



# SEPELVALTIMOTAUDIN EHKÄISYN TÄRKEIMPIÄ TEKIJÖITÄ - KIRJALLISUUSKATSAUS

Koulutusala Sosiaali-, terveys- ja liikunta-ala	
Koulutusohjelma Hoitotyön koulutusohjelma	
Työn tekijä(t) Birgitta Venho-Hänninen	
Työn nimi Sepelvaltimotaudin ehkäisyn tärkeimpiä tekijöitä - kirjallisuuskatsaus	
Päiväys 3.2.2015	Sivumäärä/Liitteet 15/1
Ohjaaja(t) Erja Tengvall, lehtori, TtT	
Toimeksiantaja/Yhteistyökumppani(t) -	
<p>Tiivistelmä</p> <p>Terveyden edistäminen on tärkeä osa sairaanhoitajan työtä. Terveyden edistämiseksi tulee tunnistaa yksilön terveydellisiä uhkia ja osata ehkäistä ja hoitaa niitä. Terveystta edistääkseen pitää myös osata etsiä ja hyödyntää näyttöön perustuvaa tietoa. Sairaanhoitajan tulee osata jakaa tietoa eteenpäin ja osata toimia tiedon mukaan hoitotyössä.</p> <p>Sydän- ja verisuonitaudit ovat Suomessa edelleen suurin sairausryhmä, ja sepelvaltimotauti on edelleen yleisin kuolinsyy. Jokainen voi kuitenkin vaikuttaa merkittävästi sairastumisen vaaraan tai hidastaa jo olevan taudin etenemistä ravitsemussuosittelun mukaisilla ruokavalinnoilla. Julkisuudessa ollut keskustelu erityisesti ruokavalion rasvojen laadusta veren kolesteroliarvojen hoidossa on ollut ristiriitaista ja kansalaisia hämmentävää.</p> <p>Tämä opinnäytetyö on kirjallinen lisäosa vuonna 2000 valmistuneeseen pro graduun. Pro gradu -työssä vuonna 2000 tutkittiin yksittäisen ravintoaineen – arginiini aminohapon – vaikutusta sepelvaltimotaudin ilmaantumiseen. Arginiini on ihmiselle elintärkeä aminohappo, jonka on oletettu alentavan sepelvaltimotaudin riskiä. Tämä ammattikorkeakoulun opinnäytetyö puolestaan tarkastelee sepelvaltimotaudin ehkäisyä laajemmalla tasolla kirjallisuushaun perusteella. Tarkoituksena on hakea tietoa viimeisimmistä kotimaisista ja kansainvälisistä tutkimuksista ja artikkeleista. Ajankohtaisimman tiedon takaamiseksi haut tehtiin viimeisimpien viiden vuoden ajalta, vuosilta 2009-2014. Hakuja tehtiin mm. tietokannoista Pubmed, Medic ja Cinahl. Opinnäytetyön tavoitteena on lisätä tietoa sepelvaltimotaudin ehkäisystä, keskittyen erityisesti ravitsemuksellisiin näkökohtiin. Tavoitteena on myös tuoda esille ristiriitaisia tutkimustuloksia ja mahdollisia selityksiä niihin.</p> <p>Johtopäätöksenä on, että aikaisemmat tutkimustulokset sepelvaltimotaudin ehkäisystä pitävät suurelta osin edelleen paikkansa. Sepelvaltimotaudin tärkeimmät ehkäisykeinot ovat tupakoimattomuus, suurentuneen LDL-kolesterolipitoisuuden pienentäminen ja kohonneen verenpaineen alentaminen ruokavalion avulla. Ravitsemuksen monimuotoisuuden vuoksi kaikki tutkimustulokset eivät voi olla yhdensuuntaisia. Tutkimustuloksiin vaikuttavat myös tilastolliset seikat ja tutkimuksen tekotapa.</p>	
Avainsanat	
Sepelvaltimotauti, ehkäisy, ravitsemus, kolesteroli	

Field of Study Social Services, Health and Sports			
Degree Programme Degree Programme of Nursing			
Author(s) Birgitta Venho-Hänninen			
Title of Thesis The most important factors of prevention of coronary heart disease – a literature review			
Date	3.2.2015	Pages/Appendices	15/1
Supervisor(s) Erja Tengvall, Senior Lecturer in Nursing, PhD			
Client Organisation /Partners -			
<p><b>Abstract</b></p> <p>Health promotion is an important part of the nurse's work. In health promotion the nurse should recognize an individual's health threats and know how to prevent and treat them. In health promotion one must be able to seek and make use of evidence-based information. The nurse must be able to disseminate information and know how to apply the knowledge in nursing.</p> <p>Cardiovascular diseases are still Finland 's largest disease group, and coronary heart disease is still the leading cause of death. Everyone can, however, decrease significantly the risk of disease or slow down the progression of the existing disease with food choices that are in accordance with the nutritional recommendations. There has been confusing discussion in public about the quality of dietary fats as a treatment of blood cholesterol levels.</p> <p>This thesis is an updated version of the Master's thesis completed in the 2000. The purpose of this thesis is to bring the knowledge about the coronary heart disease prevention to this day, and this work has focused on the literature review. The Master Thesis in 2000 studied individual nutrients –the amino acid arginine's - impact on the occurrence of the coronary heart disease. Arginine is an essential amino acid in humans, and it has been assumed to reduce the risk of coronary heart disease. This thesis in turn, will examine the prevention of the coronary heart disease at a broader level, and focus on the current studies, particularly in the light of the nutritional aspects. The discussion highlights the contradictory research findings and possible explanations for them.</p> <p>The aim of the study is to search the latest information on domestic and especially international studies and articles. To ensure the latest information, I have searched information from five years 2009-2014. The research literature was searched from the PubMed, Medic and Cinahl databases.</p> <p>Conclusions: Earlier knowledge about prevention of coronary heart disease is still valid to the great extent. The most important prevention tools for combating the coronary heart disease are not to smoke, to reduce increased LDL-cholesterol as well as high blood pressure through diet. When considering conflicting research results, occur because of all the findings can not be consistent due to diversity of nutrition. A part of the different findings may be due to the statistical facts and interpretations.</p>			
<p><b>Keywords</b></p> <p>coronary heart disease, prevention, nutrition, cholesterol</p>			

## SISÄLTÖ

1	JOHDANTO .....	3
2	SEPELVALTIMOTAUTI .....	3
3	LAPSUUDEN MERKITYS.....	4
4	SEPELVALTIMOTAUDIN EHKÄISY.....	5
4.1	Tupakointi .....	5
4.2	Liikunta.....	5
4.3	Kolesterolia alentava ruokavalio .....	6
5	POHDINTA.....	8
5.1	Kirjallisuuskatsaus menetelmänä ja opinnäytetyön luotettavuus.....	8
5.2	Kirjallisuuden pohdinta.....	9
5.3	Jatkotutkimusaiheet.....	10
5.4	Opinnäytetyöprosessi ja ammatillinen kasvu .....	10
	LÄHTEET.....	12
	LIITE 1: PRO GRADU -TUTKIELMA: RAVINNON ARGINIININ YHTEYS AKUUTTIEN SEPELVALTIMOTAUTITAPAHTUMIEN ILMAANTUMISEEN KESKI-IKÄISILLÄ SUOMALAISILLA MIEHILLÄ.....	16

## 1 JOHDANTO

Sydän- ja verisuonitaudit ovat edelleen Suomessa suurin yksittäinen kuolinsyy ja kolmanneksi tärkein ennen- aikaiselle eläkkeelle joutumisen syistä (Uusitupa ja Shwab 2011, 521). Sydänsairauksia poteville henkilöille korostetaan oikeanlaisen ravitsemuksen tärkeyttä. Ravitsemussuosituksen mukaisilla ruokavalinnoilla jokainen voi vaikuttaa merkittävästi sairastumisen vaaraan tai hidastaa jo olevan taudin etenemistä (Spring ym. 2014, 10). Keskustelu sydämen terveyttä edistävästä ruokavaliosta on ollut vilkasta, toisinaan jopa kiivasta. Internetin blogeissa ja keskustelupalstoilla kansalaisten on helppo esittää monenlaisia kannanottoja, eikä toimittajilla mediassa ole monestikaan syvällistä tietämystä ravitsemustieteestä. Nykyisten suositusten tieteellistä pohjaa on kritisoitu. Osa tutkimuksista ei ole löytänyt merkittävää yhteyttä tyydyttyneen kovan rasvan saannin ja valtimotaudin välillä (Chowdhury ym. 2014; Siri-Tarino ym. 2010). Tutkimuksista pitää kuitenkin osata tulkita työn heikkouksia ja vahvuuksia.

Tämä opinnäytetyö on vuonna 2000 valmistuneen pro gradun päivitetty versio. Aiempi pro gradu on liitteenä. Opinnäytetyön tavoitteena on hakea tietoa sepelvaltimotaudin ehkäisystä tieteellisistä tutkimuksista ja kirjallisuudesta kotimaisista ja ulkomaisista hakukannoista, viimeisimpien viiden vuoden ajalta. Tarkoituksena on tuoda sepelvaltimotaudin ehkäisyn tieto nykytietämyksen tasolle, ja tässä opinnäytetyössä on keskitytty kirjallisuuskatsauksen päivittämiseen. Pro gradussa vuonna 2000 tutkittiin yksittäisen ravintoaineen – arginiini aminohapon – vaikutusta sepelvaltimotaudin ilmaantumiseen. Arginiini on ihmiselle elintärkeä aminohappo, jonka on oletettu alentavan sepelvaltimotaudin riskiä. Aikaisemmin ravitsemustutkimus keskittyi monesti yksittäisten ravintoaineiden vaikutusten tarkkailuun. Nykyään suosituksissa korostetaan ruokavalion kokonaisuutta ruokien ja ruoka-aineryhmien tasolla. Säännölliset, jokapäiväiset valinnat ovat merkityksellisiä, ja mikään yksittäinen elintarvike tai ravintoaine ei heikennä tai paranna ruokavalion ravitsemuksellista laatua. (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014, 10-12.) Tämä ammattikorkeakoulun opinnäytetyö puolestaan tarkastelee sepelvaltimotaudin ehkäisyä laajemmalla tasolla, ja keskittyy nykytutkimusten valossa erityisesti ravitsemuksellisiin näkökohtiin.

## 2 SEPELVALTIMOTAUTI

Suomessa työikäisten kuolleisuus sepelvaltimotauteihin on vähentynyt 80 prosenttia viimeisten 30-40 vuoden aikana (Uusitupa ja Shwab 2011, 522). Silti sepelvaltimotauti on edelleen yleisimpiä sydänsairauksia Suomessa ja yleisin kuolinsyy, vuosittain siihen kuolee yli 12 000 suomalaista (THL 2013a). Sepelvaltimotauti johtuu valtimonkovettumistaudin eli ateroskleroosin aiheuttamasta ahtautumisesta sepelvaltimoissa, jotka ravitsevat sydäntä. Sepelvaltimotaudin merkittävimmät ilmenemismuodot ovat sydäninfarkti, rasisurintakipu eli angina pectoris ja sydänperäinen odottamaton äkkikuolema. (THL 2013a.) Valtimotauteihin sairastuminen heikentää yksilön elämänlaatua ja toimintakykyä (Tikkanen, Gylling, Juonala ja Kovanen 2013, 3069).

Väestön ikääntyessä ja eliniän pidentyessä sepelvaltimotautipotilaiden määrän voidaan olettaa lisääntyvän (THL 2013a). Viimeisin FINRISKI-tutkimus osoitti suomalaisten aikuisten vuosikymmeniä jatkuneen kolesterolitasojen

laskun kääntyneen nousuun. Tällainen muutos lisää tulevaisuudessa sydäntautisairastuvuutta. Väestön seurannat ovat osoittaneet, että sepelvaltimotautisairastavuus ja kuolleisuus seuraa kolesteroliarvojen muutosta. Yhden prosentin muutos kolesterolitasossa johtaa kahden-kolmen prosentin muutokseen sepelvaltimotautikuolleisuudessa. (Vartiainen ym. 2012, 2364, 2366.) Tutkimusten mukaan erityisen huolestuttavaa on suomalaisnuorten lihavuuden nopea lisääntyminen ja tätä kautta valtimotautien riskitekijöiden esiintymisen kasvu myös nuoremmassa ikäluokissa (Juonala, Viikari, Simell, Niinikoski ja Raitakari 2012, 1485).

### 3 LAPSUUDEN MERKITYS

Valtimotaudin varhaismuutosten on havaittu alkavan jo lapsuudessa. Kehittyvän valtimotaudin varhaisia muutoksia kehossa ovat mm. suurentunut kaulavaltimon seinämäpaksuus sekä huonontunut valtimoiden joustavuus ja endoteelitoiminta. Useissa seurantatutkimuksissa, esimerkiksi suomalaisessa Lasten ja nuorten sepelvaltimotaudin riskitekijät (LASERI) -tutkimuksessa on osoitettu, että lapsena ja nuoruusiässä todetut tekijät – korkea LDL-kolesteroli, kohonnut verenpaine, ylipaino ja tupakointi – ennustavat varhaisia ja aikuisiän valtimomuutoksia. LASERI -tutkimuksessa todettiin, että riskitekijöiden kasautuminen jo lapsuudessa on erityisen haitallista pojille. Myös ruumiinavaustutkimuksissa on löydetty yhteys lapsuuden riskitekijöiden ja ateroskleroottisten suonimuutosten välillä. Lasten valtimoterveys on riippuvainen sekä geneettisistä että ympäristötekijöistä. Vanhempien valtimotautitausta ja riskikäyttäytyminen ennustavat lapsen aikuisuuden lihavuutta ja valtimotaudin riskejä. Lisäksi lapsen altistuminen kotona tupakansavulle on yhteydessä huonontuneeseen valtimon endoteelitoimintaan sekä lapsuuden aikana, että vielä aikuisuudessa. (Juonala ym. 2012, 1485-1489.)

