

**SUOLISTOMIKROBISTON YHTEYS KARDIOMETABOLISTEN SAIRAUKSIEN
RISKITEKIJÖIHIN YLIPAINOISILLA TUTKITTAVILLA**

Ella Hellsten

Liikuntafysiologian pro gradu -tutkielma

Liikuntatieteellinen tiedekunta

Jyväskylän yliopisto

Syksy 2022

TIIVISTELMÄ

Hellsten, E. 2022. Suolistomikrobiston yhteys kardiometabolisten sairauksien riskitekijöihin ylipainoisilla tutkittavilla. Liikuntatieteellinen tiedekunta, Jyväskylän yliopisto, liikuntafysiologian pro gradu -tutkielma. s. 99.

Tässä pro gradu -tutkielmassa selvitettiin suolistomikrobiston koostumuksen yhteyksiä kardiometabolisten sairauksien riskitekijöihin ylipainoisilla naisilla. Myös kuuden viikon kestävyysharjoittelun vaikutuksia tarkasteltiin tutkittavien suolistomikrobiston koostumukseen ja kardiometabolisiin riskitekijöihin. Lopuksi tarkasteltiin vielä muuttujien muutosten välisiä yhteyksiä. Tässä työssä on käytetty Munukan ym. (2018) tutkimuksen aineistoa. Tutkimukseen osallistui 15 ylipainoista keskimäärin 36,8-vuotiasta naista, jotka olivat sedentaarisia ja BMI oli yli 27,5 (kg/m²).

Mittaukset suoritettiin kontrollijakson jälkeen perustasolla sekä harjoitusjakson jälkeen. Mittaukset sisälsivät laboratoriotestejä sekä submaksimaalisen polkupyöräergometritestin. Tutkittavien tuli ylläpitää normaalia syömis- ja liikuntakäyttäytymistään koko tutkimuksen ajan. Kehonkoostumusta arvioitiin DXA-laitteella ja verinäytteistä analysoitiin eri rasva-arvoja, insuliini- ja glukoosiarvoja sekä tulehdustekijöitä. Tutkittavat keräsivät itseltään ulostenäytteet ohjeiden mukaisesti. Näytteistä eristettiin DNA ja suolistomikrobien koostumus analysoitiin 16S rRNA-geenin amplikonisekvensoinnin avulla. Liikunnan vaikutuksia suolistomikrobistoon tarkasteltiin tarkemmin metagenomianalyysillä. Tutkimuksen tilastollisia analyysejä tehtiin IBM SPSS Statistics 28-ohjelmalla (IBM, USA). Yhteyksiä tarkasteltiin Spearmanin korrelaatiotesteillä ja kardiometabolisten muuttujien keskiarvoeroja ennen ja jälkeen harjoitusjakson määritettiin kahden riippuvan otoksen t-testin avulla.

Tutkittavien suolistomikrobien ja kehonkoostumuksen, rasva- ja kolesteroliarvojen, insuliiniresistenssin tason sekä elimistön tulehdusstatuksen välillä havaittiin monia yhteyksiä. Kestävyysharjoittelu laski tutkittavien painoa, keskivartalon rasvamassaa sekä LDL-kolesterolia. Kestävyysharjoittelulla oli myös suolistomikrobiston koostumukseen vaikutuksia ja harjoittelun havaittiin lisäävän *Verrucomicrobia*-pääjakson, *Verrucomicrobiaceae*- ja *Akkermansia*-suvun sekä laskevan *Proteobacteria*-suvun suolistomikrobien määrää (Munukka ym. 2018). Muuttujien muutosten välillä havaittiin myös muutamia merkitseviä yhteyksiä. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että suolistomikrobisto on yhteydessä kardiometabolisiin riskitekijöihin ylipainoisilla naisilla ja liikunnalla voidaan vaikuttaa myönteisesti kardiometabolisiin riskitekijöihin sekä suolistomikrobiston koostumukseen. Lisää tutkimusta kuitenkin tarvitaan suuremmalla aineistolla, jotta tuloksia voidaan yleistää ja pitää luotettavina.

Asiasanat: suolistomikrobisto, kardiometaboliset riskitekijät, ylipaino, lihavuus

ABSTRACT

Hellsten, E. 2022. Relationship between gut microbiota and cardiometabolic risk factors in overweight subjects. The Faculty of Sport and Health Sciences, University of Jyväskylä, Master's thesis, 99 pp.

This master's thesis investigated the associations of gut microbiota composition with cardiometabolic risk factors in overweight women. This master's thesis also examined how six weeks of aerobic training affects subject's gut microbiota composition and cardiometabolic risk factors and are these changes related. This work used research data from Munukka et al.'s (2018) study. This study was consisted of 15 overweight women who were 36,8 years old. Subjects were sedentary and inclusion criteria was body mass index (BMI) over 27,5 kg/m².

All measurements were taken at baseline after control period and exercise training. The measurements included laboratory tests and submaximal ergometer test. Subjects were advised to maintain their habitual diet and physical activity. Body composition was measured with DXA. Lipids, cholesterols, insulin, glucose, and inflammatory factors were analyzed from blood samples. Participants took also stool samples themselves according to the given instructions. DNA was isolated from the stool samples and sample's gut microbiota composition was analyzed by 16S rRNA gene amplicon sequencing. This master's thesis used also metagenomic analyses to examine the effects of aerobic training to gut microbiota composition (Munukka et. al. 2018). Statistical analyses were carried out using IBM SPSS Statistics 28 (IBM, USA). Spearman's correlation coefficient was used to examine the relationships between gut microbiota composition and cardiometabolic risk factors. Cardiometabolic risk factor's differences in means were analyzed with two dependent samples t-test.

According to the results subject's gut microbiota had many relationships with body composition, lipid- and cholesterol levels, insulin resistance and inflammatory state. Aerobic training decreased subject's weight, visceral fat mass and LDL-cholesterol. Aerobic training also increased *Verrucomicrobia*-phyla, *Verrucomicrobiaceae*- and *Akkermansia*-genus, and decreased *Proteobacteria*-genus (Munukka et. al. 2018). This master's thesis also had couple relationships between gut microbiota composition changes and cardiometabolic risk factors's changes.

In conclusion, this master's thesis showed that gut microbiota composition is in relationship with cardiometabolic risk factors in overweight women and aerobic training have positive effects on cardiometabolic risk factors and gut microbiota. More studies are needed with larger cohorts to make the results more generalizable and reliable.

Key words: gut microbiota, cardiometabolic risk factors, overweight, obesity

KÄYTETYT LYHENTEET

AMPK	Adenosine monophosphate-activated protein kinase, adnosiini monofosfaatti-aktivoitunut proteiinikinaasi
ANGPTL-2	Angiopoietin related protein 2, angiopoietiini proteiini 2
ATGL	Adipose triglyceride lipase, rasvakudoksen triglyseridi lipaasi
BMI	Body mass index, kehon massaindeksi
CRP	C-reactive protein, C-reaktiivinen proteiini
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry, kaksienergisien röntgensäteiden absorptiometria
FIAF	Fasting-Induced Adipose Factor, paastoon yhteydessä oleva rasvakudostekijä
FXR	Farnesoid X receptor, sappihappo X-reseptori
GLUT-4	Glucose transporter type 4, tyypin 4 glukoosin kuljettaja
HDL	High-density lipoprotein, korkean tiheyden lipoproteiini
HOMA-IR	Homeostatic model assessment for insulin resistance, insuliiniresistenssin määrittäminen homeostaattisella mallilla
HSL	Hormone sensitive lipase, hormonisensitiivinen lipaasi
IDL	Intermediate density lipoprotein, keskitiheä lipoproteiini
IL-6	Interleukin-6, interleukiini-6
INF- γ	Interferon- γ , interferoni- γ
IRS-1	Insulin receptor-1, insuliinireseptori-1
LCACoA	Long-chain acyl-CoA, pitkäketjuinen asyyli koentsyymi A
LDL	Low density lipoprotein, alhaisen tiheyden lipoproteiini
LPL	Lipoprotein lipase, lipoproteiini lipaasi
LPS	Lipopolysaccharide, lipopolysakkaridi
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1, monosyytti kemoattraktiivinen proteiini 1
NF- κ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
P13K	Phosphoinositide 3-kinase, fosfoinositidi 3-kinaasi
PKC	Protein kinase C, proteiinikinaasi C
SAA	Serum amyloid A, seerumin amyloid-A
SCFA	Short-chain fatty acid, lyhytketjuinen rasvahappo

SSAO	Semicarbazide-sensitive amine oxidase, semikarbatsidi sensitiivinen amiinioksidaasi
TGF- β	Transforming growth factor- β , transformoiva kasvutekijä- β
THL	Terveiden ja hyvinvoinnin laitos
TLR	Toll-like receptor, tollin kaltainen reseptori
TNF- α	Tumor necrosis factor- α , tuumorinekroositekijä- α
VAP-1	Vascular adhesion protein-1, vaskulaarinen adheesioproteiini-1
VLDL	Very low density lipoprotein, hyvin matalan tiheyden lipoproteiini
WHO	World Health Organization, Maailman terveysjärjestö

SISÄLLYS

TIIVISTELMÄ

1 JOHDANTO.....	1
2 YLIPAINO JA LIHAVUUS	3
2.1 Lihavuuden arviointi painoindeksin avulla	3
2.2 Lihavuuden taustatekijät.....	4
2.3 Lihavuuden yhteydet kardiometabolisiin sairauksiin	5
3 YLEISIMMÄT KARDIOMETABOLISET RISKITEKIJÄT YLIPAINOISILLA JA LIHAVILLA	7
3.1 Rasvojen aineenvaihdunta ja lipoproteiinien tehtävät	7
3.2 Seerumin lipidiprofiili ja dyslipidemia ylipainoisilla ja lihavilla.....	9
3.3 Insuliiniresistenssi ylipainoisilla ja lihavilla.....	10
3.4 Elimistön matala-asteinen tulehdustila ylipainoisilla ja lihavilla	12
3.4.1 Makrofagien ja tulehdustekijöiden rooli elimistön matala-asteisessa tulehduksessa	13
3.4.2 Merkittäviä tulehdustekijöitä lihavilla.....	14
4 SUOLISTOMIKROBISTO	17
4.1 Suolistomikrobiston koostumus	17
4.2 Suolistomikrobiston kehitys	18
4.3 Suolistomikrobistoon vaikuttavat tekijät	19
4.4 Suolistomikrobiston toiminta terveillä ihmisillä	21
5 SUOLISTOMIKROBISTON ROOLI KARDIOMETABOLISISSA SAIRAUKSISSA	24

5.1	Suolistomikrobiston yhteys kehonkoostumukseen ja rasva-aineenvaihduntaan ...	25
5.1.1	Suolistomikrobiston ja energia-aineenvaihdunnan välinen vuorovaikutus ..	25
5.1.2	Suolistomikrobiston koostumus ja toiminta ylipainoisilla ja lihavilla yksilöillä	26
5.2	Suolistomikrobiston yhteys elimistön matala-asteiseen tulehdustilaan.....	28
5.2.1	Vuotavan suolen oireyhtymä ja LPS:n toiminta ylipainoisilla ja lihavilla..	29
5.2.2	Suolistomikrobiston yhteys tulehdustekijöihin ja insuliiniresistenssiin lihavilla	30
6	FYYSISEN AKTIIVISUUDEN VAIKUTUKSET.....	35
6.1	Fyysisen aktiivisuuden ja liikunnan vaikutukset kardiometabolisiin riskitekijöihin ylipainoisilla	35
6.2	Fyysisen aktiivisuuden ja liikunnan vaikutukset suolistomikrobistoon ylipainoisilla	37
7	TUTKIMUSKYSYMYKSET JA HYPOTEESIT	40
8	TUTKIMUSMENETELMÄT JA AINEISTON KERUU	42
8.1	Tutkittavat.....	42
8.2	Tutkimusasetelma ja aineiston keruu	43
8.2.1	Kehonkoostumusmittaukset	44
8.2.2	Ulostenäytteiden keräys, 16S rRNA-geenisekvensointi ja metagenomianalyysit	45
8.2.3	Verinäytteet ja kliinisten muuttujien analysointi.....	46
8.3	Harjoitusjakso	47
8.4	Tilastolliset analyysimenetelmät	48
9	TULOKSET	49

9.1 Suolistomikrobiston koostumuksen yhteydet kardiometabolisiin riskitekijöihin ylipainoisilla tutkittavilla perustasolla.	49
9.2 Kardiometabolisten riskitekijöiden muutokset harjoitusjakson vaikutuksesta ylipainoisilla tutkittavilla	54
9.3 Suolistomikrobiston koostumuksen muutosten yhteydet kardiometabolisten riskitekijöiden muutoksiin ylipainoisilla tutkittavilla liikuntajakson seurauksena	56
10 POHDINTA	60
10.1 Suolistomikrobiston koostumuksen yhteydet kehonkoostumukseen ylipainoisilla tutkittavilla perustasolla	60
10.2 Suolistomikrobiston koostumuksen yhteydet rasva-arvoihin ylipainoisilla tutkittavilla perustasolla.....	62
10.3 Suolistomikrobiston koostumuksen yhteydet insuliiniresistenssiin ja tulehdustekijöihin ylipainoisilla tutkittavilla perustasolla	65
10.4 Suolistomikrobiston koostumuksen muutosten yhteydet kardiometabolisten muuttujien muutoksiin liikuntajakson seurauksena.....	68
10.5 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet.....	72
10.6 Johtopäätökset	73
LÄHTEET	75

1 JOHDANTO

Lihavuutta voidaan pitää merkittävänä kansanterveydellisenä ongelmana niin Suomessa kuin muuallakin maailmassa (Chooi ym. 2018; Mustajoki 2021a). WHO:n mukaan maailmanlaajuisesti lihavien määrä on kolminkertaistunut viimeisen 20 vuoden aikana ja lähes kolmasosa koko maailman väestöstä on lihavia (WHO 2021). Lihavuus on yksi merkittävimmistä riskitekijöistä kroonisille sairauksille, kuten monille metabolisille sairauksille sekä sydän- ja verisuonisairauksille (WHO 2021). Viime vuosina tutkimus suolistomikrobeista ja niiden yhteydestä terveyteen ja lihavuuteen on lisääntynyt. Ihmisen 1,5 kg painavalla suolistomikrobistolla onkin havaittu olevan hyvin merkittävä rooli ihmisen terveyteen (Novakovic ym. 2020; Swidsinski ym. 2005). Tutkimusten mukaan suoliston epätasapaino on yhteydessä tulehduksellisiin suolistosairauksiin sekä eri aineenvaihdunnallisiin sairaustiloihin, kuten juuri lihavuuteen, metaboliseen oireyhtymään, insuliiniresistenssiin, tyypin 2 diabetekseen sekä sydän- ja verisuonisairauksiin (Clarke ym. 2014a; Gomes ym. 2018; Novakovic ym. 2020).

Tiedetään, että lihavuus on yhteydessä alhaisempaan suolistomikrobiston diversiteettiin eli monimuotoisuuteen. Lihavien alhaisemman suolistomikrobiston diversiteetin sekä suolistomikrobiston epäedullisemmän koostumuksen on havaittu olevan yhteydessä rasva-aineenvaihdunnan häiriöihin, insuliiniresistenssiin sekä elimistön korkeampaan tulehdusstatukseen (Liu ym. 2017; Turnbaugh ym. 2009; Verdum ym. 2013). Suolistomikrobiston koostumuksesta 90 % muodostuu kahdesta bakteeripääjaksosta: Bakterioideista ja Firmikuuteista ja loput 10 % monista muista pääjaksoista (Novakovic ym. 2020; Qin ym. 2010). Monet tutkimukset ovat osoittaneet, että lihavilla havaitaan alhaisempaa Bakteroidi:Firmikuutti -suhdetta, mutta osassa tutkimuksista vastaavaa ei kuitenkaan ole todettu, joten tulokset ovat ristiriitaisia ja lisää tutkimuksia aiheesta tarvitaan (Turnbaugh ym. 2009; Bervoets ym. 2013; Kasai ym. 2015; Riva ym. 2017). Suolistomikrobistoon vaikuttavat hyvin monet tekijät, kuten ruokavalio, fyysinen aktiivisuus, alkoholi, stressi sekä antibioottihoidot (Jandhyala ym. 2015). Suolistomikrobiston kannalta hyödyllisintä olisikin noudattaa terveitä elintapoja, kuten syödä terveellisesti, nauttia erityisesti kuitupitoista ruokaa,

liikkua säännöllisesti ja välttää liiallista stressiä sekä alkoholin käyttöä (Aragon-Vela ym. 2021; Novakovic ym. 2020).

Suolistomikrobistolla saattaa olla hyvin merkittävä rooli lihavuudessa ja kardiometabolisissa sairauksissa, mutta suolistomikrobiston muutosten ja sairauksien kehittymisen syy-seuraussuhteista ei voida kuitenkaan tehdä yksiselitteisiä päätelmiä (Palva ym. 2009). Suolistomikrobiston koostumus on kaikilla myös hyvin yksilöllinen, joten ”edullisen ja epäedullisen” suolistomikrobiston tunnistaminen ei ole kovin yksinkertaista. Nykyisin ymmärretään jo aiempaa paremmin suolistomikrobiston merkityksestä ihmisen kokonaisvaltaiselle terveydelle. Lisää tietoa kuitenkin tarvitaan suolistomikrobiston koostumuksen yhteydestä lihavuuteen ja eri kardiometabolisiin riskitekijöihin. Tämän pro gradu -tutkielman tarkoituksena onkin tarkastella suolistomikrobiston koostumuksen yhteyttä kardiometabolisten sairauksien riskitekijöihin ylipainoisilla tutkittavilla. Tavoitteena on tarkastella myös liikuntajakson vaikutuksia kardiometabolisiin riskitekijöihin sekä suolistomikrobistoon.

2 YLIPAINO JA LIHAVUUS

Lihavuus on hyvin merkittävä kansanterveydellinen ongelma (WHO 2021). Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen (THL) mukaan 65 % suomalaisista työkäisistä 20–54-vuotiaista miehistä ja 49 % naisista oli painoindeksin mukaan joko ylipainoisia tai lihavia vuonna 2020. Yleisintä ylipaino ja lihavuus oli 55–74-vuotiailla ja vuonna 2020 tämän ikäryhmän miehistä 70 % ja naisista 63 % oli ylipainoisia tai lihavia. (Sääksjärvi & Jääskeläinen 2020) Lihavuus lisää monien sairauksien, kuten sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksien, joidenkin syöpien sekä tyypin 2 diabeteksen riskiä (Pasco ym. 2014; WHO 2021). Lihavuuden yhteiskunnalliset kustannukset ovat myös merkittäviä ja Suomessa ylipainon aiheuttamat lisäkustannukset ovat arvioltaan noin 1,4–7 % terveydenhuollon kokonaismenoista (Yksi elämä eduskuntaverkosto, Diabetesliitto 2021). Lihavuudesta johtuvat terveysongelmat ovat muodostuneet yhdeksi merkittävimmistä syistä kuolleisuudelle kehittyneissä maissa ja maailmalajuisesti lihavuus on viidenneksi yleisin syy kuolleisuudelle (Kojta ym. 2020). Seuraavaksi käsitellään tarkemmin lihavuuden arviointia painoindeksin avulla, lihavuuden taustatekijöitä sekä lihavuuden yhteyttä kardiometabolisiin sairauksiin.

2.1 Lihavuuden arviointi painoindeksin avulla

Ylipainoa ja lihavuutta voidaan arvioida kehonpainon ja pituuden avulla laskemalla painoindeksi (*BMI, body mass index*). Painoindeksi lasketaan jakamalla paino pituuden neliöllä (kg/m^2). (Mustajoki 2021a) WHO:n määritelmän mukaan normaali BMI-alue on 18,5-24,9 välillä, kun taas $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ viittaa ylipainoon ja $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ lihavuuteen. $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ kertoo vakavasta lihavuudesta. Painoindeksi on hyvin yleinen ja yksinkertainen keino määrittää lihavuutta väestötasolla (WHO 2021). Se ei kuitenkaan ole aina parhain tapa, sillä sen sensitiivisyys on alhainen ja tiedetään, että yksilöiden väliset erot rasvaprosentin suhteen samalla painoindeksillä ovat suuria johtuen esimerkiksi iästä, sukupuolesta tai etnisestä taustasta (Chooi ym. 2018).

Lihaksikkailta yksilöillä painoindeksi voi nousta korkealle, sillä lihas on tiheämpää ja painaa siten enemmän kuin rasvamassa. Painoindeksin avulla ei voida erottaa rasvamassaa ja

lihassmassaa toisistaan. Tällöin BMI ei kerro luotettavaa arviota kehonkoostumuksesta. (Mustajoki 2021b) Painoindeksin lisäksi olisi hyvä mitata myös esimerkiksi vyötärön ympärys sekä rasvamassa, jotta saadaan käsitys keskivartalolihavuudesta. Miehillä yli 100 cm:n ja naisilla yli 90 cm:n vyötärön ympärys viittaa vyötärölihavuuteen. (Mustajoki 2021a) Vyötärölihavuus onkin yksi riskitekijä ja kriteeri metaboliselle oireyhtymälle (Mustajoki 2021c). Monet tutkimukset osoittavat, että sairastumisriski ja kuolleisuus ovat korkeampia yksilöillä, joiden painoindeksi on todella alhainen tai vastaavasti hyvin korkea (Gadde ym. 2018).

2.2 Lihavuuden taustatekijät

Lihavuus aiheutuu siitä, kun pitkän ajan kuluessa energiansaanti ravinnosta on suurempaa kuin energiankulutus ja elimistö varastoi ylimääräisen energian rasvana rasvakudokseen, jolloin rasvakudoksen määrä lisääntyy ja paino nousee (Mustajoki 2021a; WHO 2021). Lihavuuden merkittävän lisääntymisen syitä ovat esimerkiksi ruokatarjonnan lisääntyminen sekä liikkumattomuus. Erityisesti epäterveellisten, korkeaenergistien, rasvaisten ja prosessoitujen ruokien nauttiminen on lisääntynyt. (Heymsfield & Wadden 2018; Mustajoki 2021a) Myös ruumiillinen työ sekä fyysinen aktiivisuus ovat vähentyneet ja vastaavasti sedentaariset aktiviteetit, kuten istumatyö, television katselu ja digitaalisten laitteiden käyttö ovat lisääntyneet. Nämä tekijät vaikuttavat lihavuuden kehittymiseen ja positiivisen energiatasapainon muodostumiseen. (Church ym. 2011; von Loeffelholz 2000; WHO 2021) Tiedetään, ettei ainoastaan ravinnosta saadun energian määrä vaikuta lihavuuden kehittymiseen, vaan vaikuttavia tekijöitä ovat myös ruokavalion koostumus, syömisen frekvenssi ja säännöllisyys sekä unen määrä ja laatu.

Myös geneettiset tekijät vaikuttavat merkittävästi lihavuuteen. Perimän vaikutus painoindeksiin on merkittävä ja sen arvioidaan selittävän jopa 40–70 %:a lihavuudesta (Bray ym. 2016). Lihavuuden kehittyminen on kuitenkin ympäristötekijöiden ja geeniperimän yhteenlaskettu summa. Arvellaan, että geeneillä ja ympäristötekijöillä on yhdysvaikutuksia eli geenien vaikutus ilmenee eri ympäristöissä eri tavalla ja ympäristötekijöiden vaikutus eroaa ihmisillä geneettisten erojen vuoksi. On mahdollista siis, että jotkin geenit altistavat lihavuudelle vain

tietyissä ympäristöolosuhteissa, jolloin geneettiseen alttiuteen voidaan vaikuttaa muuttamalla ympäristötekijöitä, kuten esimerkiksi ravitsemustottumuksia. (Silventoinen & Kaprio 2010)

2.3 Lihavuuden yhteydet kardiometabolisiin sairauksiin

Lihavuus lisää riskiä sairastua moniin eri kroonisiin sairauksiin, kuten tyypin 2 diabetekseen, metaboliseen oireyhtymään, verenpainetautiin sekä kardiovaskulaarisiin sairauksiin, kuten sepelvaltimotautiin sekä sydäninfarktiin (Gadde ym. 2018; Heymsfield & Wadden 2017). Tiedetään, että vasemman kammion hypertrofian, korkean verenpaineen, eteisvärinän ja sydämen vajaatoiminnan riskit kasvavat suhteessa painoindeksiin (Aune ym. 2016; Davy & Hall 2004; Heymsfield & Wadden 2017; Kenchalah ym. 2002; Staerk ym. 2017).

Myös rasvakudoksen sijainti elimistössä vaikuttaa rasvakudoksen aineenvaihduntaan ja sen aktiivisuuteen. On olemassa ihonalaista sekä viskeraalista eli sisäelinten ympärillä ja niiden sisällä olevaa rasvakudosta. Tiedetään, että erityisesti viskeraalisen rasvan suuri määrä lisää riskiä kardiometabolisille sairauksille. (Elffers ym. 2017) Viskeraalinen rasvakudos on haitallisempaa, sillä se on aineenvaihdunnallisesti aktiivisempaa ja sen lipolyyttinen taso on korkeampaa kuin ihonalaisella rasvalla (Elffers ym. 2017; Heymsfield & Wadden 2017). Voimistuneen lipolyysin myötä viskeraalinen rasva tuottaa enemmän vapaita rasvahappoja verenkiertoon ja sisäänottaa glukoosia helpommin kuin ihonalainen rasva. Runsas rasvahappojen määrä aiheuttaa maksassa voimistuneen glukoosin tuoton ja lisää insuliiniresistenssiä. Viskeraalisen rasvakudoksen rasvasolut ovat enemmän insuliiniresistenttejä kuin ihonalaisen rasvakudoksen rasvasolut ja tiedetään, että ihonalaisella rasvakudoksella saattaa olla jopa suojaavia vaikutuksia joihinkin sairauksiin. (Elffers ym. 2017; Heymsfield & Wadden 2017; Ibrahim ym. 2010)

Liiallinen rasvakudos, erityisesti viskeraalinen rasvakudos voi aiheuttaa monia aineenvaihdunnallisia häiriöitä. Rasvakudos sisältää rasvasoluja, jotka syntetisoivat adipokiineja, kuten hormoneja, proteiineja, sytokiineja ja entsyymejä. Niiden erityis ja vaikutukset riippuvat rasvakudoksen määrästä ja jakautumisesta. Rasvakudos, erityisesti viskeraalinen rasvakudos sisältää myös immuunisoluja ja lihavilla makrofagien ja muiden

immuunisolujen määrä on lisääntynyt. (Tchkonia ym. 2013) Lihavilla rasvakudoksessa immuunisolut sekä rasvasolut tuottavat suuria määriä pro-inflammatorisia eli tulehdusta lisääviä sytokiineja, jotka voivat edistää elimistön matala-asteista tulehdustilaa (Tchkonia ym. 2013). Lihavilla havaitaan usein elimistön matala-asteinen tulehdustila, jolloin erilaisten tulehdustekijöiden, kuten C-reaktiivisen proteiinin (CRP) määrä elimistössä kohoaa usein merkittävästi (Calle & Fernandez 2012). Tulehdustekijöitä käsitellään myöhemmin tarkemmin.

Lihavilla vapaiden rasvahappojen määrä veressä on usein kohonnut, sillä rasvamassan määrä on normaalia suurempaa. Lipolyysissä eli rasvojen pilkkoutumisessa vapautuu vapaita rasvahappoja. (Tchkonia ym. 2013) Rasvahappojen, tulehduksellisten sytokiinien ja rasvojen kohonnut määrä johtaa heikentyneeseen insuliinisignointiin lihavilla. Lihavat kärsivät usein myös veren rasva-arvojen häiriöstä eli dyslipidemiasta ja sen tiedetään olevan yhteydessä lisääntyneeseen kardiometabolisten sairauksien riskiin (Heymsfield & Wadden 2017). Lihavilla on havaittu myös sympaattisen hermoston yliaktiivisuutta, minkä arvellaan myös vaikuttavan lihavuuden patofysiologisiin prosesseihin, kuten korkeaan verenpaineeseen (Hall ym. 2010). Korkean verenpaineen taas tiedetään lisäävän sydän- ja verisuonisairauksien riskiä. Seuraavaksi käsitellään tarkemmin lihavien lipidiprofilia, tulehdustekijöiden merkitystä kardiometabolisissa sairauksissa sekä lihavuuden yhteyttä glukoosiainenvaihduntaan ja siihen, miten insuliini säätelee sitä.

3 YLEISIMMÄT KARDIOMETABOLISET RISKITEKIJÄT YLIPAINOISILLA JA LIHAVILLA

Kardiovaskulaariset eli sydän- ja verenkiertoelimistön sairaudet sekä kardiometaboliset sairaudet ovat maailmanlaajuisesti merkittävimpiä syitä kuolleisuuteen. Kardiometabolisella riskillä tarkoitetaan riskiä sairastua johonkin kardiometaboliseen eli aineenvaihdunnalliseen sairauteen, kuten tyypin 2 diabetekseen, metaboliseen oireyhtymään, sepelvaltimotautiin tai sydäninfarktiin. Kardiometabolisia riskitekijöitä ovat jo edellisessä kappaleessa mainittu lihavuus sekä esimerkiksi tupakointi, fyysinen inaktiivisuus, korkea verenpaine sekä insuliiniresistenssi. (Cannon ym. 2008) Edellä mainittuihin riskitekijöihin voidaan itse vaikuttaa. Lisäksi ikä, sukupuoli ja perimä ovat tekijöitä, jotka vaikuttavat sairauksien kehittymisriskiin (Imes ym. 2014). Lihavuus on yksi merkittävimmistä kardiometabolisista riskitekijöistä itsessään ja se saa aikaan monien muiden kardiometabolisten riskitekijöiden lisääntymisen (Czernichow ym. 2011; Singh ym. 2013). Seuraavaksi käsitelläänkin tarkemmin yleisimpiä kardiometabolisia riskitekijöitä lihavilla ihmisillä.

3.1 Rasvojen aineenvaihdunta ja lipoproteiinien tehtävät

Rasvakudos toimii energiavarastona ja ravinnosta saatava rasva on varastoituneena pääasiassa triglyserideinä. Kun elimistö tarvitsee energiaa esimerkiksi aterioiden välissä tai fyysisen aktiivisuuden aikana, triglyseridit pilkotaan lipolyysireaktiossa vapaiksi rasvahapoiksi sekä glyseroliksi. Hormonisensitiivinen lipaasi [*hormone-sensitive lipase, HSL*], lipoproteiini lipaasi [*lipoprotein lipase, LPL*] sekä rasvakudoksen triglyseridi lipaasi [*adipose triglyceride lipase, ATGL*] ovat tärkeässä roolissa rasvojen aineenvaihdunnassa, sillä ne pilkkovat triglyseridejä rasvahapoiksi ja glyseroleiksi. (Goldberg ym. 2009) Vapaat rasvahapot kulkeutuvat verenkierron mukana energiaa tarvitseville kudoksille. Kun energiaa saadaan pidemmän ajan kuluessa enemmän kuin energiaa kulutetaan, varastoituu ylimääräinen energia rasvakudokseen ja lopulta rasvakudoksen rasvan säilömkapasiteetti ylittyy ja lipolyysi lisääntyy. Tällöin verenkierron rasvojen määrä lisääntyy ja tilanne voi lopulta johtaa lihavuuteen ja siten mahdollisiin rasva-arvojen häiriöihin sekä metabolisiin sairauksiin. (Klop ym. 2013)

Rasvojen sisäänottoon, kuljetukseen ja varastointiin liittyy monia monimutkaisia aineenvaihdunnallisia prosesseja. Kolesterolit, kolesteroliesterit, triglyseridit ja fosfolipidit kulkeutuvat ohutsuolesta verenkierron kautta muihin kudoksiin lipoproteiinien muodossa. Lipoproteiinit koostuvat rasvoista ja proteiineista ja ne kulkevat imunesteessä ja verenkierrossa. Niiden pinnalla on myös erilaisia apolipoproteiineja, joilla on erilaisia tehtäviä, kuten lipoproteiinien ohjaaminen sopiviin kudoksiin. Tunnettuja lipoproteiineja ovat kylomikronit, todella matalan tiheyden lipoproteiini [*very low-density lipoprotein, VLDL*], matalan tiheyden lipoproteiini [*low-density lipoprotein, LDL*], keskitiheä lipoproteiini [*intermediate density lipoprotein, IDL*] sekä korkean tiheyden lipoproteiini [*high-density lipoprotein, HDL*]. (Klop ym. 2012)

Kun syödään rasvapitoista ruokaa, kulkeutuu ruoka ruoansulatuskanavaa pitkin ja triglyseridit hajotetaan lipolyysissä vapaiksi rasvahapoiksi ja glyseroliksi ohutsuolessa. Rasvahapot ja glyserolit kulkevat ohutsuolen epiteelikudoksen enterosyyttien läpi passiivisen diffuusion avulla. Enterosyyteissä kolesteroli muuttuu kolesteroliesteriksi ja rasvahapot sekä glyserolit muuttuvat jälleen triglyseridimuotoon. Kolesteroliesterit ja triglyseridit pakataan fosfolipidien ja apolipoproteiini B48:n kanssa, jolloin muodostuu kylomikroneita. Kylomikronit kuljettavat rasvoja suolistosta imusuonistoon ja imusuonistosta verenkiertoon. Verenkierrosta ne taas siirtyvät eri kudoksiin. (Pan & Hussain 2011)

Maksassa syntetisoidaan kolesteroliestereitä ja runsaasti triglyseridejä sisältäviä VLDL-lipoproteiineja. VLDL-lipoproteiinit kuljettavat rasvahappoja ja kolesterolia maksasta verenkiertoon. Sieltä ne kuljetetaan kudoksiin, kuten sydämeen, luurankoliinaksiin ja rasvakudokseen LDL-lipoproteiinin avulla. (Klop ym. 2012) LDL-lipoproteiineja pidetään haitallisina, sillä ne kuljettavat kolesterolia kudoksiin, jolloin esimerkiksi lihavilla yksilöillä rasvaa saattaa kertyä valtimoihin, mikä voi johtaa ateroskleroosiin. IDL-lipoproteiini tunnetaan VLDL:n ja LDL:n välimuotona, jota muodostuu, kun VLDL luovuttaa lipidejään. HDL-lipoproteiinia pidetään hyvänä lipoproteiinina, sillä se kuljettaa kolesterolia pois päin perifeerisistä kudoksista, kuten valtimoiden seinämistä takaisin maksaan. (Abumrad & Davidson 2012, Klop ym. 2012, Klop ym. 2013) Seuraavaksi käsitellään tarkemmin lihavien rasva-aineenvaihdunnanhäiriöitä ja dyslipidemiaa.

