SUOLISTOMIKROBISTO JA EI-ALKOHOLIPERÄINEN RASVAMAKSATAUTI (NAFLD)

Juvonen Iina
Kandidaatin tutkielma
Ravitsemustiede
Lääketieteen laitos
Terveystieteiden tiedekunta
Itä-Suomen yliopisto
Huhtikuu 2021

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
Ravitsemustiede
JUVONEN IINA E: Suolistomikrobisto ja ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti (NAFLD)
Kandidaatin tutkielma, 34 sivua
Ohjaaja: Dosentti Maria Lankinen
Huhtikuu 2021

Avainsanat: suolistomikrobisto, ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti, NAFLD

SUOLISTOMIKROBISTO JA EI-ALKOHOLIPERÄINEN RASVAMAKSATAUTI (NAFLD)

Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti eli NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) on yleistyvä sairaus, joka voidaan todeta lähes kaiken ikäisillä ihmisillä. NAFLD kattaa tautikirjon rasvamaksasta steatohepatiittiin ja maksakirroosiin. Tauti lisää sydän- ja verisuonitautien riskiä, ja jos tauti pääsee kehittymään maksakirroosiksi, lisää se myös huomattavasti primaarisen hepatosellulaarisen karsinooman riskiä. Ihmisen suolistomikrobisto on monimuotoinen kokonaisuus, joka koostuu pääasiassa bakteereista. Suurin osa niistä sijaitsee paksusuolessa. Yksi suolistomikrobiston tehtävistä on pitää suolen limakalvoa ja sen pinnalla olevaa limaa ehjänä ja hyväkuntoisena, jotta patogeenit ja muut partikkelit eivät pääse suolen epiteelin läpi verenkiertoon, jolloin etenkin maksa kuormittuu.

Tämän tutkielman tavoitteena on tarkastella, onko suolistomikrobiston muuttuneen toiminnan tai koostumuksen ja NAFLD:n välillä yhteyttä. Tarkoituksena on myös selvittää, eroavatko terveen ihmisen ja NAFLD:tä sairastavan ihmisen suolistomikrobistot toisistaan ja millaisia nämä mahdolliset eroavaisuudet ovat. Kirjallisuuskatsauksen perusteella suolistomikrobistolla on yhteys NAFLD:hen, mutta ei ole selvää, aiheuttaako NAFLD muutoksia suolistomikrobistossa vai altistavatko suolistomikrobiston muutokset ja dysbioosi NAFLD:lle. Tautia sairastavien henkilöiden suolistomikrobiston koostumuksen on todettu olevan yksipuolisempi kuin terveillä henkilöillä ja viitteitä bakteerisukujen määrien eroista on havaittavissa terveiden ja NAFLD:tä sairastavien henkilöiden välillä. Tämän katsauksen perusteella myös suoliston permeabiliteetin lisääntyminen saattaa altistaa NAFLD:n kehittymiselle. Nämä löydökset yhdessä viittaavat vahvasti siihen, että suoliston dysbioosi ja NAFLD ovat yhteydessä toisiinsa. Aihetta on kuitenkin tutkittu vasta melko vähän ihmisillä, joten lisää tutkimuksia tarvitaan, jotta saadaan selville suolistomikrobiston rooli NAFLD:n kehittymisessä ja etenemisessä.

LYHENNELUETTELO

NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease	ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti
NAFL	non-alcoholic fatty liver	ei-alkoholiperäinen rasva-maksa
NASH	non-alcoholic steatohepatitis	ei-alkoholiperäinen steatohepatiitti
AFLD	alcoholic fatty liver disease	alkoholiperäinen rasvamaksatauti
MBO	metabolic syndrome	metabolinen oireyhtymä
NAS	NAFLD-activity score	NAFLD:n aktiviteetin taso
ALT	alanine aminotransferase	alaniiniaminotransferaasi
AST	aspartate aminotransferase	aspartaattiaminotransferaasi
GGT	γ-glutamyltransferase	gammaglutamyylitransferaasi
BMI	body mass index	painoindeksi
SIBO	small intestinal bacterial overgrowth	ohutsuolen bakteerien liikakasvu
HCC	hepatocellular carcinoma	maksasolusyöpä
ZO1	zona occludens-1	
ZO	zonulin	tsonuliini
CRP	c-reactive protein	c-reaktiivinen proteiini

SISÄLTÖ

1. JOHDANTO 5
2. NAFLD 6
2.1 Diagnosointi ja oirekuva 6
2.2 Esiintyvyys ja altistavat tekijät 8
2.3 Ennaltaehkäisy ja hoito 9
2.3.1 Laihdutus ja liikunta 9
2.3.2 Ruokavalio 10
3. SUOLISTOMIKROBISTO 12
3.1 Koostumus 12
3.2 Tehtävät ja aineenvaihduntatuotteet 13
4. SUOLISTOMIKROBISTO JA NAFLD 15
4.1 Suolistomikrobiston muutokset NAFLD:n tautikirjossa 15
4.1.1 Suolistomikrobisto NAFLD:ssä 15
4.1.2 Suolistomikrobisto NASH:ssa ja NAFLD-kirroosissa 18
4.2 Permeabiliteetti 21
4.3 Synbiootit 22
5. POHDINTA 24
6. JOHTOPÄÄTÖKSET 26
LÄHTEET 28

1. JOHDANTO

Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) on yleisin krooninen maksasairaus koko maailmassa (Younossi ym. 2016). NAFLD:tä esiintyy lähes kaikenikäisillä henkilöillä ja se on nykyään myös lasten yleisin krooninen maksasairaus (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). NAFLD:n riskitekijöitä ovat muun muassa ylipaino ja epäterveelliset elintavat, kuten runsaasti rasvaa ja sokeria sisältävä ruokavalio ja passiivisuus (Bjermo ym. 2012, Lu ym. 2016, Niriella ym. 2017, Luukkonen ym. 2018). Myös perimä saattaa altistaa NAFLD:lle (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). NAFLD:hen ei ole Suomessa saatavilla lääkehoitoa, vaan ensisijaisina hoitomuotoina käytetään elämäntapamuutoksia kuten laihdutusta, liikunnan lisäämistä ja Valtion ravitsemusneuvottelukunnan laatimien ravitsemussuositusten mukaista ruokavaliota (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). Jos NAFLD pääsee etenemään liian pitkälle, saattaa se aiheuttaa jopa maksasolusyöpää (Reeves ym. 2016). Näin ollen NAFLD:n asianmukainen hoito on tärkeää.

Ihmisen suolistomikrobisto koostuu biljoonista mikrobisoluista ja on todella monimuotoinen kokonaisuus (Kirjavainen ym. 2012). Se koostuu pääasiassa bakteereista ja kaksi yleisintä suolistomikrobistossa esiintyvää pääjaksoa ovat *Firmicutes* ja *Bacteroidetes* (Kirjavainen ym. 2012). Mikrobiston koostumukseen vaikuttavat monet tekijät, kuten henkilön ikä, sukupuoli, ruokavalio, lääkitys ja terveydentila (Kirjavainen ym. 2012). Suolistomikrobiston tehtäviin kuuluvat muun muassa sulamattoman aineksen pilkkominen, kolonisaatioresistenssin ylläpitäminen, suolen epiteelin ja limakalvon kunnossa pitäminen ja kehon immuunijärjestelmän toimintaan osallistuminen (Kirjavainen ym. 2012). Mikrobien fermentoidessa sulamattomia partikkeleita paksusuolessa, muodostuu fermentaatiotuotteena esimerkiksi lyhytketjuisia rasvahappoja ja etanolia (Kirjavainen ym. 2012). Jotkin lyhytketjuiset rasvahapot, kuten butyraatti, toimivat limakalvojen energianlähteenä ja näin ollen osallistuvat niiden uusiutumiseen ja eheyden ylläpitämiseen (Kirjavainen ym. 2012). Suolistomikrobiston epätasapaino eli dysbioosi on tila, joka aiheuttaa sekä taksonomisia että toiminnallisia muutoksia mikrobistossa (Levy ym. 2017). Dysbioosi saattaa lisätä useiden eri sairauksien riskiä (Gerard 2016, Knip ja Siljander 2016, Tremlett ym. 2017).

Tämän tutkielman tarkoituksena on selvittää suolistomikrobiston mahdollista yhteyttä NAFLD:hen. Tutkielmassa tarkastellaan, poikkeaako NAFLD:tä sairastavien henkilöiden suolistomikrobiston koostumus ja toiminta terveiden henkilöiden suolistomikrobistosta sekä

löytyykö mikrobistosta tekijöitä, jotka saattaisivat olla yhteydessä NAFLD:n syntymiseen ja etenemiseen. Tietoa tutkielmaan haettiin pääasiassa PubMedin ja UEF-Primon avulla ja hakusanoina käytettiin muun muassa sanoja NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease, gut microbiome, gut microbiota, permeability ja synbiotic.

2. NAFLD

2.1 Diagnosointi ja oirekuva

Ei-alkoholiperäisen rasvamaksataudin (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) käsite pitää sisällään laajan kirjon eri tauteja (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). Nämä taudit ovat ei-alkoholiperäinen rasvamaksa (non-alcoholic fatty liver, NAFL), ei-alkoholiperäinen steatohepatiitti (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) ja maksakirroosi. Yleensä tauti etenee juuri tässä järjestyksessä eli lievimmästä tautimuodosta, rasvamaksasta, kohti vakavampia tautimuotoja, NASH:ta ja kirroosia. Rasvamaksa muodostuu rasvapisaroiden kertyessä maksasolujen sisälle. Jos ≥5–10 %:ssa maksasoluista näkyy valomikroskopiassa makrovesikulaarinen steatoosi, eikä syynä ole esimerkiksi runsas alkoholinkäyttö, rasvamaksaa aiheuttavan lääkkeen tai toksiinin käyttö tai autoimmuuni- tai virushepatiitti, on kyseessä ei-alkoholiperäinen rasvamaksa. NAFLD:hen kuuluvien eri tautien diagnosoinnissa myös alkoholin kulutus otetaan huomioon. Käytön tulee olla maltillista, naisilla korkeintaan 20 g/vrk ja miehillä 30 g/vrk, jotta NAFLD-diagnoosi on mahdollinen. (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020)

Ei-alkoholiperäinen rasvamaksa ei yleensä oireile (Mustajoki 2019a). Joillakin henkilöillä on kuitenkin esiintynyt epämukavaa tunnetta ylävatsan oikealla puolella, mikä johtuu maksan koon suurenemisesta rasvapisaroiden keräännyttyä maksasoluihin (Mustajoki 2019a). Lisäksi NAFLD:tä sairastavilla lapsilla ja nuorilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että muun muassa neuropsykologisia oireita, kuten ärsyyntyneisyyttä ja uupumusta, sekä päänsärkyä esiintyi yli puolilla tutkimukseen osallistuneista henkilöistä (Kistler ym. 2010). Uupumusta on myös todettu esiintyvän NAFLD:tä sairastavilla aikuisilla enemmän kuin terveillä verrokeilla (Newton ym. 2008).

