

Tartu Ülikool  
Sotsiaalteaduste valdkond  
Psühholoogia instituut

Darina-Eisal Kononova

NIKOTIINAMIIDI SEOSTE KAARDISTAMINE ISIKSUSEOMADUSTE JA  
TOITUMISHARJUMUSTEGA

Magistritöö

Juhendajad: Uku Vainik, PhD  
Karolina Anja, MA

Tartu 2025

## Kokkuvõte

Nikotiinamiidadeniindinukleotiid (NAD<sup>+</sup>) on kriitiline koensüüm, mis osaleb raku energia metabolismis ja vananemisprotsessides. See magistritöö uurib, kas NAD<sup>+</sup> prekursori nikotiinamiidi (NAM) veretasemed seostuvad isiksuseomaduste (n=329) ja toitumisharjumustega (n=786) täiskasvanute valimis. Samuti uurin, kas NAM-i polügeenne skoor (NAM-PGS) võib olla NAM-i tasemete usaldusväärne proksimarker (n=571), mida kasutada isiksusega seoste uurimiseks suuremas valimis (n=57862). Kasutasin lineaarseid regressioonimudeleid NAM-i ja NAM-PGS-i seoste hindamiseks isiksuseomadustega Suure Viisiku domeenide ja nüansside tasemel, pöörates eraldi tähelepanu vanuse vahendavale efektile. Tulemused näitasid, et NAM-i tasemed olid seotud mitme toitumisharjumuse ja spetsiifiliste isiksuseomadustega, eriti nooremate täiskasvanute seas. NAM-PGS ei ennustanud oluliselt NAM-i taset ja selle seosed isiksuseomadustega olid ebajärjekindlad. Need leiud viitavad sellele, et kuigi NAM oli vähem seotud üldiste isiksuseomadustega, võib see seostuda teatud käitumis- ja toitumisaspektidega, mis on võimalikult impulsiivsusega seotud. Tulemused toovad esile metaboolsete ja psühholoogiliste andmete integreerimise tähtsuse vananemisega seotud tunnuste paremaks mõistmiseks ning rõhutavad vajadust kasutada tulevastes uuringutes terviklikumaid metaboolse profiili analüüsi lähenemisviise.

*Märksõnad:* nikotiinamiid, NAM, nikotiinamiidadeniindinukleotiid, NAD<sup>+</sup>, vananemine, isiksuseomaduse, isiksuseomadused, Suur Viisik, impulsiivsus, polügeenne skoor, PGS, toitumisharjumused, tervisekäitumine, metaboliidid

## Mapping the associations of nicotinamide with personality traits and dietary habits

### Abstract

Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) is a critical coenzyme involved in cellular energy metabolism and aging processes. This thesis investigates whether circulating levels of nicotinamide (NAM), a precursor of NAD<sup>+</sup>, are associated with personality traits (n=329) and dietary patterns (n=786) in an adult sample. It also examines whether the NAM polygenic score (NAM-PGS) can serve as a reliable proxy for NAM levels (n=571) and be used to explore associations with personality in a larger sample (n=57862). Linear regression models were used to assess associations between NAM and NAM-PGS with personality traits at the Big Five domain and nuance levels, with particular attention to age-related moderation effects. Results showed that NAM levels were significantly associated with several dietary habits and modestly related to specific personality nuances, particularly among younger adults. NAM-PGS did not significantly predict NAM levels, and its associations with personality traits were inconsistent. These findings suggest that while NAM was less associated with general personality traits, it may reflect certain behavioral and nutritional aspects potentially related to impulsivity. The results underscore the importance of integrating metabolic and psychological data to better understand aging-related traits and highlight the potential value of more comprehensive metabolic profiling approaches in future research.

*Keywords:* nicotinamide, NAM, nicotinamide adenine dinucleotide, NAD<sup>+</sup>, aging, personality traits, personality nuances, Big Five, impulsivity, polygenic score, PGS, dietary patterns, health behaviors, metabolites

## SISSEJUHATUS

Vananemisega kaasnev patoloogiline kognitiivne langus kujutab endast suurt väljakutset nii rahvatervise kui ka üksikisiku heaolu seisukohalt (Nichols jt., 2022). Kuna rahvastik vananeb kogu maailmas, on järjest suurem vajadus ennetavate strateegiate järele, mis aitaksid võimalikult kaua vaimset teravust säilitada. Tõhus ennetus peaks ideaalis algama enne, kui ilmnevad kliinilised kognitiivse languse sümptomid, keskendudes nendele bioloogilistele protsessidele, mis panustavad kognitiivsesse vananemisse (Vainik, 2025).

Üheks paljutootavaks bioloogiliseks sihtmärgiks on nikotiinamiidadeniindinukleotiid (NAD<sup>+</sup>, *nicotinamide adenine dinucleotide*). NAD<sup>+</sup> on molekul, mis osaleb raku energiavahetuses, DNA parandamises ja stressitaluvuse tagamises (Covarrubias jt., 2021; Katsyuba jt., 2020). On välja pakutud, et NAD<sup>+</sup> taseme säilitamine või tõstmine võib osutada laia spektriga lähenemiseks, mis mõjutaks mitmeid kognitiivse vananemisega seotud radasid (Brakedal jt., 2022; Berven jt., 2023; Pirinen jt., 2020; Veenhuis jt., 2021). Kuna uurimissuund on võrdlemisi uus, on siiani vähe teada NAD<sup>+</sup> ainevahetuse loomulikust varieeruvusest üldpopulatsioonis (Peluso jt., 2021) ja veelgi vähem selle seostest laiemate kognitiivsete protsessidega.

Töö on osa Eesti ja Euroopa Teadusagentuuri poolt rahastatud projektist NADage (MOB3PRT19) – NAD ainevahetuse kiirendamine, et ennetada patoloogilist aju vananemist. Siinses töös keskendutakse nikotiinamiidile (NAM) kui NAD<sup>+</sup> ainevahetuse üks võtmekomponente, kuna NAM toimib ühtaegu nii peamise prekursorina (lähteainena) kui ka NAD<sup>+</sup> lagunemise metaboliidina (ainevahetusproduktina). Töö eesmärk on kaardistada NAM taseme varieeruvuse geneetilisi ja toitumuslikke mõjutajaid ning analüüsida, kuidas NAM ja sellega seotud geneetiline eelsoodumus (NAM-PGS, polügeenne skoor) seostuvad üldpopulatsioonis isiksuseomadustega. Eesmärk on vaadata, kas NAM ja NAM-PGS seostuvad individuaalsete erinevustega isiksusedomeenide ja -nüansside tasandil sõltuvalt ka vanusest. Töö tulemused aitavad paremini mõista NAM-i võimalikku rolli psühholoogiliste fenotüüpide kujunemisel inimese elukaare vältel.

### *NAD<sup>+</sup> funktsioon ja süntees*

NAD<sup>+</sup> on oluline kofaktor kõigis rakutüüpides, kuna osaleb elektroonide ülekandjana glükolüüsist ja trikarboksüülhappetsüklist mitokondriaalsesse hingamisahelasse, võimaldades osküdatiivset fosforüülimist ja ATP sünteesi (Damgaard & Treebak, 2023). NAD, mis vaheldub oksüdeeritud (NAD<sup>+</sup>) ja redutseeritud (NADH) oleku vahel, toimib koensüümina

peaaegu kõikides redoksreaktsioonides ning seeläbi on keskne energia tootmises ja ainevahetusregulatsioonis (Johnson & Imai, 2018; Peluso jt., 2021). NAD<sup>+</sup> ja NADH täidavad elektroonide kandja rolli nii tsütoplasmas kui ka mitokondrites (Peluso jt., 2021; Bhasin jt., 2023).

Lisaks on NAD<sup>+</sup> ja selle fosforüülitud vorm NADP<sup>+</sup> (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) vajalikud paljudes anaboolsetes protsessides, sealhulgas lipiidide, nukleiinhapete ja steroidhormoonide sünteesis, DNA parandamises ja rakkude kaitses oksüdatiivse stressi eest (Bhasin jt., 2023). Mitmed ensüümid, näiteks sirtuiinid, ADP-riboosültransferaasid, CD38 ja SARM1, tarbivad NAD<sup>+</sup>-i ning lagundavad selle ADP-riboosiks ja nikotiinamiidiks (Peluso jt., 2021).

NAD<sup>+</sup> sünteesitakse inimestel peamiselt viiest prekursorist: trüptofaan, nikotiinamiid (NAM), nikotiinhape (NA), nikotiinamiidribosiid (NR) ja nikotiinamiidmononukleotiid (NMN) (Johnson & Imai, 2018). Need ühendid sisenevad NAD<sup>+</sup> sünteesi kolme põhitee kaudu: *de novo* kinureniinraja (*kynurenine pathway*), Preiss–Handleri raja ning taaskasutusrada (*salvage pathway*) kaudu.

Preiss–Handleri rajas moodustatakse NAD<sup>+</sup> nikotiinhapest läbi vaheühendite (Covarrubias jt., 2021; Damgaard ja Treebak, 2023; Katsyuba jt., 2020). Kinureniinrada kasutab trüptofaani NAD<sup>+</sup> tootmiseks (Bhasin jt., 2023; Covarrubias jt., 2021; Johnson & Imai, 2018; Katsyuba jt., 2020). Selle raja lõpp-produktiks on kinoliinhape (QA, *quinolinic acid/quinolinate*), mis koondub edaspidi Preissi-Handleri rajaga (Covarrubias jt., 2021; Katsyuba jt., 2020). Taaskasutusrada on imetajatel peamine NAD<sup>+</sup> biosünteesi mehhanism, mille kaudu moodustatakse NAD<sup>+</sup> nii NAM-ist kui ka teistest B3-vitamiini vormidest, sealhulgas NR-ist ja NMN-ist (Johnson & Imai, 2018; Bhasin jt., 2023). See rada on oluline NAD<sup>+</sup> taseme säilitamiseks ja tõstmiseks, sest selle kaudu muudetakse NAM-i, kui NAD<sup>+</sup> metabolismi kõrvalprodukti, taas NAD<sup>+</sup>-iks (Covarrubias jt., 2021; Katsyuba jt., 2020). Kuna NAM on ühtaegu nii taaskasutusraja lähteaine kui ka NAD<sup>+</sup> lagunemisel tekkiv metaboliit.

#### *Vananemisega seotud NAD<sup>+</sup> langus: tõendid ja eksperimentaalsed sekkumised*

Viimastel aastatel on kogunenud järjest rohkem tõendeid, et madal NAD<sup>+</sup> tase on seotud mitmete vananemisega kaasnevate haigusseisunditega, sealhulgas ainevahetus- ja neurodegeneratiivsete häirete (Covarrubias jt., 2021), aga ka kardiometaboolsete, maksa- ning neeruhaigustega (Katsyuba jt., 2020). NAD<sup>+</sup> tase näib vananemise käigus langevat nii närilistel kui ka inimestel (Covarrubias jt., 2021). On leitud, et NAD<sup>+</sup> taseme langus võib

mõjutada ka ajufunktsioone – näiteks vähendada närvirakkude kasvufaktori BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) tootmist, mis on kriitiline õppimise ja mälu jaoks (Rennie jt., 2014; Wang jt., 2022). Tasakaalu häirumine võib tuleneda biosünteesi vähenemisest, NAD<sup>+</sup> tarbivate ensüümide aktiivsuse tõusust või nende koosinemisest (Alegre ja Pastore, 2023; Peluso jt., 2021).

Arvatakse, et mitokondriaalsed protsessid võivad olla kaasatud depressiivse sümptomaatika tekkesse, viidates prekliinilistele depressiooni loomamudelitele, kus ATP tootmise tase oli leitud langevat (Allen jt., 2018). Samuti leitakse depressiooni puhul oksüdatiivse stressi markereid (Ait Tayeb jt., 2023). Selles kontekstis on mõningaid viiteid sellele, et NAD<sup>+</sup> võib panustada depressiooni potentsiaalselt tänu selle mõju ATP tootmisele (Liu jt., 2020; Xie jt., 2020) ja sirtuiinide aktiivsusele (Wang jt., 2022; Xie jt., 2020).

Eksperimentaaluuringud loomadel on näidanud, et NAD<sup>+</sup> taseme tõstmine selle prekursorite, sh NAM, NR ja NMN, kaudu võib vähendada vananemisega seotud kahjustusi. Siiani on suurem osa eksperimentaalsetest sekkumistest keskendunud NR-ile ja NMN-ile. NR ja NMN manustamine on seotud paranenud kognitiivsete funktsioonide, väiksema neuroveresoonkonna düsfunktsiooni ja närvirakkude parema uuenemisega (Bhasin jt., 2023; Johnson & Imai, 2018). Lisaks on NAD<sup>+</sup> taseme tõstmisel täheldatud loomkatsetes neuroprotektiivseid efekte ka neurodegeneratiivsete haiguste, nagu Alzheimeri ja Parkinsoni tõi ning Amüotroofse lateraalskleroosi, korral (Bhasin jt., 2023; Johnson & Imai, 2018).

Tänaseks päevaks kättesaadavad inimuuringute tulemused on näidanud, et loomamudelite tulemused ei ole nii otseselt ülekantavad inimestele, nagu on varasemalt loodetud (Katsyuba jt., 2020). Inimuuringutes on seni leitud, et nt NR tõstab küll NAD<sup>+</sup> taset veres ja ajus ning muudab aju ainevahetust Parkinsoni tõve patsientidel, kuid pole toonud kaasa selget paranemist motoorsetes sümptomites (Brakedal jt., 2022). Kuigi on uuringuid, mis näitavad, et NR-i manustamine tõstab inimestel NAD<sup>+</sup> taset annusest ja kestusest sõltuvalt ja ei põhjusta tõsiseid kõrvaltoimeid, ei ole NR seni üheski haigusseisundis toonud kaasa silmapaistvat kliinilist paranemist (Damgaard ja Treebak, 2023; Katsyuba jt., 2020). Märgivad Damgaard ja Treebak (2023), et seni reprodutseeritav positiivne leid NR-i puhul on põletikumarkerite vähenemine veres või immuunrakkudes. Samas kinnitavad need uuringud, et NAD<sup>+</sup> tasemeid on võimalik toidulisandite abil mõjutada ning aju metaboolne aktiivsus võib selle kaudu muutuda, mis julgustab suuremamahuliste ja pikaajalisemate uuringute läbiviimisele (Bhasin jt., 2023; Damgaard ja Treebak, 2023).

Oluline on ka see, et NAD<sup>+</sup> langus ei toimu vananedes kõigis kudedes ühtlaselt, viidates sellele, et taset mõjutavad lisaks vanusele ka teised bioloogilised või

keskkonnategurid (Peluso jt., 2021). Kuigi NAD<sup>+</sup> tasemed üldiselt vananedes langevad, langus tuleb tugevamalt esile kui võrrelda noori täiskasvanuid eakate rühma, samal ajal kui võrrelda keskealiste rühma eakatega, tulemused on väiksemad ja ebaühtlasemad (Peluso jt., 2021).

