimistö pystyy muodostamaan pidempiketjuisia tyydyttymättömiä rasvahappoja, kuten arakidonihappoa, eikosapentaeenihappoa (EPA, 20:5n-3) ja dokosaheksaeenihappoa (DHA, 22:6n-3) (kuva 1). Elimistö muokkaa lähtörasvahappoja elongaasi- ja desaturaasientsyymien avulla esimerkiksi pidentämällä hiiliketjuja sekä lisäämällä hiilien väliin kaksoissidoksia.

Entsyymejä, jotka katalysoivat linolihapon muuttumista arakidonihapoksi, esiintyy useissa kudoksissa (Aro ym. 2015). Sen sijaan ALA:n muokkaus DHA:ksi tapahtuu pääasiassa maksassa, mistä se sitten siirtyy kudoksiin. Myös aivoissa voi muodostua DHA:ta ALA:sta. ALA:n muuttuminen DHA:ksi riippuu monesta tekijästä, kuten sukupuolesta, genotyypistä sekä ravinnon ja kudosten EPA:n sekä DHA:n pitoisuuksista.



Kuva 1. Linolihapon ja alfa-linoleenihapon pääasialliset desaturaatio- ja ketjun pidennysvaiheet (muokattu Aro ym. 2015)

Solukalvojen fosfolipideissä sijaitsee suurin osa kudosten omega-6- ja omega-3-sarjan rasvahapoista (Aro ym. 2015). Fosfolipideissä on yleensä noin 20-24 % linolihappoa, 10-13 % arakidonihappoa, 0,1-0,3 % ALA:a, 1-2 % EPA:a ja 3-6 % DHA:ta. Aivoissa jakauma on taas

hyvin erilainen. Siellä arakidonihappo ja DHA kattaa yhdessä noin kolmanneksen aivojen rasvahapoista.

2.1 Aineenvaihdunta ja imeytyminen

75 % ruoansulatuskanavassa olevasta rasvasta on lähtöisin ravinnosta, 10 % sapesta ja loput 15 % poiseritettävistä enterosyyteistä (Sand ym. 2013, Aro ym. 2015). Valtaosa sekä ravinnon että ihmisen rasvakudoksen rasvoista on triglyseridejä. Ruoansulatuksen aikana nonpolaarinen ravinnon rasva emulgoidaan rasvapisariksi ja pilkotaan entsyymaattisesti pienemmiksi molekyyleiksi, jonka jälkeen ne kykenevät läpäisemään enterosyytin pinnalla olevan vesimäisen kerroksen ja siten siirtymään enterosyyttiin.

Kielen lipaasin erittymistä sylkirauhasista stimuloi ruoan sisältämät lipidit (Aro ym. 2015). Kielen lipaasi aktivoituu kuitenkin vasta mahalaukun happamassa ympäristössä, sillä sen pH-optimi on 4,5-5,5. Mahalaukussa lipidien hajotukseen osallistu myös mahalaukun lipaasi ja sen merkitys mahalaukussa tapahtuvalle lipidien hajotukselle on kielen lipaasia suurempi. Mahalaukussa toimivien lipaasien substraatteina toimivat pääasiassa lyhytketjuisia sekä keskipitkiä rasvahappoja sisältävät triglyseridit. Mahalaukussa lipidien hajoamistuotteina syntyy etupäässä diglyseridejä sekä vapaita rasvahappoja. Mahassa rasvan emulgoitumisen käynnistää ruoan mukana mahalaukkuun tulleet hydrofobiset proteiinit sekä fosfolipidit, jotka ovat tärkeitä ohutsuolessa tapahtuvan entsyymaattisen hajotuksen kannalta.

Lyhyitä (C2-C6) tai keskipitkiä (C8-C14, medium-chain triglyserides, MCT) rasvahappoja sisältävät triglyseridit voivat imeytyä enterosyytteihin ilman hydrolyysiä (Aro ym. 2015). Tällöin enterosyytissä lipaasi tai esteraasi hydrolysoi rasvahapot ennen niiden pääsyä verenkiertoon. Mikäli mahalaukussa vapautuneen rasvahapot imeytyvät suoraan mahalaukun seinämän limakalvoon, kulkeutuvat ne esteröitymättöminä porttilaskimon kautta maksaan.

Elimistön pääasiallinen rasvojen hajotus tapahtuu ohutsuolessa, suurin osa jejunumissa (Sand ym. 2013, Aro ym. 2015). Ohutsuolessa sekretiini ja kolekystokiniini aikaansaavat haiman lipolyyttisten entsyymien, bikarbonaattien ja sappisuolojen erittymisen (Aro ym. 2015). Sapessa erittyvä fosfatidyylikoliini emulgoi rasvaa pieniksi pisariksi yhdessä sappisuolojen kanssa. Tärkeimmät lipidejä hajottavat entsyymit ovat haimasta erittyvät lipaasi, kolesteriesteraasi ja fosfolipaasi A2.

Sappisuolojen vaikutuksesta rasvojen hajotuksen loppuvaiheessa monoglyseridit ja vapaat rasvahapot muodostavat yhdessä muiden rasvaliukoisten yhdisteiden kanssa seosmisellejä (Aro ym. 2015). Sappisuolat peittävät lähes kokonaan seosmisellien pinnan ja useat hydrofobiset molekyylit, kuten pitkäketjuiset rasvahapot ja kolesteroli, pakkautuvat misellin keskustaan misellin rakenteen vuoksi. Seosmisellit kykenevät sulautumaan suolen seinämän vesimäiseen ympäristöön, jolloin rasvamonomeerit pystyvät siirtymään riittävän lähelle enterosyytin pintaa. Osa vapaista rasvahapoista ja kolesterolista imeytyy diffuusion ja osa helpotetun kuljetuksen avulla. Monoglyseridit siirtyvät enterosyyttiin vapaiden rasvahappojen tavoin. Kuljettajina rasvahapoille toimii fatty acid translocase (FAT) ja fatty acid transport protein (FATP). (Aro ym. 2015).

Enterosyytin sisällä lipidipartikkelien kuljetuksesta vastaavat FABP:t (fatty acid binding protein) (Aro ym. 2015). Lipidimonomeerien kiinnittyminen intrasellulaarisiin kuljettajiin estää niiden muodostamasta sytologisissa suurempia rasvapallosia. Endoplasmisessa retikkelissä rasvojen ruoansulatustuotteista kootaan uudestaan triglyseridejä ja fosfolipidejä entsyymien avulla. Täällä triglyseridit ja fosfolipidit pakataan enterosyytin tuottaman apolipoproteiini B48:n ympärille, jota kutsutaan kylomikroniksi. Triglyseridit ja fosfolipidit kulkeutuvat ohutsuolesta eteenpäin siis kylomikroneihin pakattuna (Sand ym. 2013, Aro ym. 2015).

Ruoansulatuskanavasta elimistöön tapahtuvaa rasvojen kuljetusta kutsutaan lipidien eksogeeniseksi kuljetukseksi (Aro ym. 2015). Keskeisenä kuljetusproteiinina toimii kylomikroni, jonka koko vaihtelee riippuen siihen imeytyneen rasvan määrästä. Jos suolen ontelosta ei enterosyyttiin tule rasvaa, alkaa enterosyytti syntetisoimaan ja erittämään imusuonistoon myös VLDL-partikkeleita kylomikronien ohella. Rasva- ja lihaskudoksessa syntetisoituu lipoproteiinilipaasi (LPL), joka hydrolysoi kylomikroneissa olevia triglyseridejä vapaiksi rasvahapoiksi ja glyseroliksi. Vapaat rasvahapot jäävät usein kudoksen käyttöön, mutta glyseroli kulkeutuu verenkierron mukana maksaan. Rasvakudoksessa rasvahapot varastoituvat triglyserideinä, mutta lihaskudoksessa ne useimmiten käytetään energiaksi. (Aro ym. 2015).

Maksasta peräisin olevaa lipidien kuljetusta kutsutaan endogeeniseksi kuljetukseksi (Aro ym. 2015). Tällöin maksassa muodostunut VLDL-hiukkanen muuntuu verenkierrossa IDL-hiukkasen kautta LDL-hiukkaseksi. Tällä reitillä kuljetetaan triglyserideihin pakattuja rasvahappoja ja kolesterolia kaikille perifeerisille kudoksille. VLDL-partikkelien pääasiallinen tehtävä on kuljettaa maksassa muodostuneita triglyseridejä kudoksille. VLDL:n ja

kylomikronien perifeerinen aineenvaihdunta muistuttaa toisiaan. VLDL:n vapautettua rasvahappoja perifeerisille kudoksille se vastaanottaa verenkierrossa muun muassa kolesteroliestereitä. Fosfolipidien ja triglyseridien määrän vähentyessä ja kolesteroliestereiden määrän lisääntyessä VLDL muuttuu hiljalleen LDL-hiukkaseksi. LDL-partikkelien tehtävänä on kuljettaa kolesterolia perifeerisille kudoksille. (Aro ym. 2015).

Kolesterolihomeostaasin kannalta on oleellista, että kolesterolia myös poistuu perifeerisistä kudoksista (Aro ym. 2015). HDL-hiukkaset kykenevät vastaanottamaan kudoksilta kolesterolia ja kuljettamaan sitä takaisin maksaan. HDL-hiukkaset syntyvät joko maksassa tai verenkierrossa epäkypsinä levyinä. Verenkierrossa HDL-hiukkanen saa pinnalleen muun muassa proteiineja ja kolesterolia, minkä ansiosta se vähitellen kolesteroliestereillä täytyessään pyöristyy pallomaiseksi kypsäksi hiukkaseksi.

Mikäli elimistön energiantarve lisääntyy ja energiaa ei saada ravinnosta, hydrolysoidaan rasvakudokseen triglyserideiksi varastoituneet rasvahapot esteröitymättömiksi eli vapaiksi rasvahapoiksi (Aro ym. 2015). Tässä tilanteessa plasman insuliinitason lasku aktivoi hormonisensitiivisen lipaasin (HSL), mikä edelleen aktivoi rasvahappojen vapautumisen rasvakudoksesta. Vapaat rasvahapot sitoutuvat veressä albumiiniin jonka mukana ne kulkeutuvat kohdesoluun. Rasvahapot vapautuvat albumiinista ennen niiden siirtymistä solun sisään.

2.2 Tehtävät elimistössä ja puutosoireet

Rasvoilla on useita tehtäviä elimistössä (Aro ym. 2015). Triglyserideinä ne toimivat merkittävänä energiavarastona ja ne ovat myös elimistön keskeinen energianlähde. Lipidit ovat merkittäviä tekijöitä solun rakenteen kannalta. Tämän lisäksi lipidejä tarvitaan sekä solunsisäisten että solunulkoisten signaalien välitykseen elimistön toiminnan säätelyssä.

Ravinnon rasvahappokoostumuksella ja muulla koostumuksella on vaikutusta elimistön rasvahappokoostumukseen ja tätä kautta myös kaikkiin solujen toimintoihin (Aro ym. 2015). Fosfolipidien rasvahappokoostumus vaikuttaa esimerkiksi solukalvojen fysiokemiallisiin ominaisuuksiin ja välittäjäaineiden lähtörasvahappojen saatavuuteen. Tällaiset ominaisuudet voivat vaikuttaa esimerkiksi geenien säätelyyn solussa ja solukalvon proteiinien toimintaan.

Välttämättömät rasvahapot ovat tärkeitä elimistön normaalin toiminnan kannalta (Aro ym. 2015). Linolihapon keskeisimmät spesifiset tehtävät ovat toimiminen ihon rakenteessa ja arakidonihapon esiasteena. Myös arakidonihappo edistää ihon normaalia toimintaa. Sitoutumalla ihon pintakerroksen lipideihin, keramideihin, linolihappo estää veden haihtumisen syvemmistä ihokerroksista. Mikäli elimistön käytettävissä ei ole riittävästi linolihappoa, korvautuu se ihon epiteelissä öljyhapolla, jolloin keramidien rakenne muuttuu ja niiden kyky läpäistä vettä lisääntyy, jolloin iho kuivuu. Arakidonihappo toimii puolestaan ihon orvaskeden jakautumista ja erilaistumista säätelevien eikosanoidien esiasteena. Myös muissa soluissa arakidonihappo toimii eikosanoidien esiasteena. Hermosoluissa arakidonihappo liittyy hermoimpulssien kulkuun. (Aro ym. 2015).

Alfalinoleenihapon ainoa välttämätön varmistettu tehtävä on sen toiminta EPA:n ja DHA:n esiasteena (Aro ym. 2015). Sillä voi olla myös muita myönteisiä vaikutuksia elimistössä. EPA:sta muodostuu eikosanoideja ja DHA:sta dokosanoideja. Monityydyttymättömillä rasvahapoilla on tehtäviä myös geenien säätelyssä.

Varsinkin sikiönkehityksen aikana monityydyttymättömien rasvahappojen välttämättömyys korostuu (Aro ym. 2015). Äidin verenkierron lipoproteiinipitoisuudet lisääntyvät sikiönkehityksen aikana ja on osoitettu, että istukan lipoproteiinilipaasi kykenee tehokkaasti vapauttamaan rasvahappoja sikiön käyttöön. Sikiössä ALA:n ja linolihapon muuttuminen DHA:ksi sekä arakidonihapoksi näyttäisi olevan tehokasta. Aivot sisältävät huomattavan paljon arakidonihappoa ja DHA:ta muista kudoksista poiketen ja aivojen kehitys jatkuu vielä syntymän jälkeenkin. Tällöin äidinmaidon/äidinmaidon korvikkeen rasvahappokoostumus on merkittävä vastasyntyneen aivojen rasvahappokoostumusta muokkaava tekijä. DHA toimii verkkokalvojen, synapsien ja hermosolujen solukalvojen rakenneosana ja viestinvälittäjänä. (Aro ym. 2015).