Erilaisia kuvantamismenetelmiä, kuten ultraääntä, tietokonetomografiaa ja magneettikuvausta, voidaan käyttää rasvamaksan diagnosoinnissa (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). Toisin kuin rasvamaksa, NASH voidaan todeta vain maksabiopsialla otetusta kudosnäytteestä

(NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). NASH:n tyypillisiä tunnusmerkkejä ovat maksasolujen paisuminen eli niin sanottu ballooning ja rasva-alueiden keskelle, keskuslaskimoaluetta ympäröivälle alueelle muodostuva nekroosi (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). Samalla alueella saattaa esiintyä myös lievää tulehdusta tai hentojuosteista fibroosia (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). NAFLD:hen liittyvässä maksakirroosissa kirroosin synnyn syy on NAFLD ja histologisesti on todettavissa tason F4 fibroosi (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). Hoitamattomana NAFLD saattaa johtaa jopa maksasolusyöpään (Reeves ym. 2016).

NAFLD:tä ja sen tasoa voidaan arvioida muun muassa SAF-asteikon avulla (Bedossa ym. 2012). Steatoosin aste (S) kertoo keski- ja suurikokoisten rasvapisaroiden määrän, ja tulehdusaktiviteetin taso (A, 0–4) sisältää sekä maksasolujen paisumisen (”ballooning”) asteen (0–2), että tulehdussoluaktiviteetin tason (0–2) yhteenlaskettuna (Bedossa ym. 2012). Fibroosin taso (F) määritellään sen mukaan, millä alueilla fibroosia esiintyy (Bedossa ym. 2012). Fibroosin tasosta voi päätellä maksasairauden vakavuuden ja jopa ennustaa sen aiheuttamaa kuolleisuutta (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). SAF-asteikon tarkemmat luokittelutiedot on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. SAF-asteikko NAFLD:n asteen arviointiin.

S = steatoosin aste				
S_0: < 5 %	S_1: 5–33 %	S_2: 34–66 %	S_3: > 67 %	
A = ballooning ja tulehdussoluaktiviteetti (A = 0-4)				
A_0: (A = 0) ei aktiviteettia	A_1: (A = 1) lievä aktiviteetti	A_2: (A = 2) kohtalainen aktiviteetti	A_3: (A ≥ 3) voimakas aktiviteetti	
F = fibroosin aste				
F_0: ei lainkaan	F_1: perisinusoidaalinen tai perisinusoidaalinen ja periportaalinen	F_2: perisinusoidaalinen ja -portaalinen tai periportaalinen	F_3: perisinusoidaaliselta periportaaliselle alueelle ulottuva fibroosi	F_4: kirroosi

(Taulukon lähde: Bedossa ym. 2012)

2.2 Esiintyvyys ja altistavat tekijät

Maailmanlaajuisesti kroonisista maksasairauksista yleisin on NAFLD, ja sen vallitsevuuden arvioidaan olevan jopa 25 % (Younossi ym. 2016). Eniten NAFLD:tä tavataan Etelä-Amerikassa ja Lähi-Idässä, kun taas vähiten sitä esiintyy Afrikassa (Younossi ym. 2016). Kuitenkin alueellisesti erilaiset tutkimustavat ja saatavilla olevien aineistojen määrä saattavat vaikuttaa tulokseen. NAFLD:n vallitsevuus on kasvussa, sillä vuosien 2000–2005 aikana se oli noin 20,1 % ja vuosien 2011–2015 aikana jo 26,8 % (Younossi ym. 2016). NAFLD:tä sairastavia henkilöitä löytyy kaikista ikäluokista, mutta sen esiintyvyys kasvaa vähitellen iän myötä. Kuitenkin NAFLD on nykyään myös lasten ja nuorten keskuudessa yleisin krooninen maksasairaus (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020).

Suomessa NAFLD:tä esiintyy noin 21 %:lla koko aikuisväestöstä, mikä on kolme kertaa enemmän kuin alkoholin aiheuttamaa rasvamaksatautia (alcoholic fatty liver disease, AFLD) (Kotronen ym. 2010). Steatoositapauksista noin 75 % johtuu NAFLD:stä ja alle 25 % AFLD:stä (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). Muita steatoosia aiheuttavia tekijöitä ovat esimerkiksi B- ja C-hepatiitti sekä jotkin lääkkeet (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). Näiden tekijöiden vaikutus tautitaakkaan on kuitenkin melko pieni (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). Erään tutkimuksen mukaan Suomen väestöstä 28 %:lla todettiin kohonneet maksaentsyymipitoisuudet ja heistä 75 %:lla suurentuneet pitoisuudet johtuivat juuri NAFLD:stä (Kotronen ym. 2010). Sairaus on siis hyvin yleinen myös Suomessa, eikä maksan rasvoittuminen suinkaan aina johdu alkoholin runsaasta käytöstä.

NAFLD:n syntymisen uskotaan olevan monen eri tekijän summa. Yksi suurimmista riskitekijöistä on ylipaino (Lu ym. 2016, Niriella ym. 2017). Ylipaino johtuu usein epäterveellisistä elintavoista ja passiivisuudesta. Epäterveelliset elintavat lisäävät NAFLD:n riskiä, sillä runsas tyydyttyneen rasvan ja sokerin saanti aiheuttaa ylimääräisen energian kerääntymistä maksaan rasvana (Bjermo ym. 2012, Luukkonen ym. 2018). Rasvan kerääntyminen maksaan voi lopulta johtaa NAFLD:n syntymiseen. Koska NAFLD:llä ja metabolisella oireyhtymällä (MBO) on samankaltaiset syntymekanismit, usein NAFLD-potilas sairastaa myös MBO:ta ja toisinpäin (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). NAFLD:tä onkin kutsuttu maksassa ilmeneväksi MBO:ksi. Myös muun muassa hyperlipidemia ja -glykemia on yhdistetty NAFLD:n syntyyn (Lu ym. 2016, Niriella ym. 2017).

NAFLD:n riskiä nostaa joillakin henkilöillä myös perimä (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). *PNPLA3*-geenissä sijaitsevan I148M-geenivariantin on todettu suurentavan NASH:n riskiä jopa 3,5- ja kirroosin riskiä 1,9-kertaisesti lihavilla henkilöillä. Mitä enemmän henkilöllä on ylipainoa, sitä suurempi on geenivariantin vaikutus. *PNPLA3*-varianttia tavataan heterotsygoottisesti noin 40 %:lla ja homotsygoottisesti 6 %:lla suomalaisista. Toinen NAFLD:hen geneettisesti vaikuttava variantti on E167K, joka sijaitsee *TM6SF2* geenissä. Tämä geeni aiheuttaa NASH:n riskin nousun 1,8-kertaiseksi ja 1,9-kertaisen fibroosiriskin. Varianttia tavataan noin 15 %:lla suomalaisista. (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020)

2.3 Ennaltaehkäisy ja hoito

Koska NAFLD:n on todettu liittyvän epäterveellisiin elämäntapoihin ja passiivisuuteen, on ennaltaehkäisyn ja hoidon pääpaino elämäntapamuutoksella, liikunnan lisäämisellä ja laihduttamisella. NAFLD:hen ei ole tällä hetkellä Suomessa lääkeviranomaisten hyväksymää lääkehoitoa tarjolla (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). Joidenkin tutkimusten mukaan E-vitamiinilla saattaisi olla suotuisia vaikutuksia etenkin NASH-potilaille (Armstrong ym. 2010, Xu ym. 2015). Armstrong ym. (2010) huomasivat tutkimuksessaan, että E-vitamiinia saaneiden potilaiden NASH-maksahistologia parani huomattavasti verrattuna lumehoitoa saaneeseen ryhmään. E-vitamiinin pitkäaikaisen käytön vaikutuksista ei kuitenkaan ole vielä tarpeeksi tietoa, jotta sitä voitaisiin suositella käytettäväksi NAFLD:n hoidossa. Näin ollen elämäntapamuutos on tällä hetkellä suositelluin NAFLD:n hoitokeino.

2.3.1 Laihdutus ja liikunta

NAFLD ja MBO liittyvät usein toisiinsa, minkä johdosta MBO:hon liittyvät häiriöt, kuten keskivartalolihavuus, triglyseridien kohonnut pitoisuus plasmassa ja kohonnut verenpaine, liittyvät myös NAFLD:hen (Mustajoki 2019b). Nämä häiriöt ovat usein seurausta pitkään jatkuneista epäterveellisistä elämäntavoista ja aktiivisuuden puutteesta. Laihdutuksen on todettu olevan toimiva NAFLD:n ennaltaehkäisy- ja hoitokeino. Laihdutuksen avulla on saavutettu positiivinen vaikutus NAFLD:n aktiviteettia (NAFLD activity score, NAS) ja steatoosia tarkasteltaessa (Musso ym. 2012). Jo $\geq$ 5 %:n painonpudotus paransi steatoosin astetta, ja $\geq$ 7 %:n painonpudotuksella myös NAS pieneni (Musso ym. 2012). On myös todettu, että painon pudottaminen laskee NASH:n aktiivisuustasoja merkittävästi (Promrat ym. 2010). Promrat ym. (2010) osoittivat, että osalla tutkittavista henkilöistä NASH:n aktiivisuustaso laski vuoden pituisen intervention aikana niin paljon, että arvo alitti jopa NASH:n minimikriteerit.

Näin ollen voidaan todeta, että laihduttaminen on tehokas keino NAFLD:n eri tautitasojen hoidossa.

Jopa ilman painonpudotusta, pelkästään fyysisen aktiivisuustason nostamisella on todettu olevan steatoosia ja alaniiniaminotransferaasi (alanine aminotransferase, ALT) -pitoisuuksia parantava vaikutus (Eckard ym. 2013). Myös muissa tutkimuksissa on huomattu, että fyysinen aktiivisuus auttaa pienentämään steatoosin astetta ja lieventämään NAFLD:tä (Johnson ym. 2009, St. George ym. 2009, Hallsworth ym. 2011). Hallsworth ym. (2011) totesivat tutkimuksessaan, että säännöllisesti toteutetun lihaskuntoharjoittelun avulla NAFLD-potilaiden maksansisäisen rasvan määrä väheni keskimäärin 13 %:lla kahdeksan viikon aikana. Tutkimuksella haluttiin tuoda esille, että aerobisen liikunnan lisäksi myös lihaskuntoharjoittelulla on myönteisiä vaikutuksia NAFLD:n hoidossa. St. George ym. (2009) totesivat tutkimuksessaan, että matalan aktiivisuuden ryhmään kuuluvat henkilöt saavuttivat aktiivisuuden lisäämisen ansiosta jopa suurempia muutoksia esimerkiksi paastoinsuliinin tasoissa kuin suuren aktiivisuuden ryhmään kuuluvat henkilöt. Tämä voi olla merkki siitä, että pienikin fyysisen aktiivisuuden lisääminen on suotuisa muutos NAFLD-potilaan terveydelle.

