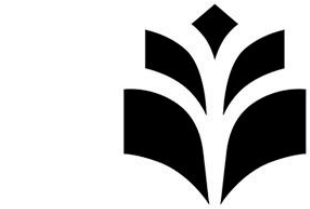


Suolistomikrobiston merkitys ravitsemustekijöiden vaikutuksissa verenkierron trimetyyliamiinioksidin pitoisuuksiin

Mari Korhonen
Ravitsemustieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Terveystieteiden tiedekunta
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö
17.8.2023

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen laitos

Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

Ravitsemustieteen koulutusohjelma

Korhonen, Mari I. B.: Suolistomikrobiston merkitys ravitsemustekijöiden vaikutuksissa verenkierron trimetyyliamiinioksidin pitoisuuksiin

Kandidaatin tutkielma, 44 sivua

Tutkielman ohjaajat: Apulaisprofessori Jyrki Virtanen

elokuu 2023

Asiasanat: Trimetyyliamiinioksidi, suolistomikrobisto, ravitsemustekijät

Trimetyyliamiinioksidi (TMAO) on suolistomikrobistosta peräisin oleva aineenvaihduntatuote, jota tuotetaan ravinnon sisältämistä ravintoaineista, kuten L-karnitiinista ja koliinista. Suurentuneet TMAO-pitoisuudet ovat mahdollisesti yhteydessä erilaisiin sairauksiin sekä lisääntyneeseen sydän- ja verisuonitautien sekä kuolleisuuden riskiin. Suolistomikrobiston koostumus vaikuttaa merkittävästi TMAO:n muodostukseen. Suolistomikrobistossa elää satoja eri mikrobeja ja sen koostumukseen vaikuttavat monet eri tekijät, esimerkiksi ruokavalio. Suolistomikrobiston ominaisuudet vaikuttavat ravinnon fysiologisiin ominaisuuksiin. Suolistomikrobistolla on monia erilaisia tehtäviä elimistössä.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää näyttöön perustuvan tutkimustiedon pohjalta, onko suolistomikrobiston koostumuksella vaikutusta siihen, miten eri ravitsemustekijät vaikuttavat verenkierron TMAO-pitoisuuteen. Katsaukseen valikoitui yhteensä kymmenen tutkimusta.

Tutkimuksissa on saatu näyttöä siitä, että etenkin punainen liha, kananmuna ja koliini nostavat verenkierron TMAO-pitoisuuksia heillä, joilla esiintyy tiettyjä bakteerikantoja. Myös paleoruokavalion, suolistomikrobiston koostumuksen ja korkeamman TMAO-pitoisuuden välillä havaittiin yhteys. Kala, maitotuotteet, kasviproteiinit, Välimeren ruokavalio tai runsasrasvainen ruokavalio eivät ole yhteydessä suolistomikrobiston kautta TMAO-pitoisuuksiin.

Koska tutkimuksia tästä aiheesta on vain vähän, tarvitaan lisää tutkimuksia, jotta havaitut tulokset voitaisiin yleistää. Pääosin tähän tutkielmaan sisällytetyt tutkimukset on tehty terveillä, joten tulevaisuudessa tutkimuksia tulisi tehdä monipuolisemmilla tutkimusotoksilla. Lisäksi tarvitaan pidempiaikaisia tutkimuksia.

Lyhenteet

BMI	Painoindeksi (Body Mass Index)
TMA	Trimetyyliamiini
TMAO	Trimetyyliamiinioksidi

Sisältö

1 Johdanto 6
2 Kirjallisuuskatsauksen tarkoitus ja tavoitteet 8
3 Kirjallisuuskatsauksen toteutus 9
4 Suolistomikrobisto 11

4.1 Koostumus ja muodostuminen 11
4.2 Tehtävät ja merkitys elimistölle 12
4.3 Ruokavalion vaikutus suolistomikrobistoon 13
4.4 Suolistomikrobiston tutkiminen 14

5 Trimetyyliamiinioksidi 15

5.1 Muodostuminen ja aineenvaihdunta 15
5.2 Vaikutukset terveyteen 17

6 Suolistomikrobiston merkitys ravitsemustekijöiden vaikutuksissa verenkierron TMAO-pitoisuuksiin 19

6.1 Ruokavaliot 19

6.1.1 Välimeren ruokavalio 19
6.1.2 Runsasrasvainen ruokavalio 20
6.1.3 Paleoruokavalio 21

6.2 Ruoka-aineet 23

6.2.1 Punainen liha 23
6.2.2 Kananmuna 28
6.2.3 Kala 28
6.2.4 Maitotuotteet 29

6.2.5 Kasviproteiinit 30

6.3 Ravintoaineet 31

6.3.1 Koliini 31

7 Pohdinta 35

8 Tulosten hyödynnettävyys 41

1 Johdanto

TMAO on suolistomikrobistosta peräisin oleva aineenvaihduntatuote, jota tuotetaan ravinnon sisältämistä ravintoaineista, kuten L-karnitiinista, koliinista ja betaiinista (Gątarek ja Kałużna-Czaplińska 2021). Näitä ravintoaineita esiintyy runsaasti punaisessa lihassa, maitotuotteissa ja kananmunassa (Thomas ja Fernandez 2021). TMAO:ta saadaan lisäksi myös suoraan kaloista ja merenelävistä, sillä ne sisältävät esimuodostettua TMAO:ta (Thomas ja Fernandez 2021). Havainnoivien tutkimusten perusteella korkean TMAO-pitoisuuden epäillään olevan yhteydessä muun muassa korkeampaan sydän- ja verisuonitautien sekä kuolleisuuden riskiin, tyypin 2 diabetekseen ja joidenkin syöpien riskiin (Li ym. 2022a). Toisaalta eräässä mendelistisessä tutkimuksessa perinnöllisesti korkeamman TMAO-pitoisuuden ei havaittu olevan yhteydessä sydän- ja verisuonisairauksien, tyypin 2 diabeteksen tai kroonisen munuaissairauden riskiin (Jia ym. 2019). TMAO-pitoisuuteen vaikuttavat monet eri tekijät, kuten ikä, sukupuoli, munuaisten toiminta ja ruokavalio (Gątarek ja Kałużna-Czaplińska 2021). Suolistomikrobiston rooli on merkittävä TMAO:n muodostuksessa, sillä TMAO-pitoisuus voi muuttua riippuen TMA:ta tuottavien kantojen määrästä (He ym. 2021).

Suolistomikrobiston tehtävät ovat moninaiset: suolistomikrobisto esimerkiksi toimii osana puolustusjärjestelmää, tuottaa vitamiineja ja energiaa, osallistuu ruoansulatukseen ja ravintoaineiden tuottamiseen sekä osallistuu hermoston ja hormonaalisen toiminnan säätelyyn (Mutanen ym. 2021). Ihmisen suolistomikrobistossa elää satoja eri bakteerilajeja ja muita mikrobeja, kuten viruksia, hiivoja ja alkueläimiä (Mutanen ym. 2021, Perler ym. 2023). Mikrobiston normaalivaihtelu on suurta, eikä suurinta osaa bakteereista ei voida määrittää yksinomaan hyödylliseksi tai haitalliseksi (Mutanen ym. 2021). Suolistomikrobiston koostumukseen vaikuttavat monet tekijät, kuten genetiikka, fysiologia, ympäristö, ikä ja ruokavalio (Perler ym. 2023). Ravinnon koostumus vaikuttaa monella tavalla suolistomikrobistoon ja toisaalta suolistomikrobiston ominaisuuksilla on vaikutus ravinnon fysiologisiin vaikutuksiin ja siten ravinnon yksilöllisiin terveyshyötyihin ja haittoihin (Mutanen ym. 2021).

Tässä kirjallisuuskatsauksessa selvitetään näyttöön perustuvan tiedon pohjalta suolistomikrobiston koostumuksen vaikutusta siihen, miten eri ravitsemustekijät vaikuttavat verenkierron TMAO-pitoisuuteen.

2 Kirjallisuuskatsauksen tarkoitus ja tavoitteet

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on selvittää suolistomikrobiston merkitystä ravitsemustekijöiden vaikutuksissa verenkierron TMAO-pitoisuuksiin. Tavoitteena on tuottaa näyttöön perustuvan tiedon pohjalta vastaus kysymykseen, onko suolistomikrobiston koostumuksella vaikutusta siihen, miten jokin ravitsemustekijä vaikuttaa TMAO-pitoisuuteen.

3 Kirjallisuuskatsauksen toteutus

Kirjallisuuskatsauksen tiedonhaku toteutettiin toukokuussa 2023. Tietoa haettiin PubMed- ja Scopus-tietokannoista kymmenen viime vuoden ajalta. Hakutulokset olivat osin päällekkäisiä, ja kaikki kirjallisuuskatsaukseen valitut artikkelit löytyvät PubMedista. Tiedonhaussa käytettiin seuraavia hakusanoja: ”gut microbiota”, ”gut microbiome”, ”microbial flora”, ”diet”, ”TMAO”, ”trimethylamine N-oxide”, ”carnitine”, ”L-carnitine”, ”choline”, ”meat”, ”fish”, ”egg”, ”milk” ja ”dairy”. Näitä termejä käytettiin, jotta löydettäisiin monipuolisesti tutkimuksia eri ruoka- ja ravintoaineiden yhteydestä TMAO-pitoisuuteen huomioiden suolistomikrobiston rooli. Lisäksi nämä ravinto- ja ruoka-aineet on havaittu olevan yhteydessä TMAO:n kanssa.

Hakulausekkeena käytettiin seuraavaa: “(Gut microbiota OR gut microbiome OR microbial flora) AND (diet OR choline OR carnitine OR L-carnitine OR meat OR fish OR egg OR milk OR dairy) AND (TMAO OR trimethylamine N-oxide)”. Tällä hakulausekkeella hakutuloksia löytyi yhteensä 1014 Pubmedista ja 3092 Scopuksesta. Artikkelit valittiin tietokannoista otsikon ja tiivistelmän perusteella. Tämän jälkeen kaikki valitut artikkelit luettiin läpi, jonka perusteella valittiin kirjallisuuskatsaukseen tutkimukset, jotka täyttivät sisäänotto- ja poissulkukriteerit. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty **Taulukossa 1**. Artikkeleita etsittiin myös jo valittujen tutkimusten lähteistä sekä PubMedin *Similar*- ja *Cited by*-listauksista.

Taulukko 1. Tiedonhaun sisäänotto- ja poissulkukriteerit.

Sisäänottokriteerit	**Poissulkukriteerit**
Tieteellinen alkuperäisjulkaisu	Eläintutkimus
Englanninkielinen artikkeli	Pilottitutkimus
Julkaistu aikavälillä 2014–2023	
Käsittelee sekä suolistomikrobiston että ravitsemustekijöiden vaikutuksia TMAO-pitoisuuksiin	
Saatavilla Itä-Suomen yliopiston tietokantojen kautta	

Yhteensä kirjallisuuskatseukseen valikoitui 10 tutkimusta, jotka täyttävät sisäänotto- ja poissulkukriteerit. Tutkimuksista viisi on vaihtovuorotutkimuksia, kaksi poikkileikkaustutkimuksia, yksi rinnakkaistutkimus, yksi kohorttitutkimus, ja yksi konseptitodistus (proof-of-concept-tutkimus).

4 Suolistomikrobisto

Ihmisen suolistossa elää satoja eri bakteerilajeja sekä muita mikrobeja, kuten viruksia, hiivoja ja alkueläimiä (Mutanen ym. 2021, Perler ym. 2023). Bakteereja ja muita mikrobeja elää suolistossa yhteensä noin kilon verran (Mutanen ym. 2021). Suurin osa suoliston mikrobeista elää paksusuolessa, mutta myös ylemmässä ruoansulatuskanavassa elää omanlainen vähälukuinen mikrobisto (Mutanen ym. 2021, Perler ym. 2023). Suolistomikrobisto täydentää elintoimintoja, ja ihmiset elävät keskinäisessä riippuvuussuhteessa mikrobien kanssa (Mutanen ym. 2021). Ravinto muokkaa suolistomikrobistoa, ja suolistomikrobiston oletetaan välittävän joitakin ravinnon vaikutuksia (Mutanen ym. 2021, Perler ym. 2023).

4.1 Koostumus ja muodostuminen

Mikrobiston koostumukseen vaikuttavat monet tekijät, kuten genetiikka, fysiologia, ympäristö, ikä ja ruokavalio (Perler ym. 2023). Mikrobiston normaalivaihtelu on suurta, ja esimerkiksi myös vakioiduissa tutkimusjoukoissa esiintyy eri suhteissa eri bakteeriryhmiä ja -lajeja (Mutanen ym. 2021). Bakteerit luokitellaan taksonomisesti ja hierarkkisesti eri tasoihin (Heikkinen ym. 2020). Korkein taksonominen taso on domeeni, joka koostuu pääjaksoista. Pääjaksot jaetaan hierarkkisesti luokkiin, lahkoihin, heimoihin, sukuihin, lajeihin ja alalajeihin (Heikkinen ym. 2020).

