

# LAIHUUSHÄIRIÖ JA SUOLISTOMIKROBISTO

Sedergren Elli-Kaisa  
Kandidaatin tutkielma  
Ravitsemustiede  
Lääketieteen laitos  
Terveystieteiden tiedekunta  
Itä-Suomen yliopisto  
Elokuu 2018

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta  
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö  
Ravitsemustiede  
SEDERGREN ELLI-KAISA I: Laihuushäiriö ja suolistomikrobisto  
Kandidaatin tutkielma, 25 sivua  
Ohjaaja: dos. Anu Ruusunen  
Elokuu 2018

---

Avainsanat: suolistomikrobisto, anorexia nervosa, laihuushäiriö

## LAIHUUSHÄIRIÖ JA SUOLISTOMIKROBISTO

Laihuushäiriö eli anoreksia nervosa on nuorilla naisilla yleinen vakava syömishäiriö, jolle on tyypillistä itse aiheutettu merkittävä laihtuminen ja nälkiintymistila, voimakas lihomisen pelko sekä kehonkuvan vääristymä. Nälkiintyminen aiheuttaa vakavia fyysisiä ja psyykkisiä oireita, kuten sydän- ja verenkiertoelimistön muutoksia, ruoansulatuskanavan oireita sekä masennusta. Ihmisen suoliston mikrobisto on monimuotoinen ja koostuu pääasiassa bakteereista, joista suurin osa sijaitsee paksusuolella. Suolistomikrobiston ja sen aineenvaihduntatuotteiden on osoitettu lisäävän ravinnon energiatehokkuutta ja vaikuttavan myös käyttäytymiseen suoli-aivoakselin (gut-brain axis) välityksellä. Lisäksi suolistomikrobistolla epäillään olevan yhteys masennus- ja ahdistuneisuusoireiluun, jotka ovat yleisiä laihuushäiriötä sairastavilla.

Tämän tutkielman tavoitteena on tarkastella, miten laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobiston koostumus eroaa normaalipainoisista ja ylipainoisista. Tarkoituksena on myös selvittää ravitsemushoidon vaikutuksia suolistomikrobistoon. Kirjallisuuskatsauksen perusteella laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobisto on epätasapainoinen. Mikrobien määräsuhteet poikkeavat normaali- ja ylipainoisista ja mikrobien monipuolisuus on vähäisempi. Esimerkiksi *Methanobrevibacter smithii* -arkeoni on yleistynyt laihuushäiriötä sairastavien suolistoissa ja *Clostridia*-luokan bakteerit puolestaan vähäisempiä. Ruokavalioidon ja painonnousun jälkeen mikrobiston monipuolisuus lisääntyy, mutta dysbioosi, eli suoliston epätasapaino, ei juurikaan korjaannu. Tämän katsauksen perusteella epätasapainoinen suolistomikrobiston koostumus on yhteydessä syömishäiriöoireiluun. Aihetta on tutkittu vielä varsin vähän, joten lisää tutkimuksia tarvitaan selvittämään suolistomikrobiston roolia laihuushäiriön kehittymisessä, taudinkulussa ja paranemisessa. Tulevaisuudessa tarvitaan pitkittäistutkimusta laajemmilla otoksilla, jotta aiheesta saadaan tarkempaa tietoa.

## SISÄLTÖ

1 JOHDANTO.....	4
2 LAIHUUSHÄIRIÖ.....	5
2.1    Diagnosointi ja oirekuva.....	5
2.2    Esiintyvyys ja altistavat tekijät.....	6
2.3    Hoito.....	7
3 SUOLISTOMIKROBISTO.....	7
3.1    Tehtävät ja aineenvaihduntatuotteet.....	9
3.2    Suoli-aivoakseli (gut-brain axis).....	10
3.3    Suolistomikrobiston rooli energiatasapainon säätelyssä.....	11
3.4    Suolistomikrobiston rooli käyttäytymisen säätelyssä.....	11
3.5    Suolistomikrobiston epätasapaino.....	12
4 LAIHUUSHÄIRIÖ JA SUOLISTOMIKROBIT.....	13
4.1    Laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobiston erot normaalipainoisiin ja ylipainoisiin verrattuna.....	13
4.2    Muutokset ravitsemushoidon jälkeen.....	16
4.3    Suolistomikrobiston yhteys psyykkiseen oireiluun laihuushäiriöpotilailla.....	19
5 POHDINTA.....	19
6 JOHTOPÄÄTÖKSET.....	21
LÄHTEET.....	22

## 1 JOHDANTO

Laihuushäiriö eli anoreksia nervosa on vakava syömishäiriö ja kuolleisuus sairauteen on suurin psykiatrisista häiriöistä (Arcelus ym. 2011). Sairaus on väestötasolla harvinainen (esiintyvyys n. 0,5–1 % länsimaissa), mutta nuorten naisten keskuudessa kuitenkin melko yleinen (Suokas ja Rissanen 2017). Laihuushäiriölle on tyypillistä rajut laihdutuskeinot, kuten tiukat ruokavaliorajoitukset, oksentaminen ja ylenpalttinen fyysinen harjoittelu (Suokas ja Rissanen 2017). Potilaiden kehonkuva on vääristynyt ja tautiin liittyy voimakas lihomisen pelko. Liian alhaista energiansaantia seuraavien fysiologisten oireiden lisäksi laihuushäiriö aiheuttaa erilaisia psykologisia oireita, kuten ahdistuneisuutta, masennusta ja pakko-oireista käyttäytymistä (Aspen ym. 2014, Suokas ja Rissanen 2017). Laihuushäiriön hoidon tavoitteena on korjata elimistön nälkiintymistila, helpottaa psyykkistä oireilua sekä säännöllistää syömiskäyttäytymistä (Suokas ja Rissanen 2017).

Ihmisen suolistomikrobisto on varsin monimuotoinen ja vaihteleva suoliston eri osissa (Kirjavainen ym. 2012). Suolistomikrobisto koostuu pääosin bakteereista ja suurin osa niistä, jopa 99,9 %, sijaitsee paksusuolella. Suoliston mikrobikoostumukseen vaikuttavat lukuisat tekijät, kuten ruokavalio, mikrobilääkkeiden käyttö, sukupuoli ja terveydellinen tila (Kirjavainen ym. 2012, Voreades ym. 2014). Suolistomikrobistolla on tärkeä rooli kehon sisäisen tasapainon ylläpitämisessä (Jalava 2010, Kirjavainen ym. 2012). Mikrobit lisäävät ravinnon energiatehokkuutta pilkkomalla sitä hyödynnettävämpään muotoon. Paksusuolella mikrobien aineenvaihduntatuotteena syntyy lyhytketjuisia rasvahappoja sekä suolikaasuja (Kirjavainen ym. 2012). Elimistön energiatasapainon säätelyn lisäksi suolistomikrobisto voi vaikuttaa käyttäytymiseen ja mielialaan suoli-aivoakselin välityksellä (Foster ja McVey Neufield 2013). Epätasapainoinen suolistomikrobisto onkin yhdistetty erilaisten neuropsykiatristen sairauksien kehittymiseen (Salonen 2013). Suolistomikrobiston on osoitettu olevan yhteydessä energiatasapainon säätelyyn sekä käyttäytymiseen, jotka molemmat ovat laihuushäiriöpotilailla häiriintyneitä. Täten on syytä tarkastella suolistomikrobiston roolia laihuushäiriössä.

Tämän tutkielman tavoitteena on selvittää suolistomikrobiston koostumuksen eroja laihuushäiriöpotilaiden ja normaalipainoisten sekä ylipainoisten välillä. Tarkoituksena on myös tarkastella, millaisia muutoksia laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobistossa tapahtuu ravitsemushoidon jälkeen.

## 2 LAIHUUSHÄIRIÖ

### 2.1 Diagnosointi ja oirekuva

Laihuushäiriö eli anorexia nervosa on erittäin vakava syömishäiriö, jonka kuolleisuus on suurin (vakioitu kuolleisuussuhde 5,86) psykiatrisista sairauksista (Arcelus ym. 2011). Taudin keskeisiä piirteitä ovat tarkoituksellinen merkittävä laihtuminen ja nälkiintymistila, voimakas lihomisen pelko ja vakava kehonkuvan vääristymä (Rissanen 2012, Harrington ym. 2015). Aliravitsemuksen seurauksena häiriöön liittyy myös amenorrea eli kuukautisten puuttuminen. Laihuushäiriön diagnostiset kriteerit on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Laihuushäiriön (F50.0) diagnostiset kriteerit ICD-10-luokituksen<sup>1</sup> mukaan.