2.3.2 Ruokavalio

Ylipaino on NAFLD:n suurimpia riskitekijöitä, joten painonhallinta on keskeisessä osassa sen ennaltaehkäisyssä ja hoidossa. Ruokavaliolla on keskeinen rooli painonhallinnassa, minkä takia se tulisi huomioida NAFLD:ta hoidettaessa. Epäterveellisiä, energiatiheitä ja ravintoaineköyhiä tuotteita ja ruokia on helposti saatavilla nykyään ja niiden käyttö on lisääntynyt viime vuosikymmenten aikana. Esimerkiksi runsaasti sokeria, rasvaa, tärkkelystä ja puhdistettuja viljoja (refined grains) sisältävän ruokavalion on todettu aiheuttavan painon nousua (Dariush ym. 2011). Toisaalta taas niukasti täysjyväviljatuotteita, pähkinöitä sekä kasviksia ja hedelmiä sisältävän ruokavalion todettiin myös nostavan painoa (Dariush ym. 2011). Painon nousussa ja laskussa on pohjimmiltaan kyse energiansaannin ja -kulutuksen suhteesta. Täysjyvä- ja kasvistuotteiden painoa alentava vaikutus selittyy sillä, että kun niitä syödään enemmän, runsasenergisten tuotteiden kulutus usein vähenee. Tällöin kokonaisenergiansaanti jää pienemmäksi kuin kasviksia ja täysjyvätuotteita niukasti kuluttavilla henkilöillä. Lisäksi täysjyvätuotteet sisältävät puhdistettuja viljatuotteita enemmän kuitua, minkä ansiosta niiden ruuansulatusprosessi on hitaampaa. Tämän ansiosta myös kylläisyyden tunne säilyy pidempään, jolloin syödyn ruuan määrä jää pienemmäksi.

Suomessa NAFLD:n ravitsemushoidossa suositellaan käytettävän Valtion ravitsemusneuvottelukunnan laatimia ravitsemussuosituksia (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020). Suositusten mukaan rasvan laatuun tulee kiinnittää huomiota siten, että tyydyttymättömien rasvahappojen määrän tulisi olla vähintään 2/3 kokonaisrasvan määrästä ja tyydyttyneiden rasvahappojen kokonaissaannin tulisi olla alle 10 energiaprosenttia (E-%) (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). On todettu, että tyydyttynyt rasva lisää muun muassa maksan rasvaisuutta ja maksaentsyymien pitoisuuksia toisin kuin tyydyttymätön rasva, jolla saattaa olla jopa maksan rasvaisuutta vähentävä vaikutus (Bjermo ym. 2012, Rosqvist ym. 2014, Luukkonen ym. 2018, Rosqvist ym. 2019). Hiilihydraattien lähteissä pitäisi suosia kuitupitoisia täysjyväviljaa sisältäviä vaihtoehtoja vähäkuituisten sijaan, ja sokerin sekä suolan saannin tulisi olla vähäistä (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). Kasvisten, marjojen ja hedelmien kulutuksen tulisi olla runsasta, vähintään 500 g/vrk, sillä niillä on todettu olevan terveydelle edullisia vaikutuksia (Valtion ravitsemusneuvottelukunta 2014). Kuten ravitsemussuosituksissakin ohjeistetaan, alkoholin käyttöä tulisi vähintäänkin rajoittaa, ja etenkin mikäli NAFLD on edennyt kirroosiin asti, tulisi alkoholin käyttö lopettaa kokonaan (NAFLD: Käypä hoito -suositus, 2020).

Välimerellisen ruokavalion on ehdotettu olevan yksi mahdollinen NAFLD:n hoitokeino sen sisältämien terveydelle hyödyllisten komponenttien ansiosta. Välimerellinen ruokavalio sisältää runsaasti kuitua sisältäviä komponentteja kuten kasviksia, hedelmiä ja täysjyväviljatuotteita sekä pehmeän rasvan lähteitä, kuten pähkinöitä, siemeniä, merenelävä ja oliiviöljyä. On huomattu, että lisäämällä täysjyvätuotteiden, kasvisten, hedelmien ja pähkinöiden määrää ruokavaliossa sekä vähentämällä puhdistettujen viljatuotteiden, punaisen lihan ja makeisten syöntiä, maksan jäykkyys (liver stiffness) vähenee kuuden kuukauden aikana (Katsagoni ym. 2018). Katsagoni ym. (2018) totesivat myös interventiossaan, että jos ruokavaliomuutoksen lisäksi lisättiin fyysistä aktiivisuutta sekä kiinnitettiin huomiota unirytmiin ja unen laatuun, maksan jäykkyyden lisäksi myös ALT-pitoisuudet paranivat tutkittavilla. Toisessa välimerellisen ruokavalion ja antioksidanttien vaikutusta NAFLD:hen tarkastelevassa interventiossa saatiin samansuuntaisia tuloksia (Abenavoli ym. 2017). Siinä välimerellistä ruokavaliota noudattavien henkilöiden rasvamaksaindeksin (fatty liver index) arvo laski huomattavasti kuuden kuukauden aikana (Abenavoli ym. 2017). Toinen ruokavalio, jolla on todettu olevan edullisia vaikutuksia NAFLD:n hoidossa on DASH-ruokavalio (Dietary Approaches to Stop Hypertension) (Razavi Zade ym. 2016). Razavi Zade ym. (2016) tutkivat interventiossaan välimerellistä ruokavaliota muistuttavan DASH-ruokavalion vaikutusta NAFLD:hen. Tutkimuksessa huomattiin, että tutkittavien maksan rasvaisuuden taso väheni

merkitsevästi kahdeksan viikon aikana verrattuna henkilöihin, jotka eivät noudattaneet ruokavaliota. Välimerellisen ja DASH-ruokavalion hyödyistä NAFLD:n hoidossa on siis jo lupaavaa näyttöä, mutta lisää tutkimusta tarvitaan.

3. SUOLISTOMIKROBISTO

3.1 Koostumus

Ihmisen suolistomikrobisto pitää sisällään noin 100 biljoonaa mikrobisolua, mikä on huomattavasti enemmän kuin esimerkiksi ihmiselimistössä on omia soluja (Kirjavainen ym. 2012). Suolistomikrobisto on todella monimuotoinen ja se koostuu suurimmaksi osaksi bakteereista, mutta myös erilaiset arkkibakteerit, eukaryootit ja virukset ovat osa sitä. Mikrobiston koostumukseen vaikuttavat monet tekijät, kuten henkilön ikä, sukupuoli, ruokavalio, lääkitys ja terveydentila. Aikuisten suolistomikrobistossa on tavallisesti kaksi vallitsevaa bakteeripääjaksoa, joiden edustajat kattavat noin 90 % mikrobistosta. Nämä pääjaksot ovat *Firmicutes* ja *Bacteroidetes*. *Firmicutes*-pääjaksoon katsotaan kuuluvaksi esimerkiksi eubakteerit, laktobasillit, ruminokokit ja klostridit. *Bacteroidetes*-ryhmään taas kuuluvat kaikki bakteroideslajit. Kolmas suolistomikrobistossa yleisesti tavattava pääjakso on *Actinobacteria*, johon esimerkiksi bifidobakteerit kuuluvat. Yhdellä ihmisellä voi olla jopa monia satoja bakteerilajeja suolistossaan. (Kirjavainen ym. 2012)

Suolistomikrobistoon katsotaan kuuluvan ruuansulatuskanavan kaikki mikrobit aina suusta peräaukkoon saakka (Kirjavainen ym. 2012). Suussa vallitsevia bakteerilajeja ovat muun muassa laktobasillit ja streptokokit, ja sekä ruokatorven että mahalaukun bakteerikanta on lähes samanlainen kuin suussakin. Mahalaukussa suuri osa bakteereista tuhoutuu alhaisen pH:n takia, mutta esimerkiksi maitohappobakteereita, bifidobakteereita ja *Helicobacter pyloria* esiintyy sielläkin. Ohutsuoleen siirryttäessä mikrobitiheys kasvaa ja etenkin laktobasillit, enterobakteerit ja enterokokit ovat tavallisia ohutsuolessa tavattavia bakteerilajeja. Suurin osa kaikista mikrobeista sijoittuu paksusuolen alueelle, jossa sijaitsee yli 99 % koko suolistomikrobistosta. Mikrobiston monimuotoisuus on suurinta ja anaerobiset bakteerisuvut, kuten *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* ja *Eubacterium*, toimivat enemmistönä. (Kirjavainen ym. 2012)

3.2 Tehtävät ja aineenvaihduntatuotteet

Suolistomikrobiston pääasiallisiin tehtäviin kuuluvat esimerkiksi sulamattoman aineksen pilkkominen paksusuolessa, kolonisaatioresistenssistä huolehtiminen, suoliston limakalvon epiteelin huolto ja uusiutuminen sekä koko kehon immuunijärjestelmän toimintaan osallistuminen (Kirjavainen ym. 2012). Kolonisaatioresistenssillä tarkoitetaan sitä, että suoliston omat mikrobit estävät uusia, mahdollisesti patogeenisia mikrobeja asettumasta suolistoon (Kirjavainen ym. 2012). Kolonisaatioresistenssin kehittyminen on siis mahdollistanut tehokkaamman tautien ehkäisyn. Tutkittaessa suolistomikrobistottomia hiiriä on huomattu, että niiden suoliston epiteelin limakalvo on todella ohut verrattuna suolistomikrobistollisiin hiiriin (Kim ja Ho 2010). Tämä osoittaa suolistomikrobiston merkityksen suoliston limakalvon vahvistamisessa ja uusiutumisessa. Mikrobit tukevat limakalvon ja suoliliman uusiutumista muun muassa aktivoimalla sekä solunjakautumista että tiiviiden liitosten ja antimikrobiaalisten peptidien muodostumista (Kirjavainen ym. 2012). Myös mikrobiston fermentaatiotuotteilla on havaittu olevan positiivisia vaikutuksia limakalvojen hyvinvointiin. Esimerkiksi butyraatin eli voihapon on todettu olevan olennainen osa limakalvojen hyvinvoinnissa muun muassa toimimalla limakalvojen energianlähteenä (Kirjavainen ym. 2012).