### *Isiksuse ja NAD<sup>+</sup> ainevahetuse võimalikud kokkupuutekohad*

Arvestades NAD<sup>+</sup> ainevahetuse tähtsust rakutalitluses ja näivat seotust selle tasemete häirumist patoloogiliste seisundite korral, mis hõlmavad ka kognitiivsete funktsioonide halvenemist, tekib küsimus, kas sellel molekulil võib olla roll ka laiemates vaimsetes või psühholoogilistes protsessides. Eriti aktuaalne on see kontekstis, kus otsitakse võimalusi ennetada kognitiivseid häirumisi enne kliinilise avaldumise teket. Selleks on oluline uurida, kas NAD<sup>+</sup> ainevahetusega seotud mehhanismid, sealhulgas nikotiinamiidi tasemed ja nendega seotud geneetiline eelsoodumus, on seotud individuaalsete erinevustega psühholoogilistes tunnustes ka üldpopulatsioonis. Üheks huvipakkuvaks valdkonnaks on siinkohal isiksus – psühholoogiline konstrukt, mis kirjeldab suhteliselt stabiilseid mõtlemise, tundmiste ja käitumise mustreid (Baumert jt., 2017).

Isiksust käsitletakse sageli omaduste kogumina, kus kõige levinum mudel on Suur Viisik, mis eristab neurootilisuse, meelekindluse, avatuse, ekstravertsuse ja sotsiaalsuse domeene (McCrae ja John, 1992). Isiksuseomadused on tähtis faktor elukaare jooksul, mis on seostatud mitmete oluliste eluvaldkondadega, isegi kui arvestada teisi taustamuutujad (Beck ja Jackson, 2022). Nendeks valdkondadeks on näiteks tervise, toitumisharjumused, psühhopaatoloogia ja haridustase (McCrae ja Sutin, 2018; Mõttus jt., 2017; Mõttus jt., 2012).

Isiksust peetakse üldiselt kogu elukaare vältel võrdlemisi stabiilseks, kuid uuemad uuringud on näidanud, et vanuses 30 kuni 70 aastat kipub neurootilisuse tase inimestel langema, samas kui meelekindluse ja sotsiaalsuse tasemed tõusevad (McCrae ja Sutin, 2018). Täiendavalt leidsid Mõttus jt. (2025), et isiksuseomadused, kui vaadata detailsemalt kui lihtsalt domeenide tasandil, võimaldavad suhteliselt hästi hinnata inimese kronoloogilist vanust, eriti kui kasutada ka teiste raporteeritud isiksusehinnanguid. Millest nad järeldavad, et pikaajaline isiksuse arenemine on küllaltki normatiivne, aga ka et isiksuse arenemine võib toimuda mitut teed pidi ning kronoloogiline vanus ei seleta seda protsessi täielikult.

Geneetika mängib rolli isiksuseomaduste kujunemisel, kuid samuti iga bioloogilisel protsessil, mis mõjutab aju, on potentsiaali panustada isiksuse muutmisesse elukaare jooksul (McCrae ja Sutin, 2018). Uuringutes on leitud, et dementsusega inimestel suureneb neurootilisus ja väheneb meelekindlus, võrreldes nende haiguseelse isiksusega (Aschwanden

jt., 2021; Terracciano jt., 2017; Santangelo jt., 2018; Robins Wahlin ja Byrne, 2011). Kognitiivsete võimete langust on seostatud meelekindluse ja sotsiaalsuse langusega (Möttus, Marioni, ja Deary, 2017). Depressiooni ja ärevuse puhul on täheldatud kõrgema neurootilisuse ja madalama meelekindluse taset (Kotov jt., 2010). McCrae ja Sutin (2018) arutavad, et muutustega ajus võivad kaasneda isiksusemuutused, mis on tõenäoliselt nende bioloogiliste protsesside tagajärg, kuid täpsed mehhanismid, kuidas ajumuutused isiksust mõjutavad, ei ole veel teada.

Luchetti jt. (2014) on leidnud, et kõrgem avatus ja kõrgem meelekindlus on seotud madalama CRP (C-reaktiivne valk) põletikumarkeriga, kusjuures seos meelekindlusega püsis, kontrollides teisi muutujaid, nagu suitsetamine ja kehamassiindeks; teiste isiksusedomeenide lõikes seost ei ilmnenud. Madalamat meelekindlust (Sutin jt., 2010), aga ka neurootilisust (Graham jt., 2018; Sutin jt., 2010), on seostatud IL-6 (interleukiin 6) põletikumarkeriga. Mõned uuringud on raporteerinud seost patogeense mitokondriaalse DNA (mtDNA) variantide ja neurootilisuse vahel (Oppong jt., 2022; Xia jt., 2023). Qing Yan (2024) arutab, et sellised leiud rõhutavad potentsiaali kasutada metaboolset lähenemist uurimaks mehhanisme, mis seisavad psühhofüsioloogilise tervise ja haiguste taga. Kuigi selle valdkonna tulemusi on raske tõlgendada bioloogiliste protsesside kompleksuse tõttu.

Kuna nii isiksuse kujunemisel kui ka muutumisel omab mõju suur hulk bioloogilisi protsesse, võib oletada, et bioloogiline eelsoodumus teatud isiksuseomaduste suhtes ei pruugi realiseeruda ühtlaselt kogu elu jooksul. Selle avaldumine võib sõltuda organismi ainevahetuslikust seisundist, eriti hilisemas eas, kui NAD<sup>+</sup> tasakaal võib muutuda. Samas võib ka geneetiline potentsiaal NAM taseme suhtes elukaare jooksul avalduda erinevalt, näiteks vananedes tugevamalt või kvalitatiivselt teistsugusel viisil kui nooremas eas, kuna tulemused NAD<sup>+</sup> taseme muutusete kohta ei ole eri uuringute kohaselt alati ühtlased (Peluso jt., 2021).

Samuti märgivad Möttus ja Rozgonjuk (2019), et kuigi Suure Viisiku domeenid annavad üldise ülevaate isiksuseomaduste muutustest, jääb selline lähenemine piiravaks, sest märkimisväärne osa käitumise, mõtlemise, tundmuse ja motivatsiooni muutuste infost jääb varju. Nad leidsid, et 300 üksikvähitel põhinevad hinnangud võimaldasid ennustada vanust märksa täpsemalt kui domeenide ja alaskaalade põhjal tehtud hinnangud, kus nüansid sisaldasid üle 40% rohkem vanusespetsiifilist variatsiooni kui alaskaalad. Seega tasub NAM-i seoste kaardistamisel kindlasti kasutada üksikvähidatel põhinevaid isiksusenüansse.

## *Toitumise roll NAD<sup>+</sup> sünteesis ja toitumise seos vaimsete protsessidega*

Metaboliidid kajastavad reaalses funktsionaalses aktiivsuses rakkudes ja kudedes, edastades nii geneetilisi mõjusid kui ka keskkonnategureid (Adamski, 2012). NAD<sup>+</sup> sünteesitakse peamiselt niatsiinist, mida saadakse toidust (National Institutes of Health, 2022). Kuna niatsiini toiduline kättesaadavus mõjutab otseselt NAD<sup>+</sup> taset organismis, võib toitumisharjumusi pidada oluliseks keskkondlikuks teguriks, mis kujundab vastavate metaboliitide kontsentratsiooni. Sellega arvestamine võimaldab paremini uurida, kuidas toitumine panustab NAD<sup>+</sup> metabolismile ning võrrelda seda geneetilise eelsoodumusega.

Enamik toiduga saadavast niatsiinist esineb nikotiinhappe (NA) ja NAM kujul ning trüptofaani peetakse samuti niatsiini allikaks, kuna sellest on võimalik organismis sünteesida NAD<sup>+</sup> (National Institutes of Health, 2022). Niatsiini leidub paljudes toiduainetes, sealhulgas linnulihas, veiselihas, kalas, pähklites, köögiviljades ja teraviljatoodetes (National Institutes of Health, 2022), seemnetes, kamajahus, munades, täisterariisis, piimatoodetes (Tervise Arengu Instituut, n.d.). Väiksemas koguses niatsiini leidub ka kohvis (Kremer jt., 2018).

Peale selle, et peamised NAD<sup>+</sup> lähteühendid saadakse toiduga, viitavad mõned uuringud ka sellele, et toitumisstiil võib mõjutada NAD<sup>+</sup> ainevahetust. Näiteks märgivad Poljsak, Kovač ja Milisav (2020), et kõrge rasva- või suhkrusisaldusega dieet põhjustab rakkudes energiakoormust, mis viib NAD<sup>+</sup>/NADH suhte languseni ning seeläbi vähendab NAD<sup>+</sup> taset. Samuti on leitud, et suurte koguste kaloririkaste toitute tarbimine võib langetada NAD<sup>+</sup> taset. Veel toovad on esile, et rasvumisega kaasneb sageli madalam NAD<sup>+</sup> tase, samas kui kalorite piiramine võib NAD<sup>+</sup> taset tõsta.

Üha enam uuringuid viitab sellele, et teatud toitumisstiilid, nagu Vahemere dieet, hüpertensiooni ennetamisele suunatud dieet (DASH) ning nende kombinatsioonil põhinev MIND-dieet (*Mediterranean-DASH diet Intervention for Neurodegenerative Delay*), on seotud aeglasema kognitiivse languse ja riski vähendamisega Alzheimeri tõve (Aderinto jt., 2023; Cherian jt., 2019; Gardener ja Rainey-Smith, 2021; Nishi jt., 2021). Dieetide kaitsev mõju vanusega seotud kognitiivsete muutuste vastu võib avalduda nii veresoone- ja kardiovaskulaarsete riskide vähendamise kui ka ainevahetuslike, oksüdatiivsete ja põletikuliste protsesside mõjutamise kaudu (Aderinto jt., 2023; Solfrizzi jt., 2017). Isiksuseomaduste puhul on leitud, et tervislikum toitumine on seotud madalama neurootilisuse ning kõrgema ekstravertsuse, avatuse ja meelekindlusega (Möttus jt., 2012).

## *Geneetilised analüüsid ja polügeensed skoorid: geneetilise seose kaardistamine*

Töö käsitleb võimalust, et NAD<sup>+</sup> metabolism võib jagada ühiseid bioloogilisi protsesse isiksuseomadustega. Kuigi NAD<sup>+</sup> roll raku energia- ja stressitaluvuse mehhanismides on hästi dokumenteeritud (Covarrubias jt., 2021; Lapatto jt., 2023; Lautrup jt., 2019; Pirinen jt., 2020), on selle võimalik seos psühholoogiliste ja käitumuslike tunnustega seni jäänud vähese tähelepanu alla. Samal ajal on isiksuse bioloogiline alus mitmetahuline ning nende seoste tõlgendamine on keeruline, kuna meie teadmised aju kohta on veel küllaltki piiratud (McCrae ja Sutin, 2018).

Võttes kokku eelnevalt käsitletud teoreetilist tausta, võib järeldada, et NAD<sup>+</sup> on tähtis molekul rakutalitluse seisukohalt ning selle taseme tõstmisele suunatud sekkumistel on potentsiaali kujuneda strateegiaks, mis toetab tervet vananemist. Arvestades, et nii NAD<sup>+</sup> ainevahetuse kui ka isiksuseomaduste puhul on leitud seost kognitiivsete protsesside ja vananemisega, aga ka metaboolsete markeritega, võib oletada, et need nähtused võiksid vähemalt osaliselt jagada või vahendavad kattuvaid bioloogilisi mehhanisme.

Üheks võimaluseks uurida potentsiaalset ühist bioloogilist alust NAD<sup>+</sup> metabolismi ja isiksuse vahel on geneetiliste andmete kaasamine analüüsi. Ülegenoomne assotsiatsiooniuring (GWAS) on üks levinumaid meetodeid oomikas ja on võimaldanud tuvastada tuhandeid geneetilisi lookuseid, mis on seotud keerukate haiguste ja tunnustega (Adamski, 2012). GWAS analüüsib korrelatsioone tavapäraste geneetiliste variantide, enamasti üksiknukleotiidsed polümorfismid ehk SNP-id (*single nucleotide polymorphisms*), ja uuritava fenotüübi vahel (Harden ja Koellinger, 2020). GWAS-is kontrollitakse tavaliselt geneetiliste andmete tehnilisi parameetreid, nagu sugu, vanus ja populatsioonistruktuuri peakomponendid (PC-d), mis peaksid toimima esivanemate ajalooliste rändemustrite tuvastajatena (Price jt., 2006). Samas ei näita GWAS otseselt haiguse või tunnuse mehhanisme ega võimalda kindlaks teha põhjuslikke seoseid SNP-de ja bioloogiliste protsesside vahel. Adamski (2012) rõhutab, et geneetiliste ja metaboolsete andmete integreerimine võib aidata tuvastada biokeemilisi radu ja mehhanisme, mis jäävad varjatuks, kui käsitleda geenide ja fenotüüpide seoseid eraldi. Selline lähenemine aitab ületada lõhe genotüübi ja fenotüübi vahel ning tuua esile seosed, mille kaudu geneetiline variatsioon avaldub molekulaarsel ja funktsionaalsel tasandil. Metaboolsete ühendite geneetiline analüüs võimaldab seega hinnata, millised metaboliidid jagavad geneetilist alust teatud haiguste ja muude fenotüüpidega või kuivõrd neid mõjutavad samad geneetilised mehhanismid.

Siinses töös keskendun polügeensete skooride (PGS) arvutamisele. PGS on arvuline mõõdik, mis peegeldab indiviidi geneetilist eelsoodumust või riski mõne GWAS-i abil

uuritud fenotüübi suhtes. See võimaldab rakendada GWAS-i tulemusi edasi, koondades sadade või tuhandete geenivariantide väikeseid efekte üheks komposiitnäitajaks (Harden ja Koellinger, 2020). Polügeenset skoori saab kasutada edasistes analüüsidest kas iseseisva muutuja rollis või koos teiste tunnustega, et hinnata interaktsioone geneetilise ja keskkondliku mõju vahel (Choi, Mak ja O'Reilly, 2020).

Metaboliitide põhjal arvutatud PGS-id pakuvad esmalt võimaluse kontrollida, kas geneetiline eelsoodumus metaboliidi taseme suhtes ennustab tegelikku kontsentratsiooni erinevates andmestikes, võimaldades seeläbi skoori valideerida. Lisaks saab neid kasutada instrumentaalsete muutujatena, et uurida võimalikke seoseid teiste fenotüüpidega. Selle töö kontekstis võimaldab see hinnata, kas geneetiline eelsoodumus NAM taseme suhtes, kui NAD<sup>+</sup> biomarkeri, on seotud isiksuseomadustega ning kas need seosed varieeruvad sõltuvalt vanusest.

Kui PGS suudab edukalt ennustada metaboliidi taset, pakub see olulist praktilist eelist. Metaboolset profiili on küll uuritud mitmes biobangas, kuid valimid on sageli piiratud võrreldes olemasolevate geeniandmestike mahuga. Näiteks Eesti Geenivaramus (EGV) on geneetiline info kättesaadav ligikaudu 210 000 inimese kohta (Milani jt., 2025), kuid detailne metaboolne profiil (Metabooloni paneel; Xu jt., 2023), mis hõlmab 726 metaboliiti, on seni mõõdetud vaid 991 osalejal (Jaagura jt., 2024). Seetõttu võimaldab metaboliitide PGS-ide kasutamine hinnata metaboolsete mehhanismide seoseid ka neis andmestikes, kus otsesed mõõtmised puuduvad. See suurendab märkimisväärselt analüütilist ulatust ja statistilist võimsust, avades võimaluse uurida seoseid metaboolsete mehhanismide ja psühholoogiliste tunnuste vahel, nagu isiksus.