<b>A</b>	Paino alle vähintään 15 % pituuden mukaisen keskipainon tai BMI <sup>2</sup> korkeintaan 17,5 kg/m <sup>2</sup> . Esimurrosikäisiä potilaita vanhemmilla potilailla painon tulee laskea.
<b>B</b>	Painon lasku on itse aiheutettua välttämällä tiettyjä ruokia. Liiallista liikuntaa, itse aiheutettua oksentelua sekä ulostuslääkkeiden, nesteenoistolääkkeiden ja ruokahalua hillitsevien lääkkeiden käyttöä voi esiintyä.
<b>C</b>	Häiriintynyt ruumiinkuva, eli potilas pitää itseään liian lihavana laihuudesta huolimatta. Voimakas lihomisen pelko ja normaalipainoa alhaisemmaksi asetettu painotavoite.
<b>D</b>	Laaja-alainen hypotalamus-aivolisäke-sukupuolirauhasakselin endokriininen häiriö, joka ilmenee naisilla amenorreana ja miehillä seksuaalisen mielenkiinnon heikkenemisenä. Jos sairastuminen tapahtuu ennen murrosikää, murrosiän fyysiset muutokset viivästyvät. Kasvuhormonikonsentraatio voi olla koholla ja kilpirauhashormonin metabolia sekä insuliinin erityis poikkeavaa.
<b>E</b>	Ahmimishäiriön kriteerit A ja B eivät täyty.

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

<sup>2</sup>BMI (Body Mass Index) eli painoindeksi lasketaan paino jaettuna pituuden neliöllä kg/m<sup>2</sup>.

(Lähde: Suokas ja Rissanen 2017)

ICD-10-luokituksessa (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) erotetaan kaksi laihuushäiriödiagnosia: laihuushäiriö F50.0 ja epätyypillinen laihuushäiriö F50.1, jossa oireet ovat laihuushäiriölle tyypillisiä, mutta yksi tai useampi tunnusmerkki puuttuu (Suokas ja Rissanen 2017). DSM-5-luokituksessa (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) laihuushäiriö voidaan jakaa bulimiseen ja rajoittavaan alaryhmään (Harrington ym. 2015). Bulimiselle alaryhmälle on tyypillistä ahmiminen ja vatsantyhjennys esimerkiksi oksentamalla. Rajoittavaan, paastoamistyyppiseen laihuushäiriöön liittyy ylenpalttinen liikunta ja paastoaminen. Laihuushäiriöön liittyvä vakava aliravitsemus aiheuttaa erilaisia fyysisiä ja psyykkisiä muutoksia, joista merkittävimpiä ovat ruoansulatuskanavan oireet, hormonaaliset muutokset, iho-oireet sekä kardiovaskulaariset

muutokset (Westmoreland ym. 2016, Suokas ja Rissanen 2017). Näлкиintyminen hidastaa elimistön lepoaineenvaihduntaa (Mehler ja Brown 2015, Raevuori ja Ebeling 2016). Ruumiinlämpö, verenpaine ja syke ovat alhaiset. Ruoan rajoittaminen hidastaa suolen toimintaa ja voi aiheuttaa gastropareesia. Gastropareesilla tarkoitetaan tilaa, jossa mahalaukun tyhjentyminen on hidastunut. Potilaat kärsivät usein ummetuksesta, turvotuksesta ja mahakivuista. Aliravitsemuksen takia laihuushäiriöpotilaille voi kasvaa hentoa lanugokarvoitusta, ja ihon väri voi kellertää karoteenin kertymisen takia. Pitkittynyt tauti voi aiheuttaa myös osteopeniaa eli luukatoa (Rissanen 2012). Syömishäiriöpotilailla esiintyy usein myös mieliala- ja ahdistuneisuushäiriöitä sekä unettomuutta (Aspen ym. 2014). Ahdistuneisuushäiriöistä yleisimmin esiintyy pakko-oireista häiriötä ja sosiaalisten tilanteiden pelkoa (Kaye ym. 2004). Lisäksi masennus on laihuushäiriöpotilailla yleisempää kuin muulla väestöllä (Suokas ja Rissanen 2017). Vakava masennus voi johtua näлкиintymisestä tai liittyä laihuushäiriön lääketieteellisiin seurauksiin. Masennus voi myös edistää laihuushäiriön kehittymistä.

## **2.2 Esiintyvyys ja altistavat tekijät**

Laihuushäiriön esiintyvyys länsimaissa on arviolta 0,5–1 % ja noin 5 % suomalaisista naisista sairastuu siihen elämänsä aikana, jos mukaan luetaan myös taudin lievemmat muodot (Suokas ja Rissanen 2017). Suomalaisessa kaksostutkimuksessa laihuushäiriön oli sairastanut 2,2 % nuorista naisista ennen 30 vuoden ikää (Keski-Rahkonen ym. 2007). Miehillä laihuushäiriö ei ole yhtä yleistä kuin naisilla. Nuorilla suomalaismiehillä elämänaikaiseksi esiintyvyydeksi on arvioitu 0,24 % (Raevuori ym. 2009). Laihuushäiriöön sairastutaan yleensä 12–24 vuoden iässä, kun laihdutusyritys on muuttunut pakonomaiseksi. Laihuushäiriön syitä ei kuitenkaan vielä tarkkaan tunneta, mutta taudin kehittymiseen liittyviä altistavia tekijöitä ja häiriötä ylläpitäviä tekijöitä on tunnistettu (Suokas ja Rissanen 2017). Laihuushäiriölle altistavat tekijät voivat olla biologisia, psykologisia, kulttuurisidonnaisia ja perheeseen liittyviä (Treasure ym. 2010, Suokas ja Rissanen 2017). Lisäksi geneettiset tekijät, etenkin naissukupuoli, voivat altistaa häiriölle. Kaksostutkimusten perusteella 50–80 % syömishäiriöalttiudesta selittyy geneettisillä tekijöillä (Treasure ym. 2010). Psykologisia riskitekijöitä ovat muun muassa pakko-oireiset piirteet, stressaavat ja kuormittavat tilanteet sekä tunne-elämän vaikeudet. Länsimaaisessa kulttuurissa laihuutta ihannoidaan ja se yhdistetään myönteisiin persoonallisuudenpiirteisiin. Laihuutta ihannoiva ympäristö voi lisätä itsetunto-ongelmia ja edistää laihuushäiriön kehittymistä (Treasure ym. 2010, Suokas ja Rissanen 2017). Näлкиintymisen aiheuttamat

fyysiset ja psyykkiset muutokset korostavat ja ylläpitävät laihuushäiriön oireita (Treasure ym. 2010).

### 2.3 Hoito

Laihuushäiriön hoidon ensivaiheen päätavoite on korjata elimistön nälkiintymistila (Rissanen 2012). Koska nälkiintyminen heikentää psyykkisiä toimintoja ja on yksi merkittävimmistä oireista ylläpitävistä tekijöistä, ravitsemustilan korjaaminen on edellytys paranemiselle. Jos potilaan aliravitsemustila on vaikea (paino alle 80 % normaalipainosta), se tulisi korjata ennen psykoterapian aloittamista. Lievemmissä tapauksissa psykoterapian voi aloittaa samanaikaisesti ravitsemushoidon kanssa. Pitkittynyt nälkiintymistila lisää laihuushäiriön uusiutumiseriskiä, joten ravitsemustilan korjaaminen nopeasti on varsin tärkeää (Suokas ja Rissanen 2017). Ravitsemuskuntoutuksen tavoitteena on saavuttaa biologinen normaalipaino (painoindeksi, eli body mass index, BMI 18,5-25) (Suokas ja Rissanen 2017). Tavoitteena on 300-1500 gramman painonnousu viikossa ja kehon normaalin rasvapitoisuuden (naisilla noin 20-25 %) saavuttaminen (Rissanen 2012). Ravitsemushoidon alkuvaiheessa, etenkin vaikeassa aliravitsemustilassa, päivittäiseksi energiasaanniksi riittää noin 1200-1400 kcal, josta sitä voi lisätä. Hoidon alussa vatsavaivat ovat hyvin yleisiä, mutta yleensä korjaantuvat ravitsemustilan kohentumisen myötä. Hyvin vaikeassa aliravitsemuksessa ja potilaan haluttomuuden takia letkuravitseminen voi olla tarpeen, mikäli ravitsemustila ei ole korjaantunut tavallisen ruoan ja lisäravintovalmisteiden avulla (Rissanen 2012).

## 3 SUOLISTOMIKROBISTO

Ihmisen suoliston mikrobisto on varsin monimuotoinen ja se koostuu pääosin bakteereista (Kirjavainen ym. 2012). Suurin osa suoliston bakteereista on anaerobisia ja niiden osuus ja määrä kasvavat mitä pidemmälle suolistossa edetään. Suolistomikrobistossa esiintyy tyypillisesti vain muutamia bakteerien pääjaksojen edustajia. Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria ja Proteobacteria ovat näistä tärkeimmät (Jalava 2010). Lajien kirjo on kuitenkin varsin monimuotoinen; kaikkien suolistossa esiintyvien bakteerien määräksi on arvioitu 1 000–2 000 (Kirjavainen ym. 2012). Firmicutes- ja Bacteroidetes -pääjaksojen edustajia mikrobistossa on yli 90 %. Bacteroidetes-pääjaksoon kuuluvat muun muassa *Prevotella*-suvut ja *Bacteroides*-lajit (Lindholm ja Eerola 2010, Kirjavainen ym. 2012). Firmicutes-ryhmään lukeutuvat *Clostridium*-, *Ruminococcus*-, *Lactobacillus*- ja *Eubacterium* -sukuiset bakteerit sekä muut grampositiiviset kokit. Bifidobakteerit kuuluvat Actinobacteria-pääjaksoon ja

Proteobacteria-ryhmää edustavat muun muassa *Campylobacter* ja *Helicobacter pylori*. Suoliston bakteerien yleisimmät pääjaksot ja niitä edustavia sukuja on esitelty taulukossa 2. Muita suoliston mikrobeja ovat arkeonit, sienet, virukset ja parasiitit eli loiset.