Valtimotaudin riskitekijöitä esiintyy suomalaislapsilla ja -nuorilla aikuisilla. Tupakkaa poltti päivittäin 14-16 vuotiaista tytöistä 12 % ja pojista 15% vuonna 2013 (THL 2013b). Myönteistä on, että lasten ja nuorten kokonaiskolesterolipitoisuus on pienentynyt viimeisten 20-30 vuoden aikana, keskimäärin 9 prosenttia. Tätä selittää lasten ruokavalioissa tapahtuneet muutokset terveelliseen suuntaan. (Dyslipidemia 2013, 6.) Kokonaiskolesteroliarvo oli kuitenkin välillä 5-6 mmol/l 25-34 vuotiaista naisista 29%:lla, ja miehistä 28%:lla vuonna 2012 (Vartiainen, Borodulin, Sundvall ym. 2012, 2366). Huomiota herättävää on ollut erityisesti suomalaislasten lihavuuden nopea lisääntyminen. Esimerkiksi 12 vuotiailla painon lisääntyminen on ollut huomattavaa: tytöillä ylipainoisten osuus on suurentunut 13 %:sta 19 prosenttiin ja pojilla 13 %:sta 24 prosenttiin. Merkittävin syy ylipainoisuuden lisääntymiseen on todennäköisesti fyysisen aktiivisuuden väheneminen. (Dyslipidemia 2013.) Lapsilla, jotka ovat ylipainoisia, aikuisiän lihavuuden riski on yli kuusinkertainen normaalipainoisiin verrattuna. (Juonala ym. 2012, 1485-1489.)

Viime vuosien tutkimusten mukaan valtimoterveyttä lapsuudesta voidaan kuitenkin parantaa. Lapsuuden ylipainon laihduttaneilla aikuisikään mennessä, verisuoniston tila on kohentunut. Valtimotaudin ehkäiseminen tapahtuisi tehokkaimmin, jos siihen panostettaisiin jo varhaisen lapsuuden aikana. Varhaislapsuudessa elämäntavat ja tottumukset vasta muotoutuvat, ja terveiden elämäntapojen jatkaminen on paljon helpompaa kuin elintapojen muuttaminen toisenlaisiksi aikuisempänä. (Juonala ym. 2012, 1489.) Lapsuudenaikaisen ruokavalio-ohjauksen on todettu olevan vaikuttavaa ja turvallista suomalaisessa STRIP (Sepelvaltimotaudin riskitekijöiden interventio-projekti) -tutkimuksessa (Simell ym. 2009, 654). Terveydelle parasta kuitenkin olisi, jos esimerkiksi veren kole-

sterolitaso olisi matala jo lapsuudesta lähtien. Jos LDL-kolesteroli pysyy matalana koko eliniän, riski sairastua sydän- ja verisuonitauteihin on selvästi pienempi kuin tilanteessa, jossa LDL-kolesterolipitoisuutta alennetaan vasta keski-iässä. (Juonala ym. 2012, 1485-1489.) Valtimoterveysten arvioimisessa on tärkeää tietää missä vaiheessa lapsen tai nuoren riskitekijöiden mittauksista on hyötyä. Dyslipidemioiden Käypä hoito -suositusten mukaan sepelvaltimotaudin biokemiallisia markkereita on tarpeen mitata lapsuusiässä, jos perheenjäsenellä on todettu varhainen sepelvaltimotauti tai periytyvä rasva-aineenvaihdunnan häiriö. Erityisesti on huomioitava ylipainoiset lapset. (Juonala ym. 2012, 1489.)

## 4 SEPELVALTIMOTAUDIN EHKÄISY

Sepelvaltimotaudin merkittävimmät ehkäisytöimenpiteet ovat tupakoimattomuus, suurentuneen LDL-kolesterolipitoisuuden pienentäminen ja kohonneen verenpaineen alentaminen ruokavalion avulla (Uusitupa ja Shwab 2011, 521).

### 4.1 Tupakointi

Tupakoimattomuus on tehokkain tapa vähentää sepelvaltimotaudin riskiä. Tupakoinnin lopettaminen pienentää ateroskleroottisista sydän- ja verisuonisairauksista johtuvaa kuolemanriskiä jopa 36%. Tupakoinnin lopettaminen vaikuttaa lipidiarvoihin, nostamalla hyvän HDL-kolesterolin pitoisuuksia. (Dyslipidemat 2013, 18; Kettunen, Lepojärvi ja Laine 2012, 721.), ja tupakoimattomuuden edistäminen on tärkeää kaikissa ikäryhmissä. Sepelvaltimotautitapahtumia, jotka ovat aiheutuneet tupakoinnista, on tutkimusten mukaan esiintynyt myös nuorilla 40-49 vuotiailla aikuisilla. Tapahtumat eivät siis esiinny vasta vanhemmissa ikäryhmissä, kuten yleisesti ajatellaan. (Tolstrup ym. 2014, 99.) Tupakoinnin lopettaminen nuoruusiässä tai nuorena aikuisena on vähentänyt valtimosuonten kalkkiintumista (Spring ym. 2014, 15). Väestön vanhentuessa on merkittävää panostaa myös ikään-tyneiden tupakoimattomuuden edistämiseen, se hyödyttää myös heidän terveyttään. Vuoden 2013 tietojen mukaan eläkeikäisten naisten päivittäinen tupakointi on kasvanut vuodesta 2005 lähtien. Tupakointi on kasvanut kolme prosenttiyksikköä, kun samaan aikaan eläkeikäisten miesten tupakointi on vähentynyt yhden prosentin. (THL 2014.) Valistustyö tulee sisältyä terveydenhuollon toimintaan sekä perus- että erikoissairaanhoidossa (Tupakkariippuvuus ja tupakasta vieroitus 2012).

### 4.2 Liikunta

On viitteitä siitä, että vähäinen liikunnallinen aktiivisuus lapsuudessa on yhteydessä varhaisiin epäedullisiin valtimomuutoksiin. (Juonala ym. 2012, 1485-1486.) Säännöllisellä liikunnalla on sepelvaltimotaudilta suojaava vaikutus veren rasva-aineenvaihduntaan. Liikunta vaikuttaa edullisesti kaikkiin kolesteroliarvoihin. Liikunta alentaa kokonais- ja LDL-kolesteroliin sekä triglyseridien pitoisuuksia ja nostaa HDL-kolesterolin pitoisuutta veressä, mikä ehkäisee arterioskleroosin kehittymistä. (Dyslipidemat 2013, 11.) Liikunnan ansiosta verenvirtaus suonissa kasvaa, minkä seurauksena valtimoiden toiminta (endoteelifunktio) tehostuu ehkäisten mm. suonensisäisten verihyytymien muodostumista (Kim ym. 2014, 389), ja lisäämällä verihyytymien liukenemista (UKK-instituutti 2011).

Liikunta auttaa painonhallinnassa, ja ylipainoisella henkilöllä laihtuminen korjaa kaikkia veren lipidipitoisuuksia (Dyslipidemiat 2013, 11). On myös tutkittu, että painon lisääntyessä kaulavaltimon paksuus kasvaa, ja vastavasti laihtuessa valtimon paksuus vähenee (Spring ym. 2014, 15). Liikunta myös laskee verenpainetta. Sepelvaltimotaudin ehkäisyyn suositeltava liikunta vastaa yleistä jokaiselle suositeltavaa terveystoiminnan määrää ja laatu. Kohtalaisesti kuormittavaa eli reipasta kestävyysliikuntaa suositellaan vähintään kaksi tuntia 30 minuuttia viikossa, tai vähintään tunti ja 15 minuuttia rasittavaa kestävyysliikuntaa viikossa. Lisäksi tulisi harrastaa lihas-kuntoharjoittelua kohtalaisella kuormittavuudella kahdesti viikossa. Mitä enemmän liikuntaa harrastaa, sitä paremmin se ehkäisee sepelvaltimotautiin sairastumista. Liikunnasta on hyötyä myös jo sepelvaltimotautiin sairastuneille, sillä liikunta ehkäisee sairauden pahenemista ja parantaa yksilön toimintakykyä. (UKK-instituutti 2011.)

#### 4.3 Kolesterolia alentava ruokavalio

Nyky-suosituksen mukaisen sydämen terveyttä edistävän ruokavalion periaatteet ovat lähtöisin jo 1950-luvulta. Seitsemän maan tutkimus ja Framinghamin väestötutkimukset antoivat uutta tietoa sepelvaltimotaudin riskitekijöistä; veren suurentuneesta kolesterolipitoisuudesta, kohonneesta verenpaineesta ja tupakoinnista. Ancel Keys (Keys, Anderson ja Grande 1957) ym. julkaisivat vuonna 1957 tutkimuksen Lancetissa, jonka mukaan kova tyydyttynyt rasva suurentaa veren kolesterolipitoisuutta, kun taas pehmeä monitydyttymätön rasva alentaa sitä. Tämän jälkeen on tehty lukuisia tutkimuksia, jotka todistavat ravinnon kovan rasvan nostavan veren kokonais- ja LDL-kolesterolin pitoisuuksia. Sepelvaltimotaudin ehkäisyssä ja hoidossa veren LDL-kolesterolipitoisuuden pienentäminen on edelleen keskeinen tavoite, ja tämä on mahdollista ruokavalion muutoksilla. (Uusitupa ja Shwab 2011, 521.) Väestötasolla tavoitteena on saada seerumin kokonaiskolesteroli alle 5 mmol/litrassa ja LDL-kolesteroli alle 3 mmol/litrassa. Suuren riskin potilaiden tavoitteet ovat tiukemmat. (Dyslipidemiat 2013, 5.) Vakuuttavinta tutkimusnäyttöä ruokavaliomuutosten tehosta on saatu pitkäkestoisilla satunnaistetuilla dieetti-interventioilla. Kolesterolipitoisuus alenee ja valtimotautitapahtumat vähenevät merkittävästi kun kova rasva korvataan monitydyttymättömällä rasvahapoilla. (Mozaffarian, Micha ja Wallace 2010.) Suomen 80 prosentin kuolleisuuden vähenemä sepelvaltimotautiin selittyy suurelta osin veren kolesterolipitoisuuden pienentymisestä 20 prosenttia väestötasolla. Tämä puolestaan johtuu ruokavalion muutoksista hyvään suuntaan, erityisesti pehmeän rasvan osuuden lisääntymisestä. Lääkkeiden osuus kolesterolipitoisuuden alenemiseen väestötasolla on ollut tutkimuksissa suhteellisen pieni. (Tikkanen 2013, 3070.)

Vastakkaisiakin tutkimustuloksia on tuotu esille. Kohua on herättänyt mm. Siri-Tarion ym. meta-analyysi, jossa on tehty kooste 21:stä etenevästä tutkimuksesta. Analyysissä ei todettu merkitsevää yhteyttä kovan rasvan saannin ja valtimotaudin välillä. Huomiota kiinnitettiin vain tyydyttyneen rasvan saannin muutoksiin, ei muihin ravintoaineisiin. (Siri-Tarino ym. 2010.) Viimeisin keväällä 2014 ilmestynyt meta-analyysi sai samanlaisia tuloksia. Analyysi koski ravinnon rasvoja ja sepelvaltimotautia, merkittävää yhteyttä ei myöskään löytynyt. Sen mukaan mm. tyydyttyneen kovan rasvan vaikutus on neutraali, rasva ei siis ole terveydelle hyödyllistä, mutta ei myöskään haitallista. (Chowdhury ym. 2014.) Amerikkalaisessa katsauksessa puolestaan tarkasteltiin ravinnon ja sepelvaltimotaudin yhteyttä 50 vuoden ajalta. Katsauksessa tuotiin esille muun muassa, että tutkimuksissa osallistujien rasvankäyttö on voitu saada merkittävästi terveellisemmäksi, mutta tällaisen ruokavalion vaikutus veren kolesteroliin on silti ollut melko vaatimatonta. Vain vähän kovaa rasvaa ja kolesterolia sisältävät ruokavaliot alen-



tavat yleensä veren kolesteroliarvoja, mutta ne eivät ole välttämättä vähentäneet valtimotautien esiintymistä. (Dalen ja Devries 2014, 365.)

Harvardin yliopiston ravitsemusepidemiologit ovat käyttäneet tutkimuksissa 1990-luvulta lähtien analyysitapaa, jossa tyydyttyneiden rasvahappojen saannin muutokset korvautuvat muilla ravintoaineilla (Aro 2010, 18). Kun ruokavaliosta vähennetään rasvoja energiaravintoaineina, jotain täytyy myös tuoda tilalle, jotta energiamäärä säilyy samana. Paras vaihtoehto korvaamaan tyydyttynyttä rasvaa ovat olleet pehmeät monitydyttymättömät rasvahapot. Veren kolesterolipitoisuus pienenee ja sepelvaltimotautitapahtumat vähenevät merkittävästi, kun ruokavalion tyydyttynyt rasva korvataan monitydyttymättömillä rasvahapoilla. (Astrup ym. 2014, 684; Mozaffarian ym. 2010.) Suomessa Valtion ravitsemussuosituksissa tavoitteena on tyydyttyneiden rasvahappojen määrälle korkeintaan kymmenen prosenttia kokonaisenergiasta (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014, 25). Käytännössä tämä tarkoittaa suomalaisessa ruokavaliossa rasvaisten maito- ja lihavalmisteiden käytön vähentämistä ja vaihtamista vähärasvaisiin vaihtoehtoihin, sekä voin ja voipohjaisten levitteiden ja leivonnaisten käytön välttämistä. Arkikäyttöön tulisi valita pehmeä 60-70 prosenttinen kasviöljypohjainen levite ja lisätä muutoinkin kasviöljyjen käyttöä, esimerkiksi ruoanlaitossa ja salaattinkastikkeena. (Uusitupa ja Shwab 2011, 522.) Tyydyttyneen rasvan korvaaminen kertatyydyttymättömillä rasvahapoilla ei ole osoittautunut hyväksi vaihtoehdoksi. Tämä saattaa johtua siitä, että nämä rasvahapot saadaan monesti maitotaloustuotteista ja lihavalmisteista yhdessä tyydyttyneen rasvan kanssa. (Aro 2010, 19.) Niin sanotun Välimeren ruokavalion edulliset vaikutukset terveyteen on tiedostettu. Perinteinen Välimeren ruokavalio sisältää oliiviöljyä ja runsaasti vihanneksia, hedelmiä, kalaa ja palkokasveja, mutta vain vähän punaista lihaa ja maitotuotteita. Tällaisen ruokavalion rasvan laatu on enimmäkseen tyydyttämätöntä. (Sofi, Cesari, Abbate, Gensini, ja Casini 2008.) Suomalaiseen kulttuuriin on sovellettu Itämeren ruokavalio, jossa ruoka-ainekset ovat pohjoismaisia. Tällöin suositaan rypsiöljyä, kotimaisia kasviksia ja marjoja, ruista ja kalaa. Alustavat tutkimustulokset Itämeren ruokavaliosta näyttävät hyviltä (Adamsson ym. 2010, 158).