NAM metaboliidi probleemiks on mõnevõrra vähesem pärilikkus, ehk variatiivsuse geneetiline seletatavus, kui teistel metaboliitidel (Xu jt., 2023). Näiteks etüülmalonaadi (ethylmalonate, edaspidi EtMal) puhul seletas geneetiline eelsoodumus sisemises ja välises valideerimises vastavalt 43% ja 33,3% metaboliidi taseme varieeruvusest. N-atsetüültsitrulliini (N-acetylcitrulline, edaspidi NAcit) sisemise ja välise valideerimisel oli vastavalt 38% ja 38,2% metaboliidi tasemest geneetilise eelsoodumusega seletatav. NAM-i puhul ennustas sisemine valideerimine 2,7% ja väline valideerimine aga 0,2% metaboliidi varieeruvusest. Seega ei pruugi meie valimis NAM-PGS efekt välja tulla.

## **TÖÖ EESMÄRK**

Selle magistr töö eesmärk on kaardistada seoseid nikotiinamiidi, kui NAD<sup>+</sup> biomarkeri, ja isiksuseomaduste vahel. Töö keskendub NAM-i tasemele ning NAM-i

polügeensele skoorile (NAM-PGS), et hinnata nende võimalikku rolli nimetatud isiksuseomaduste avaldumises.

Esiteks uurin, kas NAM-PGS võimaldab ennustada NAM sisaldust veres. See aitab hinnata, kas NAM-PGS sobib selle metaboliidi geneetilise proksina, mida saab kasutada suurema andmehulga analüüsis valimis, kus metaboliitide andmed on puudu. Lisaks NAM-PGS-ile vaatlen ka teisi metaboliitide PGS-e valideerimaks meetodit. Kuna väljapoolt NAM-i saadakse toiduga, uurin samuti, kas toitumisharjumused seostuvad metaboliidi tasemega veres ning kuidas need seosed suhestuvad geneetilise eelsoodumusega.

Teiseks analüüsin, kas NAM ja NAM-PGS on seotud isiksuseomadustega. Uurin nii Suure Viisiku isiksusedomeeni kui ka üksikväitepõhiseid isiksusenüansse. Samuti hindan, kas need seosed varieeruvad vanuse lõikes, eeldades, et NAM-i mõju võib vanemas eas olla tugevam, kuna üldiselt muutused selle tasemes kipuvad ilmnema vanemas eas.

Eeldades, et geneetiline eelsoodumus NAM-i suhtes võiks seostuda NAM-i taseme varieeruvusega, tõstatan esimese hüpoteesi (H1):

**H1:** Kõrgem nikotiinamiidi polügeenne skoor (NAM-PGS) on positiivselt seotud nikotiinamiidi (NAM) sisaldusega veres, kontrollides vanust, sugu ja geneetilist populatsiooni struktuuri.

Samuti uurin, kas NAM-PGS seos NAM-iga muutub sõltuvalt vanusest?

Arvestades, et teatud toidugrupid on teadaolevalt niatsiini, sealhulgas NAM, allikad, võiks oodata, et nende sagedasem tarbimine on seotud NAM tasemega. Seega tõstatan teise hüpoteesi (H2):

**H2:** Niatsiinirohkete toidugruppide tarbimine (liha; piimatooted; munad; kala; köögiviljad; puder, müsli või teraviljad; sai; rukileib; kohv) on seotud positiivselt nikotiinamiidi sisaldusega veres, kontrollides vanust ja sugu.

Seni kaks isiksusedomeeni, meelekindlus ja neurootilisus, seostusid kõige järjekindlamalt selliste seisunditega, mis võivad olla seotud NAD<sup>+</sup> ainevahetusega, nagu dementsuse risk, depressioon, kognitiivsete võimete langus ning metaboolsed põletikumarkerid. Kuigi nende uuringute tulemused põhinesid enamasti kliinilistel populatsioonidel, see on praegu ainuke allikas hüpoteeside püstitamiseks. Kuna käesolev analüüs põhineb üldpopulatsiooni andmetel võib eeldada, et tõenäolisemalt NAM taseme seosed avalduvad selgemalt vanuse kasvades, millal on risk NAD<sup>+</sup> taseme languseks suurem. Tuginedes sellele tõstatan järgmised hüpoteesid:

**H3:** Madalam NAM tase on seotud kõrgema neurootilisusega ning see seos on tugevam vanemas eas.

**H4:** Madalam NAM tase on seotud väiksema meelekindlusega ning see seos on tugevam vanemas eas.

Lisaks uurin, kas isiksuse küsimustiku üksikväidetel (isiksusenüanssidel) põhinev analüüs annab lisaväärtust isiksuseomaduste ennustamisel võrreldes domeenidepõhise lähenemisega?

Kuna puuduvad otseselt empiirilised tõendid, et NAM-PGS võiks olla seotud isiksuseomaduste aga ka NAM-iga, uurin eksploratiivselt, kas NAM-PGS seostub isiksusedomeenide ja -nüanssidega?

## MEETOD

### Andmete kirjeldused

Siinses töös kasutatakse Eesti Geenivaramu (EGV) andmeid. EGV on rahvastikupõhine biopank, milles osaleb üle 210 000 inimest vanuses 18 aastat ja vanemad, moodustades ligikaudu 20% Eesti täisealisest elanikkonnast (Milani jt., 2025). Iga spetsiifilise analüüsi valimi suurus sõltus sellest, mis andmetega täpsemalt opereerisin, sest eriandmestikes osalejate arv varieerus. Järgnevalt tutvustan andmestike kirjeldusi ning Tabelis 1 on esitatud kokkuvõtvad kohortide kirjeldused iga analüüsimudeli jaoks.

Tabel 1

*Kohordi kirjeldus analüüsimudelite järgi*

Mudel	n	Vanus	Sugu
NAM & Dieet	786	43,13 ± 16,11	251 M, 535 N
NAM & Isiksus	329	40,45 ± 14,73	82 M, 247 N
NAM & NAM-PGS	571	44,40 ± 16,50	181 M, 390 N
EtMal & EtMal-PGS	845	43,36 ± 16,42	267 M, 578 N
NAcit & NAcit-PGS	819	43,46 ± 16,29	260 M, 559 N
NAM-PGS & Isiksus	57862	48,25 ± 14,60	17165 M, 40697 N

*Märkus.* n – valimi suurus, M – meessugu, N – naissugu. NAM – nikotiinamiid. Dieet – eneseraporteeritud toitumisharjumused. Isiksus – eneseraporteeritud isiksuseomadused 100NP skaalal. NAM-PGS – nikotiinamiidi polügenne skoor. EtMal – etüülmalonaat (*ethylmalonate*), NAcit – N-atsetüültsitrulliin (*N-acetylcitrulline*) (valideerimismetaboliidid).

EtMal-PGS – etüülmalonaadi polügenne skoor. NAcit-PGS – N- atsetüültsitrulliini polügenne skoor.

### *Geneetilised andmed*

Nagu Arumäe jt. (2025) on põhjalikult kirjeldanud, viidi genotüpiseerimine läbi Tartu Ülikooli Genoomika Instituudi laboris, kasutades Illumina Global Screening Array (GSA) v1.0, v2.0 ja v2.0\_EST versioone, mis sisaldavad ligikaudu 700 000 markerit üle kogu genoomi ning 2 000 spetsiifilist „*Estonian Whole Genome Sequencing*“ projektist tuletatud SNV-tüüpi lisamarkerit. Puuduvate kohtade imputeerimiseks kasutati Eesti populatsioonile kohandatud referentspaneeli, mis sisaldab 2 297 tervikgenoomi. Samuti analüüsiti populatsiooni struktuuri, tuvastades kümme erinevat peakomponenti, mis viitavad geneetilisele varieeruvusele Eesti populatsiooni sees.

### *Metaboliidide andmed*

Sihtmargistamata (*untargeted*) metaboolse profiili analüüs plasma proovides viidi läbi 2021. aastal, kasutades ülikõrge efektiivsusega vedelikkromatograafia-tandemmassispektromeetria (UPLC-MS/MS; *ultra-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry*) (Jaagura jt., 2024). Andmed läbisid Metaboloni standardse kvaliteedikontrolli ja töötuse, sealhulgas imputatsiooni ja partiipõhise tipuala andmete normaliseerimise (*batch-normalization*). Andmed imputeeriti, asendades mõõtmised, mis jäid alla tuvastamisläve, selle metaboliidi miinimumväärtusega. Partiipõhine normaliseerimine on vajalik selleks, et hoida kontrolli all mõõteseadme mõju, kuna proove analüüsitakse partiidena (üks partii sisaldas 144 proovi). Iga metaboliidi kogus määrati signaali tugevuse alusel (tipuala all oleva pindala kaudu), seejärel jagati tulemused vastava partii mediaanväärtusega. Pärast seda andmed logaritmiti, tsentreeriti ja jagati standardhälbega, et muuta need omavahel statistiliselt võrreldavateks. Metaboliitide tasemeid ei kohandatud ravimite, ravi ega toitumise andmete põhjal. Metaboolse profiili analüüs on saadaval 991 inimese kohta, kes liitusid EGV-ga aastatel 2002-2019.

Siinses analüüsi valisin andmestikust välja kolm metaboliiti – NAM, ehk töö fookuses olev metaboliit, ning PGS-ide valideerimiseks valisin EtMal ja NAcit, mille puhul võiks sellest metaboliitide andmestikust oodata kõige tugevamat geneetilist signaali, sest eelnevalt läbiviidud GWAS-is (Xu jt., 2023) nende jaoks leiti kõige rohkem SNP-e. See võimaldab hinnata, kas valitud PGS-lähenedamine suudab usaldusväärselt ennustada metaboliidi sisaldust ka muudel juhtudel, kinnitades meetodi sobivust analüüsi põhiosas.

## *Polügeensed skoorid*

Metaboliitide ülegenoomse analüüsi (GWAS) koondstatistikud sain OmicsPred platvormilt, mis koondab ulatusliku valiku geneetiliste analüüside andmeid erinevate biomolekulaarsete tunnuste kohta UK Biobank'i põhjal (Xu jt., 2023). Andmed pärinevad Metabolon andmestikust, mis sisaldab GWAS koondstatistikud 726 metaboliidi jaoks. Koondstatistikud olid OmicsPred poolt (Xu jt., 2023) juba ette valmistatud polügeensete skooride arvutamiseks. Metabolon GWAS-is tuvastati NAM-i puhul statistiliselt oluliselt seotud 51 SNP-i, kusjuures EtMal-ga seostati 460 SNP-i ja NAcit-ga 256 SNP-i.

Polügeensed skoorid (PGS) arvutasin kolmele metaboliidile: NAM-PGS, EtMal-PGS, NAcit-PGS. SNP-de andmed läbisid eelnevalt kvaliteedikontrolli järgmiste kriteeriumite alusel: INFO > 0,8; MAF > 0,01 ja Hardy–Weinbergi tasakaalu p-väärtus >  $1e-6$ , nagu on soovitatud Choi, Mak ja O'Reilly (2020). Filtreerimisel kasutati PLINK 2.0-i. Arvutamisel kasutasin andmete sisse lugemiseks genio R paketti (Ochoa, 2023). Pärast kvaliteedikontrolli NAM-i PGS arvutamise jaoks jäi alles vaid 17 SNP-i.

Validerimismetaboliitide puhul eemaldasid analüüsist indiviidid, kellel oli rohkem kui 10% vastava metaboliidiga seotud SNP-id andmetest puudu. NAM-i puhul ümardasin seda kriteeriumi ülespoole, eemaldades indiviidid, kellel oli 2 SNP-i andmed või rohkem puudu. Ülejäänud juhtudel kasutasin keskmise skoori arvutamiseks funktsiooni, mis ignoreeris üksikuid puuduvaid väärtusi.

PGS-i moodustatakse, arvutades indiviidi riskialleelide summa, mida on kaalutud fenotüübi GWAS-i poolt hinnatud riskialleeli efekti suurustega (Choi, Mak ja O'Reilly, 2020). Seega iga SNP-i panus PGS-i arvutamisse kaalusin vastava efektisuuruse (*effect weight*) alusel. Ehk iga indiviidi jaoks korrutasin SNP-i väärtust vastava efektisuurusega ja summeerisin PGS-i väärtuseks. Kuna PGS-ide arvutamisel selgus, et GWAS koondstatistika failides olid efekt- ja referentsalleelid omavahel pööratud, korrigeerisin skooride suunda, korrutades arvutatud skoorid väärtusega  $-1$ . Andmed selle kohta, kui paljude inimeste jaoks on PGS-id arvutatud on välja toodud Tabelis 1.

## *Toitumisharjumused/Dieet*

Toitumisharjumusi hinnati, paludes osalejatel märkida, kui sageli nad olid tarbinud 14 eri toidugruppi möödunud nädala jooksul. Kui eelnev nädal erines toitumise poolest tüüpilisest nädalast, paluti kirjeldada pigem tavapärasest toitumist. Hinnatud toidugrupid

hõlmasid eestlastele tüüpilisi toiduaineid: kartul; riis või pasta; puder, müsli või teraviljad; kala; liha; lihatooted (nt vorstid, viinerid); piimatooted; munad; keedetud köögiviljad; värsked köögiviljad; värsked puuviljad ja marjad; konserveeritud puuviljad või moosid; karastusjoogid ning maiustused.

Andmed toitumisharjumuste kohta on saadaval 787 inimese jaoks, kellel on ka metaboolne profiil analüüsitud. Suurem osa andmetest oli kodeeritud 8-punkti skaalal järgnevalt: 0 (mitte kunagi), 1 (1 päev), 2 (2 päeva), 3 (3 päeva), 4 (4 päeva), 5 (5 päeva), 6 (6 päeva), 7 (7 päeva nädalas). Samas küsimustiku kodeerimissüsteemi on muudetud ning varasemad andmed olid kodeeritud 4 punkti skaalal: 0 (mitte kunagi), 1 (1–2 päeva), 2 (3–5 päeva), 3 (6–7 päeva nädalas). Seega selleks, et vastused omavahel vastavusse viia, arvutasin vahemike jaoks keskmise päevade arvu. Vastused kodeerisin ümber järgmiselt: „1–2 päeva“ vastab 1,5 päevale, „3–5 päeva“ 4 päevale ning „6–7 päeva“ 6,5 päevale.

Samuti raporteerisid osalejad, kui mitu viilu rukkileiba ja saia nad tavaliselt päevas söövad ning kui mitu tassi teed ja kohvi päevas tavaliselt joovad (vastused numbrilistes väärtustest vastavalt sellele, mida inimene sisse kirjutas). Võttes kokku analüüsi kaasan 18 toitumisharjumusi kajastavat tunnust.

### *Isiksuse andmed*

Isiksuseandmed pärinevad EGV poolt aastatel 2021–2022 läbi viidud isiksuseuuringust (EstBB PS21 kohort). Kogu valim koosneb 77 400 osalejast, kuid siinses uuringus osalejate arv igas eri mudelis isiksuseomadustega on näidatud Tabelis 1. Isiksust on mõõdetud 100NP (*The 100 Nuances of Personality*) küsimustikuga, mis koosneb 198 väitest. Väited mõõdavad nii Suure Viisiku isiksusedomeenide kui ka erinevaid isiksuseüansse väljaspool seda raamistikku. 100NP väiteid on võimalik koondada Suure Viisiku ja HEXACO (ala)skaaladeks, aga ka muudeks isiksuse tunnusprofiilideks, sõltuvalt uurimiseesmärkidest (Arumäe jt., 2024). Lisainfo küsimustiku arenduse ja omaduste kohta leiab Henry ja Möttus (2024) artiklist.