Pienimuotoista ravintoaineiden pilkkoutumista saattaa tapahtua suolistomikrobien toimesta jo ennen paksusuolta, mutta nykytiedon valossa oletetaan, että vain paksusuoleen asti kulkeutuvien partikkelien fermentaatiolla on huomattava merkitys ravitsemusfysiologiassa (Kirjavainen ym. 2012). Tällaisia paksusuoleen päätyviä ravinnosta saatavia komponentteja ovat esimerkiksi kuitu, sokerialkoholit, resistentti tärkkelys sekä imeytymättömät oligosakkaridit ja proteiinit. Lisäksi muun muassa kuolleita epiteelisoluja, haimanesteen entsyymejä ja ohutsuolesta tulevaa lima-ainesta kulkeutuu paksusuoleen fermentoitavaksi. Imeytymättömät partikkelit toimivat suolistomikrobiston ravintona. Mikrobien ansiosta ravinnon energiatehokkuus ja hyödynnettävyys kasvaa, kun energiaa ja ravintoaineita saadaan sellaisistakin lähteistä, joita ei ilman mikrobistoa saataisi pilkottua ja hyödynnettyä. (Kirjavainen ym. 2012)

Eri energiaravintoaineiden fermentoituessa syntyy erilaisia fermentaatiotuotteita. Suolistomikrobiston fermentoidessa hiilihydraatteja, muodostuu lopputuotteeksi muun muassa suolistokaasuja ja lyhytketjuisia rasvahappoja, kuten asetaattia, butyraattia ja propionaattia (Kirjavainen ym. 2012). Näistä propionaatin on todettu olevan maksasoluille hyödyllinen

rasvahappo (Kirjavainen ym. 2012). Proteiinien fermentoituessa syntyy hiilidioksidia, vetyä, haaraketjuisia rasvahappoja ja silloin tällöin rikkivetyä (Kirjavainen ym. 2012). Taulukossa 2 on lueteltu tyypillisimpiä paksusuolessa esiintyviä bakteerisukuja sekä niiden substraatteja ja fermentaatiotuotteita.

Taulukko 2. Paksusuolen tyypillisimpiä bakteerisukuja ja niiden substraatit sekä fermentaatiotuotteet.

Bakteerisuku	**Substraatit**	**Fermentaatiotuotteet**
Bacteroides	Hiilihydraatit	Asetaatti, propionaatti, sukkinaatti
Eubacterium	Hiilihydraatit, aminohapot	Asetaatti, butyraatti, laktaatti
Bifidobacterium	Hiilihydraatit	Asetaatti, laktaatti, formaatti, etanoli
Clostridium	Hiilihydraatit, aminohapot	Asetaatti, propionaatti, butyraatti, laktaatti, etanoli
Lactobacillus	Hiilihydraatit	Laktaatti
Ruminococcus	Hiilihydraatit	Asetaatti

(Taulukon lähde: Kirjavainen ym. 2012)

Ravinnosta saatavien komponenttien lisäksi myös suolistossa esiintyviä vierasaineita sekä kehon tuottamia endogeenisia aineita metaboloidaan suolistomikrobien toimesta (Kirjavainen ym. 2012). Esimerkiksi sappihappoja dekonjugoidaan ja edelleen dehydroksyloidaan, jolloin niistä syntyy sekundaarisia sappihappoja. Toksisuutensa vuoksi sekundaariset sappihapot voivat olla haitallisia esimerkiksi suolen limakalvoille ja maksasoluille sekä lisätä paksusuolen syövän ja sappikivien muodostumisen riskiä. Bakteerien ureaasiaktiivisuuden takia suolistoon päätynyt urea muuttuu ammoniakiksi, joka on myös toksinen aine etenkin, jos maksa on vaurioitunut. Tällöin ammoniakki ei muutu ureaksi vaan päätyy verenkiertoon sellaisenaan. Suolistomikrobistolla on myös biosynteettistä aktiivisuutta, jonka ansiosta mikrobit tuottavat muun muassa puolet kehon K-vitamiinista ja osan biotiinista. Myös B_{12}-vitamiinia muodostuu paksusuolessa, mutta koska B-vitamiinien reseptorit sijaitsevan ileumissa, on vitamiinin muodostumisella tuskin suurta fysiologista merkitystä. (Kirjavainen ym. 2012)

Dysbioosi on tila, jossa suolistomikrobiston koostumus on normaalista poikkeava epäsuotuisalla tavalla (Levy ym. 2017). Yleensä dysbioosin syntymiseen vaikuttavat sekä

ulkoiset että yksilön sisäiset tekijät ja häiriintynyt suolistomikrobiston tila johtaa sekä taksonomisiin että toiminnallisiin muutoksiin mikrobistossa (Levy ym. 2017). Dysbioosille tyypillistä on suolistomikrobiston yksipuolisuus ja *Proteobakteerien* normaalia suurempi määrä (Lupp ym. 2007, Walker ym. 2011). Useissa tutkimuksissa on todettu, että dysbioosi vaikuttaa monien sairauksien, kuten metabolisten sairauksien, autoimmuunisairauksien ja neurologisten sairauksien syntyyn ja etenemiseen (Gerard 2016, Knip ja Siljander 2016, Tremlett ym. 2017). Kokeellisessa tutkimuksessa on jopa huomattu, että jo pelkkä dysbioosi saattaa riittää aiheuttamaan sairauksia (Stappenbeck ja Virgin 2016).

4. SUOLISTOMIKROBISTO JA NAFLD

4.1 Suolistomikrobiston muutokset NAFLD:n tautikirjossa

Ihmisten suolistomikrobisto koostuu lukuisten organismien muodostamasta mutkikkaasta kokonaisuudesta, joka osallistuu ruokavaliomme eri komponenttien prosessointiin (Michail ym. 2015). Tätä kautta suolistomikrobisto toimii energiansaannin ja säilömisen sekä lihavuuden kehittymisen väylänä (Michail ym. 2015). On todisteita siitä, että suolistomikrobisto pystyisi myös lisäämään maksan triglyseridien muodostumista (Backhed ym. 2004). Kun suolistomikrobisto altistuu jatkuvasti runsaasti rasvaa sisältävälle ruokavaliolle, plasman lipopolysakkaridipitoisuudet nousevat. Tätä tilaa kutsutaan metaboliseksi endotoksemiaksi, ja se edistää muun muassa maksan rasvoittumista, tulehdusta ja fibrogeneesiä (Cani ja Delzenne 2009, Laugrette ym. 2011, Zhu ym. 2013). Suolistomikrobiston lisäksi sekä geneettiset tekijät että ympäristö vaikuttavat lihavuuden ja sen jälkiseurausten kuten NAFLD:n syntymiseen (Michail ym. 2015).

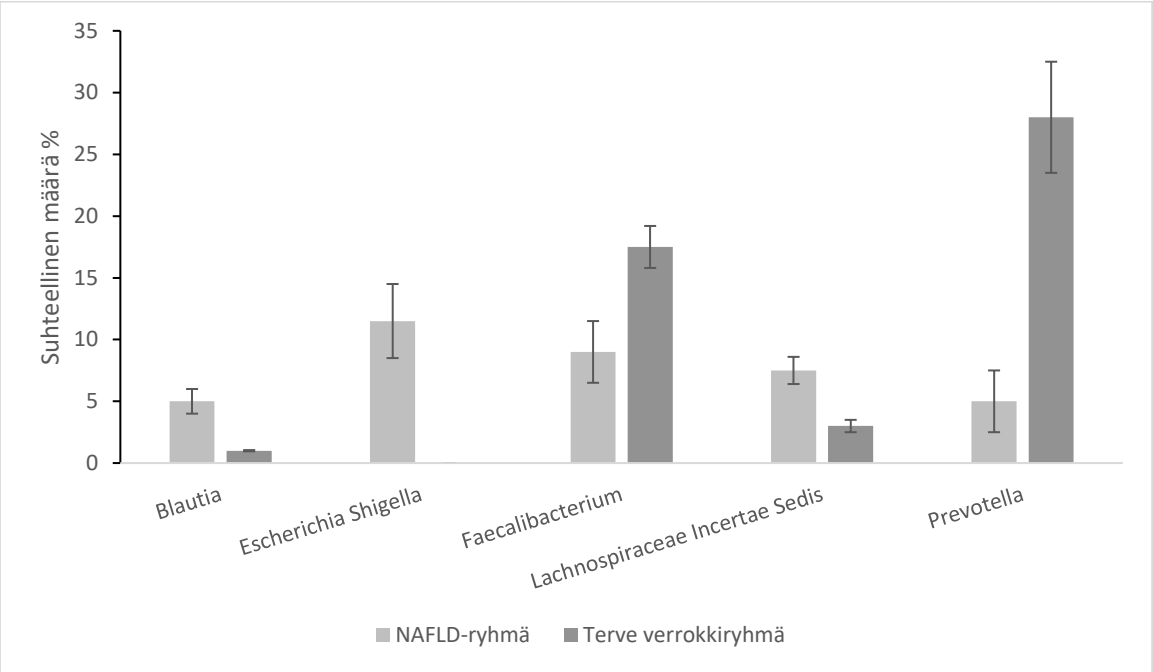
4.1.1 Suolistomikrobisto NAFLD:ssä

Lapsilla ja nuorilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että NAFLD:tä sairastavien henkilöiden (n=13) suolistomikrobistossa esiintyy *Bacteroidetes*-pääjaksoon kuuluvia *Prevotella*-suvun bakteereja huomattavasti enemmän kuin terveillä normaali- (n=26) tai ylipainoisilla (n=11) verrokeilla (Michail ym. 2015). Michail ym (2015) totesivat myös, että joitakin lyhytketjuisia rasvahappoja kuten asetaattia ja formiaattia esiintyi vähemmän NAFLD:tä sairastavien nuorten mikrobistossa verrattuna terveisiin verrokkeihin. Asetaatti aktivoi asetyylikoentsyymi A:n karboksylaatiota ja muutoksia ruokahalua ehkäisevien neuropeptidien ilmenemisessä (Frost ym. 2014). Tästä ilmiöstä johtuva ruokahalun lisääntyminen saattaa olla yksi tekijä, jonka takia

NAFLD ja ylipaino esiintyvät usein yhdessä. Lisäksi NAFLD:tä sairastavilla henkilöillä on todettu olevan terveitä verrokkeja enemmän energiametaboliaan ja lipidisynteesiin ja vähemmän aminohappometaboliaan osallistuvia metaboliareittejä (Michail ym. 2015). Etenkin ureasykliin ja ammoniakin poistoon liittyvät metaboliareitit ovat vähentyneet NAFLD:tä sairastavien keskuudessa, kun taas metaanin oksidaatio on runsaampaa ja etanolipitoisuudet korkeammat kuin terveillä verrokeilla (Michail ym. 2015). Tätä löydöstä tukee myös hiirillä tehty tutkimus, jossa todettiin lihavien ja rasvamaksaisten hiirten uloshengityksen sisältävän huomattavasti enemmän etanolia kuin normaalipainoisten verrokkihiirten (Cope ym. 2000). Näiden löydösten perusteella näyttäisi siltä, että NAFLD:tä sairastavilla lapsilla suolistomikrobiston energiametabolia on huomattavasti tehokkaampaa kuin verrokkiryhmällä. Energiametaboliaan osallistuvien metaboliareittien ollessa runsaasti edustettuna NAFLD-ryhmässä, jää vähemmän metaboliareittejä hiilihydraatti- ja aminohappometaboliaan (Michail ym. 2015). Tämä saattaa osittain selittää lyhytketjuisten rasvahappojen niukkuuden NAFLD:tä sairastavien suolistomikrobistossa.

