



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

Viljatuotteiden käytön yhteys matala-asteiseen tulehdukseen

Riikka Taskinen

Ravitsemustiede

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

18.5.2021

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
 Lääketieteen laitos
 Ravitsemustieteen koulutusohjelma
 TASKINEN RIIKKA E: Viljatuotteiden käytön yhteys matala-asteiseen tulehdukseen
 Pro gradu -tutkielma, 78 sivua, 3 liitettä (26 sivua)
 Tutkielman ohjaajat: FT, apulaisprofessori Jyrki Virtanen, FT, dosentti Sari Hantunen
 Toukokuu 2021
Asiasanat: vilja, viljavalmisteet, tulehdus, c-reaktiivinen proteiini

VILJATUOTTEIDEN KÄYTÖN YHTEYS MATALA-ASTEISEEN TULEHDUKSEEN

Tausta. Matala-asteinen tulehdus on kehon tila, jossa veren tulehdusmarkkereiden pitoisuudet ovat jatkuvasti koholla, ylittämättä kuitenkaan akuuttia tulehdistilaa osoittavaa pitoisuutta. Matala-asteista tulehduksesta voidaan mitata käyttäen esimerkiksi seerumin C-reaktiivista proteiinia (CRP), joka on maksan tuottama akuutin tulehdusvaiheen proteiini. Jatkuvalle matala-asteiselle tulehdukselle on keskeinen rooli useiden kroonisten elintapasairauksien kehittymisessä. Täysjyväviljojen käyttö on yhdistetty pienempään kroonisten tautien riskiin, sekä matalampaan kuolleisuuteen. Valkoisten viljatuotteiden käyttö on taas yhdistetty joidenkin tulehdusmarkkereiden korkeampaan pitoisuuteen, vaikka tutkimusnäyttö niiden käytön yhteydestä matala-asteiseen tulehdukseen tai sairausriskeihin on epä johdonmukaista. Havainnoivissa tutkimuksissa on saatu yhtenevää näyttöä siitä, että täysjyväviljojen käyttö pienentää tulehdusmarkkereiden pitoisuuksia, kun taas interventiotutkimuksista saatu näyttö ei ole ollut yhtä johdonmukaista.

Tavoitteet. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko erityyppisten viljatuotteiden kulutuksella erilaisia yhteyksiä seerumin herkän C-reaktiivisen proteiinin (hs-CRP) pitoisuuksiin.

Aineisto ja menetelmät. Tutkimusaineistona käytettiin Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor-tutkimusta (KIHD). Tässä tutkimuksessa käytettiin aineistona 11-vuotisseurantatietoja, jotka on kerätty vuosina 1999–2001. Analyyseissä oli mukana yhteensä 765 iältään 53–73-vuotiasta tutkittavaa, joilla ei ollut tulehdistekijöihin vaikuttavaa sairautta. Tutkittavien ruoankäyttöä selvitettiin neljän vuorokauden ruokapäiväkirjanpidon avulla. Aineisto analysoitiin SPSS-tilasto-ohjelmalla, käyttäen kovarianssi-analyysiä ja lineaarista regressioanalyysiä. Analyyseissä otettiin huomioon mahdollisia sekoittavia tekijöitä.

Tulokset. Täysjyväviljojen käyttö oli tilastollisesti merkitsevästi käänteisesti yhteydessä hs-CRP-pitoisuuksiin mallissa 1, jossa kovariaatteina oli ikä, sukupuoli, tutkimusvuosi ja energiansaanti ($p=0.001$). Yhteys heikkeni jonkin verran, kun otettiin huomioon mahdollisia selittäviä tekijöitä. Valkoiset viljat olivat tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä korkeampiin hs-CRP-pitoisuuksiin varsinkin malleissa, joissa otettiin huomioon muita elintapa- ja ravitsemustekijöitä. Vakiointi viljatuotteista tulevan kuidun saannilla heikensi varsinkin täysjyväviljatuotteiden ja hs-CRP:n välistä yhteyttä merkittävästi.

Johtopäätökset. Täysjyväviljatuotteiden käytön havaittiin olevan käänteisesti yhteydessä hs-CRP:n pitoisuuksiin, kun taas valkoisten viljatuotteiden havaittiin olevan yhteydessä korkeampiin hs-CRP-pitoisuuksiin. Viljatuotteista saatava kuitu näyttäisi selittävän ainakin osittain viljojen käytön ja hs-CRP:n yhteyksiä tässä aineistossa. Havaintojen vahvistamiseksi tarvitaan kuitenkin lisätutkimusta aiheesta.

University of Eastern Finland, Faculty of Health Sciences
School of Medicine

Institute of Public Health and Clinical Nutrition

TASKINEN, RIIKKA E: The associations between whole grains and refined grains and serum C-reactive protein

Thesis, 78 pages, 3 appendices (26 pages)

Supervisors: PhD, adjunct professor Jyrki Virtanen, PhD, adjunct professor Sari Hantunen

May 2021

Keywords: whole grain, refined grain, inflammation, c-reactive protein

THE ASSOCIATIONS BETWEEN WHOLE GRAINS AND REFINED GRAINS AND SERUM C-REACTIVE PROTEIN

Background. Low grade inflammation is a state characterized by elevated concentrations of inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), while clinical symptoms are not expressed. Low grade inflammation is associated with several chronic diseases. Studies have demonstrated that several lifestyle factors, such as diet can affect the presence of low-grade inflammation. Growing body of evidence from epidemiological studies suggest that the intake of whole grains has inverse associations with low-grade inflammation, but outcomes from intervention studies are inconclusive. Studies have also presented inconsistent results about the relationship between refined grain consumption and biomarkers of low-grade inflammation.

Aims. The objective of this study was to determine whether consumption of whole grains or refined grains is associated with serum high sensitivity CRP (hs-CRP) in the subjects.

Materials and methods. The study included 756 generally healthy men and women aged 53–73 years from the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, examined in 1999–2001. Dietary intakes were assessed using 4-day food records. Analysis of covariance and linear regression were used for analyses. The intakes of whole grains and refined grains were divided into quartiles. The analyses were adjusted for potential confounding dietary and lifestyle factors.

Results. Higher intake of whole grains was statistically significantly associated with lower concentrations of hs-CRP after adjustment for age, sex, the year of examination and energy intake, but after further adjustment for potential confounders, the associations were attenuated. Higher intake of refined grains was associated with higher concentrations of hs-CRP in models adjusted for lifestyle and dietary factors. Adjustment for cereal fibre intake attenuated the associations especially with whole grains.

Conclusions. The results of this study suggest that higher intake of whole grains is associated with lower concentrations of hs-CRP, and higher intake of refined grains is associated with higher concentrations of hs-CRP. These associations may be partly explained by the fibre content of the grain products. Additional studies are needed to confirm these results.

LYHENTEET

BMI	Painoindeksi
CRP	C-reaktiivinen proteiini
FAO	Food and Agriculture Organization
FDA	U.S Food and Drug Administration
Hs-CRP	Herkkä C-reaktiivinen proteiini
ICAM-1	Solunsisäinen adheesiomolekyylä 1
IL	Interleukiini
KIHD	The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, Sepelvaltimotaudin vaaratekijätutkimus
NAFLD	Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti
PAI-1	Plasminogeenin aktivaattorin inhibiittori 1
TNF- α	Tuumorinekroositekijä alfa
WHO	World Health Organization

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO	7
2 MATALA-ASTEINEN TULEHDUS.....	9
2.1 Matala-asteisen tulehduksen kehittyminen	9
2.2 Matala-asteinen tulehdus ja lihavuus	10
2.3 Matala-asteisen tulehduksen merkkiaineet.....	11
2.4 Matala-asteisen tulehduksen yhteys sairauksien ja kuolleisuuden riskeihin.....	13
2.5 Elintapatekijöiden yhteys matala-asteiseen tulehdukseen.....	15
2.6 Ravitsemuksen yhteys matala-asteiseen tulehdukseen.....	16
3 VILJAT	19
3.1 Viljojen kulutus ja viljely	20
3.2 Viljat ravitsemussuosituksissa.....	22
3.3 Täysjyväviljatuotteet	23
3.3.1 Täysjyvän ja täysjyväviljatuotteiden määritelmä	23
3.3.2 Täysjyväviljojen kulutus	24
3.4 Täysjyväviljojen terveysvaikutukset	26
3.4.1 Sydän- ja verisuonitaudit	26
3.4.2 Tyypin 2 diabetes	27
3.4.3 Ruoansulatuskanavan terveys ja syöpä	27
3.4.4 Painonhallinta	28
3.4.5 Kuolleisuus	28
3.5 Valkoisten viljatuotteiden vaikutukset terveyteen	29
4 VILJAKUITU	31
4.1 Kuidun vaikutukset terveyteen ja sairauksien riskiin.....	31

4.2 Viljakuidun yhteys matala-asteiseen tulehdukseen.....	32
5 VILJATUOTTEET JA MATALA-ASTEINEN TULEHDUS.....	34
5.1 Epidemiologiset tutkimukset.....	34
5.2 Interventiotutkimukset.....	36
LÄHTEET.....	42
LIITE 1 Viljatuotteiden ja matala-asteisen tulehduksen välisiä yhteyksiä käsitteleviä havainnoivia tutkimuksia.....	53
LIITE 2 Viljatuotteiden ja matala-asteisen tulehduksen välisiä yhteyksiä käsitteleviä kokeellisia tutkimuksia.....	55
LIITE 3 Artikkelin käsikirjoitus	60

1 JOHDANTO

Lihavuuden maailmanlaajuinen esiintyvyys on lisääntynyt dramaattisesti viimeisten vuosikymmenten aikana (Andersen ym. 2016). Ylipaino ja liikalihavuus ovat riskitekijöitä erilaisille kroonisille sairauksille, kuten diabetekselle, tuki- ja liikuntaelimestön sairauksille, sydän- ja verisuonisairauksille ja joillekin syöville (WHO 2020). On havaittu, että verenkierrossa vallitsevien tulehdusmarkkereiden, kuten tuumorinekroositekijä alfan (TNF- α), interleukiini 6:n (IL-6) ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuudet ovat korkeampia lihavilla henkilöillä, ja niiden pitoisuuksiin voidaan vaikuttaa painonhallinnan keinoin (Calder ym. 2011, Derosa ym. 2013). Näiden tulehdusmarkkereiden kohonneet pitoisuudet kielivät elimistössä vallitsevasta matala-asteisesta tulehduksesta, jolle ylipaino ja liiallinen rasvakuoksen määrä altistavat (Calder ym. 2011).

Tulehdus on paikallinen vaste soluvauriolle ja se johtaa lisääntyneeseen verenvirtaukseen, hiussuonten laajenemiseen, leukosyyttien eli valkosolujen tunkeutumiseen tulehdusalueelle ja kemiallisten välittäjäaineiden tuottoon, joiden tarkoituksena on haitallisten aineiden poistaminen ja vaurioituneen kudoksen korjaaminen (Minihane ym. 2015). Tulehdusvasteen jälkeen keho aktivoi korjausmekanismit, joiden tarkoituksena on elimistön tasapainon eli homeostaasin palauttaminen (Calder ja Yaqoob 2013). Näiden korjausmekanismien toimimattomuus muiden tekijöiden ohella voi aikaansaada tulehduksen kroonistumisen. Krooninen tulehdus on olennainen tekijä kardiometabolisen oireyhtymän aiheuttajana, ja se lisää esimerkiksi tyypin 2 diabeteksen, ei-alkoholiperäisen rasvamaksataudin (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) sekä sydän- ja verisuonitautien riskiä (Minihane ym. 2015). Nämä taudit ovat tyypillisiä nimenomaan länsimaissa, ja niistä monien taustalla on metabolinen oireyhtymä, johon kuuluu olennaisesti ylipaino, rasva- ja glukoosiaineenvaihdunnan häiriöt sekä korkea verenpaine (Aro ym. 2012, Ruiz-Núñez ym. 2013). Kroonisen tulehduksen tiedetään olevan yhteydessä myös joidenkin syöpien ja hermostoa rappeuttavien sairauksien, kuten Alzheimerin taudin suurempaan riskiin (Munn 2017, Furman ym. 2019). Tutkimuksissa on havaittu, että erilaisilla elintapatekijöillä, kuten ylipainolla, huonolaatuisella ruokavaliolla, fyysisellä inaktiivisuudella ja tupakoinnilla voi olla yhteys matala-asteiseen tulehdukseen (Arnson ym. 2010, Ruiz-Núñez ym. 2013, Norde ym. 2020). Huolimatta siitä, että matala-asteisen tulehduksen ja kroonisten sairauksien välinen yhteys on hyvin selkeä, epäselvää on vielä se, kuinka suuri merkitys tulehduksella on itsenäisenä kausaalisenä riskitekijänä näiden sairauksien kehittymisessä (Minihane ym. 2015).

Viljatuotteilla on keskeinen rooli terveellisessä ruokavaliossa, ja ne ovat olennainen osa esimerkiksi Itämeren ja Välimeren ruokavaliota. Tutkimuksia erilaisten ruokavalioiden, ravintoaineiden ja ravinnossa esiintyvien yhdisteiden yhteydestä matala-asteiseen tulehdukseen on tehty runsaasti. Esimerkiksi viljatuotteiden yhteyttä matala-asteiseen tulehdukseen on tutkittu viime vuosina monipuolisesti erilaisien tutkimusasetelmien keinoin. Tutkimustulokset viljatuotteiden ja matala-asteisen tulehduksen yhteydestä ovat kuitenkin ristiriitaisia, ja esimerkiksi havainnoivista ja kokeellisista tutkimuksista saatujen tulosten välillä on jatkuvasti eroavaisuuksia. Tästä syystä aihetta on syytä tutkia lisää.

Koska maailmanlaajuisista lihavuuden esiintyvyyttä ei olla saatu laskuun, tulehduksellisten prosessien ajatellaan olevan seuraava hoidon kohde esimerkiksi tyyppin 2 diabeteksen ja sydän- ja verisuonisairauksien riskin pienentämisessä liikalihavilla henkilöillä (Minihane ym. 2015). Suuri merkitys tulehdusten ja erityisesti matala-asteisen tulehduksen ennaltaehkäisyssä ja hoidossa on elintavoilla, kuten ruokavaliolla, fyysisellä aktiivisuudella, sekä painonhallinnalla.

Tämän Pro Gradu-tutkielman tavoitteena on selvittää, onko eri tyyppisten viljatuotteiden kulutuksella erilaisia yhteyksiä seerumin herkän CRP:n pitoisuuksiin. Tutkimusaineistona käytettiin Sepelvaltimotaudin vaaratekijätutkimusta (Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor, KIHHD), joka on meneillään oleva, eteenpäin suuntautuva väestöpohjainen kohorttitutkimus. KIHHD-tutkimuksen tavoitteena on tutkia sydän- ja verisuonisairauksien, ateroskleroosin ja muiden kroonisten kansansairauksien riskitekijöitä keski-ikäisessä itäsuomalaisessa väestötöksessä. Tässä pro gradu-tutkimuksessa käytettiin tutkimustietoja vuosien 1999–2001 tutkimuskäynniltä, jossa mukana oli 854:n miehen ja 920:n naisen kohortti. Tämä tutkielma koostuu suomenkielisestä johdannosta ja kirjallisuuskatsauksesta, sekä englanninkielisestä tieteellisestä artikkelista, joka sisältää tutkielman aineiston, menetelmät, tulokset, pohdinnan ja johtopäätökset. Artikkelin on tutkielman liitteenä 3.

2 MATALA-ASTEINEN TULEHDUS

Kroonisten tautien, kuten sydän- ja verisuonisairauksien, diabeteksen, hengitystiesairauksien, mielen-terveyshäiriöiden, autoimmuunisairauksien ja syöpien määrät ovat nousseet maailmanlaajuisesti viimeisten vuosikymmenien aikana (Bosma-den Boer ym. 2012). Nämä sairaudet aiheuttavat yli 80 % kuolemista länsimaisissa yhteiskunnissa, ja niiden aiheuttama sosioekonominen kuorma lisääntyy jatkuvasti (Christ ym. 2019). Nykyajan kuormittavan länsimaisen elämäntyylin ajatellaan aiheuttavan monenlaisia haasteita kehon immuunijärjestelmälle (Bosma-den Boer ym. 2012). Näiden haasteiden myötä immuunipuolustus häiriintyy, ja kehon tuottamat immuunivasteet pitkittyvät ja kroonistuvat. Länsimaiseen elämäntyyliin lukeutuu erilaisia riskitekijöitä matala-asteiselle tulehdukselle, kuten huonolaatuinen ruokavalio, fyysinen inaktiivisuus, psyykinen stressi ja tupakointi (Bosma-den Boer ym. 2012, de Punder ja Pruijboom 2013). Krooninen matala-asteinen tulehdus on hyvin tunnistettu tautien osatekijä, ja sillä on keskeinen rooli esimerkiksi tyypin 2 diabeteksen, sydän- ja verisuonitautien, munuaisten vajaatoiminnan, useiden syöpien sekä hermostoa rappeuttavien sairauksien, kuten Alzheimerin taudin kehittymisessä (Calder ja Yaqoob 2013, Minihane ym. 2015). Näille sairauksille yhteistä on tulehdusta edistävien ja sitä ehkäisevien molekyylien epätasapaino (Das 2011). Matala-asteinen tulehdus tulisi havaita ajoissa terveydenhuollossa, jotta kroonisten sairauksien kehittymistä voitaisiin ennaltaehkäistä (Bosma-den Boer ym. 2012). Osana näiden sairauksien ennaltaehkäisyä ja hoitoa voitaisiin hyödyntää tulehdusta edistävien molekyylien vähentämiseen ja tulehdusta vähentävien sytokiinien tuottamisen ja erittämisen lisäämiseen tähtääviä menetelmiä (Das 2011).

2.1 Matala-asteisen tulehduksen kehittyminen

Tulehdus on keskeinen osa synnynnäistä, ei-spesifistä vastustuskykyä (Minihane ym. 2015). Se on normaali kehon puolustusmekanismi, jonka tarkoituksena on suojata isäntää tartunnoilta ja muilta vaurioilta (Calder ym. 2013). Tulehdusreaktio aloittaa taudinaiheuttajien hävittämisen, vaurioituneen kudoksen korjaamisen, sekä tasapainon palauttamisen vaurioituneilla alueilla. Tyypillisesti tulehdusvaste aktivoituu nopeasti ja tätä seuraa solullinen aktivaatio ja kemikaalisten välittäjien vapautuminen.

Tartunnan häviämisen jälkeen käynnistyvät mekanismit, joiden tarkoituksena on kudosten korjaaminen ja suurempien vahinkojen rajoittaminen kehossa (Calder ym. 2013). Tähän itsesäätelyjärjestelmään kuuluu erilaisia negatiivisia palautejärjestelmiä, kuten tulehdusta estävien sytokiinien erityys, tulehdusta

edistävien signaaliketjujen estäminen ja säätelijäsolujen aktivaatio. Kudoksen tai elimen toipuminen tulehdusvasteesta ja toimintakyvyn palautuminen riippuu tulehdusta edistävien ja ehkäisevien proteiinien tasapainosta (Das 2011). Näiden korjausmekanismien toimimattomuus voi johtaa siihen, että akuuteista tulehdistiloista tulee kroonisia. Kroonista tulehdusta voi edesauttaa myös jatkuva altistuminen sitä laukaiseville tekijöille (Calder ja Yaqoob 2013). Krooninen tulehdus voi olla myös matala-asteista ja tällöin kliiniset ilmentymät voivat olla minimaalisia tai puuttuvat kokonaan, sillä tulehdusmarkkereiden pitoisuudet ja tulehdussolujen määrä verenkierrossa eivät ole yhtä suuria kuin muissa selkeissä tulehduksellisissa sairauksissa (Calder ym. 2013). Matala-asteisessa tulehduksessa tulehdusta edistävien sytokiinien ja tulehdusproteiinien määrä plasmassa lisääntyy ja vastaavasti tulehdusta ehkäisevien sytokiinien ja antioksidanttien määrä pienenee (Das 2011). Tulehdusta edistävien proteiinien, kuten herkän C-reaktiivisen proteiinin (hs-CRP) pitoisuuksien lisääntyminen verenkierrossa kertoo siitä, että endoteelisolut eivät pysty enää tuottamaan riittävästi antitromboottisia eli tukoksia ehkäiseviä molekyylejä, mikä altistaa elimistöä tulehdukselle ja edesauttaa matala-asteisen tulehduksen kehittymistä (Das 2011). Tulehdusvasteen syntymiseen tiedetään liittyvän myös muita tekijöitä, kuten rasvakudoksen hypoksia, eli hapen niukkuus (Calder ym. 2013). Hypoksia johtuu siitä, että rasvakudoksen laajentuessa se ylittää nykyisen verisuoniston läpivirtauskapasiteetin, kun olemassa oleva verisuonisto ei riitä turvaamaan rasvakudoksen hapentarvetta (Calder ym. 2013).

2.2 Matala-asteinen tulehdus ja lihavuus

Jo 1990-luvulta alkaen jatkuvasti lisääntynyt tutkimustieto on laajentanut tietämystä kroonisen matala-asteisen tulehduksen patofysiologisista mekanismeista ja sen yhteydestä lihavuuteen (Calder ym. 2013). Huolimatta jatkuvasti lisääntyvästä tiedosta koskien mekanismeja, jotka säätelevät kehonpainoa, ylipainoepidemia kasvaa maailmanlaajuisesti, aiheuttaen jatkuvasti lisää kuluja terveydenhuololle (Phillips ja Grayson 2020). Ylipaino vaikuttaa jokaiseen kehon elinjärjestelmään ja johtaa muun muassa tyyppin 2 diabeteksen, korkean verenpaineen, veren poikkeavien rasva-arvojen, sydän- ja verisuonisairauksien sekä joidenkin syöpien kohonneeseen riskiin. (Phillips ja Grayson 2020)

Ylipainoisilla henkilöillä suurentuneiden rasvasolujen ajatellaan olevan solujen metabolisen stressin ja kroonisen matala-asteisen tulehduksen alullepanija (Calder ja Yaqoob 2013, Phillips ja Grayson 2020). Triglyseridien kertyminen rasvasoluihin muuttaa niiden ilmiänsua tulehdusta edistävään suuntaan ja samanaikaisesti kiihdyttää niiden apoptoosia eli solukuolemaa (Calder ja Yaqoob 2013). Ylipainoisilla

rasvakudoksen solut tuottavat suuria määriä tulehdusta edistäviä sytokiineja, akuutin vaiheen proteiineja sekä kemokiineja, jotka houkuttelevat monosyyttejä eli valkosoluja rasvakudokseen, ja aikaansaavat niiden aktivaation makrofageiksi eli syöjäsoluiksi. Tämä taas laajentaa rasvakudoksen tulehdustilaa. Keskivartalon rasvakudoksen tiedetään olevan alttiimpaa matala-asteiselle tulehdukselle kuin ihonalainen rasvakudos, sillä rasvasolujen apoptoosi on todennäköisempää keskivartalon rasvakudoksessa kuin ihonalaisessa rasvakudoksessa. Lihavilla keskivartalon rasvakudoksen suhteellinen määrä on suurempi kuin hoikilla ja tämä altistaa matala-asteiselle tulehdukselle. Rasvakudoksessa esiintyvä tulehdustila leviää myöhemmin myös muualle kehoon ja elimiin, kuten maksaan, lihaksiin ja munuaisiin verenkierrossa esiintyvien välittäjäaineiden avulla. (Calder ja Yaqoob 2013, Phillips ja Grayson 2020)

Rasvakudoksen liikakasvu aiheuttaa immuunisolujen, etenkin syöjäsolujen ja T-solujen kertymistä ja sytokiinien aiheuttaman tulehdusta edistävän tilan, joka hankaloittaa insuliinin viestiketjun toimintaa soluissa ja täten saa aikaan insuliiniresistenssiä (Minihane ym. 2015). Tämä johtaa lopulta glukoosi- ja rasva-aineenvaihdunnan säätelyn häiriöihin rasvakudoksessa, luustolihasissa ja maksassa, mikä altistaa tyyppin 2 diabetekselle, NAFLD:lle ja sydän- ja verisuonisairauksille (Minihane ym. 2015). Rasvasolujen tunkeutuminen näihin elimiin johtaa myös niiden paikalliseen adiponektiinien ja sytokiinien tuottamiseen (Phillips ja Grayson 2020). Matala-asteisen tulehduksen tiedetään olevan riskitekijä myös metaboliselle oireyhtymälle ylipainoisilla henkilöillä (Calder ym. 2011).

2.3 Matala-asteisen tulehduksen merkkiaineet

Matala-asteista tulehdusta määrittäessä verestä mitataan erilaisia akuutin vaiheen tulehdusta edistäviä proteiineja ja sytokiineja sekä leukosyyttejä houkuttelevia proteiineja (Calder ja Yaqoob 2013). Mitattavia sytokiineja ovat esimerkiksi interleukiini 1 (IL-1), interleukiini 6 (IL-6), interleukiini 8 (IL-8), interleukiini 10 (IL-10), interleukiini 18 (IL-18) ja TNF- α (Calder ja Yaqoob 2013). Akuutin vaiheen proteiineja ovat esimerkiksi CRP ja fibrinogeeni (Das 2011). Tällä hetkellä ei ole yhteisymmärrystä siitä, mikä merkkiaine edustaa parhaiten matala-asteista tulehdusta (Calder ym. 2011). Tämän takia verestä mitataan laajasti esimerkiksi erilaisten verisolujen, sytokiinien, kemokiinien, adheesiomolekyylien ja adipokiinien määriä (Minihane ym. 2015). Haasteena on kuitenkin se, että nämä ovat ei-spesifisiä, akuutin vaiheen vasteita ja tulehdusta edistävän vasteen markkereita ja täten eivät itsenäisesti edusta matala-asteista tulehdusta. Lisäksi täytyy huomioida, että erilaiset yksilölliset tekijät, kuten ikä, ruokavalio, kehon rasvakudoksen määrä, fyysinen kunto ja geenit vaikuttavat tulehdusmarkkereiden

pitoisuuksiin (Calder ja Yaqoob 2013). Tämä aiheuttaa vaihtelua jopa terveillä henkilöillä tehdyissä mittauksissa (Minihane ym. 2015).