Tutkimuksia on myös hiilihydraattien osuudesta ruokavaliossa. On tultu tulokseen, että tyydyttyneiden rasvahappojen tilalle ei kannata vaihtaa nopeasti imeytyviä hiilihydraatteja, kuten sokeria ja valkoista vehnäjauhoa sisältäviä vähäkuituisia elintarvikkeita. Lisätutkimuksia kuitenkin on hyvä tehdä jatkossa tyydyttyneen rasvan korvaamisesta matalan glykeemisen indeksin omaavilla kuiturikkaille hiilihydraateilla (Astrup ym. 2014, 685). Kuitupitoinen ruokavalio vaikuttaa terveyteen myönteisesti, alentamalla kokonais- ja LDL-kolesterolin pitoisuuksia 3-5% (Dyslipidemiat 2013, 14).

Ruokavalio on kuitenkin kokonaisuus, monien eri ravintoaineiden yhdistelmä. Yksittäisen elintarvikkeen vaikutuksista terveyteen ei voi suoraan tehdä päätelmiä vain sen mukaan, miten paljon se sisältää tyydyttynyttä rasvaa. Esimerkiksi juuston vaikutusta sepelvaltimotaudin riskiin ei voi suoraan päätellä sen rasvapitoisuudesta. Juusto sisältää myös proteiinia, kalsiumia ja muita ravintoaineita, jotka tasapainottavat juuston tyydyttyneen rasvan haitallista vaikutusta terveyteen. Toinen esimerkki on tumma suklaa, joka sisältää paljon tyydyttynyttä rasvaa mutta myös hyödyllisiä ainesosia. Terveellistä ruokavaliota koostettaessa, kannattaa arvioida sen vaikutuksia kokonaisvaltaisesti terveyteen, myös muiden sairauksien riskiin, esimerkiksi syöpiin tai osteoporoosiin. (Astrup ym. 2011, 687.) Viimeisimpinä vuosina onkin alettu korostaa ruokavalion kokonaisuutta. Dalen ja Devries'n katsauksen mukaan paras tulos on saatu kun vähennetään ja lisätään ruokaryhmiä, ei siis keskitytä vain yksittäisiin ra-

vintoaineisiin. Tällainen tapa on onnistunut ehkäisemään parhaiten sydän- ja verisuonitauteja. Esimerkkinä voisi mainita niin sanotun PREDIMED-tutkimuksen, jossa osallistujien veren kolesteroliarvo oli lopussa suurempi kuin joissakin muissa tutkimuksissa, mutta tulokset valtimotautien ehkäisyssä silti parempia. PREDIMED osoitti, että Välimeren ruokavalio terveellisine ruokaryhmineen suojaa sydäntä, vaikka veren kokonais- ja LDL-kolesteroliarvot eivät laskisikaan. (Dalen ja Devries 2014, 367-368.)

## 5 POHDINTA

### 5.1 Kirjallisuuskatsaus menetelmänä ja opinnäytetyön luotettavuus

Kirjallisuuskatsaus on menetelmä, jolla kootaan tietoa jo olemassa olevasta kirjallisuudesta etukäteen määriteltäviin kysymyksiin. Tutkimuskysymykset auttavat rajaamaan laajaa aineistoa. Tavoitteena kirjallisuuskatsauksella on arvioida teoriaa ja rakentaa kokonaiskuvaa kohteena olevasta asiasta. Katsauksella pyritään myös nostamaan esiin teorian ongelmia ja kehittää tutkimusta. Kirjallisuuskatsaukset voidaan jakaa kolmeen päätyyppiin; kuvailevaan, systemaattiseen tai meta-analyysiin, joiden alla on vielä alalajeja. Kuvaileva kirjallisuuskatsaus on näistä yleisimmin käytetty menetelmä, joka ei vaadi tarkkoja vaiheiden dokumentointeja eikä niin tarkkoja tutkimuskysymyksiä kuten systemaattinen katsaus. Kuvailevassa katsauksessa tarkastelun alla oleva aihe tulee kuitenkin tarkastella laaja-alaisesti. (Salminen 2011, 3, 6.) Luotettavassa katsauksessa tulisi välttää julkaisemisharhaa. Tämä tarkoittaa, että julkaisuharhaiseen katsaukseen valikoituu helpommin sellaiset tutkimukset, joissa on tilastollinen merkitsevyys hoito- ja vertailuryhmien välillä, eli positiivinen tutkimustulos. (Malmivaara ja Komulainen, 2014.)

Tämän opinnäytetyön luotettavuus toteutuu esimerkiksi kirjallisuushakujen etukäteen määrittelyllä. Haut määriteltiin koskemaan viimeisimpien viiden vuoden (2009-2014) kotimaisia ja ulkomaisia artikkeleita ja analyysikoosteita. Poikkeuksellisesti voidaan hyväksyä myös vanhempia tärkeitä alkuperäisiä lähteitä, joihin tutkijat yleisesti viittaavat. Tähän opinnäytetyöhön on sisällytetty Ancel Keysin merkittävä alkuperäistutkimus vuodelta 1957, johon tutkijat ovat myöhemmin usein viitanneet. Haun kohteena olevissa artikkeleissa kielenä tuli olla englanti tai suomi, ja artikkelista piti olla saatavilla koko teksti. Hakusanoina käytettiin coronary heart disease / sepelvaltimotau\* AND prevention / ehkäisy, lisäksi yhdistettiin hakuun nutrition / ravitsem\*. Valittujen artikkelien tuli sisältää sanat coronary heart disease ja prevention / sepelvaltimotauti ja ehkäisy. Tämä opinnäytetyö on kuvaileva kirjallisuuskatsaus, joten mukaan on hyväksytty tieteellisten tutkimusten lisäksi myös muuta kirjallisuutta. Englanninkieliset artikkelit on pyritty lukemaan tarkasti, jotta vieraskielisyys ei tuottaisi väärin ymmärtämistä.

Opinnäytetyön julkaisemisharhaa on pyritty välttämään tuomalla esille sekä positiivisia että negatiivisia tutkimustuloksia. Erilaisten tutkimustulosten syitä on tarkasteltu. Luotettavuutta on lisätty huomioimalla tunnetut ja arvostetut tutkijat, esimerkkeinä mainittakoon suomalaiset professori Pekka Puska, Suomen Sydäntautiliiton puheenjohtaja ravitsemustieteen emeritusprofessori Matti Uusitupa, ravitsemustieteen apulaisprofessori Ursula Shwab ja kaksi Harvardin professoria W. Willett ja D. Mozaffarian.

## 5.2 Kirjallisuuden pohdinta

Ravitsemustutkimusta tehdään paljon, ja kaikki tulokset eivät voi olla samansuuntaisia. Ravinto sisältää monia erilaisia yhdisteitä, joten ravinnon yhteys terveyteen on sangen monimutkaista. Osa tutkimustuloksista on neutraaleja nollatuloksia, osa positiivisia ja osa negatiivisia, eli aiemman tiedon vastaisia tuloksia. Tutkimustuloksiin vaikuttaa sen tekotapa, esimerkiksi etenevien väestötutkimusten ja poikkileikkaustutkimusten tulokset ovat monesti erilaisia. Tutkimuksissa saattaa olla monentyyppisiä heikkouksia. Vasta useiden tutkimusten tulokset yhdessä näyttävät suunnan, joka on luotettava. Tieteellisten tutkimusten ymmärtämisessä auttavat esimerkiksi alan asiantuntijoiden tekemät tulkinnat tuloksista.

Sydän- ja verisuonitautien tutkimuksissa tautitapahtumien riski on monesti vähentynyt kun tyydyttyneitä kovaa rasvaa on vähennetty, ja tilalle on tuotu tyydyttymätöntä pehmeää rasvaa. Tämä on osoitettu vuosikymmenten aikana lukuisissa pitkäkestoisissa tutkimuksissa. Korkea kolesterolipitoisuus veressä nostaa valtimosairauksien riskiä, ja matala vähentää. Negatiivisia tuloksia tuottaneita tutkimuksia tarkemmin katsottaessa, niissä voi olla heikkouksia. Tutkimus voidaan tehdä monella tapaa. Jotta ymmärtää tieteellisiä tuloksia, kannattaa seurata asiantuntijoiden tekemiä tutkimusten tulkintoja.

Koosteessa, jonka Siri-Tarino (2010) on työtovereineen tehnyt, on huomioitu henkilöiden tyydyttyneen rasvan saanti, eikä tarkasteltu muita ravintoaineita. Ruokavaliossa ei voida muuttaa vain yhtä ravintotekijää vaikuttamatta samalla muidenkin ravintoaineiden saantiin. (Katan, Brouwer, Clarke, Geleijnse ja Mensink 2010, 459.) Onko esimerkiksi samaan aikaan ruokavaliossa lisätty tyydyttymättömiä rasvahappoja, hiilihydraatteja tai proteiineja. Siri-Tarinon analyysin omassakin pohdinnassa tuodaan esille seikka, jota ei kunnolla mediassa huomioitu. Tekstissä sanotaan, että monien tutkimusten mukaan tyydyttyneen rasvan vaihto tyydyttymättömiin rasvoihin alentaa sepelvaltimotaudin riskiä. Ei siis riitä pelkkä kovan rasvan vähentäminen vaan tilalle pitää tuoda jotain terveydelle edullista. Loppujen lopuksi tuloksena siis olikin entiseen tapaan, että tyydyttynyt rasva ei ole itsenäinen sepelvaltimotaudin riskiä lisäävä tekijä, mutta kovan rasvan korvaaminen pehmeillä rasvoilla alentaa sepelvaltimotaudin riskiä. Jotta päästään oikeaan johtopäätökseen kotimaisista ja kansainvälisistä tutkimustuloksista, tutkimukset pitää lukea huolella alusta loppuun asti, ne pitää osata tulkita. Tällaista ymmärrystä ei välttämättä median toimittajilla ja tavallisilla kansalaisilla ole.

Meta-analyyseissä voidaan tutkimusten ravintoaineiden saantia tasapäistää tilastollisilla tavoilla. Esimerkiksi Chowdhury (2014) kumppaneineen muutti rasvan saantiluokittelun kolmanneksiin, kun alkuperäisissä tutkimuksissa saantiluokat oli jaettu viidenneksiin, neljänneksiin tai kolmanneksiin. Tällaisella menettelyllä poistuu kaikin eniten ja vähiten rasvahappoja saavien osuus väestöstä, eli ääripäät rasvan saannin suhteen. Tämä puolestaan vaikuttaa tuloksiin.

Johtopäätöksenä on, että yleiset käytössä olevat Valtion ravitsemusneuvottelukunnan suositukset ovat päteviä. Ne perustuvat pohjoismaisiin ravitsemussuosituksiin, pitkällä aikavälillä tehtyihin luotettaviksi osoittautuneihin tutkimustuloksiin. Tulevaisuuden tutkimukset voivat muuttaa suosituksia, mutta vasta pitkän ajan kuluttua ja useiden samansuuntaisten tulosten vahvistamana. Väestötasolla sepelvaltimotaudin ehkäisyssä on keskityttävä tupakoinnin ja lihavuuden ehkäisyyn, sekä LDL-kolesterolipitoisuutta alentavan ruokavalion neuvontaan. Huonoja

elämäntapoja kannustetaan muuttamaan, sillä omaan terveyteen voi vaikuttaa positiivisesti. Asiakkaan motivointi terveellisiin elämäntapoihin on olennaisen tärkeää sepelvaltimotaudin primaari- ja sekundaaripreventiossa, ja vastuu tästä on kaikilla terveydenhuollon toimijoilla moniammatillisesti. Lääkärin vastaanotolla terveellisen ruokavalion merkitys korkeaan kolesterolipitoisuuteen ja yleensäkin terveyteen kannattaa ottaa esille. (Tikkanen ym. 2013, 3069.) Tupakoinnin ehkäisy on tärkeää kaikissa ikäryhmissä – myös lasten passiivisen tupakoinnin ehkäisy. Keväällä 2013 on uudistettu dyslipidemioiden Käypä hoito -suositus, joka asettaa ensisijaiseksi dyslipidemioiden hoidoksi elämäntapamuutokset. Mahdollinen lääkitys ei kuitenkaan sulje pois ruokavaliomuutosten tärkeyttä. Uudistettu suositus antaa erinomaisen mahdollisuuden käyttää ajantasaista, näyttöön pohjautuvaa tietoa asiakkaiden hyväksi.

### 5.3 Jatkotutkimusaiheet

Ehdotukset jatkotutkimukseen liittyvät kolesteroliarvojen täsmentämiseen. Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen dosentti Matti Jauhiainen kertoi LDL- ja HDL kolesteroleista Valtakunnallisilla Kansanterveyspäivillä (Leiviskä, Sundvall, Jauhiainen ja Laatikainen 2014; Voight ym. 2012). Luennon perusteella jatkossa kannattaa perehtyä lisää:

- LDL kolesterolin mittauksen lisäksi LDL-partikkelien koon mittaukseen. LDL arvo voi olla eri henkilöillä sama, mutta partikkelien koko erilainen. Pienet small dense-LDL hiukkaset ovat ateroskleroosia lisääviä ja niiden määrä on lisääntynyt nykyään lihavuuden, metabolisen oireyhtymän ja tyyppin 2 diabeteksen lisääntyessä. Mittaus tapahtuu määrittämällä rasvahiukkasten proteiinosan, apoB-100 (g/l) määrä.
- On tutkimustuloksia, joiden mukaan korkea HDL-taso ei ole alentanut sydäntautiriskiä. HDL hiukkasryhmiä on huomattu olevan useita erilaisia, joilla kullakin on tyypillinen proteiini/lipidikoostumus ja tämä vaikuttaa niiden kykyyn toimia suojaavasti. Kokonais HDL-kolesteroli ei kerro tästä juuri mitään. HDL mittausten lisäksi tarvitaan hiukkasten toiminnallisia kokeita, jotka antavat kuvan suojavaikutuksesta. Lipidomiikan ja proteomiikan käyttö ”hyvien ja huonojen” HDL-hiukkasten selvityksessä on tärkeää tulevaisuudessa.
- Geneettisesti periytyvä familiaalinen hyperkolesterolemia (FH) on tällä hetkellä Suomessa alidiagnostoitu, tähän tautiryhmään pitää paneutua lisää.

