



UNIVERSITY OF
EASTERN FINLAND

INFLAMMAATIO LAIHUUSHÄIRIÖSSÄ

Jessica Sonko

Ravitsemustiede

Itä-Suomen yliopisto

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

22.6.2021

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

Ravitsemustieteen koulutusohjelma

Sonko, Jessica A: Inflammaatio laihuushäiriössä

Kandidaatin tutkielma, 30 sivua

Tutkielman ohjaaja: Yliopistonlehtori, dosentti Anu Ruusunen

Kesäkuu 2021

Asiasanat: inflammaatio, matala-asteinen tulehdustila, laihuushäiriö

INFLAMMAATIO LAIHUUSHÄIRIÖSSÄ

Laihuushäiriö eli anoreksia nervosa on erityisesti nuorten naisten keskuudessa esiintyvä hengenvaarallinen syömishäiriö. Ominaista laihuushäiriölle on itse aiheutettu merkittävä painonlasku, joka johtaa nälkiintymistilaan sekä sairaalloinen lihomisen pelko, vaikka sairastunut olisikin jo valmiiksi alipainoinen. Tavanomaista on myös kehonkuvan vääristymä eli dysmorfinen ruumiinkuvan häiriö. Aliravitsemustila aiheuttaa ja ylläpitää vakavia fyysisiä ja psyykkisiä oireita, kuten sydänlihaksen heikkenemistä, verenpaineen laskua, syketaajuuden kasvamista ja verenkierron heikentymistä, sekä masennusta. Sen vuoksi ensisijaisena hoitomuotona nähdään ravitsemustilan korjaaminen, jota seuraa psykoterapian aloittaminen.

Inflammaatio eli matala-asteinen tulehdus on elimistön pitkäaikainen tulehduksellinen tila, johon voidaan vaikuttaa esimerkiksi ruokavaliolla ja painonhallinnalla. Yleisesti ylipainoisilla henkilöillä tavattu inflammaatio on yhteydessä moniin elintapasairauksiin, kuten aikuisiän diabetekseen, sydän- ja verisuonisairauksiin ja rasvamaksaan. Kun rasvakudoksen aineenvaihdunta muuttuu, on seurauksena matala-asteinen tulehdustila. Nykytutkimuksen valossa on kuitenkin löydetty tapauksia, joissa myös aliravituilla on löydetty suurentunut määrä tulehdustekijöitä verenkierrosta. Tutkimuksen kohteena ovat yhä erityisesti laihuushäiriöpotilaat. On haasteellista sanoa, johtuvatko kohonneet tulehdusarvot sairaudesta vai aliravitsemuksesta itsestään.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli tarkastella, millä tavalla matala-asteinen tulehdustila ilmenee laihuushäiriötä sairastavilla. Tarkoituksena oli myös selvittää ravitsemushoidon vaikutuksia matala-

asteiseen tulehdustilaan laihuushäiriötä sairastavilla henkilöillä. Kirjallisuuskatsauksen perusteella lai-
huushäiriötä sairastavien henkilöiden matala-asteinen tulehdustila on ilmeinen osan tulehdustekijöi-
den perusteella. Täten on syytä tarkastella inflammaation syntyä laihuushäiriössä ja sairaudesta paran-
tumisen vaikutusta tulehdusarvoihin.

Yhteyttä on tutkittu vielä vähän, joten lisää laajojen otoskokojen pitkittäistutkimusta tarvitaan selvittä-
mään matala-asteisen tulehduksen roolia laihuushäiriössä tai yleisesti vajaaravitsemuksessa.

Sisältö

1	Johdanto.....	4
2	Laihuushäiriö.....	6
	2.1 Diagnostiikka ja yleisyys.....	6
	2.2 Laihuushäiriön vaikutus elimistön toimintoihin	8
	2.3 Hoito.....	9
3	Inflammaatio.....	10
	3.1 Yleistä inflammaatiosta.....	11
	3.2 Inflammaation merkkiaineet.....	11
	3.2.1 C-reaktiivinen proteiini	12
	3.2.2 Interleukiini 6.....	12
	3.2.3 Tuumorinekroositekijä α	13
	3.2.4 Adiposytokiinit ja lipopolysakkaridi.....	13
4	Inflammaatio laihuushäiriössä.....	14
	4.1 Laihuushäiriöpotilaiden tulehdustekijöiden erot terveisiin verrokkeihin ja laihuushäiriöstä parantuneisiin.....	15
	4.2 Puolustusjärjestelmän erot laihuushäiriössä ja primaarisessa aliravitsemustilassa.....	20
5	Pohdinta.....	21
6	Johtopäätökset.....	23
	Lähteet.....	24

1 Johdanto

Laihuushäiriö eli anoreksia nervosa on vakava psykiatrinen sairaus, johon liittyy korkea kuolleisuus ja uusiutumisen riski (Berends ym. 2018). Jopa 10 % sairastuneista menehtyy sairauden takia, minkä vuoksi laihuushäiriön kuolleisuus on psykiatrisista sairauksista suurin (Papadopoulos ym. 2009). Väestötasolla sairaus on harvinainen, mutta yleisintä nuorten naisten keskuudessa (Suokas ja Rissanen 2020). Sairastavuus on yleisempää kuin mitä tilastot antavat olettaa, sillä valtaosa sairastavista jää avun piiriin ulkopuolelle saamatta koskaan diagnoosia (THL 2019). Laihdutus- ja kompensatiokeinot, kuten rajoittava syöminen, oksentaminen ja runsas fyysinen aktiivisuus ovat laihuushäiriön tyypillisiä oireita (Suokas ja Rissanen 2020).

Inflammaatio eli krooninen matala-asteinen tulehdustila on yleinen erityisesti ylipainoisten henkilöiden keskuudessa rasvakudoksen erittäessä tulehdusta lisääviä välittäjäaineita. Tiedetään, että rasvakudos välittää ja ylläpitää tulehdustilaa. Matala-asteinen tulehdus on tavallisesti oireeton ja siitä viestivien välittäjäaineiden kohoaminen saattaa olla vähäistä. Yleensä matala-asteista tulehdusta ei todeta omana diagnoosinaan, vaan se liittyy johonkin toiseen sairauteen, kuten elintapasairauteen. Matala-asteista tulehdusta on tavattu löytyvän sydänsairailta, kuten ihmisiltä, joilla on synnynnäinen sydänvika, ja tyyppin 2 diabeetikoilta. Matala-asteisen tulehduksen altistavuutta syöväälle ja muun muassa Alzheimerin taudille tutkitaan. Lihavuuden yhteydessä kehittynyt matala-asteinen tulehdus on seurausta rasvakudoksen aineenvaihdunnan muutoksista, mutta sen spesifi yhteys alipainoon on tutkimuksen kohteena.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena on selvittää, ilmeneekö matala-asteista tulehdustilaa laihuushäiriöpotilailla tai laihuushäiriötä aiemmin sairastaneilla. Tarkoituksena on myös tarkastella ravitsemustilan vaikutusta inflammaatioon.

Tietoa haettiin PubMedistä, ISI Web of Science Core Collectionista, MEDLINE:sta, Google Scholarista, Oppiportista, Itä-Suomen yliopiston kirjastosta sekä useista lääkirlehdistä. Hakusanoina käytettiin

eating disorder* ja anorexia nervosa, anorexia* yhdistelminä seuraavien hakutermien kanssa: cyto-
kine*, chemokine*, inflammat*, interleukin, interferon, IFN, tumor necrosis factor, TNF, transforming
growth factor ja TGF.

2 Laihuushäiriö

Laihuushäiriö eli anorexia nervosa (F50.0) on monitekijäinen mielenterveyden sairaus ja syömishäiriö, jonka kuolleisuus on suurin muihin psykiatriisiin sairauksiin verrattuna. Laihuushäiriön vakioitu kuolleisuussuhde on 5,9 ja vakioitu itsemurhakuolleisuussuhde 31,0. (Suokas ym. 2013) Suomennettuna anorexia nervosa tarkoittaa ruokahalun menettämistä, mutta tosiasiasa häiriöstä kärsivä ei menetä ruokahaluaan, vaan sairastuneella on pakonomainen tarve laihtua, vaikka olisi entuudestaan alipainoinen. Sairauden kesto vaihtelee vuosista vuosikymmeniin ja noin viisi prosenttia laihuushäiriötä sairastavista kuolee 10 vuodessa. (Wood 2017) Korkean kuolleisuuden taustalla ovat muun muassa fyysiset ongelmat, kuten sydänlihaksen äkillinen pettäminen tai keuhkojen surkastuminen aliravitsemuksen seurauksena (Pajamäki ja Metso 2015).