Grampositiivisiin firmikuutteihin ja aktinobakteereihin sekä gramnegatiivisiin bakteroideihin ja proteobakteereihin kuuluvat bakteerilajit ovat suolistossa runsaimmin esiintyviä (Mutanen ym. 2021). Firmikuutit, aktinobakteerit, bakteroidit ja proteobakteerit ovat bakteerien pääjaksoja (Heikkinen ym. 2020). Grampositiiviset ja -negatiiviset bakteerit eroavat toisistaan soluseinän perusteella. Grampositiivisella bakteerilla on paksu peptidoglykaanikerroksesta muodostuva soluseinä, kun taas gramnegatiivisen bakteerin soluseinän peptidoglykaanikerros on ohuempi ja sisältää ulkokalvon (Heikkinen ym. 2020). Koska sama bakteeri voi saada eri olosuhteissa erilaisen fysiologisen vasteen isännässä ja koska tieto on osin puutteellista, suurinta osaa bakteereista ei voida luokitella yksinomaan hyödylliseksi tai haitalliseksi (Mutanen ym. 2021). Terveen mikrobiston määritteleminen ei ole yksinkertaista myöskään siksi, että eri

maantieteellisillä ja kulttuurisilla alueilla asuvien suolistomikrobistot voivat poiketa toisistaan merkittävästi. Toisaalta on kuitenkin viitteitä siitä, että tietyn tyyppinen suolistomikrobisto on ylipainon riskitekijä (Mutanen ym. 2021).

Suolistomikrobisto muodostuu varhaislapsuudessa (Mutanen ym. 2021). Etenkin äidin merkitys on tärkeä lapsen mikrobiston muodostumisessa, ja keskeinen varhaista kolonisaatiota käynnistävä ja muokkaava tekijä on synnytyksen yhteydessä saatu mikrobialtistus äidiltä. Kuitenkin myös muut ihmiset vaikuttavat lapsen mikrobiston muodostumiseen. Imeväisikäisillä mikrobiston muodostumiseen vaikuttaa se, ruokitaanko lasta rintamaidolla vai korvikeruokinnalla. Imettäminen lisää bifidobakteerien määrää, kun taas korvikeruokintaa saavilla mikrobisto monimuotoistuu aiemmin. Imetyksen loppumisen ja kiinteän ravinnon aloittamisen aikana suolistomikrobiston koostumus monipuolistuu. Mikrobisto alkaa muistuttamaan aikuisen mikrobistoa, kun lapsi alkaa nauttimaan samaa ruokaa muun perheen kanssa, yleensä noin 2–3 vuoden iässä (Mutanen ym. 2021).

4.2 Tehtävät ja merkitys elimistölle

Suolistomikrobistolla on monia tehtäviä. Lapsilla suolistomikrobiston monipuolistumisella on tärkeä rooli immuunijärjestelmän kehityksessä (Mutanen ym. 2021, Perler ym. 2023). Aikuisilla suolistomikrobisto osallistuu ruoansulatuksen lisäksi myös joidenkin vitamiinien, kuten B12- ja K-vitamiinin tuotantoon (Mutanen ym. 2021). Suolistomikrobisto tuottaa myös välttämättömiä aminohappoja, kuten tryptofaania (Perler ym. 2023). Paksusuolen mikrobisto hajottaa ja fermentoi hajoamatonta ravintoainesta, mutta myös sisäsyntyisiä ravinnonlähteitä, kuten suolilimaa (Mutanen ym. 2021). Näiden väli- ja lopputuotteina syntyy energiaa ja erilaisia bioaktiivisia aineita (Mutanen ym. 2021). Esimerkiksi liukoisen kuidun fermentaatiossa syntyy lyhytketjuisia rasvahappoja (Perler ym. 2023). Suolistossa tuotetut lyhytketjuiset rasvahapot kattavat 5–10 % päivittäisestä energiantarpeesta (Mutanen ym. 2021). Lisäksi lyhytketjuisilla rasvahapoilla on muitakin vaikutuksia ihmisen fysiologiaan, esimerkiksi tulehdusreaktioiden säätelyyn (Mutanen ym. 2021). Suolistomikrobisto osallistuu ruoansulatuksen ja ravintoaineiden tuotannon lisäksi myös hermoston ja hormonaalisen toiminnan säätelyyn (Mutanen ym. 2021,

Perler ym. 2023). Lisäksi suolistomikrobisto osallistuu tiettyjen toksiinien ja lääkkeiden muokkaamiseen ja eliminointiin, luun tiheyden säätelyyn ja suoliston limakalvon muokkaamiseen (Perler ym. 2023).

Suolistomikrobiston ominaisuuksilla on vaikutus ravinnon fysiologisiin vaikutuksiin, ja siten ravinnon yksilöllisiin terveyshyötyihin ja haittoihin (Mutanen ym. 2021). Esimerkiksi valtaosa kasvien muun muassa antioksidantteina toimivien yhdisteiden käytettävyydestä ja imeytyvyydestä riippuu suoliston bakteeriperäisistä muunnoksista (Mutanen ym. 2021). Monet sairauksista, joiden tiedetään liittyvän ruokavalioon, kuten lihavuus, metabolinen oireyhtymä ja sydän- ja verisuonitaudit, on yhdistetty myös suolistomikrobiston muutoksiin (Perler ym. 2023). Myös useat krooniset sairaudet, allergiset ja atooppiset sairaudet, tulehdukselliset ja toiminnalliset suolistosairaudet on yhdistetty suolistomikrobiston koostumuksen ja toiminnan häiriöihin (Mutanen ym. 2021). Koe-eläimillä tehdyissä tutkimuksissa, joissa eläimille siirrettiin ihmisen suolistomikrobisto, lihavalle tyypillisestä suolistomikrobistosta imeytyy enemmän energiaa ravinnosta kuin hoikan ihmisen mikrobiston saaneilla eläimillä (Mutanen ym. 2021). Toisaalta ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa puolestaan havaittiin, että hoikan ihmisen suolistomikrobiston siirtäminen lihaville ihmisille ei vaikuta painoon (Lahtinen ym. 2022). Lisäksi esimerkiksi L-karnitiinin, jota esiintyy runsaasti eläinperäisessä proteiinissa, aineenvaihduntatuote trimetyyliamiinioksidi (TMAO) on puolestaan liitetty sydän- ja verisuonisairauksien ja rasvamaksan kehittymisen riskiin (Mutanen ym. 2021). Runsasproteiinisesta ruokavaliosta voi aminohappokoostumuksen mukaan syntyä genotoksisia ja tulehdusta lisääviä bakteeriperäisiä yhdisteitä, jotka voivat lisätä yhdessä vähäkuituisen ruokavalion kanssa suolistosyövän riskiä suolistomikrobiston kautta (Mutanen ym. 2021).

4.3 Ruokavalion vaikutus suolistomikrobistoon

Ravinnon koostumus vaikuttaa monella tavalla suolistomikrobistoon (Mutanen ym. 2021). Esimerkiksi runsaasti hiilihydraatteja tai proteiinia sisältävä ruokavalio lisää sellaisia mikrobeja, joilla on kyky hyödyntää näitä spesifisiä molekyylejä aineenvaihdunnassaan. Merkittävät muutokset ruokavaliossa aiheuttavat jo muutamassa päivässä havaittavia suolistomikrobiston

koostumukseen ja toimintaan liittyviä muutoksia. Kuitu on yksittäisistä ravintoaineista merkittävin suolistomikrobistoa muokkaava tekijä (Mutanen ym. 2021). Kuitu- ja kasvispitoinen ruokavalio on yhteydessä runsaaseen ja monimuotoiseen suolistomikrobistoon (Mutanen ym. 2021, Perler ym. 2023). Toisaalta länsimainen ruokavalio, joka on niukkakuituinen ja sisältää runsaasti sokeria ja rasvaa, köyhdyttää suolistomikrobiston monimuotoisuutta (Mutanen ym. 2021).

Kuiturikas ja paljon tyydyttymättömiä rasvahappoja sisältävä Välimeren ruokavalio on yhteydessä vähentyneeseen *Ruminococcus*- ja *Eubacterium*-bakteerisukujen määrään ja lisääntyneeseen *Bacteroides*- ja *Bifidobacterium*-bakteerisukujen määrään (Perler ym. 2023). Toisaalta kuitenkin länsimainen ruokavalio on yhteydessä suurempaan *Bacteroides*-suvun bakteerien esiintymiseen verrattuna enemmän hedelmiä ja vihanneksia sisältäviin ruokavalioihin. Kasvis- ja Välimerenruokavalio ovat puolestaan yhteydessä *Faecalibacterium*- ja *Prevotella*-bakteerisukujen lisääntyneeseen määrään. Länsimainen ruokavalio on lisäksi yhteydessä lisääntyneeseen Lachnospiraceae-heimon ja *Roseburia*-suvun bakteereihin ja vähentyneeseen *Faecalibacterium*- ja *Ruminococcus*-bakteerisukujen määrään (Perler ym. 2023).

4.4 Suolistomikrobiston tutkiminen

Suolistomikrobeja tutkitaan ensisijaisesti ulostenäytteistä (Mutanen ym. 2021). Ulostenäytteitä analysoitaessa on kuitenkin otettava huomioon, että bakteerit voivat olla peräisin suoliston eri osista, ei siis esimerkiksi pelkästään paksusuolesta. Bakteerien tutkimista hankaloittaa myös se, että suurin osa lajeista on happiherkkiä, joten niiden kasvattaminen laboratorio-olosuhteissa on hankalaa. Nykytietämys suolistomikrobiston koostumuksesta ja toiminnoista pohjautuu pääosin DNA-pohjaisiin ja muihin molekulaarisiin menetelmiin. Nykyään käytetään myös yhä enemmän metagenomisekvensointia, jonka avulla voidaan selvittää koko mikrobiston geenit, tarkka koostumus jopa kantatasolle asti sekä toiminnallinen kapasiteetti (Mutanen ym. 2021).

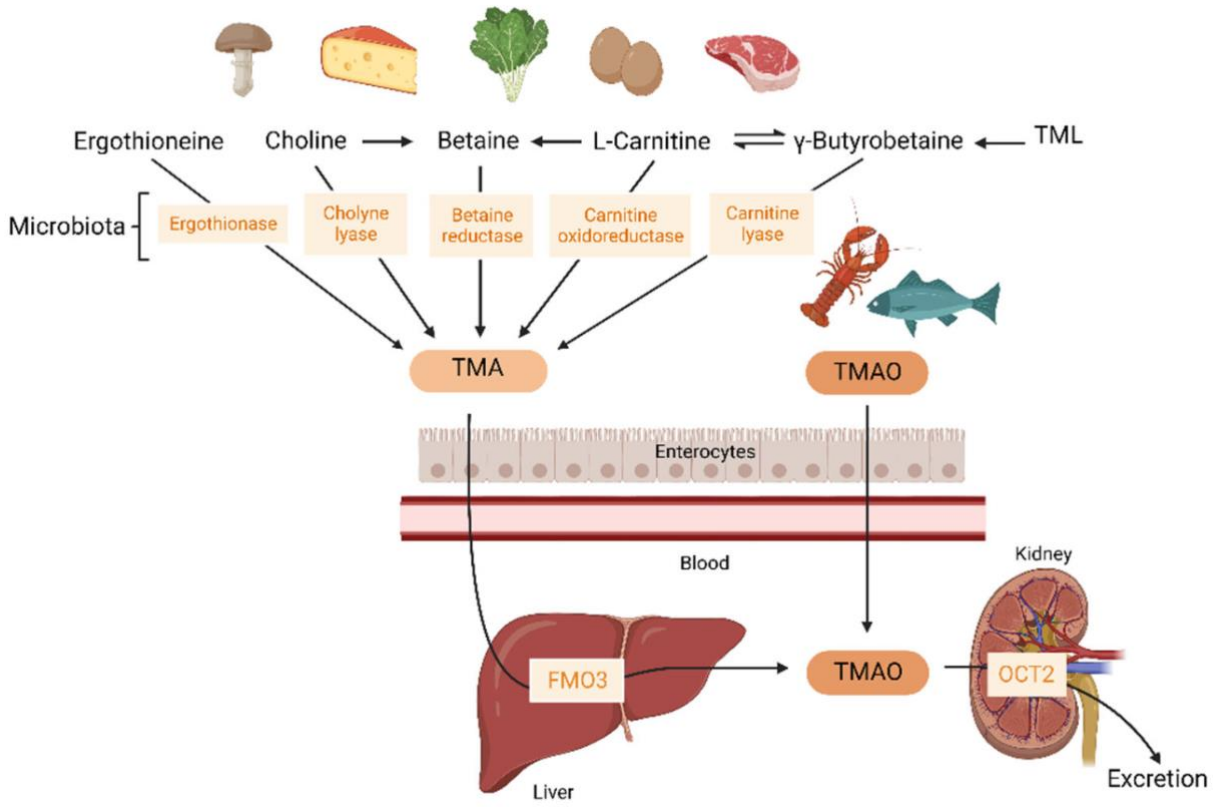
5 Trimetyyliamiinioksidi

TMAO on suolistomikrobistosta peräisin oleva aineenvaihduntatuote, jota tuotetaan ravinnon sisältämistä ravintoaineista (Gątarek ja Kałużna-Czaplińska 2021, Li ym. 2022a). TMAO, $(CH_3)_3NO$, on pienimolekyylipainoinen yhdiste, ja se kuuluu amiinioksidien luokkaan (Gątarek ja Kałużna-Czaplińska 2021). TMAO:n tehtäviin kuuluu esimerkiksi vaikuttaa monien biologisesti tärkeiden yhdisteiden rakenteeseen ja aktiivisuuteen: TMAO:lla on esimerkiksi tärkeä rooli proteiinin laskostuneen tilan ja nukleiinihapon stabiloimisessa (Gątarek ja Kałużna-Czaplińska 2021). Monissa tutkimuksissa on havaittu, että verenkierron suurentuneet TMAO-pitoisuudet liittyvät monenlaisiin terveysvaikutuksiin, esimerkiksi lisääntyneeseen sydän- ja verisuonitautien ja kuolleisuuden riskiin (Gątarek ja Kałużna-Czaplińska 2021, Li ym. 2022a). TMAO-pitoisuuksiin vaikuttavat monet eri tekijät, kuten ikä, sukupuoli, ruokavalio, suolistomikrobiston koostumus ja munuaisten toiminta (Gątarek ja Kałużna-Czaplińska 2021).