Taulukko 2. Bakteerien yleisimmät pääjaksot ja niitä edustavia bakteerisukuja (Mukaeltu Lindholm ja Eerola 2010, Kirjavainen ym. 2012)

<b>Pääjakso</b>	<b>Bakteerisuku</b>
Bacteroides	<i>Bacteroides</i> <i>Prevotella</i>
Firmicutes	<i>Clostridium</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Eubacterium</i>
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i>
Proteobacteria	<i>Helicobacter</i> <i>Campylobacter</i>

Ihmisen suolistomikrobiston on arvioitu koostuvan jopa 100 biljoonasta mikrobisolusta, jolloin mikrobisoluja olisi kymmenen kertaa enemmän kuin elimistön omia soluja (Sender ym. 2016). Uudempien laskelmien mukaan mikrobisolujen määrä on lähempänä biljoonia. Tällöin elimistön omien solujen ja mikrobisolujen suhde olisi 1:1. Suoliston mikrobeista suurin osa, jopa 99,9 %, on paksusuolella (Kirjavainen ym. 2012).

Suolistomikrobiston koostumus on hyvin yksilöllinen ja vaihteleva suoliston eri osissa (Kirjavainen ym. 2012). Suoliston ydinmikrobisto on melko vakaa pitkällä aikavälillä, mutta eri lajien määrät voivat vaihdella (Voreades ym. 2014). Aikuisen suolistomikrobiston koostumukseen vaikuttavat lukuisat tekijät, kuten ruokavalio, mikrobilääkkeiden käyttö, geenit, ikä, sukupuoli ja terveydellinen tila (Kirjavainen ym. 2012, Voreades ym. 2014). Myös maantieteellinen sijainti vaikuttaa suolistomikrobistoon (Thursby ja Juge 2017). Ruokavalio ja mikrobilääkkeiden käyttö lienevät merkittävimmät suolistomikrobiston muovaajat (Kirjavainen ym. 2012, Thursby ja Juge 2017). Etenkin kasviksista, hedelmistä ja marjoista saatavalla kuidulla on vaikutusta suolistomikrobiston monimuotoisuuteen (Kirjavainen ym. 2012, Thursby ja Juge 2017).



### 3.1 Tehtävät ja aineenvaihduntatuotteet

Ihmisen suolistomikrobisto on muotoutunut ylläpitämään elimistön tasapainoista toimintaa (Jalava 2010, Kirjavainen ym. 2012). Mikrobeilla on keskeinen rooli useissa fysiologisissa toiminnoissa, kuten kehon immuunijärjestelmän kehittämisessä ja toiminnassa, sulamattomien ravintoaineiden pilkkomisessa, ksenobioottien eli vierasaineiden metaboliassa ja kolonisaatioresistenssin ylläpidossa. Kolonisaatioresistenssillä tarkoitetaan suolistomikrobiston kykyä estää uusien mikrobien vakiintumista suolistoon esimerkiksi tuottamalla erilaisia aineenvaihduntatuotteita (Kirjavainen ym. 2012). Lisäksi suolistomikrobisto pitää yllä epiteelisolukon eheyttä. Suoliston mikrobiston erityisen tärkeä tehtävä on muokata ravintoaineita hyödynnettävään muotoon. Mikrobiston toiminta lisää ravinnon energiatehokkuutta. Paksusuoleen päätyvät imeytymättömät ravinnon komponentit eli ravintokuitu, oligosakkaridit, sokerialkoholit, resistentti tärkkelys ja imeytymättömät proteiinit muodostavat suurimman osan suoliston bakteereille tarjolla olevista ravinteista. Ravintoaineiden sisältämä energia on siis helpommin hyödynnettävissä mikrobiston kautta. Myös hai-manesteen entsyymit, ohutsuolen lima ja kuolleet epiteelisolut voivat toimia substraattina paksusuolen bakteereille. (Jalava 2010, Kirjavainen ym. 2012.)

Hiilihydraattien fermentaatiotuotteina paksusuolella syntyy lyhytketjuisia rasvahappoja: asetaattia, butyraattia eli voihappoa sekä propionaattia (Kirjavainen ym. 2012, Koh ym. 2016). Näillä rasvahapoilla on erilaisia vaikutuksia suoliston immunitettiin, eritystoimintaan ja motiliteettiin sekä keskushermostoon, joko suoraan tai välillisesti (Koh ym. 2016). Asetaatti on merkittävä koko elimistön energia-aineenvaihdunnalle ja propionaattia hyödyntävät maksasolut. Butyraatilla on tärkeä rooli suoliston limakalvojen kunnon ylläpitämisessä. Mikrobifermentaation aineenvaihduntatuotteena syntyy myös suolikaasuja. Kun fermentoitavaa kuitua ei ole tarjolla, mikrobit käyttävät substraatteinaan myös aminohappoja ja ravinnon rasvoja (Koh ym. 2016). Proteiinifermentaation lopputuotteena syntyy haaraketjuisia rasvahappoja, kuten isovoihappoa ja valerianahappoa, sekä amiineja, fenoleita, indoleita ja ammoniakkia (Kirjavainen ym. 2012, Koh ym. 2016). Taulukkoon 3 on koottu paksusuolen yleisimpiä bakteerisukuja, niiden substraatteja sekä fermentaatiotuotteita.

Taulukko 3. Paksusuolen yleisimpiä bakteerisukuja, niiden substraatteja sekä fermentaatiotuotteita (Kirjavainen ym. 2012)

<b>Bakteerisuku</b>	<b>Substraatit</b>	<b>Fermentaatiotuotteet</b>
<i>Bacteroides</i>	Hiilihydraatit	Asetaatti, propionaatti, sukkiinaatti
<i>Bifidobacterium</i>	Hiilihydraatit	Asetaatti, laktaatti, formaatti, etanoli
<i>Clostridium</i>	Hiilihydraatit, aminohapot	Asetaatti, propionaatti, butyraatti, laktaatti, etanoli
<i>Eubacterium</i>	Hiilihydraatit, aminohapot	Asetaatti, butyraatti, laktaatti
<i>Lactobacillus</i>	Hiilihydraatit	Laktaatti

### 3.2 Suoli-aivoakseli (gut-brain axis)

Suoli-aivoakselilla (gut-brain axis) tarkoitetaan toiminnallista kokonaisuutta, jonka muodostavat suolistomikrobisto, suoliston immuunijärjestelmä, suoliston endokriininen järjestelmä, enteerinen hermosto sekä keskushermosto (Foster ja McVey Neufeld 2013). Suoliston ja aivojen välinen yhteys on kaksisuuntainen ja signaalit välittyvät hermostollisten, endokriinisten, immunologisten ja humoraalisten viestien välityksellä (Carabotti ym. 2014). Viestit suoliston ja aivojen välillä kulkevat pääasiassa kiertäjähieron eli vagushermon välityksellä. Signaalit välittyvät molempiin suuntiin. Näillä viesteillä on tärkeä rooli suoliston toimintojen, kuten motiliteetin, eritystoiminnan ja epiteelisolujen läpäisevyyden säätelyssä (Rhee ym. 2009). Suoliston välittämät viestit voivat vaikuttaa aivoihin ja säädellä kognitiota, mielialaa ja tunteita (Al Omran ja Aziz 2014). Aivot puolestaan kommunikoivat suolistoon päin esimerkiksi hormonaalisesti hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakuoriakselin (HPA-akseli) välityksellä. Enteroendokriiniset solut erittävät hormoneja ja välittäjäaineita (Rehfeld 2014), jotka voivat säädellä myös syömiskäyttäytymistä ja energiatasapainoa (Borre ym. 2014). Enterokromaffiinisolut erittävät hermovälittäjäaine serotoniinia, joka aktivoi keskushermostoa vagushermon välityksellä (Rhee ym. 2009). On myös esitetty, että tietyt bakteerit syntetisoivat serotoniinia (Wall ym. 2014). Lisäksi suolistomikrobiston tuottamat lyhytketjuiset rasvahapot ja muut metaboliitit toimivat signaalimolekyyleinä ja voivat vaikuttaa suoraan keskushermostoon (Borre ym. 2014). Vielä on kuitenkin epäselvää, läpäisevätkö bakteerien aineenvaihduntatuotteet, jotka mahdollisesti vaikuttavat keskushermostoon, veriaivoestettä (Glenny ym. 2017).