2.1 Diagnostiikka ja yleisyys

Sairauden keskeisiin piirteisiin luetaan kuuluviksi tarkoituksellisesti aiheutettu ja ylläpidetty aliravitsemustila. Psykopatologisina piirteinä pidetään lihomisen pelkoa ja ruumiinkuvan häiriötä. Suomessa ja muualla Euroopassa syömishäiriöiden diagnosointi perustuu Maailman terveysjärjestön WHO:n kokoomaan International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems -luokitukseen eli ICD-luokitukseen. ICD-10:ssä taudin toteamisessa luokitellaan kaksi lääketieteellistä diagnoosia – laihuushäiriö F50.0 ja epätyypillinen laihuushäiriö F50.1. Epätyypillisen laihuushäiriön diagnostisina kriteereinä pidetään osan laihuushäiriön oireista toteutumisen. (Suokas ja Rissanen 2020) Laihuushäiriön diagnostiset kriteerit on esitettyinä taulukossa 1.

Taulukko 1. Laihuushäiriön (F50.0) diagnostiset kriteerit ICD-10-luokituksen¹ mukaan.

A	Paino on vähintään 15 % pienempi kuin pituuden mukainen keskipaino tai BMI ² on enintään 17,5 kg/m ² . Esimurrosikäisiä potilaita vanhemmilla tulee olla painonlaskua.
B	Painonlasku on itseaiheutettu ruokavaliota rajoittamalla ja esimerkiksi liikunnan, oksentelun, ulostus- ja nesteenpoistolääkkeiden tai ruokahalua vähentävien lääkkeiden avulla
C	Häiriintynyt kehonkuva, eli potilas pitää itseään liian lihavana alipainosta huolimatta ja pelkää lihomista. Alipainoisen painotavoitteen asettaminen itselleen.
D	Laaja hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakselin umpieritysrauhasten häiriö, joka aiheuttaa naisilla amenorreaa ja miehillä seksuaalisen mielenkiinnon heikkene- mistä. Jos henkilö sairastuu ennen murrosikää, murrosiän fyysiset muutokset viiväs- tyvät. Kasvuhormoni- ja kortisolikonsentraatiot voivat olla kohonneet ja kilpirau- hashormonin metaboliassa sekä insuliinin erityksessä poikkeavuuksia.
E	Ahmimishäiriön kriteerit A ja B eivät täyty.

¹ICD-10=International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, tautiluokitus

²BMI (Body Mass Index) eli painoindeksi lasketaan paino jaettuna pituuden neliöllä kg/m².

Lähde: (Komulainen 2011)

DSM-5-luokittelun (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) mukaan laihuushäiriölle annetaan kaksi erilaista laihuushäiriötä mukailevaa diagnoosia: ahmimis- ja tyhjentytymistyyppi- nen tai rajoittava laihuushäiriö (Elran-Barak ym. 2014). DSM-5 luokittelee lisäksi vaikean aliravitsemus- tilan, jossa painoindeksi on alle 15 kg/m². Suomalaisissa hoitokäytännöissä kuitenkin alle 13 kg/m²:n painoindeksiä pidetään hengenvaarallisena ja kiireistä osastohoitoa tarvitsevana alipainona. (Syömis- häiriöt: Käypä hoito -suositus, 2014.)

Ahmimis- ja tyhjentytymistyyppiselle laihuushäiriölle on tavanomaista ahmiminen ja mahalaukun tyh- jennys pakonomaisesti esimerkiksi oksentamalla tai ulostuslääkkein. Rajoittavaan, paastoamiseen pe- rustuvaan laihuushäiriöön liittyvät taas erittäin runsas liikunnan määrä ja syömättömyys. (Suokas ja Rissanen 2020). Laihuushäiriötä sairastavan kehonkuva on vääristynyt ja taudille tyypillistä on voima- kas lihomisen pelko. Liian vähäisen energiansaannin seurauksena laihuushäiriö ilmenee useiden fysio- logisten oireiden kautta. Myös erilaiset psykologiset oireet, kuten ahdistuneisuus, masennus ja pakko-

oireinen käyttäytyminen, ovat sairaudelle ominaisia (Aspen ym. 2014, Suokas ja Rissanen 2020). Laihuushäiriön hoidossa tavoitellaan elimistön nälkiintymistilan korjaamista, psyykkisten oireiden helpottamista sekä syömiskäyttäytymisen säännöllistämistä (Suokas ja Rissanen 2020). Laihuushäiriön uusiutumisen riski on kuitenkin korkea (Berends ym. 2018). Väestötasolla sairaus on harvinainen, mutta yleisintä nuorten naisten keskuudessa (Suokas ja Rissanen 2020). Sairastavuus on yleisempää kuin mitä tilastot antavat olettaa, sillä valtaosa sairastavista jää avun piirin ulkopuolelle saamatta koskaan diagnoosia (THL 2019). Hoitoa saaneista laihuushäiriöpotilaista vain noin puolet parantuu kokonaan, 30 %:lla oireisto lieventyy ja 20 %:lla sairaus pitkittyy. (Steinhausen 2002). Väestötasolla syömishäiriöt ovat harvinaisia, mutta Länsimaissa laihuushäiriötä sairastaa 12–24 vuotiaista nuorista naisista noin 0,5–1 % (Suokas ja Rissanen 2020). Suomessa sairaus on yleisintä naisten keskuudessa samassa ikäryhmässä ja 29 ikävuoteen mennessä laihuushäiriöön oli sairastunut suomalaisen kaksostutkimuksen perusteella 2,2 %. Lievät laihuushäiriöt mukaanluettuina luku on lähellä viittä prosenttia. Miesten joukossa laihuushäiriön yleisyys on 0,24 % (THL 2019, Suokas ja Rissanen 2020). Länsimainen kauneusihanne on nähty olevan sairauden taustatekijöistä vaikuttavin ja sen vuoksi laihuushäiriötä on pidetty naisten keskuudessa yleisempänä (Insel ym. 2017).

2.2 Laihuushäiriön vaikutus elimistön toimintoihin

Usein laihuushäiriötä sairastava menettää ihonalaista lihas- ja rasvakudosta, ulkoinen olemus on luiseva ja luut erottuvat selkeästi ihon alta esimerkiksi rintakehän, olkapäiden, lantion, selkärangan ja häntäluun seudulta. Liian vähäinen ravinnonsaanti hidastaa laajalti mahalaukun toimintaa ja suolen tyhjentymisessä voi kestää pidempään. Tämän vuoksi ummetus ja vatsakivut ovat yleisiä laihuushäiriöpotilailla (Mutanen ym. 2021). Sairastuneen ruumiinlämpö on matalampi johtuen aliravitsemustilasta. Lisäksi monilla laihuushäiriöpotilailla on havaittu raajojen sinertävyyttä ja verenkierron häiriöitä (Kumpulainen ym. 2016). Sydän- ja verenkiertoelimistön eri taseisia komplikaatioita on havaittu jopa 80 %:lla laihuushäiriötä sairastavista (Olivares ym. 2005, Casiero ja Frishman 2006). Johtuen vaa ravitsemuksesta sydämen syke hidastuu, verenpaine laskee ja pystyyn noustessa saattaa huimata verenpaineen laskiessa (ortostaattinen hypotensio). Komplikaatiot esiintyvät rytmihäiriötuntemuksina, pistoksina rinnassa, suorituskyvyn heikkenemisenä, palelemisena, väsymyksenä, huimauksena ja tajun-

nan menetyksinä. Sydän- ja verenkiertoelimistön komplikaatioista pääsee yleensä eroon siinä vaiheessa, kun ravitsemustila korjaantuu ja paino lähentelee biologista painoa. (Olivares ym. 2005, DiVasta ym. 2010, Mehler ja Brown 2015)

Laihuushäiriölle on tyypillistä vallitseva hypoglykemia, joka määritellään tilana, jossa laskimoveren plasman glukoosipitoisuus on pieni ja aiheuttaa muun muassa muistihäiriöitä, väsymystä ja päänsärkyä. Oireet korjaantuvat veren glukoosipitoisuuden noustessa, mutta laihuushäiriötä sairastavalla vaikea hypoglykemia voi ilmetä oireettomanakin. (Hämäläinen ja Metso 2014) Lisäksi elektrolyyttihäiriöt ovat yleisiä laihuushäiriötä sairastavilla, sillä ravinnonotto on vähäistä ja nesteiden kulutus saattaa olla yli tarpeen. Lisäksi oksentaminen lisää elektrolyyttihäiriöiden riskiä. Nesteen ylimitoitettu nauttimisella sairastunut pyrkii pitämään nälän tunteen loitolla ja hillitsemään ruokahalua. Liiallinen juominen myös helpottaa pakotettua mahalaukun tyhjennystä ja nostaa painoa punnituksia varten. Toisaalta nesteiden saanti voi olla myös vähäisempää ruokamäärien pienentyessä tai aterioita vältettäessä ja lisäksi osa välttelee juomista, koska neste elimistössä nostaa painoa, mikä taas ahdistaa. (Hart ym. 2011) Muita pitkittyneen laihuushäiriön seurauksia ovat hiusten lähtö, kynsien ohentuminen ja lanugokarvoituksen kasvaminen kasvoissa ja selässä.