5.1 Muodostuminen ja aineenvaihdunta

TMAO:ta muodostuu pääosin fosfatidyylikoliinin, koliinin, betaiinin ja L-karnitiinin aineenvaihdunnassa (Gątarek ja Kałużna-Czaplińska 2021, Li ym. 2022a). Fosfatidyylikoliinia, joka on koliinin päälähde, esiintyy pääosin maitotuotteissa, maksassa, punaisessa lihassa, kananmunan keltuaisessa, vehnän alkiossa, soijapavussa ja maapähkinöissä (Thomas ja Fernandez 2021). L-karnitiini on välttämätön ravintoaine, jota esiintyy pääosin punaisessa lihassa ja maitotuotteissa. L-karnitiinia voidaan syntetisoida myös endogeenisesti metioniinista ja lysiinistä (Thomas ja Fernandez 2021). Nämä ravintoaineet voidaan hydrolysoida suolistomikrobiston toimesta TMA:ksi, joka on TMAO:n esiaste (Li ym. 2022a). TMA imeytyy verenkiertoon ja hapettuu TMAO:ksi maksan flaviinimono-oksigenaasien (FMO1, FMO3) toimesta (Gątarek ja Kałużna-Czaplińska 2021). Lähes 95 % TMA:sta hapettuu TMAO:ksi, mutta TMA voi hajota myös metyyliamiiniksi, dimetyyliamiiniksi ja ammoniakiksi paksusuolessa (Gątarek ja Kałużna-Czaplińska 2021). TMAO:ta saadaan lisäksi suoraan myös kaloista ja merenelävistä, sillä meren kalat ja äyriäiset sisältävät merkittäviä määriä esimuodostettua TMAO:ta (Thomas ja Fernandez 2021).

Suolistomikrobiston rooli on merkittävä TMAO:n muodostuksessa, sillä suolistomikrobiston koostumuksen muuttuessa plasman TMA- tai TMAO-pitoisuus voi nousta tai laskea, riippuen TMA:ta tuottavien kantojen määrästä (He ym. 2021). Esimerkiksi firmikuuttien, proteobakteerien ja aktinobakteerien pääjaksot on identifioitu koliinin ja karnitiinin tuottajiksi ja siten mahdollisiksi TMA:n tuottajiksi (Canyelles ym. 2023). Myös munuaisilla on tärkeä rooli TMAO:n fysiologisen plasma-tason ylläpitämisessä, sillä pääosa TMAO:sta erittyy pois virtsan mukana (He ym. 2021). **Kuva 1.** havainnollistaa TMA:n ja TMAO:n aineenvaihduntaa.



Kuva 1. TMA:n ja TMAO:n tuottaminen sekä TMAO:n eritys. TML: trimetyylilysiini, TMA: trimetyyliamiini, TMAO: trimetyyliamiinioksidi, FMO3: flaviinimono-oksigenaasi 3, OCT2: orgaaninen kationin kuljettaja 2. (Canyelles ym. 2023)

5.2 Vaikutukset terveyteen

Useat havainnoivat tutkimukset osoittavat, että verenkierron TMAO-pitoisuudella ja lisääntyneellä sydän- ja verisuonitautiriskillä sekä korkeamman kuolleisuuden välillä on yhteys (Thomas ja Fernandez 2021). Li ym. (2022a) meta-analyysin mukaan korkeampi TMAO-pitoisuus on yhteydessä 60 % suurempaan kuolleisuuteen verrattuna matalampaan TMAO-pitoisuuteen. Saman meta-analyysin mukaan korkea TMAO-pitoisuus on yhteydessä 50 % suurempaan sydän- ja verisuonitautiriskiin. Meta-analyysin mukaan TMAO-pitoisuus on yhteydessä myös verenpainetaudin riskiin, tyypin 2 diabetekseen ja alentuneeseen munuaisten glomerulussuodatusnopeuteen. Lisäksi TMAO-pitoisuus on yhteydessä suurentuneeseen paksusuoli-, eturauhas-, maksa- ja haimasyövän riskiin. Korkeat TMAO-pitoisuudet ovat yhteydessä myös korkeampiin CRP-pitoisuuksiin ja alempaan kokonaiskolesteroliin (Li ym. 2022a).

Suurin osa tutkimusnäytöstä, jotka viittaavat TMAO-pitoisuuden yhteydestä terveysvaikutuksiin ovat kuitenkin ristiriitaisia ja tutkimusnäyttö on saatu pääosin havainnoivista tutkimuksista (Li ym. 2022a). Canyellesin ym. (2023) mukaan TMAO tehostaa ateroskleroosin ja verihyytymien muodostumisen edistäviä mekanismeja: TMAO edistää makrofagivaahtosolujen muodostumista, heikentää maksan kolesteroli-aineenvaihduntaa, vaikuttaa käänteisesti kolesterolin kuljetukseen, aiheuttaa endoteelin toimintahäiriötä ja verihiutaleiden kasautumista monilla eri mekanismeilla. Jia ym. (2019) toteuttamassa mendelistisessä tutkimuksessa kuitenkin havaittiin, että perinnöllisesti korkeampi TMAO-pitoisuus ei ollut yhteydessä sydän- ja verisuonisairauksien, tyypin 2 diabeteksen tai kroonisen munuaissairauden kanssa. Havainnoivissa tutkimuksissa sekoittavat tekijät voivat vaikuttaa tuloksiin ja toisaalta tulokset voivat johtua myös käänteisestä syy-yhteydestä TMAO:n ja sairauksien välillä (Jia ym. 2019). Epäselvää on, onko TMAO välittävä tekijä vai vain merkkiaine (Guasti ym. 2021).

Epäselvyyttä aiheuttaa myös kalan vaikutus TMAO-pitoisuuksiin ja sydän- ja verisuonitauteihin. Kalan käyttö on yhteydessä pienempään sydän- ja verisuonitautiriskiin (Thomas ja Fernandez 2021). Toisaalta kaloissa ja äyriäisissä on merkittäviä määriä esimuodostettua TMAO:ta (Thomas

ja Fernandez 2021). Jotta voidaan selvittää TMAO:n rooli sairauksissa, tarvitaan lisää tutkimuksia, jotka selvittävät TMAO:n roolia taudinaiheuttajana (Constantino-Jonapa ym. 2023).

6 Suolistomikrobiston merkitys ravitsemustekijöiden vaikutuksissa verenkierron TMAO-pitoisuuksiin

Tähän kirjallisuuskatsaukseen sisällytettyjen tutkimusten keskeiset tutkimustulokset eri ravitsemustekijöiden vaikutuksista verenkierron TMAO-pitoisuuksiin on kuvattu **Taulukossa 2**. Tuloksia käsitellään tarkemmin luvun kuusi alaotsikoissa.

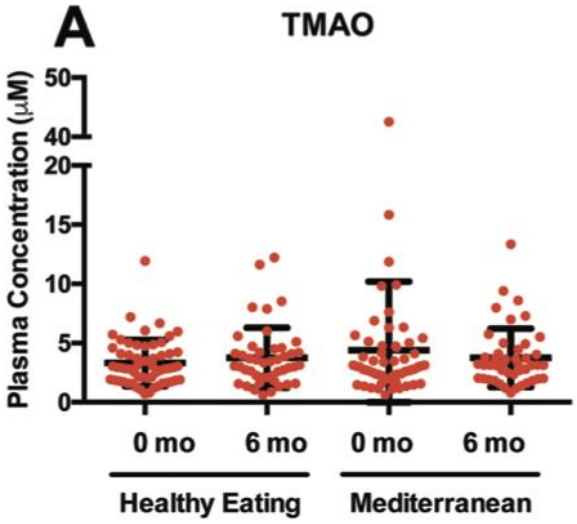
6.1 Ruokavaliot

6.1.1 Välimeren ruokavalio

Griffin ym. (2019) tutkivat, voiko Välimeren ruokavalion alentaa TMAO-pitoisuuksia. Tutkimuksen tarkoituksena oli teettää toissijainen analyysi aiemmin tehdystä kliinisestä interventiotutkimuksesta. Interventio kesti kuusi kuukautta, jonka aikana interventioryhmään kuuluvat noudattivat Välimerenruokavaliota ja kontrolliryhmään kuuluvat noudattivat Healthy People 2010 -ravitsemussuosituksiin perustuvaa terveellistä ruokavaliota. Ensisijainen ero ruokavalioissa liittyi rasvan saantiin. Terveellistä ruokavaliota noudattavilla rasvojen kokonais- ja tyydyttyneiden rasvojen saanti väheni, kun taas Välimeren ruokavaliota noudattavilla n-6 monityydyttymättömien rasvahappojen saanti vähentyi ja monityydyttymättömien rasvahappojen saanti lisääntyi. Tulosten mukaan TMAO-pitoisuuksissa tai TMA:n esiasteissa ei kuitenkaan havaittu muutoksia intervention jälkeen kummassakaan ryhmässä (Griffin ym. 2019). **Kuvassa 2.** on esitetty TMAO-pitoisuudet ennen ja jälkeen intervention.

Suolistomikrobiston osalta TMAO-pitoisuus oli vaatimattomasti negatiivisesti yhteydessä *Verrucomicrobia*-perheen pääsuvun *Akkermansia mucinophilia*n suhteellisen runsauden kanssa (Griffin ym. 2019). Merkittäviä korrelaatioita ei löytynyt päälajien suhteellisen runsauden, firmikuutti-bakteroidi- tai *Prevotella-Bacteroidi*-suhteiden tai monimuotoisuuden kanssa. Tulokset

osoittavat siis, että Välimeren ruokavalio ei vaikuta TMAO:n nettotuotantoon tai TMA-substraattien muuttumiseen TMAO:ksi suoliston mikrobien toimesta (Griffin ym. 2019)



Kuva 2. Plasman TMAO-pitoisuudet ennen ja jälkeen intervention. (Griffin ym. 2019)

6.1.2 Runsasrasvainen ruokavalio

James ym. (2023) tutkivat, miten runsasrasvainen ruoka-annos vaikuttaa aterian jälkeisiin TMAO-pitoisuuksiin, ja onko suolistomikrobistolla vaikutusta aterian jälkeisiin TMAO-pitoisuuksiin. Tutkittavat söivät ruoka-annoksen, joka sisälsi 60 % rasvaa, 25 % hiilihydraatteja ja 15 % proteiinia. Ruoka-annos koostui pääosin, 72 %, pastöroidusta nestemäisestä munanvalkuaisesta ja loppuosa koostui 15 % palmuöljystä ja 14 % valkoisesta sokerista. Ruoka-annos ei sisältänyt ollenkaan karnitiinia ja vain rajoitetun määrän koliinia ja betaiinia. Annos sisälsi 42 % energiaa 2000 kcal ruokavaliosta (James ym. 2023).

Ruokailun jälkeiset TMAO-pitoisuudet mitattiin heti, 30 minuutin, kolmen tunnin ja kuuden tunnin jälkeen (James ym. 2023). Paastopitoisuuteen verrattuna TMAO-pitoisuus nousi 30 minuutin jälkeen ruokailusta, pysyi koholla kolmen tunnin mittauksen kohdalla ja laski takaisin paaston tasolle kuuden tunnin kohdalla. Keskimäärin TMAO-pitoisuus nousi 4,43-kertaiseksi, mutta yksilölliset vasteet vaihtelivat suuresti. Suurin nousu TMAO-pitoisuudessa aterian jälkeen oli 23-kertainen. Vaikka keskimäärin suurin TMAO-pitoisuus mitattiin kolme tuntia aterian jälkeen, suurin saavutettu TMAO-pitoisuus vaihteli ajallisesti yksilöiden välillä. Tutkittavat jaettiin

neljään ryhmään sen mukaan, missä ajassa suurin TMAO-pitoisuus oli saavutettu, jotta voitaisiin selvittää suolistomikrobiston merkitys. Ryhmien välillä ei havaittu eroja suolistomikrobiston koostumuksessa. Myöskään firmikuutti-bakteroidi-suhteissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja ryhmien välillä (James ym. 2023).