Siinses töös kasutatakse koondskoore Suure Viisiku viie domeeni jaoks: avatus kogemusele, meelekindlus, neurootilisus, ekstravertsus ja sotsiaalsus. Samuti uurin, kuid võrd NAM ja NAM-PGS suudab näidata seost, vaadates eraldi kõiki 198 väidet 100NP küsimustikust.

## Protseduur ja andmeanalüüs

### *Vanuse muutujana käsitlemine*

Selleks et uurida, kuidas NAM ja NAM-PGS seosed fenotüüpidega avalduvad vanusest sõltuvalt kasutan lineaarregressiooni mudeleid, kus NAM või NAM-PGS (sõltuvalt mudelist) interakteeruvad koos vanusega. Lineaarregressiooni analüüsis tõlgendatakse sõltumatu muutuja (või ennustaja) peaefekti olukorras, kui ülejäänud sõltumatud muutujad võrduvad nulliga. Vanuse puhul on võimatu, et selle väärtus oleks null, seega see võib mingil määral mõjutada mudeli tõlgendatavust. Selle probleemi lahendamiseks kasutatakse muutuja tsentreerimist ning kõige levinum lähenemine on tsentreerida keskmisele – lahutada keskmise vanuse väärtust, kuid on võimalikud ka teised tsentreerimise variandid (Gianfranco, 2019). Kuna NAM kontekstis võiksid olla olulisemad tulemused seoste väljendumisest vanemas eas, sest NAD<sup>+</sup>-iga arutatakse proovimist tervet vananemist pikendada, tsentreerisin vanuse nullpunkti 60 aasta peale. Selleks lahutasin vanusest 60. Seda suhtelist vanust kasutan analüüsides, kus vaatan seoseid NAM ja NAM-PGS vahel, NAM ja dieedi vahel ning NAM/NAM-PGS ja isiksuseomaduste vahel.

Lisaks selles andmestikus vanus metaboolse profiili tegemise ajal ei vasta vanusele, millal isksusetesti täideti. 141 inimese jaoks (329-st) see erinevus on vähem kui viis aastat, ülejäänud inimeste jaoks on see vahe suurem. Selleks, et arvestada ajalise lahknevusega, lisasin mudelitesse mutuja  $\Delta$ vanus, mis kujutab endast erinevust vanusest isksusetesti ( $V_i$ ) ja meaboolse analüüsi ( $V_m$ ) tegemise ajal ( $\Delta$ vanus =  $V_i - V_m$ ).

NAM ja dieedi mudelis on ajaline lahknevus vähem probleemiks, kuna 509 inimese jaoks 572-st vanus dieediküsimustiku ja metaboolse analüüsi tegemisel on sama. Kuid siiski ka sellesse mudelisse lisasin kovariaadina  $\Delta$ vanus, mis arvestab erinevusega vanuses dieediküsimustiku ( $V_d$ ) ja metaboolse profiili ( $V_m$ ) tegemise ajal ( $\Delta$ vanus =  $V_d - V_m$ ).

### *PGSide valideerimine*

Polügeensete skooride arvutamiseks valisin kolm metaboliiti – üks sihtmetsaboliit (NAM) ja kaks valideerimismetaboliiti (EtMal ja NAcit). EtMal ja NAcit näitel testin, kas metaboliidi PGS suudab reprodutseerida teadaolevat geneetilist seost ning ennustada metaboliidi taset veres. Kui metaboliidid, mille puhul on tuvastatud oluliselt rohkem seotud SNP-e, näitavad oodatavat seost vastava PGS-iga, võib eeldada, et kasutatav meetod on usaldusväärne. Sellisel juhul on võimalik sarnast lähenemist rakendada ka metaboliitide puhul, mille SNP-de arv on väiksem.

Valideerimise jaoks viisin läbi lineaarse regressioonianalüüsi, kus sõltuvaks muutujaks oli metaboliidi tase veres ning sõltumatuteks muutujateks olid polügeenne skoor, sugu, vanus ning kümme populatsiooni geneetilise struktuuri peakomponenti (PC1–PC10). Populatsiooni geneetilise struktuuriga arvestamine on standardiks PGS-idega analüüsides, kuna see meetod võtab arvesse juhuslikke piirkondlikke geneetilisi erinevusi (Price jt., 2006). Eeldusel, et kahe valideerimismetaboliitide analüüs annab usaldusväärse tulemuse, rakendasin sama meetodi NAM valiseerimiseks.

NAM-PGS-i valideerimine viisin läbi lineaarregressiooni mudeliga, kus sõltuvaks muutujaks oli NAM ning sõltumatuteks muutujateks oli sugu, vanus, PC1–PC10 ja NAM-PGS, mis oli interaktsioonis vanusega, et kontrollida, kas NAM-PGS seos NAM-iga sõltub vanusest.

#### *Toitumisharjumuste roll NAM sisalduse ennustamisel*

Siin mudelis hindan, kas NAM tase seostub inimeste poolt raporteeritud toitumisharjumustega. Eeskätt uurin, kas niatsiinirohked toidugrupid (liha; piimatooted; munad; kala; köögiviljad; puder, müsli või teraviljad; sai; rukileib; kohv) on seotud NAM sisaldusega veres. Selleks kasutan lineaarset regressioonimudelit, kus sõltuvaks muutujaks on NAM tase ning sõltumatuteks muutujateks on 18 toidugruppi, sugu, vanus ja  $\Delta$ vanus, et arvestada ajavahemikuga metaboolse profiili ja dieediküsimustiku täitmise vahel.

#### *NAM seosed isiksuseomaduste- ja nüanssidega*

Edasistes analüüsides kasutan NAM-i selleks, et uurida selle võimalikku seost isiksuseomadustega domeenide ja nüansside tasandil. Siin kontrollin, kas üksikväidetega ilmnevad muustrid, mida domeenipõhine analüüs ei tuvastanud. Sõltuvate muutujatena käsitletakse eri mudelites viit isiksusedomeeni (neurootilisust, meelekindlust, ekstravertsust, avatust ja sotsiaalsust) ja 198 isiksusenüanssi. Iga tunnust hindan eraldi lineaarse regressioonimudeli abil. Igas mudelis on sõltumatuteks muutujateks sugu, NAM, mis on interaktsioonis vanusega, ja  $\Delta$ vanus. Kuna analüüse tehakse palju, mitmikvõrdluse probleemi vastu kasutatan *false discovery rate* korrigeerimist, mis teeb olulisustaseme kriteeriumi kitsamaks.

#### *NAM-PGS-i seosed isiksuseomaduste- ja nüanssidega*

Lõpuks kasutan NAM-PGS-i, et ennustada samu isiksusedomeene ja -nüansse suuremas andmekogumis, uurides eeldatavat NAM efekti. Sõltuvateks muutujateks on viis

isiksusedomeeni (neurootilisus, meelekindlus, ekstravertsus, avatus ja sotsiaalsus) ja 198 isiksuseüüansi, mida uurin eraldi lineaarregressiooni mudelites. Sõltumatuteks muutujateks on igas mudelis NAM-PGS interaktsioonis vanusega, vanus,  $\Delta$ vanus, sugu ja PC1–PC10. Siin samuti analüüsid kasutan *false discovery rate* korrigeerimist.

## TULEMUSED

### *Polügeense skoori abil metaboliidi taseme ennustatavuse meetodi valideerimine*

Lineaarse regressioonianalüüsi EtMal-PGS-iga viisin läbi, et uurida, kas see ennustab EtMal taset veres, kontrollides samal ajal soo, vanuse ja geneetilise populatsioonistruktuuri (PC1–PC10) mõju. Üldine mudel, mis põhines 845 vaatlusel, oli statistiliselt oluline,  $F(13, 831) = 61,14, p < ,001$ , ja selgitas ligikaudu 48,06% EtMal taseme varieeruvusest veres (kohandatud  $R^2 = ,480$ ). EtMal-PGS oli statistiliselt oluline ennustaja ( $\beta = 0,65, SE = 0,03, t(831) = 26,17, p < ,001$ ). Vanusel oli oluline positiivne seos EtMal tasemega ( $\beta = 0,21, SE = 0,03, t(831) = 8,26, p < ,001$ ), viidates, et vanemas eas on seda metaboliiti rohkem. Ülejäänud geneetilise struktuuri peakomponendid ja sugu ei olnud olulised ennustajad, kuna nende  $p$ -väärtused ei jõudnud statistilise olulisuse tasemeni.

Lineaarne regressioonimudel NAcit-iga näitas, et NAcit-PGS oli samuti tugevalt ja positiivselt seotud NAcit sisaldusega veres, kontrollides vanuse, soo ja geneetilise populatsioonistruktuuri mõju ( $\beta = 0,63, SE = 0,03, t(805) = 24,70, p < ,001$ ). Vanus ( $\beta = 0,27, SE = 0,03, t(805) = 10,56, p < ,001$ ) ja sugu ( $\beta = -0,10, SE = 0,03, t(805) = -3,98, p < ,001$ ) samuti seostusid statistiliselt oluliselt NAcit tasemega veres. See näitab, et meestel ja vanemas eas kipub seda metaboliiti olema veres kõrgemas kontsentratsioonis. Kogu mudel, mis põhines 819 vaatlusel, oli statistiliselt oluline,  $F(13, 805) = 62,31, p < ,001$ , ning seletas 49,32% varieeruvusest (kohandatud  $R^2 = ,493$ ).

Kokkuvõttes näitasid need tulemused, et suure arvuga seotud SNP-dega metaboliitide hulgas on PGS võimeline ennustama vastava metaboliidi sisaldust veres EGV andmestikus. Samuti seletavad nende metaboliitide mudelid, mis kontrollivad muid põhilisi bioloogilisi näitajaid, nagu vanus, sugu ja populatsioonistruktuuri geneetilisi komponente, rohkem kui 45% metaboliitide taseme varieeruvusest.

### NAM taseme ennustamine poliigeense skoori ja dieeti kajastavate tunnuste abil

NAM taset ennustav mudel sisaldas NAM-PGS-i, vanust (interaktsioonis NAM PGS-iga),  $\Delta$ vanust sugu ja PC1–PC10. Analüüs põhines 571 vaatlusel. Üldine mudel osutus statistiliselt oluliseks NAM taseme individuaalsete erinevuste ennustamisel ( $F(14, 556) = 2,879, p = <,001$ ), seletades samas 4,41% (kohandatud  $R^2 = 0,044$ ). NAM-PGS ei näidanud statistiliselt olulist seost NAM-i sisaldusega veres. Samuti ei sattunud oluliseks interaktsioon NAM-PGS-i ja vanuse vahel. Seega H1 ei saanud kinnitust, NAM-PGS ei seostunud positiivselt NAM-i tasemega ega sõltunud seos vanusest. Seevastu vanus osutus isesisvaks oluliseks NAM-i taseme ennustajaks, viidates, et nooremas seas NAM-i sisaldust on veres rohkem. Sugu ja teised geneetilise populatsioonistruktuuri peakomponendid ei näidanud statistiliselt olulist seost NAM-i tasemega. Nende ennustajate tulemused on välja toodud Tabelis 2.

Tabel 2

*Lineaarse regressioonanalüüsi tulemused NAM-i taseme ennustamisel NAM-PGS ja kovariaatide alusel*

Ennustaja	$\beta$ (std)	SE (std)	df	t-statistik (std)	p-väärtus	95% CI for $\beta$ (std)
NAM-PGS	-0,02	0,04	556	-0,52	,452	-0,10 – 0,06
vanus60	-0,14	0,04	556	-3,28	,004	-0,22 – -0,05
sugu	-0,06	0,04	556	-1,31	,190	-0,14 – 0,03
NAM-PGS×vanus60	-0,02	0,04	556	-0,51	,611	-0,10 – 0,06

*Märkus.* Std – standardiseeritud väärtus.  $\beta$  – beetakordaja. SE – standardviga (*standard error*). 95% CI  $\beta$  – beetakordaja 95% usalduspiirid (*confidence intervals*). df – vabadusaste (*degrees of freedom*). NAM-PGS – nikotiinamiidi polügenne skoor. vanus60– vanus tsentreeritud 60-le. sugu – juriidiline sugu.

Kontrollimaks toitumisharjumuste seost NAM-i tasemega veres viisin läbi lineaarregressiooni analüüs, kus NAM oli sõltuvaks muutujaks ning seda ennustasin kaasates 18 toitumisharjumusi kajastavat muutujat, vanust,  $\Delta$ vanust ja sugu. Mudel põhines 786 vaatlusel ning oli statistiliselt oluline ( $F(20, 764) = 2,995, p < ,001$ ), seletades ligikaudu 5,10% varieeruvusest (kohandatud  $R^2 = 0,051$ ). 18-st toitumismuutujast kuus osutus statistiliselt oluliseks. Munade, rukileiva ja saia tarbimine oli negatiivselt seotud NAM-i

tasemega veres. See viitab sellele, et kõrgema NAM-i sisaldusega oli seotud hoopis madalam munade, rikkileiva ja saia tarbimise sagedus. See ei ole H2 hüpoteesiga kooskõlas, mille puuhul ootasin pigem vastupidist efekti. H2 hüpoteesiga kooskõlas oli ainult see, et suurem kohvi tarbimine oli seotud positiivselt NAM tasemega veres.

Huvitaval kombel kõrgem konserveeritud puuviljade või mooside ning madalam karastusjookide tarbimise sagedus seostusid kõrgema NAM-i sisaldusega veres. Ka sugu ja vanus olid olulised ennustajad. Meessugu oli seotud veidi kõrgema NAM-i tasemega ning noorem vanuses esines veres rohkem NAM-i. Samas kõigi nende näitajate usalduspiirid olid laiad ning viitavad väikse seose esinemisele ning mõned (nagu konsirveeritud juuviljad ja moosid) kuni selle puuduseni. Nende ennustajate tulemused on välja toodud Tabelis 3. Ülejäänud kovariaadid ei osutunud statistiliselt oluliseks NAM-i taseme ennustamisel.

Tabel 3

*Lineaarse regressioonanalüüsi tulemused NAM-i taseme ennustamisel toitumisharjumuste, soo, vanuse ja Δvanuse alusel*

Ennustaja	$\beta$ (std)	SE (std)	df	t-statistik (std)	p-väärtus	95% CI for $\beta$ (std)
sugu	-0,15	0,04	764	-3,85	< ,001	-0,23 – -0,08
vanus60	-0,14	0,04	764	-3,46	,001	-0,22 – -0,06
munad	-0,11	0,04	764	-3,08	,002	-0,18 – -0,04
konserv puuviljad/ moosid	0,08	0,04	764	2,01	,045	0,00 – 0,15
rukkileib	-0,08	0,04	764	-2,09	,037	-0,16 – -0,01
sai	-0,09	0,04	764	-2,10	,036	-0,16 – -0,01
karastusjoogid	-0,08	0,04	764	-2,10	,036	-0,15 – -0,01
kohv	0,08	0,04	764	2,27	,023	0,01 – 0,16

*Märkus.* Std – standardiseeritud väärtus.  $\beta$  – beetakordaja. SE – standardviga (*standard error*). 95% CI  $\beta$  – beetakordaja 95% usalduspiirid (*confidence intervals*). df – vabadusaste (*degrees of freedom*). sugu – juriidiline sugu. Vanus60 – vanus tsentreeritud 60-le. Munad – munade tarbimise sagedus päevades; konserv puuviljad/moosid – konserveeritud puuviljade või mooside tarbimise sagedus päevades; rukkileib – rikkileiva tarbimise sagedus viiludes päevas; sai – saia tarbimise sagedus viiludes päevas; karastusjoogid – karastusjookide tarbimise sagedus päevades; kohv – kohvi tarbimise sagedus tassides päevas.