2.3 Hoito

Anoreksian paranemisennuste kasvaa, mitä nopeammin häiriintynyt syömiskäyttäytyminen saadaan normalisoitumaan. Usein hoidon ongelmaksi muodostuu sairastuneen hoitovastaisuus ja kielteiset ajatukset painosta ja ruokavaliosta terveellä tavalla huolehtimista kohtaan. (Huttunen Matti ja Jalanko Hannu 2019). Hoidon ensisijainen tavoite on ravitsemustilan korjaaminen, sillä aliravitsemustila heikentää psyykkisiä toimintoja ja on siten yksi suurimmista oireista ylläpitävistä osatekijöistä. Erityisesti, jos potilaan paino on alle 80 % normaalipainosta, tulee ravitsemustilan parantua ennen psykoterapian aloittamista. Mikäli painonlasku ei ole ollut verrattain niin suurta, voi psykoterapian aloittaa ravitsemushoidon kanssa rinnakkain. Pitkään kestänyt nälkiintymistila kasvattaa laihuushäiriön uusiutumista, joten ravitsemustilan normalisoimisella on suuri vaikutus sairaudesta eroon pääsemiseksi (Suokas ja Rissanen 2020). Myös sairautta ja häiriintynyttä syömiskäyttäytymistä ylläpitävien tekijöiden minimoiminen on oleellista parantumisen kannalta (Mutanen ym. 2021). Yleensä alkuanamneesin aikana saa hyvän kuvan potilaan ruokavaliosta esimerkiksi ruokapäiväkirjan avulla, mutta tärkeää on huomioida

laihuushäiriöpotilaiden yleinen annoskokojen suurentelu syötyyn ruokamäärään nähden. Käytännössä ruokapäiväkirjaa ei useinkaan koeta hyödylliseksi, koska sen avulla ei saada riittävän luotettavaa tietoa. Hoidon alkutavoitteena on saavuttaa biologinen paino, jona voidaan pitää painoa, jossa kuukautiskierto on vielä säännöllinen. Yleensä tällöin BMI (body mass index) eli painoindeksi on $20 \pm 2,5 \text{ kg/m}^2$. Käytännössä ravitsemushoidon alkuvaiheen energiansaanniksi riittää noin 1200–1400 kcal, josta kilokalorimäärää voi lisätä 3000–4000 kcal:iin. Alussa on syytä rajoittaa liikunnan määrää sekä pitää huolta, että potilas varmasti tulee nauttineeksi riittävästi energiaa. Ravitsemushoidon alun vatsavaivat ja turvotus ovat tavanomaisia, mutta korjaantuvat painonnousun myötä. Mikäli aliravitsemus on hyvin vaikea tai potilas on haluton yhteistyöhön, voidaan hyödyntää letkuravitsemusta, mikäli ravitsemustilaa ei ole saatu korjattua tavallisella ruoalla ja täydennysravintovalmisteilla.

Joissakin tapauksissa lääkehoitoa voidaan harkita toipumisen tueksi ja lievittämään muita samanaikaisia sairauksia, kuten masennusta tai pakko-oireista häiriötä. Yksinään laihuushäiriö ei ole Suomessa lääkittävää sairaus. Lääkehoito on aiheellista, jos potilaalla on laaja-alaista ahdistuneisuutta, jotta voidaan ehkäistä syömishäiriöoireiden uusiutuminen ahdistuksen seurauksena. On kuitenkin syytä muistaa, että alipaino voi altistaa lääkkeiden mahdollisille haitoille iästä riippumatta. (Snellman ym. 2016)

3 Inflammatio

Käsitteenä inflammaatio (engl. inflammation) tarkoittaa elimistön tulehdustilaa. Tulehdus voidaan jakaa akuuttiin ja krooniseen (Minihane ym. 2015). Akuutti tulehdus eli infektio on elimistön luontainen puolustautumiskeino infektiota tai muuta tulehdukselle altistavaa tekijää vastaan. Tulehduksen voi aiheuttaa esimerkiksi kudonvaurio. Tulehdusreaktio suojaa kehoa eliminoimalla taudinaiheuttajan ja aloittamalla vaurioituneen kudoksen korjaamisen. Akuutin tulehduksen vaikutuksesta vaurioituneen alueen verenvirtaus voimistuu ja verisuonet dilatoituvat eli laajenevat. Lisäksi valkosolujen, kuten leukosyyttien ja muiden tulehdusmarkkereiden, määrä lisääntyy suuresti. Tavallisimpia akuutin tulehduksen oireita ovat punotus, turvotus ja kuumotus. (Varela ym. 2018) Tässä tutkielmassa keskitytään matala-asteiseen tulehdukseen.

3.1 Yleistä inflammaatiosta

Matala-asteinen tulehdus on elimistön tila, jossa rasvakudoksesta erittyy tulehdusta lisääviä välittäjäaineita, kuten leptiiniä, sytokiinejä, kemokiinejä ja kasvutekijöitä. Tulehdustilaa edistää erityisesti viskeraalinen, keskivartalolle ja sisäelinten ympärille kertyvä rasvakudos, joka on tulehduksellisesti aktiivista kudosta. Erityisesti lihaviin henkilöiden veriarvoista on havaittu vallitseva matala-asteinen subkliininen eli piilevä tulehdus. Matala-asteiseen tulehdukseen liittyy akuutin faasin proteiinien, kuten tulehdusta lisäävien sytokiinien ja valkosolujen, lisääntynyt määrä. (Bistrian 2007) Useat tutkimukset osoittavat, että rasvasolujen tuottamien tulehdusta lisäävien sytokiinien määrä seerumissa on kohonnut lihavilla ihmisillä (Bruun ym. 2003, Kopp ym. 2003). Lihavilla on laboratoriomittauksissa esiintynyt erityisesti seerumin interleukiini 6 (IL-6) ja tuumorinekroositekijä-alfa (TNF- α) -pitoisuudet normaalipainoisia korkeampina (Boesing ym. 2009).

Matala-asteisessa tulehduksessa tulehdusta vähentävän adiponektiinin erityis vähenee, jonka seurauksena insuliiniresistenssi ja samalla tyypin 2 diabeteksen riski kasvaa. Adiponektiini on insuliinisensitiivinen proteiinihormoni, joka on mukana säätelemässä veren glukoosipitoisuutta ja on siten vaikuttamassa lihomistaipumuksen ehkäisemiseen. Lisäksi sytokiini, TNF- α , vaikuttaa tyypin 2 diabeteksen riskiin nostamalla elimistön tulehdustilaa. Matala-asteinen tulehdus vaurioittaa tutkitusti elimistön monia kudoksia, kuten verisuonia, mikä lisää myös monien muiden sairauksien riskiä.