Tutkittaessa NAFLD:tä sairastavien (n=25) ja terveiden henkilöiden (n=22) ulostenäytteitä on todettu, että NAFLD:tä sairastavien henkilöiden suolistomikrobisto ei ole yhtä monipuolinen kuin terveiden verrokkien suolistomikrobisto (Shen ym. 2017). Pääjaksojen tasolla huomattiin, että NAFLD:tä sairastavien suolistomikrobistossa on huomattavasti suuremmissa määrin edustettuna etenkin *Proteobakteerit* ja *Fusobakteerit*, kun taas terveillä kontrolliryhmäläisillä oli suolistomikrobistossaan selkeästi runsaammin edustettuna *Bacteroidetes*-pääjakson bakteerit. Verrattaessa NAFLD:tä sairastavien ja terveiden henkilöiden ryhmiä keskenään, huomattava ero näkyi myös *Prevotella*-sukuun kuuluvien bakteerien määrissä, sillä kontrolliryhmässä niitä oli keskimäärin 28 % ja NAFLD-ryhmässä vain 6 %. *Prevotella*-suvun bakteerien vähäinen määrä voi johtaa siihen, että suoliston suojauskyky heikkenee ja ravinnosta suolistomikrobien ansiosta saatavan energian määrä vähenee. *Prevotella*-suvun lisäksi huomattavia eroja suolistomikrobistojen koostumuksissa nähtiin muun muassa Lachnospiraceae-heimon bakteerien kohdalla. NAFLD:tä sairastavilla henkilöillä kyseisen heimon bakteerien määrä oli lähes kaksinkertainen verrattuna terveisiin henkilöihin. Tarkemmin Lachnospiraceae-heimoon kuuluvien *Lachnospiraceae Incertae Sedis*- ja *Blautia*-sukujen bakteerien määrät olivat myös yli kaksinkertaiset NAFLD:tä sairastavilla henkilöillä verrattuna kontrolliryhmän terveisiin henkilöihin. Lisäksi *Escherichia Shigella*-suvun bakteerien määrän todettiin olevan huomattavasti korkeampi NAFLD:tä sairastavilla kuin terveillä henkilöillä. Kyseisten bakteerien on todettu tuottavan runsaasti etanolia, mikä saattaa aiheuttaa suolen läpäisevyyden lisääntymistä mahdollistaen alkoholin ja toksiinien pääsemisen

verenkiertoon ja imusuonistoon. Lisääntynyt alkoholin ja toksiinien määrä voi aiheuttaa häiriöitä maksan lipidimetaboliassa ja näin ollen osallistua maksasairauksien kuten NAFLD:n syntyyn ja etenemiseen. (Shen ym. 2017.) Tarkemmin NAFLD-ryhmän ja terveen verrokkiryhmän välisiä eroja bakteerisukujen suhteellisten määrien välillä on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1. NAFLD-ryhmän ja terveen verrokkiryhmän muutaman suolistobakteerisuvun suhteelliset määrät. Vaaleampi pylväs kuvaa NAFLD-ryhmää ja tummempi verrokkiryhmää. Mukaillen Shen ym. 2017 kuvaa.
(Lähde: Shen ym. 2017)

Myös NAFLD:n ja ohutsuolen bakteerien liikakasvun (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) yhteyttä on tutkittu jonkin verran (Miele ym. 2009). Vertailtaessa NAFLD:tä sairastavien (n=35) ja terveiden henkilöiden (n=24) ohutsuolen bakteerien määrää on todettu, että NAFLD:tä sairastavilla henkilöillä SIBO:a esiintyy yli kaksi kertaa enemmän. Miele ym. (2009) totesivat myös, että NAFLD:tä sairastavien henkilöiden keskuudessa SIBO:n esiintyvyys suureni steatoosin vakavuustason noustessa. NAFLD-kohorttiin kuuluvia henkilöitä vertailtaessa huomattiin, että niillä henkilöillä, joilla esiintyi SIBO:a, esiintyi myös enemmän kohtalaista tai vakavaa steatoosia verrattuna niihin, joilla SIBO:a ei esiintynyt. Tämä ilmiö oli havaittavissa metabolisista muuttujista riippumatta. Henkilöillä, joilla SIBO:a esiintyi, huomattiin myös esiintyvän huomattavasti enemmän metabolista oireyhtymää. (Miele ym. 2009)

4.1.2 Suolistomikrobisto NASH:ssa ja NAFLD-kirroosissa

Aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa todettiin, että NAFLD:n edennyttä muotoa, NASH:ta sairastavilla henkilöillä (n=10) *Prevotella*- ja *Bacteroides*-sukujen bakteerien määrät poikkesivat merkitsevästi pelkkää NAFLD:tä sairastaviin (n=20) verrokkeihin nähden (Boursier ym. 2016). Boursierin ym. (2016) mukaan NASH:ta sairastavilla henkilöillä *Bacteroides*-suvun bakteerien määrä oli runsaampi ja *Prevotella*-suvun bakteerien määrä alhaisempi kuin NAFLD-verrokkiryhmällä. Käyttämällä monimuuttuja-analyysiä ja ottaen huomioon metaboliset tekijät, *Bacteroides*-suvun bakteerit pystyttiin suoraan yhdistämään NASH:hon. Lisäksi verratessa henkilöitä, joilla on F2 tason fibroosi (n=27) niihin, joilla ei ole yhtään tai vain lievää fibroosia huomattiin, että F2 tason fibroosi on suoraan yhdistettävissä *Ruminococcus*-suvun bakteereihin. Huomattiin myös, että F2 tason fibroosin ryhmässä *Ruminococcus*- ja *Bacteroides*-sukujen bakteereja esiintyi enemmän, ja *Prevotella*-suvun bakteereja vähemmän kuin verrokkiryhmissä, joissa fibroosin taso oli alhaisempi. Löydökset tukevat oletusta, että *Bacteroides*- ja *Prevotella*-ryhmiin kuuluvat bakteerit ovat toistensa kilpailijoita. (Boursier ym. 2016)

Mouzakin ym. (2013) tutkimuksessa tutkittiin eroja NASH:ta sairastavien (n=22), steatoosia sairastavien (n=11) ja terveiden (n=17) henkilöiden suolistomikrobistojen koostumusten välillä (Mouzaki ym. 2013). Tutkimuksessa todettiin, että *Bacteroidetes*-pääjaksoon kuuluvien, kuten *Bacteroides*- ja *Prevotella*-sukujen, bakteerien määrä oli kaiken kaikkiaan vähentynyt NASH:ta sairastavilla henkilöillä verrattuna kontrolliryhmiin (Mouzaki ym. 2013). *Bacteroidetes*-pääjakson bakteerien määrän todettiin olevan suoraan yhteydessä NASH:hon, vaikka painoindeksi (body mass index, BMI) ja rasvan kokonaissaanti otettiin huomioon. Lisäksi tutkimuksessa huomattiin, että päivittäisen energiansaannin ja ulostenäytteessä esiintyvän *Bacteroidetes*-pääjakson bakteerien määrän välillä on käänteinen yhteys. (Mouzaki ym. 2013)

NAFLD-kirroosia sairastavilla henkilöillä on myös todettu olevan terveitä verrokkeja yksipuolisempi suolistomikrobisto (Ponziani ym. 2019). Ponziani ym. (2019) totesivat Shen ym. (2017) tapaan, että NAFLD-kirroosia sairastavilla henkilöillä (n=20) muun muassa *Blautia* suvun bakteerien määrä on suurempi kuin terveillä verrokeilla (n=20). Tutkimuksessa huomattiin myös Boursierin ym. (2016) lailla, että *Bacteroides* ja *Ruminococcus* sukuja esiintyy NAFLD-kirroosia sairastavilla henkilöillä runsaammin kuin terveillä verrokeilla (Ponziani ym. 2019). *Bacteroides* ja *Ruminococcus* sukuihin kuuluvat bakteerit on siis jo useissa tutkimuksissa yhdistetty etenkin NAFLD:n edenneisiin muotoihin, kuten fibroosiin ja

kirroosiin (Boursier ym. 2016, Loomba ym. 2017, Ponziani ym. 2019). Taulukkoon 3 on koottu edellä mainittujen suolistomikrobiston koostumusta käsittelevien tutkimusten pääkohdat ja lisätietoa.

Taulukko 3. NAFLD:tä sairastavien henkilöiden suolistomikrobiston koostumusta ja toimintaa koskevia tutkimuksia.

Viite (maa)	Aineisto (N)	Tutkimusmenetelmät	Päätulokset
Michail ym. 2015 (USA)	50 (NAFLD (13), OW (11), HC (26)) LAPSET	Ulostenäyte PCR-menetelmät Verinäyte	NAFLD vs. HC: *Prevotella* ↑, etanoli ↑, jotkin SCFA ↓
Shen ym. 2017 (Kiina)	47 (NAFLD (25), HC (22))	Ulostenäyte PCR-menetelmät Verinäyte	NAFLD vs. HC: monipuolisuus ↓, *Proteobakteerit* ↑, *Fusobakteerit* ↑, *Bacteroidetes* ↓, *Prevotella* ↓, *Lachnospiraceae Incertae Sedis* ↑, *Blautia* ↑, *Escherichia Shigella* ↑
Miele ym. 2009 (Italia)	86 (NAFLD (35), hoitamaton keliakia (27), HC (24))	Ylemmän ruuansulatuskanavan tähystys Virtsanäyte (^{51}Cr-EDTA) Hengitystesti	NAFLD vs. HC: SIBO ↑
Mouzaki ym. 2013 (Kanada)	50 (S (11), NASH (22), HC (17))	Ulostenäyte PCR-menetelmät Verinäyte	NASH vs. S ja HC: *Bacteroides* ↓, *Prevotella* ↓
Ponziani ym. 2019 (Italia)	61 (kirroosi (20), kirroosi+HCC (21), HC (20))	Ulostenäyte PCR-menetelmät Verinäyte	Kirroosi vs. HC: monipuolisuus ↓, *Blautia* ↑, *Bacteroides* ↑, *Ruminococcus* ↑
Boursier ym. 2016 (Ranska)	57 (NAFLD (20), NASH (10), tason F≥2 fibroosi (27))	Ulostenäyte PCR-menetelmät	NASH vs. NAFLD: *Prevotella* ↓, *Bacteroides* ↑ F≥2 vs. F<2: *Ruminococcus* ↑, *Bacteroides* ↑, *Prevotella* ↓

Lyhenteet: NAFLD=non-alcoholic fatty liver disease, ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti; OW=overweight, ylipainoinen; HC=healthy control, terve verrokki; NASH=non-alcoholic steatohepatitis, ei-alkoholiperäinen steatohepatiitti; S=steatoosi; HCC=hepatocellular carcinoma, maksasolusyöpä; PCR=polymerase chain reaction, polymeraasiketjureaktio; ^{51}Cr-EDTA=Chromium-51 ethylene diamine tetraacetate, kromi-51 etyleenidiamiinitetra-asetaatti; SCFA=short chain fatty acid, lyhytketjuinen rasvahappo; SIBO=small intestinal bacterial overgrowth, ohutsuolen bakteerien liikakasvu.