### 3.3 Suolistomikrobiston rooli energiatasapainon säätelyssä

Suolistomikrobistolla on tärkeä rooli energiatasapainon säätelyssä. Mikrobit muokkaavat ravintoa hyödynnettävämpään muotoon lisäten sen energiatehokkuutta (Jalava 2010). Suolistomikrobiston vaikutuksista on saatu tietoa koe-eläimillä tehdyistä tutkimuksista (Kirjavainen ym. 2012). Tutkimuksissa käytetään koe-eläimiä, joilta mikrobisto puuttuu kokonaan (akseeniset eläimet) tai joiden mikrobisto koostuu tietyistä, siirrostetuista mikrobeista (gnotobioottiset eläimet). Turnbaugh (2006) kumppaneineen osoitti, että lihaviiden hiirten suolistomikrobit pystyvät hyödyntämään ravinnon energiaa tehokkaammin kuin normaalipainoisten hiirten mikrobit. Kun lihavan hiiren mikrobisto siirrettiin normaalipainoiseen hiireen, sen rasvakudos lisääntyi (Turnbaugh ym. 2006). Samoin aikuisilta ylipainoisilta naisilta akseenisiin hiiriin siirretyt ulosteen mikrobit aiheuttivat painon ja rasvamassan lisääntymistä (Ridaura ym. 2013). Vuonna 2016 julkaistussa eläinkokeessa havaittiin, että suolistomikrobien tuottama asetaatti lisäsi nälkähormoni greliinin ja insuliinin eritystä, mikä puolestaan lisäsi ruokahalua johtaen metaboliseen oireyhtymään liittyvään lihavuuteen (Perry ym. 2016). Akseenisten hiirten, joilta puuttuu suolistomikrobisto, on myös osoitettu olevan merkittävästi normaaleja hiiriä hoikempia (Duca ym. 2012).

### 3.4 Suolistomikrobiston rooli käyttäytymisen säätelyssä

Suolistomikrobit ja niiden aineenvaihduntatuotteet voivat vaikuttaa suoraan tai välillisesti keskushermostoon ja siten säädellä käyttäytymistä ja mielialaa (Foster ja McVey Neufeld 2013, Al Omran ja Aziz 2014). Mikrobiston muokkauksella on havaittu olevan vaikutusta ahdistuneisuuteen, masentuneisuuteen, ruokahuuun sekä makumieltymyksiin (Mayer ym. 2015). Eläinmalleilla tehdyt tutkimukset ovat valottaneet suolistomikrobiston roolia käyttäytymisen säätelyssä (Mayer ym. 2015). Kliinisiä tutkimuksia ei juurikaan ole tehty niiden haastavuuden takia. Akseenisilla eli mikrobittomilla hiirillä on havaittu vähemmän ahdistuneisuuskäyttäytymistä verrattuna hiiriin, joilla on normaali mikrobisto (Foster ja McVey Neufeld 2013). Samoin antibioottien ja probioottien käytön havaittiin lievittävän ahdistusoireilua. Suolistotulehdukset ja patogeeniset bakteerit puolestaan lisäsivät ahdistusta koe-eläimillä (Foster ja McVey Neufeld 2013). Suolistomikrobistolla voi olla myös vaikutusta ruokahuuun ja ravinnonottoon (Mayer ym. 2015). Esimerkiksi Duca (2012) kumppaneineen havaitsi, että mikrobittomat hiiret pitivät rasvaisesta ravinnosta enemmän kuin normaalit hiiret. Mikrobittomat hiiret myös söivät enemmän kuin normaalit hiiret (Duca ym. 2012).

### 3.5 Suolistomikrobiston epätasapaino

Suolistomikrobiston epätasapainolla eli dysbioosilla tarkoitetaan tilaa, jossa bakteerien määräsuhteet ovat vinoutuneet (Salonen 2013). Tällöin mikrobiston ja isännän välinen rinnakkaiselo järkkyy, mikä voi johtaa erilaisten sairauksien syntyyn. Suolistomikrobiston epätasapainotilassa lajisto on usein yksinkertaistunut ja suoliston limakalvo vaurioitunut. Mikrobilääkkeiden toistuva käyttö on merkittävä dysbioosille altistava tekijä (Salonen 2013). Suolistomikrobiston epätasapainon on arveltu vaikuttavan myös psykiatristen ja neuropsykiatristen sairauksien syntyyn ja kehittymiseen (Petra ym. 2015). Esimerkiksi masennuspotilaiden suolistomikrobiston on osoitettu olevan köyhtynyt (Sharon ym. 2016). Myös masennuspotilailta koe-eläimiin siirretty mikrobisto aiheutti masennusoireilua (Kelly ym. 2016). Lisäksi skitsofreniaan on yhdistetty suolistotulehdus ja autisikirjon häiriöissä esiintyy yleisesti maha-suolikanavan oireita, kuten ripulia ja vatsakipuja sekä poikkeavuuksia suoliston mikrobistossa (Adams ym. 2011, Petra ym. 2015).

Suolistomikrobiston tasapainottamiseksi voidaan käyttää mikrobistoa muokkaavia pro- ja prebiootteja (Pascal ym. 2011, Kirjavainen ym. 2012). Probiootit ovat määritelmän mukaan eläviä, ei-patogeenisiä, yhden tai useamman mikrobikannan viljelmiä, joilla on suun kautta käytettynä edullisia terveysvaikutuksia isännälle. Terveysvaikutusten saavuttamiseksi probioottien tulisi sietää ruoansulatuskanavan fysikokemiallisia ominaisuuksia, eli kestää mahahappoja ja sappisuoloja. Ihmisille pyritään käyttämään vain ihmisperäisiä mikrobeja sekä mikrobeja, joiden suvuissa on vähän patogeenisiä lajeja. Useimmin käytetyt probiootit kuuluvat *Bifidobacterium*- ja *Lactobacillus*-sukuihin. Probioottien terveysvaikutuksia ovat muun muassa patogeenien kasvun esto ja laktoosi-intoleranssin aiheuttamien oireiden lievittäminen. Suolistomikrobiston koostumuksen muovaamisessa voidaan myös hyödyntää prebiootteja. Ne ovat määritelmän mukaan ruoan sulamattomia komponentteja, jotka stimuloivat yhden tai useamman bakteerityypin kasvua tai aktiivisuutta paksusuolella siten, että suolistomikrobisto edistää terveyttä. Prebiooteilla tuetaan elimistössä jo olevia mikrobeja. Useat eri molekyylit voivat olla prebiootteja, mutta suurin osa niistä on ravintokuitua, kuten oligo- tai polysakkarideja. Probiootin ja prebiootin yhdistelmiä on alettu kutsua symbiooteiksi (synbiotics). (Pascal ym. 2011, Kirjavainen ym. 2012)

## 4 LAIHUUSHÄIRIÖ JA SUOLISTOMIKROBIT

### 4.1 Laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobiston erot normaalipainoisiin ja ylipainoisiin verrattuna

Laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobiston koostumusta ulostenäytteistä selvittäneitä tutkimuksia on julkaistu yhdeksän. Näiden tutkimusten tulokset on koottu taulukkoon 4. Useissa tutkimuksissa laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobiston koostumusta on tarkasteltu terveiden normaalipainoisten, ylipainoisten ja liikalihavien suolistomikrobistoon verrattuna.

Ensimmäisessä laihuushäiriöisten suolistomikrobiston koostumusta selvittäneessä tutkimuksessa Armougom ym. (2009) vertailivat Bacteroidetes- ja Firmicutes- pääjaksojen bakteerien, *Lactobacillus* -ten sekä *Methanobrevibacter smithii* -n määriä laihuushäiriöpotilaiden, liikalihavien ja normaalipainoisten verrokkien ulostenäytteiden välillä. Bacteroidetes-pääjakson lajit olivat yleisempiä lihavilla kuin laihuushäiriöisillä ( $p < 0,05$ ). Samoin *Lactobacillus*-sukuisten bakteerien pitoisuudet olivat liikalihavilla merkitsevästi suuremmat kuin anorektikoilla. Laihuushäiriöpotilailla *Methanobrevibacter smithii* -n pitoisuus oli huomattavasti korkeampi normaalipainoisiin verrattuna. *Methanobrevibacter smithii* on metaania tuottava arkeoni, joka lisää ravinnon energiatehokkuutta (Armougom ym. 2009).

Million ym. (2013) tarkastelivat ulostenäytteiden Bacteroidetes-, Firmicutes-, *Lactobacillus*-, *Methanobrevibacter smithii*-, *Escherichia coli*- ja *Bifidobacterium animalis*-pitoisuuksia 15 laihuushäiriöpotilaalta (BMI < 19 kg/m<sup>2</sup>), 76 normaalipainoiselta (BMI 19–25 kg/m<sup>2</sup>), 38 ylipainoiselta (BMI 25–30 kg/m<sup>2</sup>) ja 134 liikalihavalta (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>), ja vertasivat pitoisuuksia painoindeksiin. Kaikkien laihuushäiriöpotilaiden näytteistä löytyi Firmicutes-pääjakson edustajia. Bacteroidetes-ryhmän bakteereja ja *Methanobrevibacter smithii*-arkeonia esiintyi toiseksi eniten, kumpaakin 73,3 prosentilla. 26,7 prosentilla laihuushäiriöpotilaista esiintyi *Lactobacillus*-suvun bakteereja. Lajitasolla *Escherichia coli* esiintyi eniten – kaikkien laihuushäiriöpotilaiden ulostenäytteistä löytyi sitä. *Escherichia coli* pitoisuus oli merkitsevästi pienempi liikalihavilla kuin laihuushäiriöpotilailla ( $p = 0,001$ ). Lisäksi korkeampi pitoisuus *E. coli*-bakteeria yhdistyi alhaisempaan painoindeksiin ( $p < 0,001$ ). Samoin *Bifidobacterium animalis* ja *Methanobrevibacter smithii* korreloivat käänteisesti painoindeksin kanssa. Lajitasolla tarkasteltuna *Lactobacillus rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. reuteri* ja *Bifidobacterium animalis* olivat hyvin harvinaisia laihuushäiriöpotilaiden ulostenäytteissä.