### 5.4 Opinnäytetyöprosessi ja ammatillinen kasvu

Aiheena sepelvaltimotaudin ehkäisy on sairaanhoitajalle tärkeää tietoa antava sen yleisyyden vuoksi. Sepelvaltimotautipotilaita tulee vastaan melkein pä kaikilla aikuispotilaita hoitavilla osastoilla ja hoitolaitoksissa. Tupakointivalistus, terveellinen ruokavalio ja liikunnan lisääminen ovat hyväksi kaikille ihmisille, joten opinnäytetyöstä kertynyt tieto on erittäin hyvin hyödyksi terveyden edistämisen alueella. Aihe oli olennainen ja ajankohtainen itselleni, koska keskityn aikuisten ja vanhusten hoitotyöhön, ja sain kerrata entisiä tietojani sekä syventyä lisää sydän- ja verisuonitautien hoitoon viimeisimpien tutkimustulosten valossa. Ammatillinen osaamiseni kehittyi lisää itsenäisessä tiedonhankinnassa, tiedon analysoinnissa, kriittisessä arvioinnissa ja itsenäisessä tiedon tuottamisessa.

Opinnäytetyössä on luettu hyväksi aikaisempi Kuopion yliopistolle tehty pro gradu. Tämän vuoksi opinnäytetyöni ei liity työelämään käytännönläheisesti. Tilastolliset ajot, tulosten tarkastelut ym. vaiheet olen tehnyt jo aikaisemmassa työssä. Ammattikorkeakoululle tehtävässä tuotoksessa on ollut tarkoitus keskittyä kirjallisuudesta löytyvän uuden tiedon tarkasteluun, niin että aikaisempi pro gradu on tuotu nykypäivään tiedolliselta tasoltaan. Alussa, opinnäytetyön suunnitteluvaiheessa, hankaluutta tuotti ajatus yhdistää aikaisempi tuotos uuteen. Haasteellista oli myös opinnäytetyön alkuvaiheessa sen laajuus ja materiaalin runsaus. Ohjausta saatuaani tuotosten yhdistäminen konkretisoitui, ja rajaus selventyi koskettamaan eniten ravitsemuksellisia näkökohtia sepelvaltimotaudin ehkäisyssä. Opinnäytetyöhön olennaisen tiedon poimiminen laajasta lähdemateriaalista hyödyttää myös jatkossa sairaanhoitajan työssä. Työ on monesti nopeatempoista, ja ajantasaista, asianmukaista tietoa hoitotyöstä on osattava etsiä itsenäisesti.

Sairaanhoitajan ammatillisissa kompetensseissa eräänä tavoitteena on osata toimia asiakaslähtöisessä vuorovaikutuksessa. Tämän opinnäytetyön teko on opettanut jälleen kerran muuttamaan lääketieteellistä ammattisanastoa helpommin ymmärrettävään muotoon. Kansainvälisissä tutkimuksissa on omanlaisensa vakiintunut terminologia, jota on helpompi ymmärtää kun siihen on perehtynyt useiden artikkeleiden ja tulkintojen kautta. Tämän opinnäytetyöprosessin jälkeen ei tunnu vieraalta etsiä ulkomaankielistä tietoa ja syventyä siihen. Vaivattomalta tuntuu myös toimia omasta alastaan kiinnostuneena asiantuntijana moniammatillisissa verkostoissa. Opinnäytetyön innoittamana otin osaa Valtakunnalliseen Kansanterveyspäivään 6.11.2014, jonka aiheena oli "Mitä uutta valtimotautien ehkäisyssä ja hoidossa?" Esitelmöimässä oli johtavia suomalaisia ravitsemusalan asiantuntijoita ja tilaisuus oli tarkoitettu kuntien sosiaali- ja terveydenhuollon toimijoille, perusterveydenhuollon lääkäreille ja hoitajille, koulutusorganisaation edustajille sekä järjestötoimijoille.

Opinnäytetyön tekeminen yksin on ollut sekä eduksi että haitaksi. Itsenäisesti työskennellessä edistyy juuri sillä tahdilla kuin haluaa, koska ei tarvitse sopia tapaamisia tai pyytää kommentteja omiin teksteihin tai ajatuksiin. Voi myös työstää niitä vaiheita joihin juuri sillä hetkellä haluaa keskittyä. Ei myöskään tarvitse tehdä kompromisseja kenenkään kanssa, vaan opinnäytetyöstä tulee juuri sellainen kuin itse haluaa sen olevan. Koliolla on aina myös kääntöpuoli. Haittoja yksin työskentelyssä on, että ei ole keskusteluapua opinnäytetyön etenemiseen tai suuntien pohtimiseen liittyen. Ei ole toista henkilöä esittämässä uusia näkökulmia. Yksin joutuu myös tekemään kaiken, eli työvaiheita ei voi jakaa toisten kanssa. Huojentavaa oli, etten tee opinnäytetyötä kokonaan alusta asti yksin. Opinnäytetyöprosessissa oppii tekemään sinnikkäästi pitkäjänteistä työstämistä. Sellaista työtä on myös ihmisten hyväksi tehtävä terveyden edistäminen.

## LÄHTEET

ADAMSSON, V., REUMARK, A., FREDRIKSSON, I-B., HAMMARSTRÖM, E., VESSBY, B., JOHANSSON G. JA RISERUS U. 2010. Effects of a healthy Nordic diet on cardiovascular risk factors on hypercholesterolaemic subjects: a randomized controlled trial (NORDIET). *Journal of Internal Medicine* Volume 269, Issue 2; 150-159. [Viitattu 2014-07-27.] Saatavissa: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2010.02290.x/full>

ARO, Antti 2010. Tyydyttyneet rasvahapot ja sydäntautiriski – katsaus tilastanalyysiin. Ravitsemuskatsaus 2. Helsinki: Maito ja terveys ry. [Viitattu 2014-12-9.] Saatavissa: [http://www.maitojaterveys.fi/www/fi/liitetiedostot/ravitsemuskatsaus/2\\_2010.pdf](http://www.maitojaterveys.fi/www/fi/liitetiedostot/ravitsemuskatsaus/2_2010.pdf)

ASTRUP, Arne, DYERBERG, Jorn, ELWOOD, Peter, HERMANSEN, Kjeld, HU, Frank B., JAKOBSEN, Uhre, KOK, Frans J., KRAUSS, Ronald M., LECERF, Jean Michel, LEGRAND, Philippe, NESTEL, Paul, RISERUS, Ulf, SANDERS, Tom, SINCLAIR, Andrew, STENDER, Steen, THOLSTRUP, Tine, WILLETT, Walter C. 2014. The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010? *American Journal of Clinical Nutrition* 2011;93:684-8. [Viitattu 2014-07-15.] Saatavissa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270379>

CHOWDHURY R, WARNAKULA, S, KUNUTSOR, S, CROWE, F, WARD, HA, JOHNSON, L, FRANCO, OH, BUTTERWORTH, AS, FOROUHI, NG, THOMPSON, SG, KHAW, KT, MOZAFFARIAN, D, DANESH, J ja DI ANGELANTONIO E 2014. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* Mar 18;160(6):398-406. [Viitattu 2014-07-27.] Saatavissa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

DALEN, James E ja DEVRIES, Stephen 2014. Diets to Prevent Coronary Heart Disease 1957-2013: What Have We Learned? *The American Journal of Medicine* , Vol 127, No 5, 364-369. [Viitattu 2015-01-18.] Saatavissa: <http://www.amjmed.com/article/S0002-9343%2813%2901111-X/pdf>

DYSLIPIDEMIA 2013. Käypä hoito -suositus. [verkkójulkaisu]. Suomalainen lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Sisätautilääkärin Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. [Viitattu 2014-07-27.] Saatavissa: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituks/suositus;jsessionid=BBFE0732B463DD54BAEE17D27DCC9BAB?id=hoi50025>

JOHANSSON, K. 2007. Kirjallisuuskatsaukset – huomio systemaattiseen kirjallisuuskatsaukseen. JUONALA, Markus, VIIKARI, Jorma SA., SIMELL, Olli, NIINIKOSKI, Harri ja RAITAKARI, Olli T. 2012. Lapsuuden elintavat vaikuttavat valtimotaudin kehittymiseen. *Suomen Lääkärilehti* 19 vsk 67. [Viitattu 2014-08-10.] Saatavissa:

KATAN, Martijn B., BROUWER, Ingeborg A., CLARKE, Robert, GELEIJNSE, Johanna M. ja MENSINK, Ronald P. 2010. Saturated fat and heart disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. Vol 92 no. 2 459-460. [Viitattu 2014-12-09.] Saatavissa: <http://ajcn.nutrition.org/content/92/2/459.2.long>

KEYS, A., ANDERSON, JT. ja GRANDE, F. 1957. Prediction of serum-cholesterol responses of man to changes in fats in the diet. *Lancet* 1957 Nov 16;273(7003):959-66.

KIM, Chul, CHOI, Hee Eun, JUNG, Heejin, KANG, Seong Hoon, KIM, Jeong Hoon ja BYUN Young Sup 2014. Impact of Aerobic Exercise Training on Endothelial Function in Acute Coronary Syndrome. *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2014;38(3):388-395. [Viitattu 2014-08-27.] Saatavissa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25024964>

LEIVISKÄ, Jaana, SUNDVALL, Jouko, JAUHAINEN, Matti ja LAATIKAINEN, Tiina 2014. Apolipoproteiinit A-I ja B. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2014;130(22-23): 2331-7. [Viitattu 2015-01-29.] Saatavissa: <http://www.duodecimlehti.fi>

MALMIVAARA, Antti ja KOMULAINEN, Jorma 2014. Luotettavaa vaikuttavuustietoa järjestelmällisistä katsauksista. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim* 2014;130(16):1635-41. [Viitattu 2014-01-31.] Saatavissa: [http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p\\_artikkeli=duo11791&p\\_haku=Luotettavaa vaikuttavuustietoa järjestelmällisistä katsauksista.](http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_artikkeli=duo11791&p_haku=Luotettavaa%20vaikuttavuustietoa%20j%C3%A4rjestelm%C3%A4llisist%C3%A4%20katsauksista)

MOZAFFARIAN, Dariush, MICHA, Renata ja WALLACE, Sarah 2010. Effects on Coronary Heart Disease of Increasing Polyunsaturated Fat in Place of Saturated Fat: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS Medicine* 2010;7(3). [Viitattu 2014-07-15.] Saatavissa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2843598/>

PUSKA, P 2010. From Framingham to North Karelia: from descriptive epidemiology to public health action. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:15-20.

SALMINEN, Ari 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyyppeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan yliopiston julkaisuja. Opetusjulkaisuja 62. [Viitattu 2015-02-01.] Saatavissa: [http://www.uva.fi/materiaali/pdf/isbn\\_978-952-476-349-3.pdf](http://www.uva.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf)

SIMELL, Olli, NIINIKOSKI, Harri, RÖNNEMAA, Tapani, RAITAKARI, Olli T., LAGSTRÖM, Hanna, LAURINEN, Maarit, AROMAA, Minna, HAKALA, Paula, JULA, Antti, JOKINEN, Eero, VÄLIMÄKI, Ilkka ja VIIKARI, Jorma 2009. Cohort Profile: The STRIP Study (Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project), an Infancy-onset Dietary and Life-style Intervention Trial. *Internal Journal of Epidemiology*. Volume 38, Issue 3: 650-655. [Viitattu 2014-07-27.] Saatavissa: <http://ije.oxfordjournals.org/content/38/3/650.long>

SIRI-TARINO, PW, SUN, Q, HU, F ja KRAUSS, RM 2010. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010;91:502-9.

SOFI, Francesco, CESARI, Francesca, ABBATE, Rosanna, GENSONI, Gian Franco ja CASINI, Alessandro. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337a:1344. [Viitattu 2014-10-14.] Saatavissa: <http://www.bmj.com/content/337/bmj.a1344>

SPRING, Bonnie, MOLLER, Arlen C., COLANGELO, Laura A., SIDDIQUE, Juned, ROHRIG, Megan, DAVIGLUS, Martha L., POLAK, Joseph F., REIS, Jared P., SIDNEY, Stephen ja LIU, Kiang 2014. Healthy Lifestyle Change and Subclinical Atherosclerosis in Young Adults: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Circulation*. 2014;130:10-17. [Viitattu 2014-08-27.] Saatavissa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24982115#>

THL 2014. Tupakka 2013. [Viitattu 2014-12-11.] Saatavissa: <http://www.thl.fi/fi/tilastot/tilastot-aiheittain/paihteet-ja-riippuvuudet/tupakka>

THL 2013a. Sydän- ja verisuonitaudit. [Viitattu 2014-08-28.] Saatavissa: <http://www.thl.fi/fi/aiheet/tietopaketti/sydan-ja-verisuonitaudit>

THL 2013b. Kouluterveyskysely. Päihteet ja riippuvuudet. [Viitattu 2014-08-24.] Saatavissa: <http://www.thl.fi/fi/tutkimus-ja-asiantuntijatyo/vaestotutkimukset>

TIKKANEN, Matti J., GYLLING, Helena, JUONALA, Markus ja KOVANEN, Petri T. 2013. Ravinto ja kolesteroli: käännetään suomalaisten kolesterolitaso taas laskuun. *Suomen Lääkärelehti* 47/2013 vsk 68. [Viitattu 2014-08-20.] Saatavissa: [http://www.potilaanlaakarilehti.fi/site/assets/files/9017/1\\_sll472013-3069.pdf](http://www.potilaanlaakarilehti.fi/site/assets/files/9017/1_sll472013-3069.pdf)

TOLSTRUP, Janne S., HVIDTFELDT, Ulla A., FLACHS, Esben Meulengracht, SPIEGELMAN, Donna, HEITMANN, Berit L., BÄLTER, Katarina, GOLDBOURT, Uri, HALLMANS, Göran, KNEKT, Paul, LIU, Simin, PEREIRA, Mark, STEVENS, June, VIRTAMO, Jarmo, FESKANICH, Diane 2014. Smoking and risk of coronary heart disease in younger, middle-aged and older adults. *American Journal of Public Health*. January, vol 104, no 1:96-102. [Viitattu 2014-07-15.] Saatavissa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23763425>

TUPAKKARIIPPUUUS JA TUPAKASTA VIEROITUS 2012. Käypä hoito -suositus. [verkkojulkaisu]. Suomalainen lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Yleislääketieteen yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. [Viitattu 2014-07-15.] Saatavissa: <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituks/suositus?id=hoi40020#NaN>

UKK-INSTITUUTTI 2011. Liikunnan lisäys ja kunnon kohoaminen pienentävät sepelvaltimotautien vaaraa. [Viitattu 2014-08-28.] Saatavissa: [http://www.ukkinstituutti.fi/tietoa\\_terveysliikunnasta/liikunta\\_ja\\_sairaudet/sepelvaltimotauti](http://www.ukkinstituutti.fi/tietoa_terveysliikunnasta/liikunta_ja_sairaudet/sepelvaltimotauti)



UUSITUPA, Matti ja SHWAB, Ursula 2011. Millainen on sydämelle terveellinen ruokavalio? Pääkirjoitus.