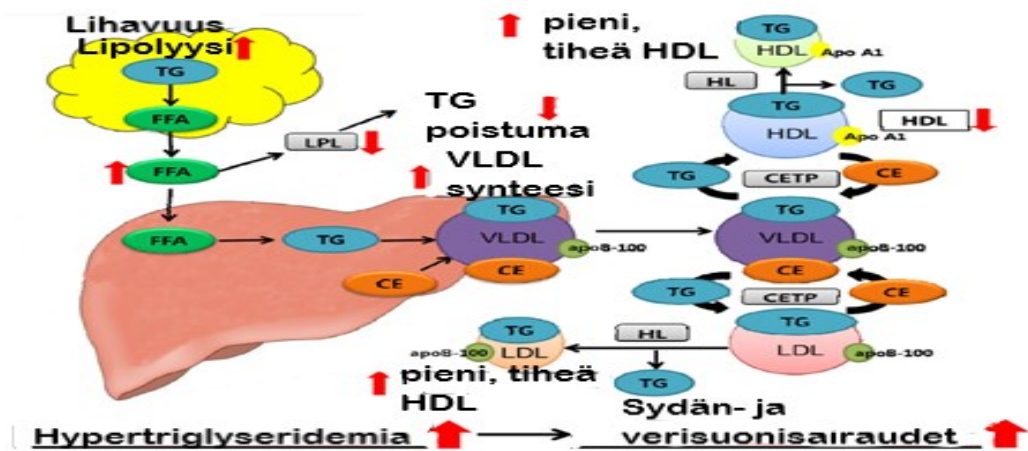
3.2 Seerumin lipidiprofiili ja dyslipidemia ylipainoisilla ja lihavilla

Lihavilla havaitaan usein dyslipidemiaa eli veren rasva-arvojen häiriöitä. Lihavuus on yhteydessä korkeampaan plasman triglyseridien, vapaiden rasvahappojen ja LDL-kolesterolin määrään sekä matalampaan HDL-kolesterolin määrään (Franssen ym. 2011; Wang ym. 2011). Lihavuus saattaa aiheuttaa myös HDL:n toiminnassa häiriöitä. Myös plasman apolipoproteiini B:n pitoisuus on usein lihavilla koholla apo-B:tä sisältävien lipoproteiinien LDL:n sekä VLDL:n ylituotannon vuoksi. (Franssen ym. 2011; Wang ym. 2011) Rasva-arvojen häiriöt lisäävät riskiä sairastua metaboliseen oireyhtymään sekä muihin kardiometabolisiin sairauksiin (Klop ym. 2013). Keskivartalolihavuus onkin yksi merkittävimmistä metabolisen oireyhtymän aiheuttajista (Boden 2011; Zalesin ym. 2011).

Merkittävin tekijä lihavien dyslipidemiassa on kontrolloimaton ja kohonnut rasvahappojen vapautuminen rasvakudoksesta, erityisesti viskeraalisesta rasvakudoksesta lipolyysin seurauksena. Tällöin rasvahappojen kuljetus maksaan ja VLDL:n synteesi maksassa lisääntyvät. Vapaiden rasvahappojen kohonnut määrä laskee LPL:n lähetti-RNA:n ilmentymistä sekä aktiivisuutta rasvakudoksessa ja luustolihasissa. (Clemente- Postigo ym. 2011; Klop ym. 2012) Rasvahappojen lisääntynyt kuljetus maksaan voi aiheuttaa rasvamaksaa, jolloin maksasolut rasvoittuvat. Lihavuus on merkittävä rasvamaksan riskitekijä ja rasvan kertyminen maksasoluihin kertoo usein aineenvaihdunnan häiriöstä, joka altistaa muille sairauksille, kuten diabetekselle ja sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksille. Rasvamaksa voi edetä myös maksasolujen tulehdukseksi, mikä saattaa kehittyä vakavaksi maksakirroosiksi. (Mustajoki 2021d) Viskeraalisen rasvakudoksen ja dyslipidemian välillä on havaittu yhteys potilailla, joilla on tyypin 2 diabetes. Viskeraalisen rasvakudoksen määrä korreloi positiivisesti myös VLDL- sekä LDL-kolesterolin määrän kanssa. (Haffner ym. 2008)

VLDL:n lisääntynyt synteesi maksassa voi myös inhiboida kylomikronien lipolyysiä, mikä edistää hypertriglyseridemiaa eli veren triglyseridien määrän nousua liialliseksi. Jos triglyseridiarvo veri-plasmassa ylittää 2,0 mmol/l, on kyseessä hypertriglyseridemia (Mustajoki 2021 c). Lihavilla havaitaan usein hypertriglyseridemiaa (Clemente-Postigo ym. 2011; Klop ym. 2012). Hypertriglyseridemia laukaisee triglyseridien

kolesteryyliesteritransferaasivälitteisen muutoksen kolesteroliestereiksi paljon triglyseridiä sisältävien lipoproteiinien (VLDL, IDL) ja paljon kolesteroliesteriä sisältävien lipoproteiinien (LDL, HDL) välillä. Tämä johtaa alhaisempaan HDL-pitoisuuteen sekä LDL:n triglyseridipitoisuuden laskuun. (Klop ym. 2013) Maksan lipaasi [*hepatic lipase, HL*] saa aikaan LDL:n korkean triglyseridipitoisuuden laskua hydrolyysin lisääntymisen kautta. Se taas johtaa pienten LDL-partikkelien muotoutumiseen, mikä taas on yhteydessä suurempaan sydän- ja verenkiertoelimistön sairauksien riskiin (Klop ym. 2013). Kuvassa 1 on kuvattu lihaviin dyslipidemian kehittymisen mekanismit (Kuva 1).



KUVA 1. Mekanismit dyslipidemiassa lihavilla. Kolesteroliesteri (*cholesteryl ester, CE*), kolesteroliesteritransferaasi (*cholesteryl ester transport protein, CETP*), maksan lipaasi (*hepatic lipase, HL*), triglyseridi (*triglyceride, TG*), korkean tiheyden lipoproteiini, (*high density lipoprotein, HDL*), matalan tiheyden lipoproteiini (*low density lipoprotein, LDL*), hyvin matalan tiheyden lipoproteiini (*very low density lipoprotein, VLDL*), vapaat rasvahapot (*free-fatty acids, FFA*), lipoproteiini lipaasi (*lipoprotein lipase, LPL*). Mukailtu (Jung & Choi 2014)

3.3 Insuliiniresistenssi ylipainoisilla ja lihavilla

Tiedetään, että rasvahapoilla on kriittinen rooli myös insuliiniresistenssin kehittymisessä (Klop ym. 2013). Insuliini on tärkeä haiman β -solujen tuottama hormoni, sillä se huolehtii glukoosi- ja rasva-aineenvaihdunnasta. Insuliini madaltaa verensokeria ja lisää glukoosin sisäänottoa

kudoksissa. Insuliini stimuloi glukoosin oksidaatiota eli hapettumista sekä glykogeneesiä eli glykogeenin muodostumista glukoosista. Insuliini ehkäisee myös glukoneogeneesiä eli glukoosin valmistusta jostain muusta kuin hiilihydraateista sekä glykogenolyysiä eli glykogeenin hajotusta glukoosiksi. Se stimuloi myös lipogeneesiä eli glukoosin muuttamista rasvahapoiksi ja vastaavasti inhiboi lipolyysiä eli rasvojen hajotusta, mikä johtaa rasvahappojen varastoitumiseen triglyserideinä rasvakudokseen. Insuliini lisää myös aminohappojen sisäänottoa lihaksiin ja siten edistää proteiinisynteesiä. (Yang ym. 2018)

Kansainvälinen diabetesliitto (*International Diabetes Federation, IDF*) on arvioinut, että vuonna 2040 jopa 642 miljoonaa ihmistä sairastaa diabetesta (Tang ym. 2015). Insuliiniresistenssi sekä tyypin 2 diabetes ovat vahvasti yhteydessä liiallisen keskivartalon rasvamassan kanssa ja usein keskivartalolihavilla havaitaan samaan aikaan myös korkeaa verenpainetta sekä dyslipidemiaa. Kyseiset tekijät ovat metabolisen oireyhtymän komponentteja. (Heymsfield & Wadden 2017) Insuliiniresistenssissä insuliinin vaikutus on heikentynyt eli kudosten kyky vastata insuliiniin on heikentynyt, jolloin verensokeri nousee (ADA 2009). Viskeraalisen rasvakudoksen on erityisesti todettu edistävän insuliiniresistenssin kehittymistä. McLaughlinin ym. (2011) mukaan sekä lihavilla naisilla että miehillä kohonnut viskeraalisen rasvamassan määrä oli yhteydessä korkeampaan insuliiniresistenssin kehittymisriskiin, kun taas ihonalainen rasvamassa oli yhteydessä alhaisempaan riskiin (McLaughlin ym. 2011).

Lihavilla lisääntynyt vapaiden rasvahappojen sisäänotto kudoksiin johtaa solujen kyvyttömyyteen hapettaa niitä mitokondrioissa, mikä taas johtaa lipidien kerääntymiseen solujen sisälle. Se saattaa aiheuttaa lipotoksisuutta, mikä edistää insuliiniherkkyyden laskua ja haiman β -solujen artrofiaa eli tuhoutumista. (Kojta ym. 2020) Insuliiniresistenssin syntymekanismeja lihavilla ei tunneta vielä täysin tarkkaan. Nykyään huomio on kiinnittynyt pääasiassa biologisesti aktiivisiin lipideihin, jotka kykenevät inhiboimaan tai aktivoimaan entsyymejä, jotka vaikuttavat suoraan insuliinin signalointireitteihin. Nämä kyseiset lipidit sisältävät tiettyjä metaboliitteja, kuten esimerkiksi: pitkäketjuista asyyli-koentsyymi A:ta [*LCACoA, Long-Chain Acyl-CoA*] sekä diasyyli- glyseroleja [*diacylglycerols*]. (Adams ym. 2004, Ellis ym. 2000; Hulver ym. 2003) LCACoA:n sekä diasyyli- glyserolien määrä luustolihasissa, rasvakudoksessa sekä maksassa saattaa olla koholla lihavilla yksilöillä

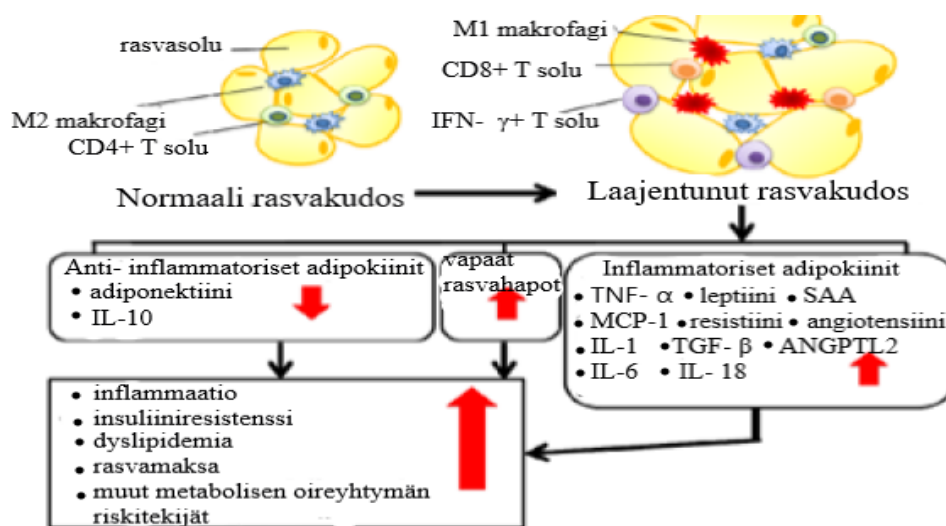
(Blachnio-Zabielska ym. 2012; Oakes ym. 1994). Arvellaan, että rasvahapot ja niiden metaboliitit voivat heikentää insuliinisolaintia esimerkiksi edistämällä proteiinkinasi C:n (*protein kinase C, PKC*) aktiivisuutta. PKC:n lisääntynyt aktiivisuus saattaa johtaa insuliinireseptorin toiminnan häiriöihin sekä GLUT-4:n [*Glucose transporter type 4*] translokaatioon solukalvolla, jolloin glukoosin sisäänotto heikkenee. (Itani ym. 2012; Tomas ym. 2022) GLUT-4 huolehtii glukoosin kuljetuksesta solujen sisään ja niitä sijaitsee pääasiassa rasvakudoksessa sekä lihasten solukalvoilla (Kojta ym. 2020; Schenk ym. 2008).

Insuliiniresistenssiä voidaan arvioida epäsuorasti insuliiniresistenssin homeostaasimallin (HOMA-IR) avulla verinäytteestä. Se kertoo glukoosin ja insuliinin suhteesta. HOMA-IR-mittaus onkin hyvin tärkeässä roolissa diabeteksen ehkäisyssä ja erityisesti sen varhaisen vaiheen tunnistamisessa. (Tang ym. 2015) HOMA-IR:n raja-arvojen määrittäminen ei ole ongelmattonta, sillä raja-arvot insuliiniresistenssille vaihtelevat eri ikäisillä, sukupuolilla ja eri sairaustiloissa sekä etnisten ryhmien välillä (Tang ym. 2015). Eri lähteissä ja tutkimuksissa raportoidut raja-arvot, jotka viittaavat insuliiniresistenssiin vaihtelevat melko paljon HOMA-IR:n raja-arvon ollessa aikuisilla 1,7–3,8 välillä (Tang ym. 2015). Leen ym. (2016) seuranta tutkimuksen mukaan kiinalaisilla aikuisilla 15 vuoden seuranta tutkimuksessa HOMA-IR:n arvot 1,4 ja 2,0 erottivat dysglykemiaa ja tyyppin 2 diabetesta sairastavat terveistä ei-diabeetikoista (Lee ym. 2016). Kun viitearvot ylittyvät, viittaa se insuliiniresistenssiin, jolloin riski sairastua diabetekseen tai metaboliseen oireyhtymään kasvaa. Vogeser ym. (2007) tutkimuksessa insuliiniresistenssin HOMA-IR-arvona pidettiin <1 arvoja ja varhaisen vaiheen insuliiniresistenssiin viittasivat HOMA-IR-arvot <1,9. Merkittävään insuliiniresistenssiin taas viittasivat HOMA-IR-arvot >2.9. Seuraavaksi käsitellään elimistön matala-asteista tulehdustilaa lihavilla yksilöillä.

3.4 Elimistön matala-asteinen tulehdustila ylipainoisilla ja lihavilla

Rasvakudos on rasvan varastoimisen lisäksi tärkeä endokriininen elin eli se erittää monia kemokiinejä, sytokiinejä ja hormoneja, kuten kuvassa 2 voidaan nähdä (Jung & Choi 2014). Monet adipokiinit ovat osallisena tulehdusreaktioissa. Lihavilla rasvasolut erittävät tulehdusta edistäviä kemokiinejä ja sytokiinejä, jolloin elimistöön voi kehittyä matala-asteinen

tulehdustila. (Jernas ym. 2006; Skurk ym. 2007) Lihavilla vapaat rasvahapot ja tulehdukselliset tekijät kulkevat rasvakudoksesta muihin aineenvaihdunnallisiin kudoksiin, kuten luustolihaan ja maksaan. Kudoksissa ne aiheuttavat tulehdusreaktioita ja vaikuttavat glukoosi- ja lipidimetaboliaan, aiheuttaen esimerkiksi dyslipidemiaa ja metabolista oireyhtymää. (Jung & Choi 2014)



KUVA 2. Rasvakudoksen erittämät anti-inflammatoriset sekä inflammatoriset adipokiinit lihavilla ja niiden vaikutukset elimistöön. Interleukiini-1 (*interleukin 1, IL-1*), interleukiini 6 (*interleukin 6, IL-6*), interleukiini 10 (*interleukin 10, IL-10*), intereleukiini 18 (*interleukin 18, IL-18*), tuumorinekroositekijä α (*tumornecrosis factor α , TNF- α*), transformoiva kasvutekijä beta (*transforming growth factor beta, TGF- β*), seerumin amyloid-A (*serum amyloid A, SAA*), monosyytti kemoattraktiivinen proteiini-1 (*monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1*), angiopoietiini proteiini 2 (*angiopietin-related protein 2, ANGPTL 2*). Mukailtu (Jung & Choi 2014)

3.4.1 Makrofagien ja tulehdistekijöiden rooli elimistön matala-asteisessa tulehduksessa

Tiedetään, että makrofagien määrä rasvakudoksessa lisääntyy lihavilla ja niiden määrä korreloi positiivisesti rasvasolujen koon ja kehon massan kanssa. Makrofagit itsessään tuottavat

tulehduksellisia sytokiinejä ja verenkierron vapaiden rasvahappojen on todettu stimuloivan niiden tuottoa. (Suganami ym. 2005; Weisberg ym. 2003). On havaittu, että makrofagien infiltraatio eli sisäänotto viskeraalisessa rasvakudoksessa on positiivisesti yhteydessä lihavien yksilöiden veren triglyseridipitoisuuden kanssa ja vastaavasti makrofagien infiltraation ja plasman HDL-kolesterolipitoisuuden välillä on havaittu negatiivinen yhteys (Canello ym. 2006). Tulehdustila voi muuttaa myös HDL:n kokoa ja rakennetta sekä heikentää HDL:n toimintaa (Esteve ym. 2005). Jotkin adipokiinit myös stimuloivat lipolyysiä rasvasoluissa (Hardardottir ym. 1992; Yang ym. 2008) ja vähentävät paljon triglyseridiä sisältävien partikkelien poistoa (Hardardottir ym. 1994, Yang ym. 2008). Myös tulehdustekijät, kuten IL-6 sekä TNF- α lisäävät lipolyysiä (Greenberg ym. 1992; Hardardottir ym. 1992; Tzanavari ym. 2010; Yang ym. 2008).

Lihavuuden on todettu saavan aikaan myös fenotyypistä muutosta rasvakudoksen makrofageissa, jolloin anti-inflammatoriset (M2) makrofagit muuttuvat pro-inflammatorisiksi (M1) makrofageiksi. Lihavilla tulehduksellisten makrofagien kertyminen rasvakudokseen lisää sytokiinien ja kemokiinien eritystä, mikä voi johtaa myös insuliiniresistenssin kehittymiseen. (Chylikova ym. 2018; Jiao ym. 2009; Lumeng ym. 2007) M1-tyypin makrofagien, monien tulehduksellisten immuunisolujen, kuten interferoni- γ :n (IFN- γ), tyypin 1 T-auttajasolujen sekä CD8+T-solujen määrä rasvakudoksessa nousee lihavilla (Schipper ym. 2012). Erityisesti viskeraalisen rasvakudoksen suuri määrä voi johtaa kroonisen tulehdustilan kehittymiseen, mikä voi aiheuttaa monia aineenvaihdunnan häiriöitä ja sairauksia lihavilla. Tiedetään kuitenkin, että painonpudotus lihavilla vähentää makrofagien infiltraatiota sekä tulehduksellisten tekijöiden geeniekspressiota rasvakudoksessa (Clement ym. 2004; Canello ym. 2005). Seuraavaksi esitellään tarkemmin muutamia tässä työssä käsiteltyjä tulehdustekijöitä lihavilla, jotka ovat yhteydessä elimistön matala-asteiseen tulehdustilaan.

3.4.2 Merkittäviä tulehdustekijöitä lihavilla

C-reaktiivinen proteiini (CRP). CRP on maksasolujen tuottama valkuaisaine ja sen määrä nousee monenlaisissa tulehdustiloissa, kuten esimerkiksi sydäninfarktissa, nivelreuman aktivoituessa tai keuhkokuumeessa (Tunturi 2021). Kohonnut CRP pitoisuus on yhteydessä

myös sydän- ja verisuonisairauksiin, lihavuuteen, tyypin 2 diabetekseen, elimistön matalasteiseen tulehdustilaan, tupakointiin sekä inaktiiviseen elämäntyyliin (Calle & Fernandez 2012). Maksa alkaa tuottamaan C-reaktiivista proteiinia, kun tulehdustekijät IL-6 ja TNF- α stimuloituvat, mutta myös rasvasolut voivat erittää C-reaktiivista proteiinia LPS:n eli lipopolysakkaridien sekä TNF- α :n aiheuttaman tulehduksen seurauksena (Alexandraki ym. 2006). CRP lisää esimerkiksi solun sisäisen adheesiomolekyyli-1:n [*intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1*] tuottoa endoteelisoluista ja sen arvellaan olevan yksi tärkeä molekyyli ateroskleroosin kehittymisessä (Pasceri ym. 2000; Pannacciulli ym. 2001). Keskivartalolihavuus on yhteydessä kohonneeseen CRP-arvoon, mikä viittaa elimistön matalasteiseen tulehdustilaan. Kuitenkin fyysisen aktiivisuuden, riippumatta painonpudotuksesta, on havaittu olevan yhteydessä CRP-arvon laskuun tyypin 2 diabeetikoilla (Calle & Fernandez 2012). Ouchin ym. (2003) mukaan lihavilla yksilöillä havaittiin painonpudotuksen jälkeen CRP-tason laskua, mikä oli yhteydessä myös korkeampiin adiponektiini arvoihin (Ouch ym. 2003). Lihavilla adiponektiini arvot ovat usein alhaisemmat kuin hoikilla (Berg ym. 2001; Kern ym. 2003).

Vascular adhesion protein 1 (VAP-1). VAP-1 on entsyymi sekä adheesiomolekyyli. VAP-1:llä on monia tehtäviä ja se toimii eräänä tulehdusta säätelevänä tekijänä. VAP-1 ilmenee pääasiassa endoteelisoluissa, sileissä lihaksissa sekä rasvakudoksessa. (Kuo ym. 2018) VAP-1 on tärkeässä roolissa leukosyyttien ekstravasaatiossa eli tunkeutumisessa rasvasoluihin sekä endoteelisoluihin. Se säätelee siis verisuonten endoteeleissä leukosyyttien tunkeutumista verestä kudoksiin fysiologisissa ja patologisissa tiloissa. (Salmi & Jalkanen 2017) VAP-1:n tiedetään olevan toiminnallinen proteiini, joka omaa myös amiinioksidaasi aktiivisuutta. Amiinioksidaasi aktiivisuuden avulla VAP-1 voi katalysoida oksidatiivisia amiinien hajotusreaktioita eli hajottaa primäärisiä amiineja sekä tuottaa myrkyllisiä aineita, kuten vetyperoksidia, ammoniumia ja aldehydejä. Ne taas voivat muuttaa elimistön mikroympäristöä tulehdukselliseen suuntaan ja siten aiheuttaa haitallisia vaikutuksia verisuonistolle. (Salmi & Jalkanen 2017) Semikarbatsidi (*semicarbazide*) voi inhiboida kuitenkin kyseisiä hajotusreaktioita ja VAP-1:sta käytetään myös nimeä semikarbatsidi-sensitiivinen amiinioksidaasi (*semicarbazide-sensitive amine oxidase, SSAO*) (Kuo ym. 2018).

Eläin- ja solututkimusten mukaan VAP-1 voi edistää kudosten glukoosin sisäänottoa sekä normalisoida hyperglykemiaa (Abella ym. 2003; Karim ym. 2014). Monissa ihmistutkimuksissa on havaittu, että kohonneet insuliinitasot ja diabetes ovat yhteydessä kohonneeseen VAP-1:in. VAP-1 adheesioproteiinin runsaan ilmentymisen on havaittu pahentavan oksidatiivista stressiä ja moduloivan monia tulehduksellisia toimintoja liittyen juuri esimerkiksi diabetekseen. (Pannecoeck ym. 2015; Singh & Kulkarni 2022) Kuo ym. (2018) testasivat seurantatutkimuksessaan heidän hypoteesiaan siitä, että seerumin VAP-1 pitoisuus kohoaa pre-diabeteksessa, mutta ehkäisee ja vastustaa hyperglykemiaa ja on siten yhteydessä diabetekseen negatiivisesti. Kuon ym. (2018) tutkimuksessa seerumin VAP-1 pitoisuus oli korkeampi tutkittavilla, joilla oli pre-diabetes kuin niillä, joilla diabetesta ei havaittu. Kuo ym. (2018) osoittivat myös, että tutkittavien VAP-1 pitoisuus kasvoi hyperglykemiassa, kun heille tehtiin sokerirasitustesti. Kyseiset tulokset puoltavat aiempia tutkimustuloksia (Pannecoeck ym. 2015).

Nyt myös Kuo ym. (2018) osoittivat tuloksiansa perusteella, että seerumin VAP-1 pitoisuus nousee pre-diabeetikoilla ja sen arvellaan vastustavan hyperglykemiaa. Sokerirasitustesti osoitti, että seerumin paasto VAP-1 pitoisuus oli yhteydessä sen hyperglykemiavasteeseen. Korkea seerumin VAP-1 pitoisuus lähtötilanteessa oli yhteydessä matalampaan diabeteksen esiintyvyyteen seurantatutkimuksen aikana, joten VAP-1:n arvellaan suojelevan hyperglykemialta. Kuo ym. (2018) osoittivat myös, että VAP-1 pitoisuus oli yhteydessä lihavuuteen ja seerumin CRP-pitoisuuteen negatiivisesti ja plasman adiponektiiniin positiivisesti. (Kuo ym. 2018) Seuraavaksi siirrytään käsittelemään tarkemmin suolistomikrobistoa ja sen koostumuksen yhteyttä eri kardiometabolisten sairauksien riskitekijöihin ylipainoisilla ja lihavilla yksilöillä.

4 SUOLISTOMIKROBISTO

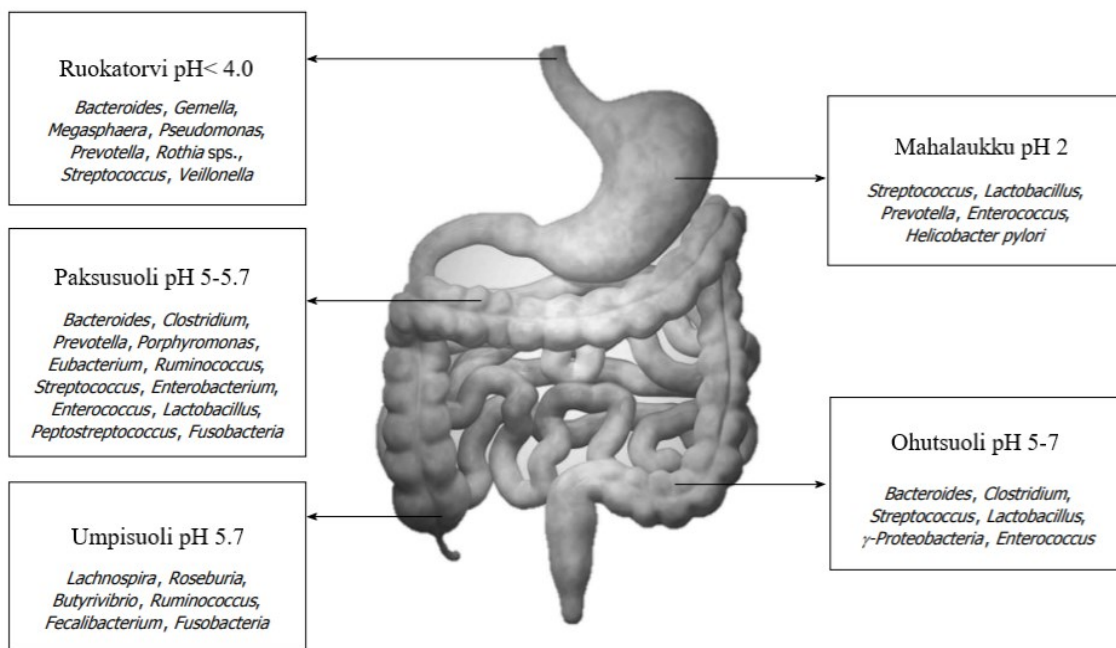
Suolistomikrobistoon liittyvä tutkimus on lisääntynyt viime vuosien aikana. On havaittu, että suolistomikrobistolla on merkittäviä yhteyksiä ihmisten terveyteen ja mikrobit toimivat interaktiivisesti koko elimistön kanssa. Suoliston pinta-ala on nykytiedon mukaan yksiön eli noin kolmenkymmenen neliömetrin laajuinen ja suoliston pinnan tiedetään olevan poimuttunut, jolloin kyseinen pinta-ala mahtuu hyvin ihmiselimistön sisään. Suoliston nukkalisäkkeet lisäävät pinta-alaa sekä siten myös ravintoaineiden imeytymisalaa. (Novakovic ym. 2020; Pekkala 2020) Tiedetään, että ihmisen elimistössä on biljoonia eri mikro-organismeja, kuten bakteereja, arkkeja, viruksia sekä eukaryootteja (Novakovic ym. 2020). Suoliston bakteereja on tutkittu huomattavasti enemmän kuin viruksia, vaikka viruksia on arveltu olevan suolistossa jopa kaksikymmentä kertaa enemmän kuin bakteerisoluja (Pekkala 2020). Seuraavaksi esitellään tarkemmin, mistä ihmisten suoliston mikrobiomi koostuu.

4.1 Suolistomikrobiston koostumus

Aiemmin arveltiin, että ihmisen suolisto on noin 1000–1150 bakteerilajin koti (Novakovic ym. 2020; Qin ym. 2010; Sekirov ym. 2010). Kuitenkin erään laajamittaisen tutkimuksen mukaan suolistosta on löydetty jopa yli 35000 erilaista bakteerilajia (Frank ym. 2007). Mikrobeja elää niin iholla kuin limakalvoilla ja suurin osa niistä (n.70 %) elää juuri ruoansulatuskanavan loppupäässä eli paksusuolella muodostaen noin 1,5 kg painoisen suoliston mikrobiomin. Bakteerien monimuotoisuuden on havaittu olevan suurempaa suolen limakalvon sisäpuolella luumenissa ja vastaavasti matalampaa ulkopuolella suolen limakalvolla. (Swidsinski ym. 2005)

Suolistomikrobiston koostumuksesta noin 90 % muodostuu kahdesta bakteeripääjaksosta: Bakterioideista ja Firmikuuteista. Gram-negatiiviseen Bakteroidien pääjaksioon kuuluvat esimerkiksi *Bacteroides*-, *Prevotella*-, *Parabacteroides*- ja *Alistipes*-suvut. Kun taas Gram-positiiviseen Firmikuuttien pääjaksioon sisältyvät esimerkiksi *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* sekä *Eubacterium hallii*. Loput 10 % koostuu monista muista pääjaksoista, kuten seuraavista: Aktinobakteerit, Syanobakteerit, Fusobakteerit, Proteobakteerit ja Verrukomikrobit. (Louis ym. 2010; Novakovic ym. 2020; Qin ym. 2010; Turnbaugh ym. 2007)

Kuvassa 3 nähdään normaalin ihmisen suolistomikrobiston koostumusta ruoansulatuskanavan loppupäässä. Suolistomikrobiston koostumus on kuitenkin hyvin yksilöllinen ja tiedetään, että monet tekijät vaikuttavat suoliston mikrobiomiin. Suolistomikrobistoon vaikuttavia tekijöitä käsitellään myöhemmin lisää.



KUVA 3. Terveen aikuisen ruoansulatuskanavan pH-arvot sekä mikrobiston koostumus. Mukailtu (Jandhyala ym. 2015)

4.2 Suolistomikrobiston kehitys

Ihmiselle alkaa kehittyä elimistöön normaalimikrobistoa jo heti syntymästä alkaen. Suolistomikrobiston kehittymiseen ja monimuotoisuuteen vaikuttavat monet, niin sisäiset kuin ulkoisetkin tekijät. Geneettiset tekijät sekä ympäristötekijät, kuten ravitsemus ja liikunta vaikuttavat suolistomikrobistoon. (Jandhyala ym. 2015; Novakovic ym. 2020) Vastasyntyneillä äidiltä saatu mikrobisto, syntymistapa sekä rintaruokinta vaikuttavat lapsen mikrobiomin kehitykseen (Nicholson ym. 2012). Alateitse syntyneillä lapsilla äidin synnytyskanavan mikrobit pääsevät heti kolonisoimaan lapsen ihoa sekä limakalvoja, mikä on lapselle hyödyksi

(Palva 2009). Keisarileikatuilla esikontakti mikrobistoon tulee pääasiassa ympäristöstä ja äidin iholta (Kelly ym. 2007). Keisarileikkauksella syntyneillä suoliston normaalifloora saattaa kehittyä hitaammin ja eroaa alateitse syntyneiden mikrobistosta. Alateitse syntyneillä suolistomikrobisto on monipuolisempi ja koostuu pääasiassa *Lactobacillus*-, *Prevotella*- sekä *Atopobium*-suvuista, kun taas keisarileikatuilla pääasiassa *Staphylococcus*-suvuista. (Ravel ym. 2011) Äidin maidon saannilla on myös havaittu olevan suotuisia vaikutuksia suolistomikrobiston kehitykseen, kun taas korvikkeilla ruokittujen lasten mikrobiston on havaittu olevan yksipuolisempi (Rautava 2015).

Kun vastasyntynyt kasvaa ja kehittyy, alkaa myös mikrobiomi iän myötä monipuolistua ja siinä ravitseminen on merkittävässä roolissa. Bakteereille muodostuu aikuisuudessa enemmän anaerobinen ympäristö ja aikuisilla ihmisillä bakteerit ovatkin pääasiassa anaerobisia. Suoliston metabolinen ympäristö muuttuu samalla, kun mikrobistokin kehittyy iän myötä. (Mariat ym. 2009) Suolistofloora alkaa muistuttaa aikuisen flooraa jo noin kolmen vuoden iässä, kun siirrytään kiinteään ruokaan. Ikääntyneillä suolistomikrobiston koostumuksessa tapahtuu selkeitä muutoksia, mitkä ovat yhteydessä fysiologisen toimintakyvyn heikentymisen kanssa. (Jandhyala ym. 2015) Suolistomikrobiston koostumuksen on todettu pysyvän melko stabiilina läpi aikuisuuden (Mariat ym. 2009). Muutoksia suolistomikrobistossa voi kuitenkin tapahtua elämän aikana melko helpostikin, sillä monet tekijät vaikuttavat suolistomikrobiston koostumukseen ja toimintaan (Jandhyala ym. 2015).