4.2 Permeabiliteetti

Normaalia suurempi suoliston läpäisevyys eli permeabiliteetti on yhdistetty NAFLD:n eri muotoihin (Miele ym. 2009, Volynets ym. 2012, Ponziani ym. 2019, Scorletti ym. 2020). Tutkittaessa henkilöitä, jotka sairastavat NAFLD-kirroosia todettiin, että heillä plasman zona occludens -proteiini- (ZO1) ja lipopolysakkaridipitoisuudet (LPS) olivat huomattavasti korkeammalla kuin terveillä verrokeilla (n=61) (Ponziani ym. 2019). Ponziani ym. (2019) huomasivat myös, että suurempien ZO1- ja LPS-pitoisuuksien lisäksi kirroosiryhmällä suoliston permeabiliteetti oli suurempaa kuin terveillä verrokeilla. ZO1 on proteiini, joka osallistuu suolen tiukkojen liitosten säätelyyn (Fasano 2008). Jos ZO1-pitoisuudet ovat jatkuvasti suurentuneet, suolen epiteelin toiminta häiriintyy, minkä seurauksena myös suolen permeabiliteetti lisääntyy (Fasano 2008). Permeabiliteetin kasvaessa maksa altistuu suuremmille määrille bakteereja ja niiden komponentteja kuten lipopolysakkarideja (Ponziani ym. 2019). Tämä puolestaan lisää maksan kuormitusta ja saattaa aiheuttaa sen vaurioita. Suurentunutta permeabiliteettia pidetään yhtenä maksakirroosin tunnusmerkeistä (Ponziani ym. 2019). On myös todettu, että antamalla LPS:ää geneettisesti lihaville hiirille, niille muodostuu steatohepatiitti (Yang ym. 1997). Tämän lisäksi LPS:n annolla on huomattu olevan samankaltaisia seurauksia kuin paljon rasvaa sisältävällä ruokavaliolla, eli hiirten paino on noussut ja NAFLD:n ilmaantuvuus kasvanut (Yang ym. 1997, Cani ym. 2007). Nämä löydökset saattavat osittain selittää, miksi ZO1- ja LPS-pitoisuudet ovat yhteydessä maksakirroosiin.

NAFLD:n vakavuuden ja permeabiliteetin lisääntymisen välillä on havaittu suora yhteys eli mitä suurempi steatoosin aste on, sitä runsaampaa permeabiliteetti on (n=86) (Miele ym. 2009). Yhteyttä ei huomattu permeabiliteetin ja rauhasperäisen eli lobulaarisen inflammaation, NASH:n, fibroosin tai ballooningin välillä (Miele ym. 2009). Lisäksi Miele ym. (2009) huomasivat, että niillä NAFLD:tä sairastavilla henkilöillä, joilla permeabiliteetti oli huomattavasti lisääntynyt, ilmeni myös merkitsevästi muita enemmän metabolista oireyhtymää riippumatta muista metabolisista muuttujista. Henkilöillä, joilla permeabiliteetti oli lisääntynyt, todettiin myös esiintyvän kaksi kertaa enemmän SIBO:a verrattuna henkilöihin, joilla permeabiliteettitaso oli normaali (Miele ym. 2009). Toisaalta henkilöillä, joilla todettiin SIBO, esiintyi lisääntynyttä permeabiliteettia ja merkittävästi enemmän metabolista oireyhtymää kuin henkilöillä, joilla ei SIBO:a ollut (Miele ym. 2009).

Verratessa terveiden (n=24), keliakiaa sairastavien (n=27) ja NAFLD:tä sairastavien (n=35) henkilöiden ohutsuolen epiteelin solukkoa on huomattu, että nukkalisäkkeiden välisessä pohjukassa olevat solut (crypts, crypt cells) ja nukkalisäkkeet ovat ryhmien välillä erilaisia (Miele ym. 2009). NAFLD:tä sairastavilla henkilöillä nukkalisäkkeiden välisessä pohjukassa olevien solujen tumat ilmensivät huomattavasti vähemmän ZO1:stä kuin terveiden henkilöiden solujen tumat, mutta kuitenkin enemmän kuin keliakiaa sairastavien henkilöiden solujen tumat. Myös sytoplasmaa värjätessä tulokset ZO1:n ilmentämisestä olivat samanlaiset. Nukkalisäkkeiden soluja tarkasteltaessa huomattiin myös pieniä eroja terveiden ja NAFLD:tä sairastavien henkilöiden välillä. Terveiden henkilöiden sytoplasmavärjäytyvyys oli voimakkaampaa kuin NAFLD:tä sairastavilla henkilöillä, vaikka kummallakin ryhmällä värjäytyvyys laski nukkalisäkkeen kärjestä tyveen mentäessä. Värjäytyvyyden todettiin merkitsevästi positiivisesti korreloivan lisääntyneen permeabiliteetin kanssa. Nämä edellä mainitut erot ryhmien välillä viittaavat siihen, että muun muassa ZO1:n ohjaaman tiukkojen liitosten eheyden häiriintyminen saattaa olla syynä NAFLD:tä sairastavien henkilöiden lisääntyneelle suoliston permeabiliteetille. (Miele ym. 2009)

Yhdessä kuusi kuukautta kestäneessä interventiotutkimuksessa tutkittiin ravintokuidun lisäämisen vaikutusta seerumin tsonuliinipitoisuuksiin (zonulin, ZO) ja sitä kautta suoliston permeabiliteettiin NAFLD:tä sairastavilla henkilöillä (n=32) (Krawczyk ym. 2018). Krawczyk ym. (2018) totesivat, että intervention lopussa seerumin ZO-pitoisuudet olivat tippuneet lähes 90 % interventiota edeltäneistä lukemista. Seerumin ZO-pitoisuudet olivat suoraan yhteydessä muun muassa rasvamaksan tason sekä seerumin kokonaisrasvojen ja LDL:n määrien kanssa. Kuuden kuukauden interventio paransi huomattavasti maksan rasvaisuutta ja maksavaurion markkereita, kuten ALT-, aspartaattiaminotransferaasi- (aspartate aminotransferase, AST) ja gammaglutamyylitransferaasipitoisuuksia (γ-glutamyltransferase, GGT). Tutkimuksessa todettiin myös, että kuidun saannin ja ZO-konsentraation välillä on käänteinen korrelaatio ja että kuidun riittävä saanti edesauttaa suolen eheyden ylläpitämistä ja permeabiliteetin ehkäisyä. Kuitupitoinen ruokavalio on siis edullinen NAFLD:tä sairastaville henkilöille sen permeabiliteettia vähentävän ja sitä kautta maksavaurioita parantavan vaikutuksen ansiosta. (Krawczyk ym. 2018)

4.3 Synbiootit

Synbiootit ovat probioottien ja prebioottien yhdistelmiä, joissa prebiootit toimivat probioottien ravintona ja näin ollen saavat mahdollisesti voimakkaamman vaikutuksen aikaan

suolistomikrobistossa (Chang ym. 2016). Koska NAFLD on yhdistetty muuntuneeseen suolistomikrobistoon ja jopa dysbioosiin, on yhdeksi hoitomuodoksi ehdotettu suolistomikrobistoon edullisesti vaikuttavien synbioottien käyttöä. Eräässä tutkimuksessa tutkittiin NAFLD:tä sairastavia henkilöitä jakamalla heidät kolmeen ryhmään, joissa yhdessä henkilöt söivät *Bifidobacterium animalista* ja inuliinia sisältävää jogurttia (n=32), toisessa henkilöt söivät tavallista jogurttia (n=30) ja kolmannessa ryhmässä osallistujat eivät tehneet muutoksia ruokavalioonsa (kontrolliryhmä) (n=28) (Bakhshimoghaddam ym. 2018). Bakhshimoghaddam ym. (2018) huomasivat, että synbioottijogurttiryhmään kuuluvilla henkilöillä maksan rasvapitoisuudet laskivat yli 80 %:lla ryhmäläisistä, ja ryhmien kesken vertailtaessa synbioottijogurttiryhmän maksan rasvapitoisuudet laskivat merkitsevästi eniten. Myös seerumin ALT-, AST- ja GGT-pitoisuudet laskivat huomattavasti enemmän synbioottiryhmässä verrattuna kahteen muuhun tutkittavaan ryhmään (Bakhshimoghaddam ym. 2018). Seerumin entsyymien pitoisuuden lasku oli merkitsevä myös, kun energiansaantiin ja metabolisiin muuttujiin liittyvät erot otettiin huomioon (Bakhshimoghaddam ym. 2018).

Myös toisessa tutkimuksessa synbioottien todettiin parantavan steatoosin ja NASH:n aktiviteetin tasoa (Malaguarnera ym. 2012). Malaguarnera ym. (2012) huomasivat, että *Bifidobacterium longumia* ja frukto-oligosakkarideja sisältävää synbioottivalmistetta käyttävässä ryhmässä (n=34) NASH:n aktiviteettitaso laski 24 viikon aikana keskimäärin kolmasosaan tutkimuksen alun aktiviteettitasosta, kun taas kontrolliryhmällä (n=32) taso laski vain puoleen. Tämän lisäksi muutokset muun muassa LDL-kolesterolin ja C-reaktiivisen proteiinin (C-reactive protein, CRP) määrässä sekä AST-pitoisuuksissa olivat huomattavasti paremmat synbioottiryhmän henkilöillä kuin kontrolliryhmällä (Malaguarnera ym. 2012). Tutkimuksen perusteella synbioottien käyttö NASH:n hoidossa voisi olla suositeltavaa niiden anti-inflammatoristen ja suolistomikrobistoa suojaavien ominaisuuksien takia (Malaguarnera ym. 2012).