*NAM kasutamine isiksuse ennustamisel*

Järgnevatel mudelitel vaatasin, kas NAM seostub isiksuseomadustega domeenide ja nüansside tasandil, võttes arvesse sugu, vanust interaktsioonis NAM-iga ja  $\Delta$ vanust. Mudelid põhinesid 329 vaatlusel. NAM ise ja NAM interaktsioonis vanusega seostusis statistiliselt oluliselt ainult avatuse isiksusedomeeniga. Need tulemused ei ole kooskõlas hüpoteesidega H3 ja H4, kus ootasin, et madalama NAM-i sisaldusega vanemas eas võiks seostuda madalam meelekindluse ja kõrgem neurootilisuse tase. Tulemused on välja toodud Tabelis 4.

Tabel 4

*Lineaarse regressioonanalüüsi tulemused isiksusedomeenide skooride ennustamisel NAM-i interaktsioonis vanuse, soo ja  $\Delta$ vanuse alusel*

Domeen	Ennustaja	$\beta$ (std)	SE (std)	df	t-statistik (std)	p- väärtus	p- väärtus (adj)	95% CI $\beta$ (std)
N	NAM	-0,12	0,06	323	-2,14	,273	,328	-0,23 – -0,01
N	NAM× vanus60	0,02	0,05	323	0,33	,743	,743	-0,09 – 0,12
O	NAM	-0,00	0,05	323	-0,08	,022	,034	-0,11 – 0,10
O	NAM× vanus60	-0,15	0,05	323	-2,69	,007	,015	-0,25 – -0,04
A	NAM	0,05	0,06	323	0,88	,614	,737	-0,06 – 0,16
A	NAM× vanus60	-0,07	0,06	323	-1,29	,199	,298	-0,04 – 0,01
E	NAM	0,12	0,05	323	2,23	,759	,759	0,01 – 0,23
E	NAM× vanus60	-0,11	0,05	323	-2,08	,038	,763	-0,22 – -0,01
C	NAM	-0,12	0,06	323	-2,09	,358	,430	-0,23 – -0,01
C	NAM× vanus60	0,03	0,05	323	0,05	,619	,619	-0,08 – 0,13

*Märkus.* std – standardiseeritud väärtus.  $\beta$  – beetakordaja. SE – standardviga (*standard error*). adj – kohandatud *false discovery rate* korrektsiooni järgi. 95% CI  $\beta$  – beetakordaja 95% usalduspiirid. df – vabadusaste (*degrees of freedom*). N – neurootilisuse isiksusedomeen. O – avatuse isiksusedomeen. A – sotsiaalsuse isiksusedomeen. E –

ekstravertsuse isiksusedomeen. C – meelekindluse isiksusedomeen. NAM – nikotiinamiidi tase veres. vanus60 – vanus tsentreeritud 60-le.

Nüansside põhises analüüsis NAM ise näitas seost ühe avatuse ja üle sotsiaalsuse väitega. Interaktsioonis vanusega seos NAM-iga tuli esile kolme väite puhul. Tabel 5 sisaldab nüansside põhise analüüsi statistiliselt olulisi tulemusi. NAM-i iseseisva seose puhul tuli välja, et madalama NAM-i sisaldusega kipusid omama veidi kõrgemat skoori väidetes O30 („Tunnen tugevaid emotsioone“) ja A23 („Ma ei kannata tülisid“).

Tabel 5

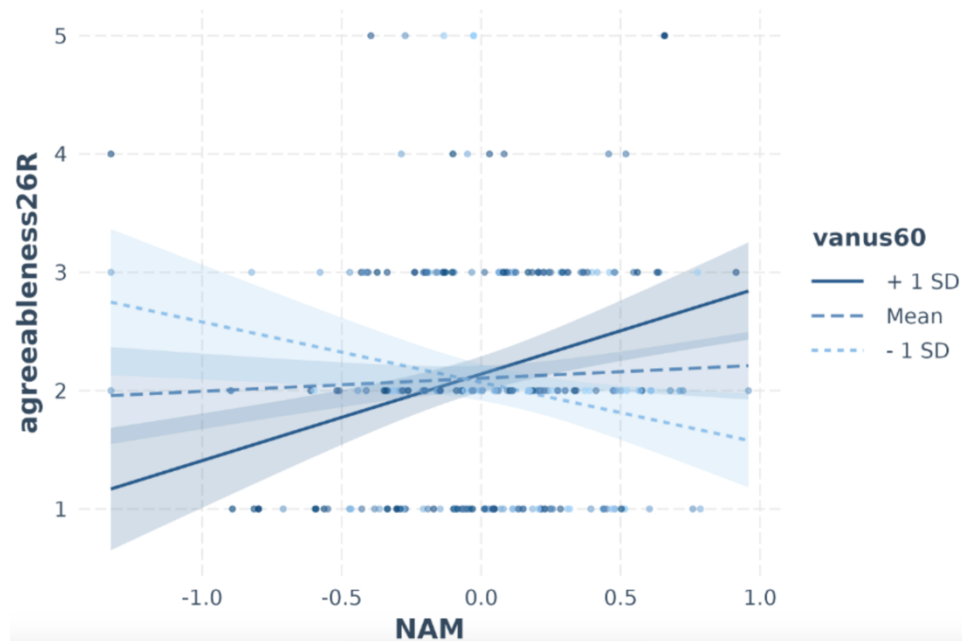
*Lineaarse regressioonanalüüsi tulemused isiksusenüansside skooride ennustamisel NAM-i interaktsioonis vanuse, soo ja Δvanuse alusel*

Väide	Ennustaja	$\beta$ (std)	SE (std)	df	t-statistik (std)	p-väärtus	p-väärtus (adj)	95% CI $\beta$ (std)
O30	NAM	-0,21	0,05	323	-3,90	<,001	,007	-0,32 – -0,11
A23	NAM	-0,20	0,05	323	-3,74	,001	,008	-0,31 – -0,10
A26R	NAM× vanus60	0,23	0,05	323	4,33	<,001	,046	0,12 – 0,33
C42	NAM× vanus60	-0,18	0,05	323	-3,30	<,001	,046	-0,28 – -0,07
N36	NAM× vanus60	0,15	0,05	323	2,89	<.001	,046	0,05 – 0,25

*Märkus.* std – standardiseeritud väärtus.  $\beta$  – beetakordaja. SE – standardviga (*standard error*). adj – kohandatud *false discovery rate* korrigeerimise järgi. 95% CI  $\beta$  – beetakordaja 95% usalduspiirid (*confidence intervals*). df – vabadusaste (*degrees of freedom*). O30 – „Tunnen tugevaid emotsioone“. A23 – „Ma ei kannata tülisid“. A26R – „Ma ei hooli teiste vajadustest“. C42 – „Oskan raha kokku hoida“. N36 – „Hakkan kergesti nutma“. NAM – nikotiinamiidi tase veres. vanus60 – vanus tsentreeritud 60-le.

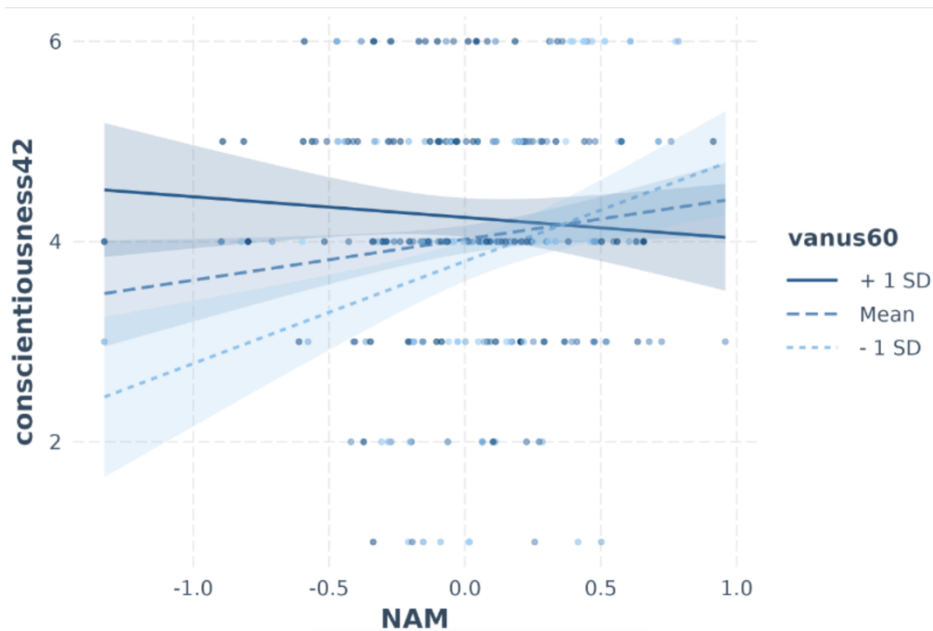
Selleks, et illustreerida NAM ja vanuse interaktsioonimustreid toon välja joonised NAM ja vanuse seostest oluliseks osutunud väidete lõikes. Joonis 1 näitab, kuidas avaldus vanuse seos NAM-iga A26R väite lõikes, väite sõnastuseks on „Ma ei hooli teiste vajadusest“. Jooniselt on näha, et kui vaadata keskmist vanust (vanus60: *mean*), siis interaktsiooni ei avaldunud ja seos puudus. Kui vaadata nooremaid inimesi (vanus60: -1SD), siis noorematel inimestel madalama NAM-i sisaldusega veres oli kõrgem skoor A26R väites.

Samal ajal vanematel inimestel (vanus60: +1SD) madalama NAM-i sisaldusega A26R skoor oli vastupidi madalam. Ehk siis üldiselt madala NAM-i sisaldusega veres nooremad inimesed kippusid vähem hoolima teiste vajadustest, kuid vanemaealised madalama NAM-i sisaldusega kippusid hoolima teste vajadustest veidi rohkemal määral.



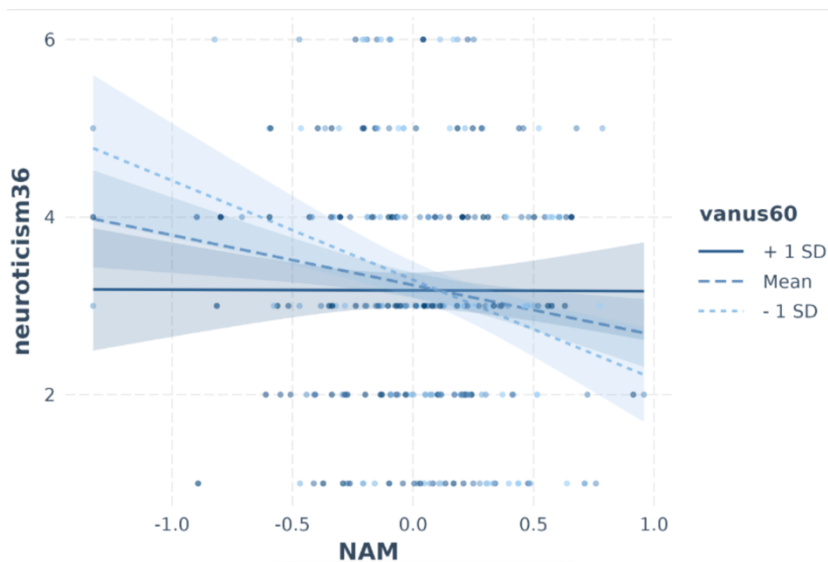
Joonis 1. Interaktsioon NAM-i ja vanuse vahel A26R väite lõikel lineaarregressiooni mudelis. agreeableness26R – A26, „Ma ei hooli teiste vajadustest“. vanus60 – vanus tsentreeritud 60-le; mean – valimi keskmine vanus; +1SD – vanus, mis on ühe standardhälve võrra keskmisest kõrgem; -1SD – vanus, mis on ühe standardhälve võrra keskmisest madalam.

Joonisel 2 on näidatud, kuidas avaldus NAM-i ja vanuse seos C42 väite lõikes – „Oskan raha kokku hoida“. Kui vaadata keskmist vanust ja vanemate inimeste vanuserühma, siis seost eriti ei avaldunud. Samas nooremas grupis madalam NAM oli seotud veidi madalama skooriga selles väites. Kõrgema NAM-i taseme korral ei erinenud vanuserühmade tulemused üksteisest oluliselt.



Joonis 2. Interaktsioon NAM-i ja vanuse vahel C42 väite lõikel lineaarregressiooni mudelis. conscientiousness42 – C42, „Oskan raha kokku hoida“. vanus60 – vanus tsentreeritud 60-le; mean – valimi keskmine vanus; +1SD – vanus, mis on ühe standardhälve võrra keskmisest kõrgem; -1SD – vanus, mis on ühe standardhälve võrra keskmisest madalam.

Joonisel 3 on näidatud, kuidas avaldus NAM ja vanuse seos N36 väite lõikes – „Hakkan kergesti nutma“. Vaadates vanuse keskmist, madalama NAM sisaldusega on täheldatud veidi kõrgemat skoori selles väites. See tendents oli veidi rohkem väljendunud nooremas vanuserühmas, kuid vanemas vanuserühmas eriti seost ei tulnud. Kõrgema NAM-i sisaldusega erinevust vanuserühmade vahel ei olnud. Lisaks kõigi kolme joonise puhul võib täheldada, et usalduspiirid on küllaltki laiad.



Joonis 3. Interaktsioon NAM-i ja vanuse vahel N36 väite lõikel lineaarregressiooni mudelis. neuroticism36 – N36, „Hakkan kergesti nutma“. vanus60 – vanus tsentreeritud 60-le; mean – valimi keskmine vanus; +1SD – vanus, mis on ühe standardhälve võrra keskmisest kõrgem; -1SD – vanus, mis on ühe standardhälve võrra keskmisest madalam.

#### *NAM-PGS kasutamine isiksuse ennustamisel*

Isiksuseomadusi ennustavad mudelid NAM-PGS, soo, vanuse ja P1–P10 järgi põhinesid 57862 vaatlusel. Domeenide põhine analüüs näitas, et NAM-PGS iseseisvalt seostus sotsiaalsuse ja meelekindluse domeeniga. Nende mudelite tulemused on näidatud Tabelis 6.

