

RAVITSEMUKSEN JA LIKUNNAN  
METABOLOMIIKKATUTKIMUKSET

Rikkonen Mira  
Kandidaatin tutkielma  
Ravitsemustiede  
Lääketieteen laitos  
Terveystieteiden tiedekunta  
Itä-Suomen yliopisto  
Elokuu 2018

Itä-Suomen yliopisto, Terveystieteiden tiedekunta

Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

Ravitsemustiede

RIKKONEN MIRA KAARINA JOSEFINA: Ravitsemuksen ja liikunnan metabolomiikkatutkimukset

Kandidaatin tutkielma, 31 sivua

Ohjaaja: FT, yliopisto-opettaja Taisa Venäläinen

Elokuu 2018

---

Avainsanat: ravitsemus, liikunta, metabolomiikka, metaboliitti, aineenvaihdunta

## RAVITSEMUKSEN JA LIIKUNNAN METABOLOMIIKKATUTKIMUKSET

Metabolomiikka tarkoittaa tieteenalaa, jolla voidaan tutkia elimistön tuottamia pienimolekyylisiä metaboliitteja eli aineenvaihduntatuotteita. Proteomiikka ja lipidomiikka ovat metabolomiikan osa-alueita, jotka tutkivat proteiineja ja rasvoja. Metabolomiikka on lääketieteessä uusi työkalu, jonka avulla saadaan laajempaa tietoa geneettisten ja ympäristön komponenttien, kuten lääkkeiden, saasteiden ja ravinnon vaikutuksista elimistöön. Koska metabolomiikka on tieteenalana vielä uusi, ei tutkimustuloksia löydy runsaasti.

Ruokailun jälkeinen aineenvaihdunta on laaja ja moniosainen kokonaisuus, joka alkaa suussa ravintoaineiden pilkkomisella ja jatkuu paksusuoleen asti. Ruoansulatus on jaettu kefaaliseen gastriseen ja ohutsuolivaiheeseen. Jokaisessa vaiheessa on mukana entsyymejä ja hormoneja, joiden tehtävänä on muokata ruoka imeytyvään muotoon. Näin syntyy tuhansia erilaisia metaboliitteja. Liikunta saa aikaan elimistössä suuremman energiantuoton lihaksissa, maksassa ja rasvakudoksessa sekä vaikutuksia, joista osa on mitattavissa veren sokeri-, lipidi-, entsyymi- ja hormonimuutoksina. Liikunnan aikana, kestosta riippuen, elimistö käyttää energianlähteenä pääsääntöisesti hiilihydraatteja ja rasvoja, mutta mahdollisesti myös aminohappoja, laktaattia tai ketoaineita.

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena oli tutkia tähän asti tehtyjen metabolomiikkatutkimusten tuloksia, liittyen joko ravitsemuksen tai liikunnan aiheuttamiin metabolian muutoksiin elimistössä. Tarkoituksena ei ollut tutkia sekä liikunnan ja ravinnon vaikutuksia yhdessä. Ravitsemukseen liittyvissä tutkimuksista tässä kirjallisuuskatsauksessa oli mukana sekä interventio- että postprandiaalisia tutkimuksia. Liikunta osuudessa oli mukana tutkimuksia sekä kroonisen- että lyhytaikaisen urheilun vaikutuksista, jotta aiheesta saisi mahdollisimman laajan käsityksen. Valittujen tutkimusten kriteereinä oli ihmisiin kohdistetut tutkimukset, plasmanäytteistä analysoidut metaboliitit ja massaspektrometrian käyttö menetelmänä.

Tämän kirjallisuuskatsauksen mukaan aikaisemmissa tutkimuksissa on löydetty merkittäviä tuloksia metaboliiteissa. Postprandiaalisissa ravitsemustutkimuksissa on havaittu selviä eroja tutkittavien ryhmien ja kontrollien välillä metaboliittien pitoisuuksissa, muun muassa aminohappojen metaboliassa on havaittu merkittäviä muutoksia sekä ravitsemuksen että liikunnan metabolomiikkatutkimuksissa. Ravitsemustutkimuksissa on löydetty mahdollisia merkkiaineita täysjyväviljalle, rasvaiselle kalalle sekä mustikoille. Liikuntatutkimuksissa on havaittu monia metabolisia eroavaisuuksia urheilun seurauksena tai eri liikuntamuotojen välillä. Hieman epäselväksi on jäänyt liikunnan tehon merkitys metaboliitteihin, koska kroonista urheilua tarkasteltaessa ei merkitsevyyttä ole löytynyt, mutta HIIT -treenin ja matalatehoisen treenin eroista, havaittiin kuitenkin selviä eroja.

## SISÄLTÖ

1.	JOHDANTO.....	5
2.	METABOLOMIIKKA.....	6
2.1	Lipidomiikka.....	8
2.2	Proteomiikka.....	8
2.3	Metabolomiikan menetelmät.....	8
3.	RUOKAILUN JÄLKEINEN AINEENVAIHDUNTA.....	9
3.1	Hiilihydraatit.....	9
3.2	Proteiinit.....	10
3.3	Rasvat.....	11
4.	LIKUNNAN AIHEUTTAMAT METABOLIAN MUUTOKSET.....	12
4.1	Energiantuotto liikunnan aikana.....	12
4.2	Liikunnan aiheuttamat hormonien muutokset.....	13
5.	RAVITSEMUKSEN METABOLOMIIKKATUTKIMUKSET.....	13
5.1	Täysjyväviljan, rasvaisen kalan ja mustikoiden biomarkkerit plasmassa.....	14
5.1.1	Aineisto ja menetelmät.....	14
5.1.2	Tulokset.....	14
5.2	Tutkimus raskaan aterian vaikutuksista metabolisesti terveiden ja epäterveiden ylipainoisten aineenvaihduntaan.....	15
5.2.1	Aineisto ja menetelmät.....	16
5.2.2	Tulokset.....	16
5.3	Kohdennettu metabolomiikkatutkimus glukoosirasitustestin vaikutuksista terveisiin ja hyperlipidemia potilaisiin.....	17
5.3.1	Aineisto ja menetelmät.....	17
5.3.2	Tulokset.....	18
5.4	Ravitsemustutkimusten yhteenveto.....	18
6.	LIKUNNAN METABOLOMIIKKATUTKIMUKSET.....	19
6.1	Kroonisen urheilun vaikutuksia metaboliitteihin plasmassa.....	20
6.1.1	Aineisto ja menetelmät.....	20

	4
6.1.2 Tulokset .....	20
6.2 Metabolomiikkatutkimus ultramaratonin vaikutuksista .....	21
6.2.1 Aineisto ja menetelmät .....	22
6.2.2 Tulokset .....	22
6.3 Metaboliset ja hormonaaliset erot kova- ja matalatehoisen liikunnan välillä.....	22
6.3.1 Aineisto ja menetelmät .....	23
6.3.2 Tulokset .....	23
6.4 Liikuntatutkimusten yhteenveto .....	24
7. POHDINTA.....	25
7.1 Pohdinta ravitsemukseen liittyvistä metabolomiikkatutkimuksista.....	25
7.2 Pohdinta liikuntaa käsittelevistä metabolomiikkatutkimuksista.....	26
8. JOHTOPÄÄTÖKSET .....	27
LÄHTEET .....	29

## 1. JOHDANTO

Metabolomiikka eli elimistön aineenvaihduntatuotteiden tutkiminen ja vertaileminen on kasvanut monilla aloilla viimeisen 10 vuoden aikana suuresti (Brennan 2013). Metabolomiikan hyödyntäminen lääketieteessä on vielä uutta, mutta systeemibiologian sovellusten kehittyminen on mahdollistanut aineenvaihduntatuotteiden tarkemman analysoimisen (Orešič ym. 2007). Metaboliatuotteita tutkimalla saadaan tietoa tautiprosesseista, ja varsinkin siitä kuinka elintavat ja ympäristö voivat vaikuttaa elimistöön. Metabolomiikkaa voidaan hyödyntää muun muassa tunnistettaessa metabolisesti terveitä ja ei-terveitä yksilöitä toisistaan, sekä etsittäessä biomarkkereita metabolisille sairauksille, kuten 2-tyypin diabetekselle (Sébédio ja Polakof 2014). Vuodesta 2007 eteenpäin on useita tutkimuksia, jotka ovat osoittaneet, että metabolisesti terveet ja ei-terveet voidaan tunnistaa kehon nesteitä analysoimalla (Mihalik ym. 2012, Batch ym. 2013, Badoud ym. 2015).

Monet yleiset kansansairaudet, kuten sydän- ja verisuonisairaudet sekä diabetes, liittyvät paljolti syötyyn ruokaan, mutta myös liikuntaan, erityisesti kuinka paljon ja raskasta liikuntaa harrastaa (Alen ja Rauramaa 2016). Liikunnan merkitystä terveyteen on korostettu lähivuosina yhä enemmän, ja on ymmärretty laajemmin, kuinka tärkeää liikunnan harrastaminen on terveyden kannalta. Liikunnan terveydelliset vaikutukset, kuten painon aleneminen, lihasvoiman kasvu, sekä parantunut keuhkojen hapenottokyky sekä sydämen pumppaustehokkuus, ovat vain osa vaikutuksista, joita voimme mahdollisesti havaita urheilun lisääntymisen myötä. Mutta se mitkä tekijät saavat nämä muutokset aikaan, on metabolomiikkatutkimuksessa myöskin mielenkiinnon kohteena. Liikunnan aikaansaamia metabolisia muutoksia elimistössä on tutkitusti esimerkiksi kasvanut glykolyysi, lipolyysi sekä adeniini nukleotidin ja aminohappojen katabolia, myöskin molekyylien, jotka heijastavat oksidatiivista stressiä sekä moduloivat insuliiniherkkyttä on havaittu kasvavan urheilusuorituksessa (Lewis ym. 2010).