4.3 Suolistomikrobistoon vaikuttavat tekijät

Ravitseminen on yksi tärkeimmistä suolistomikrobiston koostumukseen, monimuotoisuuteen sekä runsauteen vaikuttavista tekijöistä. Ruokavalio, joka sisältää runsaasti hedelmiä, vihanneksia ja kuituja, on yhteydessä monimuotoisempaan sekä runsaampaan suolistomikrobistoon ja terveempään suolistoon. (Jandhyala ym. 2015) Edellä mainittua ruokavaliota noudattavilla suolistomikrobistossa on havaittu olevan enemmän liukenemattomia hiilihydraatteja metaboloivia organismeja Firmikuutti-pääjaksosta, kuten *Ruminococcus bromii*:ta, *Roseburiaa* sekä *Eubacterium rectalea* (Walker ym. 2011). Wu ym. (2011) mukaan Bakteroidi-pääjakssoon kuuluva *Bacteroides*-suku on merkittävästi yhteydessä eläinperäisiin

proteiineihin sekä tyydyttyneisiin rasvoihin, joita erityisesti länsimaisessa ruokavaliossa esiintyy. Bakteroidi-pääjaksoon kuuluvan *Prevotella*-suvun taas on havaittu olevan yhteydessä ruokavalioon, jossa on enemmän hiilihydraatteja, yksinkertaisia sokereita sekä kasviproteiinia. (Wu ym. 2011)

Hiirillä tehdyssä tutkimuksessa korkearasvainen ruokavalio johti insuliiniresistenssiin sekä metaboliseen oireyhtymään ja suolistomikrobiston haitallisiin muutoksiin. Korkearasvainen ruokavalio johti suolistomikrobiston monimuotoisuuden laskuun sekä tiettyjen hyödyllisten bakteerien, kuten *Bacteroides*-kantojen sekä terveydelle hyödyllistä butyraattia tuottavien bakteerien laskuun. (Alvarez-Mercado ym. 2019) On havaittu myös, että ihmisten suolistomikrobiston koostumuksissa on eroja maantieteellisesti. Esimerkiksi eurooppalaisilla on havaittu enemmän *Bacteroides*-suvun mikrobeja ja afrikkalaisilla *Prevotella*-suvun mikrobeja. Ilmiön uskotaan olevan vahvasti yhteydessä ruokavalioeroihin. (De Filippo ym. 2010) Länsimainen ruokavalio sisältää runsaasti eläinperäisiä proteiineja, sokeria ja tärkkelystä ja vain vähän kuituja (De Filippo ym. 2010; Jandhyala ym. 2015). Myös Davidin ym. (2014) mukaan eläinperäinen ruokavalio laski tutkittavien suolistomikrobiston Firmikuutti-pääjakson mikrobien määrää ja vastaavasti lisäsi Bakteroidi-pääjakson organismien, kuten *Alistipes*-suvun sekä *Bacteroides*-suvun organismien määrää. Pitkäaikaisella ruokavaliolla on merkittävä vaikutus suolistomikrobiston koostumukseen (Wu ym. 2011), mutta jo hyvin lyhytaikaisellakin ruokavalion muutoksella voidaan saada aikaan muutoksia suolistomikrobiston koostumukseen. (David ym. 2014)

Myös antibioottihoidoilla on havaittu olevan sekä lyhyt- että pitkäaikaisia vaikutuksia suolistomikrobiston normaaliin koostumukseen ja toimintaan (Jandhyala ym. 2015). Terveen suolistomikrobiston yksi tärkeimmistä ominaisuuksista taistelussa patogeenejä vastaan on kyky aiheuttaa patogeenin syrjäyttävä kilpailutilanne. Antibioottihoidot voivat häiritä suolistomikrobiston puolustustoimintaa sekä muuttaa suolistomikrobiston koostumusta. On havaittu, että suolistomikrobiston monimuotoisuus ja bakteerien määrät vähenevät antibioottien käytön jälkeen. (Jandhyala 2015; Jernberg ym. 2007) Jernbergin ym. (2007) mukaan vain viikon antibioottihoito sai aikaan sen, että *Bacteroides*-suvun mikrobit eivät olleet palautuneet normaalille tasolle vielä kahden vuoden jälkeenkään antibiootin käytöstä (Jernberg ym. 2007). Myös Pandan ym. (2014) tutkimuksessa havaittiin, kuinka viikon antibioottihoito laski

mikrobien monimuotoisuutta 25 % alkuperäisestä tasosta ja Bakteroidi:Firmikuutti -suhteessa havaittiin kasvua käytön jälkeen (Panda ym. 2014). Näin ollen jo hyvin lyhytaikaisella antibiootihoidolla on havaittu olevan negatiivisia vaikutuksia suolistomikrobistoon.

Suolistomikrobiston toimintaan voidaan vaikuttaa myös probiooteilla. WHO:n määritelmän mukaan probiootit ovat eläviä mikro-organismeja, jotka voivat saada aikaan terveyshyötyjä ihmisille, kun annos on sopiva (Jandhyala ym. 2015). Tiedetään, että esimerkiksi jotkin lajit, kuten *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis* sekä *Streptococcus thermophilus* vaikuttavat suoliston immunomodulatorisiin toimintoihin sekä epiteelien toimintaan myönteisesti (Jandhyala ym. 2015). Probiootteja voidaan käyttää esimerkiksi suolistomikrobiston koostumuksen tasapainottamiseen, tulehduksellisten suolistosairauksien hoitoon sekä antibiootihoidon aiheuttamien oireiden, kuten ripulin hoitoon (Jandhyala ym. 2015; Salminen & Rautava 2021). Salmisen & Rautavan (2021) mukaan kaikilla probioottikannoilla ei ole kuitenkaan terveydelle edullisia ominaisuuksia, sillä probiootit ovat erilaisia ja niiden vaikutukset ovat yksilöllisiä (Salminen & Rautava 2021).

Tiedetään myös, että krooninen stressi ja alkoholin käyttö voivat vaikuttaa negatiivisesti suolistomikrobistoon esimerkiksi lisäämällä suoliston läpäisevyyttä. Alkoholin tiedetään edistävän suoliston epiteelin vaurioita ja lisäävän gram-negatiivisten bakteerien osuutta suolistossa. (Leclercg ym. 2014; Novakovic ym. 2020) Myös liikunnalla ja fyysisellä aktiivisuudella on havaittu suotuisia vaikutuksia suolistomikrobistoon ja siihen palataan myöhemmin tarkemmin.

4.4 Suolistomikrobiston toiminta terveillä ihmisillä

Suolistomikrobiston ja elimistön välinen vuorovaikutus on äärimmäisen tärkeää elimistön toiminnan kannalta. Terveillä ihmisillä suolistomikrobisto ylläpitää symbioottista vuorovaikutusta suoliston limakalvojen kanssa ja on osallisena monissa elimistön aineenvaihdunnallisissa, immunologisissa sekä suolistoa suojaavissa toiminnoissa. Suolistomikrobisto osallistuu ravintoaineiden hajotukseen, ksenobioottien eli elimistölle

vieraiden aineiden sekä lääkeaineiden aineenvaihduntaan, immuunipuolustukseen, ylläpitää suolen limakalvojen rakenteita sekä suojaa elimistöä patogeneeilta. (Jandhyala ym. 2015)

Suolistomikrobisto auttaa ruoan ravintoaineiden pilkkomisessa ja imeytymisessä ja sillä onkin tärkeä rooli pilkkoutumattomien hiilihydraattien fermentoinnissa (Al-Lahham ym. 2010; Jandhyala ym. 2015). *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium* sekä *Faecalibacterium* ovat esimerkiksi suoliston bakteerisukuja, jotka osallistuvat fermentoimisreaktioon eli auttavat hiilihydraattien pilkkomisessa paksusuolella. Kyseiset bakteerit tuottavat samalla hyödyllisiä lyhytketjuisia rasvahappoja [*short chain fatty acids*, *SCFA*], kuten asetaattia, butyraattia eli voihappoa sekä propionaattia. (Al-Lahham ym. 2010, Macfarlane ym. 2003) SCFA:t kulkeutuvat suolistosta verenkiertoon ja sieltä kudoksiin, joissa niitä käytetään energianlähteenä. Asetaattia kulkeutuu verenkierrosta moniin perifeerisiin kudoksiin, kun taas propionaattia käytetään maksassa energianlähteenä ja butyraattia suolen epiteeleissä. Butyraattia pidetään terveydelle hyödyllisenä ja sen tiedetään esimerkiksi estävän tiettyjen myrkyllisten aineenvaihdunnan sivutuotteiden kerääntymistä elimistöön. Suolistomikrobien lyhytketjuisten rasvahappojen tuoton määrä riippuu fermentaatiosta, hiilihydraattien nautitusta määrästä sekä suolistomikrobiston koostumuksesta. (Hamer ym. 2008; Lin ym. 2012)

On havaittu, että suolistomikrobistolla on positiivinen vaikutus myös rasva- aineenvaihduntaan, sillä mikrobit vaimentavat esimerkiksi lipoproteiini lipaasin aktiivisuuden inhibitiota rasvasoluissa (Hooper ym. 2001). Suolistomikrobiston yksi tärkeimmistä tehtävistä on K-vitamiinin sekä B-vitamiinin ainesosien syntetisointi (Jandhyala ym. 2015). Tiedetään myös, että suolistomikrobiston *Bacteroides*-suvun bakteerit syntetisoivat konjugoitunutta linolihappoa. Linolihapolla on positiivisia vaikutuksia, sillä sen on todettu olevan antidiabeettinen, antiaterogeeninen ja omaavan tulehdusta sääteleviä ominaisuuksia. (Feitoza ym. 2009) Linolihapolla on osoitettu olevan myös lihavuutta ehkäiseviä ominaisuuksia, sillä se lisää energia-aineenvaihduntaa ja energiankulutusta, vähentää rasvasolujen erilaistumista ja lipogeneesiä eli hiilihydraattien muuttamista triglyserideiksi ja kasvattaa lipolyysiä eli rasvojen hajotusta sekä rasvasolujen solukuolemaa (Kennedy ym. 2009). Näiden lisäksi suolistomikrobisto on osallisena imukudosten kehityksessä ja muodostumisessa sekä ruoansulatuskanavan rakenteen ja toiminnan ylläpitämisessä (Jandhyala ym. 2015).

Seuraavaksi käsitellään tarkemmin, miten suolistomikrobisto on yhteydessä lihavuuteen ja kardiometabolisiin sairauksiin.

5 SUOLISTOMIKROBISTON ROOLI KARDIOMETABOLISISSA SAIRAUKSISSA

Suolistomikrobistolla on yhteys tiettyihin sairauksiin, kuten tulehduksellisiin suolistosairauksiin (Crohnin tauti ja haavainen paksusuolen tulehdus) ja ärtyvään paksusuolen oireyhtymään. Suolistomikrobiston koostumuksen ja aineenvaihdunnan on todettu olevan erilainen kyseisissä sairauksissa, kun verrataan terveisiin. (Kassinen ym. 2007; Sartor ym. 2008) On kuitenkin huomioitava, että suolistomikrobiston muutosten ja sairauden kehittymisen syy-seuraussuhteista ei voida tehdä yksiselitteisiä päätelmiä (Palva ym. 2009). Tutkimusten mukaan suoliston dysbioosin eli epätasapainon on havaittu olevan yhteydessä myös systeemisiin sairaustiloihin, kuten lihavuuteen, metaboliseen oireyhtymään, tyypin 2 diabetekseen sekä sydän- ja verisuonisairauksiin (Clarke ym. 2014a; Gomes ym. 2018; Novakovic ym. 2020). Suolistomikrobiston koostumuksen haitallisia muutoksia ja sen toiminnan heikentymistä kutsutaan suoliston dysbioosiksi. Kuvassa 4 nähdään terveen ja dysbioottisen suolistomikrobiston vaikutuksia elimistön toimintaan.



KUVA 4. Terveen ja dysbioottisen suolistomikrobiston vaikutukset elimistön toimintaan. Mukailtu (Boulangue ym. 2016)

5.1 Suolistomikrobiston yhteys kehonkoostumukseen ja rasva-aineenvaihduntaan

Tutkimusten mukaan suoliston mikrobiomi auttaa energian varastoimisessa elimistöön, jolloin elimistön rasvavarastot kasvavat (Samuel ym. 2008; Turnbaugh ym. 2006). Mikrobivapailla hiirillä havaittiin olevan 40 % vähemmän rasvaa elimistössä kuin tavallisilla hiirillä, vaikka mikrobivapaat hiiret saivat 29 % enemmän energiaa ravinnostaan kuin normaalit hiiret (Turnbaugh ym. 2006). Bäckhedin ym. (2004) tutkimuksessa mikrobivapaille hiirille tehtiin ulosteensiirto tavallisilta hiiriltä, mikä sai aikaan 57 %:n nousun kehon rasvamassassa sekä merkittävän nousun myös maksan triglyseridipitoisuudessa ilman, että ruoan saantia muutettiin (Bäckhed ym. 2004). Myös Ridaura ym. (2013) havaitsivat hiirillä tehdyssä tutkimuksessa suolistomikrobiston ja lihavuuden välillä yhteyden. Tutkimuksessa tehtiin ulosteensiirtoja sekä lihavilta että laihoilta hiiriltä mikrobivapaille hiirille. Ridaura ym. (2013) havaitsivat, että hiirillä, jotka saivat ulosteensiirron lihavilta hiiriltä, rasvakudoksen määrä ja kehonpaino kasvoivat merkitsevästi enemmän kuin ulosteensiirron laihoilta saaneilla hiirillä. (Ridaura ym. 2013) Hiirillä tehdyillä tutkimuksilla on saatu selville joitain mekanismeja suolistomikrobiston ja energia-aineenvaihdunnan vuorovaikutuksesta.

5.1.1 Suolistomikrobiston ja energia-aineenvaihdunnan välinen vuorovaikutus

Suolistomikrobisto vaikuttaa mahdollisesti suoliston epiteelin kehitykseen lisäämällä suolen nukklisäkkeiden kapillaarien tiheyttä ja vaikuttamalla suolen fysiologiaan sekä sen liikkuvuuteen ja venyvyyteen. Siten suolistomikrobisto edistää myös energian sitomista ravinnosta, mikä voi lisätä lihavuutta. (Abrams & Bishop 1967; Musso ym. 2011) Ihmisillä polysakkaridit eivät imeydy ruoansulatuksen proksimaalisessa osassa, vaan ne muuttuvat suolistomikrobiston toiminnan avulla ruoansulatuskanavan distaaliosassa esimerkiksi sokereiksi tai lyhytketjuisiksi rasvahapoiksi, joita käytetään elimistössä energianlähteenä (Gibson ym. 2004). Suolistomikrobiston tiedetään vähentävän suoliston paastoon liittyvän rasvakudostekijän [*fasting-induced adipose factor, FIAF*] ilmentymistä, mikä inhiboi lipoproteiini lipaasia rasvakudoksessa. FIAF aktivoi lipoproteiinipitoisen triasyyliglyserolin hajoamista vapaiksi rasvahapoiksi, joita käytetään lihaksissa ja rasvakudoksessa energianlähteenä. Sen vuoksi FIAF:n inhibitio edistää triglyseridien kertymistä adiposyytteihin.

(Bäckhed ym. 2004) Tiedetään myös, että suolistomikrobisto vaimentaa adenosini monofosfaatti-aktivoituneen proteiinkinaasin [*adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK*] vapautumista. AMPK ilmentyy usein luurankolihasissa, aivoissa ja maksassa vasteena metaboliselle stressille, kuten liikunnan aiheuttamalle hypoksialle. Suolistomikrobien edistämä AMPK:n inhibiatio johtaa mitokondrioiden rasvahappojen oksidaation, ketogeneesin, glukoosin sisäänoton ja insuliinin erityksen vähenemiseen sekä lipogeneesin lisääntymiseen ja kolesterolin sekä triglyseridin synteesin lisääntymiseen. (Winder & Hardie 1999) AMPK:n sekä FIAF:n inhibiatio voi johtaa siis rasvan kertymiseen elimistössä. Tiedetään myös, että suolistomikrobien muodostamat lyhytketjuiset rasvahapot ovat vuorovaikutuksissa erilaisten G-proteiinikytkentäisten reseptorien kanssa, jotka stimuloivat suolen liikkuvuutta ja edistävät ravintoaineiden imeytymistä sekä stimuloivat elimistön immunitettä (Samuel ym. 2008). Suolistomikrobiston on havaittu edistävän myös rasvan kertymistä säätelemällä farnesoidi-X-reseptorin [*farnesoid X receptor, FXR*] toimintaa. FXR on sappihapporeseptori ja se on vastuussa sappihapon synteesin säätelystä sekä triglyseridin kertymisestä maksaan. (Parseus ym. 2017)

5.1.2 Suolistomikrobiston koostumus ja toiminta ylipainoisilla ja lihavilla yksilöillä

Eläin- sekä ihmistutkimusten mukaan suolistomikrobiston koostumus ja toiminta ovat muuttuneet lihavilla yksilöillä verrattuna normaalipainoisiin. Lihavuus on yhteydessä alhaisempaan suolistomikrobiston diversiteettiin eli monimuotoisuuteen (Turnbaugh ym. 2009; Verdum ym. 2013). Liu ym. (2017) raportoivat, että korkea painoindeksi ja rasvamassa, dyslipidemia, insuliiniresistenssi sekä korkeampi elimistön tulehdusstatus olivat yhteydessä merkitsevästi alhaisempaan suolistomikrobiston diversiteettiin (Liu ym. 2017). Osborne ym. (2020) havaitsivat myös, että korkeammat arvot painoindexissä, käsivarren ympärysmittassa, vyötärönympäryksessä sekä vyötärö-lantiosuhteessa olivat yhteydessä alhaisempaan suolistomikrobiston alfadiversiteettiin. Alfadiversiteetillä tarkoitetaan suolistomikrobien runsautta eli sitä, miten runsaasti tutkittavilla on eri suolistomikrobeja suolistossaan. (Osborne ym. 2020) On havaittu myös, että lihaviin ja hoikkien suolistomikrobiston aineenvaihdunnallinen toiminta on erilaista (Lozupone ym. 2012). Turnbaughin ym. (2006) tutkimuksessa vertailtiin laihojen ja rasvaisella ruoalla lihotettujen hiirien suolistomikrobiomeja toisiinsa ja havaittiin, että Firmikuutti-pääjakson bakteerien nousu oli

yhteydessä lihavuuteen. Kuitenkin palattuaan normaaliin ruokavalioon lihavien hiiren suolistomikrobiston koostumuksen muutokset olivat päinvastaisia, minkä vuoksi arvellaan, että ruokavalio on yksi päätekijöistä lihavuuden aiheuttamiin suolistomikrobiston muutoksiin. (Turnbaugh ym. 2006) Ley ym. (2005) havaitsivat eroja Firmikuutti- ja Bakteroidi-pääjaksojen määrissä laihojen villin tyyppin sekä lihavien leptiiniresistenttien hiiren välillä. Tutkimuksessa Firmikuutti:Bakteroidi -suhde oli positiivisesti yhteydessä lihavien fenotyypin kanssa riippumatta ruokavaliosta (Ley ym. 2005).

Myös monissa ihmisillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lihavilla korkeampaa Firmikuutti:Bakteroidi -suhdetta verrattuna normaalipainoisiin niin lapsilla ja nuorilla kuin aikuisillakin (Bervoets ym. 2013; Kasai ym. 2015; Riva ym. 2017; Verdam ym. 2013). Turnbaughin ym. (2009) tutkimuksessa lihavilla Bakteroidi-pääjakson bakteeriosuus oli alhaisempi ja Aktinobakteeri-pääjakson mikrobien osuus korkeampi normaalipainoisiin verrattuna, mutta Firmikuuttien osalta merkitsevää eroa ei havaittu lihavien ja normaalipainoisten välillä (Turnbaugh ym. 2009). On siis myös tutkimuksia, joissa lihavilla ihmisillä ei ole havaittu alhaisempaa Bakteroidi:Firmikuutti -suhdetta, vaikka moni tutkimus puoltaakin lihavien alhaisempaa Bakteroidi:Firmikuutti -suhdetta (Duncan ym. 2008; Shi ym. 2006). Lihavuuden on havaittu joissain tutkimuksissa olevan yhteydessä myös korkeampaan *Prevotella*-suvun suolistomikrobien määrään (Aragon-Vela ym. 2021).

Uskotaan, että lihavilla matalampi Bakteroidi:Firmikuutti -suhde ja Firmikuuttien suurempi määrä johtaa tehokkaampaan ei-sulavien polysakkaridien hydrolyysiin suolen luumenissa, mikä saattaa johtaa suurempaan energian ja rasvan varastoitumiseen ruoasta kuin laihoilla yksilöillä (Kasai ym. 2015). Suoliston mikrobiomin koostumuserot saattavat selittää, miksi jotkut ovat alttiimpia lihomiselle kuin toiset, vaikka ruokavalio olisikin yksilöiden välillä samanlainen. Metabolisesti epäedullisen mikrobiomin koostumus saattaa lisätä taipumusta lihavuuteen liittyvään metaboliseen oireyhtymään (Munukka ym. 2012). On huomioitava, että noin 25 % lihavista ihmisistä on metabolisesti niin sanotusti terveitä, jolloin esimerkiksi heidän lipidi- ja glukoosiaineenvaihduntansa ovat normaaleja (Blüher 2010).

Munukka ym. (2012) tutkivat lihavien metabolisen oireyhtymän omaavien sekä lihavien metabolisesti terveiden suolistomikrobiston koostumuksen eroavaisuuksia. Munukan ym. (2012) mukaan lihavilla metabolisen oireyhtymän omaavilla naisilla oli merkitsevästi enemmän Firmikuutteihin kuuluvaa *Eubacterium rectale-clostridium coccoides*-ryhmän bakteereja suolistomikrobistossaan verrattuna lihaviin terveisiin naisiin. Munukka ym. (2012) uskovat, että lihavien metabolisen oireyhtymän omaavilla energian talteenotto ravintoaineista suolistossa on tehokkaampaa kuin metabolisesti terveillä lihavilla. *Eubacterium rectale-clostridium coccoides*-ryhmän bakteerien havaittiin olevan positiivisessa yhteydessä painon, painoindeksin, rasvamassan ja rasvaprosentin, viskeraalisen rasvan määrän sekä seerumin triglyseridipitoisuuden kanssa ja negatiivisesti HDL-kolesterolin kanssa (Munukka ym. 2012).

Munukan ym. (2012) tutkimuksen perusteella voidaan todeta, että tietyt *Eubacterium rectale-clostridium coccoides*-ryhmän bakteerit ovat yhteydessä lihavuuteen liittyvään metaboliseen oireyhtymään. Myös Gomesin ym. (2018) mukaan suolistomikrobiston dysbioosi lihavilla yksilöillä oli yhteydessä Firmikuutti-pääjakson, *Clostridium*-suvun sekä seuraavien lajien: *Eubacterium rectale-clostridium-coccoides*, *Lactobacillus reuteri*, *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium histolyticum* sekä *Stafylococcus aureus* suurempaan määrään (Gomes ym. 2018). Seuraavaksi käsitellään tarkemmin suolistomikrobiston koostumuksen yhteyttä matala-asteiseen tulehdustilaan ylipainoisilla ja lihavilla yksilöillä.

5.2 Suolistomikrobiston yhteys elimistön matala-asteiseen tulehdustilaan

Suolistomikrobisto on yksi tärkeä tekijä metabolisten sairauksien synnyssä. Suolistomikrobiston koostumuksen muutokset saattavat aiheuttaa merkittäviä muutoksia suoliston bakteerien ja elimistön symbioottiseen vuorovaikutukseen, mikä edistää metabolisten sairauksien kehittymistä. Uskotaan, että suolistomikrobisto voi edistää aineenvaihdunnallisia sairauksia stimuloimalla matala-asteista tulehdusta elimistössä. (Boulangue ym. 2016; Marchesi ym. 2016) Matala-asteisella tulehdustilalla tarkoitetaan sitä, kun elimistö alkaa tuottaa verenkiertoon tulehdustekijöitä. Kyseessä on siis rasvakudoksen toimintahäiriö, sillä suureksi kasvaneet rasvasolut alkavat tuottaa tulehduksellisia sytokiineja. Lihavilla elimistössä vallitsee usein krooninen matala-asteinen tulehdustila. (Gregor & Hotamisligil 2011) On havaittu, että

lipopolysakkaridit (LPS) edistävät lihavuuteen ja insuliiniresistenssiin yhteydessä olevaa elimistön tulehdustilaa ja tulehdusprosesseja. Lipopolysakkaridit ovat endotoksiineja eli myrkkyaaineita, joita on gram-negatiivisten bakteerien ulkokalvolla ja ne saavat aikaan tulehduksellisia vasteita. (Cani ym. 2007) Seuraavaksi esitellään tarkemmin vuotavan suolen oireyhtymää sekä lipopolysakkaridien vaikutuksia.

5.2.1 Vuotavan suolen oireyhtymä ja LPS:n toiminta ylipainoisilla ja lihavilla

Suolen limakalvolla epiteeli ja epiteelin liitokset suojaavat suolen ympäristöä erilaisilta ulkoisilta tekijöiltä ja ne muodostavat yhdessä tiiviitä liitoksia epiteelisoluissa muodostaen puoliläpäisevän pinnan (Turner 2009). Lipopolysakkaridit sisältävät kuitenkin lipidi A:ta rakenteessaan ja pystyvät läpäisemään suolen limakalvon tiiviit liitokset, kun liitokset vuotavat. Ilmiöstä käytetään nimitystä *leaky gut syndrome* eli vuotavan suolen oireyhtymä. LPS kulkeutuu verenkierron mukana kudoksiin, kuten maksaan ja rasvakudokseen. (Cani ym. 2007) Kudoksissa lipopolysakkaridit stimuloivat synnynnäistä immuunivastetta Tollin kaltaisten reseptorien [*Toll-like receptor, TLR*] ja NF- κ B-reitin [nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells] aktivoitumisen kautta (Cani ym. 2007; Muzio ym. 2000). Suolistomikrobisto on suuri lipopolysakkaridien lähde, mutta normaaleissa olosuhteissa, kun suoliston epiteelin liitokset toimivat, eivät lipopolysakkaridit aiheuta harmia. Terveillä on havaittu alhaisemmat LPS-tasot verenkierrossa kuin lihavilla, joilla on usein metabolista endotoksemiaa. Lihavilla suolisto voi olla siis läpäisevämpi, eivätkä limakalvon liitokset välttämättä toimi normaalisti. (Cani ym. 2007)

Uskotaan, että lihavilla hyvin rasvainen ruokavalio aiheuttaa muutoksia suolistomikrobistossa, mikä johtaa suolen läpäisevyyden lisääntymiseen ja siten verenkierron LPS-pitoisuuden nousuun ja erilaisten tulehdusvasteiden lisääntymiseen (Cani ym. 2007). Suuri rasvan saanti lisää kylomikronien määrää suolistossa rasvaisen aterian jälkeen, mikä taas lisää lipopolysakkaridien infiltraatiota eli sisäänottoa verenkiertoon (Ghosal ym. 2009). Tyypin 2 diabeetikoilla heikentyneen lipoproteiinien aineenvaihdunnan on havaittu heikentävän lipopolysakkaridien hajotusta ja siten myös se saattaa lisätä endotoksemian aiheuttamaa inflammaatiota (Verges ym. 2009). Ihmisillä tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että

verenkierron endotoksiinitasot olivat 20 % korkeammalla lihavilla ja 125 % korkeammalla tyyppin 2 diabeetikoilla verrattuna normaalipainoisiin yksilöihin (Harte ym. 2012). On havaittu myös, että verenkierron endotoksiinitasot ovat yhteydessä kohonneeseen TNF-alfa ja IL-6-pitoisuuteen rasvasoluissa (Ghanim ym. 2009). Lipopolysakkarideilla on merkittävä rooli tulehdustilojen kehittymiseen lihavilla ja endotoksemian tiedetään olevan yhteydessä metabolisiin sairauksiin sekä sydän- ja verisuonisairauksiin (Novakovic ym. 2020).

Ghanimin ym. (2009) tutkimuksessa todettiin, että hyvin rasvainen tai korkea hiilihydraattipitoinen ruokavalio aktivoi LPS:n erityksen suolistosta verenkiertoon ja TLR4:n sekä NF-kB-reitin ilmenemisen lisääntymisen suolen soluissa. Edellä mainitut tekijät ovat tärkeitä insuliinisignaloinnin ja tulehduksen säätelijöitä (Ghanim ym. 2009). TLR4:n on havaittu olevan yhteydessä lihavuuteen ja insuliiniresistenssiin ja sen tiedetään aktivoituvan lipopolysakkaridien erityksen myötä (Konner & Bruning 2013). Ghanimin ym. (2009) tutkimuksessa terveellinen kuitupitoinen sekä paljon vihanneksia ja hedelmiä sisältävä ruokavalio taas vähensi LPS:n eritystä verenkiertoon ja TLR4:n sekä NF-kB:n signalointireittien ilmentymistä suolen soluissa (Ghanim ym. 2009). Voidaan sanoa, että ruokavaliolla on merkittävä rooli endotoksemian ja tulehdusreaktioiden kehittymisessä ja terveellisellä ruokavaliolla voidaankin ehkäistä tulehdustilojen syntymistä elimistöön. Ruokavalion lisäksi myös esimerkiksi infektiot, antibiootit sekä elintapoihin liittyvät tekijät, kuten krooninen stressi ja alkoholi voivat lisätä suoliston läpäisevyyttä (Novakovic ym. 2020). Aiemmin arveltiin, että suolen lisääntynyt läpäisevyys johtuisi tietyistä patologisista tiloista ja sairauksista, mutta uudempien tutkimusten mukaan suolen lisääntynyt läpäisevyys on saanut kausaalisen roolin eli sen arvellaan olevan enemmän syy sairauksille kuin seuraus patologisista tiloista (Alhasson ym. 2017; Camilleri 2019; Köhler ym. 2016).

5.2.2 Suolistomikrobiston yhteys tulehdustekijöihin ja insuliiniresistenssiin lihavilla

Pekkala ym. (2015) tutkivat TLR5 signalointireitin roolia lihavuuden kehittymisessä ja aineenvaihdunnassa. Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää ja tunnistaa mahdollisia TLR5 signalointireitin aktivaattoreita, kuten suolistomikrobiston flagelliineja, joilla olisi mahdollisesti yhteys lihavuuteen ja elimistön tulehdustilaan. Flagelliinit ovat mikrobien

liikkumaelimien (flagellojen) proteiineja, jotka voivat aiheuttaa elimistössä tulehdusta. Pekkalan ym. (2015) mukaan tutkittavilla, joilla oli korkeampi TLR5 signalointireitin geenien ilmentymistaso, oli merkitsevästi enemmän suolistossa liikkumaelimen omaavia Klostridi klusterin XIV mikrobeja sekä korkeampi Firmikuutti:Bakteroidi -suhde. Kyseisillä tutkittavilla oli myös merkitsevästi suurempi rasvamassa, vyötärön ympärysmitta, rasvaprosentti ja verenpaine sekä matalampi adiponektiini- ja korkeampi leptiinitaso kuin tutkittavilla, joilla TLR5 signalointireitin geenien ilmentyminen ei ollut niin suurta. Tutkimuksen in vivo löydösten mukaan arvellaan, että liikkumaelimen omaavat Klostridi klusterin XIV bakteerit johtavat lihavuuden kehittymiseen häiriintyneen rasvakudoksen aineenvaihdunnan sekä inflammaation vuoksi. In vitro tutkimukset viljellyistä rasvasoluista osoittivat, että suolistoperäinen flagelliini aktivoi TLR5:n tulehdusellisia reittejä ja heikentää insuliinisignalointia. Voidaan todeta, että TLR5 signalointireitit, joita flagelliinit aktivoivat, ovat mahdollisesti merkittävässä roolissa lihavuuden ja metabolisten sairauksien kehittymisessä (Pekkala ym. 2015).

Toivonen ym. (2021) tutkivat, onko VAP-1 välittävä tekijä suolistomikrobiston flagelliinien aiheuttamassa tulehduksessa ja rasvamaksan kehittymisessä. Kuten aiemmin jo mainittiin, VAP-1 toimii elimistössä yhtenä tulehdusta säätelevänä tekijänä. Monet tutkimukset ovat osoittaneet, että kohonneet insuliinitasot, diabetes sekä rasvamaksa ovat yhteydessä kohonneeseen vaskulaarisen adheesioproteiinin määrään. (Kuo ym. 2018; Singh & Kulkarni. 2022; Weston ym. 2015) Toivosen ym. (2021) tutkimuksen mukaan VAP-1 toimii välittävänä tekijänä suolistomikrobiston flagelliinien aiheuttamassa tulehduksessa, leukosyyttien infiltraatiossa rasvakudokseen sekä viskeraalisen rasvakudoksen lipolyysissä. Toivosen ym. (2021) tutkimuksen mukaan flagelliinit lisäsivät leukosyyttien infiltraatiota, joka sai aikaan lipolyysiä. Lipolyysi taas johti glyserolin vapautumiseen rasvakudoksesta ja vapautunut glyseroli oli osallisena maksan rasvoittumisessa. Tämän tutkimuksen mukaan voidaan todeta, että VAP-1 välittää suolistomikrobiston flagelliinien aiheuttamaa tulehdusta sekä maksan rasvoittumista. Yu ym. (2006) ovat myös aiemmin osoittaneet, että VAP-1:n amiinioksideasi aktiivisuus on osallisena elimistön LPS-välitteisessä tulehduksessa, jolloin VAP-1 saattaa edistää suolistomikrobiston vaikutuksia tulehdustiloissa (Yu. ym. 2006).

Tiedetään, että kohonnut CRP-pitoisuus on yhteydessä lihavuuteen, tyypin 2 diabetekseen sekä elimistön matala-asteiseen tulehdustilaan (Calle & Fernandez 2012; Verdam ym. 2013).

Verdam ym. (2013) mukaan lihavilla tutkittavilla plasman CRP:n määrä oli merkittävästi suurempi ja Bakteroidi:Firmikuutti -suhde alhaisempi kuin normaalipainoisilla. Lihavilla suolistomikrobiston koostumus ei myöskään ollut niin monimuotoinen kuin normaalipainoisilla. Lihavien CRP:n ja Bakteroidi:Firmikuutti -suhteen välillä havaittiin merkittävä yhteys. Verdam ym. (2013) mukaan lihavilla oli vahva yhteys CRP:n ja seuraavien lajien välillä: *Aneurinibacillus*, *Papillibacter cinnamivorans* sekä *Roseburia intestinalis*. Verdam ym. (2013) tutkimuksen perusteella arvellaan, että lihavien suolistomikrobiston koostumuksella on suoria tulehduksellisia vaikutuksia elimistöön.

Myös Bervoetsin ym. (2013) tutkimuksessa lihavilla lapsilla ja nuorilla oli kohonnut Firmikuutti:Bakteroidi -suhde verrattuna laihoihin lapsiin ja nuoriin. Lihavilla havaittiin olevan erityisesti kohonnut määrä *Lactobacillus spp.* lajia heidän suolistomikrobistossaan ja *Lactobacillus spp.* olikin lihavilla positiivisesti yhteydessä plasman herkkään C-reaktiiviseen proteiiniin. (Bervoets ym. 2013) Myös Ismail ym. (2010) osoittivat lihavilla ja normaalipainoisilla tutkittavilla, että lihavien plasman korkeampi CRP-arvo oli yhteydessä kohonneeseen Firmikuutti-pääjakson mikrobien määrään. Näiden tulosten perusteella uskotaan, että esimerkiksi Firmikuutti-pääjaksolla sekä *Lactobacillus spp.*:lla saattaa olla merkittävä rooli elimistön matala-asteisen tulehduksen kehittämisessä lihavilla (Bervoets ym. 2013; Ismail ym. 2011).