Alfalinoleenihapon puute aiheuttaa eläimille esimerkiksi häiriöitä näköaistimuksessa, joihin liittyy DHA:n pienentynyt pitoisuus verkkokalvolla sekä aivoissa (Aro ym. 2015). Toistaiseksi ei ole vielä varmuutta siitä, onko puutosoireet ihmisillä näin vakavia.

2.3 Saantisuositukset ja lähteet ruokavaliassa

Suomalaiset ravitsemussuositukset suosittelevat, että rasvojen saanti olisi 25-40 % kokonaisenergiansaannista (E %) (VRN 2018, Aro ym. 2015). Kokonaisuuden kannalta tärkeää

on pitää rasvan kokonaismäärä kohtuullisena. Tyydyttyneiden rasvahappojen ja transrasvahappojen saanti tulisi olla korkeintaan 10 E %. Ravitsemussuosituksissa kertatyydyttymättömien rasvahappojen suositeltavaksi saanniksi on määritetty 10-20 E %. Monityydyttymättömien rasvahappojen saantisuositus on 5-10 E %, josta 1 E % tulisi olla omega-3-sarjan rasvahappoja. Välttämättömien rasvahappojen saanti tulisi olla vähintään 3 E %, josta 0,5 E % tulisi olla alfa-linoleenihappoa. Raskaana olevien ja imettävien tulisi saada välttämättömiä rasvahappoja vähintään 5 E %, josta 1 E % tulisi olla omega-3-sarjan rasvahappoja. DHA:ta tulisi päivässä saada vähintään 200 milligrammaa. Kerta- ja monityydyttymättömien rasvahappojen yhteismäärän olisi hyvä olla vähintään kaksi kolmasosaa kokonaisrasvan saannista. (VRN 2018, Aro ym. 2015).

Taulukko 1. Aikuisten rasvahappojen saantisuositukset ja saanti Suomessa (VRN 2018, Valsta ym. 2018).

Rasvahappo	Suositus (E-%)	Saanti Suomessa (E-%) naiset/miehet 25-64 vuotta
Kaikki	25-40	37,7 / 38,7
Kertatyydyttymättömät MUFA*	10-20	14,3 / 14,6
Monityydyttymättömät PUFA*	5-10	6,9 / 6,8
Omega-3-PUFA	vähintään 1 **	1,7 / 1,6
Linoli- ja alfa-linoleenihappo	vähintään 3 **	5,1 / 5,1
Tyydyttyneet SFA*	<10	14,4 / 15,1
Transrasvahapot	-	0,4 / 0,4

*triglyserideinä ilmaistuna

** josta alfa-linoleenia vähintään 0,5 E%

kertatyydyttymättömät rasvahapot (monounsaturated fatty acids, MUFA);
monityydyttymättömät rasvahapot (polyunsaturated fatty acids, PUFA); tyydyttyneet
rasvahapot (saturated fatty acids, SFA)

Vuoden 2017 FinRavinto-tutkimuksesta käy ilmi, että suomalaisten rasvahappojen saanti mukailee suurelta osin ravitsemussuosituksia (taulukko 1) (Valsta ym. 2018). Ainoastaan tyydyttyneiden rasvahappojen osalta saanti ylitti suositukset sekä miehillä että naisilla.

Ruoan rasvojen tulisi olla pääosin pehmeitä (VRN 2018, Aro ym. 2015). Parhaita pehmeiden rasvojen lähteitä ovat erilaiset kasviöljyt ja niitä sisältävät rasiamargariinit, levitteet ja juoksevat kasvirasvavalmisteet. Leivän päälle käytettäväksi suositellaan kasvimargariinia ja salaatin kastikkeeksi suositellaan öljypohjaista salaatin kastiketta. Rypsiöljyn rasvahappokoostumus on monipuolinen, ja sen käyttö onkin ruokavaliossa suositeltavaa.

Voi, maitorasvaa sisältävät rasvaseokset, kovat leivontamargariinit, kookosrasva ja palmuöljy ovat sisällöllisesti heikompileatuksia, sillä ne sisältävät runsaasti kovaa rasvaa (VRN 2018, Aro ym. 2015). Tällaisten rasvojen käyttö tulisi välttää tai käyttää ainoastaan harvakseltaan.

Välttämättömien rasvahappojen pääasialliset lähteet ruokavaliossa ovat erilaiset kasviöljyt (Aro ym. 2015). Eri öljyjen välillä kuitenkin linolihapon ja alfa-linoleenihapon suhde voi vaihdella merkittävästikin. Linolihappoa on paljon esimerkiksi auringonkukka-, maissi- ja soijaöljyssä (taulukko 2). Myös ALA:a löytyy paljon esimerkiksi rypsi- ja soijaöljystä, mutta auringonkukka- ja maissiöljyssä sitä ei ole juuri ollenkaan (taulukko 3). EPA:a ja DHA:ta saadaan rasvaisesta kalasta ja arakidonihappoa esimerkiksi lihasta ja muista eläinkunnan tuotteista.

Taulukko 2. Omega-6-rasvahappojen lähteet ruokavaliossa (Fineli® 2019).

Lähde	omega-6-rasvahapot (g) / 100 g
Auringonkukkaöljy	62,3
Maissiöljy	53,1
Soijaöljy	51,8
Saksanpähkinä	38,1
Maapähkinäöljy	31,0
Hampunsiemen	30,9

Taulukko 3. Omega-3-rasvahappojen lähteet ruokavaliossa (Fineli® 2019).

Lähde	omega-3-rasvahapot (g) / 100 g
Pellavaöljy	53,3
Pellavansiemen	24,2
Chiansiemen	21,8
Rypsiöljy	10,9

2.4 Omega-3- ja Omega-6-sarjan rasvahappojen suhde

Toistaiseksi ei vielä tunneta linolihapon ja alfa-linoleenihapon optimaalista suhdetta ravinnossa (Aro ym. 2015). Perinteistä länsimaista ruokavaliota noudattavalla henkilöllä omega-6-omega-

3-rasvahappojen suhde on merkittävästi omega-6-rasvahappojen puolella. Omega-6-omega-3-rasvahappojen suhde on vain aivoissa lähes 1:1 ja se pysyy ravinnon rasvahappokoostumuksen muutoksista huolimatta hyvin vakaana.

3. OMEGA-3- JA OMEGA-6-RASVAHAPPOJEN YHTEYDET SYDÄN- JA VERISUONITAUTEIHIN JA NIIDEN RISKITEKIJÖIHIN

Sydän- ja verisuonitaudit ovat yksi merkittävin kuolinsyy maailmassa ja Suomessa ne ovatkin aikuisväestön yleinen ongelma (Aro ym. 2015, Uutispalvelu Duodecim 2017). Suomessa 34 % kuolemista johtuu sydän- ja verisuonitaudeista (Uutispalvelu Duodecim 2017). Sydän- ja verisuonitaudit johtuvat ateroskleroosista, jonka myötä verta kuljettavat valtimot ahtautuvat ja tämän seurauksena verenvirtaus suonissa heikkenee (Aro ym. 2015, Mustajoki 2019). Sydän- ja verisuonitautien syntymiseen vaikuttavat useat riskitekijät, joista merkittävimmät ovat seerumin suuri kolesterolipitoisuus – etenkin LDL-kolesterolin osuus – sekä tupakointi ja kohonnut verenpaine (THL 2016). Muita riskitekijöitä ovat muun muassa ravinnon rasvapitoisuus ja rasvan laatu, diabetes mellitus, lihavuus sekä perinnölliset tekijät. Naisilla on pienempi todennäköisyys sairastua sydän- ja verisuonitauhteihin kuin miehillä ja sairastumisen riski kasvaa iän myötä.

Tietämys elintapojen merkityksestä sydän- ja verisuonitautien hoidossa on lisääntynyt (THL 2014a). Lääkehoidon rinnalla pyritään vaikuttamaan myös elintapoihin, kuten lisäämällä liikuntaa ja kiinnittämällä huomiota ruokavalion laatuun.

Tämän tutkielman tavoitteena on kartoittaa omega-3- ja omega-6-monityydyttymättömien rasvahappojen ja niiden suhteen yhteyksistä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin.

3.1 Omega-3-rasvahapot

3.1.1 Inflammatio

Inflammaatiolla tarkoitetaan tulehdusta (Duodecim 2019). Useissa kroonisissa sairauksissa on havaittu veren tulehdusmerkkiaineiden ja –välittäjäaineiden suurempia pitoisuuksia, jolloin kyse on matala-asteisesta tulehduksesta (Uusitupa ja Schwab 2014). Matala-asteisen tulehduksen on esitetty edistävän useiden eri kroonisen sairauksien, kuten sydän- ja

verisuonitautien ja metabolisen oireyhtymän, kehittymistä (Lankinen ym. 2019). Matala-asteisen tulehduksen kehittymiseen voi vaikuttaa esimerkiksi ruokailutottumuksilla.

Japanilaistutkimuksessa (Murakami ym. 2008) selvitettiin nuorilla 18-22- vuotiailla japanilaisnaisilla seerumin CRP-pitoisuuden ja eri ravintotekijöiden välistä yhteyttä. Tutkimuksessa tarkasteltiin kokonaisrasvan, SFA:n, MUFA:n, PUFA:n, kokonais-omega-3-PUFA:n, EPA:n ja DHA:n sekä ALA:n saantia ruokavaliosta. Otoksena toimi 443 henkilöä. Tietoa tutkittavien kuukautta edeltävästä ruokailutottumuksista arvioitiin ruoan käytön frekvenssikyselylomakkeella (FFQ), jonka tutkittavat itse täyttivät. Mikäli kyselylomakkeessa oli epäselvyyksiä, tutkittavia haastateltiin asian tarkastamiseksi. Seerumin CRP-konsentraatiota selvitettiin paastoverinäytteestä. Tutkimuksessa havaittiin, että korkeampi kokonais-omega-3-PUFA:n saanti liittyi korkeampien CRP-konsentraatioiden vähäisempään ilmenemiseen. Tutkimuksessa ei löytynyt merkittävää yhteyttä EPA:n ja DHA:n saannin tai ALA:n ja CRP:n välillä.

Yhdysvaltalaisutkimuksessa (Allaire ym. 2016) selvitettiin 154 henkilön otannalla, eroaako lisäravinteena annetun EPA:n ja DHA:n vaikutukset veren tulehdusmarkkereihin toisistaan. Tutkimukseen osallistui terveitä miehiä ja naisia, joilla oli todettu olevan vyötärölihavuutta sekä matala-asteista tulehdusta. CRP:n määrä veressä tuli olla kullakin tutkittavilla yli 1 mg/l mutta kuitenkin alle 10 mg/l. Tutkittavat olivat iältään 18-70-vuotiaita. Tutkimus oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, vaihtovuoroisesti kontrolloitu tutkimus, jossa oli kolme jaksoa: tutkittavat saivat jokaisen tutkimusjakson aikana käytettäväkseen lisäravinteena kalaöljykapselin, joka sisälsi joko 2,7 g EPA:a, 2,7 g DHA:ta tai 0,0 g EPA:a tai DHA:ta, jolloin käytössä oli kontrollivalmisteenä maissiöljyä. Jokainen tutkimustaso kesti keskimäärin 10 viikkoa, jota seurasi 9 viikon kestävä välijakso, jolloin tutkittavat eivät saaneet mitään lisäravinnettä. Tutkittavien veren lipidi- ja tulehdusmarkkeriarvoja mitattiin aina jakson lopuksi, jolloin suoritettiin myös antropometrisia mittauksia. Tutkimuksessa havaittiin, että DHA:n lisäys vähensi veren interleukiini-18-pitoisuutta enemmän kuin EPA:n lisäys. DHA lisäsi myös adiponektiinin pitoisuutta veressä enemmän kuin EPA. Veren CRP- ja TNF- α -pitoisuudet eivät eronneet EPA:n ja DHA:n välillä. Verrattuna kontrolliöljyyn, DHA-lisäravinteet laskivat merkittävästi plasman CRP-, IL-6-, IL-18- ja TNF- α -pitoisuuksia ja nostivat adiponektiinipitoisuuksia. EPA-hoitoon verrattuna DHA-lisäravinne vähensi tehokkaammin myös veren triglyseridipitoisuutta, veren kolesteroli:HDL-kolesterolisuhdetta ja nosti sekä HDL- että LDL-kolesterolipitoisuuksia. Tutkimuksesta saatujen tulosten perusteella

DHA voi olla EPA:a tehokkaampi lievittämään systeemistä tulehdusta ja moduloimaan plasman lipidiriskitekijöitä.