Länsimaisella ruokavaliolla on havaittu olevan yhteys matala-asteisen tulehduksen syntyyn. Tutkimusten perusteella C-reaktiivinen proteiini (CRP), interleukiini 6 (IL-6), SE-selektiini (soluble E-selectin), liukoinen solunsisäinen adheesiomolekyyli-1 (SICAM-1) ja SVCAM-1 (Circulating vascular cell adhesion molecule-1) ovat keskeisinä tulehdustekijöinä ruokavaliohoidosta puhuttaessa, joissa muutoksia on havaittu ravinnon muutosten jälkeen. Korrelaatio länsimaisen ruokavalion ja tulehdustilan välillä on säilynyt merkittävänä sekoittavien tekijöiden (ikä, BMI, fyysinen aktiivisuus, alkoholin käyttö, tupakointi) vakioimisen jälkeenkin. (Schulze ym. 2005)

3.2 Inflammaation merkkiaineet

Matala-asteisen tulehduksen merkkiaineella on mahdollista osoittaa elimistön tulehdustila sekä sen muutokset esimerkiksi interventiotutkimusten aikana (Minihane ym. 2015). Merkkiaine tarkoittaa biomarkkeria eli tunnusmerkkiä, jota mittaamalla voidaan arvioida elimistön tulehdustilaa, biologisia ja

patogeenisiä prosesseja tai farmakologisia vasteita (Calder ym. 2013). Merkkiaineet jaetaan vaikutuksensa perusteella tulehdusta lisääviin ja tulehdusta vähentäviin tekijöihin (Uusitupa ja Schwab 2014). Tulehtunut kudos, kuten rasva- tai lihaskudos, erittää tulehdusmarkkereita, joiden pitoisuutta tai määrää voidaan mitata elimistöstä. Myös tulehdussolut, kuten makrofagit ja T-solut sekä maksa voivat erittää ympäristöönsä tulehdustekijöitä. (Uusitupa ja Schwab 2014, Esser ym. 2014)

Tulehdustekijöiden pitoisuus tai määrä voidaan mitata verenkierrosta ja kudoksista, mutta yleisesti merkkiaineiden mittauksia käytetään ainoastaan tutkimustarkoituksessa (Calder ym. 2013, Minihane ym. 2015). Suurille ihmisväestöille tehtävissä ravitsemustilan tutkimuksissa tarkoilla merkkiaineilla tai niiden määrillä ei ole tarkoituksenmukaista käyttökohdetta. Ravitsemustutkimuksissa käytetään puolestaan epäspesifejä, eli useassa tulehduksellisessa tilassa esiintyviä merkkiaineita.

3.2.1 C-reaktiivinen proteiini

CRP on maksan tuottama proteiini, jonka taso nousee bakteeri-infektioiden ja erilaisten kudospaatioiden seurauksena. Useat tutkimukset ovat todentaneet sen osuutta myös pitkäaikaisissa tulehduksellisissa sairauksissa, kuten atopiassa, astmassa ja reumassa, akuutin infektion lisäksi. CRP:n on nähty olevan myös yksi verenkiertoelimistön sairauksien riskitekijöistä. (Nehring ym. 2021)

CRP:n erityistä indusoi interleukiini 6 (IL-6) ja puolestaan tuumorinekroositekijä alfalla (TNF- α) on havaittu olevan CRP:n tuotantoa kasvattava vaikutus. CRP:n puoliintumisaika on noin 19 tuntia ja se voidaan mitata verestä helposti, minkä vuoksi sitä pidetään hyvänä tulehdusmarkkerina muiden tulehdusta lisäävien sytokiinien sijaan. (Ridker 2016) mukaan parempi tulkintatapa on kiinnittää huomiota IL-6, jonka vaikutuksesta CRP erittyy. Lisäksi interleukiini 1 β (IL-1 β) osallistuu CRP:n metaboliareittiin aloittamalla IL-6 tuotannon. CRP:n pitoisuus terveellä ihmisellä on alle 1 mg/l, tyypin 2 diabeetikoilla jopa yli 5 mg/l ja akuutissa infektiossa pitoisuus voi nousta yli 10 mg/l (Nehring ym. 2021).

3.2.2 Interleukiini 6

IL-6 on tulehdusta lisääviin sytokiineihin kuuluva glykoproteiini, jota tuottavat elimistön puolustusjärjestelmän T-solut ja makrofagit, verenkierron endoteeli- sekä rasvasolut. Sillä on vaikutusta useim-

missa elimistön kudoksissa. IL-6:n ilmentymistä säätelevät monet tekijät, mutta tärkeimpänä tuumorinekroosifaktori- κ B (NF- κ B), joka ilmenee plasmassa inaktiivisena proteiinin sitoutuneena tekijänä. IL-6 vaikuttaa immuunireaktioon ja tulehduskaskadiin esimerkiksi infektioiden, tulehduksessa sekä kudostuhoissa.

IL-6:n mittaustuloksia on haastava käyttää kliinisessä työssä, sillä sen lyhyt puoliintumisaika, aterian jälkeiset pitoisuuksien vaihtelut ja vuorokausi aiheuttavat virhelähteitä tuloksiin. (Ridker 2016)

3.2.3 Tuumorinekroositekijä α

TNF- α on muun muassa rasvasolujen, makrofagien, T- ja B-lymfosyyttien sekä NK-solujen (engl. natural killer cells) tuottama sytokiini, joka on osallisena monissa eri elimistön toiminnoissa, kuten homeostaasissa, vastustuskyvyssä ja inflammatioissa. Se osallistuu patogeeneja vastaan taisteleamiseen, kudoksen uudismuodostukseen ja kasvainten kasvun estämiseen. TNF- α on yhdistetty moniin sairauksiin, kuten diabetekseen, syöpään ja kakeksiaan, josta seuraa lihaskato tulehdustilan yhteydessä. (Kemanetzoglou ja Andreadou 2017)

3.2.4 Adiposytokiinit ja lipopolysakkaridi

Rasvakudos tuottaa välittäjäaineita, kuten adiposytokiineja, joita ovat adiponektiini, leptiini ja resistiini. Adiposytokiinit ovat osallisena energia-aineenvaihdunnassa vaikuttamalla muun muassa näläntunteeeseen. Ne vaikuttavat myös umpieritykseen ja immuunijärjestelmään. Viskeraalirasvan adiposyyttien pinnalta on löydetty useita hahmontunnistusreseptoreita ja tulehdusvälittäjäaineita. (Bertin ym. 2010) Suuri rasvan kertyminen heikentää rasvakudoksen verenkiertoa ja stimuloi adiposyyttien stressireaktiota. Samalla endogeeniset tulehdusta välittävät rakenteet saavat alkunsa, mikä puolestaan edesauttaa TNF- α :n ja IL-1 β :n synteesiä. (Hänninen 2011)

Lipopolysakkaridit (LPS) ovat suolistobakteerien erittämiä endotoksiineja, joita vapautuu, kun gram-negatiivinen bakteeri hajoaa ja vapauttaa ulkokalvon sisältämän myrkyaineen. (Yang ym. 2015) Rasvainen ruoka lisää LPS:a tuottavien bakteerien määrää suolistossa. LPS on löydetty yhteys lihavuuden, tyyppin 2 diabeteksen riskiin sekä insuliiniherkkyyteen (Sircana ym. 2018).

4 Inflammatio laihuushäiriössä

Vaikka matala-asteinen tulehdus on laajalti tutkittua ja sillä tiedetään olevan suuri rooli useissa psykiatrisissa sairauksissa, sen vaikutus laihuushäiriössä on vielä epäselvä. Epäillään, että alipaino (BMI < 18,5) on yhteydessä inflammaation kehittymiseen ja on huomattu, että esimerkiksi laihuushäiriötä sairastavien tulehdusarvot ovat koholla alipainon vuoksi (Nilsson ym. 2020). Haastavaa tutkimuksesta tekee tulehdustekijöiden taustasyiden erottaminen, sillä osa tulehdustekijöistä vapautuu verenkiertoon johtuen nälkiintymisestä ja osa taas sairaudesta johtuen. Matala-asteisesta tulehduksesta tiedetään, että yleensä henkilön rasvasolujen koko on kasvanut ja niiden toiminta heikentynyt. Altistavana tekijänä toimii muun muassa keskivartalolle kertynyt viskeraalirasva, joka on muun muassa laihuushäiriöpotilailla hyvin yleistä rasvan epätasaisen kertymisen vuoksi. (Takkunen 2016) Tulehdusmarkkerien ja sytokiinien määrien nousut verenkierron kakeksiassa somaattisen sairauden, kuten syövän tai kroonisen munuaissairauden, yhteydessä ovat tutkittuja. Tutkimukset liittyen laihuushäiriöön ovat kuitenkin harvinaisempia ja ne ovat tyypillisesti tehty vain pienillä otoskoilla (Nilsson ym. 2020).