Ravitsemustieteessä metabolomiikan hyödyntäminen on vielä lapsenkengissä, mutta kasvaa kovaa vauhtia (Astarita ja Langridge 2013). Ruokaa on käytetty lääkkeenä jo kauan ennen länsimaisenlääketieteen kehittymistä. Ajan ja teknologian kehittyessä on alettu ymmärtämään paremmin ravinnon mahdollisia terveyttä edistäviä vaikutuksia, sekä nähty ruoka muunakin kuin energianlähteenä. Laajoja tutkimuksia on jo suoritettu siitä, mitä on terveellinen ruokavalio, ja kuinka näillä ruokavalioidella voidaan vähentää riskejä esimerkiksi erilaisiin syöpiin (Schwingshackl ym. 2017). Ravinnolla on nähty olevan lukuisia vaikutuksia

elimistöön, sekä negatiivisia että positiivisia, mutta sitä kuinka ja mitkä ruoassa olevat komponentit saavat aikaan huomattuja vaikutuksia, ei tiedetä vielä tarkkaan. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on selvittää jo tehtyjen metabolomiikkatutkimusten pohjalta millaisia mahdollisia vaikutuksia tietyillä ruoilla ja niissä olevilla komponenteilla on elimistöön. Kun metabolomiikka yhdistetään muihin tieteenaloihin, voidaan vielä laajemmin avartaa näkemystä siitä, miten ja millä mekanismeilla on vaikutuksia terveyteemme.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa on mukana enintään 10 vuoden takaisia metabolomiikkatutkimuksia, joissa metaboliitit on määritetty ihmisten plasmanäytteistä. Kaikissa tutkimuksissa metabolomiikan menetelmänä käytettiin massaspektrometriaa. Ravitsemus- ja liikuntatutkimusten osuudet käsitellään erillisinä, eikä niitä vertailla keskenään.

## **2. METABOLOMIikka**

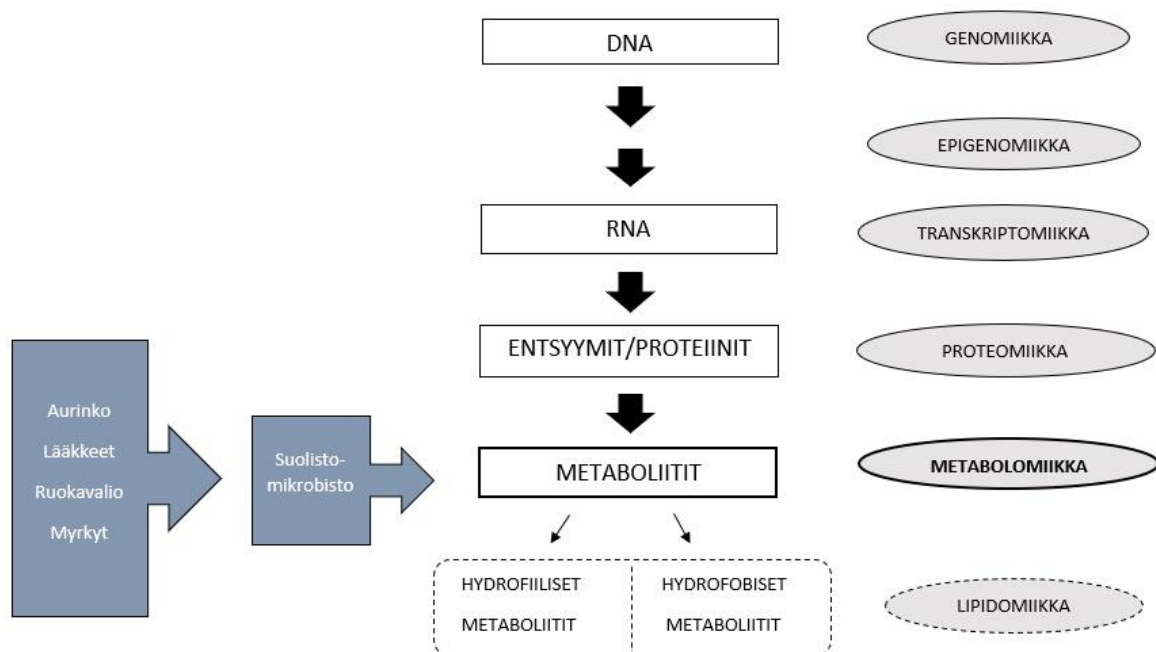
Metabolomiikka on uusi lääketieteen työkalu, jolla voidaan tutkia kehon tuottamia pienimolekyylisiä metaboliitteja eli aineenvaihduntatuotteita (Orešič ym. 2007). Oli kyseessä sitten erilaisten sairauksien biomarkkerit tai ruisleivän sisältämät terveyttä edistävät molekyylit, metabolomiikan avulla voidaan selvittää eri metaboliittien rakennetta, toimintaa sekä vuorovaikutusta elimistön soluissa, kudoksissa, veressä ja muissa eritteissä.

Metabolomi eli aineenvaihduntatuotteiden kokonaisuus on laaja ja tarkemmin määriteltävä käsite (Orešič ym. 2007). Ihmiselimistön metabolomiin kuuluu endogeenisten eli sisäsyntyisten metaboliittien lisäksi symbioottisten pieneliöiden aineenvaihdunnan tuotteita, kuten suolistomikrobiston normaaliflooran tuottamat metaboliitit, jotka ovat ihmiselle hyödyllisiä. Kun puhutaan ihmisen endogeenisestä metabolomista, eri metaboliittien määrä voi vaihdella suuresti, riippuen rajauksen laajuudesta. Jos tähän määritelmään ei oteta mukaan lipidejä, glykaaneja ja pieniä peptidejä, endogeeniseen metabolomiin kuuluu jopa 3000 metaboliittia.

Toisin kuin pelkän genomien tutkiminen, joka pysyy muuttumattomana, metabolomiikan avulla saadaan laajempaa tietoa geneettisten ja ympäristön komponenttien, kuten lääkkeiden, saasteiden ja ravinnon vaikutuksista elimistöön, kuten kuvasta 1 voidaan nähdä (Astarita ja Langridge 2013). Geeniekspressiotutkimuksen tuloksiin yhdistettynä metabolomiikalla on loistava mahdollisuus auttaa selvittämään erilaisia tautiprosesseja vielä nykyistäkin paremmin (Orešič ym. 2007). Kun saadaan tunnistettua metabolisia ”sormenjälkiä”, voidaan kattavammin antaa tietoa sairauksien etenemisestä, ennusteesta, diagnostiikasta, tautityyppien luokittelusta,

lääkevaikutuksista (farmakometabolomiikka) sekä sairauksien patofysiologisista mekanismeista.

Ravitsemustieteellisessä tutkimuksessa ruokien metaboliittien tutkiminen on vielä alkuvaiheissa (Astarita ja Langridge 2013). Ruokien analysointi on yleisesti aiemmin keskittynyt vain hiilihydraatteihin, rasvoihin, proteiineihin, veteen, vitamiineihin ja kivennäisaineisiin. Metabolomiikan avulla nähdään aiempaa laajempi kuva eri ravintoaineiden ja ruokien sisällöistä ja siitä, kuinka ne toimivat kehon nesteissä ja kudoksissa. Ruoan sisältämät metaboliitit voivat toimia elimistössä eri tehtävissä. Ne voivat olla rakennusaineina isommille makromolekyyleille, kuten DNA:lle ja proteiineille, tai energianlähteenä ja energia-aineenvaihdunnan säätelijänä, signaalien välittäjinä tai toimia antioksidanteina suojellen soluja hapen aiheuttamilta vaurioilta. Tieto ruokien eri metaboliiteista voi antaa tulevaisuudessa kriittistä tietoa ravitsemuksen ja terveyden yhteyksistä, ja sitä voidaan hyödyntää epidemiologisissa ja ruokavalioon liittyvissä tutkimuksissa. Tulevaisuuden ruokien metaboliittien tutkimisessa nähdään suurta potentiaalia, kun yhä enemmän löydetään uusia metaboliitteja erilaisista ruoista, joiden olemassa olosta ei ole aiemmin ollut minkäänlaista tietoa (Astarita ja Langridge 2013).



Kuva 1. Metabolomiikka (muokattu (Astarita ja Langridge 2013))

## 2.1 Lipidomiikka

Metabolomiikan osa-aluetta, jonka kohteena ovat lipidit eli rasvat, kutsutaan omalla nimellä lipidomiikaksi (Suvisaari ja Orešič 2013). Lipidomiikassa kartoituksen kohteena on tietyn solun tai seerumin kaikki rasvat ja rasvamaisten yhdisteet. Lipideillä on lukuisia tehtäviä elimistössä, ja esimerkiksi plasman molekyyleistä suurin osa on erilaisia lipidejä. Lipidit toimivat solujen rakennusaineina, viestimolekyyleinä ja ennen kaikkea energiavarastona. Tavallisesti kun määritellään rasva-aineenvaihdunnan kohteita, ollaan keskitytty esimerkiksi kokonais-, LDL (low density lipoprotein) - tai HDL (high density lipoprotein) -kolesterolipitoisuuksiin. Lipidomiikka menetelmän avulla saadaan tutkittua jopa satoja erilaisia lipidejä, kuten sfingolipidejä tai asyyloglyseroleja (Orešič ym. 2007). Laaja-alaisuuden vuoksi lipidomiikasta on kehittynyt oma metabolomiikan alatiede.

## 2.2 Proteomiikka

Proteomiikan avulla voidaan analysoida laajasti proteiiniseoksia, jonka lähteenä voi olla esimerkiksi yhden solun kaikki proteiinit (Baumann ja Meri 2002). Proteomiikan tutkimusmenetelmänä toimii kaksisuuntainen elektroforeesi, josta saadaan tulokseksi geelikuva, jonka jokainen piste tarkoittaa yhtä tai enintään kahta proteiinia. Nämä geelianalyysit voidaan sen jälkeen yhdistää proteiinien entsymaattiseen pilkkomiseen ja massaspektrometriaan, jotta niiden tunnistus on mahdollista. Proteomiikan avulla voidaan selvittää muun muassa proteiinien toimintamekanismit, kolmiulotteinen rakenne sekä sijainti solussa. Lääketieteessä proteomiikka voi toimia diagnostiikan ja hoidon seurannan apuvälineenä, koska moniin sisäsyntyisiin tauteihin liittyy proteiinien poikkeavuuksia, esimerkiksi puutoksia, liiallista synteesiä tai sakkautumista (Baumann ja Meri 2002).