Biomarkkereita tutkitaan kiivaasti, ja onkin esitetty, että tulevaisuudessa tulehduksen mittaamiseen käytettäisiin määritettyjä markkeriryhmiä tai tietyille kudoksille tunnusomaisia markkereita sen sijaan, että mitattaisiin yleisiä, sekä akuutille että matala-asteiselle tulehdukselle ominaisia markkereita (Minihane ym. 2015). Tiedetään esimerkiksi, että CRP ja IL-6 eivät ole yksiselitteisesti tulehdusmarkkereita, vaan kummallakin on myös muita kuin tulehduksellisia vaikutuksia (Del Giudice ja Gangestad 2018). Kummatkin voivat toimia sekä tulehdusta edistävästi, että ehkäisevästi.

CRP on maksan tuottama proteiini, joka on tulehduksen herkkä ja dynaaminen osoitin (Kaptoge ym. 2010). Se erittyy maksasoluista vastareaktionä trauman, vamman tai tulehduksen tuottamille tulehdusta edistäville sytokiineille, etenkin TNF α :lle, IL-1:lle ja IL-6:lle (Clyne ja Olshaker 1999). Herkkä CRP (hs-CRP) on useimmin käytetty mittari tulehduksen arvioinnissa, ja sitä pidetään parhaana tulehduksen osoittajana kliinisessä tarkoituksessa (Calder ja Yaqoob 2013). Hs-CRP-määrityksessä voidaan havaita pitoisuudet 0,15 mg/l asti, kun taas tavallisessa CRP-määrityksessä voidaan havaita pitoisuudet noin 3 mg/l asti (Rifai ja Ridker 2001). Hs-CRP pitoisuus <1 mg/l tarkoittaa, ettei kehossa ole havaittavaa matala-asteista tulehdusta, 1-3 mg/l tarkoittaa kliinisesti merkitsevää matala-asteista tulehdusta, 3-10 mg/l tarkoittaa vaarallisen korkeaa matala-asteista tulehdusta ja >10 mg/l taas matala-asteiseen tulehdukseen liittymätöntä akuuttia tulehdusta (Calder ja Yaqoob 2013).

Rasvasolut itsessään tuottavat erilaisia sytokiineja, mutta myös rasvakudoksessa olevat immuunisolut tuottavat niitä (Phillips ja Grayson 2020). Parhaiten tutkittuja lihavuuteen liittyviä sytokiineja ovat TNF- α , IL-6, IL-8 sekä tulehdusta ehkäisevä IL-10 (Phillips ja Grayson 2020).

TNF- α :a erittyy pääasiassa syöjäsoluista, luonnollisista tappajasoluista, imusoluista ja rasvakudoksesta (Phillips ja Grayson 2020). Se estää lipoproteiinilipaasin aktiivisuutta, lisää rasvahappojen käyttöönnottoa rasvakudoksesta verenkiertoon ja osallistuu insuliiniresistenssiin. Sen korkeat pitoisuudet on yhdistetty autoimmuunisairauksiin, kuten psoriaasiin liittyvään niveltulehdukseen sekä nivelreumaan, haavaiseen paksusuolentulehdukseen ja Crohnin tautiin (Phillips ja Grayson 2020). Sillä on yhteys myös tyypin 2 diabetekseen ja valtimotauteihin (Aro ym. 2012). Ylipainoisilla havaitaan korkeampia TNF- α -pitoisuuksia kuin normaalipainoisilla (Phillips ja Grayson 2020).

IL-6:ta tuotetaan rasva-, immuuni-, endoteeli- ja lihassoluissa (Phillips ja Grayson 2020). Se on osa akuutin vaiheen tulehdusvastetta ja toimii kuumeen välittäjänä. IL-6:n tulehdusta edistävät ominaisuudet välittyvät liukenevan IL-6-reseptorin avulla, joka johtaa sen läpisignaloitumiseen soluihin, joissa ei

ole solukalvoon sitoutunutta IL-6-reseptoria. IL-6:n tulehdusta ehkäisevät ominaisuudet välittyvät tyypillisen signaalivälityksen avulla. IL-6 heikentää insuliinin tehoa elimistössä, ja sillä on yhteys tyypin 2 diabetekseen ja valtimotauteihin (Aro ym. 2012).

IL-8:aa erittyy valkosoluista, kuten monosyyteistä ja neutrofiileistä sekä epiteelisoluista ja rasvasoluista. IL-8 houkuttelee neutrofiilejä tulehduksen aikana (Phillips ja Grayson 2020). IL-8-pitoisuudet veressä korreloivat lihavuuteen liittyvien ominaisuuksien, kuten painoindeksin, vyötärönympäryksen, CRP:n, IL-6:n ja HDL-kolesterolin kanssa (Kim ym. 2006). IL-10 on tulehdusta ehkäisevä sytokiini, jota tuottavat syöjäsolut, T-solut ja rasvasolut (Phillips ja Grayson 2020). Se estää syöjäsolujen toimintaa ja vaimentaa soluille myrkyllisten T-solujen vasteita ja antigeenien läsnäoloa.

2.4 Matala-asteisen tulehduksen yhteys sairauksien ja kuolleisuuden riskeihin

Matala-asteisen tulehduksen tiedetään olevan riskitekijä useille kroonisille elintapasairauksille. Vahvinta näyttö on matala-asteisen tulehduksen ja tyypin 2 diabeteksen, sydän- ja verisuonitautien ja NAFLD:n yhteyden osalta (Pradhan ym. 2001, Laaksonen ym. 2004, Minihane ym. 2015, Liu ym. 2016). Kirjallisuudessa on esitetty, että hs-CRP:tä ja muita tulehdusta edistäviä markkereita voitaisiin pitää itsenäisenä riskitekijänä myös esimerkiksi valtimotukoksille, verenpainetaudille, Alzheimerin taudille, masennukselle ja skitsofrenialle (Das 2011). Tutkimusnäyttö tästä ei ole kuitenkaan yhteneväistä. Vuonna 2010 julkaistussa meta-analyysissä tutkittiin 54:ää eteenpäin suuntautuvaa seuranta-tutkimusta seerumin CRP:n yhteydestä eri sairauksien riskiin (Kaptoge ym. 2010). Siinä korkeamman seerumin CRP-pitoisuuden havaittiin olevan yhteydessä suurempaan sepelvaltimotaudin ja iskeemisen aivohalvauksen riskiin, sekä suurempaan verisuonisairauksiin, useisiin syöpiin ja keuhkosairauksiin liittyvän kuolleisuuden riskiin.

Vuonna 2016 julkaistussa laajamittaisessa tutkimuksessa, jossa käytettiin Mendelin satunnaistamista, tutkittiin CRP:n kausaalista suhdetta 32:een somaattiseen ja psyykkiseen ominaisuuteen ja sairauteen (Prins ym. 2016). Tutkimuksessa havaittiin geneettisesti kohonneella CRP-tasolla olevan suojaava vaikutus skitsofreniaa vastaan, sekä viitteitä siitä, että korkeammalla CRP-pitoisuudella olisi vaikutus mm. tulehduksellisiin suolistosairauksiin, sepelvaltimotautiin, systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen, seerumin albumiinipitoisuuteen sekä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön. Nämä yhteydet kuitenkin heikkenivät heterogeenisyydellä vakioinnin myötä (Prins ym. 2016). Tutkimuksen mukaan on epätodennäköistä, että CRP-pitoisuuden alentamisella olisi suotuisa vaikutus näiden sairauksien riskiin. Myös tuoreessa, systemaattisten katsausten ja meta-analyysien yleiskatsauksessa, jossa tutkimuksen

kohteena oli CRP:n yhteys kroonisiin terveyteen liittyviin lopputulemiin ja biomarkkereihin, havaittiin, että 113:sta tutkitusta yhteydestä vain kahden lopputuleman, sydän- ja verisuonisairauksista johtuvien kuolemien ja laskimoveritulppien ja korkeamman CRP-pitoisuuden välisestä yhteydestä oli erittäin vahvaa näyttöä (Markozannes ym. 2021). Kymmenen yhteyden kohdalla havaittiin vaikuttavaa näyttöä, ja näitä olivat mm. kokonaiskuolleisuus ja sairaudesta johtuvat kuolemat sekä sepelvaltimotauti ja tyyppin 2 diabetes yleisessä populaatiossa. Muiden lopputulemien kohdalla näyttö oli suuntaa antavaa tai heikkoa. Samassa katsauksessa tarkasteltiin myös Mendel-satunnaistettuja tutkimuksia CRP-pitoisuuden ja samojen lopputulemien välisistä yhteyksistä, mutta katsauksessa ei saatu vakuuttavaa näyttöä CRP:n kausaalista vaikutuksesta yhteenkään sairauksille altistavaan fenotyyppiin. (Markozannes ym. 2021)

Tutkimusnäyttö matala-asteisen tulehduksen yhteydestä eri syöpien riskiin on jokseenkin epä johdonmukaista ja rajoittunutta. Zhoun ym. (2014) 18 tutkimuksen meta-analyysissä havaittiin CRP:n olevan suorassa yhteydessä suurempaan paksusuolen, muttei peräsuolen syövän riskiin, kun taas IL-6:lla ei havaittu ollenkaan yhteyttä. Lisäksi CRP:llä ja paksu- ja peräsuolisyövän riskillä ei havaittu yhteyttä naisilla, kun taas miehillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä yhteys. Toisessa meta-analyysissä CRP-pitoisuus oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä suurempaan keuhkosityövän riskiin miehillä, muttei naisilla, kun taas IL-6:n ja keuhkosityövän riskin välillä ei ollut merkitsevää yhteyttä kummankaan sukupuolen kohdalla (Zhou ym. 2012). Myöskään tulehdusmarkkereiden ja rintasyövän riskistä ei ole yhteneväistä näyttöä. Kehmin ym. (2020) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa 12 tutkimuksesta kolmessa havaittiin tilastollisesti merkitsevä suora yhteys CRP:n ja rintasyövän riskin välillä, kun taas lopuissa kahdeksassa tutkimuksessa, joissa riskiä oli tutkittu huomioimalla erilaisia tekijöitä, kuten vaihdevuositilanne, kehon koko ja hormonikorvaushoidon käyttö, osassa havaittiin suoria yhteyksiä ja osassa ei. Muiden tulehdusmarkkereiden, kuten TNF- α :n, interleukiini 1 beetan (IL-1 β) ja IL-6:n ja rintasyövän riskin osalta näyttö oli katsauksessa epä johdonmukaista. (Kehm ym. 2020)

Suhteellisen uudessa, 37 tutkimusta kattavassa systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa ja meta-analyysissä selvisi, että noin 27 %:lla, eli joka neljännellä masennuspotilaalla esiintyy matala-asteista tulehdusta (CRP >3 mg/l) (Osimo ym. 2019). Tällä vallitsevuudella ei ollut yhteyttä otoksen alkuperään, eli siihen, oliko kyseessä osastopotilas, avohoitopotilas vai väestöpohjainen otos eikä masennuslääkkeiden käyttöön, ikään, painoindeksiin tai etnisyyteen. Lisäksi 58 %:lla potilaista esiintyy kohonneita CRP-arvoja (>1 mg/l). Myös vanhemmassa, vuonna 2009 julkaistussa meta-analyysissä CRP:n, IL-6:n

ja IL-1:n ja masennuksen välillä havaittiin suora yhteys, ja se havaittiin sekä kliinisessä hoidossa olevien että väestötöksissä (Howren ym. 2009). Painoindeksillä vakiointi heikensi tuloksia jonkin verran, joka osoittaa, että se voi toimia välittävänä tekijänä tulehdusmarkkereiden ja masennuksen välillä.

Matala-asteisen tulehduksen ja kuolleisuuden välinen suhde näyttäisi tutkimustiedon mukaan olevan vahva. Eräässä laajassa, yli 20 000 tutkittavaa sisältävässä pitkittäistutkimuksessa havaittiin, että matala-asteinen tulehdus oli itsenäisesti käänteisesti yhteydessä kokonaiskuolleisuuden riskiin, myös kun krooniset sairaudet oli huomioitu (Bonaccio ym. 2016). Meta-analyyseissä on osoitettu, että korkeammat CRP- ja hs-CRP-pitoisuudet voivat itsenäisesti ennustaa sekä kokonaiskuolleisuuden että sydän- ja verisuonitaudeista johtuvan kuolleisuuden riskiä (Barron ym. 2015, Li ym. 2017).

2.5 Elintapatekijöiden yhteys matala-asteiseen tulehdukseen

Aikuisilla henkilöillä parempi fyysinen kunto on yhdistetty matalampiin hs-CRP-pitoisuuksiin, riippumatta painoindeksistä (Wedell-Neergaard ym. 2018). Suomalaisessa Aikuistyyppin diabeteksen ehkäisy tutkimuksen osallistujien alaryhmässä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että lisääntynyt, voimakkuudeltaan kohtuullisesta rankkaan vaihteleva vapaa-ajan fyysinen aktiivisuus oli käänteisesti yhteydessä tutkittavien CRP- ja IL-6-pitoisuuksiin myös, kun painoindeksi ja sen muutokset ensimmäisen tutkimusvuoden aikana oli vakioitu (Herder ym. 2009).

Tutkimuksissa korkeamman painoindeksin omaavilla henkilöillä on havaittu korkeampia tulehdusmarkkereiden, kuten IL-6:n, TNF- α :n ja CRP:n pitoisuuksia verenkierrossa verrattuna normaalipainoisiin (Kim ym. 2006, Marques-Vidal ym. 2011, Norde ym. 2020). Myös Derosan ym. (2013) poikkeileikkaustutkimuksessa lihavilla tutkittavilla havaittiin korkeampia IL-6-, hs-CRP- ja TNF- α -tasoja kuin normaalipainoisilla tutkittavilla. Tutkimuksessa korkeammat leptiinitasot korreloivat korkeampien IL-6-, hs-CRP- ja TNF- α -tasojen, sekä matalampien adiponektiinitasojen kanssa. Lihavilla henkilöillä leptiinipitoisuus on tavallisesti suurentunut, kun taas adiponektiinipitoisuudet ovat heillä pienempiä kuin hoikilla (Aro ym. 2012). Myös suuremman vyötärön ympärysmittan on havaittu olevan yhteydessä suurempaan matala-asteisen tulehduksen riskiin, mitattuna hs-CRP- ja CRP-pitoisuuksina (Rutherford ym. 2010, Wedell-Neergaard ym. 2018). Painonpudotuksella taas näyttäisi olevan matala-asteista tulehdusta alentava vaikutus. Eräässä systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa, jossa tarkasteltiin painonpudotuksen yhteyttä plasman tulehdussytokiineihin joko ruokavalion energiamäärän rajoittamisen tai lihavuusleikkauksen avulla, todettiin, että ylipainoisilla ja lihavilla henkilöillä painonpudotus pienentää huomattavasti tulehdussytokiiniinien pitoisuutta plasmassa, etenkin rasvasolujen pienenemisen

ja niiden aineenvaihdunnallisen hidastumisen kautta (Bianchi 2018). Energiarajoitettu ruokavalio parantaa mitokondrioiden uudismuodostusta ja toimintaa rasvasoluissa ja vähentää tulehdussytokiinien tuottoa, sekä lisää adiponektiinin tuotantoa. Myös Forsythen ym. (2008) kirjallisuuskatsauksessa todettiin painonpudotuksen pienentävän CRP:n, IL-6:n, TNF- α :n ja leptiinin pitoisuuksia, tehokkaimmin tutkimuksissa, joissa havaittiin vähintään 10 %:n painonpudotus. Tutkijat esittävät kuitenkin haasteeksi sen, että vaikka painonpudotuksella nähdään yhteys matalampiin tulehdusmarkkereihin, on epäselvää, kuinka pitkä aika tarvitaan pudotetun painon ylläpitämiseen ja tätä kautta pysyvästi suotuisampaan tulehdusmarkkereiden pitoisuuteen. (Forsythe ym. 2008)

Iäkkäämmillä henkilöillä esiintyy tavallisesti matala-asteista tulehdusta ja se edesauttaa ikääntymiseen liittyvää haurastumista ja elinten rappeutumista, altistaen erilaisille ikääntymiseen liittyville sairauksille, kuten Alzheimerin taudille, lihaskadolle ja osteoporoosille (Sanada ym. 2018). Eräässä tutkimuksessa havaittiin korkeamman iän (50–59 v.) olevan suorassa yhteydessä matala-asteiseen tulehdukseen, verrattuna nuorempiin ikäluokkiin (20–29 v.) (Norde ym. 2020). Sveitsiläisessä väestötutkimuksessa havaittiin myös korkeamman iän olevan käänteisesti yhteydessä IL-1 β -pitoisuuksiin, ja suorassa yhteydessä TNF- α - ja CRP-pitoisuuksiin (Marques-Vidal ym. 2011).

Tupakointi vaikuttaa immuunijärjestelmään, ja sen on havaittu lisäävän lukuisten tulehdusta edistävien sytokiinien, kuten TNF- α :n, IL-6:n ja IL-8:n pitoisuuksia, sekä vähentävän tulehdusta ehkäisevien sytokiinien, kuten IL-10:n pitoisuuksia, altistaen näin matala-asteiselle tulehdukselle (Arnson ym. 2010). Muita mahdollisesti tulehdusta edistäviä elintapatekijöitä ovat muun muassa stressi, mielenterveyden häiriöt, ja univaje (Ruiz-Núñez ym. 2013).

2.6 Ravitsemuksen yhteys matala-asteiseen tulehdukseen

Useita ravitsemustekijöitä on aiemmissa tutkimuksissa yhdistetty elimistön matala-asteiseen tulehdukseen, ja aiheesta on julkaistu niin meta-analyysejä kuin systemaattisia kirjallisuuskatsauksiakin. Eräässä poikkileikkaustutkimusten systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa havaittiin, että lihapitoisen, länsimaisena pidetty ruokavalio oli suorassa yhteydessä matala-asteiseen tulehdukseen, kun taas kasvis- ja hedelmäpainotteinen, terveellisenä pidetty ruokavalio oli käänteisesti yhteydessä siihen (Barbaresko ym. 2013). Tulokset olivat kuitenkin jokseenkin epäjohdonmukaisia ja lisätutkimusta tarvitaan havaintojen varmistamiseksi. Länsimaisella ruokavaliolla, johon kuuluu muun muassa prosessoitujen ja rasva- ja sokeripitoisten elintarvikkeiden kulutus, havaittiin suora yhteys matala-asteiseen

tulehdukseen myös vuonna 2019 julkaistussa kirjallisuuskatsauksessa (Christ ym. 2019). Satunnaistettujen, kontrolloitujen interventiotutkimusten meta-analyysissä, jossa verrattiin Välimeren ruokavaliota vähän rasvaa sisältäviin ruokavalioihin ylipainoisilla ja lihavilla tutkittavilla, havaittiin, että niillä tutkittavilla, jotka noudattivat Välimeren ruokavaliota, hs-CRP-pitoisuudet pienentyivät enemmän kuin tutkittavilla, jotka noudattivat vähärasvaista ruokavaliota (Nordmann ym. 2011). Välimeren ruokavaliioon kuuluu runsas oliiviöljyn, vihannesten, hedelmien, täysjyväviljojen, palkokasvien, siementen ja pähkinöiden kulutus, maltillinen kalan, valkoisen lihan, kananmunien ja fermentoitujen maitotuotteiden käyttö, sekä vähäinen punaisen lihan ja sokeripitoisten ruokien käyttö (Casas ym. 2014). Myös toisessa interventiotutkimusten meta-analyysissä havaittiin Välimeren ruokavaliion olevan yhteydessä matalampiin hs-CRP-, IL-6- ja intersellulaarisen adheesiomolekyylin 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) -pitoisuuksiin (Schwingshackl ja Hoffmann 2014).

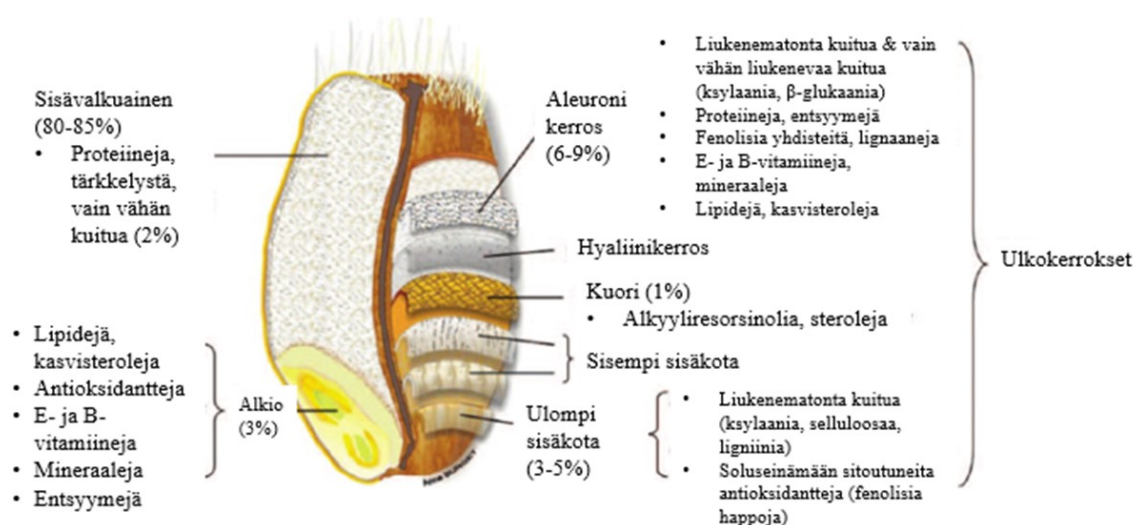
Lefevren ja Jonnalagaddan (2012) kirjallisuuskatsauksessa koottiin yhteen tulokset kohorttitutkimuksista, jotka käsittelivät täysjyväviljaa sisältävien ruokavalioiden yhteyttä CRP:n ja muiden tulehdusmarkkereiden pitoisuuksiin. Yhdeksästä tutkimuksesta kahdeksassa havaittiin merkitsevä käänteinen yhteys ruokavalioiden ja tulehdusmarkkereiden pitoisuuksien välillä. Ruokavaliota olivat esimerkiksi Välimeren ruokavalio ja Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)-ruokavalio, johon kuuluu lisääntynyt täysjyväviljojen, hedelmien, vihannesten, pähkinöiden, palkokasvien ja vähärasvaisten maitotuotteiden käyttö, sekä vähentynyt suolan, punaisen lihan ja sokeristen juomien käyttö (Fung ym. 2008). DASH-ruokavaliion suotuisa vaikutus tulehdusmarkkereihin, verrattuna epäterveelliseen tai tavanomaiseen ruokavaliioon on osoitettu interventiotutkimusten systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa ja meta-analyysissä (Soltani ym. 2018). Myös vuonna 2019 julkaistussa poikkileikkaustutkimuksessa todettiin, että laadukas ruokavalio, DASH-ruokavaliiona arvioituna oli yhteydessä matalimpiin TNF- α -, IL-6- ja plasminogeenin aktivaattorin inhibiittori 1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1) -pitoisuuksiin (Phillips ym. 2019).

Ruokavaliokokonaisuuksien lisäksi yksittäisten ravintotekijöiden, kuten hiilihydraattien ja rasvan laadun ja matala-asteisen tulehduksen välistä yhteyttä on tutkittu. On esitetty, että esimerkiksi runsaalla kokonaisrasvan, tyydyttyneen rasvan, transrasvahappojen ja kolesterolin saannilla sekä korkealla omega-6:n ja omega-3-rasvahappojen suhteella voisi olla tulehdukselta edistäviä vaikutuksia (Ruiz-Núñez ym. 2013, Christ ym. 2019). Ravinnosta saatavat rasvahapot voivat vaikuttaa tulehdusprosesseihin esimerkiksi kehonpainon ja rasvakudoksen määrän välityksellä, sekä solukalvon ja lipidikerroksen koostumuksen ja toiminnan kautta (Minihane ym. 2015). Vastavuoroisesti kalasta saatavan rasvan, tyydyttömien rasvahappojen ja oliiviöljyn on esitetty olevan tulehdukselta ehkäiseviä (Widmer ym. 2015).

Korkean glykeemisen indeksin ja kuorman omaavien hiilihydraattien ja matala-asteisen tulehduksen välillä on havaittu suora yhteys havainnoivissa tutkimuksissa (Minihane ym. 2015). On esitetty myös näyttöä siitä, että kasvikunnan tuotteiden sisältämien flavonoidien ja karotenoidien sekä magnesiumin saannilla olisi käänteinen yhteys matala-asteiseen tulehdukseen, mutta lisätutkimusta aiheesta tarvitaan (Galland 2010).

3 VILJAT

Viljanjyvä muodostuu kaarnamaisesta kuoresta ja sen alla olevasta kolmesta pääasiallisesta rakenneosasta, sisävalkuaisesta, leseestä ja alkiosta (Slavin 2004). Viljanjyvän anatomiset osat ja niiden sisältämät yhdisteet on esitetty kuvassa 1. Täkkelys- ja proteiinipitoinen sisävalkuainen toimii alkion ja kasvin energianlähteenä (Okarter ja Liu 2010). Alkiota ja sisävalkuaista ympäröi monikerroksinen lese, joka suojelee jyvää säältä, hyönteisiltä, homeilta ja bakteereilta. Lese ja alkio sisältävät suurimman osan viljanjyvän biologisista yhdisteistä (Slavin 2004). Näitä yhdisteitä ovat muun muassa viskoosit sulavat kuidut, fermentoituvat oligosakkaridit, resistenssi täkkelys, lignaanit, B-ryhmän vitamiinit tiamiini, niasiini, riboflaviini ja pantoteenihappo, mineraalit, kuten magnesium, kalium, fosfori ja rauta, aminohapot kuten arginiini ja lysini sekä fenoliset yhdisteet (Slavin 2004, Jonnalagadda ym. 2011). Leseen sisältämät hiilihydraatit ovat pääasiassa sulamattomia, huonosti fermentoituvia kuituja, kuten selluloosaa ja arabinoksyalaania.



Kuva 1. Viljanjyvän anatomiset osat ja niiden sisältämät yhdisteet. (Muokattu Surget ja Barron 2005)

Ennen elintarvikkeena käyttöä viljanjyvät altistetaan jonkinlaiselle prosessoinnille, esimerkiksi jauhamiselle, lämmönerotukselle, kypsentämiselle tai esikeittämiselle (Slavin 2004). Prosessointi ei kuitenkaan tutkimustiedon mukaan poista viljan biologisia yhdisteitä, ja esimerkiksi rukiissa bioaktiivisten yhdisteiden määrä voi jopa lisääntyä tiettyjen prosessointien yhteydessä (Liukkonen ym. 2003, Slavin 2004). Rukiista tehty leipä valmistetaan usein hapantaikinasta, joka vaikuttaa positiivisesti sekä sen

ravitsemuksellisiin ominaisuuksiin että makuun (Bondia-Pons ym. 2009). Taulukossa 1 on esitetty yleisimpiä maailmalla viljeltäviä viljoja ja niiden käyttötarkoituksia.