Amerikkalaistutkimuksessa (Kiecolt-Glaser ym. 2012) pyrittiin selvittämään, vähentääkö omega-3-lisäravinteiden käyttö seerumin sytokiini tuotantoa ja masennusoireita terveillä, keski-ikäisillä tai sitä vanhemmilla aikuisilla, jotka ovat ylipainoisia. Tutkimus oli kolmella ryhmällä satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus. Tutkimukseen osallistui 138 henkilöä, joista 45 oli miehiä ja 93 naisia. He olivat iältään 40-85-vuotiaita. Tutkimus kesti neljä kuukautta. Tutkittavat jaettiin satunnaisesti kolmeen eri ryhmään, joissa he saivat joko 2,496 g tai 1,25 g omega-3-PUFA:a tai lumelääkettä päivittäin. Kaikki tutkittavat ottivat päivittäin 6 kapselia, joissa oli yhteensä 3 g öljyä. EPA:n ja DHA:n suhde omega-3-PUFA-ryhmän kapseleissa oli 7:1. Lumelääke oli seosta palmu-, oliivi-, soija-, rypsi- ja kookosvoiljystä. Tutkittavilta kerättiin paastoverinäytteet tutkimuksen aloitushetkellä sekä neljän kuukauden jälkeen aloituksesta. Tämän lisäksi tutkittavilta kerättiin FFQ:t sekä tutkimuksen alussa että 90 päivän kuluttua aloituksesta, joilla selvitettiin kulutettujen ruokien ja juomien tyyppiä, käytön toistuvuutta ja määrää. Jokaisella tutkimuskäynnillä osallistujilta arvioitiin plasma- ja PBMC-solujen rasvahappokoostumusta, mielialaa ja tulehduksellisten sytokiiniinien muutosten suhdetta. Tutkimuksessa havaittiin, että seerumin IL-6-taso laski 10 % pienemmän annoksen n-3-PUFA-ryhmässä. Suuremman annoksen n-3-PUFA-ryhmässä sen sijaan IL-6-taso laski 12 %. Lumelääkeryhmässä arvo nousi 36 %. Pienillä ja suurilla omega-3-PUFA-annoksilla seerumin TNF- α -tasoissa tapahtui pieniä muutoksia (0,2 % / -2,3 %). Lumelääkeryhmässä TNF- α -taso nousi 12 %. Masennusoireissa ei tapahtunut tutkimuksen aikana merkittäviä muutoksia.

3.1.2 Sepelvaltimotapahtumat ja kuolleisuus

Japanilaistutkimuksessa (Yokoama ym. 2008) tutkittiin, onko eikosapentaeenihapolla vaikutusta tärkeimpiin sepelvaltimotapahtumiin hyperkolesterolemiapotilailla. Tutkimukseen rekrytoitiin 18 675 henkilöä, joista miehiä oli 5 859 ja postmenopausaalisia naisia 12 786. Tutkittavien kelpoisuuskriteereitä olivat korkeat kokonaiskolesterolipitoisuudet, joiden tuli olla vähintään 6,5 mmol/l ja tätä vastaava LDL-kolesterolin määrän tuli olla vähintään 4,4 mmol/l. Tutkimukseen osallistuneilla ei saanut ollut olla muun muassa akuuttia sydäninfarktia, epästabiliia angina pectorista, vakavaa sydänsairautta (kuten vaikeaa rytmihäiriötä tai sydämen vaikeaa vajaatoimintaa) taikka aivoverenkierohäiriötä viimeisen kuuden kuukauden aikana. Tutkittavat jaettiin satunnaisesti kahteen ryhmään, joista toinen

ryhmä sai hyperkolesterolemiaan ainoastaan statiinihoitoa, ja toinen ryhmä sai statiinien ohella 1800 mg EPA:a kapselina päivässä. Tutkittavien seuranta-aika oli keskimäärin 4,6 vuotta. Tutkimuksessa havaittiin, että ensisijaisia päätetapahtumia ilmeni 262 (2,8 %) EPA-ryhmään kuuluvalla tutkittavalla ja 324 (3,5 %) tutkittavalla kontrolliryhmässä. Tutkimuksessa ensisijainen päätetapahtuma oli mikä tahansa tärkeä sepelvaltimotapahtuma, kuten äkillinen sydänkuolema, kuolemaan johtava ja ei kuolemaan johtava sydäninfarkti ja muut ei kuolemaan johtavat tapahtumat, stentin asennus tai sepelvaltimoiden ohitus. Hoidon jälkeiset LDL-kolesterolipitoisuudet vähenivät molemmissa ryhmissä 25 %. Seerumin LDL-kolesteroli ei kuitenkaan ollut merkittävässä osassa suurten sepelvaltimotapahtumien riskin vähentämisessä. EPA-ryhmässä vähenivät myös epävaakaa angina pectoris sekä muut ei-kuolettavat sepelvaltimotapahtumat. Äkillisen sydänkuoleman ja sepelvaltimokuoleman välillä ei havaittu ryhmien välillä eroa.

Yhdysvaltalais tutkimuksessa (Oliveira Otto ym. 2013) tutkittiin, onko ruokavalion omega-3- ja omega-6-monityydyttymättömien rasvahappojen saannilla ja niiden osuuksilla plasman fosfolipideissä ja sydän- ja verisuonitautien esiintyvyydellä yhteyttä monikulttuurillisessa ateroskleroositutkimuksessa. Tutkimus oli prospektiivinen kohorttitutkimus, johon osallistui 2837 monietnistä henkilöä, joilla ei tutkimushetkellä ollut todettu mitään kliinistä sydänsairautta. Tutkittavilta mitattiin lähtötilanteessa plasman fosfolipidien PUFA-osuudet kaasukromatografisesti ja PUFA:n saanti ruokavaliosta kyselylomakkeen avulla. Tutkittavia seurattiin vuosina 2002-2011. Verenkierrossa olevat ja ruokavaliosta saatavat korkeammat EPA- ja DHA- pitoisuudet liittyivät kumpikin käänteisesti tulehdusmarkkereihin ja pienempään todennäköisyyteen sairastua tulevaisuudessa sydän- ja verisuonitautiin. Kiertävä kasviperäinen omega-3-PUFA (ALA) ei ollut sen sijaan yhteydessä CVD-riskitekijöihin tai CVD-ilmaantuvuuteen. Tulokset olivat eri etnisten ryhmien välillä muuten samanlaisia, lukuun ottamatta dokosapentaenia (DPA). DPA liittyi käänteisesti sydän- ja verisuonitauteihin vain valkoisilla ja kiinalaisilla, mutta ei muissa etnisissä ryhmissä.

Italialaistutkimuksessa (Roncaglioni ym. 2013) selvitettiin, onko omega-3-rasvahapoilla kykyä vähentää kardiovaskulaarista riskiä sellaisilla henkilöillä, joilla on useita sydän- ja verisuonitauteja tai kliininen näyttö ateroskleroottisesta sairaudesta. Tutkittavat olivat sekä miehiä että naisia (n=12 513). Tutkittavat jaettiin kahteen ryhmään, joista toiselle ryhmälle annettiin omega-3-PUFA:a 1 gramma kapselina päivässä ja toiselle, placebo-ryhmänä toimivalle, ryhmälle 1 gramma oliiviöljyä kapselina päivässä. Omega-3-PUFA-kapselista vähintään 85 % oli EPA:a ja DHA:ta. Tutkittavien terveystietoja tarkkailtiin tutkimuksen

lähtötilanteessa ja jokaisena vuonna aina viiden vuoden seurannan päättymiseen saakka. Tutkittavilta mitattiin lääkärikäyntien yhteydessä muun muassa antropometriset mittaukset, verenpaine ja syke. Heidän terveydentilansa ja nykyiset lääkkeelliset hoidot arvioitiin myös. Tutkimuksen päätepineinä olivat sydän- ja verisuoniperäisistä syistä johtuvat kuolemat ja sydän- ja verisuoniperäisistä syistä johtuvat sairaalahoidot. Tutkimuksen loppuun mennessä molemmissa ryhmissä kardiovaskulaarinen kokonaisriski oli parantunut. Plasman triglyseriditaso laski merkittävästi enemmän niillä henkilöillä, joille annettiin omega-3-rasvahappoja. HDL-taso nousi hieman niillä, jotka saivat omega-3-rasvahappoja. Ryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja verenpaineessa, syketasossa, kokonais- ja LDL-kolesterolitasoissa tai insuliiniherkkyydessä. Ensisijaisia päätepiteitä tapahtui 11,8 % tutkittavista, omega-3-rasvahappoja saavien ryhmässä päätetapahtumia oli 11,7 % ja placeboryhmässä 11,9 %. Myös toissijaisia päätepiteitä (ei-kuollettava sydäninfarkti, ei-kuolemaan johtava aivohalvaus, kuolema sepelvaltimotaudista) tapahtui ryhmissä suunnilleen saman verran, omega-3-ryhmässä 2,3 % ja placeboryhmässä 2,2 %. Tutkimustulokset eivät siis anna näyttöä siitä, että omega-3-rasvahapoilla olisi yhteydessä sydän- ja verisuonisairauksiin tai niistä johtuvien kuolemien ehkäisyssä tässä populaatiossa.

Italialaistutkimuksessa (Tavazzi ym. 2008) selvitettiin, voiko omega-3-PUFA:lla parantaa sairastavuutta ja kuolleisuutta sellaisilla henkilöillä, joilla on mistä tahansa syystä johtuva sydämen vajaatoiminta. Tutkimuksen otoksena toimi 6 975 henkilöä, joilla kaikilla jokin kliininen näyttö sydämen vajaatoiminnasta. Tutkittavat olivat sekä miehiä että naisia ja he olivat iältään vähintään 18-vuotiaita. Tutkittavat jaettiin satunnaisesti kahteen eri ryhmään, joista toiselle ryhmälle annettiin omega-3-PUFA:a 1 gramma kapselina päivässä ja toiselle ryhmälle annettiin vastaava annos placeboa. Omega-3-PUFA-kapselissa oli 850-882 milligrammaa EPA:a ja DHA:ta etyyliestereinä. Potilaille oli klinisiä käyntejä aina 1, 3, 6 ja 12 kuukauden kohdalla ja sitten joka kuudes kuukausi aina tutkimuksen loppuun saakka. Tutkimusvierailu koostui muun muassa sydän- ja verisuonitutkimuksista, elintoimintojen mittaamisesta, EKG:sta, vakavien haittavaikutuksien arvioinnista sekä verikokeista. Tutkimuksen ensisijaisina päätepineinä toimivat kuolema ja kirjautuminen sairaalaan kardiovaskulaarisista syistä. Toissijaisia päätepiteitä olivat muun muassa sydänkuolleisuus, sydäninfarkti ja aivohalvaus. Tutkimuksessa osoitettiin, että pitkäaikainen lisätty omega-3-PUFA vähensi kuolleisuutta ja sairaalahoitoa vaativia sydän- ja verisuonitapahtumia. Mistä tahansa syystä johtuneita kuolemia ilmeni omega-3-PUFA-ryhmässä 955 kappaletta (27 %) ja lumelääkeryhmässä 1014 (29 %). Yhteensä kaikista syistä johtuvia kuolemia ja sairaalahoitoa vaativia sydän- ja verisuonitapahtumia ilmeni omega-3-PUFA-ryhmässä 1981 kappaletta (57

%) ja lumelääkeryhmässä 2053 kappaletta (59 %). Absoluuttisesti ilmaistuna mistä tahansa johtuvan kuoleman riski pienenei 1,8 % omega-3-PUFA-ryhmässä ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuudesta johtuvan kuoleman tai hoitoon joutumisen riski pieneni 2,3 %.

Taulukko 4. Omega-3- sarjan rasvahappojen yhteys sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin

Viite maa	ja Aineisto	Ikä (v)	Tutkimusasetelma	Toteutus	Päätepiisteet / Tavoite	Tulokset
Yokoyama ym. 2007 Japani	18 japanilaista, kokonaiskolesteron lipitoisuus $\geq 6,5$ mmol/l. 5859 miestä ja 12786 postmenopausaali naista	675 40-75	Satunnaistettu, avoin, prospektiivinen, sokkoutettu loppupisteen arviointi kesto 4,6 v	1. Interventioryhmä: statiinit + 1800 mg EPA / päivä 2. Kontrolliryhmä: statiinit	Mikä tahansa sepelvaltimotapahtuma, esim. äkillinen sydänkuolema, kuolemaan johtava ja ei kuolemaan johtava sydäninfarkti, tai muut ei kuolemaan johtavat tapahtumat, kuten stentin asennus tai sepelvaltimoiden ohitus.	Ensisijainen päätetapahtuma todettiin 2,8 % EPA-ryhmässä ja 3,5 % kontrolliryhmässä. Hoidon jälkeen LDL-kolesterolipitoisuudet laskivat 25 % molemmissa ryhmissä.
Oliveira Otto ym. 2013 Yhdysvallat	2 837 monietnistä henkilöä, joilla ei rekrytointihetkellä ollut mitään kliinistä sydänsairautta	45-84	Prospektiivinen kohorttitutkimus Kesto noin 9 v	PUFAn saanti ruokavaliosta (FFQ) ja fosfolipidien PUFA-osuudet vs. SVT-ilmeneminen ja muut mitatut suureet	Sydän- ja verisuoniperäisistä syistä johtuvat kuolemat, kuten sydäninfarkti, ateroskleroottiset kuolemat tai aivohalvaus.	Verenkierron korkeampi EPA ja DHA → liittyivät käänteisesti tulehdusmarkkereihin ja pienempään todennäköisyyteen sairastua sydän- ja verisuonitautiin. ALA:lla ei yhteyttä SVT-ilmaantuvuuteen.