Arvellaan, että suolistomikrobisto vaikuttaa insuliiniresistenssin kehittymiseen ja elimistön metabolinen terveys saattaa vaikuttaa suolistomikrobistoon. Kuitenkin tutkimustieto ihmisillä tehdyistä tutkimuksista insuliiniresistenssin ja suolistomikrobiston suhteesta on vielä vähäistä, sillä harvoissa tutkimuksissa on kerätty molempia sekä veri- että ulostenäytteitä. (Zouiouich ym. 2021) Zouiouich ym. (2021) selvittivät metabolisen terveyden yhteyttä suolistomikrobistoon Northern Finland Birth Cohort 1966 (NFBC1966) sekä TwinsUK kohorttitutkimuksissa. Metabolisen terveyden mittauksissa selvitettiin insuliiniresistenssiä HOMA-IR:lla, glukoosikontrollia sokerihemoglobiinilla (HbA_{1c}) sekä elimistön matala-asteista tulehdusta C-reaktiivisella proteiinilla. Zouiouichin ym. (2021) mukaan korkeammat arvot HOMA-IR:ssa, CRP:ssa sekä HbA_{1c}:ssa olivat yhteydessä alhaisempaan suolistomikrobiston monimuotoisuuteen jopa sen jälkeen, kun tulokset mukautettiin painoindeksillä. Painoindeksi oli käänteisesti yhteydessä mikrobiomin monimuotoisuuden

kanssa, mutta yhteys vaimeni, kun tulos mukautettiin HOMA-IR:lla. Voidaan sanoa, että BMI-mikrobiomi yhteys saattaa selittyä joltain osin insuliiniresistenssin ja suolistomikrobiomin monimuotoisuustason yhteydellä. (Zouiouich ym. 2021)

Zouiouichin ym. (2021) tulokset puoltavat hypoteesia siitä, että monimuotoisempi ja rikkaampi suolistomikrobisto on yhteydessä parempaan insuliinisensitiivisyyteen. Vriezen ym. (2012) tutkimuksessa metabolisen oireyhtymän omaaville lihaville yksilöille tehtiin ulosteensiirre hoikilta miehiltä ja havaittiin, että insuliinisensitiivisyys ja suolistobakteerien monimuotoisuus lisääntyivät jo kuuden viikon kuluttua ulostesiirteestä (Vriezen ym. 2012). Tutkimusten mukaan myös painonpudotusinterventioiden avulla on havaittu positiivisia muutoksia suolistomikrobistossa sekä metabolisen oireyhtymän vaimenemista (Li ym. 2017).

Suolistomikrobisto voi siis laukaista tulehduksellisia prosesseja, jotka ovat vahvasti yhteydessä lihavuuteen ja insuliiniresistenssiin. Elimistön kroonista matala-asteista tulehdustilaa kuvaava kohonnut CRP pitoisuus on yhteydessä insuliiniresistenssiin (Uemura ym. 2017). Zouiouichin ym. (2021) tutkimuksen tuloksia puoltavat aiemmat tutkimukset, joissa on myös havaittu samanlaisia yhteyksiä tulehdustilan ja suolistomikrobiston välillä. Aiemmissa tutkimuksissa korkeampi CRP oli yhteydessä heikentyneeseen suoliston bakteerikannan monimuotoisuuteen. (Verdam ym. 2013). Zouiouichin ym. (2021) mukaan myös *Blautia*-suvun suolistomikrobit olivat positiivisesti ja *Prevotella* käänteisesti yhteydessä HOMA-IR:in molemmissa kohorteissa. Aiemmissakin tutkimuksissa on raportoitu *Blautian* olevan yhteydessä glukoosiaineenvaihdunnan häiriöihin sekä tyypin 2 diabetekseen (Lippert ym. 2017, Zhang ym. 2013). *Blautian* on havaittu saavan aikaan myös elimistön tulehdusvasteen ja esimerkiksi rotilla altistuminen *Blautialle* oli positiivisesti yhteydessä seuraaviin tulehdustekijöihin: IL-1 β , TNF-alfa, IL-6 sekä LPS (Zhu ym. 2020). Aiempien tutkimusten mukaan myös *Prevotellan* alhaisemman määrän on havaittu olevan yhteydessä diabetekseen (Krych ym. 2015), mikä puoltaa Zouiouichin ym. (2021) tuloksia. On kuitenkin myös tutkimuksia, joissa *Prevotella*-suvun on havaittu olleen koholla lihavilla ja tyypin 2 diabeteksen omaavilla (Pedersen ym. 2016).

Kaiken kaikkiaan arvellaan kuitenkin, että *Blautia*- sekä *Prevotella*-suvun mikrobit saattavat aiheuttaa biologisia muutoksia erityisesti tulehdusreiteissä, mikä saattaa selittää niiden yhteyden metabolisen terveyden markkereihin (Zouiouich ym. 2021). Lisää tutkimuksia kuitenkin tarvitaan selittämään niitä mekanismeja, miten kyseiset mikrobit ovat yhteydessä elimistön metaboliseen terveyteen. Tutkimusta tarvitaan erityisesti syy-seuraussuhteiden selvittämiseen. Näiden tutkimusten perusteella voidaan todeta, että suolistomikrobisto saattaa olla yhteydessä elimistön tulehdusreitteihin sekä insuliiniresistenssiin. Seuraavaksi käsitellään tarkemmin fyysisen aktiivisuuden vaikutuksia kardiometabolisten sairauksien riskitekijöihin sekä suolistomikrobistoon erityisesti ylipainoisilla ja lihavilla yksilöillä.

6 FYYSISEN AKTIIVISUUDEN VAIKUTUKSET

Tiedetään, että säännöllisellä fyysisellä aktiivisuudella ja liikunnalla on paljon myönteisiä vaikutuksia ihmisten terveyteen ja hyvinvointiin. Lihavuus ja sen tuomat krooniset liittämissairaudet, kuten metabolinen oireyhtymä, tyypin 2 diabetes sekä sydän- ja verisuonisairaudet ovat yleistyneet ja hyvin tärkeässä roolissa niiden puhkeamisen ehkäisyssä sekä hoidossa ovat terveet elintavat, kuten terveellinen ruokavalio sekä säännöllinen fyysinen aktiivisuus. (Bellicha ym. 2021; Ostman ym. 2017)

6.1 Fyysisen aktiivisuuden ja liikunnan vaikutukset kardiometabolisiin riskitekijöihin ylipainoisilla

Ostmanin ym. (2017) meta-analyysissä tarkasteltiin 16 eri liikuntainterventio-tutkimusta, joissa tutkittavat olivat metabolinen oireyhtymän omaavia yksilöitä. Kestävyysharjoittelun havaittiin laskevan merkitsevästi tutkittavien painoindeksiä, kehonpainoa, vyötärönympärystä, systolista sekä diastolista verenpainetta, paastoverensokeria, triglyseriditasoa sekä LDL-kolesterolia verrattuna kontrolliryhmään. Myös maksimaalinen hapenottokyky parani merkitsevästi verrattuna kontrolliin. (Ostman ym. 2017) Ostmanin ym. (2017) mukaan yhdistetty voima- ja kestävyysharjoittelu laski merkitsevästi vyötärönympärystä, systolista verenpainetta ja paransi maksimaalista hapenottokykyä sekä HDL-kolesterolia verrattuna kontrolliryhmään. Voidaan todeta, että liikuntaharjoittelu parantaa kehonkoostumusta ja kardiiovaskulaarista sekä metabolisten terveyttä tutkittavilla, jotka sairastivat metabolinen oireyhtymää. Joissain muuttujissa erityisesti kestävyysharjoittelu oli optimaalisin tapa harjoitella, mutta myös yhdistetyllä kestävyys- ja voimaharjoittelulla havaittiin positiivisia muutoksia.

Myös Bellichan ym. (2021) mukaan säännöllinen liikuntaharjoittelu johti merkitsevään painonpudotukseen, kokonaisrasvamassan sekä viskeraalisen rasvamassan laskuun verrattuna harjoittelemattomiin. Merkitseviä eroja painon, rasvamassan tai viskeraalisen rasvan pudotuksessa ei havaittu matalatehoisen aerobisen sekä korkeaintensiteettisen intervalliharjoittelun välillä, kun energiankulutus pysyi samana. Voimaharjoittelun havaittiin vähentävän merkitsevästi lihasmassan laskua painonpudotuksen yhteydessä. (Bellicha ym.

2021) Eräissä tutkimuksissa havaittiin myös, että ravitsemusinterventio yhdistettynä liikuntainterventioon oli tehokkaampi painonpudotuksen kannalta kuin pelkkä ruokavaliointerventio (Cheng ym. 2018; Sardeli ym. 2018). Erityisesti viskeraalisen rasvakudoksen laskulla voi olla hyvin merkittäviä vaikutuksia kardiometabolisen terveyden paranemiseen lihavilla yksilöillä. Viskeraalisessa rasvamassassa saattaa tapahtua laskua jo hyvin alhaisellakin painonpudotuksella tai jopa ilman painonpudotusta (Bellicha ym. 2021). Bellichan ym. (2021) mukaan painon sekä rasvamassan pudotuksessa kestävyysharjoittelu oli voimaharjoittelua tehokkaampi tapa ylipainoisilla ja lihavilla yksilöillä. HIIT ja matalatehoinen kestävyysharjoittelu olivat yhtä tehokkaita samalla energiankulutuksella (Bellicha ym. 2021).

Kohtuuintensiteettistä kestävyysharjoittelua suositellaan erityisesti painonpudotukseen, rasvamassan, viskeraalisen rasvamassan sekä maksan sisäisen rasvamassan vähentämiseen ja verenpaineen alentamiseen lihavilla aikuisilla (Oppert ym. 2021). Kohtuutehoinen harjoittelu saattaa olla myös mielekkäin tapa harjoitella aiemmin liikkumattomilla ja lihavilla yksilöillä. Voimaharjoittelulla taas voidaan ylläpitää lihasmassaa painonpudotuksen yhteydessä. Insuliiniherkkyyden sekä sydän- ja hengityselimistön kunnan parantamisessa voidaan suositella kestävyysharjoittelua, voimaharjoittelua, yhdistettyä voima- ja kestävyysharjoittelua tai jopa korkeaintensiteettistä intervalliharjoittelua riskien kartoituksen jälkeen ja valvonnan alla toteutettuna. (Oppert ym. 2021)

Tiedetään, että lihavat yksilöt kärsivät usein elimistön matala-asteisesta tulehdustilasta. Uskotaan kuitenkin, että fyysisellä aktiivisuudella saattaa olla anti-inflammatorisia vaikutuksia elimistöön (Pedersen 2017). Fuentes ym. (2020) tutkivat vuoden kestävässä pitkäikäistutkimuksessaan fyysisen aktiivisuustason muutosten yhteyttä tutkittavien inflammatoriseen profiiliin inaktiivisilla ylipainoisilla ja lihavilla yksilöillä. Tutkittavia tulehdustekijöitä olivat esimerkiksi IL-6, IL-8, IL-18, C-peptidi sekä CRP ja leptiini. Tulehdustilaa arvioitiin kaikkien tulehdustekijöiden summalla eli yksilöille muodostui tulehduspistemäärä. Fuentesin ym. (2020) mukaan fyysisen aktiivisuuden korkeampi taso oli käänteisesti yhteydessä tulehduspistemäärään ja erityisesti C-peptidiin. Tulehduspistemäärä laski, kun kohtuuintensiteettistä tai kohtuullisen ripeää intensiteettistä aktiivisuutta lisättiin, mutta laskua ei havaittu korkeaintensiteetisellä tai hyvin kevyellä fyysisellä aktiivisuudella (Fuentes ym. 2020).

Myös Hamerin ym. (2012) mukaan niillä, jotka lisäsivät fyysistä aktiivisuustasoaan, IL-6 taso laski 2 % ja CRP taso 5 % verrattuna yksilöihin, jotka ylläpitivät samaa fyysisen aktiivisuuden tasoaan (Hamer ym. 2012). Uskotaan, että säännöllisellä fyysisellä aktiivisuudella on myönteisiä vaikutuksia elimistön tulehdustilaan aikuisilla. Fyysisen aktiivisuuden tulehdukselta suojaavan vaikutuksen uskotaan linkittyvän ainakin osittain geeniekspression säätelyyn, tulehdustekijöiden laskun edistämiseen, anti-inflammatoristen tekijöiden lisääntymiseen sekä alhaisempaan soluvasteeseen tulehduksellisille sytokiineille. (Fuentes ym. 2020) Myös Pischon ym. (2003) mukaan fyysinen aktiivisuus oli käänteisesti yhteydessä IL-6:en, CRP:in, C-peptidiin sekä insuliinitasoon aikuisilla terveillä tutkittavilla. Voidaan todeta, että säännöllinen fyysinen aktiivisuus ja liikunta ovat yhteydessä suotuisampaan kehonkoostumukseen, alhaisempaan elimistön matala-asteiseen tulehdustilaan sekä parantuneeseen insuliiniherkkyyteen ylipainoisilla ja lihavilla yksilöillä.

6.2 Fyysisen aktiivisuuden ja liikunnan vaikutukset suolistomikrobistoon ylipainoisilla

Fyysinen aktiivisuus ja liikunta ovat tehokkaita ei-farmakologisia lihavuuden ehkäisy- ja hoitokeinoja. Monet tekijät vaikuttavat lihavuuden kehittymiseen ja arvellaan, että suolistomikrobistolla on hyvin merkittävä rooli kehonpainon ja kehonkoostumuksen säätelyssä. (Aragon-Vela ym. 2021) Tutkimusten mukaan fyysinen aktiivisuus voi lisätä suolistomikrobiston monimuotoisuutta ja lajien rikkautta sekä edistää Firmikuutti:Bakteroidi-suhdetta, mikä taas voi neutralisoida lihavuuden kehittymistä, vähentää kehonpainoa sekä elimistön tulehdustilaa ja siten ehkäistä kroonisia sairauksia. (Aragon-Vela ym. 2021; Monda ym. 2017) Kuten jo aiemmin mainittiin, lihavuuden on havaittu olevan yhteydessä alhaisempaan suolistomikrobiston monimuotoisuuteen sekä bakteerien rikkauteen ja monissa tutkimuksissa myös alhaisempaan Bakteroidi:Firmikuutti -suhteeseen. Uskotaan kuitenkin, että säännöllisellä liikuntaharjoittelulla voidaan vaikuttaa suoraan tai epäsuorasti suolistomikrobistoon myönteisellä tavalla (Aragon-Vela ym. 2021).

Tiedetään, että urheilijoiden suolistomikrobiston koostumus eroaa usein ei-urheilijoiden mikrobistosta (Aragon-Vela ym. 2021). Mörkl ym. (2019) havaitsivat, että urheilijoilla suolistomikrobiston alfadiversiteetti oli merkittävästi korkeampi verrattuna lihaviin yksilöihin

(Mörkl ym. 2017). Kardiorespiratorisen kunnan on myös havaittu olevan yhteydessä suolistomikrobiston monimuotoisuuteen ja Firmikuutti:Bakteroidi -suhteeseen nuorilla terveillä yksilöillä ja yhteys oli riippumaton ruokavaliosta, mikä kertoo siitä, että suolistomikrobiston monimuotoisuus oli riippuvainen juuri fyysisen aktiivisuuden tasosta (Durk ym. 2019). Rugbyn pelaajilla on havaittu myös korkeampi määrä hyödyllisiä *Akkermansia*-suvun mikrobeja verrattuna kontrolliryhmäläisiin, jotka olivat ylipainoisia ja lihavia (Clarke ym. 2014b).

Fyysinen aktiivisuus voi aktivoida muutoksia suolistomikrobistossa monien eri mekanismien kautta, kuten myokiinien vapautumisen kautta, suoliston läpäisyajan lisääntymisellä tai välittäjäaineiden ja hormonien vapautumisen kautta (Martinez ym. 2021). Bartonin ym. (2018) mukaan suolistomikrobiston muutokset aktiivisen elämäntavan myötä ovat yhteydessä SCFA:n, kuten butyraatin nousun kanssa. Butyraatti voi muuttaa elimistön energiatasapainoa ja johtaa kohonneeseen ravintoaineiden saatavuuteen. Toisaalta taas sedentaarinen elämäntapa on yhteydessä selkeästi alhaisempaan suolistomikrobiston monimuotoisuuteen ja lajien rikkauteen (Castellanos ym. 2019). Yksilöiden väliset erot ja suolistomikrobiston plastisuus ovat osittain kuitenkin häirinneet terveen suolistomikrobiston koostumuksen tunnistamisessa. On myös otettava huomioon, että hyvin monet tekijät fyysisen aktiivisuuden lisäksi vaikuttavat suolistomikrobistoon, erityisesti ruokavalio sekä antibiootit, sairaudet ja unirytmii (Aragon-Vela ym. 2021).

Bressa ym. (2017) osoittivat tutkimuksessaan, että säännöllisellä WHO:n liikuntasuosituksen mukaisella fyysisellä aktiivisuudella voidaan lisätä terveyttä edistävien bakteerien määrää suolistossa pre-menopausaalisilla inaktiivisilla naisilla. Fyysinen aktiivisuus oli yhteydessä seuraavien lajien runsauteen: *Bifidobacterium spp.*, *Akkermansia muciniphila*, *Roseburia hominis* ja *Faecalibacterium prausnitzii* (Bressa ym. 2017). Bressan ym. (2017) mukaan vastaavasti inaktiivisuus oli käänteisesti yhteydessä suolistomikrobiston monimuotoisuuteen ja lajirikkauteen. Myös Motiani ym. (2020) tutkivat kahden viikon sprintti-intervalli harjoittelun ja kohtuuintensiteettisen yhtäjaksoisen kestävyysharjoittelun vaikutuksia suolistomikrobistoon tutkittavilla, jotka olivat inaktiivisia ja omasivat insuliiniresistenssiä. Molemmat harjoitusmuodot laskivat elimistön ja suoliston tulehdustekijöiden (TNF-alfa ja lipopolysakkaridiin sitoutuva proteiini) määrää. Harjoittelu lisäsi Bakteroidi-pääjakssoon

kuuluvien mikrobien määrää ja laski Firmikuutti:Bakteroidi -suhdetta, minkä uskotaan suojaavan lihavuudelta. Harjoittelu sai aikaan laskua myös *Clostridium*- ja *Blautia*-suvuissa, joiden tiedetään olevan yhteydessä lihavuuteen ja elimistön tulehdustekijöihin. Paksusuolen insuliinin stimuloima glukoosin sisäänotto oli myös positiivisesti yhteydessä *Bacteroides*-sukuun sekä käänteisesti yhteydessä Firmikuutti-pääjaksoon, Firmikuutti:Bakteroidi-suhteeseen ja *Blautia*-sukuun.

Motianin ym. (2020) mukaan suoliston glukoosin sisäänotto on yhteydessä suolistomikrobiston koostumukseen ja koko kehon insuliiniherkkyyteen. Voidaan siis todeta, että jo lyhytaikaisella harjoittelulla voi olla myönteisiä vaikutuksia suolistomikrobiston koostumukseen, suoliston tulehdustilaan ja endotoksemiaan insuliiniresistenteillä tutkittavilla (Motiani ym. 2020). Mahdieh ym. (2021) osoittivat myös, että kymmenen viikon aerobinen kohtuuintensiteettinen kestävyys harjoittelu kolme kertaa viikossa nosti hyödyllisen *Bifidobacterium*-suvun mikrobien määrää lihavilla naisilla (Mahdieh ym. 2021). Liikunnalla voi siis olla hyödyllisiä vaikutuksia suolistomikrobiston koostumukseen ja sen toimintaan.

7 TUTKIMUSKYSYMYKSET JA HYPOTEESEIT

1. Onko suolistomikrobiston koostumus yhteydessä ylipainoisten kehonkoostumukseen ja lipidiprofiiliin?

Hypoteesi: Lihavien suolistomikrobiston koostumus poikkeaa usein normaalipainoisten suolistomikrobiston koostumuksesta. Lihavilla on havaittu korkeampaa Firmikuutti:Bakteroidi-suhdetta ja enemmän Aktinobakteeri-pääjakson mikrobeja verrattuna normaalipainoisiin. (Bervoets ym. 2013; Liu ym 2017; Turnbaugh ym. 2009). Lihavilla metabolisen oireyhtymän omaavilla naisilla oli merkitsevästi enemmän Firmikuutteihin kuuluvaa *Eubacterium rectale-clostridium coccoides*- ryhmän suolistomikrobeja (Munukka ym. 2021). Gomesin ym. (2018) mukaan suolistomikrobiston dysbioosi lihavilla yksilöillä oli yhteydessä Firmikuutti-pääjakson, *Clostridium*-suvun sekä seuraavien lajien: *Eubacterium rectale-clostridium-coccoides*, *Lactobacillus reuteri*, *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium histolyticum* sekä *Stafylococcus aureus* suurempaan määrään (Gomes ym. 2018). Myös *Bifidobacterium*-suvun suolistomikrobien alhaisemman määrän on havaittu olevan yhteydessä lihavuuteen ja tyypin 2 diabetekseen (Michels ym. 2022).

2. Onko suolistomikrobiston koostumus yhteydessä matala-asteiseen tulehdustilaan sekä insuliiniresistenssiin ylipainoisilla?

Suolistomikrobiston koostumus saattaa olla yhteydessä elimistön matala-asteiseen tulehdustilaan sekä insuliiniresistenssiin lihavilla (Cani ym 2007; Toivonen ym. 2021; Zouiouichin ym. 2021). Lihavilla lipopolysakkaridien määrä verenkierrrossa on usein koholla, jolloin suolisto saattaa olla läpäisevämpi ja elimistön tulehdusvasteet voivat lisääntyä (Cani ym. 2007). Tulehdustekijä VAP-1 ja sen amiinioksidaasi aktiivisuus välittävät tutkitusti suolistomikrobiston aiheuttamaa tulehdusta (Toivonen ym. 2021; Yu ym. 2006). Verdamin ym. (2013) mukaan lihavilla oli vahva yhteys myös C-reaktiivisen proteiinin ja seuraavien lajien välillä: *Aneurinibacillus*, *Papillibacter cinnamivorans* sekä *Roseburia intestinalis*. Lihavilla *Lactobacillus spp.* oli positiivisesti yhteydessä C-reaktiiviseen proteiiniin (Bervoets ym. 2013). Ismail ym. (2010) osoittivat myös, että plasman korkeampi CRP-taso oli yhteydessä

kohonneeseen Firmikuutti-pääjaksoon lihavilla. Zouiouichin ym. (2021) mukaan *Blautia* oli positiivisesti ja *Prevotella* käänteisesti yhteydessä insuliiniresistenssin homeostaasimalliin [HOMA-IR]. Kohonneen *Blautian* ja alhaisen *Prevotellan* määrän on havaittu olevan yhteydessä tyypin 2 diabetekseen (Krych ym. 2015; Lippert ym. 2017). *Prevotellan* on kuitenkin myös havaittu olleen koholla lihavilla ja tyypin 2 diabeteksen omaavilla (Pedersen ym. 2016).

3. Voidaanko kuuden viikon harjoitusjaksolla vaikuttaa kardiometabolisiin riskitekijöihin sekä suolistomikrobiston koostumukseen ylipainoisilla tutkittavilla, ja ovatko suolistomikrobiston koostumuksen muutokset yhteydessä kardiometabolisten riskitekijöiden muutoksiin?

Fyysisellä aktiivisuudella voidaan vaikuttaa myönteisesti ylipainoisten kehonkoostumukseen, rasva-aineenvaihduntaan ja insuliinisensitiivisyyteen sekä madaltaa elimistön matala-asteista tulehdustilaa (Bellicha ym. 2020; Fuentes ym. 2020; Hamer ym. 2012; Ostman ym. 2017). Fyysisellä aktiivisuudella voidaan vaikuttaa myös suolistomikrobistoon myönteisesti. Fyysinen aktiivisuus voi lisätä suolistomikrobiston monimuotoisuutta ja lajien rikkautta sekä edistää Firmikuutti:Bakteroidi -suhdetta (Aragon-Vela ym. 2021). Fyysisen aktiivisuuden on havaittu olevan yhteydessä esimerkiksi seuraavien lajien runsauteen: *Bifidobacterium spp.*, *Akkermansia muciniphila*, *Roseburia hominis* ja *Faecalibacterium prausnitzii*. (Bressa ym. 2017). Motianin ym. (2020) tutkimuksessa liikuntaharjoittelu ylipainoisilla insuliiniresistenteillä tutkittavilla lisäsi Bakteroidi-pääjakson mikrobien määrää ja sai aikaan laskua *Clostridium*- ja *Blautia*-suvuissa, joiden tiedetään olevan yhteydessä lihavuuteen ja elimistön tulehdustekijöihin. Säännöllinen kestävyysharjoittelu nosti myös hyödyllisen *Bifidobacteriumin* määrää lihavilla naisilla (Mahdieh ym. 2021).

8 TUTKIMUSMENETELMÄT JA AINEISTON KERUU

Tämän työn aineisto on kerätty Jyväskylässä liikunta- ja terveystieteiden tiedekunnassa Munukan ym. (2018) tutkimuksessa ”Six-week endurance exercise alters gut metagenome that is not reflected in systemic metabolism in over-weight women.” Aineistoa kerättiin vuonna 2016 ja tutkimus tehtiin yhteistyössä Turun yliopiston kanssa. Tutkimus toteutettiin maailman lääkäriiliiton Helsingin eettisen julistuksen periaatteilla ja Keski-Suomen sairaanhoitopiirin (KSSHP) eettinen komitea antoi hyväksynnän tutkimuksen toteuttamiselle. (KSSHP, 2U/2015). Tässä pro gradu -työssä tarkastelin suolistomikrobiston koostumuksen yhteyttä kardiometabolisten sairauksien riskitekijöihin ylipainoisilla tutkittavilla perustasolla. Tarkastelin myös kuuden viikon kestävyysharjoittelujakson vaikutuksia kardiometabolisiin riskitekijöihin. Munukan ym. (2018) jo julkaistusta työstä sain tulokset harjoitusjakson vaikutuksista suolistomikrobiston koostumukseen. Tarkastelin lopuksi myös kardiometabolisten muuttujien muutosten yhteyttä suolistomikrobiston koostumuksen muutoksiin liikuntaharjoittelun seurauksena. Sain siis tätä pro gradu -työtä varten valmiin aineiston, josta tein tilastolliset analyysit.

8.1 Tutkittavat

Tutkittavia rekrytoitiin sosiaalisen median kautta sekä mainostamalla tutkimusta sanomalehdissä Keski-Suomen alueella. Tutkimuksen valintakriteerejä olivat inaktiivinen elämäntyyli sekä painoindeksi yli 27,5 kg/m². Tutkittavilla ei saanut myöskään olla merkittäviä tulehduksellisia ruoansulatuskanavan häiriöitä tai sairauksia (Crohnin tauti, keliakia, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus), syömishäiriöitä, tyyppin 1 tai 2 diabetesta, muita sydän- ja verisuonisairauksia kuin korkeaa verenpainetta, kilpirauhasen vajaatoimintaa, lihassairauksia tai muita endokriinisiä sairauksia, jotka saattaisivat vaikuttaa harjoitteluun tai tutkimuksen tuloksiin. Kriteerinä oli myös se, ettei tutkittavilla saanut olla antibioottikuuria viimeisen kahden kuukauden aikana ennen tutkimusta, sillä antibioottien tiedetään vaikuttavan suolistomikrobiston koostumukseen. Tutkimukseen osallistui yhteensä 22 naista Jyväskylän seudulta ja heidät kutsuttiin laboratoriotutkimuksiin puhelinhaastattelujen perusteella. Tutkittavat olivat iältään keskimäärin 36,8±3,9 vuotta vanhoja.

Kyselylomakkeen ja lääkärin tekemän kliinisen tutkimuksen avulla selvitettiin tutkittavien sairaushistoriaa ja nykyistä terveydentilaa. Lääkärikäynti sisälsi myös elektrokardiografian (*EKG, electrocardiography*) oton levossa. Tutkittavia oli alussa yhteensä 22, joista yksi lopetti kesken ja kaksi joutui jättäytymään pois antibiootihoidon vuoksi, sillä antibioottien tiedetään vaikuttavan suolistomikrobiston koostumukseen. Kaksi karsiutui myös heti alussa pois, toinen masennuslääkkeiden käytön ja toinen monien allergioiden vuoksi. Näiden lisäksi tässä työssä vielä kaksi tutkittavaa jätettiin pois hyvin poikkeavan suolistomikrobiston koostumuksen vuoksi, joten tässä työssä käytetyssä aineistossa tutkittavia oli yhteensä 15. Kaikilta tutkittavilta saatiin kirjallinen suostumus tutkimukseen osallistumisesta ennen tutkimuksen alkua ja heille kerrottiin tarkasti tutkimuksen kulusta ja mittauksista.

8.2 Tutkimusasetelma ja aineiston keruu

Tutkimus alkoi lääkärin vastaanotolla terveystarkastuksella ja lepo-EKG:lla. Kun lääkäri totesi tutkittavan olevan sopiva tutkimukseen, tehtiin laboratoriotutkimuksia ja muita fyysisiä mittauksia. Mittaukset sisälsivät verinäytteenoton, ulostenäytteen keruun, kehonkoostumusmittauksia sekä kestävyyskunnan ja lihasvoiman mittauksia. Alun perustason (pre-interventio) mittausten jälkeen seurasi kuuden viikon kontrollijakso, jonka aikana tutkittavia ohjeistettiin olemaan muuttamatta ravitsemus- ja liikuntatottumuksiaan. Kontrollijakson jälkeen tehtiin uudelleen täysin samat testit ja mittaukset, jonka jälkeen alkoi kuuden viikon harjoitusjakso. Harjoitusjakson jälkeen tehtiin vielä kerran samat tutkimukset ja mittaukset. Tässä pro gradu -työssä käytettiin vain mid-intervention eli kontrollijakson jälkeisiä perustason mittauksia sekä post-intervention eli liikuntajakson jälkeisiä mittauksia. Kuvassa 5 nähdään tarkemmin tutkimussuunnitelmaa ja harjoitusprotokollaa. Seuraavaksi käsitellään tarkemmin tässä pro gradu -työssä käytettyjä mittausten menetelmiä ja harjoitusjaksoa.



KUVA 5. Tutkimussuunnitelma, mittaukset ja harjoitusprotokolla. Tässä pro gradu –työssä aineistona käytettiin mid-intervention eli kontrollijakson jälkeisiä perustason mittauksia sekä post-intervention eli liikuntajakson jälkeisiä mittauksia. Mittauksista käytettiin verinäytteitä, kehonkoostumusmittauksia sekä ulostenäytteitä. Mukailtu (Munukka ym. 2018)

8.2.1 Kehonkoostumusmittaukset

Tutkittavien pituus mitattiin seinään kiinnitetyllä mittanauhalla ja kehonpaino määritettiin elektronisella vaa'alla. Pituuden ja painon avulla määritettiin painoindeksi eli BMI (kg/m²). Vyötärönympäryys mitattiin kahdesti mittanauhalla ja tulokseksi määritettiin kahden mittauksen keskiarvo. Kehonkoostumusmittaukset suoritettiin kaksiennergisen röntgensäteiden absorptiometrialla (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA, Prodigy; GE Lunar Corp., Madison, WI, USA). DXA:n perusperiaate on mitata röntgensäteiden välittymistä kehon läpi. DXA:lla määritettiin tiettyjen algoritmien avulla tutkittavien kokonaisrasvamassa, rasvaprosentti, *android*- eli keskivartalon rasvamassa ja *gynoid*- eli lantionalueen rasvamassa sekä rasvaton massa. Tutkittavat saapuivat kehonkoostumusmittauksiin yön yli paastonneena. DXA-mittauksessa tutkittavat olivat mahdollisimman vähissä vaatteissa sekä ilman koruja tai metalliesineitä. Mitattava oli makuullaan DXA-laitteen pöydällä paikallaan koko mittauksen ajan. Kädet olivat kehon vieressä kämmenet pöytää vasten ja jalat sekä leuka neutraalissa

asennossa. Mitattavan asettelussa oli tärkeää huomioida, etteivät kehon osat olleet toistensa päällä. (Munukka ym. 2018; Nana ym. 2014)

8.2.2 Ulostenäytteiden keräys, 16S rRNA-geenisekvensointi ja metagenomianalyysit

Tutkittavat keräsivät itseltään ulostenäytteen kontrolli- sekä harjoitusjakson jälkeen. Harjoitusjakson jälkeisissä mittauksissa ulostenäyte kerättiin yli 72 tunnin kuluttua viimeisestä harjoituksesta. Ulostenäytteet käsiteltiin Jyväskylässä, 16S rRNA amplikonisekvenssaatio tehtiin Turussa ja metagenomisekvenssaatio Espanjassa. Näytteet jäädytettiin $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$:en heti keräyksen jälkeen ja tuotiin laboratorioon jäädytettynä, jossa niitä säilytettiin $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$:ssa, kunnes näytteet käsiteltiin. Bakteerien DNA eristettiin käyttämällä *GTX stool kittiä* ja puoliautomaattista *GenoXtract*-laitetta (Hain Lifescience, Nehren, Saksa) noin kahden päivän kuluttua näytteen saapumisesta laboratorioon. Ulostenäytteen suolistomikrobiston koostumus analysoitiin 16S rRNA geenien amplikonien sekvensoinnilla.

Tiedetään, että ribosomi koostuu suuresta ja pienestä alayksiköstä ja pieni alayksikkö sisältää 16S ribosomaalista RNA:ta. 16S rRNA geenin sekvensoinnissa käytettiin PCR-menetelmää eli polymeraasiketjureaktiota, jonka avulla voitiin monistaa vain pieni alue 16S geenistä. 16S rRNA geeni on noin 1500 emäsparin pituinen ja se sisältää muuttuvia alueita (*variable regions*), jotka nimensä mukaisesti vaihtelevat eri bakteerien välillä sekä muuttumattomia alueita (*constant regions*). Muuttuvien alueiden sekvensoinnin avulla saadaan selville, minkälaisia bakteereja kyseisessä näytteessä on eli 16S rRNA geenien sekvensoinnilla voitiin selvittää suolistomikrobiston koostumusta pääjakso-, suku- ja lajitasolla. Tässä työssä 16S rRNA geenin V4 aluetta monistettiin ja 16S rRNA genikirjastoa sekvensoitiin Illumina MiSeq laitteella (Illumin, Inc.) käyttämällä MiSeq V3 reagenssi- kittiä. (Munukka ym. 2018) Suolistomikrobien koostumusta ja mikrobien määrää ilmaistiin operatiivisina taksonomisina yksikköinä (*OTU, operative taxonomic unit*). OTU:a käytetään yleisesti mikrobien diversiteetin yksikkönä. Ennen ja jälkeen harjoitusjakson ulostenäytteille tehtiin myös metagenomianalyysi, josta on kerrottu tarkemmin Munukan ym. (2018) tutkimuksessa. Metagenomiikan avulla voidaan tutkia koko ihmisen suolistomikrobiston geenejä kerrallaan (Munukka ym. 2018).