VALTION RAVITSEMUSNEUVOTTELUKUNTA 2014, Terveyttä ruoasta - Suomalaiset ravitsemussuosituksset 2014. 2. korjattu painos. Juvenes print – Suomen yliopistopaino Oy. Tampere 2014. [Viitattu 2014-07-18.] Saatavissa: [http://www.ravitsemusneuvottelukunta.fi/files/attachments/fi/vrn/ravitsemussuosituksset\\_2014\\_fi\\_web.3.pdf](http://www.ravitsemusneuvottelukunta.fi/files/attachments/fi/vrn/ravitsemussuosituksset_2014_fi_web.3.pdf)

VARTIAINEN, Erkki, BORODULIN, Katja, SUNDVALL, Jouko, LAATIKAINEN, Tiina, PELTONEN, Markku, HARALD, Kennet, SALOMAA, Veikko ja PUSKA, Pekka 2012. FINRISKI-tutkimus: Väestön kolesterolitaso on vuosikymmeni- en laskun jälkeen kääntynyt nousuun. Suomalainen Lääkärilehti 2012;35:2364-8.

VENHO Birgitta 2000. Ravinnon arginiinin yhteys akuuttien sepelvaltimotautitapahtumien ilmaantumiseen keski- ikäisillä suomalaisilla miehillä. Kuopion yliopisto. Kliinisen ravitsemustieteen laitos. Pro gradu -tutkielma. Sijainti: Kuopio: Kuopion yliopisto. Kirjasto.

VOIGHT, BF, PELOSO, GM, ORHO-MELANDER, M, FRIKKE-SCHMIDT, R, BARBALIC, M, JENSEN, MK, HINDY, G, HOLM, H, DING, EL, JOHNSON, T, SCHUNKERT, H, SAMANI, NJ, CLARKE, R, HOPEWELL, JC, THOMPSON, JF, LI, M, THORLEIFSSON, G, NEWTON-CHEH, C, MUSUNURU, K, PIRRUCCELLO, JP, SALEHEEN, D, CHEN, L, STEWART, A, SCHILLERT, A, THORSTEINSDOTTIR, U, THORGEIRSSON, G, ANAND, S, ENGERT, JC, MORGAN, T, SPERTUS, J, STOLL, M, BERGER, K, MARTINELLI, N, GIRELLI, D, MCKEOWN, PP, PATTERSON, CC, EPSTEIN, SE, DEVANEY, J, BURNETT, MS, MOOSER, V, RIPATTI, S, SURAKKA, I, NIEMINEN, MS, SINISALO, J, LOKKI, ML, PEROLA, M, HAVULINNA, A, DE FAIRE, U, GIGANTE, B, INGELSSON, E, ZELLER, T, WILD, P, DE BAKKER, PI, KLUNGEL, OH, MAITLAND-VAN DER ZEE, AH, PETERS, BJ, DE BOER, A, GROBBEE, DE, KAMPHUISEN, PW, DENNEER, VH, ELBERS, CC, ONLAND-MORET, NC, HOFKER, MH, WIJMENGA, C, VERSCHUREN, WM, BOER, JM, VAN DER SCHOUW, YT, RASHEED, A, FROSSARD, P, DEMISSIE, S, WILLER, C, DO, R, ORDOVAS, JM, ABECASIS, GR, BOEHNKE, M, MOHIKE, KL, DALY, MJ, GUIDUCCI, C, BURTT, NP, SURTI, A, GONZALEZ, E, PURCELL, S, GABRIEL, S, MARRUGAT, J, PEDEN, J, ERDMANN, J, DIEMERT, P, WILLENBORG, C, KÖNING, IR, FISHER, M, HENQSTENBERG, C, ZIEGLER, A, BUYSSCHAERT, I, LAMBRECHTS, D, VAN DE WERF, F, FOX, KA, EL MOKHTARI, NE, RUBIN, D, SCHREZENMEIR, J, SCHREIBER, S, SCHÄFER, A, DANESH, J, BLANKENBERG, S, ROBERTS, R, MCPHERSON, R, WATKINS, H, HALL, AS, OVERVAD, K, RIMM, E, BOERWINKLE, E, TYBJAERG-HANSEN, A, CUPPLES, LA, REILLY, MP, MELANDER, O, MANNUCCI, PM, ARDISSINO, D, SISCOVICK, D, ELOSUA, R, STEFANSSON, K, O'DONNELL, CJ, SALOMAA, V, RADER, DJ, PELTONEN, L, SCHWARTZ, SM, ALTSHULER, D ja KATHIRESAN S. 2012. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. Lancet 2012; 380(9841): 572-580. [Viitattu 2015-01-30.] Saatavissa: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3419820/>

LIITE 1: PRO GRADU -TUTKIELMA: RAVINNON ARGINIININ YHTEYS AKUUTTIEN SEPELVALTIMO-  
TAUTITAPAHTUMIEN ILMAANTUMISEEN KESKI-ikäisillä suomalaisilla miehillä.

**RAVINNON ARGINIININ YHTEYS AKUUTTIEN  
SEPELVALTIMOTAUTITAPAHTUMIEN ILMAANTUMISEEN KESKI-  
IKÄISILLÄ SUOMALAISILLA MIEHILLÄ**

Birgitta Venho  
Pro gradu -tutkielma  
Ravitsemustiede  
Kuopion yliopisto  
Kliinisen ravitsemustieteen laitos  
Kesäkuu 2000

KUOPION YLIOPISTO, lääketieteellinen tiedekunta

Ravitsemustiede pääaineena

VENHO BIRGITTA, J.: Ravinnon arginiinin yhteys akuuttien sepelvaltimotautitapahtumien ilmaantumiseen keski-ikäisillä suomalaisilla miehillä

Pro gradu –tutkielma, 53 s.

Pro gradu –tutkielman ohjaajat: THM Sari Voutilainen  
Professori Leo Niskanen

Kesäkuu 2000

---

Avainsanat: arginiinin saanti, sydäninfarkti, akuutit sepelvaltimotautitapahtumat, typpioksidi, väestötutkimukset, seurantatutkimukset

## RAVINNON ARGINIININ YHTEYS AKUUTTIEN SEPELVALTIMOTAUTITAPAHTUMIEN ILMAANTUMISEEN KESKI-ikäisillä SUOMALAISILLA MIEHILLÄ

Kokeellisesti on saatu viitteitä siitä, että arginiinilisän antaminen saattaa ehkäistä ateroskleroosia, mutta tutkimuksia ravinnon arginiinin vaikutuksista sydän- ja verisuonitauteihin ei ole.

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää suojaako ravinnosta saatava arginiini-aminohappo keski-ikäisiä itä-suomalaisia miehiä akuuttien sepelvaltimotautitapahtumien ilmaantumiselta. Lisäksi tutkittiin arginiinin saannin yhteyttä verenpaineeseen, sekä sitä onko kasvi- tai eläinkunnasta peräisin olevalla arginiinilla eroa em. tautitapahtumien suhteen.

Tutkimus tehtiin Kuopion yliopiston kansanterveyden tutkimuslaitoksen Sepelvaltimotaudin vaaratekijätutkimus -aineistosta (SVVT-kohortti). Alkumittaukset (mukaan lukien neljän päivän ruokapäiväkirjanpito) tehtiin vuosina 1984-89 1981 itä-suomalaiselle 42-60 vuotiaalle miehelle, joilla ei ollut kliinistä sepelvaltimotautia ennen tutkimuksen alkua. Kohorttia seurattiin vuoden 1997 loppuun saakka, johon mennessä 199 miestä oli sairastunut akuuttiin sepelvaltimotautiin (mm. sydäninfarkti). Miesten ravinnon arginiinipitoisuuksien laskentaan Nutrica® -ohjelmalla käytettiin hyväksi Kansanterveyslaitoksen Fineli-tietokantaa. Miehet jaettiin viidenneksiin ravinnon kokonais-, kasvi- ja eläinperäisen arginiinin saannin perusteella, ja suhteelliset riskit laskettiin Coxin regressiomallin avulla. Ravinnon arginiinin yhteyttä verenpaineeseen tutkittiin Pearsonin korrelaatiokertoimen avulla.

Tutkittavien keskimääräinen arginiinin saanti oli 5,0 g/vrk (0,9 – 9,7 g/vrk). Akuutin sepelvaltimotautitapahtuman saaneiden miesten arginiinin saanti oli keskimäärin 5,1g/vrk, eikä se eronnut merkitsevästi muista. Kokonaisarginiinista 29% oli kasvipäristä ja 71% eläinperäistä. Miehillä, jotka saivat ruoastaan eniten arginiinia (ylin viidennes) ikävakiointu suhteellinen riski saada akuutti sepelvaltimotautitapahtuma oli 1,33 (95% luottamusväli 0,88 – 1,99) alimpaan saantiviidennekseen kuuluviin miehiin verrattuna. Arginiinin saannin jako kymmenyksiin tai kasvi- tai eläinkunnasta peräisin olevaan arginiiniin tai regressiomallin vakiointi tunnetuilla sydänsairauksien riskitekijöillä ei vaikuttanut tuloksiin. Arginiinin saannin ja verenpaineen välillä ei myöskään todettu yhteyttä.

Tämän tutkimuksen mukaan ravinnon arginiini ei vaikuta akuuttien sepelvaltimotautitapahtumien riskiin keski-ikäisillä suomalaisilla miehillä. ESIPUHE

Aiemmin typpioksidia (NO) pidettiin vain yhtenä vahingollisena kaasuna, joka esiintyy autojen pakokaasussa, aiheuttaa haposateita, ja tuhoaa ilmakehän otsonikerrosta. Nykyisin typpioksidiin suhtaudutaan paljon myönteisemmin. Typpioksidin on todettu olevan verisuoniston välittäjä-molekyylä, joka säätelee mm. verenpainetta ja veren hyytymistä. Kaikkien tuntemaan nitron vaikutustapa on selvinnyt typpioksidin kautta tapahtuvaksi. Oma roolinsa typpioksidilla on todettu olevan myös immuunipuolustuksessa.

Arginiini-typpioksidi –metabolia on jo saanut ansaitsemaansa julkisuutta. Typpioksidi valittiin Science-lehden vuoden 1992 molekyyliksi, ja vuonna 1998 yhdysvaltalaiset RF Furchgott, LJ Ignarro ja F Murad saivat typpioksiditutkimuksillaan lääketieteen Nobelpalkinnon.

Opinnäytetyöni aiheen sain Kuopion yliopiston kansanterveyden tutkimuslaitokselta, ja aiheeseen tutustuminen on ollut erittäin mielenkiintoista. Työni ohjauksesta lämpimät kiitokset THM Sari Voutilaiselle ja professori Leo Niskaselle, kiitokset erityisesti Sarille auttavaisesta ja kärsivällisestä otteesta.

Kiitokset myös ystäväilleni keskusteluhetkestä ja monet kiitokset Jarille teknisestä avusta ja kannustuksesta työni eri vaiheissa.

Kuopiossa 22.6.2000

Birgitta Venho

## SISÄLLYS

<b>1 JOHDANTO.....</b>	<b>4</b>
<b>2 KIRJALLISUUSKATSAUS .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Arginiini.....</b>	<b>6</b>
2.1.1 Arginiinin rakenne.....	6
2.1.2 Arginiinin muodostuminen ja tarve.....	7
2.1.3 Arginiinin tehtävät.....	7
2.1.4 Arginiinin saanti ja lähteet.....	8
<b>2.2 Typpioksidi .....</b>	<b>9</b>
2.2.1 Endoteeli, verisuonen sisäkalvo.....	9
2.2.2 Arginiinista muodostuu typpioksidia .....	10
2.2.3 Typpioksidisyntaasin eri muodot .....	11
2.2.4 Typpioksidin kemiaa ja biokemiaa .....	11
2.2.5 Typpioksidin vaikutuksia.....	13
<b>2.3 Arginiini ja typpioksidi ateroskleroosissa .....</b>	<b>14</b>
2.3.1 Endoteelin toimintahäiriö .....	14
2.3.2 Miten typpioksidin aktiivisuus vähenee? .....	14
<b>2.4 Arginiinilisä .....</b>	<b>16</b>
2.4.1 Arginiinilisän vaikutukset.....	16
2.4.2 Arginiinin vaikutusmekanismeja .....	17
2.4.3 Arginiinilisä ja verenpaine .....	18
<b>TIIVISTELMÄ .....</b>	<b>20</b>
<b>LÄHTEET.....</b>	<b>23</b>

## 1 JOHDANTO

Vaikka suomalaisten sydän- ja verisuoniterveys on paljon parantunut viime vuosikymmeninä, nämä sairaudet ovat edelleen väestömme suurin kuolleisuuden ja merkittävä työkyvyttömyyden aiheuttaja. Näin ei kuitenkaan tarvitsisi olla, sillä ehkäisykeinoja on tiedossa; sydän- ja verisuonisairauksien keskeiset vaaratekijät tunnetaan. Suomalaisten tutkimusten mukaan suuren osan sydän- ja verisuonisairauskuolleisuuden vähenemisestä selittävät väestön seerumin kokonaiskolesterolipitoisuuden pieneneminen, verenpaineen aleneminen ja tupakoinnin vähentyminen. (Sosiaali- ja terveysministeriö 1997.)