Murakami ym. 2008 Japani	443 japanilaista naista	18-22	Poikkileikkaustutkimus	Valittuja ravintotekijöitä kartoitettiin kyselylomakkeella ja seerumin CRP-pitoisuutta mitattiin paastoverinäytteestä. Näiden välistä assosiaatiota tarkasteltiin.	Ravinnonoton ja CRP-pitoisuuksien välinen assosiaatio.	Omega-3-PUFA:n kokonaismäärä käänteisesti yhteydessä kohonneeseen plasman CRP:hen. EPA:n, DHA:n sekä ALA:n saanti ei ollut yhteydessä kohonneisiin CRP-arvoihin.
Roncaglioni ym. 2013 Italia	12 513 henkilöä, joilla kardiovaskulaarista riskitekijöitä tai ateroskleroottinen verisuonisairaus, mutta ei sydäninfarktia	Keski-ikä 64	Kaksoissokkoutettu, placebo-kontrolloitu kliininen tutkimus Kesto 5 v	1. Ryhmä: 1g omega-3-PUFA päivässä (EPA:n ja DHA:n osuus >85 %) 2. Ryhmä: 1g oliiviöljyä päivässä	Sydän- ja verisuoniperäisistä syistä johtuvat kuolemat ja sairaalahoidot.	Tutkimuksessa ei havaittu omega-3-rasvahapoilla olevan ehkäisevää vaikutusta sydän- ja verisuonitautiperäisissä kuolemissa tai sairauksissa.
Tavazzi ym. 2008 Italia	6 975 henkilöä, joilla kaikilla oli jokin kliininen näyttö sydämen vajaatoiminnasta	≥18	Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu placebo-kontrolloitu tutkimus Keskimääräinen seuranta-aika 3,9 v	1. Ryhmä: 1g omega-3-PUFA:a (850-882 mg EPA ja DHA, suhte 1:1x2) päivässä 2. Ryhmä: 1g placeboa päivässä	Kuolema ja kirjautuminen sairaalaan sydän- ja verisuoniperäisistä syistä.	Yksinkertainen omega-3-PUFA-hoito voi olla hyödyksi kuolleisuuden ja sairaalahoitoa vaativien vajaatoimintapotilainen kohdalla normaalin hoidon yhteydessä.
Allaire ym. 2016 Yhdysvallat	154 tervettä henkilöä, joilla oli vyötärölihavuutta	18-70	Tuplasokkoutettu, satunnaistettu, vaihtovuoroisesti kontrolloitu tutkimus	1. Taso: 2,7 g EPA:ta/pv 2. Taso: 2,7 g DHA:ta/pv	EPA- ja DHA-lisäyksen vaikutukset tulehdusmarkkereihin (primaarinen tulos) sekä	DHA voi olla EPA:ta tehokkaampi lievittämään systeemistä tulehdusta ja

	ja matala-asteinen tulehdus		Kesto 46 vk	3. Taso: 0 g EPA:a ja 0 g DHA:ta/pv (kontrollina maissiöljy)	veren lipideihin (sekundaarinen tulos).	moduloimaan plasman lipidiriskitekijöitä terveillä miehillä ja naisilla, joilla on vyötärölihavuus ja matala-asteinen tulehdus.
Kiecolt-Glaser ym. 2012 Yhdysvallat	138 tervettä yliopainoista henkilöä	40-85	Kolmella ryhmällä satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus Kesto 4 kk	1. Ryhmä: 2,469 g omega-3-PUFA:a/pv (EPA ja DHA-suhde 7:1) 2. Ryhmä: 1,25 g omega-3-PUFA:a/pv 3. Ryhmä: lumelääke/pv Tutkittavilta kerättiin paastoverinäytteet ja FFQ.	Omega-PUFA-lisäyksen vaikutus seerumin sytokiinituotantoon ja masennusoireisiin.	1,25 g omega-3-PUFA/pv → IL-6-taso laski 10 % 2,469 g omega-3-PUFA/pv → IL-6-taso laski 12 % Lumelääkeryhmä → IL-6-taso nousi 36 %. TNF- α -muutokset pienempiä omega-3-PUFA-ryhmissä verrattuna lumelääkeryhmään.

Eikosapentaeenihappo (EPA); monityydyttymättömät rasvahapot (polyunsaturated fatty acids, PUFA); sydän- ja verisuonitaudit (SVT); dokosaheksaeenihappo (DHA); alfa-linoleenihappo (ALA); C-reaktiivinen proteiini (CRP); omega-3- sarjanmonityydyttymättömät rasvahapot (omega-3-PUFA); interleukiini-6 (IL-6); tuumorinekroositekijä alfa (TNF- α)

3.2 Omega-6-rasvahapot

3.2.1 Inflammatio

Alankomaissa toteutetussa väestöpohjaisessa prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa selvitettiin PUFA:n kokonaismäärän, omega-3-PUFA:n, omega-6-PUFA:n sekä omega-3-omega-6-PUFA:n suhteen yhteyttä plasman CRP-tasoihin (Muka ym. 201). Tutkimukseen osallistui 4 707 henkilöä (1 943 miestä ja 2 764 naista), jotka olivat iältään 55-vuotiaita tai sitä vanhempia. Tutkittavien ruokailutottumuksia selvitettiin sekä haastattelulla että ruoan käytön frekvenssikyselylomakkeella (FFQ). Tutkittavien CRP-arvoja selvitettiin verestä paastonäytteen avulla, joka otettiin tutkimuksen alussa ja kolmannella tutkimusvierailulla. Tutkittavilla PUFA:n saannin variaatiot selittyivät pääasiassa voion ja margariinin käytön vaihtelulla. Tutkimuksessa havaittiin, että PUFA:n suurempi kokonaismäärä liittyi veren alhaisempiin CRP-tasoihin. Myös omega-6-PUFA:n oli käänteisesti verrannollinen veren CRP:hen. Omega-3-PUFA:lla ja omega-3-omega-6-PUFA:n suhteella ja CRP:llä ei havaittu vastaavanlaisia tuloksia.

Iso-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa (Vafeiadou ym. 2015) selvitettiin, vaikuttaako ruokavalion tyydyttyneiden rasvahappojen korvaaminen joko MUFA:lla tai omega-6-PUFA:lla verisuonten toimintaan ja muihin sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin. Tutkimuksen otoksena toimi 195 miestä ja naista, joilla kaikilla oli kohtalainen sydän- ja verisuonitaudin riski. Tutkittavat olivat iältään 21-60-vuotiaita. Tutkittavat noudattivat 16 viikon ajan ennalta määrättyä ruokavaliota, joka sisälsi paljon joko SFA:a, MUFA:a tai omega-6-PUFA:a. Ruokavalion vaikutuksia veren inflammaatiotasoihin mitattiin verestä E-selektiinin pitoisuuksista. Tutkimuksessa havaittiin, että SFA:n korvaaminen MUFA:lla tai omega-6-PUFA:lla ei vaikuttanut verisuoniaktiivisuuden mittauksiin. Sen sijaan ne alensivat kokonaiskolesterolin määrää paastoarvossa. SFA:n korvaaminen MUFA:lla sen lisäksi alensi E-selektiinin määrää. Omega-6-PUFA:lla ei ollut vaikutusta veren E-selektiinipitoisuuksiin.

Suomalaistutkimuksessa (Schwab ym. 2006) tavoitteena oli vertailla hamppuöljyn ja pellavansiemenöljyn vaikutuksia seerumin lipidiprofiiliin, seerumin lipoproteiinien paastopitoisuuksiin, plasman insuliiniin ja glukoosiin sekä hemostaattisiin tekijöihin terveillä ihmisillä. Tutkimukseen osallistui 14 tervettä vapaaehtoista, jotka olivat iältään 25-60-vuotiaita. Tutkittavat kävivät läpi kaksi interventiovaihetta, jotka kumpikin kestivät 4 viikkoa.

Interventiojaksojen välissä oli yksi 4 viikkoa kestävä tauko. Tutkittavat saivat näiden interventiojaksojen aikana joko hamppu- tai pellavansiemenöljyä 30 ml päivässä. Tutkittavilta kerättiin paastoverinäytteet tutkimuksen alussa ja interventiojaksojen jälkeen. Tutkittavilta kerättiin myös 7 päivän ruokapäiväkirjat interventiojakson kolmannella viikolla ja 4 päivän ruokapäiväkirjat kolmannella taukoviikolla. Tutkimuksessa selvisi, että hamppuöljy johti suurempaan LA:n ja gamma-linoleenihapon määrään seerumin kolesteroliestereissä ja triglyserideissä verrattuna pellavansiemenöljyyn. Sen sijaan pellavansiemenöljyn käyttö lisäsi ALA:n määrää seerumin kolesteroliestereissä ja triglyserideissä verrattuna hamppuöljyyn. Seerumin kokonais- ja lipoproteiinilipidien, plasman glukoosin, insuliinin tai hemostaattisten tekijöiden arvojen välillä ei havaittu merkittäviä eroja jaksojen välillä. Herkissä CRP-pitoisuuksissa ei havaittu merkittäviä eroja.

3.2.2 Sepelvaltimotapahtumat ja kuolleisuus

Yhdysvaltalais tutkimuksessa (Oliveira Otto ym. 2013) tutkittiin, onko verenkierron ja ruokavalion omega-3- ja omega-6-monityydyttymättömien rasvahappojen saatavuudella ja sydän- ja verisuonitautien esiintyvyydellä yhteyttä monikulttuurillisessa ateroskleroositutkimuksessa. Tutkimus oli prospektiivinen kohorttitutkimus, johon osallistui 2837 monietnistä henkilöä, joilla ei tutkimushetkellä ollut todettu mitään kliinistä sydänsairautta. Tutkittavilta mitattiin lähtötilanteessa PUFA-osuudet plasman fosfolipideissä kaasukromatografisesti ja PUFA:n saanti ruokavaliosta kyselylomakkeen avulla. Verenkierrossa oleva omega-6-PUFA oli tutkimuksessa käänteisesti yhteydessä systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen, plasman triglyserideihin ja kokonais-HDL-suhteeseen, mutta kokonais- ja yksittäisten omega-6-PUFA-osuuksien ja sydän- ja verisuonitautien riskin välillä ei ollut merkittävää yhteyttä.

Kuopiolaistutkimuksessa (Virtanen ym. 2018) selvitettiin omega-6-PUFAn saannin ja veripitoisuuden yhteyttä keski-ikäisten ja sitä vanhempien miesten kuolemanriskiin ja sitä, onko sairaushistoria muuttanut näiden assosiaatiota. Tutkimus oli osana the Ischaemic Kuopio Heart Disease-tutkimusta. Tutkimukseen osallistui 2 480 miestä, jotka olivat iältään 42 – 60 - vuotiaita. Heistä 1 019 oli joskus sairastanut sydän- ja verisuonitautia, syöpää tai diabetesta. Loput tutkimukseen osallistuneista olivat rekrytointihetkellä (vuonna 1984 – 1989) olleet terveitä. Tutkittavilta kerättiin paastoverinäyte sekä neljän päivän ruokapäiväkirjat. Tutkimuksen seuranta-aika oli keskimäärin 22,4 vuotta, jonka aikana raportoitiin 1 143 sairaudesta johtuvaa kuolemaa. Näistä 575 johtui sydän- ja verisuonitaukeista, 317 syövästä ja

lopun muista syistä. Suurempi seerumin LA-konsentraatio liittyi tutkimuksessa pienempään kuolemanriskiin mistä tahansa syystä ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuudesta. Arakidonihapolla havaittiin tutkimuksessa myös samanlaisia, jokseenkin hieman heikompia käänteisiä vaikutuksia. Seerumin gammalinoleenihappo (GLA, 18:3 n-6) ja dihomogammalinoleenihappo (DGLA, 20:3 n-6) eivät liittyneet kuoleman riskiin, eikä mitkään rasvahapot liittyneet syöpäkuolleisuuteen. Tutkimustulokset olivat samanlaisia riippumatta siitä, oliko henkilöllä aiempaa sairautta vaiko ei.

Yhdysvaltalais tutkimuksessa (Wu ym. 2014) selvitettiin 2 792 henkilön otannalla, onko verenkierron omega-6-PUFA:lla yhteyttä kokonais- ja syy-eritellyissä kuolemissa vanhemmilla henkilöillä. Tutkittavat olivat vähintään 65-vuotiaita tai sitä vanhempia. Kyseessä oli väestöpohjainen prospektiivinen kohorttitutkimus. Tutkittavia seurattiin vuosina 1992-2010 ja tutkittavilta määritettiin tutkimuksen alussa plasman fosfolipidien rasvahapot. Tämän lisäksi tutkittavia seurattiin säännöllisillä klinikkakäynneillä ja puhelimen välityksellä kuuden kuukauden välein aina vuoteen 2000 asti, jonka jälkeen puhelinhaastattelut tapahtuivat kahden vuoden välein. Haastatteluissa selvitettiin muun muassa tutkittavien terveydentilaa. Tutkimuksessa määritettiin sydän- ja verisuonisairauksista johtuviin kuolemiin kuulumaan sydäninfarkti, aivohalvaus, muu ateroskleroottinen tauti ja muut sydän- ja verisuonitaudeista johtuvat kuolemat. Muiksi kuolinsyiksi määritettiin syöpä, infektio, dementia, keuhkosairaudet, murtumat ja muut traumat. Seurannan aikana rekisteröitiin 1 994 kuolemaa. Muuttajien mukauttamisen jälkeen havaittiin, että korkeampi LA-määrä liittyi käänteisesti kokonaiskuolleisuuteen. Samanlaista yhteyttä ei havaittu minkään muun omega-6-PUFA:n välillä. LA oli voimakkaammin käänteisesti yhteydessä CVD-kuolemiin, erityisesti ei-rytmihäiriöiseen CVD-kuolemaan.