Taulukko 1. Yleisimmät viljalajit ja niiden käyttötarkoitukset.

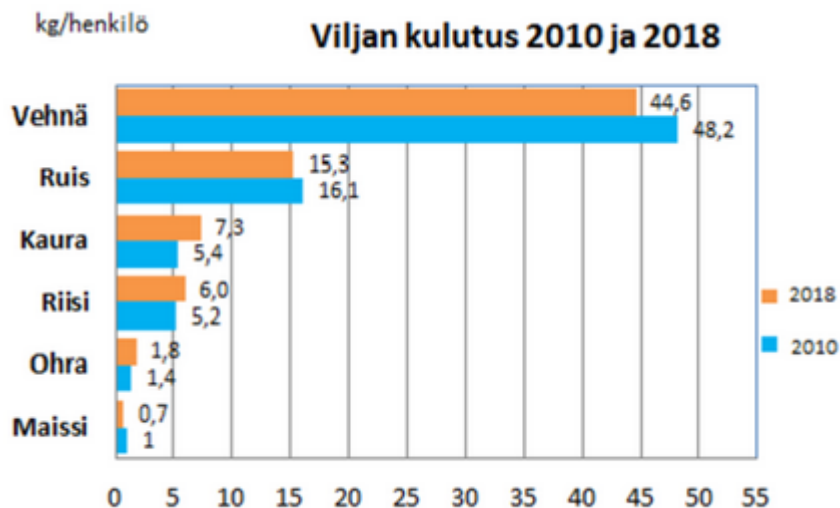
Laji	Yleisnimi	Yleisimpiä tuotteita
Triticum aestivum	Vehnä	Leipä, jauhot, pasta, leivonnaiset
Zea mays	Maissi	Maissikakut, tortilla, popcorn, ryynit, jauho, puuro
Oryza sativa	Riisi	Valkoinen riisi, ruskea riisi, esi-keitetty riisi
Avena sativa	Kaura	Puuro, jauhot
Panicum miliaceum	Hirssi	Linnunruoka, puuro
Hordum vulgare	Ohra	Ryynit, puuro
Triticum aestivum spelta	Speltti	Leipä, leivonnaiset
Secale cereale	Ruis	Leipä

(Muokattu Okarter ja Liu 2010)

3.1 Viljojen kulutus ja viljely

Merkittävimpiä ravinnoksi käytettäviä viljoja maailmanlaajuisesti ovat vehnä, riisi ja maissi ja muita muun muassa kaura, ruis, ohra, ruisvehnä, durra ja hirssi (Slavin 2004). Viljojen kulutuksessa on suuria alueellisia eroja. Esimerkiksi Yhdysvalloissa yleisimpiä käytettyjä viljoja ovat vehnä, kaura, riisi ja maissi, kun taas rukiin käyttömäärät ovat suurimpia Pohjoismaissa (Slavin 2004, Okarter ja Liu 2010). Ruis on yksi pääasiallisista kulutetuista viljoista myös keski-, pohjois- ja itä-Euroopassa ja sen suurimpia tuottajia ovat esimerkiksi Venäjä, Puola ja Saksa (Bondia-Pons ym. 2009, Koistinen ja Hanhineva 2017). Vehnä on tärkein syötävä vilja koko maailmassa ja sitä kasvatetaan suuremmalla alueella kuin mitään muuta viljaa (FAO 2014). Suurimpia vehnän tuottajamaita ovat Kiina, Intia, USA, Venäjä ja Ranska (FAO 2014). Riisi on monissa maissa ruokavalion suurin energianlähde ja noin 60 % maailman populaatiosta käyttää riisiä osana tavanomaista ruokavaliotaan, tehden riisistä yhden tärkeimmistä viljoista niin ravitsemuksellisesta kuin taloudellisesta näkökulmasta (Ciulu ym. 2018). Riisin viljely korostuu etenkin Aasiassa ja Tyynenmeren alueilla. Ohra on yksi vanhimmista viljellyistä viljoista ja se vastaa tänä päivänä 12 %:sta maailmanlaajuisesti viljellystä viljasadosta (Idehen ym. 2017). Tällä hetkellä kaura kattaa vain noin 1,3 % maailmanlaajuisesta viljan tuotannosta, mutta kiinnostus sitä kohtaan on kasvanut viime aikoina muun muassa sen positiivisten terveysvaikutusten vuoksi (Smulders ym. 2018).

Vuonna 2019 Suomessa viljellyistä viljoista ohran ja kauran kokonaissadot olivat selkeästi suurimmat neljästä viljasta, vehnästä, rukiista, ohrasta ja kaurasta (Ruokatieto 2020). Ohra- ja kaurasato olivat kumpikin 1 170 miljoonaa kiloa, vehnäsato kolmanneksi suurin eli 902 miljoonaa kiloa ja ruis 183 miljoonaa kiloa. Kaikkien viljojen sato suureni huomattavasti vuodesta 2018. Viljojen kokonaiskulutus oli Suomessa vuonna 2018 79,1 kg per henkilö, pudoten 1,2 kg vuoden takaisesta määrästä. Kuvassa 2 on esitetty yleisimpien viljojen kulutus Suomessa vuosina 2010 ja 2018 (Luonnonvarakeskus 2019). Vehnän vuosittainen kulutus on Suomessa 44,6 kg per henkilö ja rukiin 15,3 kg per henkilö. Vehnän kulutus on täten selkeästi suurinta kaikista viljoista, vaikkakin sen kulutus on vähentynyt yli 2,5 kilolla vuodesta 2010. Myös rukiin kulutus on hieman vähentynyt kahdeksassa vuodessa, kun taas kauran, riisin ja ohran kulutus on hieman lisääntynyt.



Kuva 2. Viljojen kulutus Suomessa vuosina 2010 ja 2018. (Luonnonvarakeskus 2019)

Suomalaisten aikuisten ruoankäyttöä ja ravinnonsaantia tutkivan FinRavinto 2017-tutkimuksen mukaan suomalaiset miehet käyttivät viljoja keskimäärin 149 g ja naiset 111 g vuorokaudessa (Valsta ym. 2018). Eniten viljoista käytettiin vehnää (miehet 78 g, naiset 53 g) ja ruista (miehet 40 g, naiset 26 g). Kauraa käytettiin keskimäärin 17 g vuorokaudessa, ja riisiä 10 g. Ohran kulutus oli hyvin pientä, n. 1 g/vrk. Ruisleivän kulutus oli naisilla ja miehillä pienempää nuorimmassa ikäryhmässä (18–44 v) vanhempiin ikäryhmiin verrattuna. Myös sekaleipää ja puuroa kulutettiin enemmän vanhemmissa kuin nuoremmissa ikäryhmissä. Tutkimuksen mukaan 80 % miehistä ja 72 % naisista söivät ruisleipää, ja yli puolet tukittavista söivät sekaleipää, kun taas pastaa ja riisiä käytti vain alle 30 % tutkittavista. (Valsta ym. 2018)

3.2 Viljat ravitsemussuosituksissa

Viljatuotteita muiden hiilihydraattilähteiden ohella pidetään yleisesti ravitsemussuosittelun kulmakivenä, ja niitä pidetään oleellisina energian ja välttämättömien ravintoaineiden, kuten ravintokuidun lähteinä (Seal ym. 2016). Viljavalmistet ovat FinRavinto 2017-tutkimuksen mukaan sekä naisilla että miehillä suurin energianlähde, kattaen lähes 30 % päivittäisestä energiansaannista (Valsta ym. 2018). Viljavalmistet kattavat myös yli 40 % hiilihydraattien kokonaissaannista, ja ne ovat tärkeitä raudan, magnesiumin, kuparin ja folaatin lähteitä. Suomalaisissa ravitsemussuosituksissa viljavalmisteen suositeltava päivittäinen käyttömäärä on naisille noin kuusi annosta ja miehille noin yhdeksän annosta (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). Viljavalmistesta vähintään puolet tulisi olla täysjyväviljavalmisteita. Suosituksissa kannustetaan väestöä myös suosimaan täysjyväviljavalmisteita valkoisten viljavalmisteen sijaan, sillä täysjyväviljavalmistet ovat ravintoainetiheämpiä ja sisältävät enemmän kuitua ja vähemmän energiaa valkoisiin viljavalmistisiin verrattuna.

Myös monissa muissa kansallisissa ja kansainvälisissä suosituksissa täysjyväviljatuotteiden käyttöä suositellaan osana terveellistä ruokavaliota. Esimerkiksi Yhdysvaltojen ravitsemussuosituksissa suositellaan käyttämään päivittäin kuusi unssi-ekvivalenttia annosta viljavalmisteita tavanomaista 2000 kcal ruokavaliota kohti, joista vähintään puolet tulisi olla täysjyväviljatuotteita (U.S. Department of Agriculture ja U.S. Department of Health and Human Services 2020). Unssi vastaa yhtä n. 28 g annosta ja yksi annos vastaa esimerkiksi yhtä leipäviipaletta tai noin 1 dl:aa keitettyä riisiä tai pastaa. Puhdistettuja viljatuotteita käyttäville suositellaan B-vitamiineilla ja raudalla rikastettuja tuotteita. Useiden Euroopan maiden ravitsemussuosituksissa viljatuotteiden käyttöä suositellaan osana päivittäistä ruokavaliota, painottaen täysjyväviljavalmisteen suosimista valkoisten viljavalmisteen sijaan. Joidenkin maiden, kuten Tanskan ravitsemussuosituksissa on määritelty päivittäinen suositeltava annosmäärä viljavalmisteen saannille: 75 g täysjyväviljaa vuorokaudessa, eli noin neljä annosta (Danish Veterinary and Food Administration 2021), kun taas esimerkiksi Iso-Britannian ravitsemussuosituksissa ei ole eritelty suositeltavia annosmääriä, vaan täysjyväviljavalmisteen käyttöä suositellaan päivittäin osana terveellistä ruokavaliota (Public Health England 2016).

3.3 Täysjyväviljatuotteet

Täysjyväviljatuotteet ovat hyviä vitamiinien, mineraalien, fytokeemikaalien ja kuidun lähteitä (Okarter ja Liu 2010). Ehjän rakenteensa vuoksi täysjyvävilja sisältää noin 80 % enemmän ravintokuitua kuin valkoinen vilja (Okarter ja Liu 2010) ja myös täysjyväviljatuotteiden aiheuttama glykeeminen indeksi on pienempi verrattuna valkoiseen viljaan (Ye ym. 2012).

Terveyttä edistävät fytokeemikaalit sijaitsevat suurimmaksi osaksi leseessä ja alkion soluseinämässä ja niitä ovat muun muassa fenoliset yhdisteet kuten flavonoidit ja lignaanit sekä fytoosterolit ja tokolit (Jonnalagadda ym. 2011, Belobrajdic ja Bird 2013). Vehnässä ja rukiissa esiintyvää fytokeemikaalia alkyyliresorsinolia ja kaurassa esiintyviä avenantramideja voidaan käyttää tutkimustarkoituksissa näiden viljojen käyttöä heijastavina biomarkkereina plasmassa tai muissa kudoksissa (Landberg ym. 2019). Täysjyväviljojen sisältämä fenolihiappopitoisuus aiheuttaa suuren osan niiden antioksidanttisista vaikutuksista (Jonnalagadda ym. 2011). Täysjyvät sisältävät runsaasti fermentoituvia hiilihydraatteja, kuten ravintokuituja; ligniiniä, selluloosaa, hemiselluloosaa ja β -glukaania, sekä resistenssiä tärkkelystä ja oligosakkarideja (Slavin 2004, Okarter ja Liu 2010).

3.3.1 Täysjyvän ja täysjyväviljatuotteiden määritelmä

Euroopassa toteutetun HEALTHGRAIN-projektin määritelmän mukaan täysjyvä koostuu ehjästä, jauhetusta, halkaistusta tai hiutaleeksi litistetystä jyvistä, josta syötäväksi kelpaamattomat osat, kuten kuori ja akana on poistettu (van der Kamp ym. 2014). Pääasialliset anatomiset osat eli sisävalkuainen, alkio ja lese esiintyvät samoina suhteellisina osuuksina kuin ehjässä viljanjyvässä. Pienten osuuksien menetykset, eli alle 2 % jyvistä tai alle 10 % leseestä, jotka esiintyvät turvallisuuteen ja laatuun liittyvän prosessoinnin aikana, on sallittua. Samaa kaavaa noudattaa myös FDA:n (U.S Food and Drug Administration) määritelmä, jonka mukaan täysjyviä ovat kokonaiset, jauhetut, halkaistut tai hiutaleiset viljanjyvät, joissa kaikkia ytimen komponentteja on yhtä paljon kuin ehjässä viljanjyvässä (FDA 2006). HEALTHGRAIN:in ja FDA:n määritelmässä on mukana laaja kirjo *Poaceace*-heimoon kuuluvia heinäkasveja, kuten vehnä, riisi, ohra, kaura ja hirssi, sekä pseudoviljoja, eli viljakasveihin kuulumattomia kasveja, kuten amarantti ja kvinoa (van der Kamp ym. 2014).

Täysjyväviljatuote voidaan määritellä kahdella tapaa. Ehjä täysjyväviljatuote on tuote, jossa alkion, sisävalkuaisen ja leseen koostumus säilyy alkuperäisenä koko tuotteen elinkaaren ajan (Okarter ja Liu

2010). Uudelleenrakennettu täysjyväviljatuote on tuote, jonka täysjyvän osien määrät vastaavat viljanjyvässä luonnollisesti esiintyvien osien suhteellisia määriä. Ruoan prosessoinnin kehittymisen takia suuri osa tämän päivän täysjyväviljatuotteista voidaan lukea uudelleenrakennetuiksi tuotteiksi. (Okarter ja Liu 2010)

Täysjyväviljatuotteiden määritelmät vaihtelevat paljon maiden välillä. Esimerkiksi Yhdysvalloissa täysjyvätuotetta saa kutsua asetettujen terveystandardien mukaan täysjyväviljatuotteeksi, kun tuotteen loppupainosta on vähintään 51 % täysjyväaineesia (Slavin 2004). FDA kuitenkin suosittaa, että täysjyväviljatuotteeksi kutsuttaisiin vain tuotteita, jotka koostuvat 100 % täysjyväaineesista (FDA 2006). Euroopan maissa eri viljatuotteille asetetut suositukset tai säännökset siitä, millä perusteella tuotetta saa kutsua täysjyväviljatuotteeksi, vaihtelevat paljon sekä maiden että tuotteiden välillä, eikä Euroopan tasolla ole tällä hetkellä laillisesti tuettua määritelmää täysjyväviljatuotteelle (Ross ym. 2017). HEALTHGRAIN-foorumi on ehdottanut, että täysjyväviljatuotetta saisi kutsua sellaiseksi, jos se sisältää ≥ 30 % täysjyväaineesia lopputuotteen kuivapainosta ja enemmän täysjyväviljaa kuin puhdistettua viljaa (Ross ym. 2017). Norjassa, Ruotsissa ja Tanskassa on käytössä avaimenreikämerkki, joka vastaa suomen sydänmerkkiä (Frølich ym. 2013). Sen avulla on määritelty kriteerit, joiden mukaan tuotetta saa kutsua täysjyväviljatuotteeksi. Pehmeän leivän tulee sisältää vähintään 25 % täysjyväviljaa, rapean leivän, pastan, aamiaismurojen ja puurohiutaleiden vähintään 50 % ja jauhojen, hiutaleiden ja jyvien tulee olla 100 % täysjyväviljaa. Suomessa täysjyväleiväksi luetaan leipä, jonka valmistuksessa vähintään puolet käytetystä viljasta on täysjyväviljaa (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014).

Jotta ihmiset osaisivat valita ruokavalionsa täysjyväviljatuotteita, olisi välttämätöntä saada yhteinen selkeä määritelmä, joka varmistaa, että vain sellaisia tuotteita, joissa on riittävä määrä täysjyväviljaa, saisi kutsua täysjyväviljatuotteeksi pakkauksessa (Ross ym. 2017). Tämä kannustaisi myös ruokateollisuutta lisäämään tuotteisiinsa täysjyväviljaa ja auttaisi mittaamaan tarkemmin täysjyväviljan käyttöä tutkimustyössä.

3.3.2 Täysjyväviljojen kulutus

Pohjoismaissa tärkeimmät täysjyväviljat ovat ruis, kaura ja vehnä, kun taas ohralla on vain pieni merkitys (Frølich ym. 2013). Tanskassa suurin täysjyväviljan lähde on ruis, kun taas Norjassa se on vehnä (Kyrø ym. 2012). Ruotsissa sekä vehnän että rukiin käyttö on runsasta. Kaura kattaa yli 15 % täysjyväviljan saannista Tanskassa ja Ruotsissa. Pohjoismaissa (Tanska, Norja ja Ruotsi) suurimpia täysjyvä-

viljan lähteitä ovat muun muassa leipä ja aamiaismurot (Kyrø ym. 2012) ja suomessa esimerkiksi ruisleipä ja puuro (Valsta ym. 2018). Yhdysvalloissa käytetyimpiä täysjyväviljatuotteita ovat esimerkiksi täysjyväleivät, -sämpylät, -bagelit ja -voileipäkeksit, puuro, murot, popcorn, tumma riisi ja täysjyväpasta (U.S. Department of Agriculture ja U.S. Department of Health and Human Service 2015).

Pohjoismaissa Suomi poissulkien täysjyväviljatuotteiden käyttö on riittämätöntä suosituksiin nähden, vaikkakin se on paljon korkeampaa kuin esimerkiksi Yhdysvalloissa tai Isossa-Britanniassa (Kyrø ym. 2012). Sama on havaittavissa myös Euroopan maissa (Seal ym. 2016). Myös Yhdysvalloissa käytetään väestötasolla keskimäärin liian vähän täysjyväviljatuotteita suosituksiin nähden, mutta samalla valkoisten viljatuotteiden keskimääräiset käyttömäärät ylittävät reilusti suositellun määrän (U.S. Department of Agriculture ja U.S. Department of Health and Human Services 2020).

Vuonna 2010 täysjyväviljojen keskimääräinen kulutus maailmanlaajuisesti tarkasteltuna oli noin 38 g vuorokaudessa. (Micha ym. 2015) Kulutuksen vaihteluväli oli maailmanlaajuisesti noin 9–145 g/vrk ja 187:n tutkimuksessa mukana olleen maan sisällä noin 1—334 g/vrk. Suurinta täysjyväviljojen käyttö oli kyseisen tutkimuksen mukaan Seychelleillä, muissa Afrikan maissa kuten Tšadissa ja Mauritiuksella ja kaakkois-Aasian Malesiassa ja Indonesiassa, kun taas matalinta käyttö oli Euroopassa Unkarissa, Albaniassa, Kroatiaassa ja Turkissa sekä Etelä-Aasiassa Bangladeshissa ja Pakistanissa. 187:stä tutkimuksessa mukana olleesta maasta 23:ssa keskimääräinen viljatuotteiden käyttömäärä ylsi optimaalisena pidettyyn $\geq 2,5$ annokseen vuorokaudessa, annoksen ollessa 50 g. Tämä edustaa 335 miljoonaa aikuista ja 7,6 % maailman aikuisväestöstä. 164:ssä mukana olleessa maassa ei siis saavutettu riittäviä käyttömääriä. Tämä määrä edustaa 4,1 miljardia ihmistä ja 92,4 % maailman aikuisväestöstä.

Maailmanlaajuisesti täysjyväviljatuotteiden käyttö väheni vuosien 1990 ja 2010 välillä 8,5 g:lla henkeä kohden vuorokaudessa (Micha ym. 2015). Ajatellaan, että täysjyväviljojen käyttömäärien vähentyminen voisi johtua esimerkiksi niiden korvaamisesta puhdistetun tärkkelyksen lähteillä, kuten tärkkelyspitoisilla kasviksilla ja valkoisella riisillä. Täysjyväviljojen alhaiselle kulutukselle on esitetty myös lukuisia muita syitä, kuten mieltymys valkoisiin viljatuotteisiin, valkoisten viljatuotteiden alhaisempi hinta ja saatavilla olevien täysjyväviljatuotteiden puute sekä vaikeudet tunnistaa hyviä täysjyväviljan lähteitä (Seal ym. 2016, Barrett ym. 2020). Tämä osoittaa, että vaikka tietoisuus täysjyväviljatuotteista ja niiden terveysvaikutuksista on lisääntynyt, on tehtävä vielä paljon töitä sen eteen, että täysjyväviljatuotteiden kulutus saavuttaisi suositellun tason (Ross ym. 2017).

Täysjyväviljatuotteet ovat olennainen osa useita terveyttä edistäviä ruokavalioita muiden raaka-ainesten, kuten kasvien, marjojen, hedelmien, kalan, kasviöljyjen ja rasvattomien maitovalmisteiden ohella (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). Esimerkiksi Välimeren ruokavalio ja Pohjoismainen ruokavalio ovat esimerkkejä terveyttä edistävästä ruokavaliosta. Pohjoismaiseen ruokavalioon kuuluu olennaisesti kasvien, juuresten, kaalien ja pohjoismaisten hedelmien ja marjojen runsas käyttö, täysjyväruukiin, -kauran ja -ohran, kalan ja rasvattomien tai vähärasvaisten maitotuotteiden sekä rypsiöljyn käyttö, sekä vähäinen punaisen lihan, rasvaisten ja sokeristen elintarvikkeiden käyttö ja alkoholin kulutus (Kanerva ym. 2014).

3.4 Täysjyväviljojen terveysvaikutukset

Tämänhetkinen tutkimustieto osoittaa, että täysjyväviljatuotteiden käytöllä on monia positiivisia terveysvaikutuksia, etenkin kansantautien, kuten sydän- ja verisuonitautien, tyypin 2 diabeteksen ja metabolisen oireyhtymän ehkäisyssä ja hoidossa. Täysjyväviljoilla on rooli myös painonhallinnassa ja ruoansulatuskanavan terveydessä. Biologiset mekanismit täysjyväviljatuotteiden terveydelle edullisten vaikutusten taustalla ovat kuitenkin jokseenkin epäselvät ja tarvitsevat vielä lisäselvitystä (Giacco ym. 2013). Mitä luultavimmin täysjyväviljojen sisältämä kuitu sekä muut hyödylliset yhdisteet, kuten fenoliset yhdisteet ja mineraalit toimivat synergisesti näiden mekanismien taustalla.

3.4.1 Sydän- ja verisuonitaudit

Eräissä meta-analyysissä suurempi täysjyväviljatuotteiden käyttö yhdistettiin 21 % pienempään sydän- ja verisuonisairauksien riskiin verrattuna vähäisempään käyttöön, kun tunnetut riskitekijät oli vakioitu (Ye ym. 2012). Myös vuonna 2019 julkaistussa havainnoivien tutkimusten katsausartikkelissa todettiin täysjyväviljan sekä leseiden käytön olevan käänteisessä yhteydessä sydän- ja verisuonitauteihin liittyviin riskitekijöihin, kuten korkeaan verenpaineeseen ja sepelvaltimotautiin (Barrett ym. 2019). Tulokset säilyivät, kun ne vakioitiin viljakuidulla, mikä osoittaa, että muutkin viljan komponentit saattavat olla sydän- ja verisuonitaukeilta suojaavia. Täysjyväviljatuotteilla ja sepelvaltimotaudilla, verenpaineella ja sydäninfarktilla on esitetty olevan käänteinen yhteys poikkileikkaustutkimuksissa (Okarter ja Liu 2010). On esitetty, että täysjyväviljatuotteiden säännöllisen käytön hyödyt ovat yhteydessä pie-

nempään kehonpainoon ja sen myötä parempaan insuliiniherkkyyteen ja matalampaan verenpaineeseen, lipidiaineenvaihduntaan ja vähäisempään tulehdukseen ja tätä kautta pienempään sydän- ja verisuonitautien riskiin (Giacco ym. 2011).

3.4.2 Tyypin 2 diabetes

Yen ym. (2012) meta-analyysissä päivittäin 3–5 annosta täysjyväviljaa käyttäneillä oli 26 % matalampi riski sairastua tyypin 2 diabetekseen, verrattuna harvoin tai ei koskaan täysjyväviljaa käyttäviin. Myös toisessa 16 kohorttitutkimuksen meta-analyysissä 3 päivittäistä täysjyvävilja-annosta oli yhteydessä pienempään tyypin 2 diabetesriskiin (Aune ym. 2013). Lutseyn ym. (2007) tutkimuksessa täysjyväviljan käyttö oli käänteisesti yhteydessä seerumin insuliini- ja paastoglukoosipitoisuuksiin, jotka ovat osallisia tyypin 2 diabeteksen etiologiassa. Mekanismit tämän yhteyden taustalla eivät ole yksiselitteisiä, mutta esimerkiksi täysjyväviljatuotteiden käytöstä aiheutuva insuliiniherkkyyden parantuminen saattaa selittää yhteyttä pienempään tyypin 2 diabetesriskiin (Giacco ym. 2013). Myös täysjyväviljojen sisältämät fytokeemikaalit ja mikroravintoaineet, kuten magnesium saattavat olla yhteydessä pienempään tyypin 2 diabeteksen riskiin niiden antioksidanttisten tai insuliiniherkkyyttä parantavien ominaisuuksien myötä (Okarter ja Liu 2010, Barrett ym. 2019).

3.4.3 Ruoansulatuskanavan terveys ja syöpä

Täysjyväviljat tarjoavat useita ruoansulatuskanavan terveydelle tärkeitä yhdisteitä, kuten kuituja, resistenssiä tärkkelystä, oligosakkarideja, fytokeemikaaleja, vitamiineja ja mineraaleja, jotka osallistuvat synergisesti ruoansulatuskanavan toiminnan ylläpitoon ja sairauksilta suojautumiseen (Jonnalagadda ym. 2011). Kuidut ovat tutkimusten mukaan tärkeimmässä roolissa ruoansulatuskanavan terveyden edistämässä, ja viljakuitua käsitellään myöhemmin tässä katsauksessa.