On huomattu, että vaikka immuunipuolustusjärjestelmän häiriötä esiintyy laihuushäiriöpotilailla, ne eivät ole niin vakavia kuin proteiini-energia-aliravitsemuksessa (PEM). Aliravitsemustilassa tavataan usein välttämättömien rasvahappojen puutostilaa, minkä seurauksena pernan ja kateenkorvan paino laskee, lymfosyyttien tuotto vähenee ja neutrofiilien kemotaksis heikkenee. Kemotaksiksella tarkoitetaan tässä yhteydessä neutrofiilien kykyä tunnistaa vaurioituneen kudoksen tai bakteerien vapauttamia kemiallisia merkkiaineita ja aktivoita siten immuunipuolustusjärjestelmää. (Yaqoob ja Calder 2010) Toisaalta immuunipuolustuksen häiriöt eroavat potilaskohtaisesti ja hormonaaliset poikkeavuudet sekä sairauden taso saattavat heijastaa ravitsemuksellisen puutoksen laajuutta. Näyttää postprandiaalisen eli aterianjälkeisen tulehduksen suurempaan vasteeseen ei ole todistettu laihuushäiriötä sairastavilla, sillä yleisesti tiedetään, että aterianjälkeinen tulehdusvaste on suurempi ylipainoisilla johtuen rasvakudoksen määrästä ja tulehdustilasta ennen ateriaa.

Tutkimuksen kohteena ovat olleet myös vakavat psykiatriset ja tulehduselliset sairaudet. Tutkimustuloksena on löydetty selkeä negatiivinen korrelaatio laihuushäiriön ja akuutin vaiheen reagoivan tulehdustekijä, CRP:n välillä. Vaikuttaa siltä, että ne, joilla on perinnöllinen taipumus sairastua laihuushäiriöön, on myös matalammat CRP-tasot, vaikka monien muiden vakavien psykiatristen sairauksien, kuten

ADHD:n, skitsofrenian ja bipolaarisen oireyhtymän, välillä positiivinen korrelaatio on selkeä. (Tylee ym. 2018)

4.1 Laihuushäiriöpotilaiden tulehdustekijöiden erot terveisiin verrokkeihin ja lai- huushäiriöstä parantuneisiin

Laihuushäiriöpotilaiden ja matala-asteisen tulehduksen yhteyttä on tutkittu rajallisesti. Aiheesta on tehty kaksi meta-analyysiä. Meta-analyysien ja tuoreen alkuperäistutkimuksen tuloksia on esitetty taulukossa 2. Useat tutkimuksista tarkastelivat laihuushäiriöpotilaiden tulehdustasoja verrattuna verrokki-ryhmiin, joita olivat esimerkiksi terveet tai aiemmin laihuushäiriön sairastaneet. Tulokset vaihtelivat sen mukaan, mihin tulehdusmarkkereihin oli kiinnitetty eniten huomiota.

Molemmat meta-analyysit osoittivat, että TNF α , IL1 β , IL6, ja TNF-reseptori-II olivat merkitsevästi kohonneet laihuushäiriöisillä, kun taas CRP ja IL6-reseptori olivat merkittävästi laskeneet verrattuna terveisiin verrokkeihin. (Solmi, Marco ym. 2015, Dalton ym. 2018) Solmi ym. (2015) mukaan huolimatta epätavallisen matalasta BMI:stä, laihuushäiriöllä näyttäisi olevan yhteys merkittävästi kohonneisiin tulehdusta lisääviin sytokiineihin verrattuna verrokkeihin. Meta-analyysissa, johon sisältyi 22 tutkimusta, selvitettiin tulehdusta lisääviä ja vähentäviä markkereita laihuushäiriötä sairastavilla (N=512) ennen ja jälkeen painonnousun verrattuna terveisiin verrokkeihin (N=412). Erityisesti TNF- α -, IL-6- ja IL1 β -ta-
soissa huomattiin suuri nousu laihuushäiriöpotilailla. Merkittävällä painonnousulla ei ollut tutkimuksen mukaan vaikutusta tulehdustekijöihin, jos lopullinen painoindeksi jäi kuitenkin alle 18,5. Mikäli paino nousi merkittävästi yli normaalipainon alaviitearvon, ei IL-6:ssa ollut enää eroa terveisiin verrokkeihin verrattuna. Nuorella iällä ei ollut merkitystä IL-6 -pitoisuuksiin, mutta vain vähän aikaa kestänyt lai-
huushäiriö korreloi tulehdustasojen kanssa.

Dalton ym. (2018) tutkimusryhmä puolestaan kävi läpi meta-analyysissaan 25 tutkimusta (syömishäiriöpotilaat N=632, terveiden verrokkiryhmä N=487), jotka oli tehty yhdeksässä maassa. Kaksi tutkimuksesta sisälsi syömishäiriöiden muitakin alaryhmiä laihuushäiriön lisäksi. Loput 23 tutkimusta raportoivat poikittaistutkimusten avulla selvinneitä samankaltaisuuksia sytokiinipitoisuuksissa lai-
huushäiriötä sairastavilla (N=538) ja terveillä verrokeilla. Tutkimusten joukossa oli sellaisia tutkimuksia,

jotka eivät olleet huomioituina aiemmassa meta-analyysissä (Solmi, M. ym. 2015). 12 tutkimuksista raportoiti sytokiinipitoisuuksista rajoittavilla lai huushäiriöpotilailla ja lisäksi kolme tutkimusta kuvasi erikseen ahmimis-tyhjentäytymistyyppisten lai huushäiriöpotilaiden tulehdusmarkkeritasoja. Tutkittujen lai huushäiriöpotilaiden keski-ikä oli $21,39 \pm 4,10$ ja terveiden $22,62 \pm 5,18$. Kaikki tutkittavat olivat naisoletettuja. Meta-analyysiin sisällytettiin IL-1 β , IL-6, TGF β ja TNF α . Myös muita sytokiinejä (interferoni, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-10, makrofagi-inhibiittorisytokiini-1) mitattiin, mutta tuloksia ei ollut saatavilla, eikä niitä sen vuoksi voitu sisällyttää meta-analyysiin mukaan. Osa tutkimuksista vakioi tai huomioi sekoittavien tekijöiden, kuten iän, vaikutuksen, mutta suurin osa tutkimuksista ei huomionnut muita tärkeitä sekoittavia tekijöitä, kuten tupakointia tai BMI:tä. 162 lai huushäiriöpotilaalta ja 102 terveeltä verrokilta mitattiin IL-1 β seitsemässä tutkimuksessa. Ryhmien välillä ei löydetty tilastollista merkitsevyyttä ($p = 0,110$). Lisäksi tutkittaessa ahmimis-tyhjentäytymistyyppisiä lai huushäiriöpotilaita tilastollinen merkitsevyys oli olematon ($p = 0,122$). Lai huushäiriöstä parantuneilla löydettiin merkitsevästi korkeammat IL-1 β -tasot terveisiin verrattuna ($p = 0,018$). IL-6-mittauksia tehtiin 12 tutkimuksessa, joissa osallisina olivat 276 lai huushäiriöpotilasta sekä 244 tervettä verrokkia. Lai huushäiriöpotilailla huomattiin olevan merkittävästi korkeammat IL-6-pitoisuudet kuin terveillä ($p=0,001$). Alaryhmäanalyyseissä löydettiin lisäksi ero lai huushäiriöstä parantuneiden ja terveiden välillä. Aiemmin sairastaneiden IL-6-tasot olivat korkeammat, mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä ($p=0,105$). Meta-analyysissä käsitellyistä tutkimuksista 17:ssä havaittiin merkittävän kohonneet TNF α -arvot lai huushäiriöpotilailta ($N=380$) terveisiin ($N=324$) verrattuna ($p=0,015$). Alaryhmäanalyysi osoitti, että tuloksissa lai huushäiriöstä parantuneiden, ahmimis-tyhjentäytymistyyppisten lai huushäiriöpotilaiden ja terveiden verrokkien välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Nilsson ym. (2020) alkuperäistutkimuksessa tutkittiin 92 etukäteen valittua tulehdukseen liittyvää proteiinia lai huushäiriöpotilailla ($N=113$), lai huushäiriöstä toipuneilla ($N=113$) ja normaalipainoisella terveellä verrokkiryhmällä ($N=114$). Verikokeiden perusteella 25 proteiinia erosi merkitsevästi lai huushäiriöpotilailla verrattuna verrokkiryhmään. Matalammat markkereiden tasot löydettiin seuraavilta tulehdukseen liittyviltä proteiineilta: adenoosideaminaasi (ADA), CC-motiivi kemokiiniligandi 19 (CCL19), CD40 (Cluster of differentiation 40), CD5 (Cluster of Differentiation 5), CD8A (Cluster of Differentiation 8a), granulositytti-makrofagikasvutekijä 1 (CSF1), CXC-motiivi kemokiiniligandi 1 (CXCL1), CXC-motiivi kemokiiniligandi 5 (CXCL5), hepatosyyttikasvutekijä (HGF), IL10RB (Interleukin 10 Receptor Subunit Beta), IL12B (Interleukin-12 Subunit Beta), 1L18R1 Interleukin 18 Receptor 1), LAP TGF β 1 (LAP