## 2.3 Metabolomiikan menetelmät

Metabolomiikkatutkimuksessa käytetyt menetelmät vaihtelevat, mutta yleisimpiä ovat massaspektrometrian tai magneettispektroskopian käyttö (Suvisaari ja Orešič 2013). Massaspektrometriseen analyysiin yhdistetään lisäksi kaasui- tai nestekromatografia. Kromatografian avulla saadaan näytteestä eroteltua, puhdistettua ja määriteltyä erilaisia yhdisteitä liikkuvan ja kiinteän faasin avulla. Massaspektrometrian vahvuutena on se, että sillä voidaan tunnistaa yksittäisiä molekyyliä tarkemmin, ja saadaan selville yhdisteen rakennetta ja kemiallista koostumusta. Magneettispektroskopiassa tunnistus perustuu puolestaan molekyylien ydinmagneettiseen resonanssiin. Analyysejä voidaan tehdä joko kohdennetusti, jolloin saadaan tietoa tietyn metaboliitin pitoisuudesta, tai kohdentamattomasti, jolloin kartoitetaan kokonaisuutena erilaisten metaboliittien profiili näytteestä. Kohdentamattomassa



määrittämisessä saadaan eri metaboliittien suhteellisten osuuksien pitoisuuksia selville, ja kohdennetussa määrittämisessä tiettyjen ennalta määrättyjen metaboliittien pitoisuuksia. (Suvisaari ja Orešič 2013)

### **3. RUOKAILUN JÄLKEINEN AINEENVAIHDUNTA**

Ihmisen ruoansulatus jaetaan pääsääntöisen tapahtumapaikan mukaan kolmeen ryhmään, jotka toimivat osittain yhtä aikaisesti (Mutanen ja Voutilainen 2015c). Ensimmäinen vaihe on nimeltään kefaalinen vaihe, joka alkaa jo, kun ruokaa ajatellaan tai esimerkiksi haistetaan. Toinen vaihe on nimeltään gastrinen vaihe, joka alkaa, kun ruoka saapuu mahaan. Kolmas vaihe eli ohutsuolivaihe alkaa nimensä mukaisesti, kun ruokaa saapuu ohutsuolen alkuosaan eli pohjukaissuoleen.

Ruoansulatuskanavan toiminnassa on mukana sekä sympaattinen että parasympaattinen hermosto, joiden vaikutukset ovat vastakkaiset (Mutanen ja Voutilainen 2015c). Sympaattinen hermosto vähentää liikettä ja eritystä, kun taas parasympaattinen hermosto lisää liikettä ja eritystoimintaa. Suolistossa on oma puoli-itsenäinen hermosysteemi eli ENS (enteric nervous system). Kiertäjähermo, eli vagus -hermo, mahdollistaa viestin kulkemisen ruoansulatuskanavan ja keskushermoston välillä. Kattavan hermotoiminnan lisäksi ruoansulatuksessa on mukana lukuisia hormoneja, välittäjäaineita sekä entsyymejä, jotka ovat osallisena muokkaamassa syötyä ruokaa imeytyvään muotoon.

Ravinnon mukana tulevien komponenttien muokkaus tapahtuu useissa vaiheissa eri elimissä (Astarita ja Langridge 2013). Kun pilkkoutumisen lopputuotteet imeytyvät suolesta, mikrobiston, enterosyyttien tai molempien, avulla, jatkuu suurimman osan matka maksaan, jossa muokkaus jatkuu. Maksassa tapahtuvan muokkauksen jälkeen metaboliitit siirtyvät plasman mukana eri kudoksiin ja soluihin. Erilaiset solutyypit muokkaavat metaboliitteja eri tavoin, jonka jälkeen ne saattavat esiintyä virtsassa, sisältäen kemiallista muokkausta tai ei (Astarita ja Langridge 2013).

#### **3.1 Hiilihydraatit**

Hiilihydraatit koostuvat mono-, di-, oligo- tai polysakkarideista (Mutanen ja Voutilainen 2015b). Monosakkarideja eli yksittäisiä sokereita ovat glukoosi, fruktoosi, galaktoosi ja riboosi, joista koostuvat eri pituisina ketjuina muut sokerit, kuten oligosakkaridit, joissa on 3-10 monosakkaridia. Hiilihydraatit imeytyvät vain monosakkarideina eli di-, oligo- ja

polysakkaridit täytyy pilkkoa ruoansulatuksessa. Hiilihydraattien pilkkoutuminen alkaa suussa, alfa-amylaasi entsyymien toimesta, joka ei toimi pitkään mahan happamissa olosuhteissa, joten suurin osa pilkkoutumisesta tapahtuu vasta ohutsuolessa. Pohjukaisuolessa eli duodenumissa haimanesteen alfa-amylaasi jatkaa pilkkomista, kunnes jäljellä on di- ja oligosakkarideja. Ohutsuolen epiteelisolujen solukalvolla olevat di- ja oligosakkaridaasit; laktaasi, glykoamylaasi ja sakkaraasi-isomaltaasi, pilkkovat di- ja oligosakkaridit monosakkarideiksi, jonka jälkeen imeytyminen pois ohutsuoletta voi alkaa.

Täysjyväviljoissa yhtenä tärkeimpänä sisältönä pidetään niiden suurta kuitu pitoisuutta, jolla on hyödyllisiä vaikutuksia terveydelle (Mutanen ja Voutilainen 2015b). Kuidun terveyttä edistävät ominaisuudet liittyvät kolmeen seikkaan; ruoansulatuseksyymit eivät voi sitä pilkkoa, jolloin kuitu laimentaa suolessa kulkevaa ruokamassaa. Osa kuidusta pystyy muodostamaan viskooseja geelejä suolessa ja osa pystyy fermentoitumaan paksusuolessa. Esimerkiksi leseitä pidetään terveydelle edullisina, ei pelkästään niiden sisältämän kuidun ansiosta, vaan myös niissä olevien laajan kirjon bioaktiivisten fytokeemikaalien ansiosta (Pekkinen 2016). Koska ruoansulatuseksyymit eivät pääse pilkkomaan kuidun rakennetta, tarvitaan suolen mikrobistoa pilkkomaan kuidun polysakkarideja pienemmiksi komponenteiksi, jotta kuidun rakenteessa lujasti kiinni olevat fytokeemikaalit saadaan vapaaksi. Myöhemmin nämä kuituun sidotut terveyttä edistävät fytokeemikaalit pääsevät verenkierron kautta vaikuttamaan suoraan biologisiin toimintoihin kehossa. Suolen bakteerit metaboloivat myös suoraan fytokeemikaaleja, mutta tämän metabolian nopeus riippuu paljon viljan matriisista sekä eri bakteerilajeista ja niiden entsyymaattisista ominaisuuksista suolessa.

### **3.2 Proteiinit**

Proteiinit koostuvat 20 eri aminohaposta, joista kahdeksan on ihmiselle välttämättömiä aminohappoja, eli ne tulee saada ravinnosta (Mutanen ja Voutilainen 2015b). Proteiineja pilkkovia entsyymejä on useita ja niiden aktivoituminen on moniosainen prosessi, jossa on mukana monia eri tekijöitä. Proteiinien hajotus alkaa mahalaukussa pepsini entsyymien vaikutuksesta. Pepsinien hydrolyysin seurauksena vain noin 15% proteiineista hajoaa peptideiksi ja aminohapoiksi. Eniten hydrolyysiä tapahtuu ohutsuolen puolella endo- ja eksopeptidaasien toimesta. Oligopeptidien hydrolyysiä tapahtuu ohutsuolen limakalvolla sekä solun sisällä. Proteiinien hajotuksen viimeinen vaihe, eli di- ja tripeptidien hajotus, tapahtuu suolen limakalvon solussa, jossa lopullinen hydrolyysi aminohapoiksi tapahtuu di- ja tripeptidaasien toimesta. Eri aminohapoilla tai di- ja tripeptideillä on eri kuljettajia enterosyyttiin siirtymiseen ja sieltä pois. Kaikki aminohapot eivät siirry ollenkaan pois

enterosyytistä, vaan niitä käytetään siellä solun omien proteiinien synteisiin. Imetyneet aminohapot pääsevät porttilaskimon kautta maksaan (Mutanen ja Voutilainen 2015b).

### 3.3 Rasvat

Ruoan mukana tulevista rasvoista suurin osa on triglyseridejä, jotka koostuvat kolmesta rasvahaposta ja yhdestä glyserolimolekyulistä (Mutanen ja Voutilainen 2015b). Rasvahappoja luokitellaan tyydyttyneisiin-, kertatyydyttymättömiin- ja monityydyttymättömiin rasvahappoihin. Monityydyttymättömiin rasvahappoihin kuuluvat linolihappo ja alfa-linoleenihappo ovat välttämättömiä rasvahappoja eli niitä tulisi saada ravinnosta. Linolihappo toimii n-6 eli omega-6-rasvahappojen lähtörasvahappona, ja alfa-linoleenihappo n-3 eli omega-3-rasvahappojen. Alfa-linoleenihaposta voidaan elimistössä valmistaa eikosapentaenihappoa (eicosapentaenoic acid, EPA), sekä dokosaheksaenihappoa (docosahexaenoic acid, DHA) (Mutanen ja Voutilainen 2015b).

Rasvojen hajotus alkaa mahalaukussa kielen, ja mahan oman lipaasi entsyymien toimesta (Mutanen ja Voutilainen 2015b). Lyhyet ja keskipitkät rasvahapot voivat tämän jälkeen siirtyä suoraan porttilaskimon kautta maksaan. Rasvahapot, jotka eivät imeydy suoraan mahasta jatkavat matkaa ohutsuoleen, jossa tapahtuu pääasiallinen hajotus. Ennen pohjukaissuoleen siirtymistä rasvoja emulgoidaan, jotta niiden entsyymaattinen hajotus toimisi mahdollisimman tehokkaasti ohutsuolessa. Tärkeimmät rasvoja hajottavat entsyymit ohutsuolessa ovat haiman lipaasi, kolesteroliesteriini ja fosfolipaasi A2. Sappirakosta erittyvät sappisuolat ovat myös tärkeässä osassa rasvojen imeytymisessä, koska ne ovat mukana muodostamassa misellejä, joiden avulla rasvat pääsevät imeytymään ohutsuolen enterosyyttiin. Enterosyytissä muodostuvat kylomikronit vastaavat lipidien kuljetuksesta ohutsuoletta imusuoniston kautta verenkiertoon. Kylomikroni kuuluu lipoproteiinien ryhmään, jotka vastaavat maksan kanssa lipidien kuljetuksesta ympäri elimistöä (Mutanen ja Voutilainen 2015b).