Syövästä vahvin suojaava yhteys näyttää olevan täysjyväviljatuotteiden käytön ja paksu- ja peräsuolen syövän riskin välillä (Okarter ja Liu 2010, Aune ym. 2011, Vieira ym. 2017). Paksu- ja peräsuolen pienemmän riskin taustalla pidetään todennäköisimmin viljan kuitua, sillä se muun muassa edesauttaa karsinogeenisten yhdisteiden poistumista ruoansulatuskanavasta ja sitoo mutaatioiden aiheuttajia (Jonnalagadda ym. 2011). Täysjyvän kulutuksen ja muiden syöpien, kuten rinta- tai kohdun syövän riskin yhteydestä ei ole vakuuttavaa näyttöä.

3.4.4 Painonhallinta

Täysjyväviljatuotteiden käytön on havaittu olevan itsenäisesti yhteydessä vähäisempään painonnou-
suun normaalipainoisilla, perusterveillä miehillä ja naisilla (Mozaffarian ym. 2011). Myös eräässä 12
havainnoivaa ja 9 satunnaistettua kontrolloitua tutkimusta sisältävässä meta-analyysissä havaittiin
poikkileikkaus- ja eteenpäin suuntautuvissa tutkimuksissa tilastollisesti merkitsevä käänteinen yhteys
täysjyväviljatuotteiden käytön ja painoindeksin sekä pitkäaikaisten painonmuutosten välillä (Maki ym.
2019). Satunnaistetuissa kontrolloiduissa kokeissa (kesto 12–16 viikkoa) sen sijaan ei havaittu tilastol-
lisesti merkitseviä tuloksia painonmuutoksissa verrattaessa täysjyväviljaa käyttäneitä ryhmiä kontrolli-
ryhmiin. Toisessa meta-analyysissä todettiin, että verrattuna tutkittaviin, jotka eivät käyttäneet ollen-
kaan tai hyvin vähän täysjyväviljatuotteita, tutkittavilla, jotka käyttivät 48–80 g täysjyväviljatuotteita
(3–5 annosta) päivittäin, havaittiin johdonmukaisesti vähemmän painonnousua 8–13 vuoden seurannan
aikana (Ye ym. 2012). Harlandin ja Gartonin (2008) meta-analyysissä suurempi täysjyväviljatuotteiden
kulutus oli yhteydessä matalampaan painoindeksiin ja vähäisempään keskivartalolihavuuteen keski-
ikäisillä naisilla ja miehillä ja McKeownin ym. (2010) poikkileikkaustutkimuksessa täysjyväviljan
käyttö oli käänteisesti yhteydessä keskivartalon ihonalaisen rasvakudoksen määrään, viskeraalisen eli
sisäelinten ympärillä olevan rasvakudoksen määrään ja vyötärön ympäröykseen.

Täysjyväviljojen vaikutukset painonhallintaan ilmenevät mitä luultavimmin niiden korkean kuitupitoi-
suuden, matalan glykeemisen indeksin ja energiatihyden ja kylläisyysvaikutuksen kautta, sekä mata-
lampien plasman glukoosi- ja insuliinivasteiden välityksellä (Jonnalagadda ym. 2011). Täysjyväviljo-
jen käytön on havaittu myös joissain tutkimuksissa muuttavan ruokahaluun ja kylläisyyteen vaikutta-
vien hormonien, kuten greliinin, peptidi YY:n, GLP-1:sen ja kolekystokiniinin tuotantoa.

3.4.5 Kuolleisuus

Vuonna 2016 julkaistussa systemaattisessa katsauksessa, jossa oli mukana 45 kohorttitutkimusta, ha-
vaittiin, että täysjyväviljojen käyttö oli yhteydessä useiden kroonisten tautien, kuten sepelvaltimotau-
din, aivohalvauksen, sydän- ja verisuonitautien, syöpien ja kokonaiskuolemien pienentyneeseen riskiin
(Aune ym. 2016). Yhteys havaittiin myös täysjyväviljojen käytön ja harvinaisempien kuolinsyiden,
kuten hengitystiesairauksien, diabeteksen, tartuntatautien ja syövästä sekä sydän- ja verisuonisairauk-
sista johtumattomien kuolemien riskin välillä. Kahdessa muussa systemaattisessa katsauksessa ja

meta-analyyssissä havaittiin niin ikään käänteinen yhteys täysjyväviljojen käytön ja kokonaiskuolleisuuden, sydän- ja verisuonitaudeista johtuvan kuolleisuuden, sekä syövästä johtuvan kuolleisuuden välillä (Benisi-Kohansal ym. 2016, Zhang ym. 2018).

3.5 Valkoisten viljatuotteiden vaikutukset terveyteen

Valkoisissa viljatuotteissa on jäljellä pelkkä jyvän ydinosa, sillä kuori ja alkio on poistettu (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). Näin ollen valkoinen vilja sisältää enemmän tärkkelystä kuin täysjyvävilja sekä huomattavasti vähemmän kuitua (Slavin 2004). Kuoren ja alkion poistaminen johtaa myös kuidun ohella huomattavaan tärkeiden ravintoaineiden ja fytokeemikaalien menetykseen, alentaen valkoisten viljatuotteiden ravitsemuksellista arvoa (Nirmala Prasadi ja Joye 2020). Tästä johtuen useimmat valkoiset viljatuotteet valmistetaan nykyään B-ryhmän vitamiineilla ja raudalla rikastetusta viljasta (Moblely ym. 2013). Esimerkiksi puhdistettu vehnä jauho ja siitä valmistetut tuotteet ovat valkoisia viljatuotteita. Näitä ovat esimerkiksi valkoiset leivät, sämpylät, bagelit ja voileipäkeksit, pastat, pizzataikina, viljapohjaiset jälkiruoat, murot, vehnä- ja maissitortillat, valkoinen riisi ja maissileivät (U.S. Department of Agriculture ja U.S. Department of Health and Human Service 2015).

Tutkimusnäyttöä valkoisten viljatuotteiden ja kehonpainoon liittyvien muuttujien yhteydestä on olemassa niukasti. Valkoisten viljatuotteiden kulutuksen havaittiin olevan itsenäisesti suorassa yhteydessä pitkäaikaiseen painonnousuun normaalipainoisilla, perusterveillä miehillä ja naisilla tutkimuksessa, jossa seurattiin yli 120 000 tutkittavaa sisältävää kolmea kohorttia (Mozaffarian ym. 2011). Myös Williamsin ym. (2008) kirjallisuuskatsauksessa esitettiin viitteitä siitä, että poikkileikkaus- ja pitkittäistutkimuksissa runsaampi valkoisten viljatuotteiden käyttö olisi yhteydessä hieman suurempaan vyötärö-lantio-suhteeseen, kehonpainoon ja suurempaan painonnousuun verrattuna täysjyväviljatuotteisiin, mutta huomattavaa on myös se, että osassa tutkimuksia samanlaisia yhteyksiä ei ole havaittu tai tulokset eivät ole olleet tilastollisesti merkitseviä. McKeownin ym. (2010) poikkileikkaustutkimuksessa runsaampi valkoisen viljan käyttö oli yhteydessä suurempaan ihonalaisen rasvakudoksen määrään ja viskeraalisen eli sisäelinten ympärillä olevan rasvakudoksen määrään, muttei tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä vyötärön ympärukseen. Kun ihonalaisen rasvakudoksen määrää ja viskeraalisen rasvakudoksen määrää arvioitiin yhdessä, valkoisten viljatuotteiden käytön yhteydet ihonalaisen rasvakudoksen määrään heikkenivät, mutta yhteys viskeraaliseen rasvakudokseen säilyi tilastollisesti merkitsevä. Yksi mahdollinen mekanismi valkoisten viljatuotteiden ja näiden määreiden välillä voi olla valkoisten viljatuotteiden aiheuttama korkeampi glykeeminen indeksi, joka voi omalta osaltaan vaikeuttaa

painonhallintaa (Williams ym. 2008). Tutkimustulokset tästä aiheesta ovat kuitenkin ristiriitaisia ja esimerkiksi meta-analyysejä ei ole saatavilla, joten lisätutkimusta valkoisten viljatuotteiden yhteydestä painoon tai kehon koostumukseen tarvitaan kuitenkin runsaasti, ennen kuin jonkinlaisia johtopäätöksiä voidaan muodostaa.

Myös tutkimustulokset koskien valkoisten viljatuotteiden yhteyttä aineenvaihdunnallisiin muuttujiin ja kansantauteihin ovat ristiriitaisia, ja tutkimustietoa on saatavilla huomattavasti vähemmän kuin täysjyväviljan yhteydestä niihin. Valkoisten viljavalmisteiden käytöllä on havaittu suora yhteys metaboliseen oireyhtymään yli 60-vuotiailla aikuisilla (Sahyoun ym. 2006). Samassa tutkimuksessa myös valkoisten viljatuotteiden käytön ja korkeamman paastoglukoosipitoisuuden ja korkeamman systolisen verenpaineen välillä havaittiin suora yhteys. Aunen ym. (2013) meta-analyysissä valkoisten viljatuotteiden käytöllä ei havaittu yhteyksiä pienempään tyyppin 2 diabetesriskiin, mutta valkoisen riisin ja tyyppin 2 diabetesriskin välillä havaittiin suora yhteys. Valkoisen riisin ja suuremman tyyppin 2 diabetesriskin yhteys havaittiin myös toisessa eteenpäin suuntautuvien kohorttitutkimusten meta-analyysissä, ja yhteys oli vahvempi aasialaisten kuin länsimaisten tutkittavien kohdalla, johtuen siitä, että Aasian maissa valkoisen riisin kulutus on suurempaa (Hu ym. 2012). Valkoisten viljatuotteiden käytön on esitetty suurentavan tyyppin 2 diabetesriskiä niiden korkean glykeemisen indeksin ja -kuorman vuoksi, sekä vähemmän kuitu- ja ravinnepitoisuuden vuoksi (Aune ym. 2013).

Steffenin ym. (2003) 11 940 tutkittavaa kattavassa seurantatutkimuksessa havaittiin, että lopullisten vakiointien jälkeen valkoisten viljatuotteiden käytön ja kokonaiskuolleisuuden, sepelvaltimotautitapausten ja iskeemisten aivohalvaustapausten välillä ei ollut yhteyttä. Jacobsin ym. (1999) naistutkittavien kohorttitutkimuksessa valkoisten viljatuotteiden ja kokonaiskuolleisuuden riskin välillä taas havaittiin suora yhteys. Aivohalvausriskin ja valkoisten viljatuotteiden käytön välillä ei havaittu yhteyttä meta-analyysissä (Chen ym. 2016).

4 VILJAKUITU

Finravinto 2017-tutkimuksessa viljavalmisteet olivat elintarviketasolla tärkein kuidun lähde kummallakin sukupuolella, kattaen miehillä 58 % ja naisilla 46 % kuidun saannista (Valsta ym. 2018). Viljavalmisteet ovat suurin kuidun lähde myös muissa länsimaissa (Nirmala Prasadi ja Joye 2020). Kuidun saanti vaihteli Finravinto 2017-tutkimuksessa 10–40 g per vrk, ja se oli naisilla keskimäärin 20 g per vrk ja miehillä 22 g per vrk. Noin 70 % tutkittavista sai liian vähän kuitua suositukseen nähden (suositus 25–35 g/vrk). Tämä voi johtua tutkimuksen mukaan siitä, että merkittävä osa suomalaisista on viimeisten vuosien aikana vähentänyt hiilihydraattipitoisten elintarvikkeiden määrää ruokavaliossaan. (Valsta ym. 2018)

4.1 Kuidun vaikutukset terveyteen ja sairauksien riskiin

Ravintokuitu voidaan jakaa fysiologisten ominaisuuksien mukaan liukoiseen ja liukenemattomaan kuituun (Weickert ja Pfeiffer 2008). Liukenevaa, viskoosia kuitua, kuten pektiiniä ja kumeja on runsaasti marjoissa, hedelmissä ja palkokasveissa, ja ei-viskoosia kuitua, selluloosaa ja hemiselluloosaa taas on viljassa (Aro ym. 2012). Poikkeuksena on kuitenkin beetaglukaani, joka on liukeneva kuitu, mutta jota esiintyy etenkin kaurassa ja ohrassa. Kuidun saannin aiheuttamia terveysvaikutuksia on runsaasti, ja ne vaihtelevat kuitutyypin ja lähteen mukaan. Liukenematon kuitu, jota on etenkin täysjyväviljatuotteissa, parantaa insuliiniherkkyyttä ja täten vähentää tyypin 2 diabetesriskiä, lisää ulostemassaa sekä nopeuttaa suoliston läpikulkuaikaa (Weickert ja Pfeiffer 2008, Aro ym. 2012). Liukoinen, geelityvä kuitu taas hidastaa mahalaukun tyhjenemistä, vähentää aterianjälkeistä glukoosivastetta ja sitoo sappihappoja, joka kiihdyttää kolesterolin poistumista sappihappoina elimistöstä, ja vähentää täten LDL-kolesterolipitoisuutta (Aro ym. 2012). Esimerkiksi ohran ja kauran sisältämällä beetaglukaanilla on kolesterolia alentavia vaikutuksia, alentaen sydän- ja verisuonitautien sekä diabeteksen riskiä (Idehen ym. 2017, Smulders ym. 2018). Kauralla onkin viisi Euroopan elintarviketurvallisuusviranomaisen hyväksymää terveysväitettä, jotka liittyvät sen sisältämän liukoisen beetaglukaanin veren kolesterolitasoja ja verensokeritasoja alentavaan vaikutukseen sekä sen ulostemassaa lisääviin vaikutuksiin (Smulders ym. 2018).

Kuitujen saanti vaikuttaa ruokavalion energiatihyteen ja kylläisyysvasteeseen ja täten painonhallintaan (Jonnalagadda ym. 2011). Ravintokuidun saannin on esitetty olevan yhteydessä erilaisiin kehon-

painosta itsenäisiin metabolisiin muutoksiin, kuten insuliiniherkkyyden parantumiseen, suolistohormonien kuten kolekystokiniinin ja glukagonin kaltaisen peptidi 1:sen (GLP-1) erityksen muutoksiin ja tulehdusmarkkereiden pitoisuuksien muutoksiin (Weickert ja Pfeiffer 2008). Viljojen kuitu ja resistenssi tärkkelys toimivat myös prebiootteina, ja niiden on havaittu lisäävän esimerkiksi bifidobakteerien ja laktobasilluksen määrää suolistossa (Jonnalagadda ym. 2011). Näiden muutosten merkitys kroonisten sairauksien ennaltaehkäisyssä on kuitenkin vielä jokseenkin epäselvä ja vaatii lisätutkimusta.

Meta-analyyseissa on saatu vakuuttavaa näyttöä viljakuidun ja syöpien, etenkin paksu- ja peräsuolen syövän riskin käänteisestä yhteydestä (Aune ym. 2011). Täysjyväviljatuotteet ja etenkin niiden sisältämä kuitu pienentävät syöpäriskiä esimerkiksi lisäämällä ja laimentamalla ulostemassaa ja sen sisältämiä karsinogeeniä ja hidastamalla ulosteen läpikulku-aikaa. Paksusuoleen siirtyvät kuidut fermentoituvat suolistomikrobiston avulla lyhytketjuisiksi rasvahapoiksi, kuten asetaatiksi, butyraatiksi ja propionaatiksi. Näillä rasvahapoilla on tärkeä rooli ruoansulatuskanavan terveydessä sillä ne toimivat epiteelisolujen ja suoliston mikrobiston ravinnonlähteenä ja niiden tuotto on myös yhdistetty matalampiin seerumin kolesterolitasoihin ja pienempään paksu- ja peräsuolisyövän riskiin. (Jonnalagadda ym. 2011) Viljakuidun saannilla on käänteinen yhteys tyypin 2 diabetesriskiin ja sydän- ja verisuonitautiriskiin ja sen suuremmalla saannilla on havaittu yhteys matalampiin paastoglukoosi-, kokonais- ja LDL-kolesterolitasoihin sekä systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen (Weickert ja Pfeiffer 2008, Ye ym. 2012). Käänteinen yhteys on havaittu tutkimuksissa myös viljakuidun saannin ja painoindeksin, painonnousun, prosentuaalisen kehon rasvapitoisuuden ja vyötärön ympäryksen välillä (Galisteo ym. 2008, Gibson ym. 2019). Eteenpäin suuntautuviissa kohorttitutkimuksissa on osoitettu, että runsas viljakuidun saanti on yhteydessä pienempään kokonaiskuolleisuuden ja sydän- ja verisuonitaukeista ja syövästä johtuvien kuolemien riskiin, muttei tulehduksellisista sairauksista johtuviin kuolemien riskiin (Hajishafiee ym. 2016).

4.2 Viljakuidun yhteys matala-asteiseen tulehdukseen

Tutkimusnäyttö havainnoivista tutkimuksista osoittaa, että ravintokuidun saannilla ja tulehdusmarkkereiden pitoisuuksilla on käänteinen yhteys, kun taas interventiotutkimusten osalta näyttö ei ole yhtä vahvaa. Valtaosa olemassa olevista tutkimuksista on käsitellyt kokonaiskuidun yhteyttä tulehdusmarkkereiden pitoisuuteen eri kuidunlähteiden erottelemisen sijaan. Tästä syystä viljakuidun itsenäistä yhteyttä matala-asteiseen tulehdukseen on haastavaa arvioida. Huomattavaa on kuitenkin se, että usein tutkimuksissa juuri viljasta saatava kuitu kattaa suurimman osan kuidunsaannista. Buykenin ym.

(2014) systemaattisessa kirjallisuuskatsauksessa yhteensä 16:sta havainnoivasta tutkimuksessa 13:ssa havaittiin käänteinen yhteys kuidunsaannin ja hs-CRP- tai IL-6-pitoisuuksien välillä, kun taas kolmessa tutkimuksessa vastaavaa yhteyttä ei havaittu. Tutkimuksista 11 interventiotutkimusta käsitteli ravintokuidun tai kuitulisän, esimerkiksi beeta-glukaanin tai vehnäleseeseen vaikutusta hs-CRP- tai IL-6-pitoisuuksiin. Vain kahdessa tutkimuksessa havaittiin muutoksia hs-CRP-pitoisuuksissa, toisessa lisääntyneen kuidun saannin myötä, verrattuna vähäisempään kuidun saantiin ja toisessa kuitulisän sisältävän ruokavalion myötä, verrattuna kuitupitoiseen DASH-ruokavalioon. (Buyken ym. 2014) Myös toisessa interventiotutkimusten kirjallisuuskatsauksessa saatiin epäjohdonmukaisia tuloksia kokonaiskuidun ja eri lähteistä kuten viljatuotteista saatavan kuidun yhteydestä tulehdusmarkkereiden pitoisuuksiin (Telle-Hansen ym. 2018).

Esimerkiksi Gibsonin ym. (2019) poikkileikkaustutkimuksessa suurempi kokonaiskuidun saanti oli yhteydessä matalampiin CRP-pitoisuuksiin myös lopullisten vakiointien jälkeen, mutta täysjyväviljakuidun ja muista viljoista kuin täysjyväviljasta saadun kuidun saannilla ei havaittu tilastollisesti merkitseviä yhteyksiä CRP:n pitoisuuksiin. Tyypin 2 diabetesta sairastavilla naisilla toteutetussa poikkileikkaustutkimuksessa suurempi viljakuidun saanti sen sijaan oli tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä matalampiin plasman CRP- ja tuumorinekroositekijä alfan reseptori 2 (tumor necrosis factor- α receptor 2, TNF-R2) -pitoisuuksiin, kun taas kokonaiskuidun tai muista lähteistä kuin viljasta saatava kuitu ei ollut yhteydessä CRP- tai TNF-R2-pitoisuuksiin (Qi ym. 2006).

Erilaisia teorioita on esitetty siitä, miten ruokavalion kuitu vähentää tulehdusta, eikä voida poissulkea myöskään näiden mekanismien yhteisvaikutusta. Yksi mekanismi voi olla ravintokuitupitoisen ruokavalion kylläisyyttä lisäävä ja energiatiheyttä vähentävä vaikutus, joka edesauttaa painonhallintaa ja täten saa aikaan vähäisemmän rasvakudoksen kautta esiintyvät tulehdusta vähentävät vaikutukset (Galisteo ym. 2008, Kuo 2013). Painoon liittymättömiä mekanismeja ovat esimerkiksi kuidun aiheuttamat muutokset suolistomikrobistossa, näiden vaikutukset immuunijärjestelmään ja bakteerien tuottamiin aineenvaihduntatuotteisiin ja tätä kautta muutokset paikallisessa ja systeemisessä tulehdusvasteessa (Kuo 2013). Muita mahdollisia mekanismeja ovat kuidun saannin aiheuttama glykeemisen kontrollin parantuminen ja rasvojen hapettumisen vähentyminen (Ajani ym. 2004, Galisteo ym. 2008). Mitä luultavimmin tulehdusta alentavat vaikutukset johtuvat kuitenkin viljan kuitujen sekä viljatuotteiden sisältämien muiden biologisten yhdisteiden, kuten mineraalien ja fenolisten yhdisteiden yhteisvaikutuksesta (kuva 1), jotka ovat myös täysjyväviljatuotteiden muiden terveyttä edistävien mekanismien taustalla.

5 VILJATUOTTEET JA MATALA-ASTEINEN TULEHDUS

Viljatuotteiden ja matala-asteisen tulehduksen välisiä yhteyksiä käsitteleviä epidemiologisia tutkimuksia on koottu liitteeseen 1 ja interventiotutkimuksia liitteeseen 2. Havainnoivia tutkimuksia on 6 ja keollisia tutkimuksia 19.

5.1 Epidemiologiset tutkimukset

Kuudesta havainnoivasta tutkimuksesta kolmessa (Qi ym. 2006, Gaskins ym. 2010, Montonen ym. 2013) havaittiin käänteinen yhteys täysjyväviljojen ja mitattujen tulehdusmarkkereiden välillä, osoittaen että täysjyväviljatuotteiden käyttö olisi yhteydessä vähäisempään matala-asteiseen tulehdukseen. Lopuissa tutkimuksissa yhteyttä ei lopullisten vakiointien jälkeen havaittu (Jensen ym. 2006, Lutsey ym. 2007, Masters ym. 2010). Otokoot olivat suhteellisen suuria, vaihdellen 259 osallistujasta 5496 osallistujaan. Kahdessa tutkimuksessa osallistujina oli pelkkiä naisia, lopuissa mukana oli sekä naisia että miehiä. Yhdessä tutkimuksessa ruoankäyttömenetelmänä oli 24 tunnin ruoankäyttöhaastattelu ja muissa frekvenssikysely. Keskimääräiset CRP-pitoisuudet vaihtelivat 0,6–5,7 mg/l välillä.

Vuonna 2010 julkaistussa poikkileikkaustutkimuksessa selvitettiin täysjyväviljatuotteiden käytön yhteyttä seerumin hs-CRP:n pitoisuuksiin terveillä nuorilla naisilla eri kuukautiskierron vaiheissa (Gaskins ym. 2010). Täysjyväviljatuotteiden käytön havaittiin olevan käänteisesti yhteydessä hs-CRP:n pitoisuuksiin läpi kuukautiskierron. Niillä tutkittavilla, jotka käyttivät 0-1 ja ≥ 1 annosta täysjyväviljatuotteita vuorokaudessa, havaittiin matalammat hs-CRP-pitoisuudet verrattuna tutkittaviin, jotka eivät käyttäneet ollenkaan täysjyväviljatuotteita malleissa, jossa kovariaatteina oli kokonaisenergiansaanti, ikä, rotu, painoindeksi, sairaana oleminen ja tulehduskipulääkkeiden käyttö ($p=0,04$). Kun kovariaateiksi lisättiin ravintokuitu, magnesium ja E-vitamiini, tulokset heikkenivät, mutta pysyivät silti tilastollisesti merkitsevinä. Muilla ravitsemus- ja metabolisilla tekijöillä vakiointi ei muuttanut tuloksia merkittävästi (Gaskins ym. 2010). Tyypin 2 diabetesta sairastavilla naisilla tehdyssä tutkimuksessa suurempi täysjyväviljatuotteiden käyttö oli yhteydessä matalampiin plasman CRP- ja TNF-R2-pitoisuuksiin, ja täysjyväleseiden käyttö matalampiin plasman CRP-pitoisuuksiin, kun ikä, painoindeksi, elintapatekijät ja ruokavalion kovariaatit oli vakioitu (Qi ym. 2006). Montosen ym. (2013) poikkileikkaustutkimuksessa havaittiin tilastollisesti merkitsevä käänteinen yhteys täysjyväleivän kulutuksen ja hs-CRP:n välillä monimuuttujamallissa, jossa kovariaatteina oli erilaisia elintapa- ja ravitsemustekijöitä.

Yhteydet säilyivät käytännössä samoina, kun ne vakioitiin myös painoindeksin ja vyötärön ympäryksen osalta.

Eräässä poikkileikkaustutkimuksessa tutkittiin täysjyväviljatuotteiden ja valkoisten viljatuotteiden käytön yhteyksiä PAI-1:n, CRP:n ja fibrinogeenin pitoisuuksiin plasmassa (Masters ym. 2010). Tutkimuksessa havaittiin, että täysjyväviljatuotteiden käyttö oli käänteisesti yhteydessä PAI-1:een ja CRP:hen mallissa 1, jossa kovariaatteina oli ikä, sukupuoli, etnisyyden, kokonaisenergiansaanti, tupakointi, arvioitu kokonaisenergiankulutus ja alkoholin käyttö. Ravitsemusmuuttujien lisääminen malleihin heikensi yhteyksiä hieman, mutta ne säilyivät silti tilastollisesti merkitsevinä. Kun metaboliset tekijät, insuliinierkkyyden, vyötärön ympäryksen ja aterian jälkeisen kahden tunnin glukoosipitoisuus lisättiin malliin, yhteydet eivät olleet enää tilastollisesti merkitseviä. Fibrinogeenin ja täysjyväviljatuotteiden käytön välillä ei havaittu minkäänlaista yhteyttä. Valkoisten viljatuotteiden käyttö oli suorassa yhteydessä PAI-1:een kaikissa malleissa, mutta ei yhteydessä CRP:hen tai fibrinogeeniin missään malleissa (Masters ym. 2010). Vain tässä tutkimuksessa havaittiin valkoisten viljatuotteiden käytön olevan suorassa yhteydessä tulehdusmerkkiaineisiin. Muissa tutkimuksissa valkoisilla viljatuotteilla ei havaittu yhteyttä tulehdusmerkkiaineiden pitoisuuksiin.