Transforming Growth Factor Beta 1), monosyyttien kemotaktinen proteiini 3 (MCP3), onkostiini M (OSM), transformoiva kasvutekijä alfa (TGF α), TNFRSF9 (Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 9), TNFS14 (Tumor Necrosis Factor Superfamily Member 14) ja TRANCE (TNF-related activation-induced cytokine). Näistä useimmat erosivat merkittävästi myös laihuushäiriöpotilaita verrattaessa aiemmin laihuushäiriön sairastaneisiin (ADA, CD40, CD5, CSF1, HGF, IL10RB, IL12B, 1L18R1, LAP TGF β 1, TGF α , ja TRANCE). Merkittävästi korkeammat pitoisuudet puolestaan löydettiin tulehdusmarkkereilta CC-motiivi kemokiiniligandi 11 (CCL11), CC-motiivi kemokiiniligandi 25 (CCL25), kystatiini D (CST5), DNER (Delta and Notch-like epidermal growth factor-related receptor), LIFR (Leukemia inhibitory factor receptor) ja osteoprotegeriini (OPG), kun verrattiin laihuushäiriöpotilaiden arvoja terveisiin verrokkeihin. Näistä kolmen proteiinin, CCL11, CCL25, ja LIFR, tasot olivat myös korkeammat laihuushäiriötä sairastavilla kuin laihuushäiriöstä toipuneilla. Gliaolinjasta peräisin oleva neurotrooppinen tekijä (GDNF) oli merkittävästi korkeampi laihuushäiriötä sairastavilla kuin parantuneilla, mutta proteiinin määrä ei eronnut laihuushäiriöpotilaiden ja verrokkien välillä. Myöskään tilastollisesti merkitseviä eroja ei löydetty parantuneiden ja verrokkiryhmän välillä. Tulosten perusteella laihuushäiriötä sairastavien poikkeavat inflammatoitasot, selittyvät akuutilla aliravitsemustilalla, jonka korjaantuessa myös tulehdusmarkkerien tai tulehdusta lisäävien aineiden määrät vähenevät.

Taulukko 2. Tutkimuksia laihuushäiriöstä ja tulehdustekijöistä.

Viite (maa)	Tutkimus	Tutkimusasetelma	N	Tutkimusmenetelmät	Tulokset
Nilsson ym. 2020 (Ruotsi)	Aberrant inflammatory profile in acute but not recovered anorexia nervosa	Tapaus-verrokkitutkimus: lai- huushäiriöpotilaat ja terve verrokkiryhmä	340	Laboratoriomittaukset (verikoe EDTA-tuubeilla), Olink Proteomics inflammation panel	↓ ADA, CCL19, CD40, CD5, CD8A, CSF1, CXCL1, CXCL5, HGF, IL10RB, IL12B, 1L18R1, LAP TGFβ1, MCP3, OSM, TGFα, TNFRSF9, TNFS14 ja TRANCE ↑ CCL11, CCL25, CST5, DNER, LIFR ja OPG
Solmi ym. 2015 (Italia)	Inflammatory cytokines and Anorexia nervosa: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies	Meta-analyysi poikittaistutkimuksista, joissa vertailtu lai- huushäiriöpotilaita terveisiin	924	Tulehdustekijöiden laboratoriomittaukset	Laihuushäiriöllä yhteys kohonneisiin sytokiinitasoihin. ↑ TNF-α, IL-6 ja IL1-β.

Viite (maa)	Tutkimus	Tutkimusasetelma	N	Tutkimusmenetelmät	Tulokset
Dalton ym. 2018 (Englanti)	A meta-analysis of cytokine concentrations in eating disorders	Meta-analyysi syto-kiinitasoissa lai- huushäiriötä sairastavien ja terveiden verrokkien välillä	1119	Laboratoriomittaukset, myös alaryhmäanalyysi (sub-group analyses), immunimääritys, radioimmunimääritys, biotestit	IL-1 β ei eroa terveiden ja sairaiden välillä, tasot koholla aiemmin sairastaneilla \uparrow IL-6 laihuushäiriöisillä ja aiemmin sairastaneilla \uparrow TNF α laihuushäiriöisillä

– \uparrow Pitoisuuden nousu, \downarrow Pitoisuuden lasku, adenoosideaminaasi (ADA), CC-motiivi kemokiiniligandi 19 (CCL19), CD40 (Cluster of differentiation 40), CD5 (Cluster of Differentiation 5), CD8A (Cluster of Differentiation 8a), granulositytti-makrofagikasvutekijä 1 (CSF1), CXC-motiivi kemokiiniligandi 1 (CXCL1), CXC-motiivi kemokiiniligandi 5 (CXCL5), hepatosyyttikasvutekijä (HGF), IL10RB (Interleukin 10 Receptor Subunit Beta), IL12B (Interleukin-12 Subunit Beta), 1L18R1 Interleukin 18 Receptor 1), LAP TGF β 1 (LAP Transforming Growth Factor Beta 1), monosyyttien kemotaktinen proteiini 3 (MCP3), onkostiini M (OSM), transformoiva kasvutekijä alfa (TGF α), TNFRSF9 (Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 9), TNFS14 (Tumor Necrosis Factor Superfamily Member 14) ja TRANCE (TNF-related activation-induced cytokine), CC-motiivi kemokiiniligandi 11 (CCL11), CC-motiivi kemokiiniligandi 25 (CCL25), kystatiini D (CST5), DNER (Delta and Notch-like epidermal growth factor-related receptor), LIFR (Leukemia inhibitory factor receptor) ja osteoprotegeriini (OPG), tuumorinekroositekijä alfa (TNF- α), interleukiini 6 (IL-6) ja interleukiini 1-beta (IL1- β), Anorexia Nervosa (AN), primaarinen vajaaravitsemus (PM).

4.2 Puolustusjärjestelmän erot laihuushäiriössä ja primaarisessa aliravitsemustilassa

Laihuushäiriöpotilaiden lymforetikulaarinen järjestelmä (perna, imusolmukkeet, kateenkorva ja luuydin) on laajalti tutkimatonta aluetta. Yhdet harvoista löydöksistä liittyvät luuytimeen, jossa sen matriksin on huomattu muuttuneen hyytelömäiseksi (engl. gelatinous marrow transformation, GMT). GMT on yhteydessä kokonaisvaltaiseen hyposellulaariseen luuytimeen eli tilaan, jossa luuydin ei tuota riittävästi uusia verisoluja ja rasvan määrä on laskenut. (Abella ym. 2002) Tämä eroaa primaarisesta aliravitsemuksesta, joka on usein yhteydessä hyposellulaariseen luuytimeen, mutta jossa rasvan määrä on kohonnut (Cunha ym. 2013).

Laihuushäiriöön on liitetty myös useita poikkeavuuksia sisäiseen puolustukseen liittyen. Esimerkiksi neutrofiilien kemotaksiksessa löydettiin puutosta tutkittaessa 10 laihuushäiriöpotilasta ja verratessa heidän arvojaan terveisiin ($p < 0,05$, $N=44$). Kahdella tutkituista laihuushäiriöpotilaista huomattiin kemotaksiksen lähes kokonaan puuttuneen ja neutrofiilien toiminta on häiriintynyt verrattaessa terveisiin verrokkeihin ($p < 0,001$) (Palmblad ym. 1977).