Omega-3-rasvahapot ovat tutkimusten mukaan terveydelle edullisia, ja niillä on positiivisia vaikutuksia aivojen toiminnalle, erityisesti omega-3-rasvahapoista syntetisoidulla DHA:lla (Rapoport ym. 2011). Omega-3-rasvahappojen metabolia jatkuu ruoansulatuskanavan jälkeen, kun ravinnon mukana tullut alfa-linoleenihappo kuljetetaan ohutsuoletta maksaan (Astarita ja Langridge 2013). Maksassa rasvahappoja pidennetään ja desaturoidaan elongaasi- ja desaturaasientsyymien toimesta, jolloin niistä tulee pidempi ketjuisia monityydyttymättömiä rasvahappoja, eli esimerkiksi DHA:ta. Tämän jälkeen niitä kuljetetaan eri elimiin, tai esimerkiksi solukalvojen rakennusaineiksi. (Astarita ja Langridge 2013).

## **4. LIIKUNNAN AIHEUTTAMAT METABOLIAN MUUTOKSET**

Liikunnalla tiedetään olevan positiivisia vaikutuksia terveyteen, ja suurin osa positiivisista vaikutuksista perustuu aineenvaihdunnan ja elintoimintojen muutoksiin (Vuori 2016). Jotta terveydelliset vaikutukset ovat edullisia ja kehittäviä, tulee liikunnan ylittää tavanomainen taso kuormittavuudella, sekä olla riittävän usein toistuvaa. Vaihteleva urheilu voi aiheuttaa muutoksia lähes kaikkien elinten ja elinjärjestelmien toiminnoissa. Liikunnan aiheuttama suurempi energiantuotto lihaksissa, maksassa ja rasvakudoksessa saa aikaan vaikutuksia, joista osa on mitattavissa veren sokeri-, lipidi-, entsyymi- ja hormonimuutoksina. Kun liikunta on riittävän voimakasta ja toistuvaa, ilmenee kerta- ja harjoitusvaikutuksia myös energiavarastoissa, erityis- ja ruoansulatuselinten, autonomisen hermoston, hormonaalisissa ja immunologisen järjestelmän toiminnoissa (Vuori 2016).

### **4.1 Energiantuotto liikunnan aikana**

Jotta elimistö pystyy vaativiinkin urheilusuorituksiin, vaaditaan siltä riittävät energiavarastot (Mutanen ja Voutilainen 2015a). Liikunnan aikana, kestosta riippuen, elimistö käyttää energianlähteenä pääsääntöisesti hiilihydraatteja ja rasvoja. Matalatehoisemmassa ja pitkässä suorituksessa elimistö käyttää suhteessa enemmän rasvoja energianlähteenä kuin hiilihydraatteja, jos kyseessä on kovatehoisempi suoritus, käytetään enemmän hiilihydraatteja. Anaerobisessa nopeassa suorituksessa, elimistö käyttää muutamien sekuntien ajan energianlähteenä solunsisäiset kreatiinifosfaatti- ja ATP- varastot loppuun. Elimistön hiilihydraatti varastot ovat rajalliset, ja suurimpia varastoja ovat maksa ja lihakset, joissa glukoosi on varastoituneen glykokeeninä. Kun urheilusuoritus kestää pitkään, siirtyy elimistö käyttämään enemmän rasvoja energianlähteenä, jotta glukoosia jää välttämättömiin elintoimintoihin. Suurin osa rasvoista tulee verenkierron mukana, mutta osa otetaan käyttöön lihaksen omista rasvavarastoista. Erittäin pitkäkestoisessa suorituksessa elimistö voi käyttää aminohappoja energianlähteenä, tämä on kuitenkin pieni prosenttiosuus. Lihaksista mahdollisesti vapautuvista aminohapoista alaniini on tärkeä aminohappo, josta voidaan maksassa tuottaa glukoosia (Mutanen ja Voutilainen 2015a).

Toinen mahdollinen glukoosin lähde maksassa on laktaatti, jota voidaan käyttää energianlähteenä säästäten glukoosia (Heinonen 2016). Laktaattia pidettiin ennen haitallisena väsymystä aiheuttavana lopputuotteena, mutta näin ei kuitenkaan ole. Kun elimistö hajottaa glukoosimolekyylin glykolyysillä, syntyy nopeasti ATP:tä ja laktaattia. Nopea glykolyysi

synnyttää laktaattia, joten nopeita lihassoluja käytettäessä syntyy aina laktaattia. Myös levossa ollessa laktaattia esiintyy veressä.

#### **4.2 Liikunnan aiheuttamat hormonien muutokset**

Elimistössä tapahtuu liikunnan aikana useita (metabolisia) muutoksia, jotka eivät liity energia-aineenvaihduntaan. Monissa hormonien määrässä tapahtuu muutoksia urheilun seurauksena (Heinonen 2016). Pitkäaikaisessa liikunnassa insuliinipitoisuus pienenee huomattavasti, joka stimuloi lipolyysiä eli rasvavarastojen hajottamista, sekä maksan glukoosintuotantoa, samalla estäen glukoosin varastoitumista. Insuliinin vastavaikuttajan, glukagonin, pitoisuus kasvaa voimakkaan rasituksen seurauksena. Tämä estää mahdollista liikunnan aikaista hypoglykemiaa ja stimuloi ketoaineiden muodostumista. Lepoinsuliinipitoisuudet ovat urheiluvilla alhaisemmat kuin liikuntaa harrastamattomilla, ja liikkujien herkkyys insuliinille on suurempi.

Katekoliamiinien adrenaliini ja noradrenaliini pitoisuudet kasvavat lineaarisesti rasituksen keston mukaan (Heinonen 2016). Kasvanut adrenaliinipitoisuus jarruttaa omalta osaltaan myös insuliinin eritystä, joka sai puolestaan aikaan lisääntyneen lipolyysin rasvakudoksessa sekä glukoosin tuotannon maksassa. Adrenaliinin aikaansaamat metaboliset vaikutukset voivat näkyä veressä vielä monia tunteja rasituksen jälkeen.

Muita hormoneja, joiden pitoisuudet kasvavat urheillessa ovat esimerkiksi kortisoli, kasvuhormoni, testosteroni, tyreotropiini, reniini sekä ACTH (adenokortikotropiini) ja  $\beta$ -endorfiini (Heinonen 2016). Vain voimakas, rasitukseltaan vähintään 70% maksimaalisesta hapenottokyvystä, aikaansaa näistä hormoneista suurimman osan erityksen lisääntymisen.

### **5. RAVITSEMUKSEN METABOLOMIIKKATUTKIMUKSET**

*The Journal of Nutrition* julkaisi 2002 artikkelin, jossa esiteltiin metabolomiikkaa tieteenalana, ja sitä mitä yhdistettynä ravitsemustieteeseen voidaan saada aikaan (German ym. 2002). Ravitsemukseen liittyvät metabolomiikkatutkimukset ovat lisääntyneet vuosi vuodelta 2000-luvun alusta eteenpäin, painottuen alussa eläimiin ja in vitro tutkimuksiin. Metabolomiikassa käytetyissä menetelmissä on kehitytty huimasti, kun aikaisemmin keskityttiin kohdennetusti tutkimaan muutamia metaboliitteja, nykyään voidaan massaspektrometrialla tunnistaa satoja metaboliitteja (Astarita ja Langridge 2013). Metabolomiikan käyttäminen ravitsemustutkimukseen on hyödyllistä, koska metabolomiikan avulla on mahdollista selvittää mitkä komponentit ruoassa ovat vastuussa mistäkin vaikutuksesta elimistöön (Koulman ja

Volmer 2008). Seuraavana esitellään kolme ravitsemukseen liittyvää metabolomiikkatutkimusta käsitellen niiden tarkoitus, aineisto, menetelmät ja tulokset.

### **5.1 Täysjyväviljan, rasvaisen kalan ja mustikoiden biomarkkerit plasmassa**

Hanhinevan ym. (2015) tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää metabolisia profiileja, joilla voidaan tunnistaa sovellettavia biomarkkereita ravinnosta ja endogeenisestä metaboliasta, kun syödään reilummin täysjyväviljaa, rasvaista kalaa ja mustikoita. Metabolomiikan menetelmänä toimi kohdentamaton profilointi plasma näytteistä LC-MS -menetelmällä, eli nestekromatografia- massaspektrometrialla.

#### **5.1.1 Aineisto ja menetelmät**

Tutkittavat valittiin suomalaisesta Sysdimet-tutkimuksesta, jossa tutkittiin täysjyväviljan, rasvaisen kalan ja mustikoiden vaikutusta glukoosin metaboliaan, henkilöillä, joilla se on heikentynyt ja jotka omaavat ominaisuuksia metabolisesta oireyhtymästä. Tutkittavat (n=131) jaettiin kolmeen eri ryhmään, jotka olivat yhteensopivia iän, sukupuolen, keskiarvo painoindeksin (body mass index, BMI) ja paasto sokeriarvon kanssa. Kolme eri ryhmää olivat terveellinen ruokavalio (HD, healthy diet) -ryhmä, täysjyvä (WGED, a whole-grain enriched diet) -ryhmä ja kontrolliryhmä. Jokaiselle ryhmälle annettiin ruokavalio-ohjeet, joita heidän tuli noudattaa ja lisäksi täyttää neljän päivän ruokapäiväkirja sekä alussa, että 3, 7 ja 11 viikon päästä aloituksesta. Tutkittavista 106 henkilöä suoritti tutkimuksen loppuun.

Tutkittavilta kerättiin paaston plasmanäytteet tutkimuksen alussa sekä lopussa, ja niitä tutkittiin ja analysoitiin LC-MS- menetelmällä. Tutkimuksessa käytettiin kohdentamatonta analyysimenetelmää. Jotta välttyttäisiin merkityksettömiltä löydöiltä, ainoastaan ne ominaisuudet, jotka löytyivät vähintään 80% näytteistä, HD- tai WGED-ryhmissä, otettiin mukaan analysointiin. Kokonaisuudessaan 3130 molekyylistä ominaisuutta kerättiin neljällä erilaisella LC-MS mallilla.