Vaikka suuri osa sydän- ja verisuonitautien merkittävistä riskitekijöistä jo tunnetaan, tutkimusta kannattaa edelleen tehdä. Olisiko niin, että jonkin ainesosan merkitystä terveyteen ei ole vielä huomattu? Julkisuudessa on ollut varsin värikästäkin kirjoittelua arginiinin merkityksestä sydänsairauksissa: ”Arginiinilla ja sen tuottamalla typpioksidilla on elimistössämme ratkaiseva rooli. --Nyt jo voi pitää varmana, että arginiinin puute on tärkein yksittäinen sydänsairauden syy” (Penttinen, 1997).

Tämän opinnäytetutkimuksen tarkoituksena oli selvittää onko ravinnosta saatavalla arginiini-aminohapolla yhteyttä akuuttien sepelvaltimotautitapahtumien ilmaantumiseen. Lisäksi tutkittiin onko kasvi- ja eläinkunnan arginiinin saannilla eroa em. sairauksien suhteen. Tutkimushenkilöt kuuluivat Kuopion yliopiston kansanterveyden tutkimuslaitoksen Sepelvaltimotaudin vaaratekijätutkimukseen (SVVT), jossa seurataan muun muassa eri ruoka-aineiden saannin ja sydäninfarktin välisiä yhteyksiä keski-ikäisillä itä-suomalaisilla miehillä.

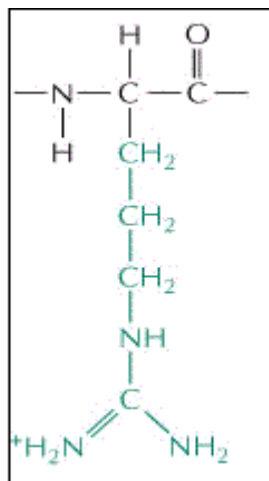
Opinnäytetutkielma koostuu kahdesta osasta. Alkuosan suomenkielinen kirjallisuuskatsaus selvittää teoriataustaa arginiinin yhteydestä sydän- ja verisuonitauteihin, ja loppuosan englanninkielinen käsikirjoitus käsittelee tehtyä tutkimusta arginiinin saannin yhteydestä akuuttien sepelvaltimotautitapahtumien ilmaantumiseen ja verenpaineeseen keski-ikäisillä itä-suomalaisilla miehillä. Tämän tutkielman teko sisälsi seuraavia työvaiheita: arginiinitiedoston luominen Nutrica-ravintolaskentaohjelmaan Kansanterveyslaitoksen Fineli-tietokannan pohjalta, arginiinin saantien laskeminen 4-päivän ruokapäiväkirjoista, tarvittavien tilastollisten analyysien suorittaminen, tutkimusaihetta koskevaan kirjallisuuteen perehtyminen sekä englanninkielisen käsikirjoituksen kirjoittaminen.

## 2 KIRJALLISUUSKATSAUS

### 2.1 Arginiini

#### 2.2 Arginiinin rakenne

Aminohapot sisältävät sekä amino- ( $\text{NH}_2$ ), että karboksyylihapo- ( $\text{COOH}$ ) ryhmät, jotka ovat kiinnittyneet samaan hiiliatomiin. Aminohapoista arginiini kuuluu sivuketjunsä perusteella emäksisiin aminohappoihin, jolloin arginiinilla on positiivinen nettovaraus 7,0 pH:ssa. (Murray ym. 1993.)



Kuva 1. Arginiinin rakenne.

#### 2.1.2 Arginiinin muodostuminen ja tarve

Proteiinit eli valkuaisaineet ovat aminohapoista koostuvia elimistölle elintärkeitä yhdisteitä. Suuren osan aminohapoista elimistö pystyy valmistamaan itse, mutta kahdeksaa on saatava ravinnosta, ja niitä kutsutaankin välttämättömiksi aminohapoiksi. Arginiinia pidetään ns. puolivälttämättömänä, koska sitä tarvitaan ravinnon kautta kasvuiässä. Aikuisena arginiinia saadaan sekä syömästämme ravinnosta että kehon



oman tuotannon kautta. Elimistö muodostaa arginiinia sitrulliinista maksassa ja munuaisissa. (Vissek, 1986, Murray ym.1993.)

### 2.1.3 Arginiinin tehtävät

Elimistö tarvitsee arginiinia mm. kudospoteiinien synteisiin sekä kuljettamaan, varastoimaan ja erittämään typpeä elimistössä. Arginiini on mukana maksassa tapahtuvassa ammoniakkin detoksifikaatiossa ureasynteesin kautta. (Vissek 1986.)

Eläinkokeissa on todettu, että lisääntynyt typenmenetys ja heikentynyt

immuunisysteemi trauman jälkeen korjaantuvat arginiinilisän avulla (Barbul ym. 1984).

Lisäksi terveillä ihmisillä arginiinilisä on parantanut lymfosyyttien immuunivastetta

(Barbul ym. 1981). On esitetty, että tavanomaisesta amerikkalaisesta ruokavaliosta ei

saataisi arginiinia tarpeeksi, ainakaan silloin kun kyseessä on fyysinen trauma, infektiot

ja aliravitsemus (Walser 1983, Vissek 1986). Arginiinia tarvitaan lisäksi elimistön

kreatiinin synteessissä. Kreatiinista lihaskudos tuottaa ATP:tä energiaa vaativaan

lihastyöskentelyyn. (Vissek 1986.)

### 2.1.4 Arginiinin saanti ja lähteet

Arginiinin saantia ja lähteitä on arvioitu aiemmin amerikkalaisesta ruokavaliosta. Kun henkilö saa ravinnostaan keskimäärin 100 g proteiinia päivässä, hän saa siitä arginiinia n. 5.4 g (taulukko 1). Luvut on laskettu ruokien aminohappopitoisuuksien perusteella (FAO 1970). Jos 70 kg painava henkilö kuluttaa 50 g proteiinia päivässä, hänen arginiinin saantinsa täyttää niukasti kreatiinin synteisiin tarvittavan arginiinin määrän. (Visek 1986.) Suomalaisten arginiinin saannista ei ole olemassa julkaisuja, mutta on viitteitä, että kasvipärisen arginiinin saanti olisi suunnilleen yhden gramman verran vuorokaudessa (Penttinen 1997). On esitetty, että elimistömme ei ehkä pysty kunnolla käyttämään eläinproteiinissa olevaa arginiinia hyväkseen (Penttinen 1997), koska eläinperäisissä valkuaisaineissa on enemmän lysiniä kuin arginiinia, ja lysini kilpailee arginiinin kanssa samasta soluunkuljetusmekanismista (Smulders ym. 1997).

Taulukko 1. Keskimääräinen proteiinien ja arginiinin saanti eri ruoka-aineista henkilöä kohden USA:ssa. Luvut perustuvat Visekin vuonna 1986 tekemään laskelmaan.

Lähde	Proteiini g/vrk	Arginiini mg/vrk
Liha	30,3	2050
Siipikarja ja kala	12,1	680
Maitotaloustuotteet	22,4	720
Muna	6,3	410
Viljatuotteet	18,4	760
Muut <sup>1</sup>	10,5	800
Yhteensä	100	5420

<sup>1</sup>Arginiinin saanti muista ruoista laskettiin olettaen, että prosenttiosuudet tässä ryhmässä jakautuvat seuraavasti: palkokasvit 35%, pähkinät ja siemenet 35%, peruna 20%, hedelmät 5% ja vihreät ja keltaiset kasvikset 5%.

## 2.2 Typpioksidit

### 2.2.1 Endoteeli, verisuonen sisäkalvo

Verisuonten sisäpintaa peittää endoteeliksi kutsuttu kalvo. Endoteeli on läheisessä vuorovaikutuksessa suonessa virtaavan veren ja allaan olevan verisuonen seinämän lihassolukerroksen kanssa. Endoteeli ei ole ainoastaan verisuonta suojaava kalvo, vaan pitkälle erikoistunut kudos, joka säätelee mm. verenvirtausta, verenvuotoa ja verenpainetta tuottamiensa verisuoniin vaikuttavien aineiden välityksellä. (Viinikka 1998.) Endoteelin tuottamista aineista verisuonta laajentavat mm. NO, prostasykliini ja hyperpolarisoiva tekijä, ja supistavat mm. endoteliini, tromboksaani A<sub>2</sub>, prostasykliini H<sub>2</sub> ja angiotensiini II. Endoteeli pyrkii huolehtimaan riittävästä verenkierrosta

kaikkialle kehoon näiden tuottamiensa aineiden sekä verenkierron muiden aineiden (trombiini, bradykiniini, histamiini, ADP, ATP, substanssi P) kanssa. (Mäkimattila 2000.)

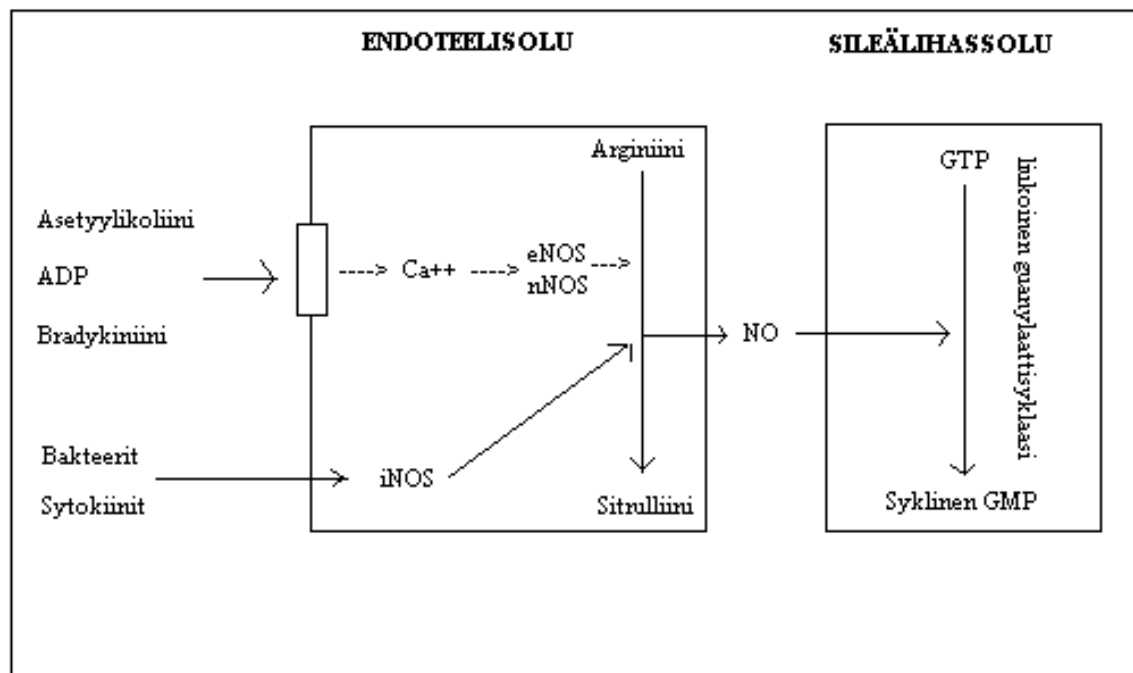
Vuonna 1980 Furchgott työkumppaneineen osoitti yksinkertaisella verisuonen sisäkalvon poistolla, että se on välttämätön elimistön välittäjäaineen asetyylikoliinin verisuonia laajentavalle vaikutukselle. Tästä pääteltiin, että asetyylikoliini vapauttaa endoteelissa jotain verisuonta laajentavaa ainetta, ja sitä kutsuttiin ensin endoteeliperäiseksi relaksoivaksi tekijäksi. (Furchgott ja Zawadzki 1980.) Viimein vuonna 1987 Palmer työryhmineen tunnisti aineen NO:ksi, ja arginiinin sen lähtöaineeksi (Palmer ym. 1998).

### 2.2.2 Arginiinista muodostuu typpioksidia

Typpioksidia muodostuu (kuva 2), kun paikallisesti vaikuttavat ja kiertävät hormonit stimuloivat endoteelin pintareseptoreita. Tällöin kalsiumin solunsisäinen pitoisuus kasvaa, jonka seurauksena typpioksidisyntaasi (NOS) -entsyymi aktivoituu.

Typpioksidisyntaasi katalysoi NO:n muodostumista arginiinista, ja sivutuotteena syntyy sitrulliinia, joka kierrätetään takaisin arginiiniksi. Syntynyt NO kulkeutuu endoteelin alla olevaan sileälihassoluun, missä se stimuloi liukoista guanylaattisyklaasia.

Guanylaattisyklaasi muuttaa guanosiinitrifosfaatin syklistiseksi guanosiinimono fosfaatiksi (cGMP), joka välittää NO:n lopulliset vaikutukset. (Paakkari 1992, Murray ym. 1993, Änggård 1994.) Elimistöstä NO poistuu hapettuen ensin nitriitin kautta nitraatiksi, ja erittyen sen jälkeen virtsaan (Forte ym. 1997).



Kuva 2. Typpioksidin muodostuminen.

Lyhenteet:ADP; adenosinidifosfaatti, Ca; kalsium, eNOS; endoteliaalinen typpioksidisyntaasi, nNOS; neuraalinen NOS, iNOS; indusoituva typpioksidisyntaasi, NO; typpioksidi, GTP; guanosinitrifosfaatti, GMP; guanosinimonofosfaatti.

### 2.2.3 Typpioksidisyntaasin eri muodot

Endoteliaalisen typpioksidisyntaasin (eNOS) aktiivisuutta pitää yllä hormonien stimulaatio, sekä verenvirtauksen ja paineen endoteeliin kohdistavan leikkausvoiman rasitus ”shear stress”. Nämä tekijät vastaavat NO:n jatkuvasta perustuotannosta. (Paakkari 1992, Cohen 1995.) Selvimmin NO:n perustuotannon olemassaolon osoittaa se, että eNOS:n toiminnan estäminen aiheuttaa verisuonen supistumisen ja verenpaineen nousun (Rees ym. 1989). Jatkuva NO:n tuotanto onkin ehkä tärkein vastavaikuttaja monille verisuonen supistajille (Paakkari 1992). Endoteliaalisen NOS:n lisäksi elimistössä esiintyy kaksi muuta syntaasia, neuraalinen (nNOS) ja indusoituva (iNOS) typpioksidisyntaasi. Neuraalinen NOS muistuttaa toiminnaltaan eNOS:a, ja sitä on eniten keskus- ja ääreishermoston neuroneissa. Kolmas muoto iNOS esiintyy monissa

kudoksissa kuten mm. endoteelisoluissa, verisuonten sileälihassoluissa ja makrofageissa. Se toimii hieman eri tavalla kuin kaksi muuta NOS:a, sillä iNOS ei tarvitse kalsiumia aktivoitumiseensa, ja sillä on erilainen bakteerien käynnistämä reitti. Indusoituva NOS on mukana elimistön vastustuskyvyn muodostumisessa. (Malo-Ranta 1997, Viinikka 1998.)