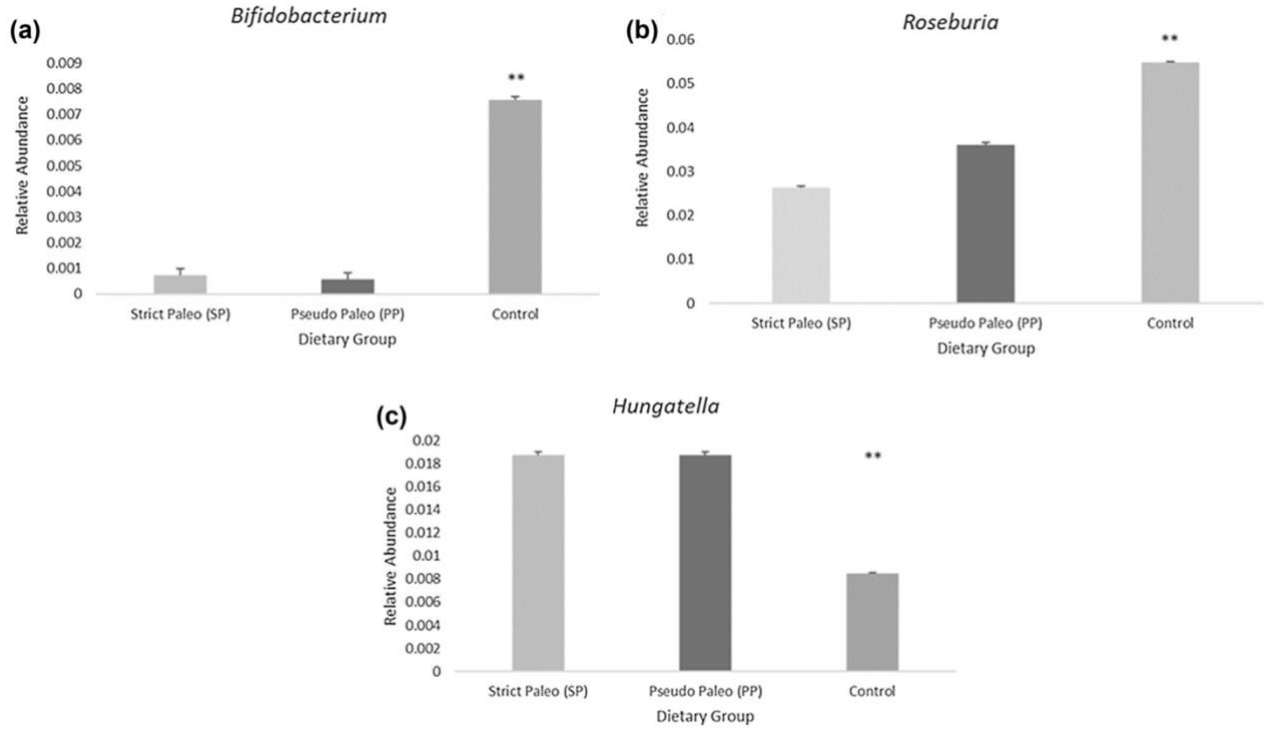
Kun otettiin huomioon kokonaisaltistus TMAO:lle (TMAO:n area-under-curve) kuuden tunnin tutkimusjakson aikana, havaittiin että tutkittavilla, joilla TMAO-altistus oli alle mediaanin, neljä bakteerisukua olivat enemmän yleisiä: *Prevotella, Lactobacillus, Catenibacterium* ja *Dialister* (James ym. 2023). Kokonaisaltistuksessa mediaanin yläpuolella olevilla puolestaan oli runsaammin *Eggerthella-* ja *Clostridium*-suvun bakteereja. Näiden bakteerisukujen todelliset määrät olivat kuitenkin vaatimattomia. Esimerkiksi *Lactobacillus* ja *Catenibacterium* esiintyi 20 % tutkittavista ja *Clostridium* 59 % tutkittavista. Tulosten mukaan runsasrasvainen ruoka-annos siis vaikuttaa yksilöllisesti TMAO-vasteisiin: joillakin TMAO-pitoisuus nousee nopeasti, toisilla hitaasti ja joillakin vaikutusta TMAO-pitoisuuksiin ei havaita ollenkaan. Suolistomikrobiston koostumuksen perusteella ei voida erotta eroja eri vastetyyppien välillä (James ym. 2023).

6.1.3 Paleoruokavalio

Genonin ym. (2020) toteuttamassa vertailevassa poikkileikkaustutkimuksessa tutkittavat jaettiin kolmeen ryhmään noudattamansa ruokavalion perusteella. Tutkittavat, jotka noudattivat paleoruokavaliota ja kuluttivat alle yhden annoksen vilja- tai maitotuotteita päivässä, nimettiin SP-ryhmään (strict paleo). Tätä enemmän vilja- ja maitotuotteita kuluttavat, paleoruokavaliota noudattavat, nimettiin PP-ryhmään (pseudo paleo). Kontrolliryhmään kuuluvat noudattivat Australian ravitsemussuositusten mukaista ruokavaliota. Tulosten mukaan TMAO-pitoisuus oli merkittävästi korkeampi SP-ryhmään kuuluvilla verrattuna kontrolliryhmään. TMAO-pitoisuuden havaittiin olevan yhteydessä punaisen lihan kulutukseen ja käänteisesti yhteydessä viljan ja täysjyväviljan kulutukseen (Genoni ym. 2020).

Mikrobiston α-diversiteetissä ei havaittu eroja, mutta β-diversiteetissä puolestaan havaittiin eroja pääjakso- ja sukutasoilla ryhmien välillä (Genoni ym. 2020). Pääjaksotasolla merkittäviä eroja havaittiin PP- ja kontrolliryhmän välillä, PP- ja SP-ryhmien välillä, mutta ei SP- ja kontrolliryhmän

välillä. Eroja havaittiin bakteroidien-, firmikuuttien- ja verrucomicrobia-pääjaksojen suhteellisessa runsaudessa. Ryhmien välillä ei kuitenkaan havaittu eroa bakteroidi-firmikuutti-suhteessa. Sukutasolla eroja havaittiin kontrolliryhmän ja paleoryhmien välillä. SP- ja PP-ryhmien välillä ei havaittu eroja. *Bifidobeacteria-, Roseburia-* ja *Hungatella*-suvut erosivat merkittävästi eri ryhmien välillä. Niiden suhteellinen runsaus on esitetty **Kuvassa 3.** *Bifidobacterium*-suvun bakteereja esiintyi suhteellisesti eniten kontrolliryhmässä. *Hungatella*-suvun bakteereja esiintyi puolestaan merkittävästi enemmän SP- ja PP-ryhmissä. *Hungatella*-suvun suhteellinen runsaus oli merkittävästi positiivisesti yhteydessä proteiiniannoksien määrään päivässä sekä käänteisesti yhteydessä viljan kulutukseen. *Hungatella*-suvun bakteerit kuuluvat TMA:ta tuottaviin bakteereihin. Tutkimustulosten mukaan pitkäaikainen sitoutuminen paleoruokavalioon ei siis välttämättä ole hyödyllistä suoliston terveydelle, koska se on yhteydessä hyödyllisten bakteerisukujen alhaisempaan suhteelliseen määrään ja TMA:ta tuottavan *Hungatella*-suvun lisääntyneeseen suhteelliseen runsauteen (Genoni ym. 2020).



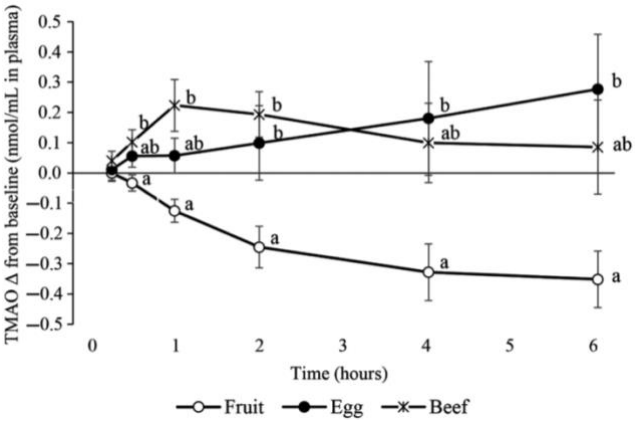
Kuva 3. *Bifidobecterium-, Roseburia-* ja *Hungatella*-sukujen suhteelliset runsaudet eri ruokavalioryhmissä. (Genoni ym. 2020)

6.2 Ruoka-aineet

6.2.1 Punainen liha

TMAO:n ja punaisen lihan välillä on havaittu positiivinen yhteys (Griffin ym. 2019, Genoni ym. 2020, Mei ym. 2021, Li ym. 2022b). Tutkimusten mukaan punaisen lihan kulutus on kuitenkin yhteydessä korkeampiin TMAO-pitoisuuksiin vain henkilöillä, joilla on TMAO-pitoisuuteen yhdistettyjä bakteereja tai joilla on tietty fenotyyppi (Cho ym. 2017, Mei ym. 2021, Li ym. 2022b, Dhakal ym. 2022).

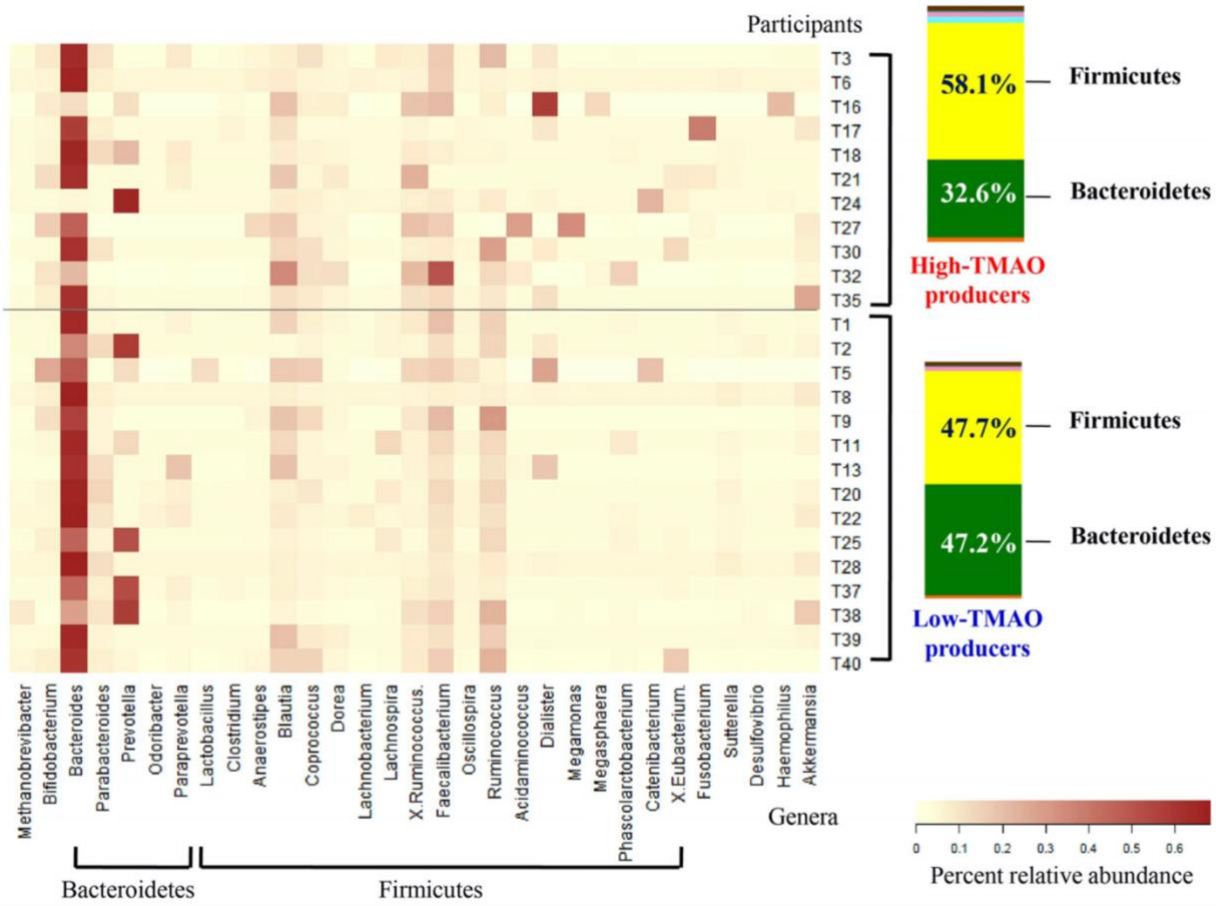
Cho ym. (2017) havaitsivat, että naudan lihan nauttimisen jälkeen TMAO-pitoisuus nousi korkeammalle verrattuna hedelmäkontrolliin, mutta ei yhtä korkealle verrattuna kalakontrolliin. TMAO-pitoisuuksien muutos on esitetty **Kuvassa 4.** Cho ym. (2017) jakoivat tutkittavat naudanlihan ja kananmunan osalta paljon ja vähän TMAO:ta tuottaviin sen mukaan, kuinka paljon TMAO:ta erittyi virtsaan. Tämän perusteella havaittiin, että paljon TMAO:ta tuottavilla oli pienempi α-diversiteetti kuin TMAO:ta vähän tuottavilla. Paljon TMAO:ta tuottavien firmikuutti-bakteroidi suhde oli noin 2:1, ja vähän TMAO:ta tuottavilla suhde oli 1:1. Paljon TMAO:ta tuottavilla oli enemmän Clostridiaceae, Lachnospiraceae- ja Veillonellaceae- lahkoon kuuluvia bakteereja. Vähän TMAO:ta tuottavilla puolestaan oli enemmän Bacteroidaceae- ja Prevotellaceae-heimoon kuuluvia bakteereja (Cho ym. 2017). **Kuvassa 5.** on esitetty paljon ja vähän TMAO:ta tuottavien operatiivisten taksonomisen yksikköjen suhteelliset runsaudet sukutasolla.