Lutsey ym. (2007) terveillä tutkittavilla tehdyssä poikkileikkaustutkimuksessa täysjyväviljatuotteiden käänteinen yhteys plasman CRP-pitoisuuksiin oli merkitsevä, kun se vakioitiin sekoittavilla tekijöillä. Yhteys ei säilynyt kuitenkaan merkitsevä, kun se vakioitiin myös painoindeksillä ja seerumin insuliinitasolla ($p=0,08$). IL-6:lla ja täysjyväviljatuotteiden käytöllä havaittiin tilastollisesti merkitsevä käänteinen yhteys mallissa 1, jossa kovariaatteina oli ikä, sukupuoli, rotu, koulutus, energiansaanti ja tutkimuskeskus, mutta se ei säilynyt enää merkitsevä lopullisten vakiointien jälkeen ($p=0,9$) (Lutsey ym. 2007). Jensenin ym. (2006) terveiden tutkittavien poikkileikkaustutkimuksessa ei havaittu yhteyttä täysjyvien, leseiden ja siemenien käytön, sekä mitattujen tulehdusmarkkereiden pitoisuuksien välillä, kun kovariaatteina oli elintapa- ja ravitsemustekijöitä. Täysjyväviljan käytön ja CRP-pitoisuuksien välillä oli käänteinen yhteys perusmallissa ($p=0,03$), mutta yhteys hävisi lopullisten vakiointien myötä.

Yhteenveto

Huomioitavaa näiden tulosten tulkinnassa on esimerkiksi se, että täysjyväviljatuotteiden kulutus korreloi muutenkin terveellisemmän ruokavalion ja elintapojen kanssa (Buyken ym. 2014). Täten on mahdollista, että havainnoivissa tutkimuksissa yliarvioidaan täysjyvätuotteiden todelliset yhteydet tulehdukseen ja samoin aliarvioidaan muiden mahdollisten sekoittavien tekijöiden merkitys. Myös ruoankäyttöä mittaavien menetelmien välillä on eroa ja ne aiheuttavat omat haasteensa tulkintojen tekemiselle. Haasteena frekvenssikyselyssä ja 24 tunnin ruoankäyttöhaastattelussa ovat esimerkiksi yli- ja aliraportointi, sekä viljatuotteiden kategorisointi. Myös tulehdusmarkkereiden määrittäminen menetelmissä on eroa ja tutkimuksien välillä havaittu suuri vaihtelu niiden pitoisuuksissa voi vaikuttaa havaittuihin tuloksiin. Viljatuotteiden määrittämisessä ja käyttömäärissä on myös vaihtelua tutkimusten välillä. Muun muassa nämä tekijät voivat vaikeuttaa luotettavan tiedon saamista näistä havainnoivista tutkimuksista. Tästä huolimatta voidaan todeta, että näiden havainnoivien tutkimusten tuloksien perusteella täysjyväviljatuotteiden ja matala-asteisen tulehduksen näyttäisi olevan käänteinen yhteys, vahvimmin CRP- ja hs-CRP-pitoisuuksina mitattuna. Valkoisten viljatuotteiden ja matala-asteisen tulehduksen yhteys taas on hyvin epäselvä, ja tutkimustulokset vähäisiä. Lisätutkimusta näistä aiheista tarvitaan.

5.2 Interventiotutkimukset

Interventiotutkimuksista ei ole saatu johdonmukaista tai selkeää näyttöä viljatuotteiden käytön yhteyksistä tulehdusmarkkereihin. Vuonna 2018 julkaistussa meta-analyysissä yhdeksässä satunnaistetussa kokeellisessa tutkimuksessa täysjyväviljatuotteiden käytöllä havaittiin olevan käänteinen vaikutus tulehdusmarkkereihin (Xu 2018). Täysjyväviljan käytön ja IL-6- ja CRP-pitoisuuksien välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä käänteinen yhteys, kun taas yhteydet TNF- α :n ja IL-1 β :an eivät olleet tilastollisesti merkitsevät.

Taulukossa 3 esitetyistä 19 kokeellisesta tutkimuksesta 13:ssa ei havaittu täysjyväviljatuotteilla olevan vaikutusta mitattuihin tulehdusmarkkereihin. Kuudessa tutkimuksessa taas havaittiin täysjyväviljatuotteiden käytön vähentävän tulehdusmarkkereiden pitoisuutta verrattuna kontrolliruokavalioon. Valkoisten viljatuotteiden käyttö ei ollut yhteydessä tulehdusmerkkiaineiden pitoisuuksien muutoksiin missään tutkimuksista. Tällä hetkellä ei ole interventiotutkimuksia, jossa tutkittaisiin yksinomaan valkoisten viljatuotteiden yhteyttä tulehdusmarkkereihin tai matala-asteiseen tulehdukseen. Tutkimusten kesto vaihteli kuudesta viikosta 16 viikkoon ja tutkittavien määrä vaihteli 15–266 välillä, mutta valtaosassa

tutkimuksia tutkittavien määrä oli alle 100. Osassa tutkimuksia tutkittavat olivat terveitä, mutta suurimmassa osassa ylipainoisia tai lihavia (painoindeksi $>25 \text{ kg/m}^2$), tai heillä oli sairaus, kuten tyypin 2 diabetes, metabolinen oireyhtymä tai sen piirteitä.

14 tutkimuksessa tarkasteltiin täysjyväviljaa sisältävän ruokavalion vaikutusta tulehdusmarkkereihin verrattuna valkoista viljaa sisältävään ruokavalioon. Näistä tutkimuksista kolmessa havaittiin täysjyväviljan tulehdusmarkkereiden pitoisuuksia alentava vaikutus (Katcher ym. 2008, Vitaglione ym. 2015, Roager ym. 2019). Lopuissa 11 tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä muutoksia tulehdusmarkkereiden pitoisuuksissa (Andersson ym. 2007, Giacco ym. 2010, Kristensen ym. 2012, McGeoch ym. 2013, Giacco ym. 2013, Harris Jackson ym. 2014, Kirwan ym. 2016, Ampatzoglou ym. 2016, Vetrani ym. 2016, Vanegas ym. 2017, Kondo ym. 2017).

Katcherin ym. (2008) ylipainoisilla, metabolista oireyhtymää sairastavilla tutkittavilla toteutetussa satunnaistetussa kokeessa tutkittiin täysjyväviljaruokavalion ja valkoista viljaa sisältävän ruokavalion vaikutuksia sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöihin yhdessä hypokalorisen ruokavalion kanssa. Toista tutkimusryhmää ohjeistettiin välttämään täysjyväviljatuotteita kokonaan 12 viikon ajan, ja toista ryhmää kuluttamaan kaikki viljatuotteensa täysjyväviljoina. CRP-pitoisuudet pienenevät 38 % täysjyväviljaryhmässä riippumatta tutkittavien painonlaskusta, mutta eivät muuttuneet valkoista viljaa kuluttaneessa ryhmässä. PAI-1:sen pitoisuudet laskivat merkitsevästi kummassakin ryhmässä verrattuna lähtötilanteeseen, mutta muiden tulehdusmarkkereiden kohdalla ei havaittu merkitseviä muutoksia kummassakaan ryhmässä.

Vitaglionen ym. (2015) lumekontrolloidussa satunnaistetussa kokeessa täysjyvävehnäruokavalion noudattaminen johti TNF- α :n vähenemiseen kahdeksan viikon aikana, ja tulehdusta vähentävän IL-10-pitoisuuksien lisääntymiseen neljän viikon aikana, muttei kahdeksan viikon aikana verrattuna lähtötilanteeseen ja kontrolliruokavalioon. Täysjyväruokavalion ja matalamman IL-6-pitoisuuden välillä havaittiin trendi kahdeksan ja neljän viikon välillä verrattuna kontrolliryhmään. Tutkimus toteutettiin ylipainoisilla ja lihavilla henkilöillä, joilla oli epäterveelliset ruokailu- ja elintapatottumukset. Roagerin ym. (2019) metabolisen oireyhtymän riskin omaavilla tutkittavilla toteutetussa vaihtovuorotutkimuksessa täysjyväruokavalion noudattaminen alensi seerumin CRP-, IL-6- ja IL-1 β -pitoisuuksia tilastollisesti merkitsevästi, verrattuna valkoista viljaa sisältävään kontrolliruokavalioon. Tulos oli itsenäinen painonmuutoksista riippumatta. TNF- α -pitoisuuksissa ei tapahtunut muutoksia intervention aikana. IL-6:n

vähentäminen yhdistettiin siihen, kuinka paljon täysjyväviljoja käytettiin, sekä erityisesti rukiin kuluttamiseen.

Kristensenin ym. (2012) sekä Kirwanin ym. (2016) tutkimukset toteutettiin ylipainoisilla ja lihavilla tutkittavilla, ja Anderssonin ym. (2007), Giaccon ym. (2010), Ampatzogloun ym. (2016), Vanegasin ym. (2017) ja Harris Jacksonin ym. (2014) tutkimukset terveillä, mutta painoindeksiltään vaihtelevilla tutkittavilla. Kristensenin ym. (2012) 14 viikkoa kestäneessä interventiotutkimuksessa käytettiin energiarajoitettua ruokavaliota (-300 kcal/vrk). Tutkimuksessa ei havaittu muutoksia seerumin hs-CRP-pitoisuuksissa ryhmien välillä tai verrattuna lähtötilanteeseen, mutta IL-6-pitoisuuden kohdalla havaittiin trendi sen korkeammasta pitoisuudesta täysjyväviljaruokavaliota noudattaneilla. Tämä tulos ei ollut kuitenkaan tilastollisesti merkitsevä. Myöskään Kirwanin ym. (2016) kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa vaihtovuorotutkimuksessa täysjyvää ja valkoista viljaa sisältäneiden ruokavalioiden noudattaminen ei aiheuttanut merkittäviä muutoksia plasman hs-CRP-pitoisuuksissa kahdeksan viikon intervention jälkeen.

Anderssonin ym. (2007) vaihtovuorotutkimuksessa tutkittavia ohjeistettiin lisäämään tavanomaiseen ruokavalioonsa tutkimusryhmän perusteella 112 g täysjyväviljaa tai valkoista viljaa per vrk. Täysjyväviljoina käytettiin vehnän, riisin, rukiin ja kauran sekoitusta, josta vehnän osuus oli suurin. Verrattuna valkoista viljaa sisältävään ruokavalioon, täysjyväviljaruokavaliota noudattaminen ei vaikuttanut merkittävästi CRP- tai IL-6-pitoisuuksiin. Myös Giaccon ym. (2010) terveillä, mutta ylipainoisilla ja lihavilla tutkittavilla toteutetussa satunnaistetussa vaihtovuorotutkimuksessa tutkittavia ohjeistettiin lisäämään viljatuotteet tavanomaiseen ruokavalioonsa. Tutkittavien hs-CRP-pitoisuudessa ei havaittu muutoksia kummassakaan ryhmässä intervention jälkeen.

Ampatzogloun ym. (2016) satunnaistetussa vertailututkimuksessa tutkittavien tavanomainen täysjyväviljojen kulutus oli vähäistä. 16 viikkoa kestävä intervention jälkeen havaittiin, että huolimatta täysjyväviljan kulutuksen lisääntymisestä radikaalisti, täysjyväviljaa sisältävän ruokavaliota tai valkoista viljaa sisältävän ruokavaliota noudattamisella ei ollut vaikutusta mitattuihin tulehdusmarkkereihin. Vanegasin ym. (2017) satunnaistetussa kontrolloidussa kokeessa verrattiin täysjyväviljaruokavaliota ja valkoista viljaa sisältävän ruokavaliota vaikutuksia muun muassa matala-asteisen tulehduksen markkereihin, joita mitattiin sekä plasmasta että ulosteesta. Tutkimusruokavalioiden tarkoituksena oli ylläpitää tutkittavien paino samana läpi intervention. Mitatuissa tulehdusmarkkereissa ei havaittu eroja täysjyvä-

ruokavaliota noudattaneilla intervention jälkeen, verrattuna kontrolliruokavaliota noudattaneisiin. Harris-Jacksonin (2014) tutkimuksessa kaikki tutkittavat noudattivat ensin kuusi viikkoa painon ylläpitoon tähtäävää samaenergistä ruokavaliota ja sen jälkeen kuusi viikkoa vähemmän energiaa sisältävää ruokavaliota (n. -500 kcal/vrk). Vehnä oli eniten käytetty vilja. Seerumin tulehdusmarkkereiden pitoisuuksissa ei havaittu muutoksia täysjyväviljaruokavaliota noudattaneilla verrattuna valkoista viljaa sisältävään ruokavalioon 12 viikon intervention jälkeen.

McGeochin ym. (2013) ja Kondon ym. (2017) tutkimuksissa oli osallisina tyypin 2 diabeetikkoja ja Giaccon ym. (2013) ja Vetranin ym. (2016) tutkimuksissa oli osallisina metabolista oireyhtymää sairastavia. McGeochin ym. (2013) satunnaistettu vaihtovuorotutkimuksessa standardiruokavalio perustui ravitsemussuosituksiin, ja kaurapitoisessa ruokavaliossa tutkittavia ohjattiin korvaamaan osa päivittäisestä hiilihydraatista ennalta määrätyillä kaurapohjaisilla tuotteilla, kuten muroilla, kaurakakuilla ja leivillä. Tutkimuksessa kaurapitoisen ruokavalion noudattaminen verrattuna standardiruokavalioon ei aiheuttanut muutoksia mitatuissa tulehdusmarkkereissa. Kondon ym. (2017) interventiotutkimuksen kohteena oli kuitupitoisen täysjyväriisiruokavalion vaikutukset endoteelin toimintaan, verrattuna valkoista riisiä sisältävään ruokavalioon. Seerumin hs-CRP-pitoisuus laski täysjyväriisiä sisältänyttä ruokavaliota noudattaneilla intervention myötä, ja nousi kontrolliruokavaliota noudattaneilla, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Giaccon ym. (2013) kaksikeskittymäinen interventiotutkimus toteutettiin samaan aikaan Suomessa sekä Italiassa. Mitatuissa tulehdusmarkkereissa ei havaittu muutoksia ryhmien tai lähtö- ja lopputilanteen välillä vehnää ja ruista sisältäneiden ruokavaliointervention jälkeen. Myöskään Vetranin ym. (2016) 12 viikon interventiotutkimuksessa tulehdusmarkkereiden pitoisuuksissa ei havaittu eroja täysjyväviljaruokavaliota noudattaneilla verrattuna lähtötilanteeseen tai kontrolliryhmään. Tutkittavien ruokavalioon lisättiin kiinteä määrä joko täysjyväviljaa tai valkoista viljaa, pääosin vehnää. Muilta osin tutkittavia pyydettiin pysyttelemään tavanomaisessa ruokavaliossaan.

Viidessä tutkimuksessa käytettiin yhteensä kolmea eri tutkimusruokavaliota (Brownlee ym. 2010, Tighe ym. 2010, De Mello ym. 2011, Martínez ym. 2013, Kopf ym. 2018). Brownleén ym. (2010) ja Tighen ym. (2010) tutkimuksissa interventioilla ei ollut vaikutusta tulehdusmarkkereiden pitoisuuksiin, kun taas De Mellon ym. (2011), Martinezin ym. (2013) ja Kopfin ym. (2018) tutkimuksissa havaittiin muutoksia tulehdusmarkkereiden pitoisuuksissa intervention myötä.

Brownleen ym. (2010) ylipainoisilla tutkittavilla toteutetussa satunnaistetussa interventiotutkimuksessa kontrolliryhmä noudatti tutkimuksen ajan tavanomaista ruokavaliotaan, kun taas kahta interventioryhmää ohjeistettiin korvaamaan tavanomaiset viljatuotteensa täysjyväviljatuotteilla. Tutkimuksessa ei havaittu kahden eri täysjyväruokavalion tai kontrolliruokavalion vaikuttavan tulehdusmarkkereihin 16 viikkoa pitkän intervention aikana. Tighen ym. (2010) satunnaistetussa kokeessa keski-ikäiset, ylipainoiset, mutta muuten terveet tutkittavat jaettiin sisäänajojakson jälkeen kolmeen ryhmään, joista yksi kulutti kolme täysjyvävehnäannosta vuorokaudessa, yksi kolme annosta täysjyvävehnän ja -kauran yhdistelmää vuorokaudessa, ja yksi kolme annosta valkoista vehnätuotetta vuorokaudessa (kontrolliruokavalio). Tuloksena oli, ettei minkään ruokavalion noudattaminen aiheuttanut merkittäviä muutoksia mitatuissa tulehdusmarkkereissa.

De Mellon ym. (2011) interventiotutkimus toteutettiin kolmella eri ruokavaliolla. Ensimmäisessä ruokavaliossa tutkittavat söivät rasvaista kalaa, mustikoita ja täysjyväviljaa, toisessa ruokavaliossa täysjyväviljaa, ja kontrolliruokavaliossa vältettiin täysjyväviljojen, mustikoiden ja kalan syömistä, ja käytettiin valkoisia viljatuotteita. Tutkimuksessa havaittiin, että ensimmäisen ja toisen ruokavalion noudattaminen alensi hs-CRP-pitoisuuksia tilastollisesti merkitsevästi tutkittavilla, jotka eivät käyttäneet statiineja. Martinezin ym. (2013) vaihtovuorotutkimuksessa tutkittavien ruokavaliota ei kontrolloitu muuten kuin lisäämällä tutkimuksessa käytetyt täysjyväviljatuotteet tutkittavien tavalliseen ruokavaliioon. Tuloksena oli, että IL-6-pitoisuudet pienenevät tilastollisesti merkitsevästi täysjyväohruokavaliossa sekä täysjyväriisi- ja täysjyväohruokavaliossa verrattuna lähtötilanteeseen. Myös hs-CRP:n pitoisuudet pienenevät, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Kopfin ym. (2018) kokeellisessa tutkimuksessa selvitettiin täysjyväviljan ja hedelmien ja vihannesten käytön lisäämisen vaikutuksia tulehdusmarkkereihin ja suolistomikrobiston koostumukseen. Tutkittavat olivat ylipainoisia tai lihavia, ja heidän täysjyväviljojen sekä vihannesten ja hedelmien käyttö oli vähäistä. Tutkittavia ohjeistettiin lisäämään tutkimukseen kuuluvat ruoat tavalliseen ruokavalioonsa. Tutkimuksessa havaittiin, että lipopolysakkaridia sitovan proteiinin (lipopolysaccharide binding protein, LBP) pitoisuudet laskivat täysjyvävilja- ja hedelmä-vihannesruokavaliota noudattavilla, verrattuna kontrolliruokavaliioon. Täysjyväviljaruokavalio laski TNF- α -pitoisuuksia, mutta muut ruokavaliot eivät. Hs-CRP:n pitoisuudet eivät laskeneet minkään ruokavalion kohdalla.

Yhteenveto

Interventiotutkimusten vertailu on haastavaa, sillä tutkimukset on toteutettu hyvin erilaisilla tutkimusjoukoilla, niiden asetelmissa on huomattavia eroja, ja tutkimuksissa käytettyjen viljatuotteiden määrät sekä laadut vaihtelivat laajasti. Osassa tutkimuksista käytettiin vain yhtä viljalaatua, osassa useampaa eri laatua. Joissain tutkimuksissa tutkittavien tavanomaisen viljatuotteiden kulutuksen lisäksi on lisätty tutkimukseen liittyvä viljatuotemäärä, ja joissain tutkimuksissa taas tavanomaisesti käytetyt viljatuotteet on korvattu tutkimukseen liittyvillä tuotteilla. Tutkimus- ja kontrolliruoakavalioiden valvonta oli myös vaihtelevaa, ja sekoittavien tekijöiden kontrolloinnista huolimatta on mahdollista, että viljatuotteiden itsenäistä vaikutusta ei olla pystytty erottamaan, tai tilastollinen voima ei ole siihen riittävä. Myös täysjyväviljatuotteiden määritelmät vaihtelevat tutkimusten välillä. Komplianssi eli hoitomyöntyvyys oli tutkimuksissa vaihtelevaa, ja sitä oli kontrolloitu eri menetelmillä. Lisäksi täytyy huomioida, että missään käsitellyistä tutkimuksista matala-asteinen tulehdus ei ollut ensisijainen tutkimuskohde, vaan suurimmassa osassa tutkimuksissa pääasiallinen tutkimuksen kohde oli viljatuotteiden käytön vaikutus tarttumattomien sairauksien, kuten diabeteksen tai sydän- ja verisuonisairauksien riskitekijöihin. Tutkimuksissa mitattiin laajasti eri tulehdusmarkkereiden pitoisuuksia. Mitattavien tulehdusmarkkereiden kausaalinen merkitys sairauksien riskeihin on kuitenkin edelleen epäselvä, ja niiden mittaamismenetelmien standardointi on heikkoa (Buyken ym. 2014). Huomattava haaste on myös tutkimusten vaihtelevat pituudet. Tämä vaikeuttaa tulosten arviointia, sillä tutkimuksen kohteena olevat muutokset eivät välttämättä ilmene näiden tutkimusten kestojen puitteissa. Kaikkien näiden muuttujien myötä on haastavaa tehdä johtopäätöksiä interventiotutkimuksien tuloksista. Yhteenvetona voidaan todeta, että täysjyvä- ja valkoisten viljatuotteiden ja matala-asteisen tulehduksen yhteys interventiotutkimusten perusteella on epäselvä, eikä johtopäätöksiä voida tämänhetkisen tutkimusnäytön perusteella tehdä. Hyvin suunniteltuja ja kontrolloituja interventiotutkimuksia tarvitaan lisätiedon saamiseksi.

Osana tätä pro gradu-tutkielmaa tehdyn tieteellisen artikkelin käsikirjoitus on liitteenä 3. Tutkielman aineisto, menetelmät, tulokset, pohdinta ja johtopäätökset on esitetty tässä artikkelissa. Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko erityyppisten viljatuotteiden kulutuksella erilaisia yhteyksiä seerumin hs-CRP:n pitoisuuksiin. Käsikirjoitus on arvioitavana *European Journal of Clinical Nutrition*-lehdessä.

LÄHTEET

- Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Dietary fiber and C-reactive protein: findings from national health and nutrition examination survey data. *J Nutr* 2004;134:1181-1185.
- Ampatzoglou A, Williams CL, Atwal KK, Maidens CM, Ross AB, Thielecke F, ym. Effects of increased wholegrain consumption on immune and inflammatory markers in healthy low habitual wholegrain consumers. *Eur J Nutr* 2016;55:183-195.
- Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. *Adv Nutr* 2016;7:66-75.
- Andersson A, Tengblad S, Karlström B, Kamal-Eldin A, Landberg R, Basu S, Aman P, Vessby B. Whole-grain foods do not affect insulin sensitivity or markers of lipid peroxidation and inflammation in healthy, moderately overweight subjects. *J Nutr* 2007;137:1401-1407.
- Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34:258-265.
- Aro A, Mutanen M, Uusitupa M. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2012.
- Aune D, Chan DSM, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, Norat T. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011;343:6617.
- Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, ym. Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2016;353:2716.
- Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Whole grain and refined grain consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2013;28:845-858.
- Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nöthlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev* 2013;71:511-527.
- Barrett EM, Batterham MJ, Ray S, Beck EJ. Whole grain, bran and cereal fibre consumption and CVD: a systematic review. *Br J Nutr* 2019;121:914-937.
- Barrett EM, Foster SI, Beck EJ. Whole grain and high-fibre grain foods: How do knowledge, perceptions and attitudes affect food choice? *Appetite* 2020;149:104630.
- Barron E, Lara J, White M, Mathers JC. Blood-borne biomarkers of mortality risk: systematic review of cohort studies. *PLoS One* 2015;10:0127550.
- Belobrajdic DP, Bird AR. The potential role of phytochemicals in wholegrain cereals for the prevention of type-2 diabetes. *Nutr J* 2013;12:62.

Benisi-Kohansal S, Saneei P, Salehi-Marzijarani M, Larijani B, Esmailzadeh A. Whole-Grain Intake and Mortality from All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Adv Nutr* 2016;7:1052-1065.

Bianchi VE. Weight loss is a critical factor to reduce inflammation. *Clin Nutr ESPEN* 2018;28:21-35.

Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Pounis G, De Curtis A, Costanzo S, Persichillo M, *ym*. A score of low-grade inflammation and risk of mortality: prospective findings from the Moli-sani study. *Haematologica* 2016;101:1434-1441.

Bondia-Pons I, Aura A, Vuorela S, Kolehmainen M, Mykkänen H, Poutanen K. Rye phenolics in nutrition and health. *Journal of Cereal Science* 2009;49:323-336.

Bosma-den Boer MM, van Wetten M, Pruijboom L. Chronic inflammatory diseases are stimulated by current lifestyle: how diet, stress levels and medication prevent our body from recovering. *Nutr Metab* 2012;9:32.

Brownlee IA, Moore C, Chatfield M, Richardson DP, Ashby P, Kuznesof SA, Jebb SA, Seal CJ. Markers of cardiovascular risk are not changed by increased whole-grain intake: the WHOLEheart study, a randomised, controlled dietary intervention. *Br J Nutr* 2010;104:125-134.

Buyken AE, Goletzke J, Joslowski G, Felbick A, Cheng G, Herder C, Brand-Miller JC. Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. *Am J Clin Nutr* 2014;99:813-833.

Calder P, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, *ym*. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr* 2013;109:1-34.

Calder P, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, *ym*. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr* 2011;106:5-78.

Calder, Yaqoob. *Diet, Immunity and Inflammation*. Burlington: Elsevier Science 2013.

Casas R, Sacanella E, Estruch R. The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014;14:245-254.

Chen J, Huang Q, Shi W, Yang L, Chen J, Lan Q. Meta-Analysis of the Association Between Whole and Refined Grain Consumption and Stroke Risk Based on Prospective Cohort Studies. *Asia Pac J Public Health* 2016;28:563-575.

Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity* 2019;51:794-811.

Chuang S, Vermeulen R, Sharabiani MTA, Sacerdote C, Fatemeh SH, Berrino F, Krogh V, Palli D, Panico S, Tumino R, Athersuch TJ, Vineis P. The intake of grain fibers modulates cytokine levels in blood. *Biomarkers* 2011;16:504-510.