#### 2.2.4 Typpioksidin kemiaa ja biokemiaa

Typpioksidi on lyhytikäinen, kaasumainen elimistön välittäjämolekyyli ja reaktiivinen vapaa radikaali. Se poikkeaa usealla tavalla elimistön muista välittäjäaineista.

Ensinnäkin se on hyvin lyhytvaikutteinen, tuhoutuen sekunneissa ja siten ehtien kulkeutua elimistössä korkeintaan 0,6 millimetrin päähän syntypaikastaan. Typpioksidi on rakenteeltaan yksinkertainen muodostuen vain kahdesta atomista, ja se on toistaiseksi ainoa verisuonistosta löydetty kaasumainen molekyyli. Lisäksi NO on omalaatuisella tavalla sekä rasva- että vesiliukoinen, minkä ansiosta se pääsee vaivatta solukalvojen läpi muuttamaan kohdesolun toimintaa. Olosuhteiden mukaan NO voi toimia sekä hapettimena että pelkistimenä. Osa NO:n muodoista onkin hyödyllisiä, mutta osa muuttuu liian suurina pitoisuuksina toksisiksi ja mutageenisiksi. Typpioksidi voi esiintyä kolmessa eri hapetus-pelkistysmuodossa:  $\text{NO}^-$ ,  $\text{NO}^*$ ,  $\text{NO}^+$  ja nämä eri muodot mahdollistavat sen, että erilaisiin biologisiin vasteisiin on tarjolla sopivat vaihtoehdot. (Malo-Ranta 1997, Viinikka 1998.)

Verenkierrossa suurin osa NO:sta liikkuu luultavimmin hemoglobiiniin sitoutuneena ennen nitraatiksi ( $\text{NO}^{3-}$ ) muuttumista (Änggård 1994), ja kaikki eri NO:n muodot kompleksoituvat metallien, ennen kaikkea raudan kanssa. Rasvaliukoisuutensa ansiosta

NO pystyy kulkeutumaan suoraan kohdesolun sisään ja sitoutuu siellä tioleja tai rautaa ja rikkiä sisältäviin proteiineihin. Typpioksidin solunsisäiset tiedonsiirtomekanismit eivät kuitenkaan ole vielä täysin selvillä. (Malo-Ranta 1997.) Aiheesta on runsaasti tieteellistä kirjallisuutta, mutta tietämys NO:n fysiologisista tehtävistä elimistössä on vielä hajanaista. Yksi syy tiedon vajavaisuuteen on NO tuotannon mittaamisen vaikeus elävässä elimistössä in vivo. (Viinikka 1996.)

### 2.2.5 Typpioksidin vaikutuksia

Verisuonistossa NO:lla on monia vaikutuksia, joiden ansiosta sitä on nimitetty endogeeniseksi anti-ateroskleroottiseksi tekijäksi. Tunnetuin vaikutuksista on verisuonien laajeneminen sileän lihaksiston relaxoituaessa (Murray ym. 1993). Typpioksidituotannon estäminen nostaa terveen ihmisen verenpainetta, minkä on ajateltu osoittavan, että juuri NO vastaa suonen aktiivisesta laajenemisesta ja verenpaineen säätelystä (Rees ym. 1989, Dominiczak ja Bohr 1995). Veritilaan erittyessään NO vähentää verihiutaleiden kokkaroitumista sekä verihiutaleiden ja leukosyyttien kiinnittymistä suonen seinämään. Ateroskleroosille on tunnusomaista verisuonten sileän lihaksiston solujen DNA-synteesi ja lisääntyminen, joita NO:n on todettu vähentävän. (Moncada ja Higgs 1993, Murray ym. 1993, Dominiczak ja Bohr 1995.) Typpioksidilla on lisäksi LDL:a (low density lipoprotein) hapettumiselta suojaavia vaikutuksia, jotka liittyvät ensisijaisesti NO:n kykyyn vähentää happiradikaalien ( $O_2^-$ ) syntymistä (Malo-Ranta 1997).

Indusoituvan NOS:n vaikutukset elimistössä liittyvät immuunipuolustukseen.

Indusoituvaa NOS:a syntyy bakteerimyrkkyjen ja tulehdussolujen vaikutuksesta

voimakkaiden infektioiden yhteydessä, jolloin se valmistaa paljon NO:a bakteerien tappamista varten. Indusoituva NOS voi kuitenkin tuottaa liikaa NO:a. Typpioksidi voi happiradikaalin kanssa muodostaa peroksinitriittiä ( $\text{ONOO}^-$ ), joka puolestaan tuottaa reaktiivista hydroksyyliiradikaalia ( $\text{OH}^*$ ). Nämä radikaalit voivat mm. hapettaa rasvoja ja vaurioittaa solukalvoja. Lisäksi NO voi estää eräiden mitokondrion entsyymien toimintaa tai DNA-synteesiä. (Aji ym. 1997, Malo-Ranta 1997, Munzel ym. 1997.)

## 2.3 Arginiini ja typpioksidi ateroskleroosissa

### 2.3.1 Endoteelin toimintahäiriö

Kaikkiin merkittävimpiin verisuonitautien riskitekijöihin, jotka edeltävät kliinisesti todettavissa olevaa verisuonisairautta, liittyy endoteelin toimintahäiriö. Ihmisillä ja eläimillä tehdyt kokeelliset tutkimukset osoittavat, että endoteelin heikentynyt toiminta on yhteydessä mm. korkeaan kolesterolitasoon, diabetekseen, kohonneeseen verenpaineeseen ja tupakointiin. (Cohen 1995.) Endoteelin toiminnan on todettu häiriintyvän jo hyvin aikaisessa vaiheessa verisuonitautiprosessia (Healy 1990, Celermajer ym. 1992). Endoteelin muuttunut toiminta voidaan osoittaa suonissa asetyylikoliinin heikkona tai kokonaan puuttavana laajentumisvasteena, ja joissakin tapauksissa asetyylikoliini voi saada aikaan jopa suonien supistumisen (Paakkari 1992). Tämän endoteelin toimintahäiriön katsotaan liittyvän endoteeliperäisen NO:n vähentyneeseen biologiseen aktiivisuuteen (Böger ym. 1996).



### 2.3.2 Miten typpioksidin aktiivisuus vähenee?

Typpioksidin aktiivisuuden vaikutuksesta ateroskleroottisten muutosten syntytahtumiin on esitetty seuraavanlaisia teorioita. Hyperkolesteroleemisissa verisuonissa happiradikaalien ja hapettuneen LDL:n määrä kasvaa. Hapettunut LDL voi estää eNOS:n (samoin kuin nNOS:n) aktiivisuutta ja NO:n syntymistä. Toisaalta happiradikaalit saattavat myös inaktivoida NO:ta muodostamalla peroksinitriittiä. Ateroskleroosin jatkuessa verihiutaleet vapauttavat verisuonen supistustekijöitä ja kasvunedistäjiä, joita vastaan NO ei enää vaikuta. Kerääntyvät leukosyytit tuottavat puolestaan toksisia radikaaleja kuten nitriittiä, joka on NO:n tehoton muoto. Happiradikaalit vähentävät edelleen NO:n biologista aktiivisuutta, ja lisäävät LDL:n hapettumista. Leukosyytit vapauttavat verisuonen seinämässä vielä kasvutekijöitä ja sytokiinejä, jotka edistävät solujen lisääntymistä ja ateroskleroottisen plakin muodostumista. (Böger ym. 1996.)

Argininiini-typpioksidi –metabolian aktiivisuuden heikentymiseen johtavista mekanismeista ei kuitenkaan olla täysin selvillä. Taulukkoon 2 on koottu oletuksia heikentyneen NO:n biologisen aktiivisuuden syistä ja niihin liittyvistä mekanismeista ateroskleroottisissa verisuonissa (Böger ym. 1996).

Taulukko 2. Oletuksia heikentyneen typpioksidin (NO) biologisen aktiivisuuden syistä ja niihin liittyvistä mekanismeista ateroskleroottisissa verisuonissa (Böger ym. 1996).

Hypoteesi	Molekyylimekanismi
NO synteesin väheneminen	
• ↓ eNOS geeniekspressio	eNOS mRNA tasot?
• ↓ L-arginiinin solunsisäinen saatavuus	Heikentynyt L-arginiinin soluunotto? Solunsisäinen lokeroituminen?
• ↓ eNOS aktiivisuus	Endogeenisten NOS-estäjien kerääntyminen?
NO:n hapettuminen kasvaa	
• ↑ oxLDL määrä	OxLDL inaktivoi NO:ta
• ↑ O <sup>2-</sup> radikaalien tuotanto	NO:n hapettaminen → ONOO <sup>-</sup> , NO <sup>2-</sup>
• ↑ NO tuotanto ateroskleroottisissa verisuonissa	iNOS mRNA tasot?
↓ reseptoriaktivaatio endoteelin pinnalla	M <sub>1</sub> asetyylikoliini reseptorivirhe?
↓ toisiolähettisyhteemien aktivointi	Guanylaattisyklaasin virhe?
↑ endoteelisten supistajien antagonismi	TXA <sub>2</sub> /PGH <sub>2</sub> ? Endoteliini-1?

Lyhenteet: eNOS; endoteliaalinen typpioksidisyntaasi, mRNA; lähetti-RNA, oxLDL; hapettunut LDL, ONOO<sup>-</sup>; peroksinitriitti, iNOS; indusoitua typpioksidisyntaasi, TXA<sub>2</sub>; tromboksaani A<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>; prostaglandiini H<sub>2</sub>.

## 2.4 Arginiinilisä

### 2.4.1 Arginiinilisän vaikutukset

Tutkimusten mukaan arginiinin akuutti antaminen suoneen tai pitkäkestoinen antaminen suun kautta parantaa verisuoniston endoteelin toimintaa, mm. lisäämällä verisuonen laajenemiskykyä, ja estämällä verihiutaleiden kokkaroitumista, mitkä saattavat hidastaa ateroskleroosin kehittymistä (taulukko 3) (Creager ym. 1992, Clarkson ym. 1996, Lerman ym. 1998). Esimerkiksi vuonna 1998 Lerman työtovereineen tutki 6 kk kestävän 3 g päivittäisen arginiinilisän vaikutuksia nonobstruktiivista sepelvaltimotautia

sairastavilla henkilöillä, ja havaitsi sepelvaltimosuonten verenvirtauksen lisääntyvän arginiinilisää saavilla lumevalmistetta saaneeseen ryhmään verrattuna. Endoteelin toiminnan parantuessa potilaiden oireet helpottuivat. Lisäksi plasman endoteeliinipitoisuus laski. (Lerman ym. 1998.)

Arginiini voi myös estää NO:n kautta LDL:n hapettumista. Teoriassa NO voi estää hapettumistapahtumaa monella eri tavalla. Typpioksidi voi mm. inaktivoida metalleja sisältäviä yhdisteitä (transitiometalleja), eliminoida erilaisia rasvahapporadikaaleja, ja poistaa rasvahappohydroperoksideja LDL-molekyylistä. Typpioksidi voi myös tuhota hapetusprosessin aloittavia radikaaleja (Malo-Ranta 1997), ja estää hapettumista edistäviä entsyymejä (Kanner ym. 1992). Endoteelin tuottama NO voi lisäksi tasapainottaa endoteeli- ja sileälihassolujen toimintaa cGMP:n kautta. Typpioksidin vaikutukset LDL:n hapettumiseen riippuvat NO:n saatavuudesta, ja siitä kuinka paljon NO:ta jää käytettäväksi hapettumista edistävien yhdisteiden tuhoamisen jälkeen. Jos NO:ta on riittävästi, se kilpailee hapen ja muiden radikaalien kanssa sitoutumisesta rasvahapporadikaaleihin muodostaen vähemmän haitallisia yhdisteitä. (Malo-Ranta 1997.)

#### 2.4.2 Arginiinin vaikutusmekanismeja

Arginiinin saannin arvellaan vaikuttavan endoteelin toimintaan NO:n kautta usealla eri tavalla. Ensinnäkin arginiini saattaa lisätä NO:n tuotantoa verisuonen endoteelissä. Asymmetrisen dimetyyliarginiinin, joka on endogeeninen NO syntaasin estäjä, on havaittu kertyvän hyperkolesterolemisten kaniinien seerumiin, ja vähentävän arginiinin solunsisäistä määrää (Bode-Böger ym. 1996). Onkin esitetty, että arginiinilisä voisi

voittaa tämän NOS estäjän vaikutukset. Arginiini voi parantaa endoteelifunktiota myös epäsuorasti, muiden verisuoniin vaikuttavien aineiden kautta esim. vähentämällä verisuonia supistavan endoteliini-1:n syntymistä. (Lerman ym. 1998.)

Arginiinin saannin vaikutuksista on myös negatiivisia tutkimustuloksia. Esimerkiksi Adams kumppaneineen antoi terveille tutkittaville 21 g arginiinilisän 3 päivän ajan, ja ei havainnut vaikutusta verisuonten laajenemiseen (Adams ym. 1995). Samassa tutkimuksessa havaittiin kuitenkin verihiutaleiden kokkaroitumisen vähentyminen. Negatiivisen tutkimustuloksen syyksi on esitetty liian pientä arginiinimäärää. Todennäköisempi selitys on, että hyväkuntoinen endoteeli tuottaa NO:a normaalitilanteessa riittävästi, eikä arginiinilisä aiheuta NO tuotannon kasvamista. Kuitenkin kohonneista veren rasva-arvoista kärsivillä potilailla NO:n aineenvaihdunta voi olla kiihtynyt, jolloin arginiinilisä parantaa verisuonten laajenemiskykyä. (Adams ym. 1995.)