Narratiivisessa katsauksessa Gibson ja Mehler päättelivät, että laihuushäiriö on yhteydessä immuunijärjestelmän säätelyhäiriöön. Osatekijöinä nähtiin kohonnut CD4/CD8 -suhde, lisääntynyt T-lymfosyyttien määrä, laihuushäiriön tulehdustekijäprofiilin eroaminen primaarisesta vajaaravitsemuksesta ja muuttunut pitoisuus tulehdusta lisäävissä sytokiineissa. Lymfosyytteihin kuuluvat T- ja B-lymfosyytit, jotka vastaavat IgE ja/tai IgG vasta-aineiden tuotannosta. T-lymfosyytit jaetaan edelleen auttaja-T-soluihin (CD4) ja tappaja-T-soluihin (CD8). Toisin sanoen tutkimuksen mukainen kohonnut CD4/CD8 -suhde viittasi elimistön tulehdustilaan. Katsauksen mukaan NK-solujen (engl. natural killer cells) määrä on vähentynyt, mutta aktiivisuus näyttää olevan sama kuin terveillä. Monet löydöksistä pätevät myös primaariseen aliravitsemukseen, eivätkä siis välttämättä linkity suoranaisesti laihuushäiriöön sairautena.

Voidaan todeta, että laihuushäiriön ja primaarisen aliravitsemuksen välillä lienee samankaltaisuuksia tulehdusmarkkereissa ja immuunijärjestelmässä, mutta tietyt immuunijärjestelmän eroavaisuudet on tutkimusten perusteella todistettu (taulukko 3).

Taulukko 3. Immuunijärjestelmän ja tulehdusmarkkerien eroavaisuuksia laihuushäiriön ja primaarisen vajaaravitsemuksen välillä. (Gibson ja Mehler 2019)

	Luuydin	T-solujen proliferaatio	CD4/CD8 - suhde	IL-1	IL-6	TNF
Laihuushäiriö	GTM	0-↑	Korkea, korkea-ampi CD8	0-↑	↑	↑ (sis. spontaanin tuotannon)
Primaarinen vajaaravitsemus	↑ Rasvan osuus, ei GMT:tä	↓	Matala, korkea-ampi CD4	↓-0	↓	↓ (ei spontaania tuotantoa)

-↑ Pitoisuuden nousu, ↓ Pitoisuuden lasku, 0 ei vaikutusta pitoisuuteen

5 Pohdinta

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli tarkastella, millä tavalla matala-asteinen krooninen tulehdustila ilmenee laihuushäiriötä sairastavilla. Tarkoituksena oli myös selvittää ravitsemustilan vaikutuksia matala-asteiseen tulehdustilaan laihuushäiriötä sairastavilla. Tarkastelemissani tutkimuksissa sekä systemaattisissa katsauksissa vertailtiin myös laihuushäiriöstä toipuneiden tulehdusmarkkereiden pitoisuuksia sekä määrää ja verrattiin niitä terveiden verrokkiryhmään. Myös ahmimis-tyhjentäytymistyyppiset laihuushäiriötä sairastavat olivat osassa tutkimuksista tarkasteltavina alaryhmäanalyseissä. Kirjallisuuskatsauksen perusteella laihuushäiriöpotilaiden tulehdusmarkkerien tasot eroavat terveistä ja aiemmin laihuushäiriön sairastaneista. Tulehdusta lisäävien tekijöiden määrä on koholla ja sitä suurempi, mitä vakavampi aliravitsemustila on.

Laihuushäiriöisillä on havaittu tulehdusmarkkeritasojen nousua verikokeiden perusteella ja ravitsemushoidolla ja erityisesti ravitsemustilan korjaantumisella on nähty suotuisat vaikutukset inflammaatiomarkkeritasojen laskussa. Tulehdustasot kuitenkin havaittiin laskeviksi, jos potilaan ravitsemustila korjaantui ja paino nousi lähemmäksi normaalipainon painoindeksiä. Tutkimustulokset eivät kuitenkaan ole olleet johdonmukaisia ja kaikissa tapauksissa yleistettävissä. Esimerkiksi Dalton ym. (2018) meta-analyysin kaikki tutkimukset eivät olleet huomioineet useiden tärkeiden sekoittavien tekijöiden, kuten

ikä tai BMI, vaikutuksia inflammaatiotasoihin. Puolestaan Nilsson ym. (2020) tulosten perusteella lai-
huushäiriötä sairastavien kohonneet inflammaatiotasot selittyvät akuutilla aliravitsemustilalla, jonka
korjaantuaessa myös tulehdusmarkkerien tai tulehdusta lisäävien aineiden määrät vähenevät verenkierr-
rossa. BMI:n merkitys voidaan siis nähdä tärkeänä osatekijänä.

Tarkastelemieni ja tehtyjen tutkimusten perusteella ei kuitenkaan voida määrittää tyypillisiä tulehdus-
tasoja laihuushäiriöpotilaille, vaan tämänhetkisen tutkimustiedon mukaan voidaan vain todeta, että
tasot viittaavat vahvasti siihen, että laihuushäiriön aliravitsemustilalla on vaikutusta tulehdusarvojen
nousuun. Lisäksi ravitsemustilan parantumisella on kiistaton yhteys tulehdustasojen laskuun.

Laihuushäiriöisten tulehdusmarkkeritasoja on tutkittu varsin vähän, otoskoot ovat olleet melko pieniä
ja kiinnostus sekä aiheen merkityksellisyys aiheeseen liittyen on vasta herännyt viime vuosina. Lisäksi
tutkimusmenetelminä käytetyt sytokiineja mittaavat verikokeet ovat kalliita ja hitaita tehdä. Poikkeuk-
sena ovat CRP-mittaukset, jotka ovat halpoja ja helppoja tehdä.

Tutkimukset eivät myöskään huomioineet tutkittavien ruokavaliota, vaikka sillä on tutkitusti vaikutusta
tulehdustasoihin. Esimerkiksi välimerellisellä ruokavaliolla on huomattu olevan vähentävä ja länsimai-
sella taas tulehdusta lisäävä vaikutus (Calder ym. 2011). Tutkimuksissa ei ole otettu tätä sekoittavaa
tekijää huomioon, sillä tutkittavat eivät ole noudattaneet samankaltaista ruokavaliota tutkimusta edel-
tävänä ajanjaksona.

Tilastollisesti merkitseviä eroavaisuuksia terveiden verrokkien ja laihuushäiriötä sairastavien välillä on
löydetty, mutta niiden käytännön merkitys on vielä epäselvä. Lisäksi suurimmassa osassa tutkimuksista
kaikki tutkittavat ovat olleet naisoletettuja, joten tulokset eivät ole täysin yleistettävissä kaikkiin suku-
puoliin, vaikka jopa 10 % laihuushäiriöpotilaista onkin miehiä (Suokas ja Rissanen 2020).

Tutkimukset kuvastavat erityisesti eroja vain tiettyjen tulehdusmarkkerien tasoissa
laihuushäiriöpotilaiden, laihuushäiriöstä parantuneiden ja terveiden verrokkien välillä. Tulehdustekijöi-
den vaikutuksesta laihuushäiriön kehittymisessä, etenemisessä ja paranemisessa saataisiin yksityiskoh-
taisempaa tietoa pitkittäistutkimuksilla, joissa otoskoot ovat suurempia. Toisaalta sairastumisen alkua
on vaikea hahmottaa, sillä usein potilas ehtii oireilemaan jo pitkään ennen avun ja mahdollisen diag-
noosin saamista. Ymmärtämällä paremmin tulehdusmarkkereiden roolista laihuushäiriössä voidaan

löytää uusia hoitomuotoja ja -keinoja tulevaisuudessa. Parantumista voitaisiin nopeuttaa, mikäli yhteys esimerkiksi laihuushäiriötä ylläpitäviin tulehdustekijöihin löydettäisiin.

6 Johtopäätökset

Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella laihuushäiriöpotilaiden veren tulehdusarvot ovat koholla tarkasteltaessa tiettyjä tulehdustekijöitä. Tarkastelluissa tutkimuksissa havaittiin eroa jopa laihuushäiriöstä parantuneiden ja laihuushäiriötä sairastavien välillä eli läpikäytyjen tutkimusten perusteella voidaan todeta tulehdustekijöiden ja ravitsemustilan välillä vallitsevan yhteys.