- Ciulu M, Cádiz-Gurrea M, Segura-Carretero A. Extraction and Analysis of Phenolic Compounds in Rice: A Review. *Molecules* 2018;23:2810.
- Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999;17:1019-1025.
- Dafsari FS, Jessen F. Depression—an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry* 2020;10:.
- Danish Veterinary and Food Administration. The Official Dietary Guidelines— good for health and climate. 2021. https://altomkost.dk/fileadmin/user_upload/altomkost.dk/Publikationsdatabase/De_officielle_Kostraad_2021/Danish_Official_Dietary_Guidelines_Good_for_Health_and_climate_2021_PRINT_ENG.pdf (luettu 27.4. 2021).
- Das UN. *Molecular Basis of Health and Disease*. Dordrecht: Springer Netherlands 2011.
- De Mello V, Schwab U, Kolehmainen M, Koenig W, Siloaho M, Poutanen K, Mykkänen H, Uusitupa M. A diet high in fatty fish, bilberries and wholegrain products improves markers of endothelial function and inflammation in individuals with impaired glucose metabolism in a randomised controlled trial: The Sysdimet study. *Diabetologia* 2011;54:2755-2767.
- de Punder K, Pruimboom L. The dietary intake of wheat and other cereal grains and their role in inflammation. *Nutrients* 2013;5:771-787.
- Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain, behavior, and immunity* 2018;70:61-75.
- Derosa G, Fogari E, D'Angelo A, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, Maffioli P. Adipocytokine levels in obese and non-obese subjects: an observational study. *Inflammation* 2013;36:914-920.
- FAO. Wheat - the largest primary commodity. 2014. <http://www.fao.org/resources/infographics/infographics-details/en/c/240943/> (luettu 26.4. 2021).
- FDA. Draft Guidance for Industry and FDA Staff: Whole Grain Label Statements. 2006. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/draft-guidance-industry-and-fda-staff-whole-grain-label-statements> (luettu 5.5. 2021).
- Forsythe LK, Wallace JMW, Livingstone MBE. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr Res Rev* 2008;21:117-133.
- Frølich W, Aman P, Tetens I. Whole grain foods and health - a Scandinavian perspective. *Food Nutr Res* 2013;57:18503.
- Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med* 2008;168:713-720.
- Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, ym. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med* 2019;25:1822-1832.

- Galisteo M, Duarte J, Zarzuelo A. Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome. *J Nutr Biochem* 2008;19:71-84.
- Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract* 2010;25:634-640.
- Gaskins AJ, Mumford SL, Rovner AJ, Zhang C, Chen L, Wactawski-Wende J, Perkins NJ, Schisterman EF. Whole grains are associated with serum concentrations of high sensitivity C-reactive protein among premenopausal women. *J Nutr* 2010;140:1669-1676.
- Giacco R, Clemente G, Cipriano D, Luongo D, Viscovo D, Patti L, ym. Effects of the regular consumption of wholemeal wheat foods on cardiovascular risk factors in healthy people. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:186-194.
- Giacco R, Della Pepa G, Luongo D, Riccardi G. Whole grain intake in relation to body weight: from epidemiological evidence to clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:901-908.
- Giacco R, Lappi J, Costabile G, Kolehmainen M, Schwab U, Landberg R, ym. Effects of rye and whole wheat versus refined cereal foods on metabolic risk factors: a randomised controlled two-centre intervention study. *Clin Nutr* 2013;32:941-949.
- Gibson R, Eriksen R, Chambers E, Gao H, Aresu M, Heard A, ym. Intakes and Food Sources of Dietary Fibre and Their Associations with Measures of Body Composition and Inflammation in UK Adults: Cross-Sectional Analysis of the Airwave Health Monitoring Study. *Nutrients* 2019;11:1839.
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140:883-899.
- Hajishafiee M, Saneei P, Benisi-Kohansal S, Esmailzadeh A. Cereal fibre intake and risk of mortality from all causes, CVD, cancer and inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Nutr* 2016;116:343-352.
- Harland JJ, Garton LE. Whole-grain intake as a marker of healthy body weight and adiposity. *Public Health Nutr* 2008;11:554-563.
- Harris Jackson K, West SG, Vanden Heuvel JP, Jonnalagadda SS, Ross AB, Hill AM, ym. Effects of whole and refined grains in a weight-loss diet on markers of metabolic syndrome in individuals with increased waist circumference: a randomized controlled-feeding trial. *Am J Clin Nutr* 2014;100:577-586.
- Herder C, Peltonen M, Koenig W, Sütffels K, Lindström J, Martin S, ym. Anti-inflammatory effect of lifestyle changes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetologia* 2009;52:433-442.
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71:171-186.
- Hu EA, Pan A, Malik V, Sun Q. White rice consumption and risk of type 2 diabetes: meta-analysis and systematic review. *BMJ* 2012;344:1454.
- Idehen E, Tang Y, Sang S. Bioactive phytochemicals in barley. *Journal of Food and Drug Analysis* 2017;25:148-161.

Jacobs DR, Meyer KA, Kushi LH, Folsom AR. Is whole grain intake associated with reduced total and cause-specific death rates in older women? The Iowa Women's Health Study. *Am J Public Health* 1999;89:322-329.

Jensen MK, Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L, Grønbaek M, Rimm EB. Whole grains, bran, and germ in relation to homocysteine and markers of glycemic control, lipids, and inflammation 1. *Am J Clin Nutr* 2006;83:275-283.

Jonnalagadda SS, Harnack L, Liu RH, McKeown N, Seal C, Liu S, Fahey GC. Putting the whole grain puzzle together: health benefits associated with whole grains--summary of American Society for Nutrition 2010 Satellite Symposium. *J Nutr* 2011;141:1011-1022.

Kanerva N, Kaartinen NE, Schwab U, Lahti-Koski M, Männistö S. The Baltic Sea Diet Score: a tool for assessing healthy eating in Nordic countries. *Public Health Nutr* 2014;17:1697-1705.

Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-140.

Katcher HI, Legro RS, Kunselman AR, Gillies PJ, Demers LM, Bagshaw DM, Kris-Etherton PM. The effects of a whole grain-enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2008;87:79-90.

Kehm RD, McDonald JA, Fenton SE, Kavanaugh-Lynch M, Leung KA, McKenzie KE, ym. Inflammatory Biomarkers and Breast Cancer Risk: A Systematic Review of the Evidence and Future Potential for Intervention Research. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:5445.

Kim C, Park H, Kawada T, Kim J, Lim D, Hubbard NE, ym. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes* 2006;30:1347-1355.

Kirwan JP, Malin SK, Scelsi AR, Kullman EL, Navaneethan SD, Pagadala MR, ym. A Whole-Grain Diet Reduces Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr* 2016;146:2244-2251.

Koistinen VM, Hanhineva K. Microbial and endogenous metabolic conversions of rye phytochemicals. *Mol Nutr Food Res* 2017;61:.

Kondo K, Morino K, Nishio Y, Ishikado A, Arima H, Nakao K, ym. Fiber-rich diet with brown rice improves endothelial function in type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2017;12:0179869.

Kopf JC, Suhr MJ, Clarke J, Eyun S, Riethoven JM, Ramer-Tait AE, Rose DJ. Role of whole grains versus fruits and vegetables in reducing subclinical inflammation and promoting gastrointestinal health in individuals affected by overweight and obesity: a randomized controlled trial. *Nutr J* 2018;17:72.

Kristensen M, Toubro S, Jensen MG, Ross AB, Riboldi G, Petronio M, ym. Whole grain compared with refined wheat decreases the percentage of body fat following a 12-week, energy-restricted dietary intervention in postmenopausal women. *J Nutr* 2012;142:710-716.

- Kuo S. The interplay between fiber and the intestinal microbiome in the inflammatory response. *Adv Nutr* 2013;4:16-28.
- Kyrø C, Skeie G, Dragsted LO, Christensen J, Overvad K, Hallmans G, ym. Intake of whole grain in Scandinavia: intake, sources and compliance with new national recommendations. *Scand J Public Health* 2012;40:76-84.
- Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssönen K, Punnonen K, Tuomainen T, Valkonen V, ym. C-reactive protein and the development of the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetologia* 2004;47:1403-1410.
- Lakka TA, Venäläinen JM, Rauramaa R, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT. Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;330:1549-1554.
- Landberg R, Hanhineva K, Tuohy K, Garcia-Aloy M, Biskup I, Llorach R, ym. Biomarkers of cereal food intake. *Genes Nutr* 2019;14:28.
- Lefevre M, Jonnalagadda S. Effect of whole grains on markers of subclinical inflammation. *Nutr Rev* 2012;70:387-396.
- Li Y, Zhong X, Cheng G, Zhao C, Zhang L, Hong Y, ym. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2017;259:75-82.
- Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 2016;86:100-109.
- Liukkonen K, Katina K, Wilhelmsson A, Myllymäki O, Lampi A, Kariluoto S, ym. Process-induced changes on bioactive compounds in whole grain rye. *Proc Nutr Soc* 2003;62:117-122.
- Luonnonvarakeskus. Mitä Suomessa syötiin vuonna 2018? 2019. <https://www.luke.fi/uutinen/mita-suomessa-syotiin-vuonna-2018/> (luettu 5.5. 2021).
- Lutsey PL, Jacobs DR, Kori S, Mayer-Davis E, Shea S, Steffen LM, ym. Whole grain intake and its cross-sectional association with obesity, insulin resistance, inflammation, diabetes and subclinical CVD: The MESA Study. *Br J Nutr* 2007;98:397-405.
- Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Jackson E, Stanek EJ, Li W, Pagoto SL, Hafner AR, Ockene IS. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2006;83:760-766.
- Maki KC, Palacios OM, Koecher K, Sawicki CM, Livingston KA, Bell M, ym. The Relationship between Whole Grain Intake and Body Weight: Results of Meta-Analyses of Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2019;11:.
- Markozannes G, Koutsioumpa C, Cividini S, Monori G, Tsilidis KK, Kretsavos N, ym. Global assessment of C-reactive protein and health-related outcomes: an umbrella review of evidence from observational studies and Mendelian randomization studies. *Eur J Epidemiol* 2021;36:11-36.

- Marques-Vidal P, Bochud M, Bastardot F, Lüscher T, Ferrero F, Gaspoz J, *ym*. Levels and determinants of inflammatory biomarkers in a Swiss population-based sample (CoLaus study). *PLoS ONE* 2011;6:21002.
- Martínez I, Lattimer JM, Hubach KL, Case JA, Yang J, Weber CG, *ym*. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *ISME J* 2013;7:269-280.
- Masters RC, Liese AD, Haffner SM, Wagenknecht LE, Hanley AJ. Whole and refined grain intakes are related to inflammatory protein concentrations in human plasma. *J Nutr* 2010;140:587-594.
- McGeoch SC, Johnstone AM, Lobley GE, Adamson J, Hickson K, Holtrop G, *ym*. A randomized crossover study to assess the effect of an oat-rich diet on glycaemic control, plasma lipids and post-prandial glycaemia, inflammation and oxidative stress in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013;30:1314-1323.
- McKeown NM, Troy LM, Jacques PF, Hoffmann U, O'Donnell CJ, Fox CS. Whole- and refined-grain intakes are differentially associated with abdominal visceral and subcutaneous adiposity in healthy adults: the Framingham Heart Study. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1165-1171.
- Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Andrews KG, Engell RE, Mozaffarian D. Global, regional and national consumption of major food groups in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys worldwide. *BMJ Open* 2015;5:008705.
- Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, *ym*. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr* 2015;114:999-1012.
- Mobley AR, Slavin JL, Hornick BA. The Future of Recommendations on Grain Foods in Dietary Guidance. *J Nutr* 2013;143:1527-1532.
- Montonen J, Boeing H, Fritsche A, Schleicher E, Joost H, Schulze MB, *ym*. Consumption of red meat and whole-grain bread in relation to biomarkers of obesity, inflammation, glucose metabolism and oxidative stress. *Eur J Nutr* 2013;52:337-345.
- Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, Willett WC, Hu FB. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011;364:2392-2404.
- Munn LL. Cancer and inflammation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2017;9:1370.
- Nirmala Prasadi VP, Joye I. Dietary Fibre from Whole Grains and Their Benefits on Metabolic Health. *Nutrients* 2020;12:3045.
- Norde MM, Fisberg RM, Marchioni DML, Rogero MM. Systemic low-grade inflammation-associated lifestyle, diet, and genetic factors: A population-based cross-sectional study. *Nutrition* 2020;70:110596.
- Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, Briel M. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med* 2011;124:841-851.

- Okarter N, Liu RH. Health benefits of whole grain phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50:193-208.
- Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: a systematic review and meta-analysis of CRP levels. *Psychol Med* 2019;49:1958-1970.
- Phillips CM, Harrington JM, Perry IJ. Relationship between dietary quality, determined by DASH score, and cardiometabolic health biomarkers: A cross-sectional analysis in adults. *Clin Nutr* 2019;38:1620-1628.
- Phillips C, Grayson B. The immune remodel: Weight loss-mediated inflammatory changes to obesity. *Exp Biol Med (Maywood)* 2020;245:109-121.
- Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-334.
- Prins BP, Abbasi A, Wong A, Vaez A, Nolte I, Franceschini N, Stuart PE, ym. Investigating the Causal Relationship of C-Reactive Protein with 32 Complex Somatic and Psychiatric Outcomes: A Large-Scale Cross-Consortium Mendelian Randomization Study. *PLoS Med* 2016;13:1001976.
- Public Health England. The Eatwell Guide. 2016. <https://www.gov.uk/government/publications/the-eatwell-guide> (luettu 27.4. 2021).
- Qi L, van Dam RM, Liu S, Franz M, Mantzoros C, Hu FB. Whole-grain, bran, and cereal fiber intakes and markers of systemic inflammation in diabetic women. *Diabetes Care* 2006;29:207-211.
- Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem* 2001;47:403-411.
- Roager HM, Vogt JK, Kristensen M, Hansen LBS, Ibrügger S, Mærkedahl RB, ym. Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial. *Gut* 2019;68:83-93.
- Ross AB, van der Kamp J, King R, Lê K, Mejbourn H, Seal CJ, Thielecke F. Perspective: A Definition for Whole-Grain Food Products—Recommendations from the Healthgrain Forum. *Adv Nutr* 2017;8:525-531.
- Ruiz-Núñez B, Pruijboom L, Dijk-Brouwer DAJ, Muskiet FAJ. Lifestyle and nutritional imbalances associated with Western diseases: causes and consequences of chronic systemic low-grade inflammation in an evolutionary context. *J Nutr Biochem* 2013;24:1183-1201.
- Ruokatieto. Tietohaarukka - Tilastotietoa elintarvikealasta .2020. (luettu 3.5. 2021).
- Rutherford JN, McDade TW, Lee NR, Adair L, Kuzawa C. Change in waist circumference over 11 years and current waist circumference independently predict elevated CRP in Filipino women. *Am J Hum Biol* 2010;22:310-315.
- Sahyoun NR, Jacques PF, Zhang XL, Juan W, McKeown NM. Whole-grain intake is inversely associated with the metabolic syndrome and mortality in older adults. *Am J Clin Nutr* 2006;83:124-131.

- Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppänen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-811.
- Sanada F, Taniyama Y, Muratsu J, Otsu R, Shimizu H, Rakugi H, Morishita R. Source of Chronic Inflammation in Aging. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:12.
- Saura-Calixto F. Dietary fiber as a carrier of dietary antioxidants: an essential physiological function. *J Agric Food Chem* 2011;59:43-49.
- Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE, Willett WC, Meigs JB, Weikert C, Heidemann C, Colditz GA, Hu FB. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82:675-715.
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:929-939.
- Seal CJ, Brownlee IA. Whole-grain foods and chronic disease: evidence from epidemiological and intervention studies. *Proc Nutr Soc* 2015;74:313-319.
- Seal CJ, Nugent AP, Tee E-, Thielecke F. Whole-grain dietary recommendations: the need for a unified global approach. *Br J Nutr* 2016;115:2031-2038.
- Slavin J. Whole grains and human health. *Nutr Res Rev* 2004;17:99-110.
- Smulders MM, van de Wiel C, van den Broeck, H C., van der Meer, I M., Israel-Hoewelaken TPM, Timmer RD, ym. Oats in healthy gluten-free and regular diets: A perspective. *Food Res Int* 2018;110:3-10.
- Soltani S, Chitsazi MJ, Salehi-Abargouei A. The effect of dietary approaches to stop hypertension (DASH) on serum inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Clin Nutr* 2018;37:542-550.
- Steffen LM, Jacobs DR, Stevens J, Shahar E, Carithers T, Folsom AR. Associations of whole-grain, refined-grain, and fruit and vegetable consumption with risks of all-cause mortality and incident coronary artery disease and ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:383-390.
- Surget A, Barron C. Histologie du grain de blé. *Industries des céréales* 2005;145:3-7.
- Telle-Hansen VH, Holven KB, Ulven SM. Impact of a Healthy Dietary Pattern on Gut Microbiota and Systemic Inflammation in Humans. *Nutrients* 2018;10:1783.
- Tighe P, Duthie G, Vaughan N, Brittenden J, Simpson WG, Duthie S, ym. Effect of increased consumption of whole-grain foods on blood pressure and other cardiovascular risk markers in healthy middle-aged persons: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;92:733-740.

U.S. Department of Agriculture, U.S. Department of Health and Human Service. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. 2015;.

U.S. Department of Agriculture, U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th Edition. 2020;.

U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015 – 2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. 2015;.

Valsta L, Kaartinen N, Tapanainen H, Männistö S, Sääksjärvi K. Ravitseminen Suomessa - FinRavinto 2017 -tutkimus. 2018.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Terveyttä ruoasta. Suomalaiset ravitsemussuositukset 2014 . Tampere: Juvenes Print - Suomen Yliopistopaino 2014;.

van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002;136:201-209.

van der Kamp J, Poutanen K, Seal CJ, Richardson D. The HEALTHGRAIN definition of 'whole grain'. *Food Nutr Res* 2014;58:22100.

Vanegas S, Meydani M, Barnett JB, Goldin B, Kane A, Rasmussen H, ym. Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial has a modest effect on gut microbiota and immune and inflammatory markers of healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2017;105:635-650.

Vetrani C, Costabile G, Luongo D, Naviglio D, Rivellese AA, Riccardi G, Giacco R. Effects of whole-grain cereal foods on plasma short chain fatty acid concentrations in individuals with the metabolic syndrome. *Nutrition* 2016;32:217-221.

Vieira AR, Abar L, Chan DSM, Vingeliene S, Polemiti E, Stevens C, ym. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Ann Oncol* 2017;28:1788-1802.

Vitaglione P, Mennella I, Ferracane R, Rivellese AA, Giacco R, Ercolini D, ym. Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber. *Am J Clin Nutr* 2015;101:251-261.

Wedell-Neergaard A, Eriksen L, Grønbaek M, Pedersen BK, Krogh-Madsen R, Tolstrup J. Low fitness is associated with abdominal adiposity and low-grade inflammation independent of BMI. *PLoS ONE* 2018;13:0190645.

Weickert MO, Pfeiffer AFH. Metabolic effects of dietary fiber consumption and prevention of diabetes. *J Nutr* 2008;138:439-442.

WHO. Obesity and overweight. 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (luettu 2.5. 2021).

Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean diet, its components, and cardiovascular disease. *Am J Med* 2015;128:229-238.

Williams PG, Grafenauer SJ, O'Shea JE. Cereal grains, legumes, and weight management: a comprehensive review of the scientific evidence. *Nutr Rev* 2008;66:171-182.

Xu Y. Whole grain diet reduces systemic inflammation. *Medicine* 2018;97:12995.

Ye EQ, Chacko SA, Chou EL, Kugizaki M, Liu S. Greater whole-grain intake is associated with lower risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and weight gain. *J Nutr* 2012;142:1304-1313.

Zhang B, Zhao Q, Guo W, Bao W, Wang X. Association of whole grain intake with all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis from prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:57-65.

Zhou B, Liu J, Wang Z, Xi T. C-reactive protein, interleukin 6 and lung cancer risk: a meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:43075.

Zhou B, Shu B, Yang J, Liu J, Xi T, Xing Y. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2014;25:1397-1405.

Zong G, Gao A, Hu FB, Sun Q. Whole Grain Intake and Mortality From All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Circulation* 2016;133:2370-2380.

LIITE 1 Viljatuotteiden ja matala-asteisen tulehduksen välisiä yhteyksiä käsitteleviä havainnoivia tutkimuksia.

Viite ja maa	Aineisto	Tutkimuksen kohde	Tutkimusasetelma	Ruoankäyttömenetelmä	Mitatut tulehdusmerkkiaineet	Tärkeimmät tulokset
Gaskins ym. 2010 USA	n=259 N, ikä ka 27 v, BMI ka 24	Täysjyväviljojen yhteys seerumin hs-CRP:n pitoisuuksiin.	Poikkileikkaustutkimus (kohortti)	24 h ruoankäyttö haastattelu	Seerumin hs-CRP	Täysjyväviljatuotteiden käyttö oli käänteisesti yhteydessä hs-CRP-pitoisuuksiin.
Masters ym. 2010 USA	n=1015, 56.4% N, ikä ka 55 v, BMI ka 28	Viljatuotteiden yhteys plasman tulehdusproteiinien pitoisuuksiin.	Poikkileikkaustutkimus (kohortti)	114-kohtainen FFQ	Plasman PAI-1, CRP ja fibrinogeeni	Täysjyväviljatuotteet olivat käänteisesti yhteydessä PAI-1:en ja CRP:hen, muttei fibrinogeeniin. Valkoiset viljatuotteet olivat suorassa yhteydessä PAI-1:en, mutta ei CRP:hen tai fibrinogeeniin.
Montonen ym. 2013 Saksa	n=2198, 836 M, 1362 N, ikä ka 50 v, BMI ka 26	Punaisen lihan ja täysjyväleivän kulutuksen yhteys erilaisiin metabolisiin biomarkkereihin.	Poikkileikkaustutkimus	148-kohtainen FFQ	Adiponektiini, hs-CRP	Täysjyväleivän kulutus oli käänteisesti yhteydessä plasman hs-CRP-pitoisuuksiin.
Jensen ym. 2006 USA	n=398, 468 M, 470 N ikä 25-75 v. BMI ka 25	Täysjyvien, leseiden ja siemenien yhteys homokysteiniiniin, glykeemiseen kontrolliin, lipideihin ja tulehdukseen.	Poikkileikkaustutkimus (kohortti)	131-kohtainen FFQ	CRP, fibrinogeeni, IL-6	Täysjyvillä, -leseillä ja siemenillä ei ollut yhteyttä mitattuihin tulehdusmarkkereihin.

Viite ja maa	Aineisto	Tutkimuksen kohde	Tutkimusasetelma	Ruoankäyttömenetelmä	Mitatut tulehdusmerkkiaineet	Tärkeimmät tulokset
Lutsey ym. 2007 USA	n=5496, 52,8 % N, BMI ka 28, ikä ka 62 v	Täysjyväviljan käytön yhteys ylipainoon, tulehdukseen ja SVT-riskeihin.	Poikkileikkaustutkimus (kohortti)	127-kohtainen FFQ	CRP, IL-6	Täysjyväviljan käyttö oli käänteisesti yhteydessä CRP:hen vakioituissa malleissa, mutta BMI:llä ja insuliinitasoilla vakioinnin jälkeen tulos ei ollut merkitsevä. Yhteys IL-6-pitoisuuteen oli merkitsevä vain yksinkertaisimmassa mallissa.
Qi ym. 2006 USA	n=902 N, jolla TD2, ikä ka 56 v, BMI ka 30	Täysjyväviljan, leseiden, siementen ja ravintokuidun yhteys tulehdusmarkkereihin ja endoteelin toimintaan.	Poikkileikkaustutkimus	FFQ	CRP, TNF-R2	Täysjyväviljan ja -leseiden käyttö sekä viljakuidun saanti oli tilastollisesti merkitsevästi käänteisesti yhteydessä tulehdusmarkkereihin.

Lyhenteet: BMI=painoindeksi, hs-CRP=herkkä c-reaktiivinen proteiini, CRP=c-reaktiivinen proteiini, FFQ=ruokafrekvenssikysely, PAI-1=plasman aktivaattorin inhibiittori 1, IL-6=interleukiini 6, T2D=tyypin 2 diabetes, TNF-R2=tuumorinekroositekijän reseptori 2, SVT=sydän- ja verisuonitauti

LIITE 2 Viljatuotteiden ja matala-asteisen tulehduksen välisiä yhteyksiä käsitteleviä kokeellisia tutkimuksia.

Viite ja maa	Aineisto	Tutkimusasetelma	Tutkimuksen kohde	Ruokavaliot	Mitatut tulehdusmerkkiaineet	Tärkeimmät tulokset
McGeoch ym. 2013 Skotlanti	n=27, 9 N, 18 M, ikä ka 61, BMI ka 32	Satunnaistettu vaihtovuorotutkimus, 2x8 vk:n jaksoa, ei puhdistumisjaksoa välissä.	Kaurapitoisen ruokavaliion vaikutus glykeemiseen kontrolliin, lipidiarvoihin, tulehdukseen ja oksidatiiviseen stressiin.	1. Kaurapitoinen ruokavaliio, 60–100 g kauraa per vrk 2. Standardiruokavaliio	CRP, adiponektiini, IL-6, IL-18, TNF- α	Kaurapitoisen ruokavaliion noudattaminen ei aiheuttanut muutoksia tulehdusmerkkiaineissa.
Andersson ym. 2007 Ruotsi	n=30, 73% N, ikä ka 59 v, BMI ka 28	Satunnaistettu vaihtovuorotutkimus, 2x6 vk:n jaksoa, välissä 6–8 vk:n puhdistumisjakso.	Täysjyväviljapitoisen ja valkoista viljaa sisältävän ruokavaliion vaikutus insuliiniherkkyyteen, rasvojen hapettumiseen ja tulehdukseen.	1. Täysjyväviljapitoinen ruokavaliio 2. Valkoista viljaa sisältävä ruokavaliio Kummassakin 7 annosta viljatuotetta per vrk	hs-CRP, IL-6, PAI-1	Täysjyväviljapitoisen ruokavaliion noudattaminen ei aiheuttanut muutoksia tulehdusmerkkiaineissa.
Giacco ym. 2010 Italia	n=15, 20% N, ikä ka 54 v, BMI ka 27	Satunnaistettu vaihtovuorotutkimus, 2x3 vk:n jaksoa, ei puhdistumisjaksoa välissä.	Täysjyvävehnäpitoisen ja valkoista vehnää sisältävän ruokavaliion vaikutus metabolisiin muuttujiin.	1. Täysjyvävehnäpitoinen ruokavaliio 2. Valkoista vehnää sisältävä ruokavaliio	hs-CRP	Ruokavalioiden noudattaminen ei aiheuttanut muutoksia hs-CRP:n pitoisuuteen.
Kirwan ym. 2016 USA	n=33, 27 N, 6 M, ikä ka 39 v	Kaksoissokkoutettu satunnaistettu vaihtovuorotutkimus, 2x8 vk:n jaksoa, välissä 10 vk:n puhdistumisjakso.	Täysjyväviljapitoisen ja valkoista viljaa sisältävän ruokavaliion vaikutus SVT:n riskitekijöihin.	1. Täysjyväviljapitoinen ruokavaliio 2. Valkoista viljaa sisältävä ruokavaliio (kontrolli)	hs-CRP	Ruokavalioiden noudattaminen ei aiheuttanut muutoksia hs-CRP:n pitoisuuteen.