#### **5.1.2 Tulokset**

Yhteensä 3130 molekyylistä, vain 90:stä löydettiin olevan merkittäviä eroja joko toisessa tai molemmissa interventioruokavalioissa, verrattuna kontrolliryhmään. HD-ryhmässä merkittävimmät löydökset olivat furan-rasvahapot (3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionicacid, CMPF) liittyen rasvaisen kalan syöntiin. Tutkimuksessa oletettiin rasvaisen kalan syönnin seurauksena EPA:n ja DHA:n pitoisuuksien kasvavan veressä, ja näin myös tapahtui. CMPF oli kuitenkin merkittävämpi indikaattori syödyn kalan määrästä kuin

esimerkiksi EPA. Toinen merkittävä löydös oli, että hippurihapon (hippuric acid, HA) korkeampi pitoisuus veressä paastonäytteissä HD-ryhmässä. Toinen löytynyt fenolinen yhdiste, jonka pitoisuus kasvoi, oli pyrokatekolisulfaatti (pyrocatechol sulfate) HD-ryhmässä.

WGED-ryhmällä merkittävimmät metaboliitti-löydökset olivat alkenyyliresorsinoli (AenR 21:1-Gln) sekä alkyyliresorsinoli (AR 19:0-Gln). Koska myös HD -ryhmässä tutkittavat söivät runsaammin täysjyväviljatuotteita, myös siinä näiden metaboliittien määrä oli merkittävä. Toinen löydös WGED-ryhmässä oli selvä muutos kohti tiettyjen betaiinien metaboliaa. Yksi tunnistettu betaiinin metaboliitti oli pipekoliinihappo, jonka määrä kasvoi sekä HD että WGED-ryhmissä. Tiettyjen aminohappojen määrät olivat myöskin WGED ruokavaliolla nousseet, esimerkiksi L-lysiinin, ornitiinin ja L-arginiinin. Taulukossa 1 on esitettyä Hanhinevan ym. tutkimuksessa löydettyjen metaboliittien merkittävimmät lähteet ruokavaliosta.

Taulukko 1. Metaboliittien merkittävimmät lähteet ruokavaliosta (Hanhineva ym. 2015)

	Täysjyvävilja	Rasvainen kala	Mustikat
CMPF		x	x*
EPA		x	
DHA		x	
HA			x
AenR 21:1-Gln	x		
AR 19:0-Gln	x		
Pipekoliinihappo	x		
y-Butyrobetaiini	x		
propionyl-karnitiini	x		
L-lysiini	x		
Ornitiini	x		
L-arginiini	x		

\* pienempi merkitys

CMPF, furan-rasvahapot; EPA, eikosapentaeenihappo; DHA, dokosaheksaeenihappo; HA, hippurihappo; AenR 21:1-Gln, alkenylresorcinol 21:1-Gln; AR 19:0-Gln, alkylresorcinol 19:0-Gln.

## 5.2 Tutkimus raskaan aterian vaikutuksista metabolisesti terveiden ja epäterveiden ylipainoisten aineenvaihduntaan

Badoudin ym. (2015) tutkimuksessa selvitettiin eroavatko metabolisesti terveiden ylipainoisten (metabolically healthy obese, MHO) aineenvaihdunnallinen reaktio syötyyn ateriaan, verrattuna laihoihin terveisiin (lean healthy, LH) ja metabolisesti epäterveisiin ylipainoisiin (metabolically unhealthy obese, MUO). MHO yksilöillä on todettu olevan erilaiset

molekyyliset ja metaboliset ominaisuudet verrattuna MUO yksilöihin, sekä pienempi riski esimerkiksi tyyppin 2 diabetekseen ja sydän- ja verisuonitauteihin. Aiemmin on jo tutkittu yksilöllisiä postprandiaalisia eroja glukoosi- tai rasvaliuosten juomisen jälkeen, mutta tämän tutkimuksen tavoitteena on selvittää glykeemistä ja insuliinin reaktiota syötyyn korkea kaloriseen (~1330kcal) ateriaan, sekä amino- ja rasvahappojen profiilien eroja verestä MUO ja MHO yksilöiden välillä (Badoud ym. 2015).

### 5.2.1 Aineisto ja menetelmät

Tutkittavat valittiin Diabetes riski- tutkimuksesta, karsien yksilöt, jotka olivat alle 35-vuotiaita tai yli 70-vuotiaita, tai olivat sairastaneet/sairastavat autoimmuunisairautta, syöpää, tarttuvaa tautia tai virusinfektiota. Pois suljettiin myös henkilöt, jotka kuluttavat alkoholia yli kaksi annosta päivässä tai käyttävät diabeteslääkitystä. Kokonaisuudessaan tutkimuksessa oli mukana 30 tutkittavaa, jotka jaettiin satunnaisesti kolmeen edellä mainittuun ryhmään. Lihavuudenmäärittämiseen käytettiin BMI:tä ja metabolinen terveys määritettiin mittaamalla veren kolesteroli- ja rasva-arvoja.

Korkeakalorinen ateria (~1330kcal) annettiin tutkittaville 12 tunnin yöllisen paaston jälkeen. Ateria sisälsi muun muassa makkaroita, munia, muffinssia sekä mehua, ja se nautittiin 20 minuutin sisällä paastoverinäytteen otosta. Verinäytteet otettiin paastossa sekä postprandiaalisesti 15, 30, 60, 90 ja 120 minuutin kuluttua aterialta. Lisäverinäytteet otettiin myös paastossa ja 120 minuutin kuluttua syömisestä rasva- ja aminohappojen kohdennettua analyysiä varten. Sekoittavien tekijöiden vähentämiseksi tutkittavien ilta-ateria ennen 12 tunnin paastoa oli standardoitu samantyylliseksi ja heitä pyydettiin välttämään raskasta liikuntaa, reseptivapaita lääkkeitä sekä lisäravinteita ja vitamiineja viimeisen 48 tunnin aikana ennen tutkimuskäyntiä. Metaboliitteja analysoitiin plasmanäytteistä esimerkiksi elektroforeesilla tai kaasukromatografialla kohdentamattomasti.

### 5.2.2 Tulokset

Postprandiaalinen vaste (AUC: area under the curve) insuliinille ja glukoosille oli samanlainen LH ja MHO henkilöiden välillä, kun taas MUO henkilöillä se oli merkittävästi alhaisempi. Aminohappojen kohdalla neljä metaboliittia, asparagiini, kystiini, glutamiini ja seriini, sekä karnitiinin ja asetylikarnitiinin välinen suhde erosivat merkittävästi kolmen ryhmän välillä. Asparagiinin ja glutamiinin kohdalla ero ei ollut niin selkeä paastopitoisuuksien ja 120 minuutin kohdalla mitattujen pitoisuuksien välillä. MHO-ryhmässä verrattuna MUO- ja LH-ryhmiin. Pitoisuudet olivat merkittävästi alhaisemmat MUO-ryhmässä kuin LH-ryhmässä.



Kystiini- ja seriinipitoisuuksissa löytyi merkittävä ero paaston ja 120 minuutin kohdalla LH henkilöillä, joilla muutos oli selvästi suurempi verrattuna molempiin ylipainoisiin ryhmiin.

Aterian jälkeen 27 eri rasvahapon havaittiin johdonmukaisesti joko vähentyvän tai kasvavan kaikissa kolmessa ryhmässä. Kolme monityydyttymätöntä rasvahappoa, linolihappo,  $\gamma$ -linoleenihappo ja arakidonihappo, poistuivat plasmasta hitaammin syömisestä jälkeen MHO-ryhmässä verrattuna MUO-ryhmään. Palmitiinihapon kohdalla havaittiin pienempi pitoisuuden lasku paastoarvon ja 120 minuutin välillä MUO- ja MHO-ryhmissä verrattuna LH-ryhmään.

### **5.3 Kohdennettu metabolomiikkatutkimus glukoosirasitustestin vaikutuksista terveisiin ja hyperlipidemia potilaisiin**

Hyperlipidemiaa (HLP) pidetään yhtenä suurena riskitekijänä insuliiniresistenssin (IR) kehittymiselle ja hyperlipidemia on hyvin yleinen 2 tyypin diabeteksen potilailla (Li ym. 2016). Lin ym. 2016 tutkimuksen tavoitteena oli tutkia metabolisia postprandiaalisia vasteita aminohapoissa ja biogeenisissä amiineissa glukoosirasitustestin jälkeen (oral glucose tolerance test, OGTT) hyperlipidemia potilailla. HLP diagnoosin on jo aiemmissa tutkimuksissa löytynyt mahdollisia biomarkkereita, mutta nämä tutkimukset on tehty paastonäytteistä eläimillä, joten postprandiaalisia tutkimuksia ihmisillä tarvitaan lisää täydentämään jo olemassa olevaa tietoa.

#### **5.3.1 Aineisto ja menetelmät**

Tutkittavat värvättiin Pohjois-Kiinassa Heilongjiangin kaupungissa postereiden avulla. Tutkittavat olivat hyperlipidemia-potilaita, joilla ei saanut olla diabetesta, muuta vakavaa sairautta, käytössä olevia tulehduslääkkeitä tai akuuttia tai kroonista infektiota. Hyperlipidemiapotilaita saatiin värvättyä mukaan tutkimukseen yhteensä 35, iältään noin 45-vuotiaita naisia ja miehiä, sekä saman verran kontrolliryhmään kuuluvia henkilöitä, joilla ei ole hyperlipidemiaa. Kaikilta tutkittavilta kerättiin haastattelemalla tiedot fyysisen aktiivisuuden tasosta, ravinnosta, tupakoinnista ja alkoholin käytöstä.

Tutkittavat paastosivat 12 tuntia ennen OGTT:n suorittamista, jonka aikana he olivat levossa koko testin ajan. Tutkittavat kieltäytyivät antamasta kahta ylimääräistä verinäytettä, joten plasmanäytteet kerättiin vain 0 ja 120 minuutin kohdalla. Tutkimus oli kohdennettu metabolomiikkatutkimus, jossa käytettiin LC-MS-menetelmää.