Pfleiderer (2013) kumppaneineen tutki yhden vakavasti sairaan laihuushäiriöpotilaan ulostenäytteen mikrobipitoisuuksia viljelemällä bakteereita tietyillä ravintoaineilla. Näytteestä löydettiin 19 bakteerilajia, joita ei aikaisemmin ollut eristetty ihmisen suolistosta. Näistä 11 oli täysin uusia lajeja, joiden genomia ei ollut aiemmin selvitetty. Uudet lajit kuuluivat Firmicutes, Bacteroidetes- ja Actinobacteria-pääjaksoihin ja olivat muun muassa *Clostridium*-sukuisia.

Kleiman ym. (2015) vertailivat laihuushäiriöpotilaiden ja terveiden verrokkien ulostenäytteiden mikrobipitoisuuksia. Työssä otettiin myös huomioon suolistomikrobiston yhteys masennukseen ja ahdistuneisuuteen. Laihuushäiriöpotilailta otettiin ulostenäytteet kahdessa aikapisteessä: sairaalaan sisäännotossa (T1) ja ennen kotiuttamista (T2). Laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobiston lajien runsaus oli köyhtynyt verrattuna terveisiin verrokkeihin molemmissa aikapisteissä. Sisäännotossa laihuushäiriöpotilaiden näytteissä havaittiin enemmän *Bacilli*-luokan ( $p=0,007$ ) ja *Coriobacteriales*-heimon ( $p<0,001$ ) edustajia kuin verrokeilla. *Clostridia* ( $p=0,007$ ), *Clostridiales* ( $p=0,006$ ), *Anaerostipes* ( $p=0,003$ ) ja *Faecalibacterium* ( $p=0,002$ ) määrät olivat merkitsevästi vähäisemmät kuin verrokeilla. Toisessa aikapisteessä ennen kotiuttamista otetuissa näytteissä merkitseviä eroja havaittiin yhä *Coriobacteriales* -määrässä sekä *Ruminococcaceae*- ja *Parabacteroides* -määrissä.

Morita ym. (2015) vertasivat laihuushäiriöpotilaiden, joista 14 kuuluivat rajoittavaan alatyyppiin ja 11 bulimiseen alatyyppiin, ja terveiden verrokkien suolistomikrobiston koostumuksia. Laihuushäiriöpotilailla oli kaiken kaikkiaan merkitsevästi vähemmän bakteereita kuin verrokeilla. Myös *Clostridium coccoides*-, *Clostridium leptum*-, *Bacteroides fragilis*- ja *Streptococcus*- määrät olivat huomattavasti vähäisemmät laihuushäiriöisillä. Alatyyppien ja verrokkien välisissä analyyseissä rajoittamis- ja bulimistyyppisillä *Bacteroides fragilis*- määrät olivat merkitsevästi pienemmät kuin verrokeilla ( $p=0,0004$ ;  $0,0007$ ). Rajoittavaan alatyyppiin kuuluvilla *Clostridium coccoides* -lajin määrä oli myös pienempi verrattuna verrokkeihin ( $p=0,0003$ ). Alatyyppien välisissä vertailuissa ei havaittu merkitseviä eroja mikrobiston koostumuksessa. Lisäksi ulostenäytteiden asetaatin ja propionaatin pitoisuudet olivat merkittävästi alhaisemmat laihuushäiriöisillä.

Mack ym. (2016) tarkastelivat tutkimuksessaan laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobiston koostumusta ulostenäytteistä ennen (T1) ja jälkeen (T2) painonnousun ja vertasivat niitä normaalipainoisiin verrokkeihin. Tutkimuksessa tarkasteltiin myös ravintoaineiden ja energiansaantia sekä ruoansulatuskanavan oireita, kuten mahakipua, turvotusta ja närästystä. Suurimmat muutokset laihuushäiriöpotilaiden ja normaalipainoisten verrokkien

suolistomikrobiston koostumuksessa tapahtui Firmicutes-pääjakson bakteereissa. Bacteroidetes-pääjakson edustajien suhteelliset määrät olivat laihuushäiriöpotilailla merkittävästi pienemmät kuin normaalipainoisilla verrokeilla ennen painonnousua. Actinobacteria- ja Verrucomicrobia-määrät olivat kuitenkin laihuushäiriöpotilailla korkeammat kuin verrokeilla. Lisäksi *Methanobrevibacter*-arkeonien määrä oli suhteellisesti runsaampi laihuushäiriöisillä kuin normaalipainoisilla ( $p=0,004$ ). Laihuushäiriöpotilaiden ulosteista tunnistettiin myös *Bifidobacterium*-sukuisia bakteereita, joita ei havaittu normaalipainoisilla verrokeilla ollenkaan. Toisaalta joitakin *Coprococcus*, *Dorea* ja *Clostridium* cluster XIVa -sukuisia bakteereita, joita tunnistettiin normaalipainoisilta, ei löytynyt laihuushäiriöpotilailta ollenkaan ennen painonnousua.

Tapaustutkimuksessa, jossa selvitettiin kolmen vakavasti sairaan laihuushäiriöpotilaan suolistomikrobiston koostumusta ja päivittäisiä muutoksia hoitojakson aikana, havaittiin merkittäviä ja yksilöllisiä muutoksia koostumuksessa ja monimuotoisuudessa (Kleiman ym. 2017). Eroja havaittiin bakteerien pääjaksojen ( $n=4$ ), luokkien ( $n=8$ ), lahkojen ( $n=14$ ), heimojen ( $n=28$ ) ja sukujen ( $n=68$ ) tasoilla. Muutokset mikrobiston koostumuksessa olivat varsin yksilöllisiä.

Borgo ym. (2017) vertailivat suolistomikrobiston koostumusta ja lyhytketjuisten rasvahappojen tuotantoa laihuushäiriöpotilaiden ja terveiden verrokkien välillä. Lisäksi tutkimuksessa tarkasteltiin mikrobikoostumuksen ja psyykkisten oireiden yhteyksiä. Laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobiston koostumuksessa havaittiin muutoksia jokaisella taksonomisella tasolla. Gram-positiivisten ja Gram-negatiivisten bakteerien määrasuhteet olivat vinoutuneet. Laihuushäiriöpotilaiden ulostenäytteissä Gram-negatiivisia bakteereita havaittiin merkitsevästi enemmän kuin verrokeilla ( $p=0,03$ ). *Enterobacteriaceae*-heimon bakteereita ( $p=0,047$ ) sekä *Methanobrevibacter smithii*-arkeonia ( $p=0,0259$ ) esiintyi laihuushäiriöpotilailla enemmän. Samoin *Proteobacteria*-jakson edustajia oli sairailta enemmän ( $p=0,031$ ). *Roseburia*-, *Ruminococcus*- ja *Clostridium*-sukujen bakteereita oli puolestaan huomattavasti vähemmän laihuushäiriöpotilaiden näytteissä ( $p=0,037$ ; 0,019 ja 0,031, vastaavasti). Lisäksi lyhytketjuisten rasvahappojen kokonaispitoisuus sekä butyraatin ja propionaatin pitoisuudet olivat sairailta pienemmät kuin terveillä verrokeilla.

Mörkl ym. (2017) tarkastelivat tutkimuksessaan laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobiston koostumusta sekä kehonkoostumusta verrattuna urheilijoihin, ylipainoisiin, liikalihaviin ja normaalipainoisiin verrokkeihin. Näytteiden mikrobiston lajien runsaus oli laihuushäiriötä

sairastavilla ja liikalihavilla huomattavasti alhaisempi kuin muilla. Urheilijoilla Chao-1-indeksi, jonka avulla arvioidaan mikrobiston runsautta (Hughes ym. 2001), oli merkittävästi korkeampi kuin laihuushäiriöisillä ( $p=0,019$ ). Tunnistettujen lajien määrä oli myös korkeampi urheilijoilla kuin laihuushäiriöpotilailla ( $p=0,038$ ). Muista tutkimuksista poiketen Mörkl kumppaneineen havaitsi, että ainoastaan Actinobacteria-pääjaksoon kuuluvan *Coriobacteriaceae*-heimo oli rikastunut laihuushäiriöpotilailla verrattuna muihin ryhmiin.

#### 4.2 Muutokset ravitsemushoidon jälkeen

Muutoksia laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobiston koostumuksessa ravitsemushoidon ja painonnousun jälkeen selvittäneitä tutkimuksia on julkaistu kaksi. Myös näiden tutkimusten keskeisimmät tulokset ja menetelmät on koottu taulukkoon 4. Sairaalahoidon aikana potilaat söivät laihuushäiriön ravitsemushoitoon suunnitellun ruokavalion mukaista ruokaa (Kleiman ym. 2015, Mack ym. 2016).