Viite ja maa	Aineisto	Tutkimusasetelma	Tutkimuksen kohde	Ruokavaliot	Mitatut tulehdusmerkkiaineet	Tärkeimmät tulokset
Brownlee ym. 2010 Iso-Britannia	n=266, 50% N, ikä ka 46 v, BMI ka 30	Satunnaistettu, kontrolloitu interventiotutkimus, kesto 16 vk.	Täysjyväviljaruokavalioiden vaikutus SVT:n riskitekijöihin.	1. 60 g täysjyväviljaa/vrk (16 vk) 2. 60 g täysjyväviljaa/vrk (8 vk) + 120 g/vrk (8 vk) 3. Valkoinen vilja (kontrolli)	CRP, IL-6, fibrinogeeni, PAI-1	Ei vaikutusta tulehdusmerkkereihin missään kolmesta ryhmässä.
Vitaglione ym. 2015 Italia	n=68, 23 M, 45 N, ikä ka 39 v, BMI ka 28	Kontrolloitu, rinnakkaisasetelmallinen satunnaistettu koe, kesto 8 vk.	Täysjyvävehnän fysiologinen rooli, sen vaikutus polyfenolien pitoisuuteen veressä ja niiden erityys.	1. 70 g täysjyvävehnää per vrk 2. 60 g valkoista vehnätuotetta per vrk (kontrolli)	PAI-1, adiponektiini, IL-6, IL-10 ja TNF- α	Täysjyväruokavaliolla TNF- α väheni 8 vk aikana ja IL-10 nousi 4 vk aikana.
Kopf ym. 2018 USA	n=49, 30 N, 19 M, ikä ka 32 v, BMI ka 31	Satunnaistettu rinnakkaisasetelmallinen koe, kesto	Täysjyväviljan sekä vihannesten ja hedelmien käytön vaikutus tulehdusmerkkereihin ja suolistomikrobistoon.	1. Täysjyväviljaruokavaliot 2. Hedelmä- ja vihannesruokavaliot 3. Valkoinen viljaruokavaliot (kontrolli) Kaikissa 3 annosta/vrk	TNF- α , IL-6, LBP, hs-CRP	Täysjyväviljaruokavalioiden noudattaminen pienensi LBP- ja TNF- α -pitoisuuksia. HV-ruokavalioiden noudattaminen pienensi LBP- ja IL-6-pitoisuuksia.
Ampatzoglou ym. 2016 Iso-Britannia	n=33, 12 M, 21 N, ikä ka 49 v, BMI ka 28	Satunnaistettu vaihtovuorotutkimus, 2x6 vk:n jaksoa, välissä 4 vk:n puhdistusjakso.	Lisääntyneen täysjyväviljan kulutuksen vaikutus tulehdukseen ja immuunivasteeseen.	1. Täysjyväviljaruokavaliot, >80 g TJ/vrk 2. Valkoinen viljaruokavaliot <16g TJ/vrk	IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , CRP, PAI-1, adiponektiini	Ruokavalioiden noudattaminen ei aiheuttanut muutoksia tulehdusmerkkereiden pitoisuuksissa.

Viite ja maa	Aineisto	Tutkimusasetelma	Tutkimuksen kohde	Ruokavaliot	Mitatut tulehdusmerkkiaineet	Tärkeimmät tulokset
Martinez ym. 2013 USA	n=28, 17 N, 11 M, ikä ka 26, BMI ka 25	Satunnaistettu vaihtovuorotutkimus, 3x4 vk:n jaksoa, välissä 2 vk:n puhdistusjakso.	Täysjyväviljan vaikutus ulostemikrobistoon sekä metabolisiin- ja tulehdusmarkkereihin.	1. Täysjyväohruokavalio 60 g/vrk 2. Täysjyväriisiruokavalio 60 g/vrk 3. Näiden yhdistelmä 30g + 30g/vrk	IL-6, hs-CRP, LBP	Ruokavaliot pienensivät IL-6-pitoisuuksia. Hs-CRP-pitoisuus pieni, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä.
Katcher ym. 2008 USA	n=50, 25 N, 25 M, ikä ka 47 v, BMI ka 36	Satunnaistettu rinnakkaisasetelmallinen koe, kesto 12 vk.	Täysjyväviljatuotteiden ja energiarajoitetun ruokavaliion vaikutukset laihtumiseen ja SVT-riskitekijöihin	1. Täysjyväviljaruokavalio 2. Valkoinen vilja -ruokavalio Kumpikin ruokavalio hypokalorinen (-500 kcal/vrk)	CRP, PAI-1, IL-6, TNF- α	CRP-pitoisuudet pienenevät 38 % täysjyväviljaryhmässä, riippumatta painonmuutoksista. Ei merkitseviä muutoksia toisessa ryhmässä.
Tighe ym. 2010 Skotlanti	n=206, 50% N, ikä ka 52 v, BMI ka 28	Satunnaistettu rinnakkaisasetelmallinen koe, kesto 16 vk; 4 vk:n sisäänajo + 12 vk:n interventio.	3 päivittäisen täysjyvävilja-annoksen vaikutus SVT:n riskitekijöihin	1. Täysjyvävehnäruokavalio 2. Täysjyvävehnä + kauraruokavalio 3. Valkoinen vilja -ruokavalio (kontrolli)	hs-CRP, IL-6	Ruokavalioiden noudattaminen ei aiheuttanut muutoksia tulehdusmarkkereiden pitoisuuksissa.
Giacco ym. 2013 Italia ja Suomi	n=146 N+M, ikä 40-65 v, BMI ka 31	Satunnaistettu, kontrolloitu 2-keskittymäinen interventiotutkimus, 2-4 vk:n sisäänajo + 12 vk:n interventio.	Rukiin ja TJ-vehnän sekä valkoisen viljan kulutuksen vaikutus glukoosi- ja insuliini-metaboliaan	1. Täysjyväviljaruokavalio 2. Valkoinen vilja -ruokavalio (kontrolli)	hs-CRP, IL-6, TNF- α , IL-1ra	Ruokavalioiden noudattaminen ei aiheuttanut muutoksia tulehdusmarkkereiden pitoisuuksissa.

Viite ja maa	Aineisto	Tutkimusasetelma	Tutkimuksen kohde	Ruokavaliot	Mitatut tulehdusmerkkiaineet	Tärkeimmät tulokset
Roager ym. 2019 Tanska	n=50, 32 N, 18 M, ikä 20-65 v	Satunnaistettu vaihtovuorotutkimus, 2x8 vk:n jaksoa, välissä 6 vk:n puhdistusjakso.	Täysjyväviljan vaikutus suolistomikrobistoon, insuliiniherkkyyteen ja metaboliseen terveyteen.	1. Täysjyväviljaruokavalio 2. Valkoinen vilja -ruokavalio (kontrolli)	CRP, IL-6, IL-1 β , TNF- α	CRP-, IL-6- ja IL-1 β -pitoisuudet pienenivät tilastollisesti merkitsevästi TJ-ruokavaliiossa. TNF- α -pitoisuudet eivät muuttuneet.
Kristensen ym. 2012 Tanska	n=72, N, ikä ka 60 v, BMI ka 30	Satunnaistettu rinnakkaisasetelmallinen koe, kesto 14 vk; 2 vk:n sisäänajo + 12 vk:n interventio.	Täysjyvävehnäruokavaliion ja valkoista vehnää sisältävän ruokavaliion vaikutus kehonpainoon ja -koostumukseen.	1. Täysjyvävehnäruokavalio 2. Valkoinen vehnä -ruokavalio Kumpikin ruokavalio hypokalorinen (-300 kcal/vrk)	hs-CRP, IL-6	Ruokavalioiden noudattaminen ei aiheuttanut muutoksia hs-CRP:ssä. IL-6-pitoisuus nousi TJ-ruokavaliiossa, muttei merkitsevästi.
De Mello ym. 2011 Suomi	n=103, 51% N, ikä ka 59 v, BMI ka 31	Satunnaistettu rinnakkaisasetelmallinen koe, kesto 12 vk.	Rasvaisen kalan, mustikan ja täysjyväviljan yhteisvaikutus tulehdukseen ja endoteelin toimintaan.	1. Täysjyvävilja + mustikka + rasvainen kala-ruokavalio 2. Täysjyväviljaruokavalio 3. Kontrolliruokavalio	hs-CRP, IL-6, TNF- α , IL-1ra	hs-CRP-pitoisuudet pienenivät merkitsevästi 1. ja 2. ruokavaliioissa statiineja käyttämättömillä tutkittavilla.
Vetrani ym. 2016 Italia	n=40, 24 N, 16 M, ikä ka 58 v, BMI ka 32	Satunnaistettu rinnakkaisasetelmallinen koe, kesto 12 vk.	Täysjyväviljaruokavaliion vaikutus lyhytketjuisten rasvahappojen tuottoon.	1. Täysjyväviljaruokavalio 2. Valkoinen vilja -ruokavalio (kontrolli)	hs-CRP, IL-1ra, IL-6, TNF- α	Ruokavalioiden noudattaminen ei aiheuttanut muutoksia tulehdusmarkkereiden pitoisuuksissa.
Vanegas ym. 2017 USA	n=81, 32 N, 49 M, ikä ka 55 v, BMI ka 26	Satunnaistettu kontrolloitu koe, kesto 8 vk; 2 vk:n sisäänajo + 6 vk:n interventio.	Täysjyväviljan ja valkoisen viljan vaikutukset immuuni- ja tulehdusvasteeseen ja suolistomikrobistoon.	1. Täysjyväviljaruokavalio 2. Valkoinen vilja-ruokavalio (kontrolli)	TNF- α , IL-6, IL-8, IL-1 β , LBP	Ruokavalioiden noudattaminen ei aiheuttanut muutoksia tulehdusmarkkereiden pitoisuuksissa.

Viite ja maa	Aineisto	Tutkimusasetelma	Tutkimuksen kohde	Ruokavaliot	Mitatut tulehdusmerkkiaineet	Tärkeimmät tulokset
Harris-Jackson ym. 2014 USA	n=50, 25 N, 25 M, ikä ka 46 v, BMI ka 33	Satunnaistettu rinnakkaisasetelmallinen koe, kesto 12 vk.	Täysjyväviljan vaikutukset metabolisen oireyhtymän riskitekijöihin.	1. Täysjyväviljaruokavalio 2. Valkoinen vilja-ruokavalio (kontrolli)	hs-CRP, adiponektiini, IL-6, TNF- α	Ruokavalioiden noudattaminen ei aiheuttanut muutoksia tulehdusmarkkereiden pitoisuuksissa.
Kondo ym. 2017 Japani	n=28, 10 N, 18 M, ikä ka 67 v, BMI ka 25	Satunnaistettu kontrolloitu koe, kesto 16-12 vk; 4-8 vk:n sisäänajojakso + 8 vk:n interventio.	Täysjyväriisin vaikutukset endoteelin toimintaan, HbA1c:hen, tulehdukseen ja oksidatiiviseen stressiin.	1. Täysjyväriisiä sisältävä ruokavalio (10/21 aterial/vk) 2. Valkoista riisiä sisältävä ruokavalio (kontrolli) (10/21 aterial/vk)	hs-CRP, adiponektiini, PAI-1	Hs-CRP laski täysjyväruokavaliossa ja nousi kontrolliruokavaliossa, muttei tilastollisesti merkitsevästi. Ei muutoksia muissa markkereissa.

Lyhenteet: CRP=c-reaktiivinen proteiini, IL-6=interleukiini 6, IL-18=interleukiini 18, TNF- α =tuumorinekroositekijä alfa, hs-CRP=herkkä CRP, PAI-1=plasman aktivaattorin inhibiittori 1, SVT=sydän- ja verisuonitauti, IL-10=interleukiini 10, LBP=lipopolysakkaridia sitova proteiini, IL-1ra=interleukiini 1 reseptorin antagonistti, IL-1 β =interleukiini-1 beeta, HbA1c= sokerihemoglobiini

LIITE 3 Artikkelin käsikirjoitus

For the European Journal of Clinical Nutrition – Research Article

The associations between whole grain and refined grain intakes and serum C-reactive protein

Running title: Grain intake and C-reactive protein

Riikka E. Taskinen¹, Sari Hantunen¹, Tomi-Pekka Tuomainen¹, Jyrki K. Virtanen¹

¹University of Eastern Finland, Institute of Public Health and Clinical Nutrition, P.O. Box 1627, 70211 Kuopio, Finland.

Correspondence: Jyrki K. Virtanen, University of Eastern Finland, Institute of Public Health and Clinical Nutrition, P.O. Box 1627, 70211 Kuopio, Finland. E-mail: jyrki.virtanen@uef.fi

Keywords: whole grains, refined grains, fibre, inflammation, elderly, population study

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abstract

Background/objectives Epidemiological studies suggest that whole grain intake has inverse associations with low-grade inflammation, but findings regarding refined grains are inconclusive. Our objective was to investigate whether consumption of whole or refined grains is associated with serum high sensitivity CRP (hs-CRP).

Subjects/methods The study included 756 generally healthy men and women aged 53–73 years from the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study, examined in 1999–2001. Dietary intakes were assessed using 4-day food records. ANCOVA and linear regression were used for analyses.

Results The mean intake of whole and refined grains was 136 g/day (SD 80) and 84 g/day (SD 46), respectively. Higher whole grain intake was associated with lower hs-CRP concentration and higher refined grain intake with higher concentration after adjustment for lifestyle and dietary factors. Each 50 g/d higher whole grain intake was associated with 0.12 mg/L (95% CI 0.02–0.21 mg/L) lower hs-CRP concentration and each 50 g/d higher refined grain intake with 0.23 mg/L (95% CI 0.08–0.38) higher concentration. Adjustment for fibre from grains attenuated the associations especially with whole grains. There were no statistically significant interactions according to sex or BMI (P for interactions >0.065).

Conclusions The results of this study suggest that higher intake of whole grains is associated with lower concentrations of hs-CRP and higher intake of refined grains is associated with higher concentrations. However, especially the association with whole grain intake was attenuated after adjusting for fibre intake from grains, suggesting that cereal fibre may partly explain the association.

Introduction

Low-grade inflammation is a state characterized by elevated concentrations of inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP) (Calder ym. 2013). Chronic, low-grade inflammation has been acknowledged as a risk factor for a range of chronic diseases, such as type 2 diabetes (Liu ym. 2016), coronary heart disease (Kaptoge ym. 2010) and cancer (Grivennikov ym. 2010). Low-grade inflammation is also linked to other diseases, such as dementia and depression (Howren ym. 2009, Dafsari ja Jessen 2020) and to all-cause mortality (Zong ym. 2016). It is also thought to mediate the impact of excessive adipose tissue on pathophysiology of different chronic diseases (Kim ym. 2006, Calder ym. 2011).

A growing body of evidence indicates that greater consumption of whole grain products is associated with lower risk of cardiovascular disease, type 2 diabetes and certain cancers (Seal ja Brownlee 2015), metabolic syndrome (Sahyoun ym. 2006) and mortality (Zong ym. 2016). Previous observational studies have presented an inverse relationship between whole grain consumption and low-grade inflammation (Qi ym. 2006, Masters ym. 2010, Gaskins ym. 2010, Montonen ym. 2013), but available data from randomized clinical trials is conflicting (Andersson ym. 2007, Brownlee ym. 2010, Tighe ym. 2010, Roager ym. 2019). Studies have also presented inconsistent findings about the relationship between refined grain consumption and low-grade inflammation. The evidence regarding health outcomes of refined grain consumption is also inconsistent, with most studies reporting negative or neutral effects (Jacobs ym. 1999, Masters ym. 2010, Aune ym. 2013, Roager ym. 2019). Refined grains have, however, been associated with unhealthy diet patterns that may have an unfavorable effect on risk of chronic diseases (van Dam ym. 2002, Schulze ym. 2005).

To elucidate the impact of the type of grain products on low-grade inflammation, we examined cross-sectional relationships between whole grain and refined grain consumption and serum high-sensitive CRP (hs-CRP) concentration, a marker of low-grade inflammation, among generally healthy elderly men and women from the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study (KIHD).

Materials and methods

Study population

KIHD is an on-going population-based study designed to investigate risk factors for cardiovascular diseases and other chronic diseases in middle-aged men and women from eastern Finland. The study protocol was approved by the Research Ethics Committee of the University of Kuopio. All subjects gave their written informed consent.

The baseline examinations of the KIHD were conducted in 1984-1989. A total of 2682 men who were 42, 48, 54 or 60 years old at baseline (82.9% of those eligible) and living in the city of Kuopio and neighboring rural communities were recruited in two cohorts. The first cohort consisted of 1166 men who were 54 years old, enrolled in 1984-1986, and the second cohort included 1516 men who were 42, 48, 54 or 60 years old, enrolled in 1986-1989. In 1998-2001 all men from the second cohort were invited to the 11-year re-examinations of the study, and 854 men participated. At these examinations also a random sample of 920 postmenopausal women from the same area, aged 53-73 years, entered the study. Of those eligible, 85.6% of men and 78.4% of women participated.

We excluded from the analyses participants who had data missing on serum hs-CRP or on dietary intakes or who had serum hs-CRP > 10 mg/L or blood leucocyte count > $11 \times 10^9/L$, indicating an acute inflammation. In addition, we excluded participants with a disease with inflammatory component: rheumatoid arthritis, colitis, diabetes, claudication, ischemic heart disease, cardiac insufficiency, stroke, cancer, or disease of gall bladder, liver or pancreas. The final number of participants in the analyses was 391 men and 365 women.

Measurements

The subjects gave fasting blood samples between 8 and 10 AM. They were instructed to abstain from ingesting alcohol for three days and from smoking and eating for 12 hours prior to giving the sample. Detailed descriptions of the determination of serum lipids and lipoproteins, blood glucose, assessment of medical history and medications, family history of diseases, smoking, alcohol consumption and blood pressure have been published (Salonen *et al.* 1992). Education was assessed in years by using self-administered questionnaire. Annual income was obtained from a self-administered questionnaire.

Diabetes was defined as self-reported diabetes mellitus or fasting blood glucose of ≥ 6.7 mmol/L. Physical activity was assessed using the KIHD 12-Month Leisure-Time Physical Activity Questionnaire that covers the type, frequency, duration and intensity of the activity (Lakka *ym.* 1994). Body mass index (BMI) was computed as the ratio of weight in kilograms to the square of height in meters, both measured during the study visit.

Serum hs-CRP

Serum high-sensitivity CRP was measured with an immunometric assay (Immulite High Sensitivity C-reactive Protein Assay, DPC, Los Angeles, USA). The assay is standardized against the World Health Organization International Reference Standard for CRP Immunoassay 85/506. The within-run and the total coefficients of variation of 2.8% and 3.1% were observed, respectively, at the level of 3.2 mg/L.

Dietary assessment

Dietary intakes were assessed using a 4-day food record of three weekdays and one weekend day at baseline. Participants received instructions on how to complete the food records from a nutritionist using conventional household measures. To aid with portion-size estimates, participants received a book with pictures of 126 common foods and dishes. The book contained pictures of 3-5 commonly used portion sizes for each food item. The participant could also describe the portion size in relation to the examples in the book. The completed food records were cross-checked by a nutritionist together with the participants to minimize reporting bias.

Food and nutrient intakes were estimated from the food records using the NUTRICA® 2.5 software (Social Insurance Institution, Turku, Finland). The databank of the software is mainly based on Finnish values of nutrient composition of foods. Butter included butter as such and butter in butter-vegetable margarine mixes. We defined whole grains according to the definition by the HEALTHGRAIN project (van der Kamp *ym.* 2014). The total whole grain intake includes whole grains (e.g. whole grain flour, whole grain pasta) in mixed dishes and recipes. The intake of refined grains was calculated by subtracting the amount of whole grains from the total grain intake.

Statistical analysis

The analyses were controlled for possible confounders, which were selected based on previously reported relations with serum CRP or on relations with outcomes or exposures in the current study. Four models were developed. Model 1 was adjusted for age (y), sex, energy intake (kcal/d) and the year of

examination. Model 2 included the variables in model 1 plus BMI (kg/m^2), pack-years of smoking, leisure-time physical activity (kcal/day), years of education and intakes of alcohol (g/week). Model 3 included variables in model 2 plus dietary variables including fat quality (ratio of saturated+trans fatty acids to polyunsaturated+monounsaturated fatty acids) and intakes of fruits, vegetables and berries (g/day), red meat (g/day), dairy (g/day), fish (g/day), butter and butter mixes (g/day), margarine (g/day), and eggs (g/day). Model 4 included variables in model 3 plus fibre from grains. Missing values in covariates were replaced with the cohort mean ($n=48$ in annual income, $n=9$ in pack-years of smoking, $n=1$ in alcohol intake). Statistical significance of the potential interactions by sex and BMI was assessed by stratified analysis and likelihood ratio tests using a multiplicative interaction term. Linear trends across quartiles were assessed after assigning the median value for the grain intake quartiles and then treating that as a continuous variable in the statistical models. All P-values were 2-tailed ($\alpha=0.05$). SPSS 25 for Windows (Armonk, NY: IBM Corp.) was used for analyzing the data.

Results

The mean intake of whole grains was 164 g/day (SD 92) in men and 106 g/day (SD 51) in women and the mean intake of refined grains was 92 g/day (SD 51) in men and 75 g/day (SD 39) in women. The correlation coefficient between the whole grain and simple grain intake was 0.04 ($P=0.448$) in women and -0.10 ($P=0.043$) in men. The mean serum hs-CRP concentration was 1.77 mg/L (SD 1.7) in men and 1.96 mg/L (SD 1.8) in women.

Table 1 shows the baseline characteristics according to whole grain and refined grain intakes. Those with higher whole grain intake were more likely to be male, not have hypertension, have lower BMI and healthier diets, including higher intakes of fibre, fish, dairy, vegetable margarines, fruits, vegetables and berries. They also had higher intakes of energy, butter and red meat. Those with higher intakes of refined grains were more likely to be male, have higher leisure-time physical activity, lower alcohol intake and higher intakes of energy, fish, dairy, vegetable oils, vegetable margarines and fruits, berries and vegetables. Higher intakes of both whole and refined grains were associated with lower use of anti-inflammatory medications.

Table 2 illustrates the serum hs-CRP concentrations in quartiles of whole grain and refined grain intakes. In model 1 adjusted for age, sex, examination year and energy intake, whole grain intake was associated with statistically significantly lower concentrations of hs-CRP (difference between the highest and the lowest quartile 0.76 mg/L , 95% CI 0.34-1.18 mg/L). Evaluated continuously, each 50 g/d

higher intake was associated with 0.17 mg/L (95% CI 0.08-0.27 mg/L) lower hs-CRP concentration. Further adjustment for lifestyle (model 2) and dietary factors (model 3) attenuated the associations. Adding fibre from grains into the model attenuated the association even further (model 4) and the associations were not statistically significant anymore.

Fibre intake from grains was associated with lower serum hs-CRP concentrations. For example, in model 2 the hs-CRP concentration in the highest quartile (>25.5 g/d) was 0.43 mg/L (95% CI 0.08-0.78 mg/L) lower, compared to the lowest quartile (<17.8 g/d). For each 5 g/d higher intake, the serum hs-CRP concentration was 0.17 mg/L lower (95% CI 0.06-0.27 mg/L). Further adjustment for other dietary factors (model 3) attenuated the associations; each 5 g/d higher intake was associated with 0.11 mg/L lower hs-CRP concentrations (95% CI 0.00-0.21 mg/L).

Higher refined grain intake was not associated with serum hs-CRP-concentration in the model 1 but was associated with higher concentration in the multivariable-adjusted models 2 and 3 (for example, in the model 3, the difference in the highest vs. the lowest quartile was 0.30 mg/L, 95% CI 0.68- -0.08 mg/L). Each 50 g/d higher intake was associated with 0.23 mg/L (95% CI 0.08-0.38 mg/L) higher hs-CRP concentration. Further adjustment for fibre from grains slightly attenuated the association (model 4).

In the stratified analyses based on sex and BMI, the multivariable-adjusted (model 3) associations were in general similar in all three BMI categories (Figure 1). In contrast, although the interactions were not statistically significant, whole grain intake had a stronger inverse association with hs-CRP among the women (P-interaction=0.065) and refined grain intake among the men (P-interaction=0.512).

Discussion

In this population-based cohort among Finnish elderly men and women, higher intake of whole grains was associated with lower concentrations of hs-CRP and higher intake of refined grains with higher hs-CRP. BMI did not modify these associations, but there was indication that the inverse association with whole grains was stronger in women and that the direct association with refined grains was stronger in men.

Our results regarding whole grain intake and hs-CRP are concordant with previous observational studies. In a cross-sectional study of 902 diabetic women, consumption of whole grains and cereal fibre was associated with lower CRP and tumor necrosis factor receptor 2 (TNF-R2) levels (Qi *ym.* 2006). Two other cross-sectional studies supported these results (Gaskins *ym.* 2010, Montonen *ym.* 2013). Another study in a sample of 5496 men and women demonstrated an inverse relationship between whole grain consumption and CRP levels, but after adjusting for BMI and insulin levels the association was no longer significant (Lutsey *ym.* 2007). Similarly, a sample of 983 healthy men from the Health Professionals Follow-Up Study and women from the Nurses' Health Study II failed to demonstrate a significant association between the intakes of whole grains, bran and germ and CRP, interleukin 6 (IL-6) or fibrinogen after multivariable adjustments (Jensen *ym.* 2006).

Contrary to our results regarding refined grain intake and hs-CRP, in a study of Masters *et al.* (2010) refined grain intake was not associated with CRP concentrations. The authors found, however, that refined grain intake was positively associated with another pro-inflammatory protein, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), which suggests that refined grains may have pro-inflammatory effects. In our study, higher intake of refined grains was associated with higher concentrations of hs-CRP in models adjusted for lifestyle and dietary covariates, suggesting that the association is independent of these factors.