### 5.3.2 Tulokset

Hyperlipidemia-ryhmässä oli oletetusti korkeammat triglyseridi (TG), kokonaiskolesteroli ja LDL-arvot, sekä matalammat HDL-arvot. Hyperlipidemia-ryhmä poikkesi kontrolliryhmästä myös tilastollisesti merkittävästi 0 ja 120 minuutin aikapisteiden insuliini arvoissa, sekä HOMA-IR:ssä (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance), jotka olivat hyperlipidemiaryhmässä kaikki korkeampia kuin kontrolliryhmällä. Glukoosiarvot, fyysinen aktiivisuus, verenpaine, ikä, sukupuoli, BMI, tupakointi, alkoholin kulutus, rasvat, proteiinit sekä hiilihydraatit eivät poikenneet tilastollisesti merkittävästi kahden ryhmän välillä.

Lähtötilanteessa, ennen OGTT:n suoritusta, havaittiin ryhmien välillä eroja aminohappo- ja biogeenisten amiinien pitoisuuksissa. Alkutilanteen ja lopputilanteen näytteistä analysoitiin 32 metaboliittia, ja 21 metaboliittia muuttui tilastollisesti merkittävästi hyperlipidemia ryhmässä verrattuna kontrolleihin. Hyperlipidemiaryhmässä 18 aminohapon ja biogeenisen amiinin pitoisuus kasvoi verrattuna kontrolleihin (alaniini, arginiini, glutamiinihappo, isoleusiini, leusiini, lysyiini, fenyyialaniini, proliini, seriini, tryptofaani, threoniini, tyrosiini, valiini, kreatiiniini, kotiniini, niasiiniamidi, tyroksiini ja 1-alfa-glyserofosforyylikoliini), ja kolmen metaboliitin pitoisuus väheni (glutamiini, gamma-aminovoihappo eli GABA ja tauriini).

Verrattuna lähtötason arvoihin, 15 metaboliitin hyperlipidemiaryhmässä ja 14 metaboliitin kontrolliryhmässä, pitoisuudet muuttuivat merkittävästi OGTT:n seurauksena. Näistä muutoksista kontrolliryhmässä 10 metaboliitin pitoisuudet vähenivät, ja neljän kasvoivat. Hyperlipidemia-ryhmässä kuuden metaboliitin pitoisuudet vähenivät, kun taas yhdeksän kasvoivat. Yhteensä seitsemässä metaboliitissa tapahtui käänteistä vaihtelua ryhmien välillä, erityisesti GABA:n kohdalla, jonka muutos oli -37,9% kontrolliryhmässä OGTT:n jälkeen, kun taas hyperlipidemiaryhmässä muutos oli 79,1% OGTT:n jälkeen.

### 5.4 Ravitsemustutkimusten yhteenveto

Interventiotutkimuksessa täysjyväviljan, rasvaisen kalan ja mustikoiden nauttimisen biomarkkereista, löydettiin useita metaboliitteja (esitettyinä taulukossa 1), jotka kohdistuivat tietyn ruoan syöntiin. Esimerkkinä tästä on CMPF, joka yhdistyy rasvaisen kalan syöntiin. Tässä tutkimuksessa kuitenkin 3130 löydetyistä molekyylistä, vain 90:ssä löydettiin olevan merkittäviä eroja joko toisessa tai molemmissa interventioruokavalioissa, verrattuna kontrolliryhmään. Ryhmässä, jossa täysjyväviljaa syötiin enemmän, havaittiin muun muassa selvä muutos joidenkin betaiinien metaboliassa, näistä yksi oli pipekoliinihappo, jonka

pitoisuus kasvoi sekä täysjyväviljaryhmässä sekä terveellistä ruokavaliota noudattavien ryhmässä.

Molemmissa postprandiaalisissa ravitsemustutkimuksissa havaittiin merkittäviä muutoksia metaboliiteissa sekä selviä eroja tutkittavien ryhmien ja kontrollien välillä. Badoudin ym. tutkimuksessa selvitettiin metabolisesti terveiden ja epäterveiden ylipainoisten aineenvaihdunnallisia eroja raskaaseen ateriaan. Tutkijat havaitsivat merkittäviä eroja ryhmien välillä muun muassa rasvahappojen määrissä ja laaduissa. Metabolisesti terveillä ylipainoisilla linolihappo, y-linoleenihappo ja arakidonihappo, jotka ovat monityydyttymättömiä rasvahappoja, vähenivät hitaammin plasmasta syömisen jälkeen verrattuna epäterveisiin ylipainoisiin. Kun taas palmitiinihappo, joka on tyydyttynyt rasvahappo, väheni nopeammin plasmasta terveillä normaalipainoisilla kontrolleilla, kuin kummassakaan ylipainoisten ryhmässä. Tuloksissa postprandiaalinen vaste insuliinille ja glukoosille oli alhaisempi epäterveillä ylipainoisilla kuin kahdella terveiden ryhmällä. Myös aminohappojen pitoisuuksissa havaittiin merkittäviä eroja ryhmien välillä. Li ym. tutkimuksessa, jossa tutkittiin OGTT:n vaikutuksia hyperlipidemiapotilaiden plasmasta löytyviin metaboliitteihin, verrattuna terveisiin kontrolleihin, havaittiin merkittäviä muutoksia metaboliiteissa. Kuten Badoudin ym. tutkimuksessa myös Lin ym. tutkimuksessa havaittiin aminohappojen kohdalla merkittäviä eroja tutkittavien ryhmien välillä verrattuna terveisiin kontrolleihin. Lin ym. tutkimuksessa yksi merkittävä löydös oli hyperlipidemia potilailla 18 aminohapon ja biogeenisen amiinin korkeammat pitoisuudet verrattuna kontrolleihin, mukaan lukien haaroittuneet aminohapot leusiini, isoleusiini ja valiini (BCAA; branched-chain amino acids). Tutkimuksessa havaittiin myös merkittävä muutos GABA -välittäjäaineen pitoisuudessa, joka oli alas-säädetty paasto arvoissa hyperlipidemiapotilailla verrattuna kontrolleihin, kun taas postprandiaalinen arvo oli selvästi korkeampi hyperlipidemiapotilailla.

## **6. LIIKUNNAN METABOLOMIKKATUTKIMUKSET**

Ihmisiin kohdistuvia liikuntaan liittyviä metabolomiikkatutkimuksia alettiin tekemään vasta ensimmäisen kerran vuonna 2007 (Peake ym. 2014). Liikunnan terveysvaikutukset on paljon puhuttu aihe, jonka metaboliittien tutkimiseen on alettu kiinnittää enemmän huomiota vasta reilu kymmenen vuotta sitten. Metabolomiikan tutkimukset tarjoavat syvällistä tietoa siitä, mitä ihmiselimistössä tapahtuu liikunnan aikana, ja mikä voi on syy siihen, että liikunnalla todetaan olevan niin monia positiivisia vaikutuksia terveyteen sekä sairauksien ehkäisyyn. Liikuntamuotoja on lukuisia, jonka vuoksi tähän katsaukseen valittiin tutkimuksia, joissa on

tutkittu erityyppisiä ja -kestoisia lajeja, jotta liikunnan vaikutuksia näkisi mahdollisimman monipuolisesti.

### **6.1 Kroonisen urheilun vaikutuksia metaboliitteihin plasmassa**

Brennan ym. (2018) tutkimuksen tarkoituksena on selvittää plasmassa esiintyviä metaboliitteja sekä vaikutuksia kardiometabolisiin piirteisiin kroonisen urheilun seurauksena. Aiemmin on tehty enemmän tutkimuksia, joissa katsotaan urheilun välittömiä vaikutuksia metaboliitteihin, mutta tässä haluttiin nähdä pitkäaikaisen urheilun seurauksia. Tutkittavat jaettiin neljään eri ryhmään, joissa urheilun kesto ja teho vaihtelivat, kuuden kuukauden ajaksi (Brennan ym. 2018).

#### 6.1.1 Aineisto ja menetelmät

Liikuntainterventioon osallistui 300 tutkittavaa, joista 216 suoritti 24 viikon mittaisen tutkimuksen loppuun asti. Tutkittavat olivat keski-ikäisiä, vähän liikkuvia naisia ja miehiä, joilla oli keskivartalolihavuutta. Heidät jaettiin neljään ryhmään; kontrolliryhmä (n=53), joka ei harrastanut liikuntaa, vähän ja matalatehoista liikuntaa harrastava ryhmä (LALI; low amount low intensity, n=56), suuren määrän mutta matalatehoisen liikuntaa harrastava ryhmä (HALI; high amount low intensity, n=60) sekä suuren määrän ja kovatehoista liikuntaa harrastava ryhmä (HAHI; high amount high intensity, n=47). Tutkittavilta mitattiin kardiorespiratorista kuntoa (CRF: cardiorespiratory fitness) ennen tutkimusta, sekä vyötärön ympärystä ja verenpainetta alussa sekä 16 ja 24 viikon kuluttua. Insuliinipitoisuutta tutkittiin paastossa sekä kahden tunnin kuluttua, sekä suoritettiin OGTT alussa sekä 16 ja 24 viikon kuluttua. Plasmanäytteistä profiloitiin 147 metaboliittia käyttäen LC-MS –menetelmää. Metaboliitteihin kuului muun muassa aminohappoja, sappihappoja, orgaanisia happoja nukleotidejä sekä sokereita.

#### 6.1.2 Tulokset

Liikuntaryhmissä havaittiin lopussa laskua kehonpainossa, vyötärön ympäryksmitassa, glukoosin ja insuliinin paastoarvoissa, sekä parannusta insuliiniresistenssissä ja kardiorespiratorisessa kunnossa verrattuna kontrolliryhmään. Metaboliiteissa ei havaittu merkittäviä eroja kontrolliryhmän ja liikuntaryhmien välillä intervention loputtua. Kun kolmesta eri liikuntaryhmästä yhdistettiin yksi ryhmä, havaittiin ero kontrolliryhmään verrattuna seitsemässä metaboliitissa, jotka on esitetty taulukossa 2. Tryptofaanin kahden metaboliitin, indoksyylisulfaatin ja indoli-3-maitohapon, määrät kasvoivat. Energia-aineenvaihdunnan reiteistä neljän metaboliitin pitoisuudet muuttuivat. Näistä akonitiinihappopitoisuus kasvoi,

pyruvaattihappopitoisuus väheni, adenosiinitrifosfaatin (ATP) pitoisuus kasvoi ja malonihappopitoisuus kasvoi. Seitsemäs muuttunut metaboliitti oli pyruvaatin hajoamisen tuote ksantiini, jonka pitoisuus väheni. Liikuntaryhmien sisäisissä tarkasteluissa löydettiin myös useita metaboliitteja, joiden pitoisuudet erosivat lähtötason näytteistä intervention jälkeisiin näytteisiin. Näitä olivat muun muassa syklinen adenosiinimonofosfaatti (c-AMP), inosiini, ksantiini, glyseroli ja alaniini.