Kleiman ym. (2015) havaitsivat merkittäviä muutoksia pääjaksojen sekä bakteerisukujen määrissä ravitsemushoidon jälkeen. Painonnousun jälkeen laihuushäiriötä sairastavien suolistomikrobistojen koostumukset muistuttivat enemmän toisiaan, kuin ennen sairaalahoitajaksoa. Merkittävimmät muutokset havaittiin *Ruminococcaceae*-heimon *Ruminococcus*-sukuisissa bakteereissa. Matalalla olleet *Ruminococcus*-tasot nousivat ravitsemushoidon aikana, mikä oli todennäköisesti merkki lisääntyneestä hiilihydraattifermentaatiosta. Painonnousun jälkeen laihuushäiriöpotilaiden ja normaalipainoisten verrokkien välillä havaittiin eroja myös *Parabacteroides* -määrässä. Mack ym. (2016) puolestaan havaitsivat Bacteroidetes-pääjakson suhteellisen osuuden pienenevän entisestään painonnousun myötä laihuushäiriöpotilailla. Firmicutes-pääjakson bakteerien suhteellinen määrä kasvoi merkitsevästi ravitsemushoidon myötä, jolloin ero laihuushäiriöpotilaiden ja normaalipainoisten verrokkien välillä oli tilastollisesti merkitsevä. Laihuushäiriöpotilaiden näytteissä myös Actinobacteria-pääjakson määrä oli painonnousun jälkeen korkeampi kuin verrokeilla. Painonnousun jälkeen laihuushäiriöpotilaiden Verrucomicrobia-pääjakson bakteerien osuus väheni huomattavasti. Lisäksi *Methanobrevibacter*-arkeonien määrä väheni seitsemällä ja kasvoi kolmella kymmenestä potilaasta. Suolistomikrobiston runsaus kasvoi kaiken kaikkiaan, mutta mikrobiston epätasapaino ja häiriöt eivät parantuneet ruokavaliohoidolla.



Taulukko 4. Laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobiston koostumusta selvittäneet tutkimukset

Viite (maa)	Tutkimus	Aineisto (N)	Tutkimusmenetelmä	Tulokset ja <i>p</i> -arvot
Armougom ym. 2009 (Ranska)	Monitoring Bacterial Community of Human Gut Microbiota Reveals an Increase in <i>Lactobacillus</i> in Obese Patients and <i>Methanogens</i> in Anorexic Patients	49 (20 OB, 20 CTRL, 9 AN)	Ulostenäyte PCR-menetelmät	Bacteroidetes-jakson määrä vähentynyt liikalihavilla ( $p<0,01$ ) <i>Lactobacillus</i> määrä korkeampi liikalihavilla kuin normaalipainoisilla ( $p=0,0197$ ) ja AN-potilailla ( $p=0,0332$ ) <i>Methanobrevibacter smithii</i> määrä suurempi AN-potilailla kuin normaalipainoisilla verrokeilla
Million ym. 2013 (Ranska)	Correlation between body mass index and gut concentrations of <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Bifidobacterium animalis</i> , <i>Methanobrevibacter smithii</i> and <i>Escherichia coli</i>	263 (134 OB, 38 OW, 76 CTRL, 15 AN)	Ulostenäyte PCR-menetelmät	<i>Lactobacillus reuteri</i> korreloi myönteisesti BMI:n kanssa ( $p=0,02$ ) <i>Methanobrevibacter smithii</i> ja <i>Bifidobacterium animalis</i> ja BMI:n välillä käänteinen korrelaatio ( $r=-0,43$ $p=0,08$ ; $r=-0,84$ $p=0,03$ ) <i>Escherichia coli</i> pitoisuus oli pienempi lihavilla kuin AN-potilailla ( $p=0,001$ )
Pfleiderer ym. 2013 (Ranska)	Culturomics identified 11 new bacterial species from a single anorexia nervosa stool sample	1 AN	Ulostenäyte Pyrosekvensointi Bakteeriviljelmä	Näytteestä löytyi 19 bakteerilajia, joita ei ole ennen eristetty ihmisen suolistosta. Näistä 11 oli uusia lajeja, joiden genomia ei ollut aiemmin sekvensoitu.
Kleiman ym. 2015 (Yhdysvallat)	The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology	38 (16 AN T1, 10 AN T2, 12 CTRL)	Ulostenäyte EDE, SCID, BAI, BDI, EDE-Q 16S rRNA pyrosekvensointi	AN-potilailla T1 ja T2 välillä tapahtui merkittäviä muutoksia taksoneiden määrässä ja näytteiden välisessä monimuotoisuudessa. AN-potilaiden näytteiden sisäinen diversiteetti oli pienempi kuin terveillä verrokeilla sisäannotossa ( $p=0,0001$ ) ja sairaalajakson jälkeen ( $p=0,016$ ) Mikrobiston runsaudessa oli eroja AN ja CTRL välillä Psykkiset oireet olivat yhteydessä mikrobiston koostumukseen T1.

Lyhenteet: OB=obese, liikalihava; CTRL=control, normaalipainoinen verrokki; AN=anorexia nervosa, laihuushäiriö; OW=overweight, ylipainoinen; AT=athlete, urheilija; NW=normal weight, normaalipainoinen; T1=1. aikapiste, sisäänotto; T2=2. aikapiste, kotiuttaminen; EDE=Eating Disorder Examination, syömishäiriöiden diagnosoinnissa käytettävä haastattelu; SCID=Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, strukturoitu haastattelu, jota käytetään mielenterveyshäiriöiden diagnosoinnissa; BAI=Beck Anxiety Inventory, ahdistuskysely; BDI=Beck Depression Inventory, masennuskysely; EDE-Q=Eating Disorder Examination Questionnaire, syömishäiriöiden diagnosoinnissa käytettävä kysely; REE=Resting Energy Expenditure, energiankulutus levossa; EDI-2=Eating Disorder Inventory 2; SCL90=The Symptoms Checklist 90, itse täytettävä kysely psyykkisestä oireilusta; STAI=The State Trait Anxiety Inventory Scale, ahdistuneisuuden mittaamiseen käytettävä kysely; BDI-II=Beck Depression Inventory II; SCFA=Short Chain Fatty Acid, lyhytketjuinen rasvahappo; HAMD=Hamilton Rating Scale for Depression, masennuskysely

Taulukko 4. jatkuu

Morita ym. 2015 (Japani)	Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa	46 [25 AN (14 ANR, 11 ANB), 21 CTRL]	Ulostenäyte PCR-menetelmät	<i>Clostridium coccooides</i> ja <i>Clostridium leptum</i> sekä <i>Bacteroides</i> - ja <i>Streptococcus</i> -ryhmien määrät vähäisempiä AN-potilailla ( $p<0,0001$ , $p=0,0006$ ; $p<0,0001$ ; $p=0,0003$ ) Bakteerien kokonaismäärä oli pienempi AN-potilailla ( $p=0,0002$ ) <i>Lactobacillus plantarumia</i> vähemmän AN-potilailla ( $p=0,0002$ ) AN-potilailla asetaatin ja propionaatin pitoisuudet merkittävästi pienemmät ( $p=0,0003$ ; $p=0,0010$ )
Mack ym. 2016 (Saksa)	Weight Gain in Anorexia Nervosa Does Not Ameliorate the Faecal Microbiota, Branched Chain Fatty Acid Profiles, and Gastrointestinal Complaints	110 [55 AN (55 T1, 44 T2), 55 CTRL]	Ulostenäyte 24 h ruoankäyttöhaastattelu Ruoankäytön frekvenssikysely	Bacteroidetes suhteellinen määrä vähäisempi AN-potilailla T1:ssä ja vielä vähäisempi T2:ssa Firmicutes suhteellinen osuus lisääntyi painonnousun jälkeen Bacteroidetes/Firmicutes-suhde matalampi AN-potilailla
Kleiman ym. 2017 (Yhdysvallat)	Daily Changes in Composition and Diversity of the Intestinal Microbiota in Patients with Anorexia Nervosa: A Series of Three Cases	3	Ulostenäyte EDE, SCID REE, fyysinen aktiivisuus	Suolistomikrobiston koostumus ja monimuotoisuus muuttui kaikilla potilailla pääjako-, luokka-, laho-, heimo- ja sukutasoilla
Borgo ym. 2017 (Italia)	Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests	30 (15 AN, 15 CTRL)	Ulostenäyte Ruokapäiväkirja EDI-2, SCL90, STAI1,2; BDI-II PCR-menetelmät, SCFA mittaus 16S rRNA metagenominen sekvensointi	<i>Enterobacteriaceae</i> ja <i>Methanobrevibacter smithii</i> yleisempiä AN-potilailla kuin verrokeilla ( $p=0,047$ , $p=0,0259$ ) <i>Ruminococcus</i> , <i>Clostridium</i> ja <i>Roseburia</i> hyvin vähäiset AN-potilailla ( $p=0,019$ , $p=0,031$ , $p=0,037$ ) Gram-negatiivisten bakteerien määrä suurempi AN-potilailla ( $p=0,03$ ) SCFA-pitoisuudet vähäisemmät ( $p=0,041$ ) Butyraattipitoisuudella ja ahdistuneisuudella käänteinen korrelaatio
Mörkl ym. 2017 (Itävalta)	Gut microbiota and body composition in anorexia nervosa inpatients in comparison to athletes, overweight, obese, and normal weight controls	106 (18 AN, 20 AT, 26 NW, 22 OW, 20 OB)	Ulostenäyte 16S rRNA sekvensointi BDI, HAMD 24 h ruoankäyttöhaastattelu	BMI:llä käänteinen korrelaatio psyykkisen oireilun kanssa AN-potilaiden näytteiden monimuotoisuus köyhempi kuin muilla ryhmillä <i>Coriobacteriaceae</i> yleisempi AN-potilailla