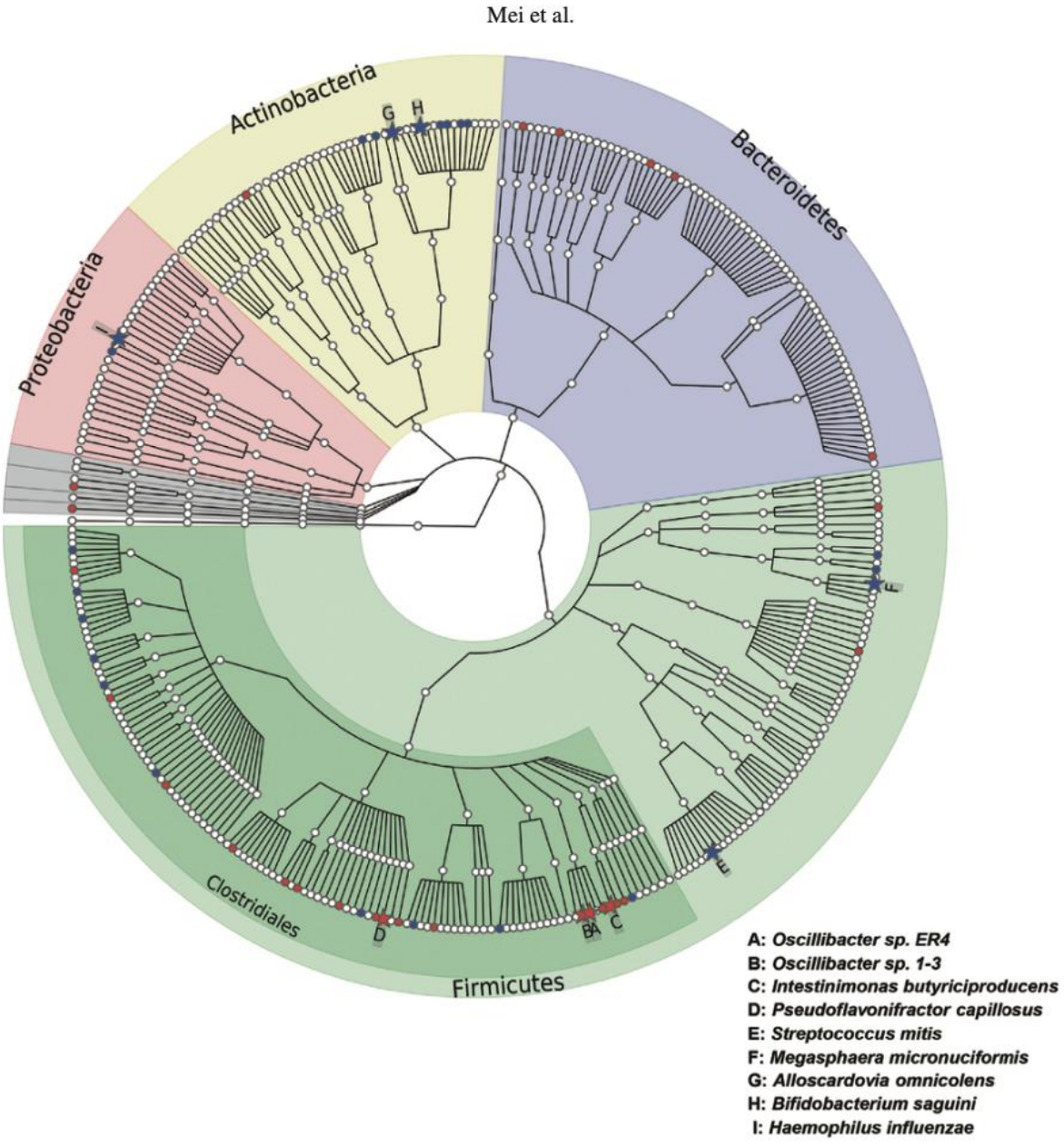
Kuva 4. Naudanlihan, kananmunan ja hedelmien aiheuttamat muutokset aterianjälkeisessä TMAO-pitoisuudessa. (Cho ym. 2017)

Mei ym. (2021) havaitsivat yhdeksän lajia, jotka olivat yhteydessä TMAO-pitoisuuteen. Näistä bakteereista Clostridiales-lahkoon kuuluvien bakteereiden, *Oscillibacter sp ER4*, *Oscillibacter sp 1-3, Intestinimonas butyriciproducens* ja *Pseudoflaconifractor capillosus*, runsas esiintyminen havaittiin olevan positiivisesti yhteydessä sekä punaisen lihan käyttöön että TMAO-pitoisuuteen (Mei ym. 2021). Li ym. (2022b) puolestaan havaitsivat kymmenen lajia, joiden yleisyys oli yhteydessä TMAO-pitoisuuteen. Näistä kahdeksan kuuluu firmikuuttien pääjaksoon, yksi bakteroidien pääjaksoon ja yksi aktinobakteerien pääjaksoon. Näiden perusteella määritettiin neljä lajia, joiden esiintyvyyden mukaan määritettiin TMAO-tuottajan fenotyyppi. Mikrobisiksi TMAO-tuottajiksi määritettiin henkilöt, joilla esiintyi *Eubacterium hallii-*, *Roseburia hominis-* ja *Alistipes shahii*-baktereja, mutta ei esiintynyt *Eubacterium biforme*-bakteeria. Näistä etenkin *A.* shahiin esiintyminen on positiivisesti yhteydessä korkeampiin TMAO-pitoisuuksiin punaista lihaa nautittaessa (Li ym. 2022b). Kuvissa 6. ja 7. on esitetty tarkemmin TMAO-pitoisuuksiin yhteydessä olevat bakteerit.

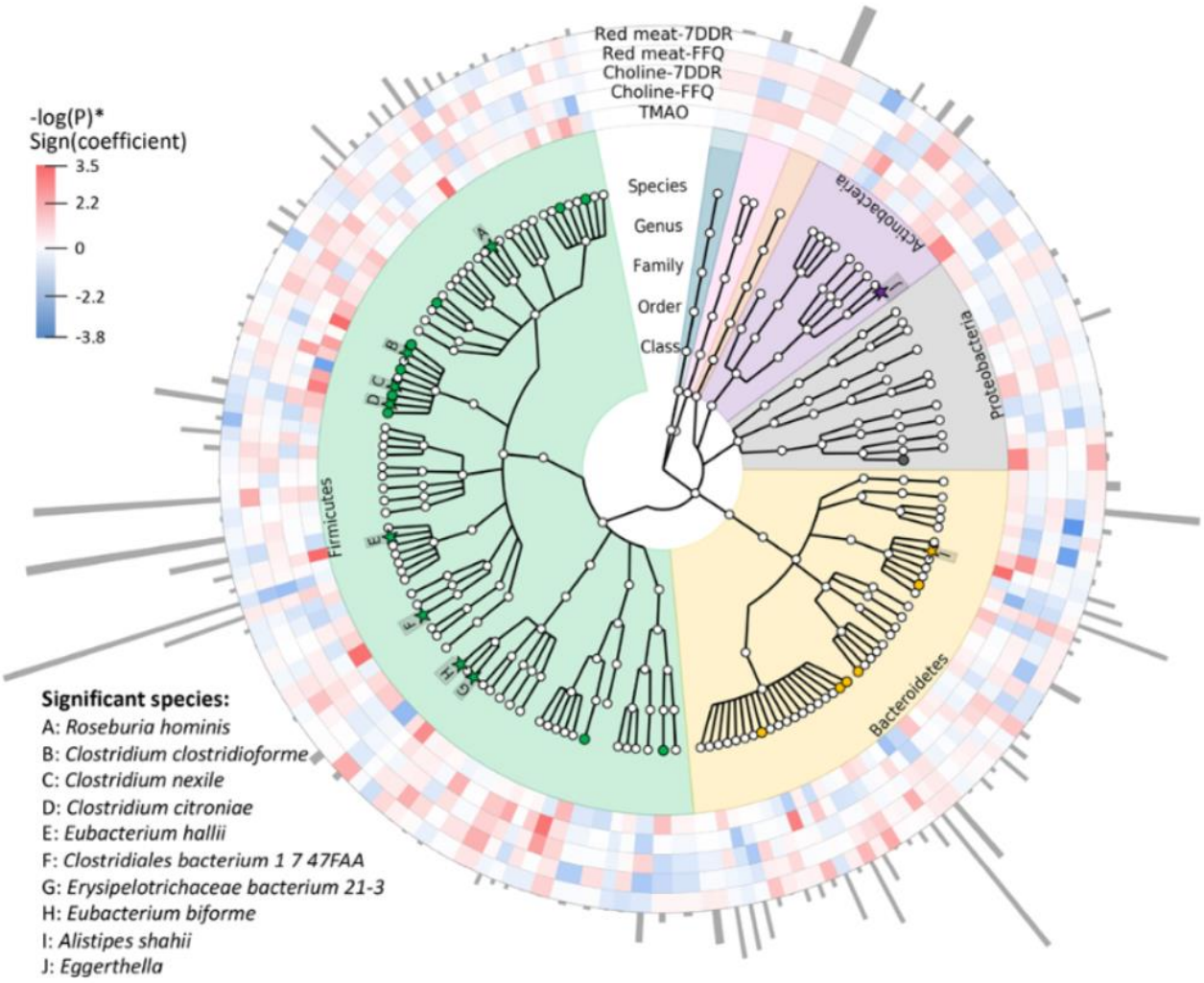
Dhakal ym. (2022) tutkivat sianlihan merkitystä suolistomikrobistoon ja TMAO-pitoisuuksiin käyttämällä aktiivisena kontrollina siipikarjanlihaa. Tutkimuksessa havaittiin, että sianlihan kulutus ensisijaisena proteiinin lähteenä kymmenen päivän ajan ei nostanut TMAO-pitoisuuksia 68 % tutkittavista. TMAO-pitoisuuden muutosvasteet eivät eronneet siipikarjakontrollin aiheuttamista TMAO-vasteista. Lisäksi muutokset TMAO-pitoisuuksissa olivat vahvasti yhteydessä tutkimuksen alussa mitattuihin TMAO-pitoisuuksiin. Tämän perusteella havaittiin, että TMAO-pitoisuus on yhteydessä enemmän yksilölliseen TMAO-fenotyyppiin kuin proteiinilähteen muutokseen. Tutkimuksessa ei havaittu myöskään tilastollisesti merkitseviä muutoksia kontrolliryhmien välillä α- ja β-diversiteetissä tai yleisessä suolistomikrobiston koostumuksessa (Dhakal ym. 2022).



Kuva 5. Paljon ja vähän TMAO:ta tuottavien operatiivisten taksonomisten yksikköjen suhteelliset runsaudet sukutasolla. (Cho ym. 2017)



Kuva 6. Evoluutiopuu, johon on merkitty tähdillä ja kirjaimilla lajit, jotka ovat Mei ym. 2021 mukaan yhteydessä TMAO:hon. Punaiset tähdet osoittavat positiivista yhteyttä ja siniset tähdet osoittavat negatiivista yhteyttä. (Mei ym. 2021)



Kuva 7. Evoluutiopuu Li ym. (2022b) mukaan TMAO-pitoisuuksiin liittyvistä taksonomisista ominaisuuksista. Sisin ulkorengas osoittaa TMAO:n ja bakteerilajien väliset yhteydet. Punainen väri osoittaa positiivista yhteyttä ja sininen väri negatiivista yhteyttä. Kirjaimin merkityt bakteerit osoittavat bakteereja, jotka ovat merkittävästi yhteydessä TMAO:hon. Harmaat palkit esittävät kunkin lajin runsautta. (Li ym. 2022b)

6.2.2 Kananmuna

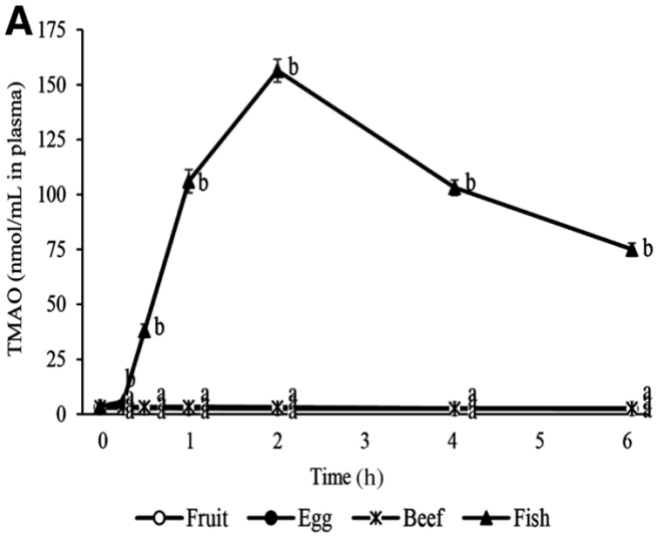
Tutkimustulokset suolistomikrobiston koostumuksen vaikutuksesta kananmunan aiheuttamiin vasteisiin TMAO-pitoisuudessa ovat osin ristiriitaisia. Mei ym. (2021) mukaan suurempi kananmunan kulutus on vahvasti yhteydessä korkeampaan TMAO-pitoisuuteen. Kananmunan kulutus ei ollut kuitenkaan yhteydessä niihin neljään bakteerilajiin, *Oscillibacter sp ER4*, *Oscillibacter sp 1-3, Intestinimonas butyriciproducens* ja *Pseudoflaconifractor capillosus,* jotka määriteltiin olevan positiivisesti yhteydessä TMAO:n kanssa (Mei ym. 2021). Li ym. (2022b) mukaan tavanomainen kananmunan nauttiminen on positiivisesti yhteydessä TMAO-pitoisuuteen. Myöskään Li ym. (2022b) määrittämällä TMAO-fenotyypillä ei ollut kuitenkaan vaikutusta kananmunan aiheuttamaan vasteeseen TMAO-pitoisuudessa. Li ym. (2022b) määrittämä TMAO-fenotyyppi on kuvattu tarkemmin 6.2.1-luvun yhteydessä.

Cho ym. (2017) havaitsivat, että kolmen keitetyn kananmunan nauttiminen aiheutti suuremman aterianjälkeisen TMAO-pitoisuuden nousun verrattuna hedelmäkontrolliin. Aterianjälkeinen muutos TMAO-pitoisuudessa on esitetty tarkemmin **Kuvassa 4.** Vaikka TMAO-pitoisuus nousi kananmunien nauttimisen jälkeen, ei aterian jälkeinen TMAO-pitoisuus kuitenkaan kohonnut yhtä korkealle kuin kalan nauttimisen jälkeen. Tutkittavat jaettiin paljon ja vähän TMAO:ta tuottaviin kananmunan ja naudanlihan osalta. Koska suolistomikrobiston koostumus eroaa paljon ja vähän TMAO:ta tuottavilla, on suolistomikrobiston koostumuksella vaikutus TMAO:n tuotantoon (Cho ym. 2017). Eroavuudet suolistomikrobiston koostumuksessa paljon ja vähän TMAO:ta tuottavien välillä Cho ym. (2017) mukaan on ilmoitettu tarkemmin luvussa 6.2.1.