Laihuushäiriöstä parantumisen todennäköisyys on edelleen heikohko (Suokas ym. 2013), joten hoitokeinojen laajentaminen on välttämätöntä. Ymmärtämällä matala-asteisen tulehduksen ja ravitsemustilan välistä yhteyttä voitaisiin vaikuttaa myös paranemisprosessiin ja antaa uusia keinoja hoitotapojen kehittämiseksi. Tulevaisuuden tutkimusten tulisi myös selvittää, mikäli kohonneet tulehdukselliset sytokiinit ovat laihuushäiriön piirteitä tai kuvaavat laihuushäiriön tasoa. Lisäksi tulisi selvittää, jos inflammatoriset merkkiaineet voisivat olla laihuushäiriön hoidon kohteina.

Lähteet

Abella E, Feliu E, Granada I ym. Bone marrow changes in anorexia nervosa are correlated with the amount of weight loss and not with other clinical findings. *Am J Clin Pathol* 2002;118:582-588.

Aspen V, Weisman H, Vannucci A ym. Psychiatric co-morbidity in women presenting across the continuum of disordered eating. *Eat Behav* 2014;15:686-693.

Berends T, Boonstra N, van Elburg A. Relapse in anorexia nervosa: a systematic review and meta-analysis. *Curr Opin Psychiatry* 2018;31:445-455.

Bertin B, Desreumaux P, Dubuquoy L. Obesity, visceral fat and Crohn's disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:574-580.

Bistrian B. Systemic Response to Inflammation. *Nutr Rev* 2007;65:S170-S172.

Boesing F, Patiño JS, da Silva VR, Moreira EA. The interface between obesity and periodontitis with emphasis on oxidative stress and inflammatory response. *Obes Rev* 2009;10:290-297.

Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol* 2003;148:535-542.

Calder PC, Ahluwalia N, Albers R ym. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr* 2013;109 Suppl 1:1.

Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F ym. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr.* 2011;106 Suppl 3:S5-S78.

Casiero D, Frishman WH. Cardiovascular complications of eating disorders. *Cardiol Rev* 2006;14:227-231.

Cunha MC, Lima Fda S, Vinolo MA ym. Protein malnutrition induces bone marrow mesenchymal stem cells commitment to adipogenic differentiation leading to hematopoietic failure. *PLoS One* 2013;8:e58872.

Dalton B, Bartholdy S, Robinson L ym. A meta-analysis of cytokine concentrations in eating disorders. *J Psychiatr Res* 2018;103:252-264.

DiVasta AD, Walls CE, Feldman HA ym. Malnutrition and hemodynamic status in adolescents hospitalized for anorexia nervosa. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:706-713.

Elran-Barak R, Accurso EC, Goldschmidt AB, Sztainer M, Byrne C, Le Grange D. Eating patterns in youth with restricting and binge eating/purging type anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 2014;47:878-883.

Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105:141-150.

Gibson D, Mehler PS. Anorexia Nervosa and the Immune System-A Narrative Review. *Journal of clinical medicine* 2019;8:1915.

Hämäläinen P, Metso S. Hypoglykemian syyt ja selvittely diabetesta sairastamattomalla aikuisella. *Suomen Lääkärilehti* 2014;69:2693–8.

Hänninen A. Akuutin tulehdusreaktion immunologinen säätely. Duodecim: 2011. <https://www.duodecimlehti.fi/duo99721> (luettu 10.5.2021).

Hart S, Abraham S, Franklin RC, Russell J. The reasons why eating disorder patients drink. *Eur Eat Disord Rev* 2011;19:121-128.

Huttunen Matti, Jalanko Hannu. Laihuushäiriö (anoreksia nervosa). Oppiportti Duodecim 2019. <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00111> (luettu 14.5.2021).

Insel PM, Ross D, McMahon K, Bernstein M. Nutrition. Burlington, MA: Jones & Bartlett Learning 2017.

Kemanetzoglou E, Andreadou E. CNS Demyelination with TNF- α Blockers. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:36-1.

Komulainen J. Tautiluokitus ICD-10 = Klassifikation av sjukdomar. Luokitukset, termistöt ja tilasto-ohjeet =Klassifikationer, terminologier och statistikanvisningar. Helsinki: Terveiden ja hyvinvoinnin laitos 2011.

Kopp HP, Kopp CW, Festa A ym. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1042-1047.

Kumpulainen K, Aronen E, Ebeling H ym. Lastenpsykiatria ja nuorisopsykiatria. Helsinki: Duodecim 2016.

Mehler PS, Brown C. Anorexia nervosa – medical complications. *Journal of Eating Disorders* 2015;3:11.

Minihane AM, Vinoy S, Russell WR ym. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr* 2015;114:999-1012.

Mutanen M, Niinikoski H, Schwab U, Uusitupa M. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2021.

Nehring SM, Goyal A, Bansal P, Patel BC. C Reactive Protein. Kirjassa: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC 2021.

Nilsson IAK, Millischer V, Göteson A ym. Aberrant inflammatory profile in acute but not recovered anorexia nervosa. *Brain, behavior, and immunity* 2020;88:718-724.

Olivares JL, Vázquez M, Fleta J, Moreno LA, Pérez-González JM, Bueno M. Cardiac findings in adolescents with anorexia nervosa at diagnosis and after weight restoration. *Eur J Pediatr* 2005;164:383-386.

Pajamäki N. ja Metso S.: Henkeä uhkaavan anoreksian tunnistaminen ja somaattinen hoito. 2015.

Palmblad J, Fohlin L, Lundstrom M. Anorexia Nervosa and Polymorphonuclear (PMN) Granulocyte Reactions. *Scand J Haematol* 1977;19:334-342.

Papadopoulos FC, Ekbom A, Brandt L, Ekselius L. Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 2009;194:10-17.

Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res* 2016;118:145-156.

Schulze MB, Hoffmann K, Manson JE ym. Dietary pattern, inflammation, and incidence of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2005;82:675-5.

Sircana A, Framarin L, Leone N ym. Altered Gut Microbiota in Type 2 Diabetes: Just a Coincidence? *Curr Diab Rep* 2018;18:98-6.

Snellman V, Snellman V, Laukkanen E, Lecklin A :Syömishäiriöiden psykenlääkehoidosta tarvitaan lisää tutkimustietoa., Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea; Fimea 2016 .

Solmi M, Veronese N, Favaro A ym. Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Psychoneuroendocrinology* 2015;51:237-252.

Solmi M, Veronese N, Favaro A ym. Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Psychoneuroendocrinology* 2015;51:237-252.

Steinhausen HC. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century. *Am J Psychiatry* 2002;159:1284-1293.

Suokas Jaana, Rissanen Aila. Laihuushäiriö–anorexia nervosa. Kirjassa: Lönnqvist Jouko, Henriksson Markus, Marttunen Mauri, Partonen Timo, toim. *Psykiatria. Duodecim Oppiortti* 2020,.

Suokas J., Suvisaari J., Gissler M ym. Mortality in eating disorders: A follow-up study of adult eating disorder patients treated in tertiary care, 1995–2010. *Psychiatry research* 2013;210:1101-1106.

Syömishäiriöt. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Lastenpsykiatriyhdistyksen ja Suomen Psykiatriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (luettu 3.3.2021). Saatavilla Internetissä: www.kaypahoito.fi.

Takkunen M. Circulating fatty acids: associations with diet, genetic variations, low-grade inflammation and type 2 diabetes. Väitöskirja. University of Eastern Finland 2016.

THL. Syömishäiriöt. 2019. <https://thl.fi/fi/web/mielenterveys/mielenterveyshairiot/syomishairiot> (luettu 20.4.2021).

Tylee DS, Sun J, Hess JL ym. Genetic correlations among psychiatric and immune-related phenotypes based on genome-wide association data. *Am J Med Genet* 2018;177:641-657.

Uusitupa M, Schwab U. Ruokavalio ja lievä tulehdus. *Duodecim* 2014;130 (16):1575–7.

Varela M, Mogildea M, Moreno I, Lopes A. Acute Inflammation and Metabolism. *Inflammation* 2018;41:.

Wood E.: Theoux ja anorexia., BBC 2017.

Yang J, Zhao Y, Shao F. Non-canonical activation of inflammatory caspases by cytosolic LPS in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2015;32:78-83.

Yaqoob P ja Calder PC :The Immune and Inflammatory Systems. 2010.