Tabel 6

#### *Lineaarse regressioonanalüüsi tulemused isiksusedomeenide skooride ennustamisel NAM-PGSi interaktsioonis vanuse, soo ja PCI–PC10 alusel*

Väide	Ennustaja	$\beta$ (std)	SE (std)	df	t-statistik	p-väärtus (adj)	95% CI $\beta$ (std)
N	NAM-PGS	0,01	0,00	57847	0,89	,442	0,00 – 0,02
N	NAM-PGS ×vanus60	-0,00	0,00	57847	-1,14	,381	-0,01 – 0,00
O	NAM-PGS	-0,00	0,00	57847	-1,51	,180	-0,01 – 0,01
O	NAM-PGS ×vanus60	-0,01	0,00	57847	-1,97	,090	-0,02 – -0,00

A	NAM-PGS	-0,00	0,00	57847	3,59	<,001	0,01 – 0,02
A	NAM-PGS	0,01	0,00	57847	1,93	,081	-0,00 – 0,02
	×vanus60						
E	NAM-PGS	0,00	0,00	57847	1,15	,583	-0,00– 0,01
E	NAM-PGS	-0,01	0,00	57847	-0,06	,952	-0,01 – 0,01
	×vanus60						
C	NAM-PGS	-0,01	0,00	57847	-2,30	,007	-0,02 – -0,00
C	NAM-PGS	-0,01	0,00	57847	-2,11	,074	-0,02 – -0,00
	×vanus60						

*Märkus.* std – standardiseeritud väärtus.  $\beta$  – beetakordaja. SE – standardviga (*standard error*). adj – kohandatud *false discovery rate* korrektsiooni järgi. 95% CI  $\beta$  – beetakordaja 95% usalduspiirid (*confidence interval*). df – vabadusaste (*degrees of freedom*). N – neurootilisuse isiksusedomeen. O – avatuse isiksusedomeen. A – sotsiaalsuse isiksusedomeen. E – ekstravertsuse isiksusedomeen. C – meelekindluse isiksusedomeen. NAM-PGS – nikotiinamiidi polügenne skoor. vanus60 – vanus tsentreeritud 60-le.

Kui vaadata nüansside põhiselt, siis NAM-PGS iseseisev seos jäi alles viie väite puhul oluliseks, aga NAM-PGS interaktsioonis vanusega jäi statistiliselt oluliseks vaid ühe väite jaoks. Need tulemused on näidatud Tabelis 7.

Tabel 7

*Lineaarse regressioonanalüüsi tulemused isiksusenüansside skooride ennustamisel NAM-PGSi interaktsioonis vanuse, soo ja PCI-PC10 alusel*

Väide	Ennustaja	$\beta$ (std)	SE (std)	df	t-statistik (std)	p-väärtus (adj)	95% CI $\beta$ (std)
C07	NAM-PGS	-0,02	0,00	57847	-4,106	,007	-0,02 – -0,01
	×vanus60						
E11	NAM-PGS	-0,02	0,00	57847	-4,868	<,001	-0,02 – -0,01
E12	NAM-PGS	-0,02	0,00	57847	-4,770	<,001	-0,02 – -0,01
A14R	NAM-PGS	-0,02	0,00	57847	-4,299	,001	-0,02 – -0,01
A33R	NAM-PGS	-0,01	0,00	57847	-4,125	,002	-0,02 – -0,01
A20R	NAM-PGS	-0,01	0,00	57847	-3,886	,004	-0,02 – -0,01

*Note:* Std – standardiseeritud väärtus.  $\beta$  – beetakordaja. SE – standardviga (*standard error*). adj – kohandatud *false discovery rate* korrektsiooni järgi. 95% CI  $\beta$  – beeta-kordaja 95% usalduspiirid. C07 – „Pingutan väga kõvasti, et olla edukas“. E11 – „Tahaksin, et mul oleks teistest enam võimu“. E12 – „Tahan olla juhirollis“. A14R – „Tahan, et mind kardetaks“. A33R – „Maksan kätte, kui keegi mind solvab“. A20R – „Ma ei kõhkle, kui on vaja ebapopulaarne arvamus välja öelda“. NAM-PGS – nikotiinamiidi polügeenne skoor. vanus60 – vanus tsentreeritud 60-le.

NAM-PGS-i mudelite tulemised ei järginud samad mustrit kui NAM-iga mudelid. Näansside tasandil seostus NAM-PGS ühe meelekindluse väitega interaktsioonis vanusega ning samuti kolme sotsiaalsuse väitega iseseisvalt. Kuid lisaks sellele seostus NAM-PGS kahe ekstravertsuse väitega, mida domeenide tasandil ei tulnud välja.

## ARUTELU

Tulemused näitasid, et NAM-i taset mõjutasid oluliselt vanus ja teatud toitumisharjumused, kuid mitte NAM-i polügeenne skoor (NAM-PGS). Isiksuseomaduste domeenide tasandil ei ilmnenud NAM-il isesisvat seost, kuid isiksusenäansside põhine analüüs andis lisaväärtust. NAM-i ja vanuse interaktsioon osutus oluliseks mitmete üksikväidete puhul. Sarnane muster ilmnis ka NAM-PGS puhul. Kuigi mõningad seosed NAM-PGS-iga ilmnisid ka domeenide tasandil, tõid näanssidepõhised analüüsid esile täpsemad seosed, mis domeenide lõikes ei avaldunud.

Polügeensed skoorid sobivad metaboliite asendama, kuid eelkõige juhul kus metaboliidi tasemega on seotud palju SNPe. Käesoleva juhul suutsin valideerida rohkete SNPdega EtMal ja NAcit metaboliidi, kuid ei õnnestunud valideerida NAM-PGS metaboliiti. Sellel võib olla mitu põhjust. Kõigepealt tasub märkida, et pärast SNP-de kvaliteedikontrolli PGS arvutamiseks jäi suhteliselt vähe SNP-e, seega polügeense skoori ennustusvõime oli juba algselt piiratud. Samuti PGS-i efekt ei pruugi välja tulema väikese valimi suuruse ja teiste kovariaatide arvu, mida oli vaja mudelis kontrollida. Teiselt poolt PGS-i efekti puudumine ning algselt väheste seotud SNP-ide arv ka meist sõltumatus andmestikus võib viidata ka sellele, et NAM geneetiline arhitektuur on vähem väljendunud ja et NAM sisalduse erinevuste seletamisel geneetilisel eelsoodumusel võib olla väiksem roll kui teisel keskkondlikel teguritel.

Arvestades, et NAM oli uuringu põhfookuses, siis kasutasin avastuslikel eesmärgil NAM-PGSi ka teistes analüüsid, kuid puuduliku valideerimise tõttu nendesse tulemustesse tuleks suhtuda pigem ettevaatlikult. NAM-PGS mitte ei seostunud ainult NAM tasemetega, aga ka NAM-PGS tulemused isiksuseomaduste mudelites viitasid mõnevõrra teistsugusele muustrile, kui NAM mudelid. Seda tulemust on veidi raskem seletada läbi potentsiaalse NAM-i efekti ning selle tõlgendamine võib olla segadusse viiv.

NAM taset ennustavas toitumisharjumuste mudelis ilmnisid väikese mõjuga, kuid statistiliselt olulised seosed kuue toidugrupiga. Negatiivse seosega olid sellised toidugrupid, nagu munad, rukileib ja sai, mis läks vastuollu esialgse ootusega, et need võiksid suurendada NAM taset. Hüpooteesiga kooskõlas oli ainult asjaolu, et sagedasem kohvi tarbimine seostus NAM tasemega positiivselt. Positiivne mõju ilmnis ka konserveeritud puuviljade ja mooside puhul, negatiivne aga karastusjookide tarbimise puhul.

Karastusjookide negatiivne seos võib viidata laiemale seosele tervislikuma eluviisiga, sest väiksem karastusjookide tarbimine võib olla osa üldisemast tervislikust toitumismustrist (Hedrick, Davy, ja Duffey, 2015; Yon ja Johnson, 2014). Kuna toidugruppide tarbimissagedus ei peegelda selles andmestikus täpselt tegelikku kogust ega kajasta detailselt, mida inimesed söövad, ei pruugi iga toidugrupp, mis on seotud tervisliku toitumisega, anda statistiliselt eristatavat mõju. Niatsiini leidub erinevates kogustes väga paljudes toidugruppides, seetõttu võivad signaali anda just need toidugrupid, mille tarbimissagedus eristab paremini neid, kes kipuvad toituma tasakaalustatumalt, nendest, kelle toitumine on vähem tervislik – isegi kui konkreetne grupp ise ei ole peamine niatsiini allikas.

Sarnane tõlgendus võib kehtida ka leiva ja saia puhul – kuigi need sisaldavad niatsiini, oli nende kohta saadaval igapäevane tarbimissagedus, mistõttu võib sage tarbimine osutada hoopis väiksemale toitumise mitmekesisusele. Teatud künnisest alates ei pruugi suurem tarbimine enam kajastada paremat niatsiini kättesaadavust. Munade puhul võimalikult võivad mõju kujundada muud toitainelised tegurid, näiteks küllastunud rasvad ja kolesterool, mis võivad mõjutada maksa ainevahetust ning seeläbi NAD<sup>+</sup> tasakaalu hoopis negatiivselt. On pakutud, et üldine toitumise kvaliteet võib olla aju struktuuri säilitamisel olulisem kui üksikud toiduained (Solfrizzi jt., 2017). Seda toetavad ka leiud, et NAD<sup>+</sup> taseme varieeruvused võivad sõltuda toitumisstiilist (Poljsak, Kovač ja Milisav, 2020).

Leitud NAM-i seos toidugrupiga nagu konserveeritud puuviljad ja moosid oli ootamatu tulemus. See tulemus on raskesti tõlgendatav, sest ei käi kokku teadaolevate niatsiiniallikatega ega tundu see grupp olevat väga otseselt seostuv tervisliku toitumismustriga. Samuti tuleks arvestada seda, et nende toidugruppide usalduspiirid ulatusid

kuni null-tulemuseni, mis võib tähendada, et sarnane leid ei pruugi teises andmestikus reprodutseeruda.

Mudelites Suure Viisiku isiksusedomaanidega näitas NAM iseseisvalt seostus statistiliselt oluliselt ainult avatuse domeeniga. Interaktsioonis vanusega tuli seos esile samuti avatuse domeenil. Näanssidepõhises analüüsis NAM-i seos avaldus ühe avatuse ja ühe sotsiaalsuse väite puhul ning interaktsioonis vanusega NAM seostus veel ühe sotsiaalsuse, ühe meelekindluse ja ühe neurootilisuse väitega. See läheb kokku Hang jt. (2021) järeldusega, isiksuse madalama hierarhia tasandid (alaskaalad ja nüansid) üldiselt sisaldavad rohkem vanusespetsiifilist informatsiooni, kui kõrgema tasandi isiksusedomeenid. Need väited mõnevõrra viitasid impulsiivsuse ja emotsionaalse reaktiivsuse aspektidele – kalduvus tunda tugevaid emotsioone, kergesti nutta, vähem hoolida teiste vajadustest, väiksem raha kokkuhoid ja tülid kannatamatus. Need omadused olid veidi suuremal määral väljendunud madalama NAM-i tasemega inimestel ning osa neist oli pigem noorematel inimestel seostatud.

Vastupidiselt hüpoteesidele, et seoseid võiksid esile tulla pigem vanemate inimeste grupis, paistsid väidete tasandil seosed esile tulevad pigem nooremate inimeste seas. Kuigi nimetatud kolm väidet võiksid impulsiivsusele või emotsionaalsele reaktiivsusele viidata, ei ilmnunud selliseid seoseid teiste isiksuseküsimustiku väidete puhul, mis neid aspekte võiksid samuti kajastada. Seega jäi seos nende nüansside spetsiifiliseks ning võivad olla ka valimispetsiifilised.

Samuti nende nüansside seos NAM-iga ei pruugi tähendada, et NAM on kuidagi kaasatud nüansside allolevatesse bioloogilistesse protsessidesse. Kuna ei ole otseselt varasemat kirjandust NAM-i seostest isiksuseomadustega, üritan veidi spekuloida, millele võimalikud seosed võiksid viidata, tuginedes kirjandusele isiksuseomaduste ja impulsiivsuse seostest põletikumarkeritega. Varasemate uurigute põhjal on leitud, et niatsiini vormide tõstmist lisanditega on seostatud põletikumarkerite vähenemisega (Damgaard ja Trebak, 2023), seega tundub relevantne, et teatud paralleele saab siin tuua. Näiteks Madison ja Kiecolt-Glaser (2022) arutavad, et põletikul, millega mõnedes uuringutes seostatakse impulsiivsust, on mitmekülgne etioloogia ja suhe inimekäitumisega on pigem kahesuunaline, seega on suhteliselt lihtne tuvastada põletikuga seotud tegureid, sh impulsiivsus, kuid paljud nendest teguritest ei pruugi olla põhjuslikud. Analoogne järeldus võib kehtida NAM-i seostest isiksuseomadustega siin uuringus. Samas impulsiivsust seostatakse selliste tervisekäitumistega, nagu ainete kuritarvitamine, suitsetamine, kehv toitumine, lühike või

häiritud uni, madal kehaline aktiivsus ja riskantne seksuaalkäitumine, mis omakorda panustavad põletiku esinemisesse (Madison ja Kiecolt-Glaser, 2022).

Veel on impulsiivsusega kaudselt seotud tulemused viitavad NAM-i võimalikule seosele serotoniinisüsteemiga. Song jt. (2019) arutavad, et NAM-i taseme suurendamine võiks soodustada rohkemat NAD<sup>+</sup> sünteesi läbi taaskasutusraja ning see võiks aidata vähendada koormust kinureniinrajale, millest samuti osaliselt sünteesitakse NAD<sup>+</sup>, võimaldades suunata rohkem trüptofaani serotoniini sünteesiks, kuna serotoniini tootmine on seotud kinureniinrajaga. Nad järeldavad, et see võiks aidata kaasa depressiivsete sümptomite vähendamisele ning samuti serotoniinil on leitud seost impulsiivsusega (Sainio, Pulkki ja Young, 1996; Miyazaki, Miyazaki ja Doya, 2012). Teiselt poolt see hüpoteetiline mehhanism võib olla vaidlusalune, kuna NAD<sup>+</sup> puhul ei ole dokumenteeritud otseseid seoseid serotoniiniga. Lisaks sellele tervetel inimestel ainult 1–2% trüptofaanist suunatakse NAD<sup>+</sup> tootmisele (Murray, 2003). Samas näitas üks reesusahvidega läbiviidud uuring huvitavaid tulemusi, et pikaajaline fluoksetiini manustamine suurendas impulsiivsust ning impulsiivsuse ja ravivastusega osutusid oluliseks „nikotinaat ja nikotiinamiid“ ja „alaniin, aspartaat, glutamaat“ metaboolsed rajad (He jt., 2014).

Uuringus ei ilmnenud eriti seoseid NAM ja isiksuseomaduste vahel vanemas vanuserühmas, erandiks oli ainult väike seos ühes isiksuseomaduses „hoolin teiste vajadustest“. Siinkohal tuli välja, et vanemas vanusegrupis madalama NAM-i sisaldusega esines niiõelda suurem hoolivus. Veelgi huvitavam on see, et just selle nüansi juures nooremas vanusegrupis esines vastupidine seos. Näiteks on hiiremudelil leitud, et NAM-i manustamine seostus suurenenud sotsiaalse käitumisega ja võib omada väikest ärevust leevendavat efekti (Guy ja Gardner, 1985). Suurenenud sotsiaalne käitumine võib olla suurenenud mitokondriaalse funktsiooni tulemus, mida toetab leid, et NAM-i manustamine parandab aju energiavahetust (Hollis jt, 2015). Siiski erineb sotsiaalne käitumine inimestel ja loomadel oluliselt ning seetõttu ei ole loomkatsete tulemused otseselt inimeste puhul ülekantavad, kuna inimkäitumist mõjutavad oluliselt keerukamad tegurid, nagu näiteks sotsiaalsed normid ja väärtushinnangud. Varasema kirjanduse vähesuse tõttu on keeruline tõlgendada siinses uuringus ilmnenud suuna erinevust NAM-i ja „teiste vajadusest hoolimise“ vahel noorema ja vanema vanuserühma puhul.