6.2.3 Kala

Runsas kalan käyttö on havaittu olevan merkittävästi yhteydessä korkeampiin TMAO-pitoisuuksiin (Mei ym. 2021, Li ym. 2022b). Cho ym. (2017) mukaan kala-aterian nauttiminen aiheutti 48–62 kertaiset aterianjälkeiset TMAO-pitoisuudet verrattuna kananmuna-, naudanliha- ja hedelmäkontrolleihin. TMAO-pitoisuudet pysyivät koholla koko kuuden tunnin tutkimusjakson ajan. **Kuvassa 8.** on esitetty tarkemmin aterian jälkeiset TMAO-pitoisuudet. Verenkierron TMAO-pitoisuuden nopea nousu kalan nauttimisen jälkeen osoittaa, että ravintoperäinen TMAO

imeytyy suoraan verenkiertoon (Cho ym. 2017). Kalan ja TMAO:n välinen yhteys ei siis ole riippuvainen suolistomikrobistosta (Cho ym. 2017, Mei ym. 2021, Li ym. 2022b).



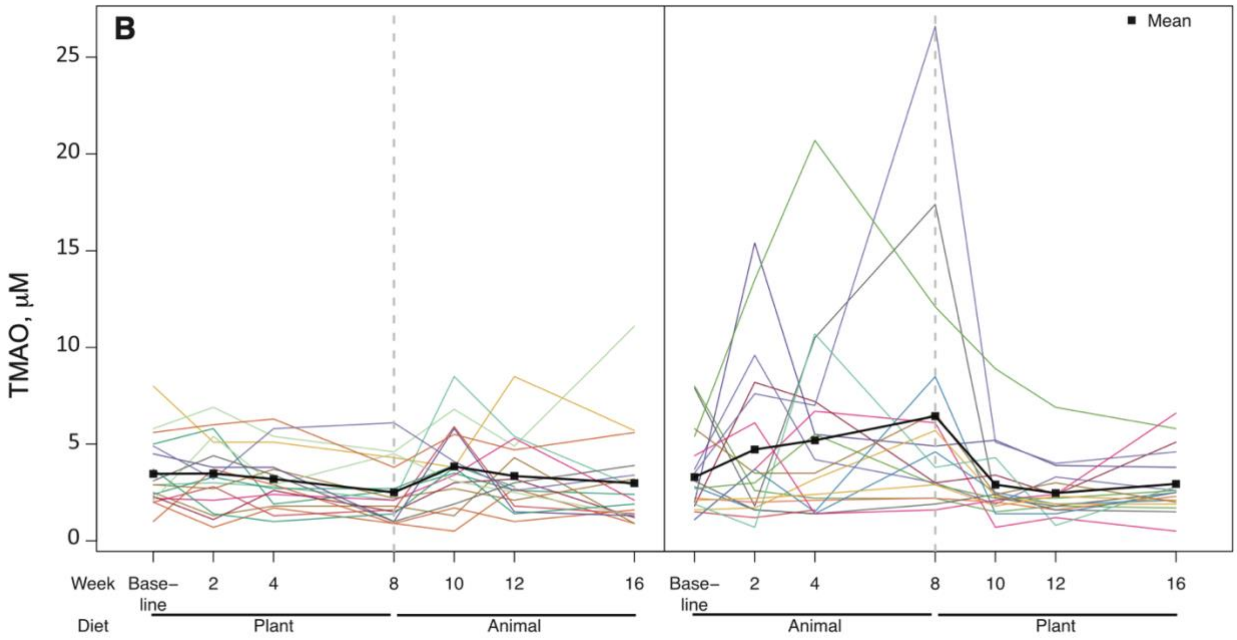
Kuva 8. Aterianjälkeiset TMAO-pitoisuudet kuuden tunnin ajalta kala- ja kontrolliaterioilla. (Cho ym. 2017)

6.2.4 Maitotuotteet

Burton ym. (2020) toteuttamassa vaihtovuorotutkimuksessa tutkittavat kuluttivat ensin jogurttia ja sen jälkeen hapatettua maitoa, tai toisin päin. Jogurtti sisälsi *Lactobacillus delbrueckii spp. bulgaricus*- ja *Streptococcus thermophilus*-bakteereja ja *Lactobacillus rhamnosus GG*-probioottia. Hapatettu maito hapatettiin glukonodeltalaktonilla vastaamaan jogurtin koostumusta lisäämättä bakteereja. Havaintojen mukaan aterianjälkeinen TMAO-pitoisuus oli merkittävästi alhaisempi jogurtin jälkeen verrattuna hapatettuun maitoon. TMAO:n paastopitoisuudessa ei kuitenkaan havaittu eroja jogurtin ja hapatetun maidon välillä kahden viikon testijaksojen jälkeen, eikä toistuva päivittäinen altistuminen maitotuotteille vaikuttanut merkittävästi TMAO-pitoisuuteen. Vaikka hapatettu maito aiheutti korkeammat aterian jälkeiset TMAO-pitoisuudet, ei suolistomikrobisto kuitenkaan ollut tähän yhteydessä (Burton ym. 2020). Myöskään Li ym. (2022b) ei havainnut yhteyttä suolistomikrobiston TMAO-fenotyypin, maitotuotteiden ja TMAO-pitoisuuden välillä. Li ym. (2022b) havaintojen mukaan tavanomainen maitotuotteiden käyttö on kuitenkin positiivisesti yhteydessä TMAO:n kanssa.

6.2.5 Kasviproteiinit

Crimarcon ym. (2020) toteuttamassa vaihtovuorotutkimuksessa tutkittavat kuluttivat kahdeksan viikon ajan kasviproteiineja ja kahdeksan viikon ajan eläinproteiineja. Tutkittavat jaettiin kahteen ryhmään sen mukaan, kumpaa ruokavaliota tutkittavat noudattivat ensin. TMAO-pitoisuus oli merkittävästi alhaisempi kasviproteiinijakson jälkeen, kun eläinproteiineja kulutettiin ennen kasviproteiineja. Kun kasviproteiineja kulutettiin ennen eläinproteiineja, ei TMAO-pitoisuuksissa kuitenkaan huomattu merkittäviä eroja (Crimarco ym. 2020). **Kuvassa 9.** on esitetty tarkemmin TMAO-pitoisuudet tutkimusjakson ajalta. Crimarcon ym. (2020) mukaan suolistomikrobiston koostumuksen, ruokavalion, ruokavalioiden järjestyksen ja TMAO:n tuotannon välillä ei havaittu yhteyttä.



Kuva 9. TMAO-pitoisuudet tutkimuksen aikana. Jokaisen tutkittavan TMAO-pitoisuudet on merkitty eri värein. Keskiarvot on esitetty täytetyillä neliöillä mustalla viivalla. (Crimarco ym. 2020)

6.3 Ravintoaineet

6.3.1 Koliini

Cho ym. (2020) vertasivat aiheuttavatko koliinin eri muodot erilaisen vasteen TMAO:ssa. Tulosten mukaan koliinibitartraatti aiheutti 4,4 kertaa suuremman plasman TMAO-pitoisuuden nousun ja kolme kertaa suuremman kokonaisaltistuksen TMAO:lle verrattuna fosfatidyylikoliiniin ja ei-koliinia sisältävään kontrolliin. Fosfatidyylikoliinin, joka on koliinin päämuoto ruoassa, aiheuttama nousu TMAO-pitoisuudessa ei eronnut kuuden tunnin tutkimusjakson aikana kontrollista. Tutkittavat luokiteltiin paljon ja vähän TMAO:ta tuottaviin sen perusteella, kuinka paljon TMAO:ta erittyi virtsaan. Suolistomikrobiston α-diversiteetti ei eronnut paljon ja vähän TMAO:ta tuottavien välillä, mutta paljon TMAO:ta tuottavien β-diversiteetti oli kuitenkin merkittävästi erilainen verrattuna vähän TMAO:ta tuottaviin. Paljon TMAO:ta tuottavilla havaittiin olevan enemmän *Clostridium*-suvun bakteereja Ruminococcaceaen ja Lachnospiraceaen heimosta sekä *Oscillospira*- ja *Alistipes*-suvun bakteereja. Vähän TMAO:ta tuottavilla oli puolestaan enemmän *Lactococcus-, Catenibacterium-, Gemella*- ja *Butyricicoccus*-suvun ja Christensenellaceae-, Clostridiaceae- ja Ruminococcaceae-heimon bakteereja (Cho ym. 2020).

Li ym. (2022b) puolestaan havaitsivat, että runsaampi säännöllinen koliinin nauttiminen on merkittävästi yhteydessä korkeampiin TMAO-pitoisuuksiin henkilöillä, jotka määritettiin mikrobisiksi TMAO:n tuottajiksi. Mikrobiseksi TMAO:n tuottajaksi määritettiin henkilö, jolla esiintyi *Eubacterium hallii-, Roseburia hominis*- ja *Alistipes shahii*-bakteereja, mutta ei esiintynyt *Eubacterium biforme*-bakteeria, kuten aiemmin kuvattiin luvussa 6.2.1

Taulukko 2. Eri ravitsemustekijöiden vaikutus verenkierron TMAO-pitoisuuksiin.

Viite	**N**	**Tutkittavat**	**Tutkimus-asetelma**	**Tutkittu ravitsemustekijä**	**Havainnot**
James ym. (2023)	97	Terveet 18–65-vuotiaat. BMI 18-44 kg/m^2. Ei lääkehoitoa kardiometabolisiin sairauksiin.	Konseptito-distus	Runsasrasvainen ruokavalio	TMAO-pitoisuus nousee keskimäärin 4,43-kertaiseksi aterian jälkeen, mutta laskee takaisin paastotasolle kuuden tunnin kuluessa. Suolistomikrobiston koostumus ei selittänyt eroja TMAO-pitoisuuden nousussa.
Dhakal ym. (2022)	38	≥ 50-vuotiaat terveet aikuiset	Vaihtovuoro-tutkimus	Sianliha ja siipikarja	Sianlihan nauttiminen ei aiheuttanut muutosta TMAO-pitoisuudessa verrattuna siipikarjan nauttimiseen. Suolistomikrobiston koostumuksella ei havaittu yhteyttä TMAO-pitoisuuteen. TMAO-pitoisuus yhteydessä yksilölliseen TMAO-fenotyyppiin.
Li ym. (2022b)	307	Terveet 52–81-vuotiaat miehet	Kohortti	Punainen liha, kananmuna, kala, maitotuotteet, koliini	Punaisen lihan ja koliinin kulutus yhteydessä korkeampiin TMAO-pitoisuuksiin henkilöillä, joilla on mikrobistossa TMAO:ta tuottavia bakteereja. 10 bakteerilajia, joilla yhteys TMAO-pitoisuuteen. Punainen liha yhteydessä korkeampaan TMAO-pitoisuuteen etenkin *Alistipes shahii*-bakteerikannan omaavilla.

Viite	**N**	**Tutkittavat**	**Tutkimus-asetelma**	**Tutkittu ravitsemustekijä**	**Havainnot**
Mei ym. (2021)	3057	18–74-vuotiaat Yhdysvalloissa asuvat eteläamerikkalaiset ja espanjalaiset	Poikkileikkaus	Punainen liha, kananmuna, kala	Kala, punainen liha ja kananmuna positiivisesti yhteydessä TMAO-pitoisuuteen. Punainen liha yhteydessä korkeampaan TMAO-pitoisuuteen, kun *Oscillibacter sp ER4-* , *Oscillibacter sp 1-3-, Intestinimonas butyriciproducens-* ja *Pseudoflaconifractor capillosus* -bakteerikantoja esiintyy runsaasti.
Burton ym. (2020)	14	18–39-vuotiaat terveet miehet	Vaihtovuoro-tutkimus	Hapatettu maito ja jogurtti	Hapetettu maito (hapatettu glukonodeltalaktonilla) aiheuttaa korkeamman aterianjälkeisen TMAO-pitoisuuden verrattuna jogurttiin. TMAO:n paastopitoisuus ei kuitenkaan eroa hapatetun maidon ja jogurtin välillä. Suolistomikrobiston, TMAO:n ja hapatetun maidon välillä ei havaittu yhteyttä.
Cho ym. (2020)	37	21–50-vuotiaat terveet miehet	Vaihtovuoro-tutkimus	Koliinibitartraatti ja fosfati-dyylikoliini	Koliinibitartraatti tuotti 4,4 kertaa suuremman TMAO-pitoisuuden verrattuna fosfatidyylikoliiniin ja ei-koliini kontrolliin. Suolistomikrobiston koostumus eroaa paljon ja vähän TMAO:ta tuottavien välillä. Paljon TMAO:ta tuottavilla on enemmän *Clostridium*-suvun bakteereja, jotka kuuluvat Ruminococcaceae- ja Lachnospiraceae-heimoihin.