Lactobacillus reuteria, guarkumia ja inuliinia sisältävän synbioottivalmisteen käytön vaikutusta arvioivassa, kolme kuukautta kestäneessä tutkimuksessa huomattiin, että valmisteen käyttö sai aikaan steatoosin vähenemistä NASH:ta sairastavilla ihmisillä (Ferolla ym. 2016). Tutkimuksen alussa synbioottiryhmään (n=27) kuuluvista henkilöistä noin 40 %:lla oli kohtalainen tai vakava steatoosi ja kolmen kuukauden synbioottien käytön jälkeen tähän ryhmään kuului enää noin 18 % ryhmäläisistä. Sen sijaan niiden henkilöiden määrä, joilla todettiin lievä steatoosi, kasvoi alun 59 %:sta noin 81 %:iin. Tämä on linjassa tutkimuksen päätuloksen kanssa, jonka mukaan synbioottien käyttö sai aikaan steatoosin lievenemistä.

Kontrolliryhmässä (n=23) samoja vaikutuksia ei havaittu. Muutoksia suoliston permeabiliteetissa tai SIBO:n määrässä ei havaittu, vaan steatoosin tason parantuminen tapahtui riippumatta näistä muuttujista. (Ferolla ym. 2016)

Toisin kuin edellä mainituissa tutkimuksissa, yhdessä tutkimuksessa, jossa käytettiin frukto-oligosakkarideja ja *Bifidobacterium animalista* sisältävää synbioottivalmistetta, ei huomattu muutoksia maksan rasvaisuuden tasoissa tai fibroosin määrissä NAFLD:tä sairastavilla tutkittavilla (Scorletti ym. 2020). Suolistomikrobiston koostumuksessa sen sijaan havaittiin muutoksia noin vuoden kestäneen tutkimuksen jälkeen (Scorletti ym. 2020). Synbiottiryhmään (n=55) kuuluvilla henkilöillä suolistomikrobiston koostumus muuntui tutkimuksen aikana alkutilanteeseen nähden siten, että *Bifidobacterium*- ja *Faecalibacterium*-sukujen bakteerien osuus mikrobistossa kasvoi ja *Oscillibacter*- ja *Alistipes*-sukujen osuus pieneni (Scorletti ym. 2020). Suolistomikrobiston koostumuksen muutokset eivät siis olleet yhteydessä maksan rasvaisuuden tai fibroosin tason kanssa, eikä samanlaista muutosta huomattu kontrolliryhmään (n=49) kuuluvilla henkilöillä (Scorletti ym. 2020). *Faecalibacterium*-sukuun kuuluvan *Faecalibacterium prausnitziin* on todettu olevan yhteydessä hiirten seerumin alempiin lipidi-, ALT- ja AST-pitoisuuksiin sekä pienentyneeseen maksan fibroosin tasoon (Munukka ym. 2017). Tämän perusteella *Faecalibacterium*-suvun bakteerien määrän lisääntyminen on NAFLD:tä sairastavien henkilöiden terveydelle edullinen muutos.

5. POHDINTA

Tämän tutkielman tavoitteena oli vertailla NAFLD:tä sairastavien ja terveiden henkilöiden suolistomikrobistoja ja tarkastella eroja niiden koostumuksessa ja toiminnassa. Tavoitteena oli myös selvittää, onko NAFLD:n ja suolistomikrobiston välillä selkeä yhteys. Tutkielmassa tarkasteltavien tutkimusten mukaan NAFLD:tä sairastavien henkilöiden suolistomikrobisto poikkeaa terveiden henkilöiden suolistomikrobistosta muun muassa siten, että mikrobisto ei ole yhtä monipuolinen kuin terveillä henkilöillä (Shen ym. 2017, Ponziani ym. 2019). Tämän lisäksi eroja mikrobiston koostumuksessa havaittiin useissa tutkimuksissa. Pääjaksojen tasolla huomattiin, että NAFLD:tä sairastavilla henkilöillä etenkin *Bacteroidetes*-ryhmään kuuluvien bakteerien määrä oli vähentynyt verrattuna terveisiin verrokkeihin (Mouzaki ym. 2013, Shen ym. 2017). Bakteerisukujen tasolla tarkasteltujen tutkimusten tulokset olivat ristiriitaisia. Monissa tutkimuksissa esiin nousi etenkin *Prevotella*, *Blautia*, *Ruminococcus* ja *Bacteroides* sukujen bakteerit. Tutkielman aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin, että *Prevotella*-suvun bakteerien määrä oli laskenut NAFLD:tä sairastavilla henkilöillä verrattuna terveisiin

henkilöihin (Mouzaki ym. 2013, Shen ym. 2017). Toisaalta lapsilla tehdyssä tutkimuksessa huomattiin, että NAFLD:tä sairastavien henkilöiden suolistomikrobistoissa oli suuremmat määrät *Prevotella*-suvun bakteereita kuin terveillä verrokeilla (Michail ym. 2015). Tähän eroon saattaa vaikuttaa suolistomikrobiston erilainen koostumus eri ikäisillä ihmisillä. *Prevotella*-suvun lisäksi eroja huomattiin muun muassa *Blautia*-suvun bakteerien määrissä, sillä NAFLD:tä sairastavilla henkilöillä *Blautia*-suvun bakteerit olivat runsaammin edustettuna kuin terveillä verrokeilla (Shen ym. 2017, Ponziani ym. 2019).

Permeabiliteetin todettiin lisääntyneen henkilöillä, jotka sairastavat NAFLD:n eri tautimuotoja verrattuna terveisiin henkilöihin (Miele ym. 2009, Volynets ym. 2012, Ponziani ym. 2019, Scorletti ym. 2020). Lisääntynyttä permeabiliteettia aiheuttaa muun muassa ZO1-proteiinin normaalia korkeammat tasot (Fasano 2008). Tämän lisäksi plasman suurentuneet LPS- ja tsonuliinipitoisuudet on yhdistetty lisääntyneeseen permeabiliteettiin (Krawczyk ym. 2018, Ponziani ym. 2019). LPS:n suurentuneet pitoisuudet plasmassa edistävät muun muassa maksan rasvoittumista, tulehdusta ja fibrogeneesiä (Cani ja Delzenne 2009, Laugrette ym. 2011, Zhu ym. 2013). NAFLD:tä sairastavien henkilöiden suolistomikrobistossa on todettu olevan terveitä verrokkeja enemmän bakteereita, jotka tuottavat etanolia (Michail ym. 2015, Shen ym. 2017). Runsaat etanolipitoisuudet saattavat aiheuttaa permeabiliteetin lisääntymistä (Shen ym. 2017). Kun suoliston permeabiliteetti kasvaa, verenkiertoon pääsee enemmän bakteereita, alkoholia ja toksiineja, jotka kulkeutuvat maksaan. Tämän seurauksena maksa saattaa kuormittua ja sen lipidimetaboliassa saattaa esiintyä häiriöitä, jotka voivat johtaa maksasairauksien kuten NAFLD:n syntyyn (Shen ym. 2017). Nämä löydökset saattavat selittää, miksi lisääntyneen permeabiliteetin ja NAFLD:n välillä on todettu olevan suora yhteys.

Synbioottitutkimusten välillä oli myös havaittavissa pientä ristiriitaa, sillä kolmessa neljästä tutkimuksesta todettiin synbioottien käytöllä olevan edullinen vaikutus NAFLD:n markkereihin, kuten maksan rasvapitoisuuksiin ja seerumin ALT-, AST- ja GGT-pitoisuuksiin (Malaguarnera ym. 2012, Ferolla ym. 2016, Bakhshimoghaddam ym. 2018). Yhdessä tutkielman tutkimuksista synbioottivalmisteen käytön ei havaittu vaikuttavan NAFLD:n tasoon, mutta sen todettiin muokkaavan suolistomikrobiston koostumusta terveydelle edullisempaan suuntaan (Scorletti ym. 2020). Tutkimustulosten ristiriitaan saattaa vaikuttaa se, että kaikissa neljässä tutkimuksessa käytettiin eri synbioottivalmisteita, eri muodoissa (jogurtti vs. kapseli) ja eri kokoisina annoksina. Jotta tulokset olisivat vertailukelpoisia keskenään, tulisi tutkimukset tehdä samalla synbioottivalmisteella, samankokoisella annoksella valmistetta ja samassa muodossa nautittuna. Kuitenkin kaikkien tutkimusten mukaan synbioottien käytöllä

on terveydelle edullisia vaikutuksia, joten niiden käyttöä myös NAFLD:n hoitomuotona kannattaisi tutkia lisää. Synbioottivalmisteilla on todella vähän sivuvaikutuksia ja ne sopivat lähes kaikille, minkä takia ne voisivat olla toimiessaan ideaali hoito NAFLD:hen.

NAFLD:tä sairastavien ja terveiden henkilöiden suolistomikrobistojen koostumuksia tarkastelevien tutkimusten ristiriitaiset tulokset saattavat johtua siitä, että tutkimuksissa on tutkittu eri tautimuotoja. Tässä tutkielmassa on mukana tutkimuksia, jotka tutkivat NAFLD:tä, NASH:ta, NAFLD-kirroosia ja osittain myös maksasolusyöpää (hepatocellular carcinoma, HCC). On todettu, että NAFLD:n eri tautimuotoja sairastavien henkilöiden suolistomikrobistojen koostumuksien välillä on eroja (Mouzaki ym. 2013, Boursier ym. 2016). Tästä johtuen tutkimustulokset eivät ole samankaltaisia keskenään. Tämän lisäksi muun muassa tutkimusten erilaiset tutkimusjoukot ja tutkittavien erilaiset ruokavaliot vaikuttavat suolistomikrobistojen koostumuksiin ja sitä kautta myös tutkimustuloksiin. Tutkimusmenetelmänä käytettiin yleisesti ulostenäytteen keruuta ja mikrobikoostumuksen analysointia ulosteesta. Mikrobiston koostumusta ei kuitenkaan sillä menetelmällä saada täysin luotettavasti selville, sillä ulosteen mikrobikoostumus voi poiketa suolistomikrobiston koostumuksesta (Kirjavainen ym. 2012).

Suolistomikrobiston koostumukseen ja monipuolisuuteen vaikuttavat niin monet eri tekijät, että sekoittavia tekijöitä on lähes mahdotonta sulkea kokonaan pois. Yksi merkittävimmistä suolistomikrobiston koostumukseen vaikuttavista tekijöistä on ruokavalio (Kirjavainen ym. 2012). Monissa tutkimuksissa ei otettu osallistujien ruokavaliota millään tavalla huomioon, mutta muutamassa tutkimuksessa sitä arvioitiin ruokapäiväkirjan tai kyselylomakkeen avulla. Ruokavalion huomioimatta jättäminen saattaa vaikuttaa tutkimustuloksiin, sillä esimerkiksi ravintokuidun riittävällä saannilla on todettu olevan edullisia vaikutuksia suolistomikrobistoon ja permeabiliteettiin (Krawczyk ym. 2018). Vähentämällä patogeenien ja muiden partikkelien vuotamista suolen epiteelin läpi ravintokuitu saattaa vaikuttaa edullisesti myös NAFLD:hen. Useimmat suolistomikrobistoon vaikuttavat lääkkeet ja hoidot olivat useissa tutkimuksissa poissulkemisperuste.

6. JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämän kandidaatintutkielman perusteella NAFLD:tä sairastavien henkilöiden suolistomikrobisto poikkeaa terveiden henkilöiden suolistomikrobistosta sekä monimuotoisuuden että koostumuksen suhteen. On viitteitä siitä, että joidenkin bakteerisukujen

määrät olisivat suoraan yhteydessä NAFLD:n tasoon. Tämän lisäksi suoliston permeabiliteetin todettiin olevan lisääntynyt NAFLD:tä sairastavien keskuudessa ja SIBO:n todettiin olevan yhteydessä NAFLD:hen. Nämä löydökset olivat kuitenkin osittain ristiriidassa toisten tutkimustulosten kanssa, joten tämän näytön perusteella ei voida suoraan määritellä NAFLD:lle tyypillistä suolistomikrobiston koostumusta tai osoittaa tiettyjä ilmiöitä, jotka varmasti liittyvät NAFLD:n syntyyn ja etenemiseen.

Tulevaisuudessa tulisi tutkia erikseen ylipainoisia terveitä henkilöitä ja ylipainoisia NAFLD:tä sairastavia henkilöitä, jotta voitaisiin erottaa ylipainon ja NAFLD:n aiheuttamat muutokset mikrobiston koostumuksessa toisistaan. Tätä kautta voitaisiin mahdollisesti saada selville suolistomikrobistossa tapahtuvat muutokset, jotka saattavat altistaa NAFLD:n syntymiselle. Tämän lisäksi tarvitaan lisää laadukkaita tutkimuksia NAFLD:n ja suolistomikrobiston yhteydestä, jotta sekoittavien tekijöiden vaikutus tuloksiin voidaan minimoida luotettavamman tuloksen saamiseksi ja jotta olisi olemassa enemmän tutkimuksia NAFLD:n yksittäisiä tautimuotoja koskien. Ruokavalion vaikutus tulisi jatkossa ottaa tarkemmin huomioon suolistomikrobistoa tutkittaessa. NAFLD:n yleisyys on kasvussa, joten synbioottien käyttöä hoitokeinona olisi tärkeää tutkia, jotta NAFLD:tä voitaisiin ennaltaehkäistä ja hoitaa tehokkaammin ja näin ollen välttyä mahdollisilta vakavammilta tautimuodoilta tulevaisuudessa.

LÄHTEET

Abenavoli L, Greco M, Milic N ym. Effect of Mediterranean diet and antioxidant formulation on non-alcoholic fatty liver disease: A randomized study. Nutrients 2017;9(8):870.

Armstrong M, Houlihan D, Rowe I ym. Pioglitazone, Vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010;363(12):1185-1186.

Backhed F, Ding H, Wang T ym. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(44):15718-15723.

Bakhshimoghaddam F, Shateri K, Sina M, Hashemian M, Alizadeh M. Daily consumption of synbiotic yogurt decreases liver steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled clinical trial. J Nutr 2018;148(8):1276-1284.

Bedossa P, Poitou C, Veyrie N ym. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. Hepatology 2012;56(5):1751-1759.

Bjermo H, Iggman D, Kullberg J ym. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr 2012;95(5):1003-1012.

Boursier J, Mueller O, Barret M ym. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. Hepatology 2016;63(3):764-775.

Cani PD, Amar J, Iglesias MA ym. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 2007;56(7):1761-1772.

Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. Current Pharmaceutical Design 2009;15:1546-1558.

Chang YS, Trivedi MK, Jha A ym. Synbiotics for prevention and treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA pediatrics 2016;170(3):236-242.

Cope K, Risby T, Diehl AM. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: Implications for fatty liver disease pathogenesis. Gastroenterology 2000;119(5):1340-1347.

Dariush M, Tao H, Rimm E, Willett W, Hu F. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. N Engl J Med 2011;364(25):2392-2404.

Eckard C, Cole R, Lockwood J ym. Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. Therap Ady Gastroenterol 2013;6(4):249-259.

Fasano A. Physiological, pathological, and therapeutic implications of Zonulin-mediated intestinal barrier modulation: Living life on the edge of the wall. Am J Pathol 2008;173(5):1243-1252.

Ferolla S, Couto CA, Costa-Silva L ym. Beneficial effect of synbiotic supplementation on hepatic steatosis and anthropometric parameters, but not on gut permeability in a population with nonalcoholic steatohepatitis. Nutrients 2016;8(7):397.

Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M ym. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. Nature Communications 2014;5(1):3611.

Gerard P. Gut microbiota and obesity. Cell Mol Life Sci 2016;73:147-162.

Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG ym. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. Gut 2011;60:1278-1283.

Johnson N, Sachinwalla T, Walton D ym. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. Hepatology 2009;50(4):1105-1112.

Katsagoni C, Papatheodoridis G, Ioannidou P ym. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: a randomised controlled clinical trial. Br J Nutr 2018;120:164-175.

Kim Y, Ho S. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: Recent insights and progress. Current gastroenterology reports 2010;12(5):319-330.

Kirjavainen P, von Wright A, Mykkänen H. Ravinto ja suolistomikrobisto. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2012.

Kistler K, Molleston J, Unalp A ym. Symptoms and quality of life in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2010;31(3):396-406.

Knip M, Siljander H. The role of the intestinal microbiota in type 1 diabetes mellitus. Nature reviews. Endocrinology 2016;12(3):154-167.

Kotronen A, Yki-Järvinen H, Männistö S ym. Non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease – two diseases of affluence associated with the metabolic syndrome and type 2 diabetes: the FIN-D2D Survey. BMC public health 2010;10:237.

Krawczyk M, Maciejewska D, Ryterska K ym. Gut permeability might be improved by dietary fiber in individuals with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) undergoing weight reduction. Nutrients 2018;10(11):1793.

Laugrette F, Vors C, Peretti N ym. Complex links between dietary lipids, endogenous endotoxins and metabolic inflammation. Biochimie 2011;93:39-45.

Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. Nature Reviews. Immunology 2017;17(4):219-232.

Loomba R, Seguritan V, Li W ym. Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. Cell Metabolism 2017;25(5):1054-1062.

Lu Z, Shao Z, Li Y ym. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese population: An 8-year follow-up study. World J Gastroenterol 2016;22(13):3663-3669.

Lupp C, Robertson ML, Wickham ME ym. Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of Enterobacteriaceae. Cell host & microbe 2007;2(2):119-129.

Luukkonen P, Sädevirta S, Zhou Y ym. Saturated fat is more metabolically harmful for the human liver than unsaturated fat or simple sugars. Diabetes Care 2018;41(8):1732-1739.

Malaguarnera M, Vacante M, Antic T ym. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci 2012;57(2):545-553.

Michail S, Lin M, Frey M ym. Altered gut microbial energy and metabolism on children with non-alcoholic fatty liver disease. FEMS Microbiology Ecology 2015;91(2):1-9.

Miele L, Valenza V, La Torre G ym. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2009;49(6):1877-1887.

Mouzaki M, Comelli E, Arendt B ym. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2013;58(1):120-127.

Munukka E, Rintala A, Toivonen R ym. Faecalibacterium prausnitzii treatment improves hepatic health and reduces adipose tissue inflammation in high-fat fed mice. The ISME Journal 2017;11(7):1667-1679.

Musso G, Cassander M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Diabetologia 2012;55:885-904.

Mustajoki P. Metabolinen oireyhtymä (MBO). Terveyskirjasto 2019b. Päivitetty 4.4.2021. Saatavilla internetissä www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00045

Mustajoki P. Rasvamaksa. Terveyskirjasto 2019a. Päivitetty 15.3.2021. Saatavilla internetissä www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_teos=&p_artikkeli=dlk00070

NAFLD. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin, Suomen Yleislääketieteen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen lääkäriseura Duodecim, 2020 (luettu 15.1.2021). Saatavilla internetissä www.kaypahoito.fi

Newton J, Jones D, Henderson E ym. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. Gut 2008;57(6):807-813.

Niriella M, Pathmeswaran A, De Silva S ym. Incidence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: A 7-year follow-up study among urban, adult Sri Lankans. Liver International 2017;37(11):1715-1722.

Ponziani F, Bhoori S, Castelli C ym. Hepatocellular carcinoma is associated with gut microbiota profile and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2019;69(1):107-120.

Promrat K, Kleiner D, Niemeier H ym. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010;51:121-129.

Razavi Zade M, Telkabadi M, Bahmani F, Salehi B, Farshbaf S, Asemi Z. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. Liver int 2016;36(4):563-571.

Reeves HL, Zaki MYW, Day CP. Hepatocellular carcinoma in obesity, type 2 diabetes, and NAFLD. Dig Dis Sci 2016;61(5):1234-1245.

Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J ym. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. Diabetes 2014;63(7):2356-2368.

Rosqvist F, Kullberg J, Ståhlman M ym. Overeating Saturated Fat Promotes Fatty Liver and Ceramides Compared With Polyunsaturated Fat: A Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab 2019;104(12):6207-6219.

Scorletti E, Afolabi P, Miles E ym. Synbiotics alter fecal microbiomes, but not liver fat or fibrosis, in a randomized trial of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2020;158(6):1597-1610.

Shen F, Zheng RD, Sun XQ, Ding WJ, Wang XY, Fan JG. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Hepatobiliary & pancreatic diseases international 2017;16(4):375-381.

Stappenbeck TS, Virgin HW. Accounting for reciprocal host-microbiome interactions in experimental science. Nature 2016;534(7606):191-199.

St. George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2009;50:68-76.

Tremlett H, Bauer KC, Appel-Cresswell S, Finlay BB, Waubant E. The gut microbiome in human neurological disease: a review. Ann Neurol 2017;81(3):369-382.

Valtion ravitsemusneuvottelukunta. Terveyttä ruoasta. Suomalaiset ravitsemussuositukset 2014. Helsinki: Punamusta Oy.

Volynets V, Küper M, Strahl S ym. Nutrition, intestinal permeability, and blood ethanol levels are altered in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Dig Dis Sci 2012;57(7):1932-1941.

Walker AW, Sanderson JD, Churcher C ym. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. BMC microbiology 2011;11(1):7.

Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. Int J Clin Exp Med 2015;8(3):3924-3934.

Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94(6):2557-2562.

Younossi Z, Koenig A, Abdelatif D ym. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016;64(1):73-84.

Zhu L, Baker SS, Gill C ym. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. Hepatology 2013;57:601-609.