Ruotsalaisessa prospektiivisessä väestöpohjaisessa kohorttitutkimuksessa (Warensjö ym. 2008) tavoitteena oli arvioida ruokavalion rasvabiomarkkerien, desaturaasi-indeksien ja kuolleisuuden välistä yhteyttä. Tutkimukseen osallistui 2 009 50-vuotiasta miestä, joista 1 885 oli tutkimuksen aloitushetkellä terveitä. Tutkimuksen maksimi seuranta-aika oli 33,7 vuotta ja mediaani seuranta-aika 30,7 vuotta. Osallistujia tutkittiin tutkimuksen aloitushetkellä, jolloin he olivat 50-vuotiaita ja tämän jälkeen 60-, 70-, 77- ja 82- vuoden ikäisinä. Tutkimukseen sisältyi lääketieteellinen haastattelu, antropometriset mittaukset ja verinäytteiden otto. Seurannan aikana kuoli yhteensä 1 012 miestä kokonaisotannasta (461 sydän- ja verisuonitautisista) ja 932 miestä terveestä alaryhmästä (416 sydän- ja verisuonitautisista). Tutkimuksessa havaittiin sellaisen seerumin rasvahappokoostumuksen ennustavan

kuolleisuutta, joka oli aiemmin liittynyt sydän- ja verisuonitauteihin ja tyydyttyneisiin rasvoihin. Seerumin LA-osuus suhteutettiin käänteisesti sekä kokonaiskuolleisuuteen että sydän- ja verisuonisairauksista johtuvaan kuolleisuuteen. Tutkimuksessa myös osoitettiin palmitiinihapon liittyvän merkittävästi lisääntyneeseen kuolleisuuteen etenkin sydän- ja verisuonitautikuolleisuuden osalta.

Globalissa meta-analyysissä (Marklund ym. 2019) selvitettiin 30 kansainvälisen kohorttitutkimuksen perusteella, kuinka linolihapon (LA) ja arakidonihapon (AA) kudostason pitoisuudet ja määrät verenkierrossa liittyvät sydän- ja verisuonisairauksiin in vivo-tutkimuksissa. Meta-analyysissä tehtiin yhdenmukaistettuja, yksilötason analyysyjä globalissa konsortiossa, johon kuului 30 tutkimusta 13 eri maasta. Yhteensä analyysi sisälsi 76 356 rasvahappomittausta 68 659 osallistujalta. Tutkimuksiin sisältyi 18 kohortti- ja 12 sisäkkäistä tapauskontrolli- tai tapauskohorttitutkimusta. Keskimääräinen seuranta-aika oli tutkimuksissa 2,5-31,9 vuotta. 30 tutkimusta sisälsi 10 477 tapauskohtaista SVT-tapausta, 4 508 SVT:stä johtuvaa kuolemaa, 11 857 sydämen vajaatoimintatapausta ja 3 705 tapausta, joissa esiintyi iskeemistä aivohalvausta. Tutkimuksissa mitattiin rasvahappopitoisuuksia eri osastoissa, kuten plasman fosfolipideistä, seerumista, rasvakudoksesta, kolesteroliestereissä ja punasoiluissa. Meta-analyysissä havaittiin, että omega-6-PUFA-LA:n korkeammat in vivo-tasot olivat yhteydessä alhaisempiin SVT-tapahtumiin, erityisesti SVT-kuolemiin ja aivohalvauksiin. AA-tasoihin ei liittynyt suurempaa riskiä ja osassa tutkimuksista se yhdistettiin jopa alhaisempaan SVT-riskiin. LA:n ja AA:n yhteys SVT-tapahtumiin ei eronnut merkittävästi eri alaryhmien mukaan, jotka määritettiin esimerkiksi iän, sukupuolen, rodun ja omega-3-PUFA-tasojen mukaan.

Taulukko 5. Omega-6 sarjan rasvahappojen yhteys sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin

Viite ja maa	Otoskoko (n)	Ikä	Tutkimusmenetelmät	Toteutus	Päätepisteet / Tavoite	Tulokset
Virtanen ym. 2018 KIHD-tutkimus Suomi	2 480 miestä, joista 1019 sairastanut aiemmin jotain sairautta (SVT, syöpä, diabetes)	42-60	Prospektiivinen kohorttitutkimus Seuranta-aika keskimäärin 22,4 v	Tutkittavilta kerättiin 4 päivän ruokapäiväkirjat sekä paastoverinäytteet, joiden perusteella arvioitiin tutkittavien omega-6-PUFA:n saantia.	Omega-6-PUFA:n assosiaatio minkä tahansa taudin aiheuttaman kuoleman riskiin.	Seerumin suurempi LA-konsentraatio yhteydessä pienempään kuolemanriskiin missä tahansa syyssä sekä sydän- ja verisuonitautikuolemista. AA:lla samanlaisia, mutta heikompia käänteisiä vaikutuksia.
Oliveira Otto ym. 2013 Yhdysvallat	2 837 monietnistä henkilöä, joilla ei rekrytointihetkellä ollut mitään kliinistä sydänsairautta	45-84	Prospektiivinen kohorttitutkimus Kesto noin 9 v	PUFA:n saanti ruokavaliosta (FFQ) ja fosfolipidien PUFA-osuudet vs. SVT-ilmeneminen ja muut mitatut suureet	Sydän- ja verisuoniperäisistä syistä johtuvat kuolemat, kuten sydäninfarkti, ateroskleroottiset kuolemat tai aivohalvaus.	Kokonais- ja yksittäisten omega-6-PUFA-arvojen ja SVT-riskin välillä ei merkittäviä yhteyksiä. Verenkierron korkeampi omega-6-PUFA käänteisesti yhteydessä verenpaineeseen, plasman triglyserideihin ja kokonais-HDL-suhteeseen.
Muka ym. 2015 Rotterdam Study Alankomaat	4 707	≥55	Prospektiivinen kohorttitutkimus	1. PUFA-saantia arvioitiin FFQ:lla 2. CRP-mittaus paastoverinäytteestä	Ruokavaliosta saatavan kokonais- tai yksittäisten PUFA-rasvahappojen saannin assosiaatio seerumin CRP:hen.	Kokonais-PUFA-arvojen suurempi saanti liittyi alhaisempiin CRP-tasoihin. Omega-6-PUFA myös käänteisesti verrannollinen CRP:hen. Omega-3-PUFA:n tai omega-3-omega-6-PUFA:n suhteen ja CRP:n

						välillä ei havaittu vastaavia tuloksia.
Wu ym. 2014 Yhdysvallat	2 792 henkilöä, joilla ei ollut todettua sydän- tai verisuonisairautta tutkimuksen aloitushetkellä	≥65	Prospektiivinen kohorttitutkimus Kesto 18 v	Tutkittavilta kartoitettiin plasman fosfolipidien rasvahappopitoisuuksia. Tutkittavia seurattiin klinikkäkäynneillä ja puhelimen välityksellä.	Mikä tahansa sydän- ja verisuonisauksista johtuva kuolema tai muusta syystä johtuva kuolema, kuten syöpä, infektio, dementia ja trauma.	Verenkierron korkea LA-pitoisuus, mutta ei muut n-6-PUFA:t, oli käänteisesti yhteydessä vanhempien aikuisten kokonais- ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuuteen.
Vafeiadou ym. 2015 Iso-Britannia	195 henkilöä, joilla oli kohtalainen SVT:n riski	21-60	Satunnaistettu, kontrolloitu, sokkoutettu, ruokavaliointerventio Kesto 16 vk	1. Interventio → runsaasti SFA:a 2. Interventio → runsaasti MUFA:a 3. Interventio → runsaasti omega-6-PUFA:A	SFA:n korvaaminen MUFA:lla tai omega-6-PUFA:lla → vaikutukset vaskulaariseen toimintaan ja muihin CVD-riskitekijöihin.	SFA:n korvaaminen MUFA:lla vähensi veressä E-selektiinin määrää merkittävästi. Omega-6-PUFA → ei merkitystä verestä mitattuun E-selektiinitasoon.
Warensjö ym. 2008 Ruotsi	2 009 miestä, joista 1 885 oli terveitä	50	Prospektiivinen kohorttitutkimus Keskimääräinen seuranta-aika 30,7 v	Tutkittavilta kartoitettiin plasman täydellistä rasvahappokoostumusta yön yli paaston jälkeen otetusta verinäytteestä.	Rasvabiomarkkerien, desaturaasi-indeksien ja kuolleisuuden välinen suhde.	Seerumin LA-pitoisuus liittyi käänteisesti kokonais- ja sydän- ja verisuonitautikuolleisuuteen.
Schwab ym. 2006 Suomi	14	25-60	Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, vaihtovuoroisesti kontrolloitu tutkimus Kesto 12 vk	1. Interventio → hamppuöljy 30 ml/pv 2. Interventio → pellavansiemenöljy 30 ml/pv	Hamppuöljyn ja pellavansiemenöljyn vaikutukset seerumin lipidiprofiiliin ja seerumin kokonais- ja lipoproteiinilipidien paastopitoisuuksiin, plasman glukoosiin ja	Herkissä CRP-pitoisuuksissa ei havaittu merkittäviä eroja interventiojaksojen välillä.

				Tutkittavilta kerättiin ruokapäiväkirjat ja paastoverinäytteet.	insuliiniin ja homeostaattisiin tekijöihin.	sekä	
Marklund ym. 2019 13 maata	30 tutkimusta	≥18	Yksilötasolla yhdistetty analyysi 30 kohorttitutkimuksesta Seuranta-ajat keskimäärin 2,5 - 39,9 v	Mitattiin rasvahappojen määrää plasman fosfolipideissä, punasoluissa, plasmassa, seerumissa, kolesteroliestereissä ja rasvakudoksessa.	Verenkierron kudostason AA-pitoisuuksien yhteys sydän- ja verisuonisairauksiin.	sekä LA- ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskeihin.	Verenkierrossa ja kudoksissa esiintyvä korkeampi LA- ja mahdollisesti AA-arvot yhteydessä pienempiin sydän- ja verisuonitapahtumien riskeihin.

Sydän- ja verisuonitaudit (SVT); omega-6-sarjan tyydyttymättömät rasvahapot (n-6-PUFA); linolihappo (LA); arakidonihappo (AA); monityydyttymättömät rasvahapot (PUFA); C-reaktiivinen proteiini (CRP); omega-3-sarjan monityydyttymättömät rasvahapot (omega-3-PUFA); tyydyttyneet rasvahapot (saturated fatty acids, SFA); kertatyydyttymättömät rasvahapot (monounsaturated fatty acids, MUFA)

3.3 Omega-3- ja omega-6-rasvahappojen suhde

3.3.1 Inflammaatio

Italialaisessa poikkileikkaustutkimuksessa (Ferrucci ym. 2006), jonka otoksena toimi 1 123 henkilöä, tutkittiin plasman monitydyttymättömien rasvahappojen määrää suhteessa plasmassa esiintyviin tulehdusmarkkereihin. Tutkittavilta kerättiin paastoverinäytteet, joista analysoitiin rasvahappojen määrää ja tulehdusmarkkereita. Tutkimuksessa havaittiin, että omega-6-PUFA:n sekä omega-3-PUFA:n korkeampi kokonaismäärä plasmassa yhdistettiin matalampiin pro-inflammatoristen välittäjäaineiden (IL-6, CRP, TNF α) pitoisuuksiin ja korkeampiin anti-inflammatoristen välittäjäaineiden pitoisuuksiin (IL-10, TGF- β). Tutkimuksessa havaittiin oleellisena osana myös vahva negatiivinen korrelaatio omega-3- ja omega-6-sarjan rasvahappojen välisen suhteen ja tulehdusmarkkerien, etenkin IL-10:n, välillä.

Yhdysvaltalaisessa tutkimuksessa (Pischon ym. 2003) havainnoitiin, onko ruokavalion tavanomaisella omega-3-omega-6-rasvahappojen saannilla yhteyttä plasman tulehdusmarkkereihin yhdysvaltalaisilla terveillä miehillä ja naisilla. Otoksena toimi kaksi tutkimusta, jossa tutkittavia oli yhteensä 859 (405 miestä ja 454 naista). Tutkittavilta oli kerätty ruokavaliota arvioiva puolikvantitatiivinen frekvenssikyselylomake (FFQ) ja tulehdusmarkkereita kartoitettiin paastoverinäytteestä. Tutkimuksessa havaittiin merkittävä käänteinen yhteys omega-3-PUFA:n, EPA:n ja DHA:n saannin ja plasman TNF-R1:n ja TNF-R2:n välillä. Samankaltaisia tuloksia havaittiin myös CRP:n välillä, mutta hieman heikompana. Omega-3-linoleenihapon ja omega-6-cis-linoliuhapon välillä ei havaittu yhteyttä tulehdusmarkkereihin. Tutkimuksessa havaittiin hieman EPA:n ja DHA:n sekä tuumorinekroositekijöiden välistä yhteyttä silloin, kun osallistujilla oli vähäinen omega-6-PUFA:n saanti, mutta vahva käänteinen yhteys silloin, kun osallistujilla oli korkea omega-6-PUFA-saanti. Tämä viittaisi siihen, että omega-6-PUFA:t eivät estä omega-3-PUFA:n anti-inflammatorisia vaikutuksia, vaan kummatkin rasvahapot olisi yhteydessä matalampiin tulehdustasoihin.