Viite	**N**	**Tutkittavat**	**Tutkimus-asetelma**	**Tutkittu ravitsemustekijä**	**Havainnot**
Crimarco ym. (2020)	36	≥ 18-vuotiaat terveet yksilöt. BMI ≤ 40 kg/m^2.	Vaihtovuoro-tutkimus	Kasviperäiset proteiinit	TMAO pitoisuus laski, kun kasviproteiineja nautittiin eläinproteiinijakson jälkeen. Suolistomikrobiston, ruokavalion ja TMAO:n tuotannon välillä ei havaittu yhteyttä.
Genoni ym. (2020)	90	18-70-vuotiaat, BMI <30 kg/m^2, ei sydän- ja verisuonitautia. Paleoruokavaliota noudatettu vähintään vuosi.	Vertaileva poikkileikkaustutkimus	Paleoruokavalio	TMAO-pitoisuus korkeampi SP-ryhmässä verrattuna PP- ja kontrolliryhmiin. Ryhmien välillä suolistomikrobiston koostumus eroaa. Paleo-ruokavaliota noudattavilla enemmän *Hungatella*-bakteeria, joka tuottaa TMA:ta.
Griffin ym. (2019)	115	Terveet yksilöt, joilla suurentunut riski paksusuolen syövälle. BMI 18,5–35 kg/m^2. Keski-ikä 52 vuotta.	Kokeellinen rinnakkaistutkimus	Välimeren ruokavalio	Välimeren ruokavalio ei vaikuta TMAO:n tuotantoon. *Akkermansia mucinophilia*n ja TMAO:n välillä vaatimaton negatiivinen korrelaatio.
Cho ym. (2017)	40	Terveet 21–50-vuotiaat miehet. BMI 20–29,9 kg/m^2	Vaihtovuoro-tutkimus	Kala, kananmuna, punainen liha, hedelmät	Kala aiheutti korkeammat TMAO-pitoisuudet verrattuna kananmuniin, naudanlihaan tai hedelmiin. TMAO:n tuottajilla enemmän firmikuutteja kuin bakteroideja ja suolistomikrobiston monimuotoisuus alhaisempi.

7 Pohdinta

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää näyttöön perustuvan tiedon pohjalta suolistomikrobiston koostumuksen vaikutusta siihen, miten eri ravitsemustekijät vaikuttavat verenkierron TMAO-pitoisuuteen. Aihetta käsitteleviä tutkimuksia löytyi suhteellisen vähän, vain kymmenen kappaletta. Vaikka tutkimuksia haettiin kymmenen viime vuoden ajalta, vanhin kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettu tutkimus on vuodelta 2017 ja kahdeksan tutkimusta on kolmen viime vuoden ajalta, joten tässä kirjallisuuskatsauksessa käytetty näkökulma on suhteellisen tuore ja vielä vähän tutkittu. Kirjallisuuskatsauksessa tarkasteltujen tutkimusten pohjalta voidaan todeta, että suolistomikrobiston koostumus vaikuttaa etenkin punaisen lihan, kananmunan ja koliinin aiheuttamiin TMAO-vasteisiin.

Ruokavalioita käsittelevien tutkimusten perusteella voidaan todeta, että eri ruokavaliot vaikuttavat eri tavalla TMAO-pitoisuuteen. Tutkittujen ruokavalioiden osalta ei voida kuitenkaan yleistää tuloksia, sillä kirjallisuuskatsaukseen valikoitui vain yksi tutkimus yhtä ruokavaliota kohden. Välimeren ruokavalio ei vaikuttanut verenkierron TMAO-pitoisuuteen, eikä suolistomikrobiston koostumuksella ollut vaikutusta Välimeren ruokavalion aiheuttamaan TMAO-vasteeseen (Griffin ym. 2019). Vaikka molemmat tutkimuksessa käytetyt ruokavaliot, Välimeren ruokavalio ja Healthy People 2010 -ravitsemussuosituksiin perustuva ruokavalio, aiheuttivat siirtymän vähäisempään punaisen lihan käyttöön, ei siitä huolimatta havaittu muutosta TMAO-pitoisuudessa (Griffin ym. 2019). On kuitenkin mahdollista, että pidempiaikainen ruokavalion noudattaminen tuottaisi erilaisia tuloksia.

Runsasrasvainen ruokavalio puolestaan nosti aterianjälkeisiä TMAO-pitoisuuksia muutamaksi tunniksi, vaikka ruoka-annos sisälsi vain vähän TMAO:n esiasteita, koliinia ja betaiinia eikä ollenkaan karnitiinia (James ym. 2023). Kokonaisaltistus TMAO:lle huomioituna suolistomikrobistot erosivat paljon ja vähän altistuneiden välillä. Suolistomikrobiston koostumus ei kuitenkaan eronnut niiden tutkittavien välillä, jotka saavuttivat TMAO-huipun eri ajankohtina

(James ym. 2023). Tutkimuksessa mitattiin vain aterianjälkeiset TMAO-pitoisuudet, mutta ei TMAO-pitoisuuden paastotasoa ruokailun jälkeen. Tutkimuksen perusteella ei siis voida sanoa, miten runsasrasvainen ruokavalio vaikuttaa TMAO-pitoisuuteen pidemmällä ajalla. Lisäksi tutkimuksessa käytetty ruoka-annos ei ole verrannollinen normaaliin ruokaan, sillä tutkimuksen ruoka-annos koostui munanvalkuaisesta, palmuöljystä ja sokerista. On mahdollista, että toisista raaka-aineista koostuva runsasrasvainen ruokavalio aiheuttaa erilaisen vasteen TMAO:ssa. Lisäksi James ym. (2023) mukaan ulostenäyte voi olla huono osoittamaan suolistomikrobiston roolia aterianjälkeisen TMAO-pitoisuuden muutokseen.

Paleoruokavaliota noudattavilla TMAO-pitoisuus oli merkittävästi korkeampi kuin Australian ravitsemussuosituksia noudattavalla kontrolliryhmällä (Genoni ym. 2020). Paleoruokavalioryhmän ja kontrolliryhmän välillä β-diversiteetissä havaittiin eroja pääjakso- ja sukutasolla, ja etenkin *Hungatella*-suvun bakteerit olivat yleisempiä paleoruokavaliota noudattavilla. TMAO-pitoisuus ja *Hungatella*-suvun runsaus olivat käänteisesti yhteydessä kokonais- ja täysjyväviljan kulutukseen (Genoni ym. 2020). Paleoruokavalio sisältää vain vähän viljoja, sillä se perustuu lihan, kalan, kananmunien, pähkinöiden, hedelmien ja vihannesten käyttöön ja prosessoidun ruoan, viljojen ja maitotuotteiden välttämiseen. Koska *Hungatella*-suvun bakteerit kuuluvat TMA:ta tuottaviin bakteereihin, ja sitä kautta voivat vaikuttaa TMAO-pitoisuuteen, voi nautittujen viljojen määrällä olla vaikutus TMAO-pitoisuuteen. Tämän perusteella viljojen vaikutusta TMAO-pitoisuuteen tulisi tulevaisuudessa tutkia.

Ruoka-aineita käsittelevien tutkimusten perusteella voidaan todeta, että suolistomikrobiston koostumus vaikuttaa vain punaisen lihan ja kananmunan kohdalla TMAO-pitoisuuteen, ja tulokset ovat osin ristiriitaisia. Lisäksi tutkimukset keskittyvät lähinnä punaisen lihan, kananmunan ja kalan tutkimiseen. Tutkimuksia on vain vähän esimerkiksi maidosta ja kasviproteiineista. Lisäksi yhtään aiheeseen sopivaa tutkimusta ei löydetty kuidusta, joka Mutasen ym. (2021) mukaan on merkittävin suolistomikrobistoa muokkaava tekijä. Näin ollen kuidun vaikutus TMAO-pitoisuuteen tulisi selvittää.

Tarkasteltujen tutkimusten perusteella punainen liha on yhteydessä korkeampiin TMAO-pitoisuuksiin vain henkilöillä, joilla on tietyn tyyppinen suolistomikrobisto (Cho ym. 2017, Mei ym. 2021, Li ym. 2022b, Dhakal ym. 2022). Tutkimuksissa punaisen lihan aiheuttamaan korkeampaan TMAO-pitoisuuteen yhteydessä olevat bakteerilajit, -suvut tai -heimot ovat kaikissa tutkimuksissa eriäviä, eikä yhtään samaa bakteerilajia tai -sukua mainittu eri tutkimuksissa. Lahkotasolla kuitenkin Clostridiales-lahkoon kuuluvat bakteerit olivat yleisempiä paljon TMAO:ta tuottavilla, vaikka niitä havaittiin myös vähän TMAO:ta tuottavilla.

Tarkasteltujen tutkimusten tulokset kananmunan osalta ovat ristiriitaisia. Mei ym. (2021) ja Li ym. (2022b) mukaan kananmunan kulutus ei ollut yhteydessä niihin bakteerilajeihin, jotka tutkimuksissa määritettiin olevan yhteydessä TMAO-pitoisuuteen. Mei ym. (2021) tutkimuksessa TMAO-pitoisuuteen yhteydessä olevilla bakteereilla esiintyy geenejä, jotka osallistuvat karnitiinin aineenvaihduntaan, mutta ei koliinin aineenvaihduntaan. Tämä voi osaltaan selittää sen, miksi nämä bakteerit eivät olleet yhteydessä kananmunan aiheuttamaan TMAO-pitoisuuden nousuun, vaikka ne olivat yhteydessä TMAO-pitoisuuden nousuun punaista lihaa nautittaessa. Cho ym. (2017) mukaan tutkittavien, joiden TMAO-pitoisuus kananmunan nauttimisen jälkeen nousi korkeammalle, suolistomikrobiston koostumus oli erilainen kuin heillä, joiden TMAO-pitoisuus kananmunan jälkeen nousi vähemmän.

Kalaa tutkineiden tutkimusten osalta voidaan todeta, että kala on positiivisesti yhteydessä TMAO-pitoisuuteen, mutta kalan ja TMAO:n välinen yhteys ei ole riippuvainen suolistomikrobistosta (Cho ym. 2017, Mei ym. 2021, Li ym. 2022b).

Cho ym. (2017), Mei ym. (2021) ja Li ym. (2022b) tutkimuksissa käsiteltiin kaikissa punaista lihaa, kananmunaa ja kalaa. On kuitenkin huomioitava, että Mei ym. (2021) ja Li ym. (2022b) tutkimukset ovat havainnoivia tutkimuksia, eikä niiden pohjalta voida vetää syy-seuraussuhdetta, vaikka Li ym. (2022b) tutkimus onkin toteutettu pitkällä aikavälillä. Cho ym. (2017) tutkimus puolestaan oli lyhytaikainen tutkimus, eikä siinä todetut havainnot välttämättä heijasta pitkän aikavälin vaikutuksia.

Tutkimuksia, joissa käsiteltiin maidon vaikutuksia TMAO-pitoisuuksiin, oli vain kaksi, ja tulokset ovat keskenään osin ristiriitaisia. Burtonin ym. (2020) mukaan toistuva päivittäinen altistuminen maitotuotteille ei vaikuttanut merkittävästi TMAO-pitoisuuteen. Li ym. (2022b) mukaan tavanomainen maitotuotteiden käyttö on kuitenkin positiivisesti yhteydessä TMAO:n kanssa. Suolistomikrobiston koostumuksella ei havaittu olevan yhteyttä maidon ja TMAO:n kanssa (Burton ym. 2020, Li ym. 2022b). Burton ym. (2020) toteuttamaan tutkimukseen osallistui vain 14 tutkittavaa, joten lisää tutkimuksia tarvittaisiin suuremmalla otoskoolla. Koska Burtonin ym. (2020) tutkimuksessa tutkittiin vain hapatettua maitoa ja jogurttia ja Li ym. (2022b) tutkimuksessa yleisesti maitotuotteita, voi olla, että eri maitotuotteet vaikuttavat eri tavalla TMAO-pitoisuuteen. Lisäksi Burtonin ym. (2020) tutkimuksessa koejaksot kestivät vain kaksi viikkoa, joten pidemmällä tutkimusajalla olisi voinut saada erilaisia tuloksia.

Kirjallisuuskatsaukseen valikoitui vain yksi kasviproteiineja käsittelevä tutkimus. Crimarcon ym. (2020) mukaan TMAO-pitoisuus oli merkittävästi alhaisempi kasviproteiinijakson jälkeen, kun eläinproteiinijakso oli ennen kasviproteiinijaksoa. TMAO-pitoisuudessa ei kuitenkaan havaittu muutosta, kun kasviproteiinijakso oli ennen eläinproteiinijaksoa. Suolistomikrobiston koostumuksen, kasviproteiinin ja TMAO:n välillä ei havaittu yhteyttä (Crimarco ym. 2020). Tutkimustuloksiin voi kuitenkin vaikuttaa se, että tutkimuksessa ei käytetty puhdistusjaksoja kasvi- ja eläinproteiinijaksojen välillä. Koska kasviproteiineja käsitellään tässä kirjallisuuskatsauksessa vain yhden tutkimuksen pohjalta, ei sen tuloksia voida yleistää.

Koliinia käsittelevistä tutkimuksista voidaan todeta, että runsaampi säännöllinen koliinin nauttiminen on yhteydessä korkeampaan TMAO-pitoisuuteen vain heillä, jonka suolistomikrobistossa esiintyy tiettyjä bakteereja (Li ym. 2022b). Cho ym. (2020) mukaan koliinibitartraatti aiheuttaa TMAO-pitoisuuden nousun, mutta ruoassa pääosin esiintyvä fosfatidyylikoliini ei nosta TMAO-pitoisuutta. Suolistomikrobiston koostumuksella havaittiin olevan vaikutus koliinin aiheuttamaan TMAO-vasteeseen (Cho ym. 2020, Li ym. 2022b). Cho ym. (2020) tutkimuksessa tutkittiin kuitenkin vain aterianjälkeisiä TMAO-pitoisuuksia, joten tutkimuksen perusteella ei tiedetä eri koliinimuotojen pidemmän aikavälin vaikutuksia TMAO-pitoisuuteen.