8.2.3 Verinäytteet ja kliinisten muuttujien analysointi

Tutkittavilta otettiin verinäytteet yön yli kestäneen paaston jälkeen aamulla, ja yli 72 tunnin kuluttua viimeisestä harjoituksesta. Näytteet otettiin tutkittavien kyynärtaipeen laskimosta tutkittavien ollessa rauhallisesti paikallaan joko istuvaltaan tai makuultaan. Verinäytteen kliinisten muuttujien (glukoosi, LDL, HDL, FFA, triglyseridit ja insuliini) analyysi suoritettiin KONELAB:n 20XTi analyysilaitteella (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA). CRP määritettiin verinäytteestä valmistajan ohjeen mukaisesti ECLIA-menetelmällä Immulite 2000 -laitteella (Siemens, Los Angeles, CA, USA). HOMA-IR eli homeostaasimallin avulla mitattu insuliiniresistenssi määritettiin seuraavasti: paastoglukoosi x paastoinsuliini/22.5 (Munukka ym. 2018).

VAP-1 pitoisuus määritettiin itse tehdyllä *sandwich ELISA*-menetelmällä. Menetelmässä 96-kuoppaisia mikrotitterilevyjä (Maxisorp, Nunc, Roskilde, Tanska) päällystettiin yön yli monoklonalisella anti-VAP-1-vasta-aineella. Sitten mikrotitterilevyille lisättiin veren seeruminäytteet ja suoritettiin inkubointi eli näytteiden hauduttaminen sekä näytteiden perättäiset pesut. Sen jälkeen sitoutunut VAP-1 detektoitiin toisella biotinyloidulla monoklaanisella anti-VAP-1-vasta-aineella sekä streptavidini-piparjuuriperoksidaasikonjugaatilla. (GEHealthcare, Buckinghamshire, Yhdistynyt kuningaskunta). Lopuksi lisättiin vielä BM Kemiluminesenssi ELISA-substraatti (Roche Diagnostics, Mannheim, Saksa) ja luminesenssi mitattiin Tecan Infinite M200-levylukulaitteella (Tecan Group Ltd, Männedorf, Sveitsi). VAP-1 arvot esitettiin nanogrammina proteiinia yhdessä millilitrassa seerumia. VAP-1:n amiinioksidaasi aktiivisuus mitattiin vetyperoksidin tuotolla. Amiinioksidaasi aktiivisuus määritettiin siis radiokemiallisesti käyttäen substraattina 7-14C-bentsyyliamiinihydrokloridia (spec. act. 57 mCi/ mmol, Amersham, Little Chalfont, Yhdistynyt kuningaskunta). Katalyyttinen reaktio lopetettiin sitruunahapolla ja aldehydireaktiotuotteet eristettiin analysoidusta seoksesta difenyylioksatsolia sisältävään tolueeniin. 14C-merkityn bentsaldehydin määrä määritettiin skintillaatiolaskennalla β -laskurilla (Wallac, Waltham, MA, USA). Entsyymin aktiivisuus ilmaistiin nanomooleina per milligramma proteiinia per tunti. Proteiinipitoisuudet määritettiin Piercen bikinikoniinihappomäärityksellä (Thermo Fischer, Waltham, MA, USA).

8.3 Harjoitusjakso

Tutkittavat ylläpitivät koko tutkimusjakson läpi yksilöllistä totuttua liikuntakäyttäytymistään ja ammattitaitoiset ohjaajat ohjasivat harjoitusjakson kaikki harjoitukset tutkittaville. Harjoitusjakso kesti kuusi viikkoa ja sisälsi aerobista kestävyysliikuntaa. Harjoittelu suunniteltiin vastaamaan fyysisesti aktiiviselle väestölle suunnattua ohjelmaa, joka pohjautuu ACSM:n (American College of Sports Medicine) liikuntasuosituksiin. Ennen harjoitusjakson alkua tutkittavat suorittivat progressiivisen submaksimaalisen kestävyystestin polkupyöräergometrillä (SRM, Ergometer, Schoberer Rad Messtechnik, Jülich, Saksa). Polkupyöräergometritestissä mitattiin sykkeitä (Polar S410; Polar Electro Oy, Kempele, Suomi), hengityskaasuja (Oxygon Mobile, Jaeger, VIASYS Healthcare GmbH, Hoechberg, Saksa) ja sormenpäästä otettiin laktaattinäytteitä. Testin avulla saatiin selville tutkittavien arvioitu maksimaalinen hapenottookyky sekä aerobinen ja anaerobinen kynnyks. Kynnyssykkeiden perusteella pystyttiin määrittämään harjoituksiin jokaiselle sopiva intensiteetti. Harjoitukset suoritettiin aina polkupyöräergometrillä (Precor Studio Team Bike, Gym Equipment, Dublin, Irlanti). Pyörään asetettiin jokaiselle yksilöllisesti vaadittava vastus, joka vastasi sopivaa intensiteettiä. Pyöräillessä ylläpidettiin 60 kierrosta minuutissa ja sitä seurattiin metronomin avulla.

Tutkittavat harjoittelivat kolme kertaa viikossa kuuden viikon ajan ja harjoituksia ohjattiin 2–4 hengen ryhmissä. Viikoilla 1–2 harjoitukset olivat 40 minuutin matalaintensiteettisiä, (alle aerobisen kynnyksen) tasavauhtisia pyöräilyjä. Viikoilla 3–4 harjoitukset kestivät 50 minuuttia. Joka toinen harjoitus sisälsi 3x10 minuutin intervaleja kohtuullisella intensiteetillä eli aerobisen ja anaerobisen kynnyksen välillä ja loppuaika harjoituksesta sisälsi matalaintensiteettistä pyöräilyä. Viikoilla 3–4 joka toinen harjoitus taas suoritettiin tasavauhtisella matalaintensiteettisellä pyöräilyllä. Viikoilla 5–6 harjoituksen kesto nousi 60 minuuttiin ja harjoitukset sisälsivät 4x10 minuutin kohtuuintensiteettistä pyöräilyä ja loput harjoituksesta pyöräiltiin matalalla intensiteetillä tasavauhtisesti.

8.4 Tilastolliset analyysimenetelmät

Tässä työssä tilastolliset analyysit tehtiin IBM SPSS Statistics ohjelmalla (versio 28.0). Aluksi testattiin muuttujien normaalijakautuneisuus Shapiro Wilksin-testillä. Kardiometaboliset riskitekijät olivat normaalisti jakautuneet, mutta suolistomikrobisto ei noudattanut normaalijakaumaa ja yleinen oletus onkin, ettei suolistomikrobisto jakaudu normaalisti. Suolistomikrobiston koostumuksen ja kardiometabolisten riskitekijöiden yhteyttä perustasolla kontrollijakson jälkeen analysoitiin ei-parametrisella Spearmanin korrelaatiolla. Suolistomikrobiston koostumuksen muutosten yhteyttä kardiometabolisten riskitekijöiden muutoksiin liikuntajakson seurauksena katsottiin myös Spearmanin korrelaation avulla. Ennen muutosten korrelaatiotestejä laskettiin SPSS:n avulla muuttujien muutosprosentit. Liikuntajakson vaikutuksia kardiometabolisiin muuttujiin tarkasteltiin katsomalla keskiarvoeroja ennen ja jälkeen liikuntajakson. Keskiarvoerojen tarkastelussa käytettiin kahden riippuvan otoksen t-testiä, sillä kyseessä olivat samat tutkittavat kahdessa eri mittausajankohdassa.

9 TULOKSET

Tässä pro gradu -työssä oli yhteensä 15 ylipainoista tutkittavaa. Tässä työssä tarkastelin tutkittavien suolistomikrobiston koostumuksen ja kardiometabolisten riskitekijöiden välistä yhteyttä perustasolla kontrollijakson jälkeen (mid-interventio). Kontrollijaksoa seurasi harjoitusjakso, jonka jälkeen tehtiin vielä kerran mittaukset (post-interventio). Selvitin myös suolistomikrobiston koostumuksen muutosten yhteyttä kardiometabolisten riskitekijöiden muutoksiin liikuntajakson seurauksena (mid. vs post.). Munukan ym. (2018) julkaisemasta tutkimuksesta sain tulokset liikuntajakson vaikutuksista suolistomikrobiston koostumukseen ja itse tarkastelin liikuntaharjoittelun vaikutuksia kardiometabolisiin riskitekijöihin.

9.1 Suolistomikrobiston koostumuksen yhteydet kardiometabolisiin riskitekijöihin ylipainoisilla tutkittavilla perustasolla.

Taulukossa 1 on esitetty tutkittavien 16S rRNA geenisekvensaation avulla määritetyn suolistomikrobiston koostumuksen yhteyksiä eri kehonkoostumusmuuttujiin, kuten painoon, kokonaisrasvamassaan, keskivartalon rasvamassaan sekä vyötärön ympärykseen kontrollijakson jälkeen perustasolla (mid-interventio). Keskivartalon rasvamassa oli negatiivisesti yhteydessä *Collinsella*-suvun suolistomikrobeihin ja yhteys oli tilastollisesti merkitsevä ($\rho = -0,561$, $p = 0,029$). Suurempi keskivartalon rasvamassa oli siis yhteydessä alhaisempaan määrään *Collinsella*-suvun suolistomikrobeja. Tuntemattoman *Ruminococcaceae*-heimoon kuuluvan suvun havaittiin olevan merkitsevästi yhteydessä kokonaisrasvamassaan ja yhteys oli negatiivinen ($\rho = -0,546$, $p = 0,035$), jolloin suurempi kokonaisrasvamassa oli yhteydessä alhaisempaan tuntemattoman *Ruminococcaceae*-heimoon kuuluvan suvun suolistomikrobien määrään. Vyötärön ympäryys taas oli negatiivisesti yhteydessä *Dorea*-suvun mikrobien määrään ($\rho = -0,518$, $p = 0,048$) ja positiivisesti Bakteroidi-pääjaksoon ($\rho = 0,534$, $p = 0,040$). Tällöin suurempi vyötärön ympäryys oli yhteydessä alhaisempaan *Dorea*-suvun mikrobien määrään ja suurempaan Bakteroidi-pääjaksoon kuuluvien mikrobien määrään.

TAULUKKO 1. 16S rRNA geenisekvensaation avulla määritetyn suolistomikrobiston koostumuksen yhteydet kehonkoostumusmuuttujiin ylipainoisilla tutkittavilla kontrollijakson jälkeen perustasolla (mid-interventio).

Suolisto- mikrobit (pääjaksot ja suvut, OTU)	Paino (kg)		Kokonais- rasvamassa (g)		keskivartalon rasvamassa (g)		Vyötärönympä- rys (cm)	
	rho	p- arvo	rho	p- arvo	rho	p- arvo	rho	p-arvo
<i>Collinsella</i>	-0,295	0,286	-0,322	0,242	-0,561*	0,029	-0,365	0,181
tuntematon Ruminococ- ceae heimoon kuuluva suku	-0,475	0,073	-0,546*	0,035	-0,443	0,098	-0,100	0,723
Bakteroidit	0,315	0,253	0,211	0,451	0,471	0,076	0,534*	0,040
<i>Dorea</i>	-0,434	0,106	-0,368	0,177	-0,454	0,089	-0,518*	0,048

*muuttujien välinen yhteys tilastollisesti merkitsevä ($p \leq 0,05$), rho, Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin.

Taulukossa 2 on kuvattu tutkittavien 16S rRNA geenisekvensaation avulla määritetyn suolistomikrobiston koostumuksen yhteyksiä vapaisiin rasvahappoihin (FFA) sekä triglyserideihin kontrollijakson jälkeen perustasolla (mid-interventio). Tutkittavien FFA:n ja seuraavien suolistomikrobien välillä havaittiin merkitsevä negatiivinen yhteys: *Bifidobacterium* (rho=-0,650, p=0,009), *Streptococcus* (rho=-0,597, p=0,019), *Dorea* (rho=-0,586, p=0,022) ja Aktinobakteerit (rho=-0,550, p=0,034). FFA:n ja *Bifidobacterium*-suvun välinen negatiivinen yhteys oli erittäin merkitsevä. *Phascolarctobacterium*-suvun mikrobit taas olivat positiivisesti yhteydessä vapaisiin rasvahappoihin ja yhteys oli merkitsevä (rho=0,602, p=0,018). Triglyseridiarvojen ei havaittu olevan yhteydessä tutkittavien suolistomikrobistoon.

TAULUKKO 2. 16S rRNA geenisekvensaation avulla määritetyn suolistomikrobiston koostumuksen yhteydet triglyserideihin ja vapaisiin rasvahappoihin ylipainoisilla tutkittavilla kontrollijakson jälkeen perustasolla (mid-interventio).

Suolistomikrobit (pääjaksot ja suvut, OTU)	FFA (mmol/l)		Triglyseridit (mmol/l)	
	rho	p- arvo	rho	p- arvo
<i>Bifidobacterium</i>	-0,650**	0,009	-0,279	0,314
<i>Phascolarctobacterium</i>	0,602*	0,018	0,040	0,888
<i>Streptococcus</i>	-0,597*	0,019	0,385	0,157
<i>Dorea</i>	-0,586*	0,022	-0,120	0,671
Aktinobakteerit	-0,550*	0,034	-0,114	0,685

*muuttujien välinen yhteys tilastollisesti merkitsevä ($p \leq 0,05$), **muuttujien välinen yhteys tilastollisesti merkitsevä ($p \leq 0,01$), rho, Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin.

Taulukossa 3 on esitetty tutkittavien 16S rRNA geenisekvensaation avulla määritetyn suolistomikrobiston koostumuksen yhteyksiä kokonaiskolesteroli- sekä HDL- ja LDL-kolesteroliarvoihin kontrollijakson jälkeen perustasolla (mid-interventio). *Adlercreutzia*-suvun suolistomikrobit olivat negatiivisesti yhteydessä kokonaiskolesteroliin (rho=-0,549, p=0,034) sekä LDL-kolesteroliin (rho=-0,527, p=0,044), jolloin korkeampi kokonaiskolesterolin ja LDL-kolesterolin määrä oli yhteydessä alhaisempaan *Adlercreutzia*-suvun suolistomikrobien määrään. Myös *Coprococcus* oli negatiivisesti yhteydessä LDL-kolesteroliin (rho=-0,529, p=0,043). HDL-kolesterolin taas havaittiin olevan positiivisesti yhteydessä *Dorean* (rho=0,536, p=0,039) sekä *Lachnospiran* (rho=0,529, p=0,043) kanssa, jolloin korkeampi HDL oli yhteydessä suurempaan määrään *Dorea*- ja *Lachnospira*-suvun suolistomikrobeja.

TAULUKKO 3. 16S rRNA geenisekvensaation avulla määritetyn suolistomikrobiston koostumuksen yhteydet kokonaiskolesteroli- sekä HDL- ja LDL-kolesteroliarvoihin ylipainoisilla tutkittavilla kontrollijakson jälkeen perustasolla (mid-interventio).

Suolistomikrobit (pääjaksot ja suvut, OTU)	Kokonais- kolesteroli (mmol/l)		HDL (mmol/l)		LDL (mmol/l)	
	rho	p- arvo	rho	p- arvo	rho	p- arvo
<i>Adlercreutzia</i>	-0,549*	0,034	0,043	0,879	-0,527*	0,044
<i>Dorea</i>	-0,103	0,715	0,536*	0,039	-0,098	0,727
<i>Lachnospira</i>	0,036	0,898	0,529*	0,043	-0,111	0,694
<i>Coprococcus</i>	-0,422	0,117	0,298	0,280	-0,529*	0,043

*muuttujien välinen yhteys tilastollisesti merkitsevä ($p \leq 0,05$), rho, Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin.

Taulukkoon 4 on kuvattu tutkittavien 16S rRNA geenisekvensaation avulla määritetyn suolistomikrobiston koostumuksen yhteyksiä HOMA-IR:in eli insuliiniresistenssin homeostaasimalliin sekä insuliiniin kontrollijakson jälkeen perustasolla (mid-interventio). Havaittiin, että *Ruminococcus*-suvun suolistomikrobit olivat negatiivisesti yhteydessä sekä HOMA-IR:in (rho=-0,556, p=0,031) että insuliiniin (rho=-0,561, p=0,030). Tällöin tutkittavien korkeampi HOMA-IR- sekä insuliiniarvo olivat merkitsevästi yhteydessä alhaisempaan *Ruminococcus*-suvun suolistomikrobien määrään. Myös *Parabacteroides*-suvun mikrobien havaittiin olevan merkitsevästi yhteydessä HOMA-IR:in (rho=0,520, p=0,047).

TAULUKKO 4. 16S rRNA geenisekvensaation avulla määritetyn suolistomikrobiston koostumuksen yhteydet HOMA-IR:in ja insuliiniin ylipainoisilla tutkittavilla kontrollijakson jälkeen perustasolla (mid-interventio).

Suolistomikrobit (pääjaksot ja suvut, OTU)	HOMA- IR (mmol/l)		Insuliini (IU/l)	
	rho	p- arvo	rho	p- arvo
<i>Ruminococcus</i>	-0,556*	0,031	-0,561*	0,030
<i>Parabacteroides</i>	0,520*	0,047	0,468	0,079

*muuttujien välinen yhteys tilastollisesti merkitsevä ($p \leq 0,05$), rho, Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin,

Taulukossa 5 nähdään vielä tutkittavien 16S rRNA geenisekvensaation avulla määritetyn suolistomikrobiston koostumuksen yhteyksiä VAP-1 adheesioproteiiniin sekä sen aktiivisuuteen (SSAO) kontrollijakson jälkeen perustasolla (mid-interventio). *Clostridium*-suvun suolistomikrobit olivat merkitsevästi yhteydessä sekä VAP-1:in (rho=0,518, p=0,048) että VAP-1:n aktiivisuuteen (SSAO) (rho=0,567, p=0,028), jolloin suurempi VAP-1:n määrä sekä suurempi SSAO aktiivisuus olivat yhteydessä suurempaan *Clostridium*-suvun mikrobien määrään. VAP-1 oli negatiivisesti ja erittäin merkitsevästi yhteydessä *Oscillospira*-sukuun (rho=-0,693, p=0,004) sekä merkitsevästi *Streptococcus*-sukuun (rho=0,527, p=0,043). *Veillonella*-suvun taas havaittiin olevan merkitsevästi yhteydessä SSAO:in ja yhteys oli positiivinen (rho=0,525, p=0,044). Molemmat sekä VAP-1 että SSAO olivat lähes merkitsevästi yhteydessä myös tuntemattoman *Erysipelotrichaceae*-heimoon kuuluvan suvun mikrobien sekä *Bilophila*-suvun mikrobien kanssa.

TAULUKKO 5. 16S rRNA geenisekvensaation avulla määritetyn suolistomikrobiston koostumuksen yhteydet VAP-1 adheesioproteiiniin ja sen aktiivisuuteen (SSAO) ylipainoisilla tutkittavilla kontrollijakson jälkeen perustasolla (mid-interventio).

Suolistomikrobit (pääjaksot ja suvut, OTU)	VAP-1 (ng/ml)		SSAO (nmol/mg/h)	
	rho	p- arvo	rho	p- arvo
<i>Oscillospira</i>	-0,693**	0,004	-0,482	0,069
<i>Streptococcus</i>	0,527*	0,043	0,431	0,109
<i>Clostridium</i>	0,518*	0,048	0,567*	0,028
<i>Veillonella</i>	0,446	0,095	0,525*	0,044
tuntematon <i>Erysipelotrichaceae</i> heimoon kuuluva suku	-0,497	0,060	-0,477	0,072
<i>Bilophila</i>	-0,497	0,059	-0,485	0,067

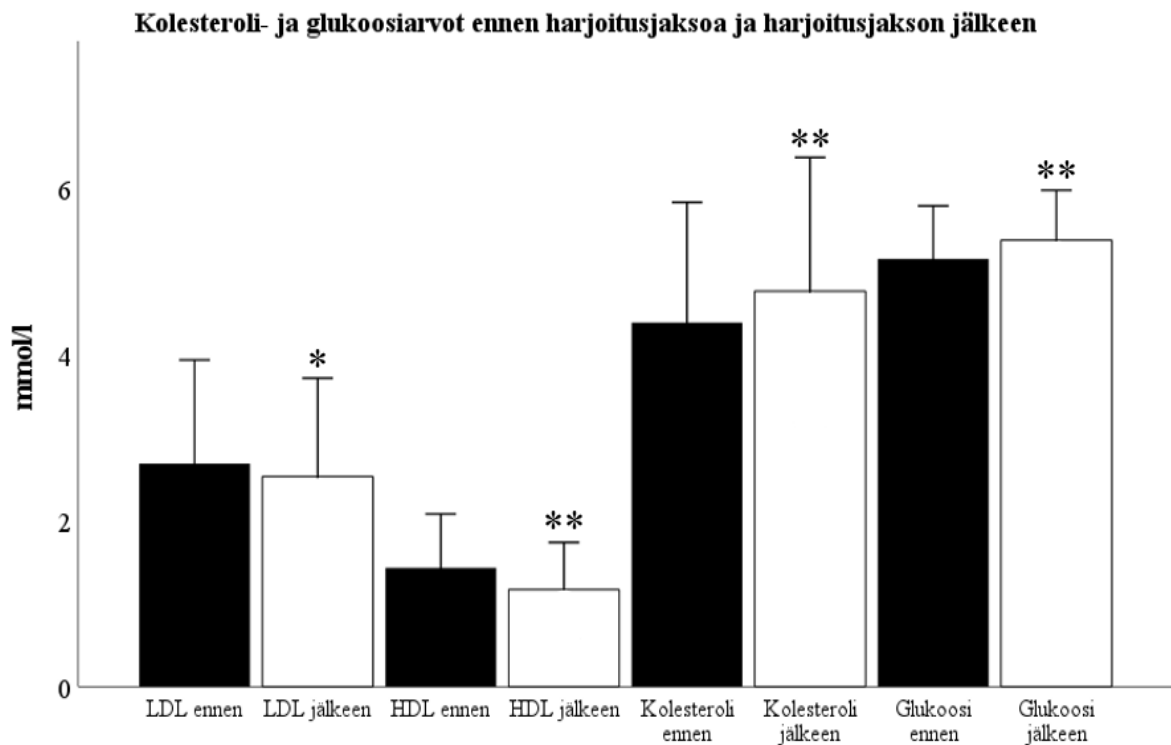
*muuttujien välinen yhteys tilastollisesti merkitsevä ($p \leq 0,05$), **muuttujien välinen yhteys tilastollisesti merkitsevä ($p \leq 0,01$), rho, Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin,

9.2 Kardiometabolisten riskitekijöiden muutokset harjoitusjakson vaikutuksesta ylipainoisilla tutkittavilla

Tutkittavat suorittivat kontrollijakson jälkeen kuuden viikon harjoitusjakson ja seuraavaksi esitellään eri kardiometabolisten riskitekijöiden merkitseviä keskiarvoeroja ennen ja jälkeen harjoitusjakson. Tutkittavien paino ennen harjoitusjaksoa oli keskimäärin $88,5 \pm 14,6$ kg ja harjoitusjakson jälkeen $87,8 \pm 14,7$ kg eli tutkittavien paino laski merkitsevästi harjoittelun

vaikutuksesta ja erotuksen keskiarvo oli $0,79 \pm 1,35 \text{kg}$ ($p=0,041$). Ennen harjoitusjaksoa tutkittavien keskivartalon rasvamassa oli keskimäärin $3717,9 \pm 1296,9 \text{g}$ ja harjoitusjakson jälkeen $3638,4 \pm 1322,5 \text{g}$. Erotuksen keskiarvo oli $79,5 \pm 117,3 \text{g}$, jolloin harjoitusjakso laski merkitsevästi myös tutkittavien keskivartalon rasvamassan määrää ($p=0,020$). Paino ja keskivartalon rasvamassa laskivat harjoittelun vaikutuksesta kuitenkin melko maltillisesti.

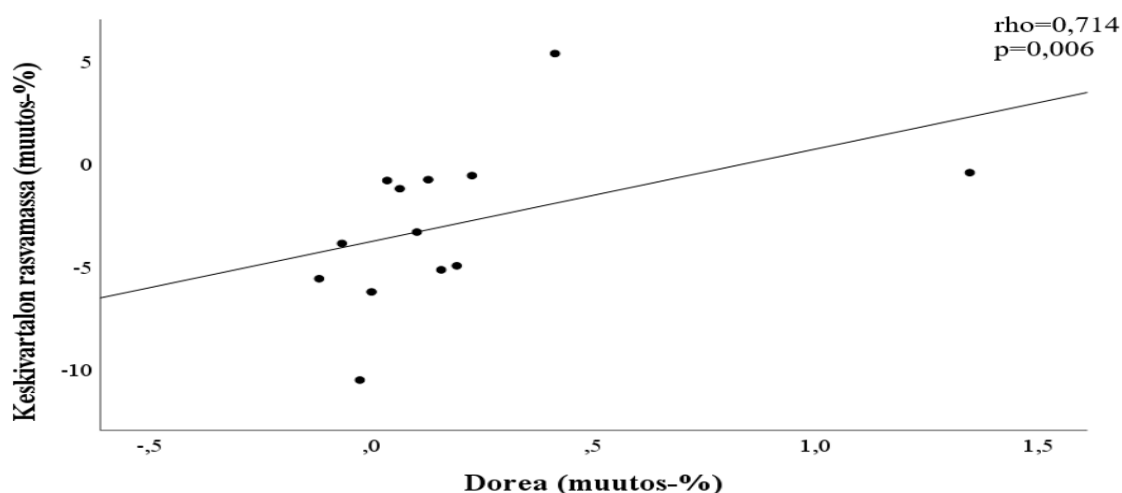
Kuvassa 6 on esitetty tutkittavien keskiarvoerot ja keskihajonnat LDL-, HDL- ja kokonaiskolesterolin sekä glukoosin suhteen ennen ja jälkeen harjoitusjakson (mid. vs. post.). Tutkittavien LDL- ja HDL-kolesteroli laskivat, kun taas kokonaiskolesteroli sekä glukoosi eli paastoverensokeri nousivat merkitsevästi harjoitusjakson vaikutuksesta.



KUVA 6. Tutkittavien LDL-, HDL- ja kokonaiskolesterolin sekä glukoosin keskiarvot ja keskihajonnat ennen ja jälkeen harjoitusjakson (mid. vs. post.), *muutos tilastollisesti merkitsevä ($p \leq 0,05$), **muutos tilastollisesti merkitsevä ($p \leq 0,01$).

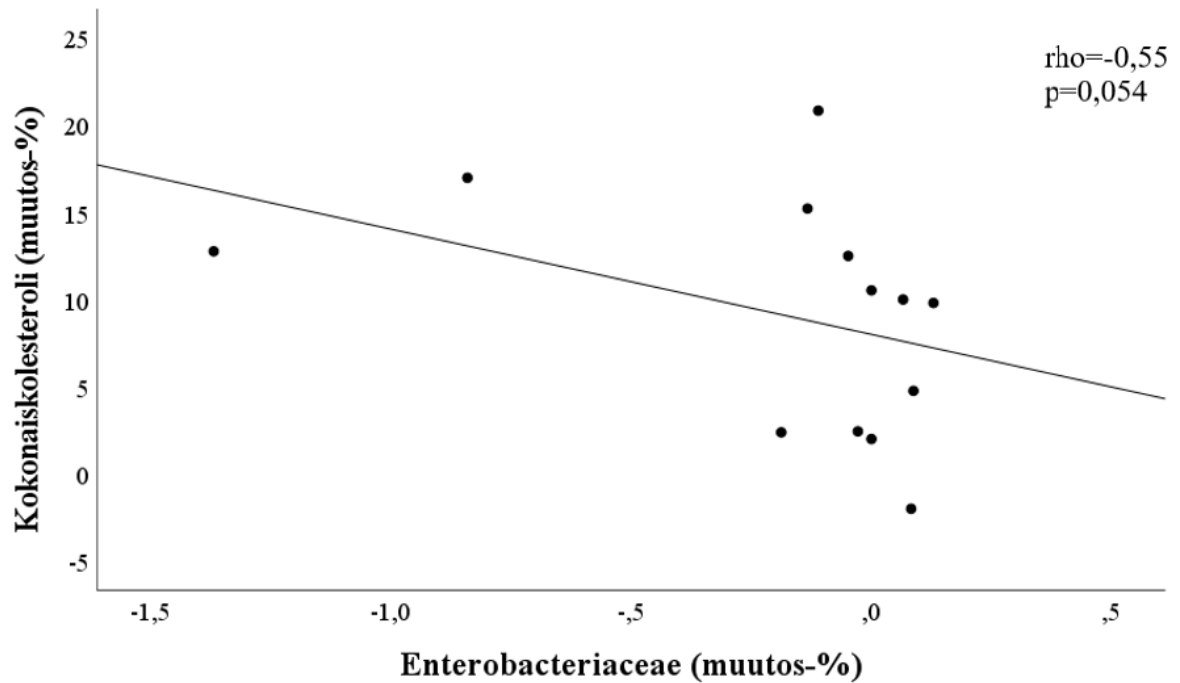
9.3 Suolistomikrobiston koostumuksen muutosten yhteydet kardiometabolisten riskitekijöiden muutoksiin ylipainoisilla tutkittavilla liikuntajakson seurauksena

Seuraavaksi tarkastellaan tutkittavien kuuden viikon harjoitusjakson aikaansaamien suolistomikrobiston koostumuksen muutosten merkitseviä yhteyksiä kardiometabolisten sairauksien riskitekijöiden muutoksiin. Analyysiin otettiin mukaan vain metagenomianalyysissä esiin tulleet mikrobit, joiden määrä muuttui merkitsevästi liikunnan vaikutuksesta (Munukka ym. 2018). Tässä työssä tulokset suolistomikrobiston koostumuksen muutoksista liikunnan vaikutuksesta otettiin Munukan ym. (2018) tutkimuksesta. Myös kardiometabolisissa muuttujissa mukaan otettiin vain ne, joiden muutos liikunnan vaikutuksesta oli merkitsevä. *Dorea*-suvun mikrobien ($p=0,028$) määrä kasvoi ja keskivartalon rasvamassan määrä taas laski merkitsevästi ($p=0,020$) harjoittelun vaikutuksesta. Tutkittavien keskivartalon rasvamassan muutoksen yhteydet *Dorea*-suvun suolistomikrobien määrän muutokseen on esitetty kuvassa 7. Tutkittavien keskivartalon rasvamassan muutos oli positiivisesti yhteydessä *Dorea*-suvun suolistomikrobien määrän muutokseen ja yhteys oli erittäin merkitsevä ($\rho=0,714$, $p=0,006$). Tulosta on kuitenkin tulkittava varoen, sillä kuvaajasta nähdään, että muutaman tutkittavan muutokset mahdollisesti vääristävät korrelaatiota.

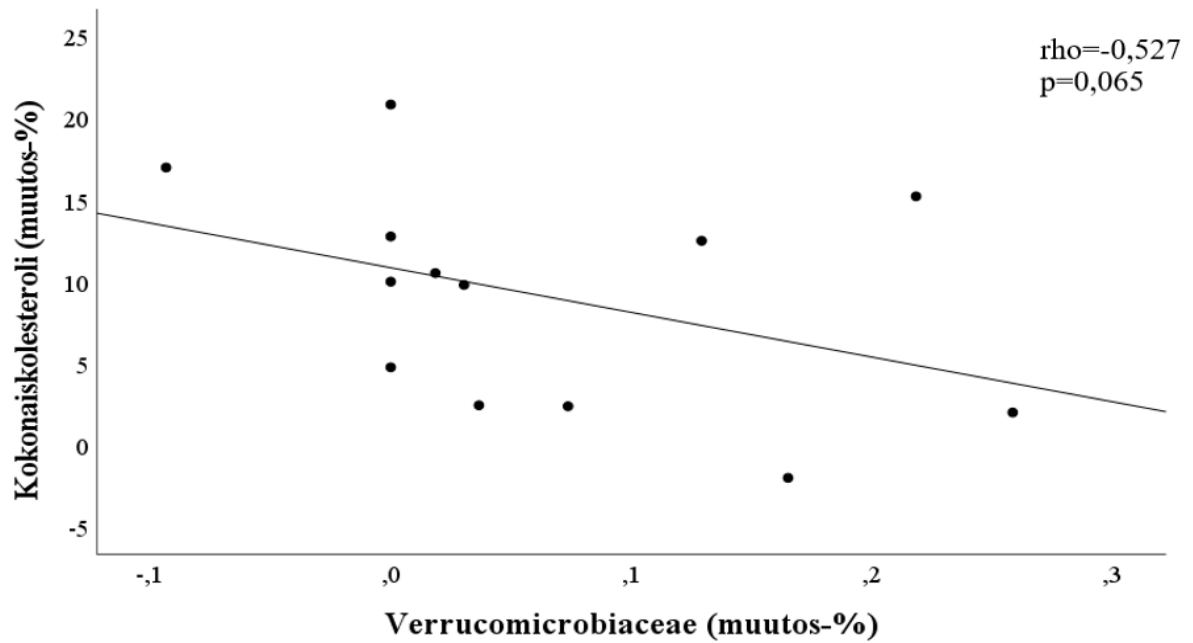


KUVA 7. Keskivartalon rasvamassan muutoksen yhteydet *Dorea*-suvun suolistomikrobien määrän muutokseen liikuntaharjoittelun seurauksena, ρ , Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin, p , tilastollinen merkitsevyys.

Kokonaiskolesterolin muutoksen ja tuntemattoman *Enterobacteriaceae*-heimoon kuuluvan suvun suolistomikrobien määrän muutoksen ($\rho=-0,545$, $p=0,054$) sekä *Verrucomicrobiaceae*-suvun suolistomikrobien määrän muutoksen ($\rho=-0,527$, $p=0,065$) välillä havaittiin myös lähes merkitsevä yhteys, joka oli negatiivinen (Kuva 8 ja 9).