Amerikkalaistutkimuksessa (Kiecolt-Glaser ym. 2013) pyrittiin arvioimaan, vaikuttaako omega-3-PUFA-lisäravinteen käyttö leukosyyttien telomeeripituuteen, telomeraasin toimintaan tai solujen oksidatiiviseen stressiin. Tämän lisäksi tutkittiin omega-3-omega-6-PUFA-suhteen muutosten vaikutusta telomeeripituuden muutoksiin. Tutkimus oli kaksoissokkoutettu,

satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus johon osallistui 106 tervettä ylipainoista miestä ja naista. Tutkittavat olivat iältään 40-85-vuotiaita. Tutkittavat jaettiin satunnaisesti kolmeen ryhmään, joissa he saivat joko 2,5 g omega-3-PUFA:a, 1,25 g omega-3-PUFA:a tai plasebokapselin päivittäin. Omega-3-PUFA-lisäravinnekapselissa EPA:n ja DHA:n suhde oli 7:1. Lumelääkkeenä toimi seos palmu-, oliivi-, soija-, rypsi- ja kookosvoijyistä. Tutkittavilta otettiin verinäytteet tutkimuksen alussa sekä neljän kuukauden kuluttua aloitushetkestä. Hapettumisstressiä mitattiin F_2 -isoprostaaneilla, sillä se on luotettavin indeksi verrattessa muihin tunnettuihin biomarkkereihin. Lumelääkehaarassa oli 31 henkilöä, pienen annoksen kalaöljyryhmässä 40 henkilöä ja suuriannoksisessa kalaöljyryhmässä 35 henkilöä. Ryhmät olivat lähtötilanteessa telomeeripituuden, telomeraasin ja F_2 -isoprostaanien suhteen samanlaisia. Neljän kuukauden kuluttua tutkittavien plasman EPA-pitoisuudet olivat noin 3,5 kertaa korkeammat ja DHA-pitoisuudet 1,7 kertaa korkeammat 1,25 g omega-3-PUFA:a päivässä saaneilla henkilöillä. 2,5 g omega-3-PUFA:a saaneilla henkilöillä taas EPA-pitoisuudet olivat 6 kertaa korkeammat ja DHA-pitoisuudet 2 kertaa korkeammat verrattaessa tutkimuksen alkamishetkeen. Lumelääkeryhmässä koettiin pieni EPA-arvon nousu, mutta DHA ei muuttunut. Omega-3-omega-6-rasvahappojen välinen suhde laski huomattavasti täydentämisen jälkeen sekä pienen että suuren annoksen ryhmässä. Myös telomeerien pituudet kasvoivat pienentämällä omega-3-omega-6-PUFA:n välistä suhdetta. Telomeerien pidentymistä havaittiin 54 %:lla 2,5g/pv omega-3-PUFA-ryhmässä ja 53 %:lla 1,25g/pv omega-3-PUFA-ryhmässä, mutta vain 39 %:lla lumeryhmässä. Nämä tulokset eivät kuitenkaan olleet merkittäviä. Ryhmien välillä ei ollut eroja telomeraasiaktiivisuuden muutoksissa. Omega-3-PUFA-täydennys laski merkittävästi hapettumisstressiä F_2 -isoprostaaneilla mitattuna. Arvioidut geometriset keskiarvot log- F_2 -isoprostaanilla olivat 15 % pienemmät molemmissa täydennystä saaneissa ryhmissä verrattuna lumelääkeryhmään.

Amerikkalaistutkimuksen (Zhao ym. 2007) tavoitteena oli arvioida, kuinka eri ruokavaliot vaikuttavat seerumin proinflammatorisiin sytokiinipitoisuuksiin ja sytokiinien tuotantoon sellaisilla koehenkilöillä, jotka olivat terveitä ylipainoisia, mutta joilla oli hyperkolesterolemia. Tutkimukseen osallistui 23 henkilöä, jotka olivat iältään 36-69-vuotiaita. Tutkimukseen osallistui 20 miestä ja 3 naista. Heidän kolesteroliarvonsa olivat välillä 4,81-7,11 mmol/l ja LDL-kolesteroli välillä 3,03-5,07 mmol/l. Koehenkilöt noudattivat tutkimuksen aikana 6 viikon jaksoissa kolmea eri ruokavaliota, joiden välissä oli kolmen viikon tauko, jonka tarkoituksena oli parantaa ruokavalioiden noudattamista. Yksi annetuista ruokavalioidista vastasi keskimääräistä amerikkalaista ruokavaliota (ADD), toinen sisälsi runsaasti PUFA:a ja ALA:a ja kolmas sisälsi runsaasti PUFA:a ja LA:ta. Noin 2400 kilokalorin ruokavaliossa käytettiin

päivittäin 36,0 g saksanpähkinöitä ja 13,5 g saksanpähkinäöljyä lisäämään ruokavalion ALA- ja LA-saantia. ADD-ruokavaliossa ALA:a oli 2,3 g ja LA:ta 22,1 g, ALA-ruokavaliossa 19,1 g ALA:a ja 30,8 g LA:ta ja LA-ruokavaliossa 10,6 g ALA:a ja 37,3 g LA:ta päivittäin. Tutkittavilta otettiin paastoverinäytteet tutkimuksen alussa sekä jokaisen ruokavaliojakson jälkeen kahtena peräkkäisenä päivänä. Tutkimuksessa havaittiin, että PBMC:n IL-6, IL-1 ja TNF- α - tuotteet ja seerumin TNF- α -pitoisuudet olivat matalammat ALA-ruokavaliossa kuin LA- tai ADD-ruokavalioissa. Seerumin ALA-arvon muutokset korreloivat käänteisesti PBMC:n TNF- α -pitoisuuksien muutoksissa koehenkilöillä silloin, kun he noudattivat ALA-ruokavaliota. Samanlaista korrelaatiota ei havaittu PBMC:n IL-6- ja IL-1-pitoisuuksissa. Muutokset PBMC:n ALA- ja EPA-pitoisuuksissa liittyivät hyödyllisiin muutoksiin TNF- α :n vapautumisessa. Täten ALA:n sydänsuojaavat vaikutukset välittyivät osin vähentämällä tulehduksellisten sytokiinien tuottoa. SFA:n, MUFA:n ja PUFA:n kokonaismäärä PBMC-lipideissä ei muuttunut merkittävästi ruokavalioiden välillä. PBMC-lipidien kokonais-omega-3-PUFA-määrä kasvoi merkittävästi enemmän ALA- kuin LA-ruokavalion yhteydessä.

3.3.2 Sepelvaltimotapahtumat ja kuolleisuus

Yhdysvaltalais tutkimuksessa (Mozaffarian ym. 2005) tutkittiin prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa 45 722 terveydenhoitoalalla työskentelevää miestä, jotka olivat tutkimuksen alkamishetkellä 40-75-vuotiaita. Tutkittavilta kerättiin tutkimuksen alkuvaiheessa ja tämän jälkeen joka neljäs vuosi FFQ:n avulla tietoa heidän tavanomaisesta ruokavaliosta ja havainnointiin PUFA-rasvahappojen saantia. Tutkimuksen seuranta-aika oli 14 vuotta. Seurannan aikana osallistujilla todettiin 210 äkillistä kuolemaa, 1 521 ei kuolemaan johtavaa sydäninfarktia ja yhteensä 2 306 sydän- ja verisuonisairauksiin liittyvää tapahtumaa (yhdistettynä äkillinen kuolema, muut sydän- ja verisuonisairauksiin liittyvät kuolemat ja ei kuolemaan johtava sydäninfarkti). Monimuuttujakorjatuissa analyyseissä maltillinen (>250mg/pv) pitkäketjuisten tai keskipitkien omega-3-PUFA-yhdisteiden saanti liittyi alhaisempaan sydän- ja verisuonisairauden riskiin riippumatta siitä, tapahtuiko omega-6-PUFA-saannissa muutoksia. Suurempaan EPA + DHA-saantiin liittyi 40-50 % pienempi äkillisen kuoleman riski miehillä, joilla oli alhaisempi omega-6-PUFA-saanti ja miehillä, joilla omega-6-PUFA-saanti oli suurempi, verrattessa miehiin, joilla molempien PUFA-ryhmien rasvahappojen saanti oli alhaisempi. Yhdessä nämä tulokset viittaavat siihen, että huomio omega-3- ja omega-6-rasvahappojen suhteellisesta saannista olisi tärkeämpää kohdistaa omega-3-PUFA-saannin lisäämiseen.

Taulukko 6. Omega-3- ja Omega-6-sarjan rasvahappojen suhteen yhteys sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin

Viite ja maa	Otoskoko (n)	Ikä	Tutkimusmenetelmät	Toteutus	Päätepiisteet Tavoite	Tulokset
Mozaffarian ym. 2005 Yhdysvallat	45 722 miestä	40-75	Prospektiivinen kohorttitutkimus Keskimääräinen seuranta-aika 14 v	PUFA-rasvahappojen saantia arvioitiin FFQ:lla tutkimuksen alussa ja joka neljäs vuosi.	Tärkeimmät tulokset kohdistuivat äkilliseen kuolemaan, ei-kuollettavaan sydäninfarktiin ja muihin sydän- ja verisuonisyistä johtuviin kuolemiin.	Pitkäketjuiset omega-3- PUFA:t merenelävistä voivat vähentää äkillisen kuoleman riskiä riippumatta omega-6-PUFA:n määrästä. Jos pitkäketjuisten omega- 3-PUFA:n saanti vähäistä, keskipitkien omega-3-PUFA- yhdisteiden saanti voi vähentää SVT-riskiä riippumatta omega-6- PUFA:sta.
Ferrucci ym 2006 Italia	1 123	20-98	Poikkileikkaustutkimus	Tutkittavilta kerättiin paastoverinäytteet, joista analysoitiin rasvahappojen määrää ja tulehdusmarkkereita.	PUFA:n ja tulehdusmarkkerien assosiaatio.	Kokonais-omega-6- ja omega-3-PUFA:t yhdistettiin matalampiin pro- inflammatoristen ja korkeampiin anti- inflammatoristen välittäjäainetasoihin. Omega-3-omega-6- PUFA-suhteen ja tulehdusmarkkerien välillä negatiivinen korrelaatio.

Pischoon ym. 2003 Yhdysvallat	859	40-75 miehet, 25-42 naiset	Poikkileikkaustutkimus	Tutkittavilta kerättiin FFQ sekä paastoverinäytteet.	Ruokavalion tavanomaisen omega-3-omega-6- PUFA-rasvahappojen saannin ja plasman tulehdusmarkkerien välinen assosiaatio.	Omega-3-PUFA:n, EPA:n ja DHA:n korkeampi saanti → käänteinen assosiaatio plasman TNF-R1:n ja TNF-R2:n välillä, samanlainen heikompi yhteys CRP:n kanssa. EPA:n ja DHA:n ja TNF:ien kanssa käänteinen yhteys vahva silloin, kun korkea omega-6- PUFA-saanti.
Kiecolt- Glaser ym. 2013 Yhdysvallat	106 tervettä henkilöä, jotka olivat joko ylipainoisia tai lihavia.	40-85	Kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu tutkimus Kesto 4 kk	1. Ryhmä: 1,25 g omega-3- PUFA:a/pv 2. Ryhmä: 2,5 g omega-3- PUFA:a/pv 3. Ryhmä: placebo/pv Tutkittavilta kerättiin paastoverinäytteet.	Omega-3-PUFA:n ja leukosyyttien telomeeripituuden, telomeraasin toiminnan ja solujen oksidatiivisen stressin välinen assosiaatio.	Omega-3-PUFA- täydennys vähensi inflammaatiota ja F2- isoprostaaania, mutta ei osoittanut vaikutusta telomeeripituuteen tai telomeraasin toimintaa. Pienempi omega-3- omega-6-PUFA-suhde yhdistettiin pidempiin telomeereihin.

Zhao ym. 2007 Yhdysvallat	23 ylipainoista henkilöä, joilla oli hyperkolesterolemia	36-69	Satunnaistettu, kontrolloitu, vaihtovuoroisesti vertailtu tutkimus Kesto 24 vk	<ol style="list-style-type: none"> 1. ADD-ruokavalio 2. Runsaasti PUFA:a ja ALA:a sisältävä ruokavalio 3. Runsaasti PUFA:a ja LA:ta sisältävä ruokavalio 	Eri ruokavalioiden vaikutus seerumin pro-inflammatorisiin sytokiinipitoisuuksiin ja sytokiinien tuotantntoon.	ALA-ruokavalio → IL-6-, IL-3- ja TNF- α -konsentraatiot alhaisemmat. TNF- α :n PBMC-tuotanto korreloi käänteisesti ALA- ja EPA-pitoisuuksien määrään PBMC-lipideissä ALA-ruokavalion kanssa. Seerumin ALA-muutokset korreloivat käänteisesti PBMC:n tuottamien TNF- α -muutosten kanssa.
--	--	-------	---	---	---	---

Monityydyttymättömät rasvahapot (polyunsaturated fatty acids, PUFA); omega-3-sarjaan kuuluvat monityydyttymättömät rasvahapot (omega-3-PUFA); omega-6-sarjaan kuuluvat monityydyttymättömät rasvahapot (n-6-PUFA); sydän- ja verisuonitaudit (SVT); eikosapentaeenihappo (EPA); dokosaheksaeenihappo (DHA); tuumorinekroositekijä reseptori 1 (TNF-R1); tuumorinekroositekijä reseptori 2 (TNF-R2); C-reaktiivinen proteiini (CRP); tuumorinekroositekijä (TNF); keskimääräinen normaali amerikkalainen ruokavalio (ADD-ruokavalio); alfa-linoleenihappo (ALA); linolihappo (LA); interleukiini-6 (IL-6); interleukiini-3 (IL-3); tuumorinekroositekijä alfa (TNF- α); mononukleaariset valkosolut (peripheral blood mononuclear cells, PBMC)

4. POHDINTA

Sydän- ja verisuonitaudit on yksi merkittävä kansanterveyteen vaikuttava tautiryhmä niin Suomessa kuin muuallakin maailmassa (Aro ym. 2015, Uutispalvelu Duodecim 2017). Julkisuudessa keskustelua on herättänyt paljon etenkin omega-6-sarjan sekä omega-3-omega-6-sarjan rasvahappojen välisen suhteen mahdolliset haitalliset vaikutukset sydänterveyteen. Tämän lisäksi myös omega-3-sarjan rasvahappojen hyödyllisyyttä on spekuloitu huolimatta siitä, että vallitsevan tutkimustiedon valossa niiden on ajateltu olevan hyödyllisiä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä ajatellen. Tämä tutkielman tavoitteena oli selvittää omega-3- ja omega-6-sarjan rasvahappojen sekä niiden suhteen yhteyksiä sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin.