#### 2.4.3 Arginiinilisä ja verenpaine

Arginiinilisän on todettu vähentävän verenpainetta parantamalla endoteelin laajenemiskykyä (Moncada ja Higgs 1993). Nakaki työtovereineen tutki arginiinin infuusion merkitystä verenpaineeseen terveillä ja verenpainetautia sairastavilla miehillä. Arginiinin infuusio aiheutti nopeasti sekä systolisen että diastolisen paineen laskun molemmissa ryhmissä. Huolimatta NO:n kyvystä säädellä verenpainetta, tulokset julkaistuissa tutkimuksissa ovat olleet ristiriitaisia (taulukko 3). Osassa tutkimuksista NO:n tuotanto verenpainetaudissa on alentunut (Falloon ja Heagerty 1994), ja selitykseksi on esitetty, että kohonnut valtimopaine kuvastaa NO:n vajausta. Toisissa

tutkimuksissa verenpainetaudissa on taas todettu NO:n liikatuotantoa (Laurent ym. 1990, Cockcroft ym. 1994), jolloin NO:n on tulkittu olevan kompensoiva laajentajasysteemi vastaamassa verenpaineeseen. Ristiriitaisten tutkimustulosten syyt eivät ole selvillä, mutta voidaan olettaa olevan erilaisia verenpainetaudin alaryhmiä, joissa endoteelisen NO:n tuotanto vaihtelee. (Dominiczak ja Bohr 1995.)

Taulukko 3. 1990-luvulla

Tutkimus ja vuosi	Aineiston kuvaus	Arginiini	Tulokset
Nakaki ym. 1990	n=10 miestä, 5 tervettä, ikä 24-37 ja 5 hypertensiivistä, ikä 30-65	Infuusio, L-arginiini monokloridi 500 mg/kg	Positiivinen: systolinen ja diastolinen verenpaineen lasku molemmilla ryhmillä
Adams ym. 1995	n=12 tervettä miestä, ikä 27-37	Suun kautta 21 g/vrk, 3 vrk	Positiivinen: verihytaleiden aggregaatio estyi Negatiivinen: ei vasodilataatiota
Otsuji ym. 1995	n=21 sepelvaltimotautipotilaita, 12 miestä ja 9 naista, ikä 33-70	Infuusio, L-arginiini kloridi 16,7 mg/kg	Positiivinen: asetyylikoliinin aiheuttama suonien supistuminen estyi aikaisessa ateroskleroosissa Negatiivinen: ei parannusta edenneessä ateroskleroosissa
Clarkson ym. 1996	n=27 hyperkolesteroleemista, 18 miestä ja 9 naista, ikä 19-40	Suun kautta 21 g/vrk, 3 vrk	Positiivinen: paransi vasodilataatiota
Adams ym. 1997	n=10 sepelvaltimotautista miestä, ikä $41 \pm 2$	Suun kautta 21 g/vrk, 3 vrk	Positiivinen: paransi vasodilataatiota ja vähensi monosyyttien ja endoteelisolujen kiinnittymistä
Lerman ym. 1998	n=26 nonobstruktiivista sepelvaltimotautia sairastavaa, 13 miestä ja 13 naista, ikä 32-68	Suun kautta 3g, 6 kk	Positiivinen: paransi endoteelin toimintaa (oireet helpottivat, plasman endoteeliini-1 määrä laski)

## TIIVISTELMÄ

### **Ravinnon arginiinin yhteys akuuttien sepelvaltimotautitapahtumien ilmaantumiseen keski-ikäisillä suomalaisilla miehillä**

#### Tausta

Arginiini-aminohapon yhteys sydän- ja verisuonitauteihin on viime vuosina ollut kiinnostuksen kohteena monien maiden tutkimuspiireissä. Suomessa sydän- ja verisuonitaudit kuuluvat kansantauteihin, joten niihin liittyviä asioita on erityisen tärkeää tutkia. Vaikka arginiini olisi vain pieni osa sairastumisen syystä, joskus vähäiselläkin asialla on merkitystä. Tutkittua tietoa etenkin ravinnon arginiinin vaikutuksista sydän- ja verisuonitauteihin ei ole.

#### Tavoitteet

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, suojaako ravinnosta saatava arginiini-aminohappo keski-ikäisiä itä-suomalaisia miehiä akuuttien sepelvaltimotautitapahtumien ilmaantumiselta. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää lisäksi arginiinin saannin yhteyttä verenpaineeseen, sekä sitä onko kasvi- tai eläinkunnasta peräisin olevalla arginiinilla eroa em. tautitapahtumien suhteen. Tutkimuksesta saatiin tietoa myös suomalaisten arginiinin saannista ja lähteistä.

## Tutkimusaineisto

Tutkimusaineiston muodostaa Kuopion yliopiston kansanterveyden tutkimuslaitoksen Sepelvaltimotaudin vaaratekijätutkimus-kohortti. Alkumittaukset, joihin sisältyi 4 päivän ruokapäiväkirjanpito ja verenpaineen mittaukset, tehtiin vuosina 1984-89 1981 itä-suomalaiselle miehelle, iältään 42, 48, 54 ja 60 vuotta, joilla ei ollut kliinistä sepelvaltimotautia tutkimuksen alussa. Vuoden 1997 loppuun mennessä 199 miestä oli sairastunut akuuttiin sepelvaltimotautitapahtumaan, joista 104 oli varmaa ja 61 mahdollista sydäninfarktia, sekä 34 pitkittynyttä rintakipujaksoa.

## Menetelmät

Alkumittausten yhteydessä tutkittavat ovat täyttäneet 4 päivän ruokapäiväkirjan. Miesten ravinnon arginiinipitoisuuksien laskentaan Nutrica® -ohjelmalla käytettiin hyväksi Kansanterveyslaitoksen Fineli-tietokantaa. Laskentaan otettiin mukaan 308 ruoka-ainetta, joista arginiinimäärät siirtyivät resepteihin. Kaikki ravintoaineet ovat energiavakioituja residuaalimenetelmällä (Willett ja Stampfer 1998).

Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS-ohjelmalla. Tapausten ja verrokkien keskimääräiset erot testattiin varianssi-analyysillä (ANOVA). Miehet jaettiin kokonais-, kasvi- ja eläinkunnan arginiininsaannin perusteella viidenneksiin, ja arginiinin saantien ja akuuttien sepelvaltimotautitapahtumien välistä yhteyttä tutkittiin Coxin regressiomallin avulla. Suhteelliset riskit laskettiin vertaamalla ravinnostaan eniten arginiinia saavia (ylin viidennes) alimpaan saantiviidennekseen kuuluviin miehiin. Merkittävimpien arginiinin lähteiden arviointi perustui satunnaisesti valittuihin ruokapäiväkirjoihin 10 tapaukselta ja 50 verrokkilta. Arginiinin saannin ja verenpaineen välistä yhteyttä tutkittiin Pearsonin korrelaatiokertoimen avulla tutkimuksen alussa mitattujen arvojen perusteella.



## Tulokset

Tutkittavien keskimääräinen arginiinin saanti oli 5,0 g/vrk (0,9 – 9,7 g/vrk). Akuutin sepelvaltimotautitapahtuman saaneiden miesten arginiinin saanti oli keskimäärin 5,1 g/vrk ( $p=0,28$  erolle saannissa sairastuneiden ja muun kohortin välillä).

Kokonaisarginiinista 29% oli kasvipäristä ja 71% eläinperäistä. Miehillä, jotka saivat ruoastaan eniten arginiinia (ylin viidennes) ikävakioitu suhteellinen riski saada akuutti sepelvaltimotautitapahtuma oli 1,33 (95% luottamusväli 0,88 – 1,99) alimpaan saantiviidennekseen kuuluviin miehiin verrattuna. Arginiinin saannin jako kymmenyksiin, kasvi- tai eläinkunnasta peräisin olevaan arginiiniin tai regressiomallin vakiointi tunnetuilla sydänsairauksien riskitekijöillä ei vaikuttanut tuloksiin. Arginiinin saannin ja verenpaineen välillä ei myöskään todettu yhteyttä: Pearsonin korrelaatiokerroin kokonaisarginiinin ja systolisen verenpaineen välillä oli 0,04 ( $p = 0,066$ ), ja kokonaisarginiinin ja diastolisen verenpaineen välillä 0,03 ( $p = 0,136$ ).

## Johtopäätökset

Tämän tutkimuksen mukaan ravinnon arginiinilla ei ole yhteyttä akuuttien sepelvaltimotautitapahtumien riskiin, eikä verenpaineeseen keski-ikäisillä suomalaisilla miehillä. Tämän tutkimuksen tulos ei kuitenkaan poissulje sitä mahdollisuutta, että suurilla arginiiniannoksilla saattaa olla akuuttien sepelvaltimotautitapahtumien riskiä vähentäviä vaikutuksia.

## LÄHTEET

Aji W, Ravalli S, Szabolcs M, Jiang X, Sciacca RR, Michler RE, Cannon PJ. L-arginine prevents xanthoma development and inhibits atherosclerosis in LDL receptor knockout mice. *Circulation* 1997;95:430-7.

Barbul A, Sisto DA, Wasserkrug HL, Efron G. Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human beings. *Surgery* 1981;90:244-51.

Barbul A, Wasserkrug HL, Yoshimura N, Tao R, Efron G. High arginine levels in intravenous hyperalimentation abrogate post-traumatic immune suppression. *J Surg Res* 1984;36:620-4.

Bode-Böger SM, Böger RH, Kienke S, Junker W, Frolich JC. Elevated L-arginine/dimethylarginine ratio contributes to enhanced systemic NO production by dietary L-arginine in hypercholesterolemic rabbits. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;219:598-603.

Böger RH, Bode-Böger SM, Frölich JC. The L-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis* 1996;127:1-11.

Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.

Clarkson P, Adams MR, Powe AJ, Donald AE, McCredie R, Robinson J, McCarthy SN, Keech A, Celermajer DS, Deanfield JE. Oral L-arginine improves endothelium-dependent dilation in hypercholesterolemic young adults. *J Clin Invest* 1996;97:1989-94.

Cockcroft JR, Chowienczyk PJ, Benjamin N, Ritter JM. Preserved endothelium-dependent vasodilatation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1994;330:1036-40.

Cohen RA. The role of nitric oxide and other endothelium-derived vasoactive substances in vascular disease. *Progr Cardiovasc Dis* 1995;38:105-28.

Creager MA, Gallagher SJ, Girerd XJ, Coleman SM, Dzau VJ, Cooke JP. L-arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992;90:1248-53.

Dominiczak AF, Bohr DF. Nitric oxide and its putative role in hypertension. *Hypertension* 1995;25:1202-11.

Falloon BJ, Heagerty AM. In vitro perfusion studies of human resistance artery function in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:16-23.

FAO; Food Policy and Food Science Service, Nutrition Division, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Amino acid content of foods and biological data on proteins. FAO, Rome, Italy, 1970.

Forte P, Copland M, Smith LM, Milne E, Sutherland J, Benjamin N. Basal nitric oxide synthesis in essential hypertension. *Lancet* 1997;349:837-42.

Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of the endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.

Healy B. Endothelial cell dysfunction: an emerging endocrinopathy linked to coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:357-8.

Kanner J, Harel S, Granit R. Nitric oxide, an inhibitor of lipid oxidation by lipoxygenase, cyclooxygenase and hemoglobin. *Lipids* 1992;27:46-9.

Konsensuskokous: Toimenpideohjelma suomalaisten sydän- ja verisuoniterveyden edistämiseksi. Sosiaali- ja terveysministeriön julkaisuja 1997: 27. Sosiaali- ja terveysministeriö, Helsinki 1998:7-10.

Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M. Flow-dependent vasodilatation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol* 1990;258:1004-11.

Lerman A, Burnett JC, Higano ST, McKinley LJ, Holmes DR. Long-term L-arginine supplementation improves small-vessel coronary endothelial function in humans. *Circulation* 1998;97:2123-8.

Malo-Ranta U: Typpioksidin monet mahdollisuudet. *Suomen Lääkärilehti* 1997;52:1519-26.

Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.

Munzel T, Heitzer T, Harrison DG. The physiology and pathophysiology of the nitric oxide/superoxide system. *Herz* 1997;22:158-72.

Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Biochemistry*. Appleton & Lange, Connecticut 1993:291.

Mäkimattila S. Diabetes ja endoteelin toiminta. *Diabetes, Diabetes ja lääkäri –liite* 2000;2:16-24.

Nakaki T, Hishikawa K, Suzuki H, Saruta T, Kato R. L-arginine-induced hypotension. *Lancet* 1990;336:696.

Otsuji S, Nakajima O, Waku S, Kojima S, Hosokawa H, Kinoshita I, Okubo T, Tamoto S, Takada K, Ishihara T, Osawa N. Attenuation of acetylcholine-induced vasoconstriction by L-arginine is related to the progression of atherosclerosis. *Am Heart J* 1995;129:1094-100.

Paakkari I. Typpioksidi verenkierron säätelijänä. Kirjassa: Halinen MO, Katila M, Nieminen MS, Paakkari I, Pentikäinen PJ (toim.) *Nitraatit typpioksidin korvaushoitona*. Oy Pharmacal Ab, Helsinki, 1992:6-13.

Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333:664-6.

Penttinen J. Arginiini 2000-luvun ihmelääke? *WSOY, Juva*, 1997:29.

Rees DD, Palmer RM, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:3375-8.

Smulders SA, Aarsen M, Teerlink T, de Vries PMJM, van Kamp GJ, Donker AJM, Stehouwer CDA. Haemodynamic and biochemical responses to L-arginine and L-lysine infusions in normal subjects: L-arginine-induced vasodilatation cannot be explained by non-specific effects of cationic amino acids. *Clin Sci* 1997;92:367-74.

Walser M. Urea cycle disorders and other hereditary hyperammonemic syndromes. Kirjassa: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS (toim.) *The metabolic basis of inherited disease*. McGraw-Hill Book Co, New York, 1983:402-38.

Viinikka L. Nitric oxide as a challenge for the clinical chemistry laboratory. *Scan J Clin Lab Invest* 1996;56:577-81.

Viinikka L. Typpioksidi on monessa mukana. *Hyvä Terveys* 1998;1:66-8.

Willett WC, Stampfer M. Implications of total energy intake for epidemiological analyses. Kirjassa Willett W. *Nutritional epidemiology*. New York, NY: Oxford University Press, 1998:273-301.

Visek WJ. Arginine needs, physiological state and usual diets. A reevaluation. *American institute of nutrition*, 1986:36-46.

Änggård E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994;343:1199-206.