### 4.3 Suolistomikrobiston yhteys psyykkiseen oireiluun laihuushäiriöpotilailla

Kleiman (2015) kumppaneineen havaitsivat merkitsevän yhteyden lajien monimuotoisuuden ja Beckin masennusasteikon (BDI) ja EDE-Q-syömishäiriökyselyn pisteiden välillä. Masennusoireiden määrä korreloi käänteisesti mikrobilajien määrän kanssa ( $p=0,026$ ), mikä viittaa, että mitä vakavammat oireet ovat, sitä köyhtyneempi suolistomikrobisto on. Syömishäiriön oireiden vakavuus oli yhteydessä köyhtyneeseen mikrobistoon. Lisäksi heimon *Ruminococcaceae* ja BDI-pisteiden, Beckin ahdistusasteikon pisteiden sekä EDE-Q-syömishäiriökyselyn pisteiden välillä havaittiin lievä käänteinen yhteys. (Kleiman ym. 2015.)

Samansuuntaisia tuloksia saatiin myös vuonna 2017 julkaistussa italialaisessa tutkimuksessa (Borgo ym. 2017). Tutkimuksessa havaittiin erään lyhytketjuisen rasvahapon, butyraatin, korreloivan käänteisesti sekä ahdistuneisuusoireilun ( $p=0,0206$ ) että masennusoireiluun ( $p=0,0379$ ). Käänteinen korrelaatio havaittiin myös *Clostridium*-lajien ja BDI-pisteiden välillä ( $p=0,0089$ ). Lisäksi painoindeksin ja pakko-oireiden, masennuksen sekä ahdistuneisuuden välillä havaittiin käänteinen yhteys (Borgo ym. 2017). Toisaalta Mörkl ym. (2017) eivät havainneet merkitsevää yhteyttä masennusoireiden ja mikrobiston lajien runsauden välillä laihuushäiriöpotilailla. Lievä käänteinen yhteys kuitenkin havaittiin, kun tarkasteltiin kaikkia tutkittavia ryhmiä, joita laihuushäiriöpotilaiden lisäksi olivat urheilijat, normaalipainoiset, ylipainoiset sekä liikalihavat.

## 5 POHDINTA

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli tarkastella laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobiston koostumuksen eroja verrattuna normaalipainoisiin ja ylipainoisiin verrokkeihin. Lisäksi työn tavoitteena oli tarkastella, millaisia muutoksia suolistomikrobistossa ilmenee laihuushäiriön ravitsemushoidon aikana. Tarkastelemissani tutkimuksissa vertailtiin myös lyhytketjuisten rasvahappojen tuotantoa sairaiden ja terveiden välillä. Myös lyhytketjuisten rasvahappojen ja suolistomikrobiston yhteydet psyykkiseen oireiluun, kuten ahdistuneisuuteen ja masennukseen, olivat joissakin tutkimuksissa tarkastelun alla.

Kirjallisuuskatsauksen perusteella laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobiston koostumus eroaa normaalipainoisista ja ylipainoisista. Suolistomikrobiston monipuolisuus on köyhtynyt laihuushäiriöisillä ja eroja havaittiin mikrobien kokonaismäärässä sekä lajien runsaudessa.

Laihuushäiriöisillä on havaittu suolistomikrobiston epätasapainoa eli dysbioosia eikä se juurikaan korjaannu ravitsemushoidon myötä. Suolistomikrobien runsaudessa havaittiin kuitenkin muutoksia painonnousun jälkeen. Tutkimusten tulokset eivät kuitenkaan ole olleet johdonmukaisia. Esimerkiksi Mack ym. (2016) ja Borgo ym. (2017) saivat päinvastaiset tulokset laihuushäiriöpotilaiden Bacteroidetes/Firmicutes-suhteesta. *Methanobrevibacter smithii*-arkeonia havaittiin muita yleisemmin laihuushäiriöpotilaiden suolistossa (Armougom ym. 2009, Million ym. 2013, Mack ym. 2016, Borgo ym. 2017). *Methanobrevibacter smithii* on metaania tuottava arkeoni, joka lisää ravinnon energiatehokkuutta (Armougom ym. 2009). Laihuushäiriöisten energiansaanti on yleensä hyvin niukkaa, joten tällä arkeonilla voi olla merkittävä tehtävä ravintoköyhässä suolistossa. Tarkastelemieni tutkimusten perusteella ei laihuushäiriöpotilaille tyypillistä suolistomikrobiston koostumusta voida määrittää. Tulokset kuitenkin viittaavat vahvasti siihen, että syömisen rajoittaminen köyhdyttää suolistomikrobistoa eikä epätasapainoa saa korjattua nopeasti.

Tulokset eivät ole myöskään olleet johdonmukaisia tarkasteltaessa suolistomikrobiston koostumuksen yhteyttä psyykkiseen oireiluun. Borgo ym. 2017 ja Kleiman ym. 2015 tutkimuksissa havaittiin yhteys tiettyjen bakteerien ja psyykkisen oireilun välillä. Samoin lyhytketjuisten rasvahappojen määrä ja masennusoireilu olivat käänteisessä yhteydessä. Mörkl (2017) kumppaneineen eivät kuitenkaan havainneet selkeitä yhteyksiä näiden välillä. Psyykkisten oireiden mittaamiseen ei ole käytetty täysin samoja menetelmiä. Tuloksiin voi myös vaikuttaa potilaiden tutkimuksen aikainen masennuslääkkeiden käyttö (Mörkl ym. 2017). Suolistomikrobisto ja bakteerien tuottamat lyhytketjuiset rasvahapot on yhdistetty käyttäytymisen säätelyyn. Köyhtynyt suolistomikrobisto voisi tällöin ylläpitää laihuushäiriöön liittyviä psyykkisiä oireita. Tulokset kuitenkin tukevat ajatusta suoliston ja aivojen välisestä yhteydestä, mutta näiden tekijöiden korrelaatioista ei voi tehdä suoria johtopäätöksiä syy-seuraussuhteista, vaan tulokset ovat suuntaa-antavia.

Laihuushäiriöisten suolistomikrobiston koostumusta on selvitetty varsin vähän, otoskoot ovat olleet tutkimuksissa suppeita ja kiinnostus aihetta kohtaan on tuore. Myös tutkimusmenetelmät ovat vaihdelleet. Suolistomikrobiston koostumuksesta ei voida saada täysin luotettavaa kuvaa, sillä tutkimusmenetelmät rajoittuvat ulostenäytteisiin, joissa mikrobikoostumus voi poiketa suoliston mikrobistosta (Kirjavainen ym. 2012). Mikrobikoostumus vaihtelee suolen eri osissa ja suurin osa suolen mikrobeista on hapelle herkkiä eli anaerobisia. Ruokavalion tiedetään vaikuttavan merkittävästi suolistomikrobiston koostumukseen. Tutkimuksissa ei ole kuitenkaan huomioitu tätä tarpeeksi, sillä potilaat eivät verrokiksi ole olleet samankaltaisella ruokavaliolla.

Tilastollisesti merkitseviä eroja on toki havaittu, mutta niiden käytännön merkitys jää nähtäväksi. Usein vaihteluvälit ovat olleet suuria. Myös sukupuoli vaikuttaa suolistomikrobiston koostumukseen. Suurimmassa osassa tutkimuksista kaikki tutkittavat ovat olleet naisia, joten tulokset eivät ole täysin yleistettävissä miehiin, vaikka noin 5–10 % laihuushäiriöisistä onkin miehiä (Suokas ja Rissanen 2017).

Tutkimukset kuvaavat lähinnä eroja suolistomikrobiston koostumuksessa laihuushäiriöpotilaiden ja normaalien tai ylipainoisten verrokkien välillä. Suolistomikrobiston roolista laihuushäiriön kehittymisessä, taudinkulussa ja paranemisessa saataisiin tarkempaa tietoa pitkittäistutkimuksilla, joissa otoskoot ovat suurempia. Lisäksi eläinmallitutkimuksia tarvitaan selvittämään, millä mekanismeilla suolistomikrobit mahdollisesti vaikuttavat laihuushäiriön taudinkulkuun ja siitä paranemiseen. Ymmärtämällä paremmin suolistomikrobiston yhteyksiä laihuushäiriöön voidaan löytää uusia hoitomuotoja ja -keinoja tulevaisuudessa. Probiooteista ja prebiooteista voisi saada apua taudin hoitoon: painonnousun helpottamiseksi ja kehonpainon ylläpitämiseksi, vatsaoireiden vähentämiseksi sekä psyykkisen oireilun vähentämiseksi (Glenny ym. 2017).