4.1 Omega-3-rasvahapot

Omega-3-sarjan-rasvahappoja ja niiden yhteyksiä sydän- ja verisuonitauteihin ja niiden eri riskitekijöihin on tutkittu suhteellisen paljon. Tähän kirjallisuuskatsaukseen kuului seitsemän omega-3-PUFA:a käsitteleviä tutkimuksia, jotka olivat pääasiassa joko prospektiivisia kohorttitutkimuksia (Yokoyama ym. 2007, Oliveira Otto 2013) tai lumekontrolloituja rinnakkaistutkimuksia (Tavazzi ym. 2008, Kiecolt-Glaser ym.2012, Roncaglioni ym. 2013). Tämän lisäksi joukossa oli yksi poikkileikkaustutkimus (Murakami ym. 2008) ja yksi vaihtovuoroasetelmassa kontrolloitu tutkimus (Allaire ym. 2016). Suuri osa tutkimuksista oli toteutettu länsimaissa, jonka vuoksi niiden voidaan ajatella edustavan myös pohjoismaalaista väestöä. Tutkimuksien otannat olivat melko suuria, Yokoyaman ja kumppanien tutkimuksessa oli jopa vajaa 19 000 henkilöä, mikä lisää luotettavuutta ja yleistettävyyttä koko perusjoukkoon. Tutkimuksiin osallistuneet henkilöt olivat pääasiassa keski-ikäisiä, mutta muutamassa tutkimuksessa otosjoukkoon kuului myös nuorimmillaan jopa 18-vuotiaita, minkä ansiosta tuloksien voidaan ajatella edustavan kaikenikäisiä. Sydän- ja verisuonitaudit ovat pitkällä aikavälillä kehittyviä sairauksia, minkä vuoksi vain vanhempaan väestöryhmään kohdistuvat tutkimukset eivät olisi yleistettävissä koko väestöön.

Tutkimustulokset olivat pitkälti samansuuntaisia – omega-3-sarjan rasvahapoilla voidaan saada hyötyjä sydän- ja verisuonisairauksia ajatellen. Kuitenkin lähes kaikissa tutkimuksissa otantaan kuului sellaisia henkilöitä, joilla oli joitakin sydän- ja verisuonitauteihin liittyvä riskitekijöitä, kuten korkea veren kokonaiskolesterolipitoisuus, jokin ateroskleroottinen verisuonisairaus,

sydämen vajaatoiminta tai vyötärölihavuus. Tämä voi omalta osaltaan rajoittaa tutkimustulosten yleistettävyyttä koko väestöön, sillä tällaisilla henkilöillä on mahdollisesti parantamisen varaa esimerkiksi ruokavalion laadussa. Tämän vuoksi omega-3-PUFA-lisien sydän- ja verisuonisairauksilta suojaavat vaikutukset voivat korostua tällaisessa otannassa.

Roncaglioniin ja kumppanien vuonna 2013 tehdyssä tutkimuksessa ei havaittu omega-3-rasvahapoilla olevaan ehkäisevää vaikutusta sydän- ja verisuoniperäisiin kuolemiin tai sairauksiin. Tutkimuksen tulos erosi hypoteesista merkittävästi, ja yhtenä mahdollisena selittävänä tekijänä voidaan pitää Italian maakohtaisesti matalaa sydän- ja verisuonitautiriskiä ja tutkimusväestön melko intensiivistä altistumista ennaltaehkäiseville hoidoille, joita edelleen parannettiin viiden vuoden seurantajakson aikana (Roncaglioni ym. 2013). Tämän lisäksi Tavazzin ja muiden vuonna 2008 tekemässä tutkimuksessa omega-3-PUFA-lisistä saatu hyöty sydän- ja verisuonitautikuolleisuudessa verrattuna kontrolliryhmään oli odotettua pienempi. Tässä tutkimuksessa täytyy huomioida kuitenkin se, että tämä tulos saatiin sellaisessa populaatiossa, joita hoidettiin jo suositeltujen käytäntöjen mukaisesti. Omega-3-PUFA:n etu, joka dokumentoitiin molemmissa ensisijaisissa päätepisteissä, viittaa kuitenkin myös tämän tutkimuksen perusteella siihen, että omega-3-PUFA:lla on vaikutusta sydämen vajaatoiminta aiheuttaviin mekanismeihin.

Viime aikoina on alettu keskustelemaan siitä, onko erilaisista omega-3-kalaöljykapseleista hyötyä normaalia ruokavaliota noudattavalle henkilölle sydän- ja verisuonitautien ehkäisyssä. Tässä kirjallisuuskatsauksessa käsitellyissä n-3-PUFA:a koskevissa tutkimuksissa isossa osassa oli käytetty erilaisia omega-3-PUFA-lisäravinteita (Yokoyama ym. 2007, Tavazzi ym. 2008, Kiecolt-Glaser ym. 2012) Roncaglioni ym. 2013, Allaire ym. 2016). Kyseisten tutkimuksien perusteella voitaisiin todeta, että omega-3-lisäravinteista on hyötyä sydän- ja verisuonisairauksien ehkäisyssä. Asia ei kuitenkaan ole näin mustavalkoinen, sillä kaikissa lisäravinteita sisältäneissä tutkimuksissa otoksena oli ainoastaan sellaisia henkilöitä, joilla oli joitain sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöitä, kuten lihavuutta tai korkeaa kolesterolia. Kuten aiemmin todettu, tällaisilla henkilöillä voi normaalin ruokavalion omega-3-PUFA-saanti olla tarvittavaa alhaisempi, jolloin lisäravinteiden hyödyt voivat korostua. Tämän kirjallisuuskatsauksen pohjalta ei voida tehdä päätelmiä siitä, olisivatko omega-3-PUFA-lisäravinteiden tuomat hyödyt yhtä selkeitä terveillä ja normaalipainoisilla koehenkilöillä. Oliveria Oton ja kumppanien (2013) ja Murakamin ja kumppanien (2008) tekemissä tutkimuksissa havaittiin korkeampien omega-3-PUFA-pitoisuuksien olevan yhteydessä pienempiin sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin terveillä koehenkilöillä ja ilman

lisäravinteiden käyttöä. Tämän perusteella voitaisiin vetää karkea johtopäätös, että myös kiinnittämällä huomiota terveelliseen ruokavalioon ja riittävään välttämättömien rasvahappojen saantiin ehkäistäisiin sydän- ja verisuonitauteja vähintäänkin yhtä kattavasti kuin lisäravinteita käyttämällä.

4.2 Omega-6-rasvahapot

Tähän kirjallisuuskatsaukseen sisällytetyissä tutkimuksissa omega-6-sarjan rasvahappojen yhteyksiä sydän- ja verisuonitauteihin oli tutkittu pääasiassa prospektiivisissa kohorttitutkimuksissa (Watensjö ym. 2008, Oliveria Otto ym. 2013, Wu ym. 2014, Muka ym. 2015, Virtanen ym. 2018). Tämän lisäksi mukana oli tuore meta-analyysi (Marklund ym. 2019), jossa havainnointiin 30 eri prospektiivista kohorttitutkimusta 13 eri maasta. Tutkimuksiin sisältyi myös kaksi sokkoutettua tutkimusta (Schwab ym. 2006, Vafeiadou ym. 2015). Kaikki tutkimuksen oli toteutettu pitkäaikaistutkimuksina, ja useissa tutkimuksissa seuranta-aika oli jopa kymmeniä vuosia. Pitkäaikaistutkimuksissa haasteita tuottaa useiden sekoittavien tekijöiden vakiointi sekä tutkittavien sitoutuminen tutkimukseen, mikä voi näkyä tutkimuksen edetessä otoskoon pienemisenä. Kuitenkin prospektiiviset kohorttitutkimukset mahdollistavat useamman kuin yhden sairauden tai riskitekijän tutkimisen samalla kertaa, mikä on erityisen hyödyllistä sydän- ja verisuonitautien ja niiden riskitekijöiden arviointia ajatellen. Kuitenkaan prospektiivisissa kohorttitutkimuksissa ei voida vetää suoria johtopäätöksiä asioiden syy-seuraus-suhteista. Tämän lisäksi kohorttitutkimuksissa alussa mitatut tekijät voivat muuttua tutkimuksen aikaa, kuten esimerkiksi tupakoiva henkilö voi lopettaa tupakoinnin, mikä omalta osaltaan voi vaikuttaa tutkimustuloksiin. Tämän vuoksi esimerkiksi hieman lyhyempiä ruokavaliointerventioita voisi hyödyntää enemmän SVT:n tutkimisessa.

Useissa tutkimuksissa veren omega-6-PUFA-biomarkkereita mitattiin ainoastaan tutkimuksen aloitushetkellä, kuten Vafeiadoun ja muiden tekemässä tutkimuksessa. Yleisesti ottaen voidaan ajatella, että rasvahappojen mittaus yhdellä tasolla näyttäisi riittävän tutkittaessa sydän- ja verisuonitauteja, mutta luotettavan tutkimustuloksen saamiseksi omega-6-PUFA-arvoja tulisi mitata myös useammin tutkimuksen aikana. Kahdessa tutkimuksessa (Warensjö ym. 2008, Virtanen ym. 2018) tutkimusotanta toimi vain miehiä, minkä vuoksi näistä tutkimuksista saadut tulokset eivät ole suoraan yleistettävissä koko väestöön.

Tässä tutkielmassa mukana olleiden tutkimuksien perusteella omega-6-PUFA:n ei havaittu olevan suorassa yhteydessä sydän- ja verisuonitautien tai niiden riskitekijöiden ilmentymiseen

(Oliveria Otto ym. 2013). Päinvastoin, etenkin seerumin suuremmalla LA-konsentraatiolla näyttäisi olevan suojaavia vaikutuksia sydän- ja verisuonituteihin (Warensjö ym. 2008, Wu ym. 2014, Virtanen ym. 2018). Mukan ja muiden vuonna 2015 tehdyssä tutkimuksessa havaittiin myös, että omega-6-PUFA oli käänteisesti verrannollinen CRP:n pitoisuuteen. Sen sijaan Schwabin ja muiden (2006) sekä Vafeiadoun ja muiden (2015) tekemissä tutkimuksissa ei havaittu yhteyttä omega-6-PUFA:n ja seerumin CRP- ja E-selektiinipitoisuuden välillä. Tässä kyseisessä interventiossa seuranta-aika oli kuitenkin suhteellisen lyhyt, minkä vuoksi mahdolliset hyödyt tai haitat eivät välttämättä ole kerenneet nousta esiin.

Marklundin ja muiden vuonna 2019 valmistunut meta-analyysi puhuu pääasiassa omega-6-PUFA:n puolesta. Analyysissa havaittiin, että verenkierrossa ja kudoksissa esiintyvä korkeammat LA- ja mahdollisesti myös AA-konsentraatiot olisivat yhteydessä pienempiin sydän- ja verisuonitautien riskeihin. Vaikka AA:ta on pidetty tulehdusta edistävänä rasvahappona, sen vaikutukset näyttäisi olevan huomattavasti monimutkaisempia. Meta-analyysi ei myöskään tue käsitystä siitä, että omega-3- ja omega-6-rasvahappojen välistä suhdetta tulisi pienentää. Meta-analyysissä oli kuitenkin myös rajoituksensa. Suurin osa tutkimuksista oli peräisin Euroopasta, minkä vuoksi tulokset eivät ole yleistettävissä muihin etnisiin ryhmiin. Tämän lisäksi huolimatta pyrkimyksestä yhdenmukaistaa tutkimuskohtaiset menetelmät, säilyi kovariaattien luokittelussa kohorttien välillä joitakin eroja (Marklund ym. 2019). Vaikka tällainen otannan monimuotoisuus voi omalta osalta lisätä yleistettävyyttä, nämä saattavat vaikuttaa myös tutkimusten väliseen heterogeenisyyteen, joita havaittiin joillekin altistumisen ja tulosten suhteiden välillä. Rasvahapot mitattiin myös vain kerran tutkimuksen lähtötilanteessa, mikä voi heikentää assosiaatiota ajan myötä tapahtuvien muutosten vuoksi. Tämän lisäksi vain Pohjois-Euroopassa tehdyissä tutkimuksissa arvioitiin kolesteroliestereitä, mikä vaikeutti johtopäätösten tekoa lipidien välisistä todellisista ennustavista eroista.

4.3 Omega-3- ja omega-6-rasvahappojen suhde

Omega-3- ja omega-6-rasvahappojen välistä suhdetta tutkimuksen päätepisteenä on tutkittu suhteellisen vähän, vaikka yksittäisissä omega-3-PUFA:a tai omega-6-PUFA:a käsittelevissä tutkimuksissa siihen joskus viitataan. Nykyisen tutkimustiedon valossa ei ole selvää, mikä olisi optimaalinen ruokavaliosta saatava omega-3-omega-6-PUFA-suhde. Normaalia länsimaalaista ruokavaliota noudattavalla henkilöllä ruokavalion rasvahapposuhteet ovat huomattavasti enemmän omega-6-PUFA:n puolella. On spekuloitu, että omega-6-sarjan

rasvahappojen mahdollisen tulehduksellisen vasteen vuoksi myös korkea omega-3-omega-6-PUFA-suhde olisi haitallinen ja altistaisi eri kroonisille sairauksille.