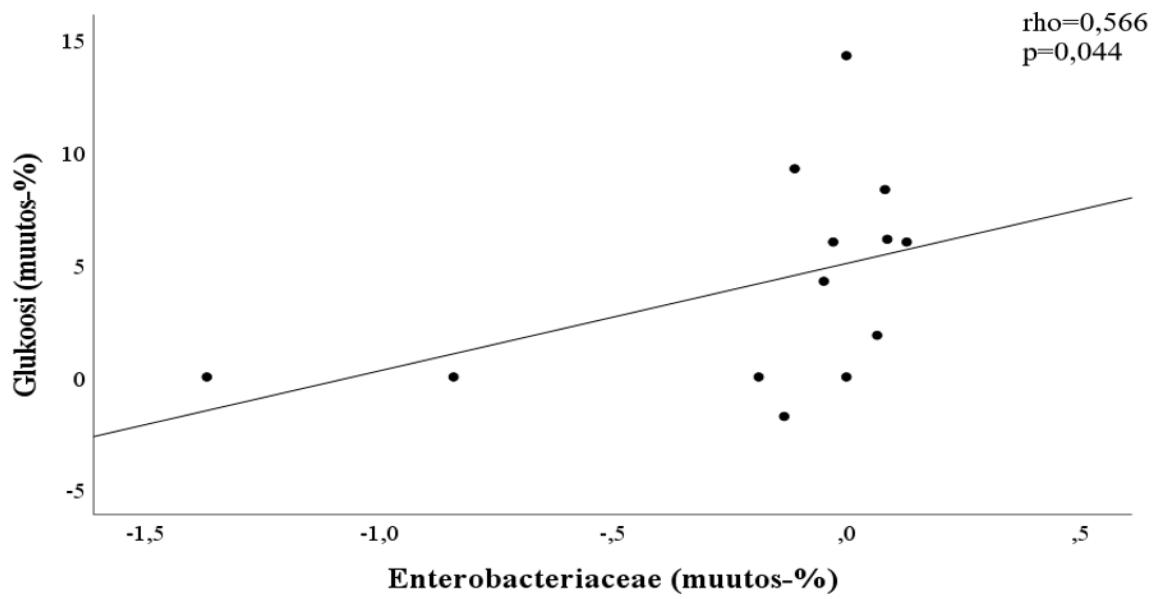


KUVA 8. Kokonaiskolesterolin muutoksen yhteydet tuntemattoman *Enterobacteriaceae*-heimoon kuuluvan suvun suolistomikrobien määrän muutokseen liikuntaharjoittelun seurauksena, ρ , Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin, p , tilastollinen merkitsevyys



KUVA 9. Kokonaiskolesterolin muutoksen yhteydet *Verrucomicrobiaceae*-suvun suolistomikrobien määrän muutokseen liikuntaharjoittelun seurauksena, rho, Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin, p, tilastollinen merkitsevyys

Tutkittavien glukoosin muutosten yhteydet tuntemattoman *Enterobacteriaceae*-heimoon kuuluvan suvun suolistomikrobien määrän muutokseen on esitetty kuvassa 10. Muuttujien muutosten yhteyden havaittiin olevan positiivinen ja merkitsevä (rho=0,566, p=0,044).



KUVA 10. Glukoosin muutoksen yhteydet tuntemattoman Enterobacteriaceae-heimoon kuuluvan suolistomikrobien määrän muutokseen liikuntaharjoittelun seurauksena, rho, Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin, p, tilastollinen merkitsevyys.

10 POHDINTA

Tämän pro gradu -tutkielman tarkoituksena oli selvittää ylipainoisten tutkittavien suolistomikrobiston koostumuksen yhteyttä kardiometabolisten sairauksien riskitekijöihin perustasolla. Lisäksi tavoitteena oli tarkastella liikuntajakson vaikutuksia edellä mainittuihin muuttujiin sekä suolistomikrobiston koostumuksen muutosten yhteyttä kardiometabolisten muuttujien muutoksiin. Seuraavaksi käydään läpi tutkimuksen tuloksia.

10.1 Suolistomikrobiston koostumuksen yhteydet kehonkoostumukseen ylipainoisilla tutkittavilla perustasolla

Tämän tutkimuksen mukaan suolistomikrobiston koostumus oli yhteydessä ylipainoisten kardiometabolisiin riskitekijöihin. Seuraavaksi tarkastellaan tarkemmin, kuinka suolistomikrobiston koostumus oli yhteydessä tutkittavien kehonkoostumusmuuttujiin sekä rasva-arvoihin kontrollijakson jälkeen perustasolla. Tutkimuksessa havaittiin, että *Collinsella*-suvun bakteerien määrä oli käänteisesti yhteydessä keskivartalon rasvamassaan. Käänteinen yhteys havaittiin myös *Dorea*-suvun suolistomikrobien määrän ja vyötärön ympäryksen välillä. Suurempi keskivartalon rasvamassa oli yhteydessä alhaisempaan *Collinsella*-suvun mikrobien määrään ja suurempi vyötärön ympäryys taas alhaisempaan *Dorea*-suvun mikrobien määrään.

Tämän työn tulokset ovat kuitenkin ristiriidassa aiemman tutkimustiedon kanssa, sillä aiempien tutkimusten mukaan *Collinsella*- ja *Dorea*-suvun suolistomikrobit ovat olleet yhteydessä lihavuuteen, metaboliseen oireyhtymään, elimistön tulehdustilaan sekä tyypin 2 diabetekseen (Candela ym. 2016; Companys ym. 2021; Gallardo-Becerra ym. 2020; Jaagura ym. 2021; Ryan & Delzenne 2016, 391-401) Companysin ym. (2021) mukaan BMI, vyötärön ympäryys ja paino olivat positiivisesti yhteydessä *Collinsella aerofaciens*, *Dorea formicigenerans* ja *Dorea longicatena* lajeihin ja lihavilla kyseisiä suolistomikrobeja havaittiin eniten verrattuna normaalipainoisiin ja laihoihin tutkittaviin. Myös Jaaguran ym. (2021) tutkimuksessa havaittiin, että painonpudotuksen myötä tutkittavien painoindeksin lasku oli yhteydessä *Collinsella*- ja *Dorea*-suvun suolistomikrobien määrän laskuun. Myös tässä työssä havaittiin,

että liikuntaintervention vaikutuksesta keskivartalon rasvamassa aleni ja rasvamassan lasku oli yhteydessä alhaisempaan *Dorea*-suvun mikrobien määrään (Kuva 7.).

Ruokavaliolla on suolistomikrobiston koostumukseen suuri merkitys ja tiedetään, että esimerkiksi *Collinsella*-suku on yhteydessä korkearasvaiseen länsimaiseen ruokavalioon ja vähäiseen kuidunsaantiin (Candela ym. 2016). Tässä työssä ruokavalion vaikutusta ei kuitenkaan otettu huomioon. On tärkeää huomioida myös, että suolistomikrobiston koostumus on jokaisella hyvin yksilöllinen ja yksilöiden väliset erot saattavat olla hyvin suuria, mikä saattaa vaikuttaa tuloksiin. Tässä tutkimuksessa tutkittavia oli myös melko vähän ja tarvittaisiin suurempi otanta, jotta voitaisiin tehdä luotettavia johtopäätöksiä. Tässä työssä myös tuntematon *Ruminococcaceae*-heimoon kuuluva suku oli käänteisesti yhteydessä kokonaisrasvamassaan ja kyseistä tulosta puoltaa Michelsin ym. (2022) katsausartikkeli, jonka mukaan esimerkiksi rasvamaksa lihavilla tutkittavilla oli yhteydessä alhaisempaan *Ruminococcaceae*-suvun suolistomikrobien määrään.

Monien tutkimusten mukaan lihavilla on havaittu korkeampaa Firmikuutti:Bakteroidi -suhdetta kuin normaalipainoisilla (Bervoets ym. 2013; Kasai ym. 2015; Riva ym. 2017; Verdam ym. 2013). Arvellaan, että korkeampi Firmikuutti:Bakteroidi -suhde johtaa tehokkaampaan hiilihydraattien fermentointiin ja lisääntyneeseen ravintoaineiden imeytymiseen suolistossa. Firmikuutteihin kuuluvien bakteerien hiilihydraattien fermentointi ruokavalion kuidusta johtaa lyhytketjuisten rasvahappojen (SCFAs), kuten asetaattien, propionaattien ja butyraattien tuottoon. Tiedetään, että lyhytketjuisilla rasvahapoilla on tärkeä rooli ravintoaineiden saannissa sekä merkitys kehonpainoon. SCFA:n tiedetään tarttuvan G-proteiinikytkentäisiin reseptoreihin, mutta lihavilla yksilöillä kyseinen prosessi voi vaimentua esimerkiksi korkean hiilihydraattipitoisen ruokavalion myötä, mikä taas johtaa suolistossa lisääntyneeseen energian talteenottoon sekä maksan lipogeneesiin. (Palmas ym. 2021)

Tässä työssä korkeampaa Firmikuutti:Bakteroidi -suhdetta ei kuitenkaan havaittu ja tulokset viittasivat jopa päinvastaiseen suuntaan eli Firmikuutti-pääjakson yhteys eri kehonkoostumusmuuttujiin oli käänteinen, mutta yhteydet eivät olleet kuitenkaan merkitseviä. Tässä tutkimuksessa korkeamman Bakteroidi-pääjakson mikrobien määrän taas havaittiin

olevan merkitsevästi yhteydessä korkeampaan vyötärön ympärykseen, jolloin tulokset ovat ristiriidassa aiemman tutkimustiedon kanssa. On kuitenkin olemassa myös tutkimuksia, joissa ylipainoisilla ja lihavilla ei ole havaittu korkeampaa Firmikuutti:Bakteroidi -suhdetta (Duncan ym. 2008; Shi ym. 2006; Turnbaugh ym. 2009). Tutkittavat eivät olleet tässä tutkimuksessa kovin ylipainoisia, jolloin tuloksia ei voida täysin vertailla keskenään, sillä monissa muissa tutkimuksissa tutkittavat ovat olleet hyvin ylipainoisia tai lihavia. Ruokavalio saattaa myös vaikuttaa suolistomikrobiston Firmikuutti:Bakteroidi -suhteeseen merkittävästi. Bakteroidi-pääjakson on esimerkiksi havaittu olevan yhteydessä länsimaiseen korkearasvaiseen ruokavalioon (Wu ym. (2011). Erot tutkimustulosten välillä Firmikuutti:Bakteroidi -suhteesta saattavat johtua tutkittavien ryhmien heterogeenisyydestä, tutkittavien genetiikan, maantieteellisen sijainnin, elämäntapojen tai mittausmenetelmien eroista (Olivares ym. 2021).

10.2 Suolistomikrobiston koostumuksen yhteydet rasva-arvoihin ylipainoisilla tutkittavilla perustasolla

Tässä tutkimuksessa tutkittavien suolistomikrobiston koostumuksen havaittiin olevan yhteydessä myös rasva- ja kolesteroliarvoihin perustasolla. Kliiniset muuttujat, jotka analysoitiin verinäytteistä, olivat kuitenkin keskimäärin normaalilla tasolla, vaikka tutkittavat olivatkin ylipainoisia. Tutkittavien seerumin vapaiden rasvahappojen (FFA) määrä oli käänteisesti yhteydessä seuraavien suolistomikrobien kanssa: *Bifidobacterium*-, *Streptococcus*- ja *Dorea*-suku sekä Aktinobakteeri-pääjakso. Ylipainoisilla ja lihavilla havaitaan usein kohonnutta vapaiden rasvahappojen määrää veressä. FFA:n ja *Bifidobacterium*-suvun suolistomikrobien välillä oli erittäin merkitsevä negatiivinen yhteys, jolloin korkeampi vapaiden rasvahappojen määrä oli yhteydessä alhaisempaan *Bifidobacterium*-suvun mikrobien määrään. Aiemmat tutkimustulokset ovatkin osoittaneet, että Aktinobakteeri-pääjakssoon kuuluvien *Bifidobacterium*-suvun suolistomikrobien alhaisempi määrä on yhteydessä lihavuuteen ja tyyppin 2 diabetekseen (Michels ym. 2022).

On kuitenkin myös tutkimuksia, joissa ylipainoisilla on havaittu korkeampaa Aktinobakteeri-pääjakson suolistomikrobien määrää (Turnbaugh ym. 2009). *Bifidobacterium*-suvun suolistomikrobien on havaittu olevan yhteydessä alhaisempaan tulehdustekijöiden määrään,

parempaan glukoosi- ja rasva-aineenvaihdunnan homeostaasiin sekä runsaampaan kuidun saantiin ja joitain *Bifidobacterium*-suvun mikrobeja käytetään myös probiootteina (Olivares ym. 2021). Korkearasvaisen ruokavalion on havaittu myös olevan yhteydessä alhaisempaan *Bifidobacterium*-suvun mikrobien määrään (Perez-Burillo ym. 2022). Perez-Burillon ym. (2022) mukaan vapailla rasvahapoilla saattaa olla inhiboiva vaikutus *Bifidobacterium*-suvun suolistomikrobien kasvuun ja kehitykseen.

Kuten jo aiemmin mainittiin, alhaisemman *Dorea*-suvun suolistomikrobien määrän havaittiin tässä tutkimuksessa olevan yhteydessä korkeampaan vyötärön ympäröykseen perustasolla. Tässä työssä *Dorea*-suvun suolistomikrobien määrä oli alhaisempi niillä, joilla myös FFA:n määrä oli suurempi. Tulokset *Dorean* yhteyksistä vyötärön ympäröykseen ja rasvahappojen määrään tässä työssä perustasolla ovat ristiriidassa aiemman tutkimustiedon kanssa, joissa lihavilla *Dorea*-suvun mikrobien on havaittu olleen koholla (Candela ym. 2016; Companys ym. 2021). Tässä tutkimuksessa havaittiin myös, että *Phascolarctobacterium*-suvun suolistomikrobit olivat positiivisesti yhteydessä FFA:n määrään ja osa aiemmista tutkimustuloksista puoltaa kyseistä tulosta. Propionaattia ja asetaattia tuottavien *Phascolarctobacterium*-suvun mikrobien on havaittu olevan yhteydessä lihavuuteen sekä korkearasvaiseen ruokavalioon (Paliy & Rajakaruna 2022, 59–68). On kuitenkin myös tutkimuksia, joissa on havaittu päinvastaisia tuloksia.

Serenan ym. (2018) mukaan lihavilla oli alhaisempi määrä *Phascolarctobacterium spp.* lajia verrattuna normaalipainoisiin tutkittaviin. Myös Zhang ym (2021) havaitsivat lihavilla alhaisemman määrän *Phascolarctobacterium*-suvun suolistomikrobeja. *Phascolarctobacteriumin* tiedetään olevan sukkiniaattia hyödyntävä bakteeri, joka saattaa vaikuttaa elimistön energia-aineenvaihduntaan, sillä se osallistuu sukkiniaatin aineenvaihduntaan ja saattaa siten vähentää lihavuuden ilmenemistä. Verenkierron runsas sukkiniaatin määrä on yhteydessä lihavuuteen ja on yksi merkittävä kardiovaskulaarinen riskitekijä (Serena ym. 2018).

Tutkittavien kokonaiskolesteroli ja LDL-kolesteroli olivat käänteisesti yhteydessä *Adlercreutzia*-suvun suolistomikrobeihin eli korkeampi kokonais- ja LDL-kolesteroli olivat

yhteydessä alhaisempaan *Adlercreutzia*-suvun mikrobien määrään. LDL-kolesteroli oli negatiivisesti yhteydessä myös *Coprococcus*-suvun suolistomikrobeihin, jolloin korkeampi LDL-kolesteroli oli yhteydessä alhaisempaan määrään *Coprococcus*-suvun suolistomikrobeja. Castanerin ym. (2018) katsausartikkelissa mainittiin, kuinka tutkimusten mukaan Firmikuutteihin kuuluvien *Coprococcus sp.*-, *Blautia sp.*-sukujen sekä *Enterobacteriaceae*-heimon suolistomikrobit olivat merkitsevästi koholla ylipainoisilla ja lihavilla tutkittavilla (Castaner ym. 2018).

LDL-kolesteroliarvot ovat usein koholla lihavilla, mutta tässä työssä tutkittavilla LDL-kolesteroliarvot olivat keskimäärin normaalilla tasolla. Olivares ym. (2021) havaitsivatkin tutkimuksessaan, että lihavilla metabolisesti terveillä oli runsaammin *Coprococcus*- sekä *Ruminococcus*-suvun suolistomikrobeja kuin metabolisesti ei-terveillä lihavilla. Tässä työssä tutkittavat olivat myös metabolisesti terveitä ylipainosta huolimatta, jolloin tutkimuksen tulos alhaisemman LDL-kolesterolin yhteydestä korkeampaan *Coprococcus*-suvun suolistomikrobien määrään puoltaa Olivaresin ym (2021) tutkimuksen tuloksia. *Coprococcus*- sekä *Ruminococcus*-suvun suolistomikrobit tuottavat butyraattia ja tiedetään, että butyraatilla on esimerkiksi tulehdusta estäviä vaikutuksia, sillä se ehkäisee endotoksemiaa, parantaa insuliinisensitiivisyyttä sekä edistää suoliston seinämän toimintaa ja ehkäisee suoliston läpäisevyyttä (Vital ym. 2017). Myös Chierico ym. (2021) raportoivat *Coprococcus*-suvun suolistomikrobien olevan yhteydessä alhaisempaan metabolisen oireyhtymän riskitasoon, triglyseridiin, paastoverensokeriin sekä HOMA-IR:in.

Tämän tutkimuksen mukaan myös HDL-kolesterolin havaittiin olevan positiivisesti yhteydessä *Lachnospira*- ja *Dorea*-suvun suolistomikrobien määrään. HDL-kolesterolin määrä on lihavilla usein alhaisempi ja *Dorean* määrä taas koholla. Tällöin tulos *Dorea*-suvun suolistomikrobien määrään positiivisesta yhteydestä hyvään HDL-kolesteroliin on ristiriidassa aiemman tutkimustiedon kanssa. *Lachnospira*-suvun mikrobien yhteys HDL-kolesteroliin oli osittain linjassa aiemman tutkimustiedon kanssa. Companysin ym. (2021) mukaan *Lachnospiraceae*-suvun suolistomikrobit olivat negatiivisesti yhteydessä rasvamassaan sekä LDL- ja kokonaiskolesteroliin ylipainoisilla ja normaalipainoisilla. Joidenkin *Lachnospiraceae*-suvun suolistomikrobien tiedetään tuottavan terveydelle hyödyllistä butyraattia (Louis & Flint 2016;

Munukka ym 2018). Tämän tutkimuksen tulos on kuitenkin osittain ristiriidassa aiempaan tutkimustietoon nähden.

Esimerkiksi Palmas ym. (2021) raportoivat, että *Lachnospiraceae*-ryhmään kuuluvat bakteerit ovat hyödyllisiä bakteereita, mutta niiden kohonnut määrä on yhteydessä metabolisiin sairauksiin ja lihavuuteen, sillä *Lachnospiraceae*-suvun mikrobit tuottavat lyhytketjuisia rasvahappoja, pääasiassa asetaattia ja propionaattia. Companys ym. (2021) mainitsivat, kuinka monissa tutkimuksissa on havaittu, että kohonnut asetaatin määrä saa aikaan lihavuutta, sillä etikkahappo stimuloi rasvahappojen ja kolesterolin synteesiä sekä rasvojen varastointia. Seuraavaksi käsitellään tarkemmin suolistomikrobiston koostumuksen yhteyksiä tutkittavien insuliiniresistenssiin sekä elimistön matala-asteiseen tulehdukseen perustasolla.

10.3 Suolistomikrobiston koostumuksen yhteydet insuliiniresistenssiin ja tulehdustekijöihin ylipainoisilla tutkittavilla perustasolla

Tässä tutkimuksessa havaittiin, että suolistomikrobiston koostumus oli yhteydessä myös tutkittavien HOMA-IR-arvoihin sekä insuliinitasoon. HOMA-IR ja insuliinin määrä verenkierrossa kertovat insuliiniresistenssin tasosta. HOMA-IR ja insuliini olivat positiivisesti yhteydessä *Parabacteroides*-suvun suolistomikrobien määrään ja negatiivisesti yhteydessä *Ruminococcus*-suvun suolistomikrobien määrään. Korkeampi HOMA-IR- sekä insuliiniarvo olivat siis yhteydessä alhaisempaan Firmikuutteihin kuuluvan *Ruminococcus*-suvun mikrobien määrään. Tulokset puoltavat osittain aiempaa tutkimustietoa *Ruminococcus*-suvun suolistomikrobien yhteydestä insuliiniresistenssiin, sillä *Ruminococcus*-suvun mikrobit tuottavat butyraattia ja butyraatti voi ehkäistä tulehdusta ja endotoksemiaa, parantaa insuliinisensitiivisyyttä sekä ehkäistä suoliston läpäisevyyttä (Vital ym. 2017), jolloin loogisesti insuliiniresistenssin omaavilla olisi alhaisempi määrä *Ruminococcus*-suvun suolistomikrobeja.

Myös Hollisterin ym. (2014) mukaan *Ruminococcus*-suvun suolistomikrobit olivat yhteydessä terveeseen suolistomikrobistoon. On kuitenkin olemassa tutkimuksia, joissa on havaittu, että esimerkiksi *Ruminococcus bromii* ja *Ruminococcus obeum* lajien kohonnut määrä oli yhteydessä lihavuuteen (Castaner ym. 2018; Jiao ym. 2018) ja lihavuuden tiedetään olevan

vahvasti yhteydessä insuliiniresistenssin muodostumiseen (Heymsfield & Wadden 2017). Myös Jiaon ym. (2018) mukaan *Ruminococcus*-suvun suolistomikrobien runsas määrä oli yhteydessä lihavuuteen rotilla. *Ruminococcus* tiedetään fermentoivan polysakkareita lyhytketjuisiksi rasvahapoiksi, joita elimistö käyttää energianlähteenä (Jiao ym. 2018). Myös Gurung ym. (2020) raportoivat tutkimuksessaan, että *Ruminococcus*-suvun suolistomikrobit olivat positiivisesti yhteydessä tyypin 2 diabetekseen (Gurung ym. 2020). *Ruminococcus gnavus* lajin on esimerkiksi havaittu lisäävän joidenkin tulehduksellisten sytokiinien erityistä ja niiden erityis saattaa olla yhteydessä elimistön tulehdustilan ja insuliiniresistenssin sekä tyypin 2 diabeteksen kehitykseen (Gurung ym. 2020). Tämän työn tulokset ovat siis osittain ristiriitaisia aiemman tutkimustiedon kanssa, mutta on otettava huomioon, että tässä työssä tutkittavilla ei havaittu tyypin 2 diabetesta.

Tässä tutkimuksessa myös tulehdusta säätelevä VAP-1 sekä SSAO eli VAP-1:n amiinioksidaasi aktiivisuus olivat merkitsevästi yhteydessä *Clostridium*-suvun suolistomikrobien määrään. Korkeampi VAP-1:n määrä sekä SSAO aktiivisuus eli toisin sanoen elimistön korkeampaan tulehdustasoon viittaava tila oli yhteydessä korkeampaan *Clostridium*-suvun suolistomikrobien määrään. Tiedetään esimerkiksi, että *Clostridium difficile*-laji voi aiheuttaa ohut- ja paksusuolen tulehdusta ja sen tiedetään olevan yhteydessä ärtyvän suolen oireyhtymään (Dayananda & Wilcox 2019). Ärtyvän suolen oireyhtymä saattaa johtua juuri esimerkiksi elimistön matala-asteisesta tulehduksesta, suolen seinämän läpäisevyyden lisääntymisestä tai suolen liikkeisiin liittyvistä syistä (Reho 2021).

Firmikuutteihin kuuluvien *Clostridium*-suvun suolistomikrobien tiedetään olevan yhteydessä myös korkearasvaiseen ruokavalioon ja korkearasvainen ruokavalio saattaa aiheuttaa lihavuutta ja sitä kautta myös matala-asteisen tulehdustilan kehittymistä (Amabebe ym. 2020). Myös Gomesin ym. (2018) mukaan suolistomikrobiston dysbioosi lihavilla yksilöillä oli yhteydessä *Clostridium*-suvun suolistomikrobien runsaampaan määrään ja metabolista oireyhtymää sairastavilla naisilla oli merkitsevästi enemmän *Eubacterium rectale-clostridium coccoides*-ryhmän suolistomikrobeja kuin metabolisesti terveillä naisilla (Munukka ym. 2021). Toivonen ym. (2021) raportoivat myös, että VAP-1 välittää suolistomikrobiston flagelliinien aiheuttamaa tulehdusta elimistössä sekä maksan rasvoittumista. Myös Yu ym. (2006) ovat osoittaneet, että VAP-1:n amiinioksidaasi aktiivisuus eli SSAO oli osallisena elimistön LPS-välitteisessä

tulehduksessa, jolloin VAP-1 saattaa edistää suolistomikrobiston vaikutuksia tulehdustiloissa (Yu. ym. 2006).

Oscillospira-suvun suolistomikrobien taas havaittiin olevan käänteisesti ja erittäin merkitsevästi yhteydessä VAP-1 adheesioproteiiniin. Tällöin korkeampi VAP-1 adheesioproteiinin määrä eli korkeampi elimistön tulehdusstatus oli yhteydessä alhaisempaan *Oscillospira*-suvun suolistomikrobien määrään. Tämän tutkimuksen tulokset puoltavat aiempia tutkimuksia, sillä *Oscillospira*-suvun suolistomikrobiston on havaittu olevan käänteisesti yhteydessä elimistön tulehdustilaan (Yang ym. 2021). Alhaisempi *Oscillospira*-suvun suolistomikrobien määrä oli esimerkiksi Liman ym. (2021) tutkimuksessa yhteydessä ärtyvän suolen oireyhtymään. Eräässä tutkimuksessa alhaisemman *Oscillospira*-suvun suolistomikrobiston määrän havaittiin olevan merkitsevästi yhteydessä korkeampaan pro-inflammatorisen MCP-1:n määrään (Shintouo ym. 2020). *Oscillospira*-suvun mikrobien on havaittu olevan yhteydessä myös alhaiseen metabolisen oireyhtymän riskitasoon sekä matalaan triglyseridi-, glukoosi- sekä HOMA-IR-arvoihin. Chiericon ym. (2021) tutkimuksessa *Oscillospira*-suvun suolistomikrobit olivat yhteydessä myös alhaisempaan rasvamassaan sekä alhaisempaan kardiometaboliseen riskiin (Chierico ym. 2021).

Tiedetään, että *Oscillospira*-suvun suolistomikrobit tuottavat lyhytketjuisia rasvahappoja ja erityisesti butyraattia, jonka vuoksi ne saattavatkin olla tulevaisuudessa hyviä probioottiehdokkaita (Yang ym. 2021). Tässä työssä havaittiin myös, että *Streptococcus*-suvun suolistomikrobien määrä oli positiivisesti yhteydessä VAP-1:n määrään ja *Veillonella*-suvun suolistomikrobien määrä SSAO aktiivisuuteen. *Streptococcus*-suvun sekä *Veillonella*-suvun suolistomikrobien on havaittu olevan yhteydessä lihavuuteen (Palmas ym. 2021). Firmikuutteihin kuuluvan *Veillonellan* tiedetään esimerkiksi tuottavan juuri asetaattia ja propionaattia, muttei kuitenkaan hyödyllistä butyraattia (Palmas ym. 2021). Seuraavaksi käsitellään vielä kestävyysharjoittelujakson vaikutuksia tutkittavien kardiometabolisiin muuttujiin sekä suolistomikrobiston koostumukseen. Lisäksi pohditaan, ovatko muuttujien muutokset yhteydessä toisiinsa.

10.4 Suolistomikrobiston koostumuksen muutosten yhteydet kardiometabolisten muuttujien muutoksiin liikuntajakson seurauksena

Kontrollijakson jälkeen tutkittavat suorittivat kuuden viikon kestävyysharjoittelujakson. Heidän syömiskäyttäytymisensä ei muuttunut kontrolli- ja liikuntajakson aikana, vaan pysyi koko tutkimuksen ajan samana. Seuraavaksi tarkastellaan, kuinka liikuntajakso vaikutti tutkittavien kardiometabolisiin riskitekijöihin sekä suolistomikrobiston koostumukseen.

Lähtötilanteessa suurin osa kardiometabolisista riskitekijöistä oli tutkittavilla keskimäärin normaalilla tasolla ylipainosta huolimatta. Liikuntajakso sai tutkittavilla aikaan kuitenkin merkitsevän, mutta maltillisen painon, keskivartalon rasvamassan ja LDL-kolesterolin laskun. Säännöllisen kestävyysharjoittelun ylipainoisilla ja lihavilla onkin havaittu vaikuttavan myönteisesti kehonkoostumukseen ja rasva-aineenvaihduntaan (Bellicha ym. 2021; Oppert ym. 2021; Ostman ym. 2017). Ostmanin ym. katsausartikkelin (2017) mukaan kestävyysharjoittelu laskee merkittävästi metabolista oireyhtymää sairastavien tutkittavien kehonpainoa, vyötärönympärystä, systolista sekä diastolista verenpainetta, paastoverensokeria, triglyseriditasoa sekä LDL-kolesterolia verrattuna kontrolliryhmään. Myös Bellichan ym. (2021) mukaan säännöllinen liikuntaharjoittelu johti ylipainoisten ja lihavien tutkittavien merkitsevään painonpudotukseen, kokonaisrasvamassan sekä viskeraalisen rasvamassan laskuun verrattuna harjoittelemattomiin.

Tiedetään, että erityisesti viskeraalisen rasvakudoksen alenemisella voi olla merkittäviä vaikutuksia kardiometabolisen terveyden paranemiseen lihavilla yksilöillä ja viskeraalisessa rasvamassassa saattaa tapahtua laskua jo hyvin alhaisella painonpudotuksella tai jopa ilman painonpudotusta. (Bellicha ym. 2021) Aerobista kohtuuintensiteettistä harjoittelua suositellaan erityisesti painonpudotukseen, rasvamassan, viskeraalisen rasvamassan sekä maksan sisäisen rasvamassan vähentämiseen ja verenpaineen alentamiseen ylipainoisilla ja lihavilla aikuisilla (Oppert ym. 2021).

Tässä työssä havaittiin kuitenkin myös, että tutkittavien HDL-kolesteroli laski ja kokonaiskolesteroli sekä paastoverensokeri nousivat liikuntaharjoittelun vaikutuksesta.

Kyseiset tulokset ovat ristiriidassa aiemman tutkimustiedon kanssa, sillä säännöllisen liikuntaharjoittelun on todettu lisäävän HDL-kolesterolin määrää, madaltavan kokonaiskolesterolia (Aadahl ym. 2007; Kokkinos & Fernhall 1999; Mann ym. 2014) sekä vaikuttavan myönteisesti glukoosiaineenvaihduntaan, parantavan insuliiniherkkyyttä ja ehkäisevän tyypin 2 diabetesta aiemmin sedentaarisilla ja ylipainoisilla tutkittavilla (Teich ym. 2019). On kuitenkin myös tutkimuksia, joissa liikuntaharjoittelulla ei ole havaittu vaikutuksia HDL-kolesteroliin (Kokkinos & Fernhall 1999; Aadahl ym. 2007; Mann ym. 2014). Arvellaankin, että HDL-kolesterolilla on annosvaste liikunnalle ja HDL-kolesterolin nousu liikunnan vaikutuksesta on riippuvainen liikunnan määrästä, intensiteetistä, kestosta ja frekvenssistä (Aadahl ym. 2007; Mann ym. 2014).

Kuuden viikon harjoittelu oli melko lyhyt aika ja harjoittelu itsessään oli maltillista, jolloin suotuisia muutoksia ei välttämättä vielä siinä ajassa kerennyt muodostua kolesteroliarvoissa tai verensokerissa. Myös lähtötasot kokonaiskolesterolissa, HDL-kolesterolissa sekä paastoverensokerissa olivat keskimäärin normaalilla tasolla, jolloin suuria muutoksia ei oletettukaan ilmenevän. Liikunnalla tuskin voidaan kuitenkaan olettaa olevan HDL-kolesterolia alentavaa tai kokonaiskolesterolia ja paastoverensokeria kohottavaa vaikutusta. Ruokavaliolla taas saattaa olla hyvin merkittävä rooli juuri rasva-aineenvaihduntaan, kolesteroliarvoihin sekä paastoverensokeriin. Tutkittavat eivät kuitenkaan muuttaneet syömisikäyttäytymistään tutkimuksen aikana, jolloin muutosten ei pitäisi johtua myöskään ruokavaliosta (Munukka ym. 2018). Kyseisissä mittauksissa on kuitenkin noin 5 % virhemarginaali, jolloin ristiriitaiset tulokset saattavat selittyä mittausvirheelläänkin, sillä muutokset olivat kuitenkin melko maltillisia. Myös tutkittavien kolesteroli- ja glukoosiarvojen luonnollinen yksilöllinen vaihtelu on saattanut vaikuttaa tuloksiin.

Tässä tutkimuksessa Munukan ym. (2018) mukaan metagenomianalyseissä ilmeni, että liikuntaharjoittelun vaikutuksesta ei tapahtunut muutoksia suolistomikrobiston alfa-diversiteetissä tai heimotason suolistomikrobien runsaudessa. Bakteroidi:Firmikuutti-suhteessakaan ei havaittu liikunnan vaikutuksesta merkittäviä muutoksia. Kuitenkin Jaccard distance-luku kasvoi merkitsevästi 0,449:stä 0,465:en harjoittelun vaikutuksesta ja liikunnalla oli vaikutuksia tutkittavien mikrobien beta-diversiteettiin. Liikunta vaikutti siis tutkittavien suolistomikrobistoon siten, että heidän mikrobistonsa alkoivat muuttua hieman enemmän

samankaltaisiksi keskenään, kun verrattiin tilanteeseen ennen harjoittelujaksoa. Jaccard distance-luku 1 kertoisi siitä, että tutkittavien suolistomikrobiston koostumukset olisivat olleet täysin samankaltaiset toistensa kanssa. (Munukka ym. 2018) Liikunnan vaikutuksesta siis tiettyjen mikrobien määrä lisääntyi ja tiettyjen taas väheni, jolloin tutkittavien mikrobiomit muuttuivat hieman samankaltaisemmiksi toistensa kanssa.

Seuraavaksi esitellään vielä tarkemmin Munukan ym. (2018) raportoimia tuloksia liikunnan vaikutuksista suolistomikrobiston koostumukseen. Munukan ym. (2018) tutkimuksen mukaan tässä työssä kestävyysharjoittelu laski merkitsevästi *Proteobacteria*-suvun ja lisäsi *Verrucomicrobia*-pääjakson suolistomikrobien määrää. Harjoittelu nosti erityisesti *Verrucomicrobiaceae*-suvun sekä *Bifidobacteriaceae*-suvun mikrobien määrää. Harjoittelun vaikutuksesta myös *Dorea*-, *Anaerofilum*- sekä *Akkermansia*-suvun suolistomikrobien määrä kasvoi, kun taas tuntemattoman *Porphyromonadaceae*-heimoon kuuluvan suvun, *Odoribacter*-suvun, tuntemattoman *Desulfovibrionaceae*-heimoon kuuluvan suvun ja tuntemattoman *Enterobacteriaceae*-heimoon kuuluvan suvun mikrobien määrä laski harjoittelun vaikutuksesta. Munukan ym. (2018) mukaan muutokset *Bifidobacteriaceae*-suvun, tuntemattoman *Desulfovibrionaceae*-heimoon kuuluvan suvun ja tuntemattoman *Enterobacteriaceae*-heimoon kuuluvan suvun muutokset olivat kuitenkin riippuvaisia painosta, rasvaprosentista ja keskivartalon rasvaprosentista, kokonaisenergian saannista sekä sakkaroosin ja kuidun saannista.