Taulukko 2. Metaboliitit, joissa havaittiin ero liikunta- ja kontrolliryhmien välillä (Brennan ym.2018)

indoksyylisulfaatti	↑
indoli-3-maitohappo	↑
akonitiinihappo	↑
pyruvaattihappo	↓
ATP	↑
malonihappo	↑
ksantiini	↓

↑ pitoisuus kasvoi; ↓ pitoisuus laski

ATP, adenosiinitrifosfaatti

Tutkimuksessa havaittiin selviä yhteyksiä metaboliittipitoisuuksien muutoksien ja kardiometabolisten tunnusmerkkien välillä. Haaroittuneista aminohapoista, isoleusiinin ja leusiinin, sekä N-asetyyli-glukosamiinin (UDP-GlcNA) muutokset, yhdistyivät käänteisesti muutoksiin kardiorespiratorisessa kunnossa, kun taas muutokset sitruunahappokierrossa olivat myönteisesti yhteydessä kardiorespiratorisen kunnan kanssa. Muutokset glukoneogeneettisissä aminohapoissa ja UDP-GlcNAc:ssa olivat positiivisesti yhteydessä muutoksiin BMI:ssä.

## 6.2 Metabolomiikkatutkimus ultramaratonin vaikutuksista

Erittäin vaativien kestävyyslajien harrastajilla on tutkittu ilmenevän vähemmän sairauksista ja sekä tapaturmista johtuvia työ- tai koulu poissaoloja (Hoffman ja Krishnan 2013). Heillä todetaan myös vähemmän kroonisia sairauksia. Howe ym. (2018) tutkimuksessa haluttiin selvittää 80.5 km ultramaratonin vaikutuksia mahdollisiin verestä löytyviin poikkeaviin metaboliitteihin kokeneilla juoksijoilla, jotka voisivat avartaa rankkojen kestävyyslajien terveyttä edistäviä positiivisia metabolisia vaikutuksia (Howe ym. 2018). Tutkimuksen yhdeksän tutkittavaa juoksivat kokeellisissa olosuhteissa juoksumatolla kyseisen matkan, jota ennen ja jälkeen otettiin verinäytteet.

### 6.2.1 Aineisto ja menetelmät

Tutkimus oli tarkkaileva kokeellinen poikkileikkaustutkimus, joka suoritettiin Kingstonin Yliopiston laboratorio-olosuhteissa. Tutkittavina oli yhdeksän tervettä miestä, jotka olivat iältään keskimäärin 34 vuotiaita. Ultramaratonin juoksukokemusta heillä oli keskimäärin 5.3 vuoden ajalta (vaihteluväli 1-25 vuotta). Heille oli tarjolla valinnaisia ruokia ja juomia kokeen ajan, jotta voitiin kopioida tavanomaiset ultramaratonin olosuhteet. Nautittuja ruokia ja juomia ei kuitenkaan huomioitu tutkimuksen analyseissä. Tutkittavia pyydettiin pidättäytymään urheilusta ja alkoholin nauttimisesta 24 tuntia ennen tutkimusta.

Tutkittavilta kerättiin plasmanäytteet ennen 80.5 km juoksua, ja heti suorittamisen jälkeen. Kaksi viikkoa ennen tutkimusta, tutkittavilta kerättiin paasto (3h) verinäytteet, jotta tutkittavien ei tarvinnut paastota juuri ennen rankkaa urheilusuoritusta. Näytteiden analysoinnissa käytettiin LC-MS menetelmää.

### 6.2.2 Tulokset

Matkan keskimääräinen suoritus aika oli 9 tuntia ja 17 minuuttia 18 sekuntia, vaihteluvälillä 7h 4min 9 s – 10h 37 min 37 s. Yhdessä suorituksen jälkeisessä näytteessä ilmeni teknisiä ongelmia, joten se jätettiin analysoinnin ulkopuolelle. Pääainekomponenttianalyysissä (PCA) 446 metaboliitissa havaittiin selviä eroja ennen ja jälkeen maratonin. Monet aminohapot vähenivät runsaasti maratonin seurauksena, kun taas monet asyylikarnitiinien, rasvahappojen ja hapettuneiden rasvahappojen pitoisuudet kasvoivat.

Tässä tutkimuksessa havaittiin, että selvimmät muutokset mitä kestävyysurheilu aiheuttaa, on muutokset rasvahappojen metaboliassa, erityisesti keskipitkien tyydyttymättömien rasvahappojen, ja osittain myös hapettuneiden rasvahappojen sekä konjugoituneiden asetylikarnitiinien muodostumiseen. Tulokset antavat tärkeää tietoa ultramaratonin vaikutuksista metabolisiin muutoksiin, jotka voivat mahdollisesti demonstroida sydäntä suojaavia vaikutuksia.

## **6.3 Metaboliset ja hormonaaliset erot kova- ja matalatehoisen liikunnan välillä**

Peake ym. (2014) tutkimuksessa selvitettiin kovatehoisen intervalli harjoittelun (HIIT) ja kohtalaisen intensiteetin urheilun (MOD) vaikutusta metaboliaan ja stressihormoneihin. Tutkittavia oli 10 urheilullista tervettä miestä.

HIIT on kasvattanut suosiotaan, ja sen on todettu olevan hyvä treenimuoto, kun aikaa ja motivaatiota on vähän, sekä mahdollinen krooninen sairaus, joka rajoittaa treenaamista. HIIT-treeni on lyhyt, mutta siinä on tarkoituksena antaa kehosta kaikkensa irti tuossa lyhyessä ajassa. Tällä tutkimuksella haluttiin tutkia tarkemmin liikunnan tehon vaikutusta elimistön metabolisiin reaktioihin, vertaamalla kahta erityyppistä treenimuotoa.

### 6.3.1 Aineisto ja menetelmät

Tutkittavat olivat vapaaehtoisia, terveitä miehiä, joilla oli runsasta urheilutaustaa ja kokemusta pyöräilystä ja triathlon urheilusta. Keskimääräinen ikä heillä oli 33.2 vuotta. Ennen varsinaista tutkimuskertaa, tutkittavat kävivät kolme kertaa Queenslandin Yliopiston laboratoriossa testeissä, joissa mitattiin heidän maksimaalista hapenottokykyään sekä tehtiin perehdytyskokeilu HIIT:lle. Kaikki tutkittavat suorittivat molemmat treenit, joiden välillä oli vähintään seitsemän päivää. Molemmat urheilusuoritukset kestivät yhden tunnin. Tutkittavat saivat suorittaa vapaavalintaisen, noin 5-10 minuutin lämmittelyn ennen testitreeniä. Heiltä kerättiin verinäytteet ennen treeniä, sekä 5 minuuttia treenin jälkeen, ja yhden ja kahden tunnin kuluttua lopettamisesta. Happi- ja hiilidioksidipitoisuutta mitattiin suorituksen aikana neljän minuutin välein, ja samalla otettiin verinäytteet, joista määritettiin laktaattipitoisuuksia veressä. Metabolomiikan menetelmänä käytettiin kohdennettua GC-MS, eli kaasukromatografia-massaspektrometriaa.

Tutkittavia pyydettiin välttämään alkoholia, kofeiinia ja rankkaa urheilua 24 tuntia ennen molempia tutkimuskertoja. Heidän tuli pitää ruokapäiväkirjaa ennen tutkimuksia sekä treenipäiväkirjaa ja pitämään treenimuodot samanlaisina ennen molempia tutkimuskertoja. Molemmilla tutkimuskäynneillä tutkittaville annettiin standardoidut samanlaiset ruokaannokset 1.5 tuntia ennen tutkimuspaikalle saapumista.

### 6.3.2 Tulokset

Heti treenin jälkeen plasman glukoosi- ja laktaattipitoisuudet olivat suuremmat HIIT-treenissä kuin MOD:ssa, kun taas vapaiden rasvahappojen määrässä ei havaittu muutoksia. Plasman adenokortikotropiinihormonin (ACTH), kortisolin ja kasvuhormonin pitoisuudet olivat kaikki korkeampia HIIT-treenin jälkeen kuin MOD-jälkeen. ACTH, kortisoli ja adrenaliini pitoisuudet nousivat vain HIIT-treenin jälkeen. Plasman insuliinin pitoisuus laski molemmissa treenimuodoissa suorituksen jälkeen lepoaikana. Levon aikana kasvuhormonin pitoisuus pysyi korkeampana vielä yhden tunnin kuluttua urheilusta MOD:ssa, kun taas HIIT:ssä se pysyi korkeampana kahteen tuntiin asti.

Kohdennetussa GC-MS metabolomiikka-analyysissä tunnistettiin ja mitattiin 49 eri metaboliittia plasmassa. Näistä metaboliiteista 11:ssä tapahtui muutoksia molempien liikuntamuotojen jälkeen, 13 muuttui ainoastaan HIIT treenin jälkeen ja viisi muuttui ainoastaan MOD treenin jälkeen. Kyseiset havaitut metaboliitit jaettiin ryhmiin, joita oli muun muassa rasvahapot, aminohapot, karboksyylihapot, asyylikarnitiinit sekä lajittelemattomat metaboliitit. Suurin osa aminohapoista ei muuttunut kummassakaan treenimuodossa, paitsi alaniini, glutamaatti ja tyrosiini. Alaniin määrä oli suurempi HIIT:ssä kuin MOD:ssa heti treenin jälkeen. Urheilun jälkeisen levon aikana, leusiini, valiini, isoleusiini, metioniini, alaniini ja proliini laskivat alle ennen urheilua mitattuja tasoja, erityisesti MOD treenin jälkeen.