## 6 JOHTOPÄÄTÖKSET

Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella laihuushäiriöpotilaiden suolistomikrobiston koostumus on epätasapainoinen ja mikrobien määräsuhteet ovat vinoutuneet. Tarkastelluissa tutkimuksissa havaittiin merkittäviä eroja laihuushäiriöpotilaiden ja terveiden sekä ylipainoisten ulostenäytteiden koostumuksissa. Eroja löytyi kaikilla taksonomisilla tasoilla. Laihuushäiriötä sairastavien suolistoissa *Methanobrevibacter smithii*-arkeoni oli yleistynyt, mutta esimerkiksi *Clostridia*-luokan bakteerit olivat laihuushäiriöisten suolistomikrobistoissa vähentyneet joissakin tutkimuksissa. Ravitsemushoidon myötä laihuushäiriöisten suolistomikrobiston runsaus kasvoi, mutta epätasapaino ja häiriöt eivät korjaantuneet. Tämän kirjallisuuskatsauksen perusteella ei kuitenkaan voi määritellä laihuushäiriöpotilaalle tyypillistä suolistomikrobiston koostumusta, sillä tarkastelemieni tutkimusten tulokset eivät olleet täysin johdonmukaisia. Tämän katsauksen perusteella köyhtyneellä suolistomikrobistolla on myös lievä yhteys psyykkiseen oireiluun laihuushäiriöpotilailla. Laihuushäiriöstä toipumisen ennuste on edelleen heikko (Arcelus ym. 2011), joten uusien hoitokeinojen löytäminen on tarpeen. Suolistomikrobiston tarkasteleminen voi tulevaisuudessa antaa uusia näkökulmia hoitokeinojen kehittämiseen.

## LÄHTEET

Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism--comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol* 2011;11:22.

Al Omran Y, Aziz Q. The Brain-Gut Axis in Health and Disease . Kirjassa: Lyte M, Cryan JF, toim. *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*. New York: Springer 2014, s. 135-153.

Arcelus J, Mitchell AJ, Wales J, Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:724-731.

Armougom F, Henry M, Vialettes B, Raccach D, Raoult D. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients. *PLoS ONE* 2009;4:e7125.

Aspen V, Weisman H, Vannucci A, Nafiz N, Gredysa D, Kass AE, Trockel M, Jacobi C, Wilfley DE, Taylor CB. Psychiatric co-morbidity in women presenting across the continuum of disordered eating. *Eating Behaviors* 2014;15:686-693.

Borgo F, Riva A, Benetti A, Casiraghi MC, Bertelli S, Garbossa S, Anselmetti S, Scarone S, Pontiroli AE, Morace G, Borghi E. Microbiota in anorexia nervosa: The triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PLoS ONE* 2017;12:e0179739.

Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The Impact of Microbiota on Brain and Behavior: Mechanisms & Therapeutic Potential. Kirjassa: Lyte M, Cryan JF, toim. *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*. New York: Springer 2014, s. 373-403.

Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* 2014;28:203-209.

Chihiro Morita, Hirokazu Tsuji, Tomokazu Hata, Motoharu Gondo, Shu Takakura, Keisuke Kawai, Kazufumi Yoshihara, Kiyohito Ogata, Koji Nomoto, Kouji Miyazaki, Nobuyuki Sudo. Gut Dysbiosis in Patients with Anorexia Nervosa. *PLoS One* 2015;10:e0145274.

Duca FA, Swartz TD, Sakar Y, Covasa M. Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats in mice lacking gut microbiota. *PLoS ONE* 2012;7:e39748.

Foster JA, McVey Neufeld K. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences* 2013;36:305-312.

Glenny E, Bulik-Sullivan E, Tang Q, Bulik C, Carroll I. Eating Disorders and the Intestinal Microbiota: Mechanisms of Energy Homeostasis and Behavioral Influence. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19:1-9.

Harrington BC, Jimerson M, Haxton C, Jimerson DC. Initial evaluation, diagnosis, and treatment of anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Am Fam Physician* 2015;91:46-52.

Hughes JB, Hellmann JJ, Ricketts TH, Bohannon BJM. Counting the Uncountable: Statistical Approaches to Estimating Microbial Diversity. *Appl Environ Microbiol* 2001;67:4399-4406.

Jalava J. Suoliston mikrobisto. Kirjassa: Hedman K, Heikkinen T, Huovinen P, Järvinen A, Meri S, Vaara M, toim. *Mikrobiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2010, s. 79-80.

Kaye WH, Bulik CM, Thornton L, Barbarich N, Masters K. Comorbidity of Anxiety Disorders With Anorexia and Bulimia Nervosa. *American Journal of Psychiatry* 2004;161:2215-2221.

Keski-Rahkonen A, Hoek HW, Susser ES, Linna MS, Sihvola E, Raevuori A, Bulik CM, Kaprio J, Rissanen A. Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community. *Am J Psychiatry* 2007;164:1259-1265.

Kirjavainen P, von Wrieth A, Mykkänen H. Ravinto ja suolistomikrobisto. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. *Ravitsemustiede*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2012, s. 183-195.

Kleiman SC, Glenny EM, Bulik-Sullivan EC, Huh EY, Tsilimigras MCB, Fodor AA, Bulik CM, Carroll IM. Daily Changes in Composition and Diversity of the Intestinal Microbiota in Patients with Anorexia Nervosa: A Case Series. *Eur Eat Disord Rev* 2017;25:423-427.

Kleiman SC, Watson HJ, Bulik-Sullivan EC, Huh EY, Tarantino LM, Bulik CM, Carroll IM. The Intestinal Microbiota in Acute Anorexia Nervosa and During Renourishment: Relationship to Depression, Anxiety, and Eating Disorder Psychopathology. *Psychosomatic medicine* 2015;77:969.

Koh A ym. :From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. 2016 .

Lindholm L, Eerola E. Nykyinen prokaryoottien luokitus. Kirjassa: *Mikrobiologia*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2010,.

Mack I, Cuntz U, Graemer C, Niedermaier S, Pohl C, Schwiertz A, Zimmermann K, Zipfel S, Enck P, Penders J. Weight gain in anorexia nervosa does not ameliorate the faecal microbiota, branched chain fatty acid profiles, and gastrointestinal complaints. *Scientific Reports* 2016;6:26752.

Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* 2015;125:926-938.

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

Million M, Angelakis E, Maraninchi M, Henry M, Giorgi R, Valero R, Vialettes B, Raoult D. Correlation between body mass index and gut concentrations of *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium animalis*, *Methanobrevibacter smithii* and *Escherichia coli*. *Int J Obes (Lond)* 2013;37:1460-1466.

Mörkl S, Lackner S, Müller W, Gorkiewicz G, Kashofer K, Oberascher A, Painold A, Holl A, Holzer P, Meinitzer A, Mangge H, Holasek S. Gut microbiota and body composition in anorexia nervosa inpatients in comparison to athletes, overweight, obese, and normal weight controls. *International Journal of Eating Disorders* 2017;50:1421-1431.

Pascal G, Sandra D, Marie B. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *Journal of Leukocyte Biology* 2011;89:685-695.

Perry RJ, Peng L, Barry NA, Cline GW, Zhang D, Cardone RL, Petersen KF, Kibbey RG, Goodman AL, Shulman GI. Acetate mediates a microbiome–brain– $\beta$ -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature* 2016;534:213.

Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders with Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther* 2015;37:984-995.

Pfleiderer A, Lagier J-, Armougom F, Robert C, Vialettes B, Raoult D. Culturomics identified 11 new bacterial species from a single anorexia nervosa stool sample. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:1471-1481.

Raevuori A, Ebeling H. *Laihuushäiriö (anorexia nervosa)*. Kirjassa: *Lastenpsykiatria ja nuorisopsykiatria*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016, s. 323-326.

Raevuori A, Hoek HW, Susser E, Kaprio J, Rissanen A, Keski-Rahkonen A. Epidemiology of anorexia nervosa in men: a nationwide study of Finnish twins. *PLoS ONE* 2009;4:e4402.

Rehfeld JF. *Gastrointestinal Hormones and Their Targets*. Kirjassa: Lyte M, Cryan JF, toim. *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*. New York: Springer 2014, s. 157-175.

Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2009;6:306.

Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JI. Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity



modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice. *Science* (New York, N.Y.) 2013;341:10.1126/science.1241214.

Rissanen A. Syömishäiriöt. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2012, s. 492-496.

Salonen A. Ihmisen mikrobiomit. *Duodecim* 2013;129:2341-8.

Sender R, Fuchs S, Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell* 2016;164:337-340.

Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell* 2016;167:915-932.

Suokas J, Rissanen A. Laihuushäiriö–anorexia nervosa. Kirjassa: Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M, Partonen T, toim. *Psykiatria*. Kustannus Oy Duodecim 2017, s. 403-413.

Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal* 2017;474:1823-1836.

Treasure J, Claudino AM, Zucker N. Eating disorders. *The Lancet* 2010;375:583-593.

Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027.

Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Frontiers in Microbiology* 2014;5:494.

Westmoreland P, Krantz MJ, Mehler PS. Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia. *Am J Med* 2016;129:30-37.