Yleisesti on otettava huomioon, että pääosa tähän kirjallisuuskatsaukseen sisällytetyissä tutkimuksissa tutkittavat olivat yhdysvaltalaisia (Cho ym. 2017, Griffin ym. 2019, Cho ym. 2020, Dhakal ym. 2022, Li ym. 2022b, James ym. 2023). Koska suolistomikrobiston koostumus eroaa maantieteellisesti eri alueilla ja eri etnisten ryhmien välillä (Mutanen ym. 2021), olisi tärkeää, että suolistomikrobistoa tutkiviin tutkimuksiin otettaisiin mukaan monipuolisesti eri puolilla maailmaa asuvia ja eri etnisiin ryhmiin kuuluvia. Lisäksi neljässä tutkimuksessa tutkittavat olivat pelkästään miehiä (Cho ym. 2017, Burton ym. 2020, Cho ym. 2020, Li ym. 2022b). Tämä voi vaikuttaa tutkimustuloksiin, ja jotta tuloksia voidaan yleistää, pitäisi tutkimuksiin kuulua molempien sukupuolien edustajia.

Pääosin tähän kirjallisuuskatsaukseen sisältyvien tutkimusten tutkittavat olivat yleisesti terveitä (Cho ym. 2017, Griffin ym. 2019, Genoni ym. 2020, Crimarco ym. 2020, Cho ym. 2020, Burton ym. 2020, Li ym. 2022b, Dhakal ym. 2022, James ym. 2023). Suolistomikrobiston koostumus voi muuttua sairauden tai hoidon myötä, joten tutkimuksia olisi tärkeä tehdä myös muulle kuin terveelle väestölle. Lisäksi Cho ym. (2017) mukaan korkeammat TMAO-pitoisuudet sairailla verrattuna ei-sairaisiin voi heijastaa eroja suolistomikrobiston koostumuksessa sen sijaan, että ne osoittaisivat TMAO:n aiheuttavan sairauksia. Myös sen takia, että voitaisiin selvittää TMAO:n roolia sairauksissa, olisi tärkeää teettää tutkimuksia myös muulle kuin terveelle väestölle. Osa kirjallisuuskatsaukseen sisällytetyistä tutkimuksista tehtiin vain normaali- ja ylipainoisille (Cho ym. 2017, Genoni ym. 2020, Burton ym. 2020) ja osassa tutkimuksista tutkittavat olivat BMI:n keskiarvon perusteella ylipainoisia (Mei ym. 2021, Dhakal ym. 2022, Li ym. 2022b). Koska lihavuus on yhdistetty suolistomikrobiston muutoksiin (Perler ym. 2023), tarvitaan lisää sellaisia tutkimuksia, joissa huomioidaan monipuolisemmin eri painoisia ihmisiä.

Ruokavalioita arvioitiin useassa tutkimuksessa kyselyiden tai itseraportoinnin avulla (Griffin ym. 2019, Crimarco ym. 2020, Mei ym. 2021, Dhakal ym. 2022, Li ym. 2022b), jolloin raportoitu ruokavalio ei välttämättä vastaa todellisuutta esimerkiksi aliraportoinnin vuoksi. Jos raportoitu ruokavalio ei vastaa todellisuutta, ei myöskään suolistomikrobiston koostumuksen vaikutusta voida arvioida luotettavasti. Tutkimusasetelmaltaan puolet tutkimuksista oli

vaihtovuorotutkimuksia, joka mahdollistaa sen, että jokainen tutkittava toimii itsensä verrokkina (Cho ym. 2017, Crimarco ym. 2020, Cho ym. 2020, Burton ym. 2020, Dhakal ym. 2022). Kokeellisena tutkimusasetelmana näiden otoskoko jää kuitenkin suhteellisen pieneksi, 14–40 tutkittavaa. Myös muiden kirjallisuuskatsaukseen sisällytettyjen tutkimusten otoskoko oli suhteellisen pieni tutkimusnäkökulmat huomioiden, ainoastaan Mei ym. (2021) poikkileikkaustutkimukseen osallistui yhteensä 3057 tutkittavaa. Jotta tutkimustuloksia voitaisiin yleistää, pitäisi tulokset pystyä toistamaan myös isolla otoskoolla. Tarvitaan siis lisää tutkimuksia suuremmalla otoskoolla.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellaan vain TMAO-pitoisuutta, eikä esimerkiksi TMA:n tai koliinin ja L-karnitiinin pitoisuuksia verenkierrossa. Myöskään TMAO:n pitoisuuksia virtsassa tai TMAO:n eritystä ei tarkastella. Useat tässä kirjallisuuskatsauksessa tarkastellut tutkimukset eivät tutkineet pelkästään verenkierron TMAO-pitoisuuksia, vaan lisäksi tutkittiin esimerkiksi TMA:n, koliinin ja L-karnitiinin pitoisuuksia verenkierrossa sekä erilaisia muita biologisia merkkiaineita, kuten kolesterolipitoisuuksia. Koska suolistomikrobiston bakteerit eivät tuota suoraan TMAO:ta vaan sen esiastetta TMA:ta, voidaan pohtia olisiko relevantimpaa tarkastella esimerkiksi TMA:n pitoisuuksia ja sen vaikutuksia elimistöön. Toisaalta eroavuudet suolistomikrobiston koostumuksessa paljon ja vähän TMAO:ta tuottavien välillä (Cho ym. 2017, 2020, Genoni ym. 2020, Mei ym. 2021, Li ym. 2022b) kuitenkin osoittavat, että verenkierron TMAO-pitoisuus voi olla suolistomikrobiston merkkiaine.

8 Tulosten hyödynnettävyys

Tämänhetkisen tutkimusnäytön perusteella voidaan todeta, että punaisen lihan, kananmunan ja koliinin aiheuttamat TMAO-vasteet ovat riippuvaisia suolistomikrobiston koostumuksesta. Vaikka kalan nauttiminen aiheuttaa korkean aterianjälkeisen TMAO-pitoisuuden, se ei ole riippuvainen suolistomikrobiston koostumuksesta. Myöskään Välimeren ruokavalion, runsasrasvaisen ruokavalion, maitotuotteiden tai kasviproteiinien osalta suolistomikrobiston ei havaittu vaikuttavan TMAO-pitoisuuksiin. Suolistomikrobisto vaikuttaa mahdollisesti paleoruokavalion aiheuttamaan TMAO-vasteeseen. Spesifisiä taksoneita, jotka ovat yhteydessä tiettyyn ravintotekijään ei voida kuitenkaan kirjallisuuskatsaukseen sisällytettyjen tutkimusten perusteella määrittää, sillä tutkimustulokset ovat keskenään ristiriitaisia suolistomikrobiston koostumuksen osalta. Tämän kirjallisuuskatsauksen pohjalta saadaan alustavaa tietoa siitä, millainen on suolistomikrobiston koostumuksen rooli eri ravitsemustekijöiden vaikutuksissa TMAO-pitoisuuteen. Koska tämän kirjallisuuskatsauksen tulokset pohjautuvat yksittäisiin tai muutamiin tutkimuksiin, ei niiden tuloksia voida kuitenkaan yleistää.

Tarvitaan siis lisää tutkimuksia monipuolisemmilla tutkimusotoksilla esimerkiksi asuinpaikan ja kulttuurisen taustan, sukupuolen, painon ja sairauksien suhteen. Lisäksi tarvitaan pidempikestoisia tutkimuksia, jotta voidaan nähdä pitkänaikavälin vaikutuksia. Näin voidaan selvittää spesifisiä taksoneita, joiden avulla voidaan määrittää TMAO-fenotyyppi, joka on yhteydessä korkeampiin TMAO-pitoisuuksiin tiettyjen ravitsemustekijöiden vaikutuksesta. Tutkimuksia tarvitaan lisää etenkin kasviproteiinien ja kuidun merkityksistä TMAO-pitoisuuksiin, sillä niitä on tutkittu vain vähän tai ei ollenkaan tässä kirjallisuuskatsauksessa käytetystä näkökulmasta. Tiedon lisääntyessä voidaan tunnistaa mikrobiset TMAO-tuottajat, ja heidän mahdollisesti korkeampi riskinsä erilaisiin sairauksiin. Lisäksi tiedon lisääntyessä sopivalla ruokavaliolla pystytään mahdollisesti muokkaamaan suolistomikrobiston koostumusta vähemmän TMAO:ta tuottavaksi.

Lähteet

Burton KJ, Krüger R, Scherz V, ym. Trimethylamine-N-Oxide Postprandial Response in Plasma and Urine Is Lower After Fermented Compared to Non-Fermented Dairy Consumption in Healthy Adults. Nutrients 2020;12:234. doi:10.3390/nu12010234

Canyelles M, Borràs C, Rotllan N, Tondo M, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Gut Microbiota-Derived TMAO: A Causal Factor Promoting Atherosclerotic Cardiovascular Disease? Int J Mol Sci 2023;24:1940. doi:10.3390/ijms24031940

Cho CE, Aardema NDJ, Bunnell ML, ym. Effect of Choline Forms and Gut Microbiota Composition on Trimethylamine-N-Oxide Response in Healthy Men. Nutrients 2020;12:2220. doi:10.3390/nu12082220

Cho CE, Taesuwan S, Malysheva OV, ym. Trimethylamine- *N* -oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial. Mol Nutr Food Res 2017;61:1600324. doi:10.1002/mnfr.201600324

Constantino-Jonapa LA, Espinoza-Palacios Y, Escalona-Montaño AR, ym. Contribution of Trimethylamine N-Oxide (TMAO) to Chronic Inflammatory and Degenerative Diseases. Biomedicines 2023;11:431. doi:10.3390/biomedicines11020431

Crimarco A, Springfield S, Petlura C, ym. A randomized crossover trial on the effect of plant-based compared with animal-based meat on trimethylamine-N-oxide and cardiovascular disease risk factors in generally healthy adults: Study With Appetizing Plantfood—Meat Eating Alternative Trial (SWAP-MEAT). Am J Clin Nutr 2020;112:1188–1199. doi:10.1093/ajcn/nqaa203

Dhakal S, Moazzami Z, Perry C, Dey M. Effects of Lean Pork on Microbiota and Microbial-Metabolite Trimethylamine- *N* -Oxide: A Randomized Controlled Non-Inferiority Feeding Trial

Based on the Dietary Guidelines for Americans. Mol Nutr Food Res 2022;66:2101136. doi:10.1002/mnfr.202101136

Gątarek P, Kałużna-Czaplińska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. EXCLI J 20Doc301 ISSN 1611-2156 2021;doi:10.17179/EXCLI2020-3239

Genoni A, Christophersen CT, Lo J, ym. Long-term Paleolithic diet is associated with lower resistant starch intake, different gut microbiota composition and increased serum TMAO concentrations. Eur J Nutr 2020;59:1845–1858. doi:10.1007/s00394-019-02036-y

Griffin LE, Djuric Z, Angiletta CJ, ym. A Mediterranean diet does not alter plasma trimethylamine *N* -oxide concentrations in healthy adults at risk for colon cancer. Food Funct 2019;10:2138–2147. doi:10.1039/C9FO00333A

Guasti L, Galliazzo S, Molaro M, ym. TMAO as a biomarker of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Intern Emerg Med 2021;16:201–207. doi:10.1007/s11739-020-02470-5

He S, Jiang H, Zhuo C, Jiang W. Trimethylamine/Trimethylamine-N-Oxide as a Key Between Diet and Cardiovascular Diseases. Cardiovasc Toxicol 2021;21:593–604. doi:10.1007/s12012-021-09656-z

Heikkinen T, Järvinen A, Mer S, Vapalahti O, Ahola T. Mikrobiologia, immunologia ja infektiosairaudet. Kirja 1, Mikrobiologia. (4., uudistettu paino). Helsinki : Duodecim 2020.

James KL, Gertz ER, Kirschke CP, ym. Trimethylamine N-Oxide Response to a Mixed Macronutrient Tolerance Test in a Cohort of Healthy United States Adults. Int J Mol Sci 2023;24:2074. doi:10.3390/ijms24032074

Jia J, Dou P, Gao M, ym. Assessment of Causal Direction Between Gut Microbiota–Dependent Metabolites and Cardiometabolic Health: A Bidirectional Mendelian Randomization Analysis.

Diabetes 2019;68:1747–1755. doi:10.2337/db19-0153

Lahtinen P, Juuti A, Luostarinen M, ym. Effectiveness of Fecal Microbiota Transplantation for Weight Loss in Patients With Obesity Undergoing Bariatric Surgery: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open 2022;5:e2247226. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.47226

Li D, Lu Y, Yuan S, ym. Gut microbiota–derived metabolite trimethylamine-N-oxide and multiple health outcomes: an umbrella review and updated meta-analysis. Am J Clin Nutr 2022a;116:230–243. doi:10.1093/ajcn/nqac074

Li J, Li Y, Ivey KL, ym. Interplay between diet and gut microbiome, and circulating concentrations of trimethylamine N-oxide: findings from a longitudinal cohort of US men. Gut 2022b;71:724–733. doi:10.1136/gutjnl-2020-322473

Mei Z, Chen G-C, Wang Z, ym. Dietary factors, gut microbiota, and serum trimethylamine-N-oxide associated with cardiovascular disease in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. Am J Clin Nutr 2021;113:1503–1514. doi:10.1093/ajcn/nqab001

Mutanen M, Niinikoski H, Schwab U, Uusitupa M, Ala-Kokko T, Ripatti-Toledo T. Ravitsemustiede. (8., uudistettu painos). Helsinki : Duodecim 2021.

Perler BK, Friedman ES, Wu GD. The Role of the Gut Microbiota in the Relationship Between Diet and Human Health. Annu Rev Physiol 2023;85:449–468. doi:10.1146/annurev-physiol-031522-092054

Thomas MS, Fernandez ML. Trimethylamine N-Oxide (TMAO), Diet and Cardiovascular Disease. Curr Atheroscler Rep 2021;23:12. doi:10.1007/s11883-021-00910-x