## *Uuringu piirangud ja võimalused*

Antud uuringu tulemusi tuleks käsitleda mitmete piirangute kontekstis. Esiteks väga oluline on see, et inimorganismi bioloogiline ja psühholoogiline ülesehitus on väga kompleksne, mistõttu ei ole võimalik teha tugevaid järeldusi üksitute tegurite põhjal. Kuigi siinses uuringus keskendusin NAM seostele isiksuseomadustega, ei suuda ainult üks metaboliit edasi anda mitmetahulist NAD<sup>+</sup> ainevahetuslike protsessse ning ei peegelda NAM otseselt organismis NAD<sup>+</sup> staatust ja tasakaalu. NAD<sup>+</sup> ja sellega seotud metaboliitide täpne mõõtmine on hetkel veel piiratud ning vajab standardiseerimist (Liu jt., 2018). Braidy jt. (2021) toovad välja, et lisaks NAD<sup>+</sup>-le tuleks arvesse võtta ka seotud metaboliite nagu NADH, NADPH, NAM, NAM-i metüleeritud vormid ja mitmed teised ühendid. See rõhutab, et NAD<sup>+</sup> seisundi hindamine on väga kompleksne protseduur. NAD<sup>+</sup> taset võivad peale selle üleüldiselt mõjutada erinevad faktorid, sh mikrobioomi koostis (Chellappa jt., 2022; Shats jt., 2020) ja füüsiline aktiivsus (Janssens jt., 2022; Jiang jt., 2024; Poljsak, Kovač ja Milisav, 2020).

Teiseks, metaboliitide tasemeid ei mõõdetud samal ajal kui isiksuseomadusi ning mõningaid ajalisi lahknevusi esines ka toitumisharjumuste andmestikus, kuid nende puhul väiksemal määral. Kuigi analüüsides arvestasin ajavahemikuga mõõtmiste vahel, lisades mudelitesse  $\Delta$ vanuse muutuja, võib see siiski piirata tulemuste täpsust. On võimalik, et mõõtmiste ajaline kattuvus oleks toonud esile mõnevõrra erineva seoste mustrid või tugevuse. Samuti siin uuringus kasutasin ainult eneseraporteeritud isiksuseomaduste hinnanguid, mis võiksid sisaldada teatud kallutatusi, aga ka ei uuritud isiksuseomaduste avaldumist longituudselt.

Toitumisharjumuste hindamiseks kasutati iseraporteeritud tardumuse sagedusi, mitte toidupäevikuid täpsete toitumiskoguste ja tüüpidega. Selline lähenemine võib mõjutada tulemuste täpsust selles osas, mis toidugrupid seostuvad NAM-i tasemega rohkem määral. Seda, et mõõtmise puudulik täpsus võis mõjutada tulemusi, toetab asjaolu, et näiteks kohvi tarbimise sagedus oli mõõdetud konkreetsetes kogustes päevas ning see seostus NAM-i tasemega positiivselt. Kuna kohvi tarbimine on suhtelist sõltumatu muudest toitumisvalikutest (erinevalt näiteks leivast/saiast, mida ka mõdeti kogustes päevas, aga mida võidakse tarbida millegi muu arvelt), osutus see ainsaks hüpoteesiga kooskõlas olevaks NAM-i ennustajaks. Iseraporteeritud toitumisharjumuste hinnanguid võib mõjutada ka sotsiaalne soovitus.

Mitte väljendunud seosed NAM-iga vanemas vanuserühmas võivad olla mõnes mõttes seletatavad ka valimi iseloomuga. Kuna tegemist oli väikese üldpopulatsiooni valimiga, ei

pruugi siin uuringus olla nii palju variatsiooni NAM taseme sisalduses selleks, et võimalikku seost tuvastada. Peluso jt. (2021), võttes kokku kirjandus nii loomamudelitest kui ka inimkatsetes, jõuavad järeldusele, et NAD<sup>+</sup> tase võibki varieeruda, mitte alati väga lineaarselt ja märgatavalt muutuv ning erinevusi võib olla pigem siis, kui võrrelda nooremaid inimesi eakatega. Kahjuks sihtmärgistamata massispektromeetria profileerimine annab edasi signaali tugevuse, mille põhjal ei saa otseselt kontrollida, kui võrd osalejate NAM tase üldse varieerus valimis, võrreldes soovituslike normidega NAM sisaldusele veres.

Samuti isiksus kui konstrukt on suhteliselt laialt defineeritud, seega kuigi näiteks mõnedes mudelites on näidatud niitsiini seost kognitiivsete häiretega (Hao jt., 2023; Wang jt., 2022; Nair jt., 2011; Bhasin jt., 2023; Johnson & Imai, 2018), ei pruugi selle võimalik seos niivõrd esile tulla, vaadates isiksuseomadusi. Jälle arestades ka seda, et enamus uuringuid on vaadanud kliinilisi mudeleid. Isiksus vanusega kipub muutuma ja see protsess ei ole ka lineaarne ning on seotud paljude teiste teguritega kui bioloogilised protsessid. Isiksuseomaduste kujunemise põhjuslikud seletused on puudulikud, kuna sama omaduse kujunemisesse panustavad mitmed erinevad protsessid ja asjaolud. Arenguprotsessid nõuavad sageli aastaid, kohanemisprotsessid võivad kesta päevi või kuid ja assimilatsiooniprotsessid toimuvad hetkel (McCrae ja Sutin, 2018).

Veelgi enam, kuna isiksuseomadusi hinnatakse sageli enesekohaste küsimustike abil, võivad leiud vanusega seotud muutustest isiksuses olla mõjutatud sotsiaalsest soovitatavusest. Vanemaealised inimesed kalduvad andma sotsiaalselt soovitamataid vastuseid ning mida sotsiaalselt soovitamam on isiksuseomadus, seda enam see näib vanusega suurenevat (Ausmees jt., 2022).

Tulevikus võiks uurida põhjalikumalt metaboolsete radade seosed isiksuse omadusega, kui keskenduda spetsiifilistele metaboliitidele. Näiteks võib vaadata kogu nikotinaat ja nikotiinamiid ning trüptofaani metabolismi radasid. Seda samuti võiks teha uurimaks geneetilisi seoseid – võtta ette pigem radadepõhise lähenemise. Samuti NAD<sup>+</sup> seoste uurimine isiksuseomadustega kliinilises populatsioonis ja/või longituudse uuringudisainiga võiks anda edasi arendavaid tulemusi. Eraldi võiks analüüsida põletikumarkerite seost isiksuseomadustega ning vaadata, kas nad võiksid seoseid vahendada. Kusjuures väärtust annaks elustiili ja tervisekäitumistega arvestamine, nagu näiteks kehamassiindeks, suitsetamine, alkoholi tarbimine ja füüsiline aktiivsus.

EGV-s ilmuvad tulevikus kognitiivsete testide andmed (TestMyBrain testipatarei; Passell jt., 2019), aga ka enese ja teiste raporteeritud hinnangud mälu seisundile ja teistele kognitiivsete protsesside domeenidele. Seega võiks uurida ka peale isiksuse ka kognitiivsete

võimete valdkonda ning siis oleks tõenäoliselt mõistlikum eelistada metaboolsete radade analüüsi lähenemist.

## KOKKUVÕTE

Kokkuvõttes toob antud töö esile, et nikotiinamiidi (NAM) potentsiaalne roll isiksuseomaduste avaldumises on küllaltki keeruline. Nikotiinamiidi polügenne skoor (NAM-PGS) ei suutnud usaldusväärselt ennustada NAM taset veres, mis seab piirid selle kasutatavusele ja isiksuseomaduste mudelite tulemuste tõlgendamisele. NAM-iga väikest seost leitud toitumisgrupid, nagu rukkileib, sai, munad, karastusjoogid ja konserveeritud puuviljad või moosid, võiksid peegeldada pigem üldisemat toitumisstiili, kui olla tähtsad niatsiini mõjutajad. NAM-i taseme ja kohvi tarbimisega leitud seos on kooskõlas teoreetiliste andmetega. Kuna kohvi tarbimine mõõdeti täpsemates kogustes ning see on tõenäoliselt vähem mõjutatud üldisest toitumistilist, võib selle puhul suurema kindlusega öelda, et otseselt see võiks NAM-i tasemega seostuda.

NAM tase veres seostus mõningate isiksusedomeenidega, kuigi isiksusenüansside põhine analüüs ei toonud kõiki neid seoseid esile, näidates seost ainult viie spetsiifilise nüansi juures. Need nüansid viitasid impulsiivsuse ja emotsionaalse reaktiivsuse aspektile ning sellega seostus madalam NAM-i tase. Kuigi alguses eeldasin, et seosed võiksid rohkem väljenduda vanemas eas, vanusest sõltuvad seosed väljendusid noorematel inimesel veidi suuremal määral ning kahe nüansi puhul NAM-i seos oli vanusest sõltumatu. Seda võis mõjutada asjaolu, et vananemisega kaasnevad normatiivsed muutused nii isiksuseomadustes kui ka NAD<sup>+</sup> tasemes, ning üldpopulatsioonis ja väikse valimi puhul ei pruugi need seosed tugevalt väljenduda.

Leitud seosed impulsiivsusega seotud nüansside ja NAM vahel viitavad võimalikule ühisele alusele, näiteks tervisekäitumiste ja põletikuliste protsesside vahendusel, aga siinse uuringu raames jääb selline tõlgendamine spekulatiivseks. Edasine töö võiks keskenduda NAD<sup>+</sup>-iga seotud metaboolsete radade analüüsile, suurematele valimitele ja longitudinaalsetele andmetele, et hinnata, kas NAD<sup>+</sup> ainevahetusse kaasatud protsessid ja neid mõjutavad tegurid näitavad seost psühholoogiliste tunnustega laiemas kontekstis või vananemise seisukohalt.

## Kasutatud kirjandus

- Adamski, J. (2012). Genome-wide association studies with metabolomics. *Genome Medicine*, 4, 1-7. <https://doi.org/10.1186/gm333>
- Aderinto, N., Olatunji, G., Abdulbasit, M., Olajide, T. N., & Kokori, E. (2023). Examining the efficacy of the Mediterranean-DASH diet intervention for neurodegenerative delay in mitigating cognitive decline. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 59(1), 145. <https://doi.org/10.1186/s41983-023-00752-1>
- Ait Tayeb, A. E. K., Poinsignon, V., Chappell, K., Bouligand, J., Becquemont, L., & Verstuyft, C. (2023). Major depressive disorder and oxidative stress: a review of peripheral and genetic biomarkers according to clinical characteristics and disease stages. *Antioxidants*, 12(4), 942. <https://doi.org/10.3390/antiox12040942>
- Alegre, G. F. S., & Pastore, G. M. (2023). NAD<sup>+</sup> precursors nicotinamide mononucleotide (NMN) and nicotinamide riboside (NR): potential dietary contribution to health. *Current nutrition reports*, 12(3), 445-464. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00475-y>
- Allen, J., Romay-Tallon, R., Brymer, K. J., Caruncho, H. J., & Kalynchuk, L. E. (2018). Mitochondria and mood: mitochondrial dysfunction as a key player in the manifestation of depression. *Frontiers in neuroscience*, 12, 386. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00386>
- Arumäe, K., Vaht, M., Realo, A., Ausmees, L., Allik, J., Henry, S., ... Vainik, U. (2025, February 3). Cohort Profiles: Personality Measurements at the Estonian Biobank of the Estonian Genome Center, University of Tartu. [https://doi.org/10.31234/osf.io/2aey6\\_v2](https://doi.org/10.31234/osf.io/2aey6_v2)
- Aschwanden, D., Strickhouser, J. E., Luchetti, M., Stephan, Y., Sutin, A. R., & Terracciano, A. (2021). Is personality associated with dementia risk? A meta-analytic investigation. *Ageing Research Reviews*, 67, 101269. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101269>
- Ausmees, L., Kandler, C., Realo, A., Allik, J., Borkenau, P., Hřebíčková, M., & Möttus, R. (2022). Age differences in personality traits and social desirability: A multi-rater

multi-sample study. *Journal of Research in Personality*, 99, 104245.

<https://doi.org/10.1016/j.jrp.2022.104245>

Baumert, A., Schmitt, M., Perugini, M., Johnson, W., Blum, G., Borkenau, P., ... & Wrzus, C. (2017). Integrating personality structure, personality process, and personality development. *European Journal of Personality*, 31(5), 503-528.

<https://doi.org/10.1002/per.2115>

Beck, E. D., & Jackson, J. J. (2022). A mega-analysis of personality prediction: Robustness and boundary conditions. *Journal of Personality and Social Psychology*, 122(3), 523.

<https://doi.org/10.1037/pspp0000386>

Berven, H., Kverneng, S., Sheard, E., Søgne, M., Af Geijerstam, S. A., Haugarvoll, K., ... & Tzoulis, C. (2023). NR-SAFE: a randomized, double-blind safety trial of high dose nicotinamide riboside in Parkinson's disease. *Nature communications*, 14(1), 7793.

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-43514-6>

Bhasin, S., Seals, D., Migaud, M., Musi, N., & Baur, J. A. (2023). Nicotinamide adenine dinucleotide in aging biology: potential applications and many unknowns. *Endocrine Reviews*, 44(6), 1047-1073. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad019>

Braidy, N., Villalva, M. D., & Grant, R. (2021). NADomics: Measuring NAD<sup>+</sup> and related metabolites using liquid chromatography mass spectrometry. *Life*, 11(6), 512.

<https://doi.org/10.3390/life11060512>

Brakedal, B., Dölle, C., Riemer, F., Ma, Y., Nido, G. S., Skeie, G. O., ... & Tzoulis, C. (2022). The NADPARK study: A randomized phase I trial of nicotinamide riboside supplementation in Parkinson's disease. *Cell metabolism*, 34(3), 396-407.

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.02.001>

Chellappa, K., McReynolds, M. R., Lu, W., Zeng, X., Makarov, M., Hayat, F., ... & Baur, J. A. (2022). NAD precursors cycle between host tissues and the gut microbiome. *Cell metabolism*, 34(12), 1947-1959. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.11.004>

Cherian, L., Wang, Y., Fakuda, K., Leurgans, S., Aggarwal, N., & Morris, M. (2019).