Tähän tutkielmaan sisältyi viisi rasvahappojen suhdetta käsittelevää tutkimusta, joista kaksi oli poikkileikkaustutkimuksia (Pischon ym. 2003, Ferucci ym. 2006). Joukossa oli myös yksi prospektiivinen kohorttitutkimus (Mozaffarian ym. 2005), yksi lumekontrolloitu tutkimus (Kiecolt-Glaser ym. 2012) ja satunnaisesti kontrolloitu tutkimus (Zhao ym. 2007). Lähes kaikissa tutkimuksissa otantana oli sekä miehiä että naisia, minkä ansiosta tutkimustuloksien voi ajatella olevan yleistettävissä koko väestöön.

Tutkimustulokset olivat moninaisia. Mozaffarian ja muiden vuonna 2015 tekemässä tutkimuksessa havaittiin, että n-3-PUFA-lisäyksillä voidaan vähentää äkillisen kuoleman riskiä riippumatta omega-6-PUFA:n määrästä. Mikäli pitkäketjuisia omega-3-sarjan rasvahappoja ei ole käytettävissä, voi keskipitkät omega-3-PUFA:t vähentää SVT:n riskiä huolimatta omega-6-PUFA:n määrästä. Tämän lisäksi myös Pischonien ja kumppanien (2003) tekemässä tutkimuksessa havaittiin, että EPA:n, DHA:n ja TNF:ien välillä oli vahva käänteinen yhteys silloin, kun henkilöllä oli korkea omega-6-PUFA-saanti ja heikompi silloin, kun omega-6-PUFA-saanti oli alhaisempi. Näiden tutkimusten perusteella voidaan siis vetää johtopäätös, että korkeampi omega-3-omega-6-PUFA-suhde ei ainakaan näyttäisi olevan yhteydessä sydän- ja verisuonitauteihin tai niiden riskeihin.

Sen sijaan Kiecolt-Glaserin ja kumppanien vuonna 2012 tehdyssä tutkimuksessa pienempi omega-3-omega-6-PUFA-konsentraatio yhdistettiin pidempiin telomeereihin. Tämän tutkimuksen otantana oli kuitenkin ylipainoisia ja lihavia henkilöitä, joka voi omalta osaltaan hankaloittaa tutkimustulosten yleistettävyyttä. Tutkimuksessa lisättiin omega-3-PUFA:n saantia, jolloin oletettavasti myös omega-3-omega-6-PUFA-suhde kasvaa. Ylipainoisilla henkilöillä ruokavaliossa n-3-sarjan rasvahappojen lähteitä voi mahdollisesti olla epäterveellisten ruokailutottumuksien vuoksi vähän, jolloin mahdollisesti omega-3-PUFA:n ja omega-3-omega-6-PUFA-suhteen väliset terveyshyödyt korostuvat. Sen sijaan Feruccin ja kumppanien (2006) tekemässä tutkimuksessa korkeampi omega-3-omega-6-PUFA-tasolla havaittiin olevan negatiivinen korrelaatio tulehdusmarkkereihin. Tutkimuksessa kuitenkin havaittiin myös, että korkeammat yksittäiset omega-3- tai omega-6-PUFA-konsentraatiot yhdistettiin matalampiin pro-inflammatoristen välittäjäaineiden tasoihin. Tästä johtuen on vaikea vetää johtopäätöstä, onko positiivinen vaste seurausta yksittäisestä rasvahaposta vai niiden suhteesta.

Näiden tutkimustulosten perusteella voidaan varovaisesti vetää johtopäätös, että omega-3-omega-6-PUFA-konsentraatioiden välisen suhteen pienentämisen sijaan olisi tärkeämpää kiinnittää huomiota omega-3-PUFA:n saannin lisäämiseen.

5. JOHTOPÄÄTÖKSET

On selvää, että ruokavaliolla on keskeinen rooli monien kroonisten sairauksien synnyssä. Sydän- ja verisuonitauteihin ja niiden riskitekijöihin tiedetään vaikuttavan erityisesti ruokavalion kokonaisrasvan määrä ja laatu. On tiedossa, että kovien rasvojen korvaaminen pehmeillä rasvoilla, kuten omega-3- ja omega-6-sarjan rasvahapoilla, edistää terveyttä ja pienentää riskiä sairastua sydän- ja verisuonitauteihin. Kuitenkin sydän- ja verisuonitautien, kuten muidenkin kroonisten sairauksien, kehittymiseen vaikuttaa ruokavalion rasvan rinnalla myös monet muut tekijät, kuten tupakointi, korkea verenpaine ja vähäinen liikunta. Täytyy siis muistaa, että sairauden puhkeaminen on monen tekijän summa, ja näin ollen yksittäinen tekijä ei välttämättä estä sairauden kehittymistä.

Eniten hyödyllistä tutkimusnäyttöä sydän- ja verisuonitautien ehkäisyssä on tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella omega-3-rasvahapoilla, etenkin EPA:lla ja DHA:lla. Omega-6-sarjan rasvahappojen vaikutukset sen sijaan sydän- ja verisuonitauteihin ja niiden riskitekijöihin olivat pääosin neutraaleja tai jopa sydän- ja verisuonitauteja ehkäiseviä, varsinkin linolihapon osalta. Tämän tutkimustiedon valossa omega-6-sarjan rasvahapoilla ei näyttäisi olevan sydän- ja verisuonitautien riskiä lisäävää vaikutusta. Näiden tutkimusten perusteella myöskään omega-3-omega-6-rasvahappojen suhteella ei näyttäisi olevan vaikutusta sydän- ja verisuonitautien riskitekijöihin. Yhteenvetona tutkimuksien perusteella voidaan todeta, että omega-3- ja omega-6-sarjan rasvahappojen suhteen tarkkailemisen sijaan olisi tärkeämpää kiinnittää huomiota omega-3-sarjan rasvahappojen saannin lisäämiseen. Yksittäisten rasvahappojen vaikutuksia eri kroonisiin sairauksiin on tutkittu suhteellisen paljon, mutta optimaalista rasvahappojen suhdetta ruokavaliossa ei vielä tiedetä. Tämän vuoksi omega-3-omega-6-sarjan rasvahappojen suhdetta olisi suotavaa tutkia lisää, sillä tällä hetkellä saatavilla oleva tutkimustieto on hyvin rajallista.

LÄHTEET

Allaire J, Couture P, Leclerc M ym. A randomized, crossover, head-to-head comparison of eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation to reduce inflammation markers in men and women: the Comparing EPA to DHA (ComparED) Study. *Am J Clin Nutr* 2016;104:280-287.

Aro A. Ravinnon rasvat – laatu määrää tärkeämpi. Duodecim Terveyskirjasto. 2018. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk01074#s4

Aro A. Tyydyttyneet- ja tyydyttymättömät rasvahapot. Duodecim. Terveyskirjasto. 2015. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=skr00003

Aro A, Mutanen M, Uusitupa M ravitsemustiede. 4.-5.painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015.

Duodecim. Terveyskirjasto. Lääketieteen sanasto. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=ltt03553 (Luettu 20.7.2019)

Ferrucci L, Cherubini A, Bandinelli S ym. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:439-446.

Fineli®. Elintarvikkeiden koostumustietopankki. Helsinki: Kansanterveyslaitos, ravitsemusyksikkö. <https://fineli.fi/fineli/fi/elintarvikkeet?component=2155&sortByColumn=component&sortOrder=desc&offset=0> (Luettu 23.7.2019).

Fineli®. Elintarvikkeiden kostumustietopankki. Helsinki: Kansanterveyslaitos, ravitsemusyksikkö. <https://fineli.fi/fineli/fi/elintarvikkeet?component=2152&sortByColumn=component&sortOrder=desc&offset=0> (Luettu 23.7.2019).

Fineli®. Ravintotekijä: rasvahapot trans. <https://fineli.fi/fineli/fi/ravintotekijat/2158> (Luettu: 11.6.2019)

Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R, Malarkey WB, Hwang BS, Glaser R. Omega-3 supplementation lowers inflammation in healthy middle-aged and older adults: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 2012;26:988-995.

Kiecolt-Glaser JK, Epel ES, Belury MA ym. Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length: A randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 2013;28:16-24.

Lankinen M, Uusitupa M, Schwab U. Nordic Diet and Inflammation-A Review of Observational and Intervention Studies. *Nutrients* 2019;11:1369.

Marklund M, Wu JHY, Imamura F ym. Biomarkers of Dietary Omega-6 Fatty Acids and Incident Cardiovascular Disease and Mortality. *Circulation* 2019;139:2422-2436.

Mozaffarian D, Ascherio A, Hu FB ym. Interplay between different polyunsaturated fatty acids and risk of coronary heart disease in men. *Circulation* 2005;111:157-164.

Muka T, Kiefte-de Jong JC, Hofman A, Dehghan A, Rivadeneira F, Franco OH. Polyunsaturated fatty acids and serum C-reactive protein: the Rotterdam study. *Am J Epidemiol* 2015;181:846-856.

Murakami K, Sasaki S, Takahashi Y ym. Total n-3 polyunsaturated fatty acid intake is inversely associated with serum C-reactive protein in young Japanese women. *Nutr Res* 2008;28:309-314.

Mustajoki M. Lääkärikirja Duodecim. Valtimotauti (ateroskleroosi). 2019. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00095

Oliveira Otto MC, Wu JHY, Baylin A, Vaidya D, Rich SS, Tsai MY, Jacobs DR, Mozaffarian D. Circulating and Dietary Omega- 3 and Omega- 6 Polyunsaturated Fatty Acids and Incidence of CVD in the Multi- Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of the American Heart Association* 2013;2:e00050-n/a.

Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Willett WC, Rimm EB. Habitual dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids in relation to inflammatory markers among US men and women. *Circulation* 2003;108:155-160.

Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F ym. n-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013;368:1800-1808.

Ruokavirasto. Transrasvat. <https://www.ruokavirasto.fi/henkiloasiakkaat/tietoa-elintarvikkeista/ravitsemus/transrasvat/> (Luettu 11.6.2019).

Sand O, Sjaastad Ø, Haug E, Bjälle j, Toverud K. Ihminen. 8,-10. painos. Helsinki: Sanoma Pro Oy 2013.

Schwab U. Lääkärikirja Duodecim. Omega-rasvahapot. 2018. https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00900

Schwab US, Callaway JC, Erkkilä AT, Gynther J, Uusitupa MIJ, Järvinen T. Effects of hempseed and flaxseed oils on the profile of serum lipids, serum total and lipoprotein lipid concentrations and haemostatic factors. *Eur J Nutr* 2006;45:470-477.

Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R ym. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-1230.

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Sydän- ja verisuonitaudit. Päivitetty 2019. <https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit>

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Sydän- ja verisuonitautien hoito. Päivitetty 2014a. <https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit/sydan-ja-verisuonitautien-hoito>

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät ja ehkäisy. Päivitetty 2016. <https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit/sydan-ja-verisuonitautien-riskitekijat-ja-ehkaisy>

Terveyden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Sydän- ja verisuonitautien yleisyys. Päivitetty 2014b. <https://thl.fi/fi/web/kansantaudit/sydan-ja-verisuonitaudit/sydan-ja-verisuonitautien-yleisyys>

Uusitupa M, Schwab U. Aikakausikirja Duodecim. Ruokavalio ja lievä tulehdus. 2014. <https://www.duodecimlehti.fi/lehti/2014/16/duo11787>

Uutispalvelu Duodecim. Kolmannes kuolee sydän- ja verisuonitauteihin. 2017. <https://www.duodecim.fi/2017/06/19/kolmannes-kuolee-sydan-ja-verisuonitauteihin/>

Vafeiadou K, Weech M, Altowaijri H ym. Replacement of saturated with unsaturated fats had no impact on vascular function but beneficial effects on lipid biomarkers, E-selectin, and blood pressure: results from the randomized, controlled Dietary Intervention and VAScular function (DIVAS) study. *Am J Clin Nutr* 2015;102:40-48.

Valsta L, Kaartinen N, Tapanainen H, Männistö S, Sääksjärvi K. Ravitsemus Suomessa- Finravinto 2017- tutkimus. Raportti 2018. Helsinki: Punamusta Oy 2018.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta (VRN). Terveyttä ruoasta – Suomalaiset ravitsemussuosituksat 2014. 5. korjattu painos. Helsinki: Punamusta Oy 2018.

Virtanen JK, Wu JHY, Voutilainen S, Mursu J, Tuomainen T. Serum n-6 polyunsaturated fatty acids and risk of death: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr* 2018;107:427-435.

Warensjö E, Sundström J, Vessby B, Cederholm T, Risérus U. Markers of dietary fat quality and fatty acid desaturation as predictors of total and cardiovascular mortality: a population-based prospective study. *Am J Clin Nutr* 2008;88:203-209.

Wu JHY, Lemaitre RN, King IB ym. Circulating omega-6 polyunsaturated fatty acids and total and cause-specific mortality: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2014;130:1245-1253.

Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M ym. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.

Zhao G, Etherton TD, Martin KR, Gillies PJ, West SG, Kris-Etherton PM. Dietary alpha-linolenic acid inhibits proinflammatory cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2007;85:385-391.