Data on the association between grain consumption and low-grade inflammation in intervention studies is somewhat conflicting. In various studies the consumption of whole grains or refined grains has not had an effect on low-grade inflammation, mostly measured with CRP, IL-6 and TNF-alpha (Andersson *ym.* 2007, Brownlee *ym.* 2010, McGeoch *ym.* 2013, Kirwan *ym.* 2016, Ampatzoglou *ym.* 2016), while a few studies have detected a reduction in inflammatory markers with consumption of whole grains compared with refined grains (Katcher *ym.* 2008, Vitaglione *ym.* 2015, Kopf *ym.* 2018, Roager *ym.* 2019).

The incoherence of results in studies investigating grain product consumption and low-grade inflammation might result from various issues. First, there is inconsistency in the amount and type of grain products consumed in these studies. For example, in our study, the mean whole grain intake was 136 g/day, which is notably higher than for example in the study of Jensen *et al.* (22 g/day). There is also variation in the dietary assessment method used, with one previous study using the 24-h dietary recall (Gaskins *ym.* 2010) while many other used a food frequency questionnaire (Qi *ym.* 2006, Jensen *ym.* 2006, Lutsey *ym.* 2007, Masters *ym.* 2010). In the present study we used the 4-day food record, which has not been used in previous cross-sectional studies. Lastly, it must be noted that the CRP levels in the study populations differ. In the present study, the mean hs-CRP concentrations were <2 mg/L, whereas for example in the studies of Qi *et al.* and Lutsey *et al.*, the mean CRP was higher, 5.75 mg/L and 3.26 mg/L, respectively.

Epidemiological studies have presented evidence of the inverse relationship between dietary fibre and inflammatory markers, mainly CRP (Ajani *ym.* 2004, Ma *ym.* 2006). While majority of existing research concentrates on total dietary fibre intake and its association with inflammation, few studies have discussed the effect of different sources of dietary fibre on inflammatory markers. Our results regarding the association of fibre intake from grains and hs-CRP are consistent with some, but not all previous studies. For example, in the study of Qi *et al.* (2006) higher intake of cereal fibre was inversely associated with concentrations of CRP and TNF-R2. In another study, a statistically significant inverse association was found between cereal fibre and a cluster of pro-inflammatory cytokines, including IL-6 and TNF- α (Chuang *ym.* 2011). Contradictory, in a study of Gibson *et al.* (2019) the intake of whole grain fibre and cereal non-whole grain fibre was associated with lower serum CRP concentrations in a crude model, but not in the adjusted model. In our study the addition of fibre from grains to the models attenuated especially the relationship between whole grain intake and hs-CRP. This suggests that the high fibre content in grain products may at least partly explain the inverse association of whole grain intake with low-grade inflammation.

There are various mechanisms that could explain the beneficial effect of dietary fibre intake on low-grade inflammation. One possible mechanism is the decrease of lipid oxidation, which in turn may help lower inflammation (Ajani *ym.* 2004). Other possible mechanisms include the anti-inflammatory effect of fiber intake's ability to prevent weight gain, and the beneficial impact on glycemic control (Galisteo *ym.* 2008). Anti-inflammatory mechanisms unrelated to body weight include the alteration of intestinal microbiome due to fibre intake, resulting in changes in the immune system and bacterial metabolites in the intestine, thus modulating the inflammatory response locally as well as systemically

(Kuo 2013). The protective effect of whole grains has been attributed to several different biologically active components besides fibre, such as phytochemicals, vitamins, minerals and unsaturated fatty acids, as well as phytoestrogens and antioxidative properties (Okarter ja Liu 2010, Giacco ym. 2013). It has been proposed that dietary fibre acts as a transporter of bioactive components through the gastrointestinal tract, thus making dietary fibre a link between the bioactive components and health (Saura-Calixto 2011).

There is an inverse relationship between whole grains and BMI and waist circumference according to observational studies (Williams ym. 2008). Adipose tissue releases many inflammatory proteins and cytokines, and the concentrations of these are known to be higher among obese individuals than non-obese (Calder ym. 2011, Derosa ym. 2013). CRP levels are also known to correlate positively with BMI and waist circumference (Kim ym. 2006). Thus, there is a possibility that BMI could mediate the association between whole- and refined grains and low-grade inflammation. In one observational study the association between whole grains and inflammatory markers attenuated to non-significant after adjusting for BMI (Lutsey ym. 2007), suggesting that body weight might explain some of the association, while in other studies BMI did not alter the results (Jensen ym. 2006, Gaskins ym. 2010, Montonen ym. 2013). However, in our analyses BMI did not seem to modify the associations.

Strengths of this study include the population-based recruitment, inclusion of both men and women and a large number of potential confounders. This enabled us to, for example, exclude participants that had a disease with an inflammatory component. Dietary intakes were assessed with food recording, which is considered a gold standard in assessing dietary intakes in population studies. As grain products are commonly consumed daily or almost daily, four days of recording can be assumed to be enough to accurately assess grain intake. This study also has limitations. Due to the cross-sectional and observational design, it is impossible to determine the causality of the investigated factors. Hs-CRP was the only inflammatory marker measured in this study, and at the moment there is no consensus regarding the best biomarker to represent low-grade inflammation (Calder ym. 2013). The study population largely consists of elderly Caucasians located in a geographically exclusive area, limiting the generalizability of the results. Since whole grains are a significant part of healthy lifestyle and diet (van Dam ym. 2002), it is possible that this study only partly accounted for potential confounding factors, resulting in overestimating the impact of whole grains on low-grade inflammation. This applies to refined grains as well, as these have been associated with healthier dietary patterns (van Dam ym. 2002, Schulze ym. 2005). However, in our study neither whole grain intake nor refined grain intake

was systematically associated with better or worse lifestyle or dietary factors that could explain our findings.

In conclusion, higher intake of whole grains was associated with a lower serum hs-CRP concentrations and higher refined grain intake with higher concentrations in an elderly population from eastern Finland. These findings reinforce the current public health and nutrition recommendations that whole grain products should be preferred (U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture 2015). Further investigation is needed to determine potential pathways between grain products and low-grade inflammation. Finally, well-designed intervention studies on the effect of grains and their components on low-grade inflammation are warranted.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Author Contribution Statement

The authors' responsibilities were as follows—RET: analyzed the data and drafted the manuscript; JKV: analyzed the data and had primary responsibility for final content; SH, JKV: acquired data, designed and conducted research; SH, TPT and JKV: critically revised the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The current study did not receive any special funding.

References

Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Dietary fiber and C-reactive protein: findings from national health and nutrition examination survey data. *J Nutr* 2004;134:1181-1185.

Ampatzoglou A, Williams CL, Atwal KK, Maidens CM, Ross AB, Thielecke F, ym. Effects of increased wholegrain consumption on immune and inflammatory markers in healthy low habitual wholegrain consumers. *Eur J Nutr* 2016;55:183-195.

Andersson A, Tengblad S, Karlström B, Kamal-Eldin A, Landberg R, Basu S, Aman P, Vessby B. Whole-grain foods do not affect insulin sensitivity or markers of lipid peroxidation and inflammation in healthy, moderately overweight subjects. *J Nutr* 2007;137:1401-1407.

Aune D, Norat T, Romundstad P, Vatten LJ. Whole grain and refined grain consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 2013;28:845-858.

Brownlee IA, Moore C, Chatfield M, Richardson DP, Ashby P, Kuznesof SA, Jebb SA, Seal CJ. Markers of cardiovascular risk are not changed by increased whole-grain intake: the WHOLEheart study, a randomised, controlled dietary intervention. *Br J Nutr* 2010;104:125-134.

Calder P, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, ym. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr* 2013;109:1-34.

Calder P, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, ym. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr* 2011;106:5-78.

Chuang S, Vermeulen R, Sharabiani MTA, Sacerdote C, Fatemeh SH, Berrino F, Krogh V, Palli D, Panico S, Tumino R, Athersuch TJ, Vineis P. The intake of grain fibers modulates cytokine levels in blood. *Biomarkers* 2011;16:504-510.

Dafsari FS, Jessen F. Depression—an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry* 2020;10:.

Derosa G, Fogari E, D'Angelo A, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, Maffioli P. Adipocytokine levels in obese and non-obese subjects: an observational study. *Inflammation* 2013;36:914-920.

Galisteo M, Duarte J, Zarzuelo A. Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome. *J Nutr Biochem* 2008;19:71-84.

Gaskins AJ, Mumford SL, Rovner AJ, Zhang C, Chen L, Wactawski-Wende J, Perkins NJ, Schisterman EF. Whole grains are associated with serum concentrations of high sensitivity C-reactive protein among premenopausal women. *J Nutr* 2010;140:1669-1676.

Giacco R, Lappi J, Costabile G, Kolehmainen M, Schwab U, Landberg R, ym. Effects of rye and whole wheat versus refined cereal foods on metabolic risk factors: a randomised controlled two-centre intervention study. *Clin Nutr* 2013;32:941-949.

- Gibson R, Eriksen R, Chambers E, Gao H, Aresu M, Heard A, ym. Intakes and Food Sources of Dietary Fibre and Their Associations with Measures of Body Composition and Inflammation in UK Adults: Cross-Sectional Analysis of the Airwave Health Monitoring Study. *Nutrients* 2019;11:1839.
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140:883-899.
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71:171-186.
- Jacobs DR, Meyer KA, Kushi LH, Folsom AR. Is whole grain intake associated with reduced total and cause-specific death rates in older women? The Iowa Women's Health Study. *Am J Public Health* 1999;89:322-329.
- Jensen MK, Koh-Banerjee P, Franz M, Sampson L, Grønbaek M, Rimm EB. Whole grains, bran, and germ in relation to homocysteine and markers of glycemic control, lipids, and inflammation 1. *Am J Clin Nutr* 2006;83:275-283.
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-140.
- Katcher HI, Legro RS, Kunselman AR, Gillies PJ, Demers LM, Bagshaw DM, Kris-Etherton PM. The effects of a whole grain-enriched hypocaloric diet on cardiovascular disease risk factors in men and women with metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr* 2008;87:79-90.
- Kim C, Park H, Kawada T, Kim J, Lim D, Hubbard NE, ym. Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *Int J Obes* 2006;30:1347-1355.
- Kirwan JP, Malin SK, Scelsi AR, Kullman EL, Navaneethan SD, Pagadala MR, ym. A Whole-Grain Diet Reduces Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr* 2016;146:2244-2251.
- Kopf JC, Suhr MJ, Clarke J, Eyun S, Riethoven JM, Ramer-Tait AE, Rose DJ. Role of whole grains versus fruits and vegetables in reducing subclinical inflammation and promoting gastrointestinal health in individuals affected by overweight and obesity: a randomized controlled trial. *Nutr J* 2018;17:72.
- Kuo S. The interplay between fiber and the intestinal microbiome in the inflammatory response. *Adv Nutr* 2013;4:16-28.
- Lakka TA, Venäläinen JM, Rauramaa R, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT. Relation of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness to the risk of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;330:1549-1554.
- Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 2016;86:100-109.

Lutsey PL, Jacobs DR, Kori S, Mayer-Davis E, Shea S, Steffen LM, ym. Whole grain intake and its cross-sectional association with obesity, insulin resistance, inflammation, diabetes and subclinical CVD: The MESA Study. *Br J Nutr* 2007;98:397-405.

Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, Olendzki BC, Jackson E, Stanek EJ, Li W, Pagoto SL, Hafner AR, Ockene IS. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. *Am J Clin Nutr* 2006;83:760-766.

Masters RC, Liese AD, Haffner SM, Wagenknecht LE, Hanley AJ. Whole and refined grain intakes are related to inflammatory protein concentrations in human plasma. *J Nutr* 2010;140:587-594.

McGeoch SC, Johnstone AM, Lobley GE, Adamson J, Hickson K, Holtrop G, ym. A randomized crossover study to assess the effect of an oat-rich diet on glycaemic control, plasma lipids and post-prandial glycaemia, inflammation and oxidative stress in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2013;30:1314-1323.

Montonen J, Boeing H, Fritsche A, Schleicher E, Joost H, Schulze MB, ym. Consumption of red meat and whole-grain bread in relation to biomarkers of obesity, inflammation, glucose metabolism and oxidative stress. *Eur J Nutr* 2013;52:337-345.

Okarter N, Liu RH. Health benefits of whole grain phytochemicals. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50:193-208.

Qi L, van Dam RM, Liu S, Franz M, Mantzoros C, Hu FB. Whole-grain, bran, and cereal fiber intakes and markers of systemic inflammation in diabetic women. *Diabetes Care* 2006;29:207-211.

Roager HM, Vogt JK, Kristensen M, Hansen LBS, Ibrügger S, Mærkedahl RB, ym. Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial. *Gut* 2019;68:83-93.

Sahyoun NR, Jacques PF, Zhang XL, Juan W, McKeown NM. Whole-grain intake is inversely associated with the metabolic syndrome and mortality in older adults. *Am J Clin Nutr* 2006;83:124-131.

Salonen JT, Nyyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppänen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-811.

Saura-Calixto F. Dietary fiber as a carrier of dietary antioxidants: an essential physiological function. *J Agric Food Chem* 2011;59:43-49.

Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE, Willett WC, Meigs JB, Weikert C, Heidemann C, Colditz GA, Hu FB. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82:675-715.

Seal CJ, Brownlee IA. Whole-grain foods and chronic disease: evidence from epidemiological and intervention studies. *Proc Nutr Soc* 2015;74:313-319.

Tighe P, Duthie G, Vaughan N, Brittenden J, Simpson WG, Duthie S, ym. Effect of increased consumption of whole-grain foods on blood pressure and other cardiovascular risk markers in healthy middle-aged persons: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;92:733-740.

U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015 – 2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. 2015;.

van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann Intern Med* 2002;136:201-209.

van der Kamp J, Poutanen K, Seal CJ, Richardson D. The HEALTHGRAIN definition of 'whole grain'. *Food Nutr Res* 2014;58:22100.

Vitaglione P, Mennella I, Ferracane R, Rivellese AA, Giacco R, Ercolini D, ym. Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber. *Am J Clin Nutr* 2015;101:251-261.

Williams PG, Grafenauer SJ, O'Shea JE. Cereal grains, legumes, and weight management: a comprehensive review of the scientific evidence. *Nutr Rev* 2008;66:171-182.

Zong G, Gao A, Hu FB, Sun Q. Whole Grain Intake and Mortality From All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Circulation* 2016;133:2370-2380.

Table 1. Characteristics of 756 participants in the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor (KIHD) Study in 1999-2001, according to grain intake

	Whole grains				Refined grains			
	Intake quartile (intake range, g/d)				Intake quartile (intake range, g/d)			
	1 (<84)	2 (84-117)	3 (118-163)	4 (>163)	1 (<50)	2 (51-77)	3 (78-109)	4 (>109)
Number of subjects	189	189	189	189	189	189	189	189
Age, years	60.9 ± 6.3	61.6 ± 6.5	61.7 ± 6.1	60.8 ± 6.2	61.8 ± 6.4	61.6 ± 6.5	60.9 ± 6.2	60.9 ± 6.1
Male gender, %	33	33	58	83	44	47	50	66
Body mass index, kg/m ²	27.8 ± 4.8	26.5 ± 3.7	26.5 ± 3.5	26.3 ± 3.2	27.4 ± 4.1	26.6 ± 4.0	26.4 ± 4.0	26.8 ± 3.4
Waist circumference, cm	91.1±13	87.7±11.9	90±10.6	92.1±10.1	91.2±11.4	89±12.1	89.3±12.5	91.4±10.1
Leisure-time physical activity, kcal/d	170 ± 163	197 ± 276	198 ± 194	187 ± 176	180 ± 160	161 ± 170	181 ± 164	231 ± 297
Education, years	10.4 ± 3.5	9.8 ± 3.7	9.8 ± 3.4	9.6 ± 3.3	10.0 ± 3.8	10.1 ± 3.7	9.6 ± 3.1	10.0 ± 3.3
Current smoker, %	14	12	12	13	16	11	10	13
Hypertension, %	57	60	49	41	59	49	43	55
Regular use of anti-inflammatory medication, %	10	7	7	5	8	10	6	5
Serum LDL cholesterol, mmol/L	3.8 ± 1.0	3.7 ± 0.9	3.7 ± 0.9	3.6 ± 0.8	3.8 ± 0.9	3.6 ± 0.9	3.7 ± 0.9	3.7 ± 0.9
Serum HDL cholesterol, mmol/L	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3
Serum triglycerides, mmol/L	1.2 ± 0.7	1.2 ± 0.6	1.2 ± 0.6	1.1 ± 0.6	1.1 ± 0.5	1.1 ± 0.6	1.2 ± 0.6	1.2 ± 0.7
Alcohol intake, g/wk	63 ± 151	56 ± 93	49 ± 103	55 ± 82	61 ± 102	66 ± 153	54 ± 106	42 ± 56
<i>Dietary intakes</i>								
Energy, kcal/d	1572 ± 508	1694 ± 372	1921 ± 455	2408 ± 520	1609 ± 508	1835 ± 510	1926 ± 511	2225 ± 556
Protein, E%	17.2 ± 3.2	17.2 ± 2.7	17.0 ± 2.9	16.8 ± 2.8	17.8 ± 3.1	17.3 ± 2.9	16.6 ± 2.6	16.4 ± 2.8
Carbohydrates, E%	45.8 ± 7.3	46.6 ± 6.6	48.1 ± 6.8	47.8 ± 6.5	45.6 ± 8.0	46.3 ± 6.3	48.1 ± 6.4	48.1 ± 6.2
Fibre, g/d	17.8 ± 5.5	20.8 ± 4.8	22.1 ± 5.2	27.5 ± 8.4	23.3 ± 7.5	22.2 ± 7.1	21.9 ± 7.1	21.0 ± 6.4

Total fat, E%	34.3 ± 6.2	33.7 ± 5.6	33.0 ± 5.5	33.6 ± 5.9	33.9 ± 6.4	33.8 ± 5.8	33.1 ± 5.4	33.8 ± 5.6
Polyunsaturated fatty acids, E%	4.9 ± 1.4	4.9 ± 1.5	5.0 ± 1.5	4.8 ± 1.2	4.9 ± 1.5	4.9 ± 1.5	4.7 ± 1.3	5.0 ± 1.3
Monounsaturated fatty acids, E%	11.3 ± 2.7	10.9 ± 2.5	10.7 ± 2.3	10.6 ± 2.2	10.9 ± 2.6	10.9 ± 2.5	10.6 ± 2.3	11.0 ± 2.2
Saturated fatty acids, E%	14.5 ± 3.2	14.2 ± 3.1	13.8 ± 3.0	14.4 ± 3.7	14.4 ± 3.6	14.4 ± 3.2	14.2 ± 3.1	14.1 ± 3.3
Trans fatty acids, E%	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.4
Butter, g	8.8±9.2	9.8±10.8	11.5±12.7	19.7±21.8	10.9±14	11.5±15.1	13.7±14.7	13.7±16.4
Fish, g/d	38 ± 47	43 ± 50	45 ± 53	60 ± 78	47 ± 61	45 ± 59	43 ± 54	52 ± 61
Dairy, g/d	400 ± 239	463 ± 234	484 ± 267	569 ± 270	425 ± 248	454 ± 246	505 ± 262	531 ± 270
Vegetable oils, g/d	3.0 ± 4.0	3.0 ± 4.0	3.7 ± 5.0	3.2 ± 4.9	2.1 ± 3.0	3.3 ± 4.3	3.1 ± 4.2	4.4 ± 5.8
Vegetable margarines, g/d	13.8 ± 10.4	15.1 ± 13.0	16.8 ± 13.7	20.8 ± 19.6	11.7 ± 11.1	14.8 ± 13.0	16.4 ± 12.7	23.5 ± 18.7
Red meat, g/d	97 ± 83	92 ± 64	105 ± 71	134 ± 85	147 ± 81	146 ± 80	137 ± 70	152 ± 75
Fruits, berries and vegetables, g/d	298 ± 172	301 ± 146	293 ± 155	307 ± 171	290 ± 165	298 ± 155	301 ± 171	309 ± 152

Values are means ± SD or percentages.

Table 2. Concentrations of serum C-reactive protein (mg/L) in quartiles of grain intake

	Exposure quartile				<i>P</i> for trend	CRP change per 50 g higher grain intake
	1 (n=189)	2 (n=189)	3 (n=189)	4 (n=189)		
Whole grain, g/d	<84	84-117	118-163	>163		
Model 1	2.30 (2.03-2.56)*	1.84 (1.59-2.10)	1.77 (1.52-2.02)	1.53 (1.25-1.82)	0.001	-0.17 (-0.08- -0.27)
Model 2	2.12 (1.85-2.36)	1.85 (1.61-2.30)	1.83 (1.59-2.06)	1.66 (1.38-1.93)	0.059	-0.12 (-0.03- -0.21)
Model 3	2.12 (1.85-2.37)	1.85 (1.60-2.09)	1.82 (1.58-2.05)	1.67 (1.39-1.95)	0.060	-0.12 (-0.02- -0.21)
Model 4	2.03 (1.74-2.33)	1.82 (1.57-2.07)	1.82 (1.58-2.05)	1.77 (1.43-2.12)	0.450	-0.07 (0.11- -0.25)
Refined grain, g/d	<50	51-77	78-109	>109		
Model 1	1.89 (1.63-2.15)	1.61 (1.36-1.86)	1.93 (1.68-2.17)	2.02 (1.76-2.28)	0.226	0.14 (-0.01-0.29)
Model 2	1.76 (1.51-2.01)	1.60 (1.37-1.84)	1.99 (1.75-2.23)	2.09 (1.84-2.34)	0.017	0.24 (0.10-0.38)
Model 3	1.78 (1.53-2.03)	1.61 (1.38-1.85)	1.97 (1.73-2.21)	2.08 (1.82-2.33)	0.032	0.23 (0.08-0.38)
Model 4	1.82 (1.56-2.07)	1.62 (1.38-1.86)	1.96 (1.73-2.20)	2.04 (1.78-2.30)	0.085	0.20 (0.05-0.35)

*Values are means (95% confidence interval).

Model 1 adjusted for age, sex, examination year and energy intake.

Model 2 adjusted for variables in Model 1 plus body mass index, pack-years of smoking, leisure-time physical activity, years of education and intakes of alcohol.

Model 3 adjusted for variables in Model 2 plus fruits, vegetables and berries, fat quality, red meat, dairy, fish, butter, margarine, and eggs.

Model 4 adjusted for variables in Model 3 plus fibre from grains.

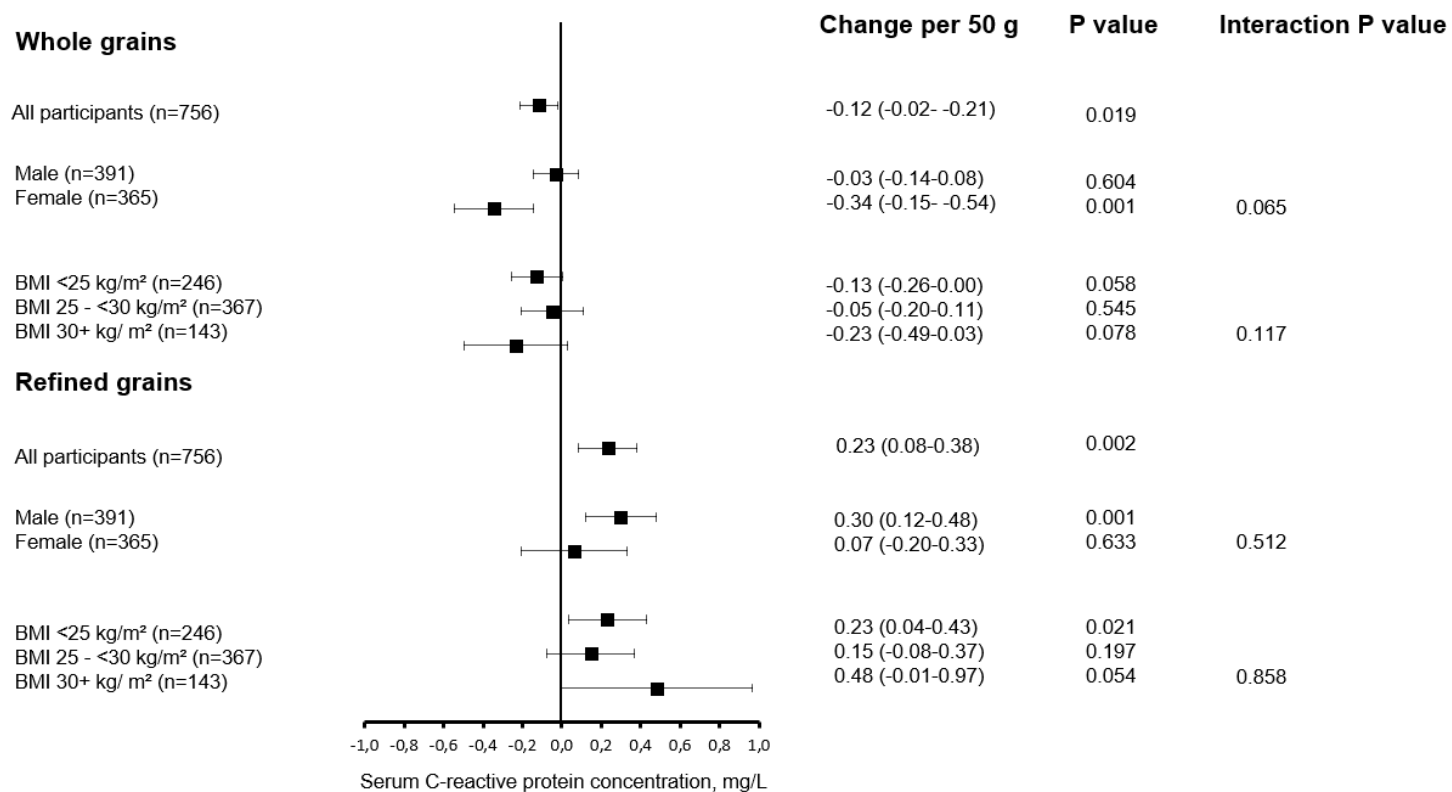


FIGURE 1 Association of whole grain and refined grain intakes with serum C-reactive protein concentration, according to sex and body mass index.