Mediterranean-Dash Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diet slows

- cognitive decline after stroke. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 6(4), 267-273. <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.28>
- Choi, S. W., Mak, T. S. H., & O'Reilly, P. F. (2020). Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nature protocols*, 15(9), 2759-2772. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0353-1>
- Covarrubias, A. J., Perrone, R., Grozio, A., & Verdin, E. (2021). NAD<sup>+</sup> metabolism and its roles in cellular processes during ageing. *Nature reviews Molecular cell biology*, 22(2), 119-141. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00313-x>
- Gardener, S. L., & Rainey-Smith, S. R. (2021). The dietary approaches to stop hypertension (DASH) and Mediterranean-DASH intervention for neurodegenerative delay (MIND) diets and brain aging. In *Factors Affecting Neurological Aging* (pp. 553-565). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817990-1.00048-2>
- Gianfranco. (2019, August 14). "Centering" the variables: what it means and what it is used for. StatsImprove. Retrieved May 11, 2025, from <https://www.statsimprove.com/en/centering-the-variables-what-it-means-and-what-it-is-used-for-2/>
- Graham, E. K., Bastarache, E. D., Milad, E., Turiano, N. A., Cotter, K. A., & Mroczek, D. K. (2018). Physical activity mediates the association between personality and biomarkers of inflammation. *SAGE open medicine*, 6, 2050312118774990. <https://doi.org/10.1177/2050312118774990>
- Guy, A. P., & Gardner, C. R. (1985). Pharmacological characterisation of a modified social interaction model of anxiety in the rat. *Neuropsychobiology*, 13(4), 194-200. <https://doi.org/10.1159/000118187>
- Hang, Y., Soto, C., Speyer, L. G., Haring, L., Lee, B., Ostendorf, F., & Mottus, R. (2021). Age differences in the personality hierarchy: A multi-sample replication study across the life span. *Journal of Research in Personality*, 93, 104121. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2021.104121>
- Hao, K., Chen, F., Zhao, L., Xu, S., Xiong, Y., Xu, R., ... & Wang, G. (2023). Nicotinamide ameliorates mitochondria-related neuronal apoptosis and cognitive impairment via the

NAD<sup>+</sup>/SIRT3 pathway. *Schizophrenia*, 9(1), 32. <https://doi.org/10.1038/s41537-023-00357-w>

Harden, K. P., & Koellinger, P. D. (2020). Using genetics for social science. *Nature human behaviour*, 4(6), 567-576. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0862-5>

He, Y., Hogrefe, C. E., Grapov, D., Palazoglu, M., Fiehn, O., Turck, C. W., & Golub, M. S. (2014). Identifying individual differences of fluoxetine response in juvenile rhesus monkeys by metabolite profiling. *Translational psychiatry*, 4(11), e478-e478. <https://doi.org/10.1038/tp.2014.116>

Hedrick, V. E., Davy, B. M., & Duffey, K. J. (2015). Is beverage consumption related to specific dietary pattern intakes?. *Current Nutrition Reports*, 4, 72-81. <https://doi.org/10.1007/s13668-014-0109-z>

Henry, S., & Möttus, R. (2024). *The 100 Nuances of Personality: Development of a comprehensive, non-redundant personality item pool*. <https://osf.io/tcfgz/>

Hollis, F., van der Kooij, M. A., Zanoletti, O., Lozano, L., Cantó, C., & Sandi, C. (2015). Mitochondrial function in the brain links anxiety with social subordination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(50), 15486-15491. <https://doi.org/10.1073/pnas.1512653112>

Jaagura, M., Kronberg, J., Reigo, A., Aasmets, O., Nikopensius, T., Võsa, U., ... & Org, E. (2024). Comorbidities confound metabolomics studies of human disease. *Scientific Reports*, 14(1), 24810. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75556-1>

Janssens, G. E., Grevendonk, L., Perez, R. Z., Schomakers, B. V., de Vogel-van den Bosch, J., Geurts, J. M., ... & Hoeks, J. (2022). Healthy aging and muscle function are positively associated with NAD<sup>+</sup> abundance in humans. *Nature Aging*, 2(3), 254-263. <https://doi.org/10.1038/s43587-022-00174-3>

Jiang, Z., Luo, X., Han, C., Qin, Y. Y., Pan, S. Y., Qin, Z. H., ... & Luo, L. (2024). NAD<sup>+</sup> homeostasis and its role in exercise adaptation: A comprehensive review. *Free Radical Biology and Medicine*, 225, 346-358. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2024.09.036>

- Johnson, S., & Imai, S. I. (2018). NAD<sup>+</sup> biosynthesis, aging, and disease. *F1000Research*, 7, 132. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12120.1>
- Katsyuba, E., Romani, M., Hofer, D., & Auwerx, J. (2020). NAD<sup>+</sup> homeostasis in health and disease. *Nature metabolism*, 2(1), 9-31. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0161-5>
- Kotov, R., Gamez, W., Schmidt, F., & Watson, D. (2010). Linking “big” personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: a meta-analysis. *Psychological bulletin*, 136(5), 768. <https://doi.org/10.1037/a0020327>
- Kremer, J. I., Gömpel, K., Bakuradze, T., Eisenbrand, G., & Richling, E. (2018). Urinary excretion of niacin metabolites in humans after coffee consumption. *Molecular Nutrition & Food Research*, 62(7), 1700735. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700735>
- Lapatto, H. A., Kuusela, M., Heikkinen, A., Muniandy, M., van der Kolk, B. W., Gopalakrishnan, S., ... & Pirinen, E. (2023). Nicotinamide riboside improves muscle mitochondrial biogenesis, satellite cell differentiation, and gut microbiota in a twin study. *Science advances*, 9(2), eadd5163. <https://doi.org/10.1126/sciadv.add5163>
- Lautrup, S., Sinclair, D. A., Mattson, M. P., & Fang, E. F. (2019). NAD<sup>+</sup> in brain aging and neurodegenerative disorders. *Cell metabolism*, 30(4), 630-655. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.09.001>
- Liu, Y., Clement, J., Grant, R., Sachdev, P., & Braidy, N. (2018). Quantitation of NAD<sup>+</sup>: Why do we need to measure it?. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1862(12), 2527-2532. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.07.023>
- Liu, Z., Li, C., Fan, X., Kuang, Y., Zhang, X., Chen, L., ... & Li, W. (2020). Nicotinamide, a vitamin B3 ameliorates depressive behaviors independent of SIRT1 activity in mice. *Molecular Brain*, 13, 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13041-020-00703-4>
- Luchetti, M., Barkley, J. M., Stephan, Y., Terracciano, A., & Sutin, A. R. (2014). Five-factor model personality traits and inflammatory markers: New data and a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 50, 181-193. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.08.014>

- Madison, A. A., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2022). Are sick people really more impulsive?: Investigating inflammation-driven impulsivity. *Psychoneuroendocrinology*, *141*, 105763. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105763>
- McCrae, R. R., & John, O. P. (1992). An introduction to the five-factor model and its applications. *Journal of personality*, *60*(2), 175-215. <https://doi.org/10.1111/j.1467-6494.1992.tb00970.x>
- McCrae, R. R., & Sutin, A. R. (2018). A five-factor theory perspective on causal analysis. *European journal of personality*, *32*(3), 151-166. <https://doi.org/10.1002/per.2134>
- Milani, L., Alver, M., Laur, S., Reisberg, S., Haller, T., Aasmets, O., ... & Metspalu, A. (2025). The Estonian Biobank's journey from biobanking to personalized medicine. *Nature communications*, *16*(1), 3270. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58465-3>
- Miyazaki, K., Miyazaki, K. W., & Doya, K. (2012). The role of serotonin in the regulation of patience and impulsivity. *Molecular neurobiology*, *45*, 213-224. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8232-6>
- Mõttus, R., Ausmees, L., Henry, S., & Vainik, U. (2025, March 29). Age running its course: Most people's personality closely follows their age. [https://doi.org/10.31234/osf.io/ht93m\\_v1](https://doi.org/10.31234/osf.io/ht93m_v1)
- Mõttus, R., Marioni, R., & Deary, I. J. (2017). Markers of psychological differences and social and health inequalities: Possible genetic and phenotypic overlaps. *Journal of Personality*, *85*(1), 104-117. <https://doi.org/10.1111/jopy.12220>
- Mõttus, R., Realo, A., Allik, J., Deary, I. J., Esko, T., & Metspalu, A. (2012). Personality traits and eating habits in a large sample of Estonians. *Health Psychology*, *31*(6), 806-814. <https://doi.org/10.1037/a0027041>
- Mõttus, R., Realo, A., Vainik, U., Allik, J., & Esko, T. (2017). Educational attainment and personality are genetically intertwined. *Psychological science*, *28*(11), 1631-1639. <https://doi.org/10.1177/0956797617719083>

- Mõttus, R., & Rozgonjuk, D. (2021). Development is in the details: Age differences in the Big Five domains, facets, and nuances. *Journal of personality and social psychology*, 120(4), 1035. <https://doi.org/10.1037/pspp0000276>
- Murray, M. F. (2003). Tryptophan depletion and HIV Tryptophan depletion and HIV infection: a metabolic link to pathogenesis. *The Lancet infectious diseases*, 3(10), 644-652. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00773-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00773-4)
- Nair, D., Zhang, S. X., Ramesh, V., Hakim, F., Kaushal, N., Wang, Y., & Gozal, D. (2011). Sleep fragmentation induces cognitive deficits via nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase–dependent pathways in mouse. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(11), 1305-1312. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1173OC>
- National Institutes of Health. (2022, November 18). *Niacin: Fact sheet for health professionals*. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Retrieved May 11, 2025, from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Niacin-HealthProfessional/>
- Nichols, E., Steinmetz, J. D., Vollset, S. E., Fukutaki, K., Chalek, J., Abd-Allah, F., ... & Liu, X. (2022). Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health*, 7(2), e105-e125. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8)
- Nishi, S. K., Babio, N., Gómez-Martínez, C., Martínez-González, M. Á., Ros, E., Corella, D., ... & Salas-Salvadó, J. (2021). Mediterranean, DASH, and MIND dietary patterns and cognitive function: the 2-year longitudinal changes in an older Spanish cohort. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 782067. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.782067>
- Ochoa, A. (2023, January 6) *Read and write BED files with genio*. CRAN. Retrieved May 11, 2025, from <https://cran.rstudio.com/web/packages/genio/vignettes/genio.html>
- Oppong, R. F., Terracciano, A., Picard, M., Qian, Y., Butler, T. J., Tanaka, T., ... & Ding, J. (2022). Personality traits are consistently associated with blood mitochondrial DNA

- copy number estimated from genome sequences in two genetic cohort studies. *Elife*, *11*, e77806. <https://doi.org/10.7554/eLife.77806>
- Passell, E., Dillon, D. G., Baker, J. T., Vogel, S. C., Scheuer, L. S., Mirin, N. L., Rutter, L. A., Pizzagalli, D. A., & Germine, L. (2019, January 26). Digital Cognitive Assessment: Results from the TestMyBrain NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Field Test Battery Report. *PsyArXiv*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/dcszr>
- Pirinen, E., Auranen, M., Khan, N. A., Brilhante, V., Urho, N., Pessia, A., ... & Suomalainen, A. (2020). Niacin cures systemic NAD<sup>+</sup> deficiency and improves muscle performance in adult-onset mitochondrial myopathy. *Cell metabolism*, *31*(6), 1078-1090. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.008>
- Poljsak, B., Kovač, V., & Milisav, I. (2020). Healthy lifestyle recommendations: do the beneficial effects originate from NAD<sup>+</sup> amount at the cellular level?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2020*(1), 8819627. <https://doi.org/10.1155/2020/8819627>
- Price, A. L., Patterson, N. J., Plenge, R. M., Weinblatt, M. E., Shadick, N. A., & Reich, D. (2006). Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nature genetics*, *38*(8), 904-909. <https://doi.org/10.1038/ng1847>
- Robins Wahlin, T. B., & Byrne, G. J. (2011). Personality changes in Alzheimer's disease: a systematic review. *International journal of geriatric psychiatry*, *26*(10), 1019-1029. <https://doi.org/10.1002/gps.2655>
- Sainio, E. L., Pulkki, K., & Young, S. N. (1996). L-Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological aspects. *Amino acids*, *10*, 21-47. <https://doi.org/10.1007/BF00806091>
- Santangelo, G., Garramone, F., Baiano, C., D'Iorio, A., Piscopo, F., Raimo, S., & Vitale, C. (2018). Personality and Parkinson's disease: A meta-analysis. *Parkinsonism & Related Disorders*, *49*, 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.01.013>
- Shats, I., Williams, J. G., Liu, J., Makarov, M. V., Wu, X., Lih, F. B., ... & Li, X. (2020). Bacteria boost mammalian host NAD metabolism by engaging the deamidated

biosynthesis pathway. *Cell metabolism*, 31(3), 564-579.

<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.02.001>

Solfrizzi, V., Custodero, C., Lozupone, M., Imbimbo, B. P., Valiani, V., Agosti, P., ... & Panza, F. (2017). Relationships of dietary patterns, foods, and micro-and macronutrients with Alzheimer's disease and late-life cognitive disorders: a systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(3), 815-849.

<https://doi.org/10.3233/JAD-170248>

Song, S. B., Park, J. S., Chung, G. J., Lee, I. H., & Hwang, E. S. (2019). Diverse therapeutic efficacies and more diverse mechanisms of nicotinamide. *Metabolomics*, 15, 1-28.

<https://doi.org/10.1007/s11306-019-1604-4>

Sutin, A. R., Terracciano, A., Deiana, B., Naitza, S., Ferrucci, L., Uda, M., ... & Costa, P. T. (2010). High neuroticism and low conscientiousness are associated with interleukin-6. *Psychological medicine*, 40(9), 1485-1493.

<https://doi.org/10.1017/S0033291709992029>

Terracciano, A., Stephan, Y., Luchetti, M., Albanese, E., & Sutin, A. R. (2017). Personality traits and risk of cognitive impairment and dementia. *Journal of psychiatric research*, 89, 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.01.011>

Tervise Arengu Instituut. (n.d.). *Niatsiin ehk B3-vitamiin*. Toitumine.ee. Retrieved May 11, 2025, from <https://toitumine.ee/energia-ja-toitainete-vajadused/vitamiinid/niatsiin>

Vainik, U. (2025). *Boosting NAD metabolism to prevent pathological brain aging*. Etis. Retrieved May 11, 2025, from <https://www.etis.ee/Portal/Projects/Display/dd4f19cf-dc3a-4aff-a1e6-654b3450a913>

Veenhuis, S. J., van Os, N. J., Janssen, A. J., van Gerven, M. H., Coene, K. L., Engelke, U. F., ... & Willemsen, M. A. (2021). Nicotinamide riboside improves ataxia scores and immunoglobulin levels in ataxia telangiectasia. *Movement Disorders*, 36(12), 2951-2957. <https://doi.org/10.1002/mds.28788>

Wang, J., Sun, R., Xia, L., Zhu, X., Zhang, Q., & Ye, Y. (2022). Potential therapeutic effects of NAMPT-Mediated NAD biosynthesis in depression in vivo. *Brain Sciences*, 12(12), 1699. <https://doi.org/10.3390/brainsci12121699>

- Xie, X., Yu, C., Zhou, J., Xiao, Q., Shen, Q., Xiong, Z., ... & Fu, Z. (2020). Nicotinamide mononucleotide ameliorates the depression-like behaviors and is associated with attenuating the disruption of mitochondrial bioenergetics in depressed mice. *Journal of affective disorders*, 263, 166-174. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.147>
- Xu, Y., Ritchie, S. C., Liang, Y., Timmers, P. R., Pietzner, M., Lannelongue, L., ... & Inouye, M. (2023). An atlas of genetic scores to predict multi-omic traits. *Nature*, 616(7955), 123-131. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05844-9>
- Yan, Q. (2024). Personality and Psychoneuroimmunology: A Systems Biology Perspective. In *Psychoneuroimmunology: Methods and Protocols* (pp. 15-36). New York, NY: Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4200-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-4200-9_2)
- Yon, B. A., & Johnson, R. K. (2014). Dietary patterns and sugar-sweetened beverage consumption among adolescents and adults. *Current Nutrition Reports*, 3, 43-50. <https://doi.org/10.1007/s13668-013-0071-1>

## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, Darina-Eisal Kononova,

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose, *Nikotiinamiidi seoste kaardistamine isiksuseomaduste ja toitumisharjumustega*, mille juhendaja(d) on *Uku Vainik ja Karolina Anja*, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada Tartu Ülikooli digitaalarhiivi kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni;
2. annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi kaudu Creative Commons'i litsentsiga CC BY NC ND 4.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni;
3. olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile;
4. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Darina-Eisal Kononova

**12.05.2025**