Tulosten mukaan siis vain *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Verrucomicrobiaceae* sekä *Akkermansia* olivat ainoita suolistomikrobeja, jotka vastasivat harjoitteluun itsenäisesti riippumatta muista muuttujista (Munukka ym 2018). Tiedetään, että suolistomikrobiston koostumus on hyvin yksilöllinen ja yksilöiden väliset erot voivat olla hyvin suuria. Myös yksilöiden vasteet tiettyihin elämäntavan muutoksiin, kuten ruokavalio muutoksiin tai juuri lisääntyneeseen fyysiseen aktiivisuuteen vaihtelee hyvin paljon yksilöiden välillä (Munukka ym. 2018). Tässä työssä havaittiin vain maltillisia muutoksia metagenomianalyysissä ja se saattaa johtua juuri siitä, että keskimäärin vain puolet tutkittavien mikrobiomeista vastasivat liikuntaharjoitteluun jotenkin. Se taas kertoo siitä, että ihmisillä saattaa olla harjoitteluun reagoivia ja ei-harjoitteluun reagoivia suolistomikrobeja. (Munukka ym 2018)

Harjoittelu sai siis aikaan *Verrucomicrobia* pääjakson suolistomikrobien määrän sekä kyseiseen ryhmään kuuluvan *Akkermansia*-suvun suolistomikrobien määrän nousua. Munukka ym. (2018) raportoivat, että *Akkermansia*-suvun mikrobien arvellaan olevan terveydelle hyödyllisiä, sillä niiden on havaittu parantavan lipidien hapetusta lihavilla hiirillä (Everard ym. 2013). Munukka ym. (2018) arvelivat myös, että *Akkermansia* voisi olla harjoitteluun reagoiva suku, sillä aiempien tutkimusten mukaan urheilijoilla ja aktiivisesti liikkuvilla on havaittu olevan enemmän *Akkermansia*-suvun suolistomikrobeja kuin sedentaarisilla tutkittavilla (Bressa ym. 2017). Myös kuidun saannin on havaittu vaikuttavan edistävästi *Akkermansia*-suvun suolistomikrobien kasvuun, jolloin myös ruokavaliolla on merkittävä rooli *Akkermansia*-suvun suolistomikrobeihin (Everard ym. 2014). Munukka ym. (2018) mainitsivat työssään myös, kuinka *Akkermansia*-suvun mikrobien määrän on havaittu olevan alhaisempi lihavilla ja diabeetikoilla (Cani & de Vos 2017).

Munukan ym. (2018) mukaan tässä työssä myös *Proteobacteria*-suvun suolistomikrobien määrä laski ja ihmisillä ei olekaan aiemmin tehty tutkimuksia *Proteobacterian* ja liikunnan yhteyksistä. Korkean aerobisen kapasiteetin omaavilla rotilla havaittiin kuitenkin liikunnan vaikutuksesta alhaisempaa *Proteobacteria*-suvun mikrobien määrää (Liu ym. 2015). Munukka ym. (2018) uskovat omien tulostensa sekä aiemman tutkimustiedon valossa, että ainakin *Verrucomicrobia* ja *Akkermansia* ovat todellisia harjoitteluun reagoivia suolistomikrobeja. Seuraavaksi esitellään tarkemmin suolistomikrobiston muutosten yhteyttä kardiometabolisten riskitekijöiden muutoksiin liikuntajakson vaikutuksesta.

Liikuntajakson vaikutuksesta keskivartalon rasvamassa laski merkitsevästi ja *Dorea*-suvun suolistomikrobien määrä taas kasvoi. Tässä työssä havaittiin kuitenkin, että *Dorea*-suvun suolistomikrobien määrän muutos oli positiivisesti yhteydessä keskivartalon rasvamassan muutokseen. Toisin sanoen, mitä suurempi oli keskivartalon rasvamassa, sitä suurempi oli myös *Dorea*-suvun suolistomikrobien määrä, mutta yhteyttä tulee tulkita varoen, sillä muutaman tutkittavan tulokset mahdollisesti vääristävät korrelaatiota (Kuva 7). Aiemman tutkimustiedon mukaan *Dorea*-suvun suolistomikrobien on kuitenkin havaittu olevan yhteydessä lihavuuteen ja metabolisiin sairauksiin, kuten jo aiemmin mainittiin (Candela ym. 2016; Companys ym. 2021; Gallardo- Becerra ym. 2020), jolloin tulos puoltaa aiempia tutkimuksia *Dorean* yhteydestä lihavuuteen. *Dorea*-suvun suolistomikrobien tiedetään

kuitenkin tuottavan myös hyödyllistä terveyttä edistävää butyraattia (Louis & Flint 2016; Munukka ym. 2018) ja liikunnan on havaittu lisäävän butyraattia tuottavien suolistomikrobien määrää, niiden butyraatin tuottoa sekä edistävän siten myös rasva-aineenvaihduntaa (Yu ym. 2019). Kuten jo edellä mainittiin, Munukka ym. (2018) osoittivat liikunnan lisäävän *Dorea*-suvun mikrobien määrää.

Tässä tutkimuksessa havaittiin myös, että liikuntaintervention seurauksena kokonaiskolesterolin muutoksen ja tuntemattoman *Enterobacteriaceae*-heimoon kuuluvan suvun sekä *Verrucomicrobiaceae*-suvun suolistomikrobien määrän muutoksen välillä oli lähes merkitsevä käänteinen yhteys. Alhaisempi kokonaiskolesteroli oli siis lähes yhteydessä *Verrucomicrobiaceae*-suvun suolistomikrobien suurempaan määrään. Tulos on linjassa aiemman tutkimustiedon kanssa, sillä Depommier ym. (2019) osoittivat, että *Akkermansia muciniphila*, joka kuuluu *Verrucomicrobiaceae*-sukuun, laski kliinisessä kokeessa ylipainoisten ja lihaviin kokonaiskolesterolitasa merkitsevästi (Depommier ym. 2019). Kuten tässä työssä jo osoitettiin, liikunta lisäsi *Verrucomicrobiaceae*- sekä *Akkermansia*-suvun suolistomikrobien määrää (Munukka ym. 2018), ja sillä saattaa olla kokonaiskolesterolia alentava vaikutus.

Tässä työssä myös alhaisempi kokonaiskolesteroli oli lähes merkitsevästi yhteydessä tuntemattoman *Enterobacteriaceae*-heimoon kuuluvan suvun suolistomikrobien korkeampaan määrään liikuntajakson seurauksena. *Enterobacteriaceae*-suvun on havaittu olevan yhteydessä lihavuuteen ja lihavilla usein kokonaiskolesteroli on koholla, jolloin kyseinen tulos on ristiriidassa aiemman tutkimustiedon kanssa (Castaner ym. 2018; Peters ym. 2018).

10.5 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet

Tässä tutkimuksessa havaittiin muutamia heikkouksia. Ensinnäkin tutkimuksen otoskoko oli pieni, jolloin tutkimuksen tuloksia ei voida yleistää koskemaan laajempaa joukkoa ylipainoisia. Tutkittavat eivät myöskään olleet kovin ylipainoisia ja kardiometaboliset riskitekijät, kuten rasva-arvot, tulehdusmarkkerit sekä insuliiniresistenssistä kertovat arvot olivat jo lähtötilanteessa keskimäärin normaalilla tasolla ylipainosta huolimatta. Tutkimuksen

harjoitusjakso oli myös melko lyhyt ja jatkossa olisikin hyvä selvittää, miten pidempikestoinen harjoittelujakso vaikuttaisi suolistomikrobistoon.

Ruokavaliossa ei havaittu muutoksia tutkimuksen aikana, mutta tässä pro gradu -työssä ruokavalion vaikutuksia ei tarkasteltu sen tarkemmin. Tiedetään, että ruokavaliolla on hyvin merkittävä rooli suolistomikrobistoon, joten tämän työn tuloksiin on saattanut vaikuttaa tutkittavien ruokavalio. Suolistomikrobiston koostumus on myös kaikilla hyvin yksilöllinen ja yksilöiden väliset erot voivat olla suuria, jolloin on haastavaa selvittää tarkalleen, millainen suolistomikrobiston koostumus on kaikkein edullisin ja mitkä ovat hyödyllisiä/ epäedullisia mikrobeja, sillä kokonaisuus ratkaisee. Tässä tutkimuksessa oli kuitenkin myös vahvuuksia, sillä mittaukset onnistuivat ongelmitta ja tuloksia voidaan siltä osin pitää luotettavina. Mittaajina ja harjoitusten ohjaajina toimivat aina ammattitaitoiset ohjaajat. Vahvuutena voidaan pitää myös sitä, että liikunnan vaikutuksia mikrobiomiin seurattiin siten, että tutkittavat olivat omia kontrollejaan, sillä vaihtelu suolistomikrobiston koostumuksessa yksilöiden välillä saattaa olla niin suuri. Toisaalta olisi kuitenkin ollut hyvä olla myös normaalipainoisten ja hoikkien kontrolliryhmä, jotta mikrobien koostumuksia olisi voitu vertailla toisiinsa.

10.6 Johtopäätökset

Tässä työssä havaittiin, että suolistomikrobiston koostumuksella oli selkeitä yhteyksiä kehonkoostumukseen, rasva-arvoihin, insuliiniresistenssiin sekä elimistön tulehdusstatukseen. Esimerkiksi alhaisemman *Collinsella*- ja *Dorea*-suvun mikrobien määrän havaittiin olevan yhteydessä lihavuuteen. Myös korkeampi vapaiden rasvahappojen määrä oli yhteydessä *Bifidobacterium*-suvun suolistomikrobien alhaisempaan määrään ja korkeampi LDL-kolesteroli oli yhteydessä alhaisempaan määrään *Coprococcus*-suvun suolistomikrobeja. Korkeampi insuliiniresistenssin taso taas oli yhteydessä alhaisempaan Firmikuutteihin kuuluvan *Ruminococcus*-suvun mikrobien määrään ja elimistön korkeampaan tulehdustasoon viittaava tila oli yhteydessä korkeampaan *Clostridium*-suvun suolistomikrobien määrään sekä alhaisempaan *Oscillospira*-suvun suolistomikrobien määrään. Tässä työssä ei havaittu kuitenkaan ylipainoisille ja lihaville tyypillistä korkeampaa Firmikuutti:Bakteroidi -suhdetta, mutta toisaalta normaalipainoisten ja hoikkien verrokkiryhmä puuttui eli vertailua ei pystytty

tekemään. Osa yhteyksistä oli linjassa aiemman tutkimustiedon kanssa, mutta myös ristiriitaisia tuloksia yhteyksistä havaittiin. Suoliston mikrobiomin koostumuserot saattavat selittää, miksi jotkut ovat alttiimpia lihomiselle kuin toiset, vaikka ruokavalio olisikin yksilöiden välillä samanlainen. Tutkittavat eivät muuttaneet syömiskäyttäytymistään tutkimuksen aikana, mutta tässä työssä ruokavalion vaikutusta ei otettu sen tarkemmin huomioon. On siis huomioitava, että ruokavaliolla on voinut olla merkittäviä vaikutuksia saatuihin tuloksiin.

Jo lähtötilanteessa tutkittavien kliiniset muuttujat olivat keskimäärin normaalilla tasolla ylipainoista huolimatta ja liikuntaharjoittelulla oli vain hyvin maltillisia vaikutuksia kardiometabolisiin riskitekijöihin sekä suolistomikrobiston koostumukseen. Munukka ym. (2018) uskovat, että *Akkermansia* sekä *Verrucomicrobia* ovat suolistomikrobeja, jotka reagoivat harjoitteluun ja niitä pidetään terveydelle hyödyllisinä suolistomikrobeina (Munukka ym. 2018). Liikuntaintervention seurauksena myös kardiometabolisten muuttujien muutosten ja suolistomikrobiston koostumuksen muutosten välillä havaittiin yhteyksiä. Tässä työssä havaittiin, että alhaisempi keskivartalon rasvamassa oli yhteydessä alhaisempaan *Dorea*-suvun suolistomikrobien määrään liikuntajakson seurauksena. Munukka ym (2018) havaitsivat kuitenkin, että liikunta lisäsi butyraattia tuottavan *Dorea*-suvun mikrobien määrää (Munukka ym. 2018). Liikunnan onkin havaittu lisäävän hyödyllistä butyraattia tuottavien suolistomikrobien määrää ja niiden butyraatin tuottoa, jolloin liikunnalla voi sitä kautta olla edistävä vaikutus myös rasva-aineenvaihduntaan. Myös alhaisempi kokonaiskolesteroli oli lähes yhteydessä korkeampaan *Verrucomicrobiacea*-suvun suolistomikrobien määrään. Munukka ym (2018) osoittivatkin, kuinka liikunta kasvatti *Verrucomicrobiaceae*-suvun suolistomikrobien määrää, ja sillä saattaakin olla kokonaiskolesterolia alentava vaikutus.

Tässä työssä tutkittavia oli melko vähän ja tarvittaisiinkin suurempi otanta, jotta tuloksia voitaisiin yleistää ja pitää luotettavina. Lisäksi on muistettava, että yhteydet eivät kerro syy-seuraussuhteista, jolloin ei voida tehdä yksiselitteisiä päätelmiä suolistomikrobiston koostumuksen ja lihavuuden sekä metabolisten sairauksien syy-seuraussuhteista. Tulevaisuudessa olisi tärkeää tehdä lisää tutkimuksia suuremmalla otannalla ja selvittää tarkemmin suolistomikrobiston koostumuksen ja lihavien metabolisten sairauksien välisiä syy-seuraussuhteita. Olisi mielenkiintoista selvittää myös pidempikestoisen harjoittelujakson vaikutuksia ylipainoisten suolistomikrobistoon.

LÄHTEET

- Aadahl, M., Kjaer, M., Jorgensen, T. (2007). Associations between overall physical activity level and cardiovascular risk factors in an adult population. *European Journal of Epidemiology*. 22(6):369–78.
- Abella, A., Marti, L., Camps, M., Claret, M., Fernandez- Alvarez, J., Gomis, R., Guma, A., Viguerie, N., Carpena, C., Palacin, M., Testar, X., Zorzano, A. (2003). Semicarbazide-sensitive amine oxidase/ vascular adhesion protein-1 activity exerts an antidiabetic action in Goto- Kakizaki rats. *Diabetes*. 52(4):1004–13.
- Abrams, G.D. & Bishop, J.E. (1967). Effect of the normal microbial flora on gastrointestinal motility. *Proceedings of the society for experimental biology and medicine*. 126(1):301–4.
- Adams, J.M., Pratipanawatr, T., Berria, R., Wang, E., DeFronzo, R.A., Sullards, M.C., Mandarino, L.J. (2004). Ceramide content is increased in skeletal muscle from obese insulin-resistant humans. *Diabetes*, 53:25–31.
- Al- Lahham, S.H., Peppelenbosch, M.P., Roelofsen, H., Vonk, R.J. Venema, K. (2010). Biological effects of propionic acid in humans; metabolism, potential applications and underlying mechanisms. *Biochimica et biophysica acta*. 1801(11):1175–83.
- Alexandraki, K., Piperi, C., Kalofoutis, C., Singh, J., Alaveras, A., Kalofoutis, A. (2006) A inflammatory process in type 2 diabetes: The role of cytokines. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1084: 89–117.
- Alhasson, F., Das, S., Seth, R., Dattaroy, D., Chandrashekar, V., Ryan, C.N., Chan, L.S., Testerman, T., Burch, J., Hofseth, L.J., Horner, R., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P., Lasley, S.M., Chatterjee, S. (2017). Altered gut microbiome in a mouse model of Gulf War Illness causes neuroinflammation and intestinal injury via leaky gut and TLR4 activation. *Plos One*. 12(3):e0172914.
- Alvarez- Mercado, A.I., Navarro- Oliveros, M., Robles- Sanchez, C., Plaza- Diaz, J., Saez- Lara, M.J., Munoz- Quezada, S., Fontana, L., Abadia- Molina, F. (2019). Microbial population changes and their relationship with human health and disease. *Microorganisms*. 7(3):68.

- Amabebe, E., Robert, F.O., Agbalalah, T., Orubu, E.S.F. (2020). Microbial dysbiosis- induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *The British journal of nutrition*.123(10):1127–1137.
- American Diabetes Association. (2009). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 36: S67-74
- Amrani, A., Jafarian-Tehrani, M., Mormède, P., Durant, S., Pleau, J.M., Haour, F., Dardenne, M., Homo-Delarche, F. (1996). Interleukin-1 effect on glycemia in the non-obese diabetic mouse at the pre-diabetic stage. *The journal of endocrinology*.148(1):139–48.
- Aragon- Vela, J., Solis- Urra, P., Ruiz- Ojeda, F.J., Alvarez-Mercado, A.I., Olivares- Arancibia, J., Plaza- Diaz, J. (2021). Impact of Exercise on gut microbiota in obesity. *Nutrients*. 13(11):3999.
- Aune, D., Sen, A., Norat, T., Janszky, I., Romundstad, P., Tonstad, S., Vatten, L.J. (2016). Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Circulation*; 133(7):639–49.
- Baothman, O., Zamzami, M., Taher, I., Abubaker, J., Abu-Farha, M. (2016). Review: The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. *Lipids in health and disease*, 18;15:108.
- Barton, W., Penney, N.C., Cronin, O., Garcia- Perez, I., Molloy, M.G., Holmes, E., Shanahan, F., Cotter, P.D., O’Sullivan. (2018). The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 67(4):625-633.
- Bellicha, A., van Baak, M.A., Battista, F., Beaulieu, K., Blundell, J.E., Busetto, L., Carraca, E.V., Dicker, D., Encantado, J., Ermolao, A., Farpour- Lambert, N., Pramono, A., Woodward, E., Oppert, J.M. (2021). Effect of exercise training on weight loss, body composition changes, and weight maintenance in adults with overweight or obesity: An overview of 12 systematic reviews and 149 studies. *Obesity reviews*. 22(4): e13256.
- Berg, A.H., Combs, T.P., Du, X.; Brownlee, M., Scherer, P.E. (2001). The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nature medicine*. 7(8):947–53.
- Bervoets, L., Van Hoorenbeeck, K., Kortleven, I., Van Noten, C., Hens, N., Vael, C., Goossens, H., Desager, K.N. (2013). Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross- sectional study. *Gut pathogens*. 5(1):10.

- Blachnio-Zabielska, A.U. Baranowski, M., Hirnle, T., Zabielski, P., Lewczuk, A., Dmitruk, I., Gorski, J. (2012). Increased bioactive lipids content in human subcutaneous and epicardial fat tissue correlates with insulin resistance. *Lipids*. 47(12):1131–1141.
- Bluher, M. (2010). The distinction of metabolically healthy from unhealthy obese individuals. Review. *Current opinion in lipidology*. 21(1): 38–43.
- Boden, G. (2011). Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Currentent Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 18(2):139–143.
- Bohnhoff, M., & Miller, C.P. (1962). Enhanced susceptibility to Salmonella infection in streptomycin- treated mice. *Journal of infectious diseases*. 111:117–127.
- Boulangé, C.L., Neves, A.L., Chilloux, J., Nicholson, J.K., Dumas, M.E. (2016). Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome medicine*. 8(1):42.
- Bray, MS., Loos, R.J., McCaffery JM., Ling, C., Franks, PW., Weinstock, GM., Snyder, MP., Vassy, JL., Agurs-Collins, T. (2016). NIH working group report-using genomic information to guide weight management:from universal to precision treatment. *Obesity (Silver Spring)*; 24;(1):14–22.
- Bressa, C., Bailen- Andrino, M., Perez- Santiago, J., Gonzalez- Soltero, R., Perez, M., Montalvo- Lominchar, M.G., Mate- Munoz, J.L., Dominguez, R., Moreno, D., Larrosa, M. (2017). Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS ONE*. 12(2):e0171352.
- Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L.V., Koh, G.Y., Nagy, A., Semenkovich, C.F., Gordon, J.I. (2004). Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 101(44):15718–23.
- Calle, M.C., & Fernandez, M.L. (2012). Inflammation and type 2 diabetes. Review. *Diabetes & Metabolism*. 38: 183–191.
- Camilleri, M. (2019). Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*. 68(8):1516–1526.
- Canello, R., Henegar, C., Viguerie, N., Taleb, S., Poitou, C., Rouault, C., Coupaye, M., Pelloux, V., Hugol, D., Bouillot, J.L., Bouloumie, A., Barbatelli, G., Cinti, S., Svensson, P-A. Barsh, G.S., Zucker, J-D., Basdevant, A., Langin, D., Clement, K. (2005). Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression

- changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes*. 54(8):2277–2286.
- Cancello, R., Tordjman, J., Poitou, C., Guilhem, G., Bouillot, J.L., Hugol, D., Coussieu, C., Basdevant, A., Bar Hen, A., Bedossa, P., Guerre- Millo, M., Clement, K. (2006). Increased infiltration of macrophages in omental adipose tissue is associated with marked hepatic lesions in morbid human obesity. *Diabetes* 55(6):1554–1561.
- Candela, M., Biagi, E., Soverini, M., Consolandi, C., Quercia, S., Svergnini, M., Peano, C., Turrone, S., Rampelli, S., Pozzilli, P., Pianesi, M., Falluca, F., Brigidi, P. (2016). Modulation of gut microbiota dysbioses in type 2 diabetic patients by macrobiotic MA-Pi 2 diet. *The British journal of nutrition*. 116(1):80–93.
- Cani, P.D., Amar, J., Iglesias, M.A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A.M., Fava, F., Tuohy, K.M., Chabo, C., Waget, A., Delmee, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrieres, J., Tanti, J-F., Gibson, G.R., Casteilla, L., Delzenne, N.M., Alessi, M.C., Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 56(7):1761–72.
- Cani, P.D., & de Vos, W.M. (2017). Next generation beneficial microbes: the case of *Akkermansia muciniphila*. *Frontiers in microbiology*. 22(8):1765.
- Cannon, C.P. (2008). Cardiovascular disease and modifiable cardiometabolic risk factors. *Clinical cornerstone*. 9(2):24–41.
- Castaner, O., Goday, A., Park, Y-M., Lee, S-H., Magkos, F., Shioh, S-A.T.E., Schröder, H. (2018). The gut microbiome profile in obesity: A systematic review. *International journal of endocrinology*.2018:4095789.
- Castellanos, N., Diez, G.G., Antunez- Almagro, C., Bailen, M., Bressa, C., Soltero, R.G., Perez, M., Larrosa, M. (2019). A critical mutualism- Competition interplay underlies the loss of microbial diversity in sedentary lifestyle. *Frontiers in microbiology*. 10: 3142.
- Cheng, W., Zhang, Z., Cheng, W., Yang, C., Diao, L., Liu, W. (2018). Associations of leisure-time physical activity with cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis of 44 prospective cohort studies. *European journal of preventive cardiology*. 25(17):1864–1872.
- Chierico, F., Manco, M., Gardini, S., Guarassi, V., Russo, A., Bianchi, M., Tortosa, V., Quagliariello, A., Shashaj, B., Fintini, D., Putigani, L. (2021). Fecal microbiota

- signatures of insulin resistance, inflammation, and metabolic syndrome in youth with obesity: a pilot study. *Acta diabetologica*. 58(8):1009–1022.
- Chooi, Y.C., Ding, C., Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism, Clinical and experimental*. 92:6-10.
- Church, T.S., Thomas, D.M., Tudor-Locke, C., Katzmarzyk, P.T., Earnest, C.P., Rodarte, R.Q., Martin, C.K., Blair, S.N., Bouchard, C. (2011). Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS One*. 6(5): e19657
- Chylikova, J., Dvorackova, J., Tauber, Z., Kamarad, V. (2018). M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 162(2):79–82.
- Clarke, G., Stilling, R.M., Kennedy, P.J., Stanton, C., Cryan, J.F., Dinan, T.G. (2014a). Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Molecular endocrinology*. 28(8):1221–38.
- Clarke, S.F., Murphy, E.F., O’Sullivan, O., Lucey, A.J., Humphreys, M., Hogan, A., Hayes, P., O’Reilly, Jeffery, I.B., Wood- Martin, R., Kerins, D.M., Quigley, E., Ross, R.P., O’Toole, P.W., Molloy, M.G., Falvey, E., Shanahan, F., Cotter, P.D. (2014b). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 63(12):1913–20.
- Clément, K., Viguerie, N., Poitou, C., Carette, C., Pelloux, V., Curat, C.A., Sicard, A., Rome, S., Benis, A., Zucker, J.D., Vidal, H., Laville, M., Barsh, G.S., Basdevant, A., Stich, V., Cancellou, R., Langin, D. (2004). Weight loss regulates inflammation-related genes in white adipose tissue of obese subjects. *FASEB Journal*. 18(14):1657–69.
- Clemente-Postigo, M., Queipo-Ortuno, M.I., Fernandez-Garcia, D., Gomez-Huelgas, R., Tinahones, F.J., Cardona, F. (2011). Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity. *PLoS One*, 6:e24783.
- Companys, J., Gosalbes, M.J., Pla- Paga, L., Calderon- Perez, L., Llaurodo, E., Pedret, A., Valls, R.M., Jimenez-Hernandez, N., Sandoval- Ramirez, B.A., del Bas, J.M., Caimari, A., Rubio, L., Sola, R. (2021). Gut microbiota profile and its association with clinical variables and dietary intake in overweight/ obese and lean subjects: A cross- sectional study. *Nutrients*. 13(6): 2032.

- Czernichow, S., Kengne, A.P., Stamatakis, E., Hamer, M., Batty, G.D. (2011). Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk? evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obesity Reviews: an official journal of the international association for the study of obesity*. 12(9):680-687.
- Dayananda, P. & Wilcox, M.H. (2019). Irritable bowel syndrome following *Clostridium difficile* infection. *Current opinion in gastroenterology*. 35(1):1-5.
- David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., Gootenberg, D.B., Button, J.E., Wolfe, B.E., Ling, A.V., Devlin, A.S., Varma, Y., Fischbach, M.A., Biddinger, S.B., Dutton, R.J., Turnbaugh, P.J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 505(7484):559- 63.
- Davy, K.P., Hall, J.E. (2004). Obesity and hypertension: two epidemics or one? *American journal of physiology, regulatory, integrative and comparative physiology*. 286(5): R803–13.
- Depommier, C., Everard, A., Druart, C., Plovier, H., Van Hul, M., Vieira- Silva, S., Falony, G., Raes, J., Maiter, D., Delzenne, N.M., Barsey, M., Loumave, A., Hermans, M.P., Thissen, J-P., de Vos, W.M., Cani, P.D. (2019). Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof- of- concept exploratory study. *Nature medicine*. 25(7):1096–1103.
- Duncan, S.H., Lopley, G.E., Holtrop, G., Ince, J., Johnstone, A.M., Louis, P., Flint, H.J. (2008). Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International journal of obesity*. 32(11):1720–4.
- Durk, R.P., Castillo, E., Marquez- Magana, L., Grosicki, G.J., Bolter, N.D., Lee, C.M., Bagley, J.R. (2019). Gut microbiota composition is related to cardiorespiratory fitness in healthy young adults. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 29(3):249–253.
- Elffers, T.W., Mutsert, R., Lamb, H.J., Roos, A., Van Dijk, K.W., Rosendaal, F.R., Jukema, J.W., Trompet, S. (2017). Body fat distribution, in particular visceral fat, is associated with cardiometabolic risk factors in obese women. *PLoS ONE*, 12(9).
- Ellis, B.A. Poynten, A., Lowy, A.J. Furler, S.M., Chisholm, D.J., Kraegen, E.W., Cooney, G.J. (2000). Long-chain acyl-CoA esters as indicators of lipid metabolism and insulin

- sensitivity in rat and human muscle. *American Journal of physiology, Endocrinology and metabolism*. 279(3): E554–60.
- Esteve, E., Ricart, W., Fernández-Real, J.M. (2005). Dyslipidemia and inflammation: An evolutionary conserved mechanism. *Clinical Nutrition*. Edinburgh. 24(1):16–31.
- Everard, A., Belzer, C., Geurts, L., Ouwerkerk, J.O., Druart, C., Bindels, L.B., Guiot, Y., Derrien, M., Muccioli, G.G., Delzenne, N.M., de Vos, W.M., Cani, P.D. (2013). Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet- induced obesity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 110(22):9066–71.
- Everard, AM., Lazarevic, V., Gaia, N., Johansson, M., Ståhlman, M., Backhed, F., Delzenne, N.M., Schrenzel, J., Francois, P., Patrice, D.C. (2014). Microbiome of prebiotic- treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *The ISME Journal*. 8(10):2116–30.
- Feitoza, A.B., Pereira, A.F., Costa, N.F., Ribeiro, B.G. (2009). Conjugated linoleic acid (CLA): effect modulation of body composition and lipid profile. *Nutricion hospitalaria*. 24(4):422-8.
- Frank, D.N., St Amand, A.L., Feldman, R.A., Boedeker, E.C., Harpaz, N., Pace, N.R. Molecular- phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the national academy of sciences of the USA*. 104(34):13780–5.
- Franssen, R., Monajemi, H., Stroes, E.S., Kastelein, J.J. (2011). Obesity and dyslipidemia. *The medical clinics of North America*. 95(5):893–902.
- Fuentes, G.C., Castaner, O., Warnberg, J., Subirana, I., Buil- Cosiales, P., Salas- Salvado, J., Corella, D., Serra-Majem, L., Romaguera, D., Estruch, R., Martinez, J.A., Pinto, X., Vazquez, C., Vidal, J., Tur, J.A., Aros, F., Bullo, M., Fito, M., Schröder, H. (2020). Prospective association of physical activity and inflammatory biomarkers in older adults from the PREDIMED- Plus study with overweight or obesity and metabolic syndrome. *Clinical nutrition*. 39(10):3092–3098.
- Gallardo-Becerra, L., Cornejo- Granados, F., Garcia- Lopez, R., Valdez- Lara, A., Bikel, S., Canizales- Quinteros, S., Lopez- Contreras, B.E., Mendoza- Vargas, A., Nielsen, H., Ochoa- Leyva, A. (2020). Metatranscriptomic analysis to define the Secrebiome, and

- 16S rRNA profiling of the gut microbiome in obesity and metabolic syndrome of Mexican children. *Microbial cell factories*. 19(1):61.
- Ghanim, H., Abuaysheh, S., Sia, C.L., Korzeniewski, K., Chaudhuri, A., Fernandez- Real, J.M., Dandona, P. (2009). Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll- like receptors and suppressors of cytokine signaling- 3 in mononuclear cells after high- fat, high- carbohydrate meal: implications for insulin resistance. *Diabetes care*. 32(12):2281–7.
- Ghosal, S., Witta, J., Zhong, J., de Villiers, W., Eckhardt, E. (2009). Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. *Journal of lipid research*. 50(1):90–7.
- Gibson, G.R., Probert, H.M., Loo, J.V., Rastall, R.A., Roberfroid, M.B. (2004). Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition research reviews*. 17(2):259–75.
- Goldberg, I.J., Eckel, R.H., Abumrad, N.A. (2009). Regulation of fatty acid uptake into tissues: lipoprotein lipase- and CD36-mediated pathways. *Journal of lipid research*. 50: S86–90.
- Gomes, A.C., Hoffmann, C., Mota, J.F. (2018). The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut microbes*. 9(4):308–325.
- Grant, R.W., Dixit, V.D. (2015). Adipose tissue as an immunological organ. Review. *Obesity (Silver Spring)*. 23(3):512–8.
- Greenberg, A.S., Nordan, R.P., McIntosh, J., Calvo, J.C., Scow, R.O., Jablons, D. (1992). Interleukin 6 reduces lipoprotein lipase activity in adipose tissue of mice *in vivo* and in 3T3-L1 adipocytes (a possible role for interleukin 6 in cancer cachexia). *Cancer research*. 52(15):4113–6.
- Gregor, M.F. & Hotamisligil, G.S. (2011). Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology*. 29:415–45.
- Gurung, M., Li, Z., You, H., Rodrigues, R., Jump, D.B., Morgun, A., Shulzhenko, N. (2020). Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. *EBioMedicine*. 51:102590.
- Hall, J.E., da Silva, A.A., do Carmo, J.M., Dubinjon, J., Hamza, S., Munusamy, S., Smith, G., Stec, D.E. (2010). Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *The journal of biological chemistry*. 285(23):17271–6.

- Hamer, H.M., Jonkers, D., Venema, K., Vanhoutvin, S., Troost, F.J., Brummer, R-J. (2008). Review article: the role of butyrate on colonic function. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 27(2):104–19.
- Hamer, M., Sabia, S., Batty, G.D., Shipley, M.J., Tabak, A.G., Singh-Manoux, A., Kivimäki, M. (2012). Physical activity and inflammatory markers over 10 years: follow-up in men and women from the Whitehall cohort study. *Circulation*. 126(8):928–33.
- Hardardóttir, I., Doerrler, W., Feingold, K.R., Grünfeld, C. (1992). Cytokines stimulate lipolysis and decrease lipoprotein lipase activity in cultured fat cells by a prostaglandin independent mechanism. *Biochemical and biophysical research communications*. 186(1):237–43.
- Hardardóttir, I., Moser, A.H., Memon, R., Grünfeld, C., Feingold, K.R. (1994). Effects of TNF, IL-1, and the combination of both cytokines on cholesterol metabolism in Syrian hamsters. *Lymphokine and cytokine research*. 13(3):161–6.
- Harte, A.L., Varma, M.C., Tripathi, G., McGee, K.C., Al-Daghri, N.M., Al-Attas, O.S., Sabico, S., O'Hare, J.P., Ceriello, A., Saravanan, P., Kumar, S., McTernan, P.G. (2012). High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects. *Diabetes care*. 35(2):375–82.
- Heymsfield, S.B., Gonzalez, M.C., Shen, W., Redman, L., Thomas, D. (2014). Weight loss composition is one-fourth fat-free mass: a critical review and critique of this widely cited rule. *Obesity review*. 15:310–21.
- Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2018). Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *New England Journal of Medicine*. 376(3):254-266.
- Hollister, E.B., Gao, C., Versalovic, J. (2014). Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*. 146(6):1449–58.
- Hooper, L.V., Wong, M.H., Thelin, A., Hansson, L., Falk, P.G., Gordon, J.I. (2001). Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science*. 291(5505):881–4.
- Hulver, M.W., Berggren, J.R., Cortright, R.N., Dudek, R.W., Thompson, R.P., Pories, W.J., MacDonald, K.G., Cline, G.W., Shulman, G.I., Dohm, G.L., Houmard, J.A. (2003). Skeletal muscle lipid metabolism with obesity. *American Journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. 284(4): E741–7.

- Ibrahim, M.M. (2010). Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity review*. 11(1):11-8.
- Imes, C.C. & Lewis, F.M. (2014). Family history of cardiovascular disease perceived cardiovascular disease risk, and health- related behaviour: a review of the literature. *Journal of cardiovascular nursing*. 29(2):108-129.
- Ismail, N.A., Ragab, S.H., Elbaky, A.A., Shoeib, A.R.S., Alhosary, Y., Fekry, D. (2011) Frequency of Firmicutes and Bacteroidetes in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Archives of medical science: AMS*. 7(3): 501- 7.
- Itani, S.I., Ruderman, N.B., Schmieler, F., Boden, G. (2002). Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I κ B- α . *Diabetes*. 51:2005–2011.
- Jaagura, M., Viiard, E., Karu- Lavits, K., Adamberg, K. (2021). Low- carbohydrate high- fat weight reduction diet induces changes in human gut microbiota. *Microbiologyopen*. 10(3):e1194.
- Jandhyala, S.M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., Reddy, D.N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*. 21(29):8787-8803.
- Jernas, M., Palming, J., Sjöholm, K., Jennische, E., Svensson, P.A., Gabrielsson, B.G., Levin, M., Sjogren, A., Rudemo, M., Lystig, T.C., Carlsson, B., Carlsson, L.M.S., Lönn, M. (2006). Separation of human adipocytes by size: Hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB journal*. 20(9):1540–2.
- Jernberg, C., Löfmark, S., Edlund, C., Jansson, J.K. (2007). Long- term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME journal*. 1: 56–66.
- Jiao, N., Baker, S.S., Nugent, C.A., Tsompana, M., Cai, L., Wang, Y., Buck, M.J., Genco, R.J., Baker, R.D., Zhu, R., Zhu, L. (2018). Gut microbiome may contribute to insulin resistance and systemic inflammation in obese rodents: a meta- analysis. *Physiological genomics*. 50(4):244–254.
- Jiao, P., Chen, Q., Shah, S., Du, J., Tao, B., Tzamelis, I., Yan, W., Xu, H. (2009). Obesity-related upregulation of monocyte chemotactic factors in adipocytes: Involvement of nuclear factor- κ B and c-Jun NH₂-terminal kinase pathways. *Diabetes*. 58:104–115.

- Jung, U.J. Choi, M.S. (2014). Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*.15(4):6184–223.
- Karim, S., Liaskou, E., Fear, J., Garg, A., Reynolds, G., Claridge, L., Adams, D.H., Newsome, P.N., Lalor, P.F. (2014). Dysregulated hepatic expression of glucose transporters in chronic disease: contribution of semicarbazide- sensitive amine oxidase to hepatic glucose uptake. *Gastrointestinal and liver physiology*. 307(12).
- Kasai, C., Sugimoto, K., Moritani, I., Tanaka, J., Oya, Y., Inoue, H., Tameda, M., Shiraki, K., Ito, M., Takei, Y., Takase, K. (2015). Comparison of the gut microbiota composition between obese and non- obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next- generation sequencing. *BMC gastroenterology*.
- Kassinen, A., Krogius- Kurikka, L., Mäkiyuokko, H., Rinttilä, T., Paulin, L., Corander, J., Malinen, E., Apajalahti, J., Palva, A. (2007). The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects. *Gastroenterology*. 133(1):24–33.
- Kaur, J. (2014). Comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology research and practice* 2014:943162.
- Kelly, D., King, T., Aminov, R. (2007). Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity. *Mutation research*. 622(1–2):58–69.
- Kenchaiah, S., Evans, J.C., Levy, D., Wilson, P.W.F., Benjamin, E.J., Larson, M.G., Kannel, W.B., Vasan, R.S. (2002). Obesity and the risk of heart failure. *The New England journal of medicine*. 347(5):305–13.
- Kennedy, A., Martinez, K., Schmidt, S., Mandrup, S., LaPoint, K., McIntosh, M. (2010). Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. *The Journal of nutritional biochemistry*. 21(3):171–9.
- Kern, P.A., di Gregorio, G.B., Lu, T., Rassouli, N. (2003). Ranganathan, G. Adiponectin expression from human adipose tissue: Relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor-alpha expression. *Diabetes*. 52:1779–1785.
- Klop, B., Elte, J.W.F., Cabezas, M.C. (2013). Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 5(4):1218-40.

- Klop, B., Jukema, J.W., Rabelink, T.J., Castro Cabezas, M. (2012). A physician's guide for the management of hypertriglyceridemia: The etiology of hypertriglyceridemia determines treatment strategy. *Panminerva Medica*. 54(2):91–103
- Kojta, I., Chacinska, M., Blachnio-Zabielska, A. (2020). Obesity and bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance. *Nutrients review*. 12(5):1305.
- Kokkinos, P.F. & Fernhall, B (1999). Physical activity and high density lipoprotein cholesterol levels: what is the relationship? *Sports medicine*. 28(5):307–14.
- Konner, A.C., Bruning, J.C. (2013). Toll- like receptors: linking inflammation to metabolism. Review. *Trends in endocrinology and metabolism*. 22(1):16–23.
- Kuo, C-H., Wei, J-N., Yang, C-Y., Ou, H-Y., Wu, H-T., Fan, K-C., Wang, S-H., Hua, C-H., Hsiao, C-H., Lee, M-K., Li, H-Y. (2018). Serum vascular adhesion protein- 1 is upregulated in hyperglycemia and is associated with incident diabetes negatively. *International journal of obesity*. 43(3):512–522.
- Krych, L., Nielsen, D.S., Hansen, A.K., Hansen, C.H.F. (2015). Gut microbial markers are associated with diabetes onset, regulatory imbalance, and IFN- γ level in NOD Mice. *Gut microbes*. 6(2):101–109.
- Köhler, C.A., Maes, M., Slyepchenko, A., Berk, M., Solmi, M., Lanctot, K.L., Carvalho, A.F. (2016). The gut- brain axis, including the microbiome, leaky gut and bacterial translocation: mechanisms and pathophysiological role in Alzheimer's disease. *Current pharmaceutical design*. 22(40):6152–6166.
- Leclercq, S., Matamoros, S., Cani, P.D., Neyrinck, A.M., Jamar, F., Stärkel, P., Windey, K., Tremaroli V., Bäckhed, F., Verbeke, K., De Timary, P., Delzenne, N.M. (2014). Intestinal permeability, gut- bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol- dependence severity. *Proceedings of the national academy of sciences of the USA*. 111: e4485- 4493.
- Lee, C.H., Shih, A.Z.L., Woo, Y.C., Fong, C.H.Y., Leung, O.Y., Janus, E., Cheung, B.M.Y., Lam, K.S.L. (2016). Optimal cut- offs of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA- IR) to identify dysglycemia and type 2 diabetes mellitus: A 15- year prospective study in Chinese. *PLOS ONE*.
- Ley, R.E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C.A., Knight, R.D., Gordon, J.I. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the national academy of sciences of the USA*. 102(31):11070–5.

- Li, G., Xie, C., Lu, S., Nichols, R.G., Tian, Y., Li, L., Patel, D., Ma, Y., Brocker, C.N., Yan, T., Krausz, K.W., Xiang, R., Gavrilova, O., Patterson, A.D., Gonzalez, F.J. (2017). Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreasing obesity by shaping the gut microbiota. *26(4):672–685.*
- Lillioja, S., Mott, D.M., Spraul, M., Ferraro, R., Foley, J.E., Ravussin, E., Knowler, W.C., Bennett, P.H., Bogardus, C. (1993). Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine. 329(27):1988–92.*
- Lima, S., & Longman, R.S. (2021). A diamond in the rough: iga-seq signatures stratify new onset IBD. *Cell Host Microbe.29(1):10–12.*
- Lin, H.V., Frassetto, A., Kowalik, E.J., Nawrocki, A.R., Lu, M.M., Kosinski, J.R., Hubert, J.A., Szeto, D., Yao, X., Forrest, G., Marsh, D.J. (2012). Butyrate and propionate protect against diet- induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3- independent mechanisms. *PLoS One. 7(4):e35240.*
- Lippert, K., Kedenko, L., Antonielli, L., Kedenko, I., Gemeier, C., Leitner, M., Kautzky-Willer, A., Paulweber, B., Hackl, E. (2017). Gut microbiota dysbiosis associated with glucose metabolism disorders and the metabolic syndrome in older adults. *Beneficial microbes. 8(4):545–556.*
- Liu, T-W., Park, Y-M., Holscher, H.D., Padilla, J., Scroggins, R.J., Welly, R., Britton, S.L., Koch, L.G., Vieira- Potter, V.J., Swanson, K.S. (2015). Physical activity differentially affects the cecal microbiota of ovariectomized female rats selectively bred for high and low aerobic capacity. *PLoS One. 10(8):e0136150.*
- Liu, R., Hong, J., Xu, X., Feng, Q., Zhang, D., Gu, Y., Shi, J., Zhao, S., Liu, W., Wang, X., Xia, H., Liu, Z., Cui, B., Liang, P., Xi, L., Jin, J., Ying, X., Wang, X., Zhao, X., Li, W., Jia, H., Lan, Z., Li, F., Wang, R., Sun, Y., Yang, M., Shen, Y., Jie, Z., Li, J., Chen, X., Zhong, H., Xie, H., Zhang, Y., Gu, W., Deng, X., Shen, B., Xu, X., Yang, H., Xu, G., Bi, Y., Lai, S., Wang, J., Qi, L., Madsen, L., Wang, J., Ning, G., Kristiansen, K., Wang, W. (2017). Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight- loss intervention. *Nature medicine. 23(7):859–868.*
- Louis, P., Young, P., Holtrop, G., Flint, H.J. (2010). Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl- CoA: acetate CoA- transferase gene. *Environmental microbiology. 12(2):304–14.*

- Louis, P. & Flint, H. (2017). Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental microbiology*. 19(1):29–41.
- Lozupone, C.A., Stombaugh, J.I., Gordon, J.I., Jansson, J.K., Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 489:220–230.
- Lumeng, C.N., Bodzin, J.L., Saltiel, A.R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The journal of clinical investigation*. 117(1):175–84.
- Macfarlane, S., Macfarlane, G.T. (2003). Regulation of short- chain fatty acid production. *The proceedings of the Nutrition society*. 62(1):67–72.
- Mahdieh, M.S., Maryam, J., Bitra, B., Neda, F., Motahare, M., Mahboobeh, B., LeBris, Q.S., Behrooz, S.K. (2021). A pilot study on the relationship between *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* counts and inflammatory factors following exercise training. *Archives of physiology and biochemistry*. 1–10.
- Mann, S., Beedie, C., Jimenez, A. (2014). Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Journal of sports medicine*. 44:211–221.
- Marchesi, J.R., Adams, D.H., Fava, F., Hermes, G.D.A., Hirschfield, G.M., Hold, G., Quraishi, M.N., Kinross, J., Smidt, H., Tuohy, K.M., Thomas, L.V., Zoetendal, E.G., Hart, A. (2016). The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 65(2):330–9.
- Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimaraes, Vd., Sokol, H., Dore, J., Gorthier, G., Furet, J-P. (2009). The Firmicutes/ Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC microbiology*. 9:123.
- Martinez, J.E., Kahana, D.D., Ghuman, S., Wilson, H.P., Wilson, J., Kim, S.C.J., Lagishetty, V., Jacobs, J.P., Sinha- Hikim, A.P., Friedman, T.C. (2021). Unhealthy lifestyle and gut dysbiosis: A better understanding of the effects of poor diet and nicotine on the intestinal microbiome. *Frontiers in endocrinology*. 12:667066.
- McLaughlin, T., Lamendola, C., Liu, A., Abbasi, F. (2011). Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 96(11): E1756–E60.
- Michels, N., Zouiouich, S., Vanderbauwhede, B., Vanacker, J., Ruiz, B.I.I., Huybrechts. (2022). Human microbiome and metabolic health. An overview of systematic reviews.

- Obesity reviews: an official journal of the international association for the study of obesity. 23(4):e13409.
- Monda, V., Villano, I., Messina, A., Valenzano, A., Esposito, T., Moscatelli, F., Viggiano, A., Cibelli, G., Chieffi, S., Monda, M., Messina, G. (2017). Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 3831972.
- Motiani, K.K., Collado, M.C., Eskelinen, J.-J., Virtanen, K.A., Löyttyniemi, E., Salminen, S., Nuutila, P., Kalliokoski, K.K., Hannukainen, J.C. (2020). Exercise training modulates gut microbiota profile and improves endotoxemia. *Medicine and science in sports and exercise*. 52(1):94–104.
- Munukka, M., Wiklund, P., Pekkala, S., Völgyi, E., Xu, L., Cheng, S., Lyytikäinen, A., Marjomäki, V., Alen, M., Vaahtovuori, J., Keinänen-Kiukaanniemi, S., Cheng, S. (2012). Women with and without metabolic disorder differ in their gut microbiota composition. *Obesity*. 20, 1082–1087.
- Musso, G., Gambino, R., Cassader, M. (2011). Interactions between gut microbiota and host metabolism predisposing to obesity and diabetes. *Annual Review of medicine*. 62:361.80.
- Mustajoki, P. (2021a). Lihavuus. *Duodecim lääkärikirja*. Terveyskirjasto. Viitattu 27.5.2021.
- Mustajoki, P. (2021b). Painoindeksi. *Duodecim lääkärikirja*. Terveyskirjasto. Viitattu 27.5.2021.
- Mustajoki, P. (2021c). Metabolinen oireyhtymä (MBO). *Duodecim lääkärikirja*. Terveyskirjasto. Viitattu 7.2.2022.
- Mustajoki, P. (2021d). Rasvamaksa. *Duodecim lääkärikirja*. Terveyskirjasto. Viitattu 7.2.2022.
- Muzio, M., Polntarutti, N., Bosisio, D., Prahladan, M.K., Mantovani, A. (2000). Toll like receptor family (TLT) and signalling pathway. *European cytokine network*. 11(3):489-90.
- Mörkl, S., Lackner, S., Müller, W., Gorkiewicz, G., Kashofer, K., Oberascher, A., Painold, A., Holl, A., Holzer, P., Meinitzer, A., Mangge, H., Holasek, S. (2017). Gut microbiota and body composition in anorexia nervosa inpatients in comparison to athletes, overweight, obese, and normal weight controls. *The international journal of eating disorders*. 50(12):1421-1431.

- Nana, A., Slater, G., Stewart, A., Burke, L. (2014). Methodology review: Using Dual- Energy X- Ray Absorptiometry (DXA) for the assessment of body composition in athletes and active people. *International Journal of Sport Nutririon and Exercise metabolism*. 25(2): 198-215.
- Nicholson, J.K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., Pettersson, S. (2012). Host- gut microbiota metabolic interactions. *Science (New York)*. 336(6086):1262–7.
- Novakovic, M., Rout, M., Kingsley, T., Kirchoff, R., Singh, A., Verma, V., Kant, R., Chaudhary, R. (2020). Review: Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World journal of cardiology*. 12(4):110-122.
- Oakes, N.D., Kennedy, C.J., Jenkins, A.B., Laybutt, D.R., Chisholm, D.J., Kraegen, E.W. (1994). A new antidiabetic agent, BRL 49653, reduces lipid availability and improves insulin action and glucoregulation in the rat. *Diabetes*. 43:1203–1210.
- Olivares, P.S.G., Pacheco, A.B.F., Aranha, L.N., Oliveira, B.S., Santos, A.A., dos Santos, P.C.M., Neto, J.F.N., Rosa, G., Oliveira, G.M.M (2021). Gut microbiota of adults with different metabolic phenotypes. *Nutrition journal*. Elsevier. 90:111293.
- Oppert, J-M., Bellicha, A., van Baak, M.A., Battista, F., Beaulieu, K., Blundell, J.E., Carraca, E.A., Encantando, J., Ermolao, A., Pramono, A., Farpour- Lambert, N., Woodward, E., Dicker, D., Busetto, L. (2021). Exercise trining in the management of overweight and obesity in adults: Synthesis of the evidence and recommendations from the European association for the study of obesity physical activity working group. *Obesity reviews*. 22(4): e13273.
- Osborne, G., Wu, F., Yang, L., Kelly, D., Hu, J., Li, H., Jasmine, F., Kibriya, M.G., Parvez, F., Shaheen, I., Sarwar, G., Ahmed, A., Eunos, M., Islam, T., Pei, Z., Ahsan, H., Chen, Y. (2020). The association between gut microbiome and anthropometric measurements in Bangladesh. *Gut microbes*. 11(1):63-76.
- Ostman, C., Smart, N.A., Morcos, D., Duller, A., Ridley, W., Jewiss, D. (2017). The effect of exercise training on clinical outcomes in patients with the metabolic syndrome: a systematic review and meta- analysis. *Cardiovascular Diabetology*. 16:110.
- Ouchi, N., Kihara, S., Funahashi, T., Nakamura, T., Nishida, M., Kumada, M., Okamoto, Y., Ohashi, K., Nagaretani, H., Kishida, K., Nishizawa, H., Maeda, N., Kobayashi, H.,

- Hiraoka, H., Matsuzawa, Y. (2003). Reciprocal association of C- reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation*. 107(5): 671-4.
- Palmas, V., Pisanu, S., Madau, V., Casula, E., Deledda, A., Cusano, R., Uva, P., Vascellari, S., Loviselli, A., Manzin, A., Velluzzi, F. (2021). Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. *Nature. Scientific reports*. 11:5532.
- Palva, A. (2009). Suolistomikrobit ja niiden merkitys terveydelle. *Duodecim*. 125(6):685–94. Viitattu 5.1.2022.
- Paliy, O. & Rajakaruna, S. (2022). 2.05- Development of Microbiota- Is the process continuing through adolescence? *Teoksessa Comprehensive gut microbiota.Elsevier*. 59–68. Viitattu 14.11.2022
- Pan, X., Hussain, M.M. (2012). Gut triglyceride production. *Biochimica et biophysica acta*.1821(5):727–35.
- Panda, S., El Khader, I., Casellas, F., Lopez Vivancos, J., Garcia, C.M., Santiago, A., Cuenca, S., Guarner, F., Manichanh, C. (2014). Short- term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLos One*. 9: e95476.
- Pannacciulli, N., Cantatore, F.P., Minenna, A., Bellacicco, M., Giorgino, R., De Pergola, G. (2001). C- reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the international association for the study of obesity*. 25(10): 1416–20.
- Pannecoeck, R., Serruys, D., Benmeridja, L., Delanghe, J.R., van Geel, N., Speeckaert, R., Speeckaert, M.M. (2015). Vascular adhesion protein-1: Role in human pathology and application as biomarker. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 52(6): 284–300.
- Parseus, A., Sommer, N., Sommer, F., Caesar, R., Molinaro, A., Ståhlman, M., Greiner, T.U. Perkins, R., Bäckhed, F. (2017). Microbiota- induced obesity requires farnesoid X receptor. 66(3):429-437.
- Pasceri, V., Willerson, J.T., Yeh, E.T. (2000). Direct proinflammatory effect of C- reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 102(18): 2165- 8.
- Pasco, J.A. Holloway, K.L. Dobbins, A.G. Kotowicz, M.A. Williams, L.J. Brennan, S.L. (2014). Body mass index and measures of body fat for defining obesity and underweight: A cross-sectional, population-based study. *BMC Obesity*. 23(1)9.

- Pedersen, B.K. (2017). Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *European journal of clinical investigation*. 47(8):600–611.
- Pekkala, S. (2020). *Suolistomikrobit ja terveysterveys- Hyvinvointia koko keholle*. Kirjapaja. Helsinki.
- Pekkala, S., Munukka, E., Kong, L., Pöllänen, E., Autio, R., Roos, C., Wiklund, P., Fischer-Posovszky, P., Wabitsch, M., Alen, M., Huovinen, P., Cheng, S. (2015). Toll-like receptor 5 in obesity: The Role of gut microbiota and adipose tissue inflammation. *Obesity*. 23, 581–590.
- Perez-Burillo, S., Rajakaruna, S., Paljy, O. (2022). Growth of *Bifidobacterium* species is inhibited by free fatty acids and bile salts but not by glycerides. *AIMS Microbiology*. 8(1):53–60.
- Peters, B.A., Shapiro, J.A., Church, T.R., Miller, G., Trinh-Shevrin, C., Yuen, E., Friedlander, C., Hayes, R.B., Ahn, J. (2018). A taxonomic signature of obesity in a large study of American adults. *Nature*. 8:9749.
- Rautava, S. (2015). Lapsen varhaisen mikrobikontaktin terveystvaikutukset. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 131(22):2099–106. Viitattu 24.10.2022.
- Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G.M., Koenig, S.S.K. McCulle, S.L., Karlebach, S., Gorle, R., Russell, J., Tacket, C.O., Brotman, R.M., Davis, C.C., Ault, K., Peralta, L., Forney, L.J. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the national academy of sciences of the USA*. 108(1):4680-7.
- Reho, T. (2021). Ärtävän suolen oireyhtymä (IBS). *Lääkärikirja Duodecim*. Viitattu 16.11.2022.
- Ridaura, V.K., Faith, J.J., Rey, F.E., Cheng, J., Duncan, A.E., Kau, A.L., Griffin, N.W., Lombard, V., Henrissat, B., Bain, J.R., Muehlbauer, M.J., Ilkayeva, O., Semenkovich, C.F., Funai, K., Hayashi, D.K., Lyle, B.J., Martini, M.C., Ursell, L.K., Clemente, J.C., Treuren, W., Walters, W.A., Knight, R., Newgard, C.B., Heath, A.C. (2013). Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 341(6150):1241214.
- Riva, A., Borgo, F., Lassandro, C., Verduci, E., Morace, G., Borghi, E., Berry, D. (2017). Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. *Environmental microbiology*. 19(1):95-105.
- Rotter, V., Nagaev, I., Smith, U. (2003). Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed

- in human fat cells from insulin-resistant subjects. *The journal of biological chemistry*. 278(46):45777–84.
- Ryan, P.M. & Delzenne, N.M. (2016). Chapter 18- Gut microbiota and metabolism. *Teoksessa The Gut- Brain Axis- Dietary, probiotic and prebiotic interventions on the microbiota*. Academic press.391–401. Viitattu 12.11.2022.
- Salmi, M., & Jalkanen, S. (2019). Vascular Adhesion Protein- 1: A cell surface amine oxidase in translation. *Review. Antioxidants & Redox signaling*. 30(3).
- Salminen, S., & Rautava, S. (2021). Probiotit. *Lääkärikirja Duodecim*. Viitattu 3.3.2022.
- Sam, S., Haffner, S., Davidson, M.H., D’Agostino, R.B., Sr. Feinsein, S., Kondos, G., Perez, A., Mazzone, T. (2008). Relationship of abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue with lipoprotein particle number and size in type 2 diabetes. *Diabetes*. 57(8):2022–7.
- Samuel, B.S., Shaito, A., Motoike, T., Rey, F.E., Bäckhed, F., Manchester, J.K., Hammer, R.E., Williams, S.C., Crowley, J., Yanagisawa, M., Gordon, J.I. (2008). Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short- chain fatty- acid binding G protein- coupled receptor, Gpr41. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 105(43):16767–72.
- Sardeli, A.V., Komatsu, T.R., Mori, M.A., Gaspari, A.F., Chacon- Mikahil, M.P.T. (2018). Resistance training prevents muscle loss induced by caloric restriction in obese elderly individuals: A systemativ review and meta- analysis. *Nutrients*. 10(4).
- Sartipy, P., Loskutoff, D.J. (2003). Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 100(12):7265–70.
- Sartor, R.B. (2008). Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 134(2):577–94.
- Schenk, S., Saberi, M., Olefsky, J.M. (2008). Insulin sensitivity: Modulation by nutrients and inflammation. *The Journal of clinical investigation*. 118(9):2992–3002.
- Schipper, H.S., Prakken, B., Kalkhoven, E., Boes, M. (2012). Adipose tissue-resident immune cells: Key players in immunometabolism. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 23(8):407–15.

- Shi, H., Kokoeva, M.V., Inouye, K., Tzameli, I., Yin, H., Flier, J.S. (2006). TLR4 links innate immunity and fatty- acid- induced insulin resistance. *The journal of clinical investigation*. 116(11):3015–25.
- Shintouo, C.M., Mets, T., Beckwee, D., Bautmans, I., Ghogomu, S. M., Souopgui, J., Leemans, L., Meriki, H.D., Njemini, R. (2020). Is inflammaging influenced by the microbiota in the aged gut? A systematic review. *Experimental gerontology*. 141:111079
- Sekirov, I., Russell, S.L., Antunes, L.C.M., Finlay, B.B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*. 90(3):859–904.
- Senn, J.J., Klover, P.J., Nowak, I.A., Zimmers, T.A., Koniaris, L.G., Furlanetto, R.W., Mooney, R.A. (2003). Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *The Journal of biological chemistry*. 278(16):13740–6.
- Serena, C., Ceperuelo- Mallafre, V., Keiran, N., Queipo- Ortuno, M.I., Bernal, R., Gomez- Huelgas, R., Urpi- Sarda, M., Sabater, M., Perez- Brocal, V., Andres-Lacueva, C., Moya, A., Tinahones, F.J., Fernandez- Real, J.M., Vendrell, J., Fernandez- Veledo, S. (2018). Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota. *The ISME journal*. 12: 1642–1657.
- Silventoinen, K. & Kaprio, J. (2010). Liikunta auttaa vähentämään geneettisen alttiuden vaikutusta lihavuuteen. *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim*. 126(9): 1031–6. Viitattu 7.2.2022.
- Singh, A.D., & Kulkarni, Y.A. (2022). Vascular adhesion protein- 1 and microvascular diabetic complications. Review. *Pharmacological reports: PR*. 74(1): 40–46.
- Singh, G.M., Danaei, G., Farzadfar, F., Stevens, G.A., Woodward, M., Wormser, D., Kaptoge, S., Whitlock, g., Qiao, Q., Lewington, S., Angelantonio, E.D., Vander Hoorn, S., Lawes, C.M.M., Ali, M.K., Mozaffarian, D., Ezzati, M. (2013). The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS One*; 8(7): e65174.
- Skurk, T., Alberti-Huber, C., Herder, C., Hauner, H. (2007). Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 92(3):1023–33.

- Staerk, L., Sherer, J.A., Ko, D., Benjamin, E.J., Helm, R.H. (2017). Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circulation research*. 120(9):1501–1517.
- Suganami, T., Nishida, J., Ogawa, Y. (2005). A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: Role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 25(10):2062–2068.
- Swidsinski, A., Loening-Baucke, V., Lochs, H., Hale, L.P. (2005). Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World Journal of gastroenterology*. 11(8):1131–40.
- Sääksjärvi, K. & Jääskeläinen, T. (2021). Yhä useampi työikäinen on ylipainoinen. Terveyden ja hyvinvoinnin laitos THL.
- Tang, Q., Li, X., Song, P., Lingzhong, X. (2015). Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Review. Drug discoveries & therapeutics*. 9(6):380–5.
- Tchkonia, T., Thomou, T., Zhu, Y., Karagiannides, I., Pothoulakis, C., Jensen, M.D., Kirkland, J.L. (2013). Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell metabolism*. 17(5):644–656.
- Teich, T., Zaharieva, D.P., Riddell, M. (2019). Advances in exercise, physical activity, and diabetes mellitus. *Diabetes technology & therapeutics*. 21(1):112–122
- Tomas, E., Tsao, T.S., Saha, A.K., Murrey, H.E., Zhang C.C., Itani, S.I., Lodish, H.F., Ruderman, N.B. (2002). Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: Acetyl-CoA carboxylase Inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 99(25):16309–13.
- Toivonen, R., Vanhatalo, S., Hollmen, M., Munukka, E., Keskitalo, A., Pietilä, S., Elo, L., Huovinen, P., Jalkanen, S., Pekkala, S. (2021). Vascular adhesion protein 1 mediates gut microbial flagellin-induced inflammation, leukocyte infiltration, and hepatic steatosis. *Science*. 3(1), 13.
- Tunturi, S. (2021). C-reaktiivinen proteiini (P-CRP). *Duodecim. Terveyskirjasto*. Viitattu 5.8.2022.

- Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., Magrini, V., Mardis, E.R., Gordon, J.I. (2006). An obesity- associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 444(7122):1027–31.
- Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Hamady, M., Fraser- Liggett, C.M., Knight, R., Gordon, J.I. (2007). The human microbiome project. *Nature*. 449(7164):804–10.
- Turnbaugh, P.J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B.L., Duncan, A., Ley, R.E., Sogin, M.L., Jones, W.J., Roe B.A., Affourtit, J.P., Egholm, M., Henrissat, B., Heath, A.C., Knight, R., Gordon, J.I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 22;457(7228):480–4.
- Turner, J.R. (2009). Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature Reviews. Immunology*. 9(11):799–809.
- Uemura, H., Katsuura- Kamano, S., Yamaguchi, M., Bahari, T., Ishizu, M., Fujioka, M., Arisawa, K. (2017). Relationships of serum high- sensitivity C- reactive protein and body size with insulin resistance in a Japanese cohort. *PLoS One*. 12(6).
- Verdam, F.J., Fuentes, S., de Jonge, C., Zoetendal, E.G., Erbil, R., Greve, J.W., Buurman, W.A., de Vos, W.M., Rensen, S.S. (2013). Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity*. 21: E607- E615.
- Verges, B., Duvillard, L., Lagrost, L., Vachoux, C., Garret, C., Boyer, K., Courtney, M., Pomie, C., Burcelin, R. (2014). Changes in lipoprotein kinetics associated with type 2 diabetes affect the distribution of lipopolysaccharides among lipoproteins. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 99(7): E1245-53.
- Vital, M., Karch, A., Pieper, D.H. (2017). Colonic butyrate- producing communities in humans: an overview using omics data. *mSystems*. 2:e00130-17.
- Vogeser, M., König, D., Frey, I., Predel, H-G., Parhofer, K.G., Berg, A. (2007). Fasting serum insulin and the homeostasis model of insulin resistance (HOMA-IR) in the monitoring of lifestyle interventions in obese persons. *Clinical Biochemistry*. 40(13–14):964–8.
- Von Loeffelholz, C., Birkenfeld, A., Feingold, K.R., Anawalt, B., Boyce, A., Chrousos, G., de Herder, W.W., Dhatariya, K., Dungan, K., Grossman, A., Hersman, J.M., Hofland, J., Kalra, S., Kaltsas, G., Koch, C., Kopp, P., Korbinits, M., Kovacs, C., Kuohung, W., Laferrere, B., McGee, E.A., McLachlan, R., Morley, J.E., New, M., Purnell, J., Sahay, R., Singer, F., Stratakis, C.A., Trence, D.L., Wilson, D.P. (2000). The role of

- nonexercise activity thermogenesis in human obesity. Review. *Endotext*. South Dartmouth.
- Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., Salojärvi, J., Kootte, R.S., Bartelsman, J.F.W.M., Dallinga-Thie, G.M., Ackermans, M.T., Serlie, M.J., Oozeer, R., Derrien, M., Druesne, A., Van Hylckama Vlieg, J.E.T., Bloks, V.W., Groen, A.K., Heilig, H.G.H.J., Zoetendal, E.G., Stoes, E.S., De Vos, W.M., Hoekstra, J.B.L., Nieuwdorp, M. (2012). Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 143(4):913–6.
- Walker, A.W., Ince, J., Duncan, S.H., Webster, L.M., Holtrop, G., Ze, X., Brown, D., Stares, M.D., Scott, P., Bergerat, A., Louis, P., McIntosh, F., Johnstone, A.M., Lobley, G.E., Parkhill, J., Flint, H.J. (2011). Dominant and diet- responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *The ISME journal*. 5(2):220–30.
- Wang, H., Peng, D.Q. (2011). New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity. *Lipids in health and disease*. 10:176.
- Weisberg, S.P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R.L., Ferrante Jr, A.W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. 112(12):1796–808.
- Weston, C.J., Shepherd, E.L., Claridge, L.C., Rantakari, P., Curbishley, S.M., Tomlinson, J.W., Hubscher, S.G., Reynolds, G.M., Aalto, K., Anstee, Q.M., Jalkanen, S., Salmi, M., Smith, D.J., Day, C.P., Adams, D.H. (2015). Vascular adhesion protein-1 promotes liver inflammation and drives hepatic fibrosis. *The journal of clinical investigation*. 125(2):501–20.
- Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S., Hotta, K., Matsuzawa, Y., Pratley, R.E., Tataranni, P.A. (2001). Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*. 86(5):1930–5.
- Winder, W.W. & Hardie, D.G. (1999). AMP- activated protein kinase, a metabolic master switch: possible roles in type 2 diabetes. *The American Journal of physiology*. 277: E1-10.
- World Health Organization. (2021). Obesity. Viitattu 31.03.2021.
- Wu, G.D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y-Y., Keilbaugh, S.A., Bewtra, M., Walters, W.A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L.,

- Li, H., Bushman, F.D., Lewis, J.D. (2011). Linking long- term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 334(6052): 105- 8.
- Xu, H., Barnes, G.T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C.J., Sole, J., Nichols, A., Ross, J.S., Tartaglia, L.A., Chen, H. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The journal of clinical investigation*. 112(12):1821–30.
- Yang, J., Li, Y., Wen, Z., Liu, W., Meng, L., Huang, H. (2021). Oscillospira- a candidate for the next- generation probiotics. *Gut microbes*.13(1):1987783.
- Yang, Q., Vijayakumar, A., Kahn, B.B. (2018). Metabolites as regulators of insulin sensitivity and metabolism. *Nature reviews, molecular cell biology*. 19(10):654–672.
- Yang, Y., Ju, D., Zhang, M., Yang, G., (2008). Interleukin-6 stimulates lipolysis in porcine adipocytes. *Endocrine*. 33(3):261–9.
- Yksi elämä eduskuntaverkosto: SOSTE, Syöpäjärjestöt, Sydänliitto, Diabetesliitto, Mieli Suomen Mielenterveys, Aivoliitto, Hengitysliitto, Filha, Duodecim, Terve Paino. (2021) Ylipainon ja lihavuuden ehkäiseminen vaativat yhteiskunnallisia päätöksiä. Diabetesliitto.
- Yu C., Liu, S., Chen, L., Shen, J., Niu, Y., Wang, T., Zhang, W., Fu., L. (2019). Effect of exercise and butyrate supplementation on microbiota composition and lipid metabolism. *Journal of Endocrinology*. 243(2):125–135.
- Yu, P.H., Lu, L-X., Fan, H., Kazachkov, M., Jiang, Z-J., Jalkanen, S., Stolen, C. (2006). Involvement of semicarbazide- sensitive amine oxidase- mediated deamination in lipopolysaccharide- induced pulmonary inflammation. *American journal of pathology*. 168(3):718–726
- Zalesin, K.C., Franklin, B.A., Miller, W.M., Peterson, E.D., McCullough, P.A. (2011) Impact of obesity on cardiovascular disease. *The medical clinics of North America*. 95(5):919–37.
- Zhang, Q., Zou, R., Guo, M., Duan, M., Li, Q., Zheng, H. (2021). Comparison of gut microbiota between adults with autism spectrum disorder and obese adults. *Microbiology*. PeerJ.9:e10946.
- Zhang, X., Shen, D., Fang, Z., Jie, Z., Qiu, X., Zhang, C., Chen, Y., Ji, L. (2013). Human gut microbiota changes reveal the progression of glucose intolerance. *PLoS One*. 8(8):e71108.

- Zhu, L., Sha, L., Li, K., Wang, Z., Wang, T., Li, Y., Liu, P., Dong, X., Dong, Y., Zhang, X., Wang, H. (2020). Dietary flaxseed oil rich in omega- 3 suppresses severity of type 2 diabetes mellitus via anti- inflammation and modulating gut microbiota in rats. *Lipids in health and disease*. 19(1):20.
- Zouiouich, S., Lofffield, E., Huybrechts, I., Viallon, V., Louca, P., Vogtmann, E., Wells, P.M., Steves, C.J., Herzig, K-H., Menni, C., Järvelin, M-R., Sinha, R., Gunter, M.J. (2021). Markers of metabolic health and gut microbiome diversity: findings from two population- based cohort studies. *Diabetologia*. 64:1749–1759.