Monien rasvahappojen, sekä tyydyttymättömien että tyydyttyneiden, pitoisuudet nousivat molempien treenien jälkeen. Myristoleiinihappo ja oleiinihappo määrät kasvoivat kuitenkin vain HIIT treenin jälkeen. Pitoisuuden nousun kestossa oli näiden rasvahappojen kohdalla eroja. Oleiinihapon ja myristoleiinihapon pitoisuuden nousu kesti vain lyhyen ajan, kun taas osalla rasvahapoista pitoisuus oli suurempi myös 2 tunnin palautumisen kohdalla. Rasvahapoista, joiden pitoisuus nousi urheilun jälkeen, oleiinihapon pitoisuus oli suurin ja myristoleiinihapon pitoisuus matalin.

#### **6.4 Liikuntatutkimusten yhteenveto**

Kaikissa kolmessa mukana olleissa tutkimuksissa havaittiin eroja metaboliittien pitoisuuksissa. Kroonista urheilua käsittelevässä tutkimuksessa havaittiin oletettuja vaikutuksia muun muassa kehonpainossa ja insuliiniresistenssissä kroonisen urheilun seurauksena. Tutkimuksessa havaittiin seitsemässä metaboliitissa pitoisuuden eroja liikuntaa harrastavien ja kontrolliryhmän välillä, jotka on esitettyinä taulukossa 2. Tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu merkittäviä metabolisia eroja eri liikuntaryhmien välillä. Kyseinen tutkimus tukee käsitystä siitä, että liikunnalla on positiivisia vaikutuksia elimistöön, oli kyseessä sitten matala- tai kovatehoinen liikunta.

Tutkimuksessa, joka käsitteli kova- ja keskitehoinen urheilun eroja, havaittiin kuitenkin monien metaboliittien eroja ryhmien välillä. Tämä puolestaan tukee käsitystä siitä, että liikunnan rasittavuudella voi kuitenkin olla merkitystä liikunnan aiheuttamiin positiivisiin muutoksiin elimistössä. Kroonista urheilua käsittelevä tutkimus kumoaa osittain tämän väitteen, joten tutkimuksia aiheesta tarvittaisiin lisää. Kovatehoista HIIT-urheilua ja matalatehoista urheilua vertailevassa tutkimuksessa havaittiin merkittäviä eroja myös hormonien pitoisuuksissa kahden



eri liikuntamuodon välillä. ACTH:n, kortisolin ja kasvuhormonin pitoisuudet olivat kaikki korkeammat HIIT -treenin jälkeen kuin matalampitehoisen treenin jälkeen, kasvuhormonin pitoisuus levon aikana myös pysyi pidemmän aikaa korkeana HIIT -treenin jälkeen.

Molemmissa liikunnan välittömiä vaikutuksia tutkivissa tutkimuksissa havaittiin merkittäviä metabolisia muutoksia elimistössä. Tutkimukset olivat keskenään erilaiset, toisessa tutkittiin rankan kestävyysurheilun vaikutuksia ja toisessa metabolisia eroja kahden eritehoisen liikuntamuodon välillä. Molemmissa tutkimuksissa havaittiin eroja rasvahappojen metaboliassa tai pitoisuuksissa. Asyylikarnitiinien pitoisuuksissa huomattiin molemmissa tutkimuksissa eroja liikuntasuorituksen jälkeen. Karnitiinien pitoisuuksien lisääntyminen selittyy oletettavasti rasvahappojen lisääntyneestä käytöstä energianlähteenä, koska karnitiinit vastaavat rasvahappojen kuljetuksesta mitokondrioihin energiantuottoa varten (Fimlab Laboratoriot Oy 2016).

## **7. POHDINTA**

Tämän kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli selvittää, millaisia metabolian muutoksia elimistössä mahdollisesti ilmenee liikunnan tai syömisen seurauksena, tai onko joillekin ruoille löytynyt biomarkkereita, joita voi elimistöstä mitata metabolomiikan menetelmien avulla. Molemmissa osuuksissa on mukana kolme tutkimusta, joista yhdet ovat interventiotutkimuksia ja kaksi välittömiä vaikutuksia selvittäviä tutkimuksia. Kaikissa valituissa tutkimuksissa havaittiin merkittäviä metaboliitti löydöksiä.

### **7.1 Pohdinta ravitsemukseen liittyvistä metabolomiikkatutkimuksista**

Ravitsemustutkimuksessa, jossa selvitettiin täysjyväviljan, rasvaisen kalan ja mustikoiden mahdollisia biomarkkereita plasmasta, löydettiin merkittäviä metaboliitteja, jotka liittyivät tietyn ruoan syöntiin (Hanhineva ym. 2015). Löydettyjä metaboliitteja oli muun muassa HA, joka liittyi mustikoiden syömiseen, ja CMPF:t, jotka liittyivät rasvaisen kalan syömiseen. Tällaisia löydöksiä voidaan hyödyntää mahdollisesti tulevaisuudessa, kun halutaan selvittää esimerkiksi syötyjä ruokia tarkemmin ja luetettavammin kuin esimerkiksi ruokapäiväkirjoista, joista ei välttämättä voida taata, että tutkittavat ovat kertoneet totuudenmukaisesti ravinnostaan. Tutkimuksessa havaittiin myös, että pipekoliinihappo oli kaikista havaituista betaiini metaboliiteista voimakkaimmin yhteydessä syödyn täysjyväviljaa sisältävän leivän kanssa. Kuitenkin pipekoliinihapon on raportoitu olevan ainesosa sitrus-sukuisissa kasveissa, eikä viljassa (Servillo ym. 2012). Tässä Hanhinevan ym. (2015) tutkimuksessa todetaan, että yksi

mahdollinen metabolian reitti, joka voisi saada aikaan betaiinipitoisuuden kasvun plasmassa, olisi endogeeninen lysiinin katabolia suolistobakteerien toimesta.

Postprandiaalisissa ravitsemustutkimuksissa havaittiin monissa metaboliiteissa muutoksia. Rasvahappojen metaboliassa havaittiin merkittäviä eroja ylipainoisten ja normaalipainoisten sekä metabolisesti terveiden ja epäterveiden ryhmien välillä Badoudin ym. 2015 tutkimuksessa. Tutkimuksen tuloksista nähdään, kuinka henkilöillä, joilla on sama BMI ja rasvaprosentti, voi olla merkittäviä eroja rasvahappojen aineenvaihdunnassa. Tämä tutkimus kertoo siitä, että ylipainoisuus ei välttämättä kaikilla henkilöillä tarkoita sitä, että on epäterve tai voi huonosti (Badoud ym. 2015). Perimällä on varmasti osansa tähän, koska muun muassa kolesterolin imeytyminen ruoansulatuskanavasta elimistöön on hyvin yksilöllistä, ja voi vaihdella 20-80% tehokkuuden välillä (Mutanen ja Voutilainen 2015b). Tämä on aihe, josta tarvittaisiin vielä lisätutkimusta, jotta tarkemmat syyt kyseiselle ilmiölle selviäisi. Olisi myös syytä tutkia normaalin ruoka-annoksen vaikutuksia kyseisiin ryhmiin, koska tässä tutkimuksessa ateria oli pikaruokatyypinen ja hyvin runsas kalorinen (~1330 kcal), eikä siten vastaa normaalia jokapäiväistä ravintoa.

Molemmissa postprandiaalisissa tutkimuksissa havaittiin muutoksia aminohappojen metaboliassa. Lin ym. tutkimuksessa, jossa tutkittiin glukoosirasitustestin vaikutuksia hyperlipidemia potilaiden metaboliitteihin, havaittiin muun muassa haaroittuneissa aminohapoissa (BCAA) korkeampia pitoisuuksia hyperlipidemiapotilailla kuin terveillä kontroleilla. Newgard ym. on todennut vuonna 2009 tehdyssä tutkimuksessa, että haaroittuneet aminohapot myötävaikuttavat insuliiniresistenssiin. Korkeat pitoisuudet haaroittuneita aminohappoja voivat johtaa insuliiniresistenssin kehittymiseen (Newgard ym. 2009, Lynch ja Adams 2014). GABA -välittäjäaineen pitoisuuksissa havaittiin myös eroa hyperlipidemiapotilaiden ja terveiden kontrollien välillä. Löydöt olivat merkittäviä, mutta tästäkin aiheesta lisätutkimukset olisivat aiheellisia, koska tutkimus tehtiin vain pienelle joukolle kiinalaisia (n=35), jotka olivat valikoituneet poster ilmoitusten avulla, eikä joukko näin ollen ole satunnainen vaan he ovat omasta mielenkiinnosta päätyneet mukaan tutkimukseen.

## **7.2 Pohdinta liikuntaa käsittelevistä metabolomiikkatutkimuksista**

Liikuntaa käsittelevissä tutkimuksissa havaittiin monia metabolisia eroavaisuuksia urheilun seurauksena tai eri liikuntamuotojen välillä. Kroonista urheilua käsittelevässä tutkimuksessa ei havaittu merkittäviä eroja metaboliiteissa eri tehoisten liikuntamuotojen välillä (Brennan ym.

2018), kun taas kahta eri liikuntamuotoa, HIIT ja matalatehoinen urheilu, vertailevassa tutkimuksessa havaittiin merkittäviä eroja liikuntamuotojen tehon välillä (Peake ym. 2014). Kroonisen urheilun tutkimus kesti kuusi kuukautta, joka ei välttämättä ole tarpeeksi pitkä aika selvittämään pitkäaikaisen urheilun vaikutuksia. Tulevaisuudessa olisi syytä tutkia lisää kroonisen urheilun vaikutuksia pidemmällä ajanjaksolla, esimerkiksi usean vuoden ajan, jotta tiedetään kuinka suuri merkitys liikunnan teholla, on terveyteen. Näistä tutkimuksista voidaan kuitenkin todeta, että liikunnalla on vaikutuksia elimistöön, oli kyseessä minkälainen liikuntamuoto vain.

Rankan kestävyysurheilun vaikutuksia elimistön metaboliitteihin tutkivassa tutkimuksessa havaittiin muun muassa suurentuneita rasvahappojen pitoisuuksia (Howe ym. 2018). Liikunnan metabolomiikkatutkimuksia on tehty vielä suhteellisen vähän, ja tämäkin kyseinen tutkimus oli ensimmäinen, jossa tutkittiin pitkän maratonin vaikutuksia. Rankan kestävyysurheilun seurauksista tulisi tehdä vielä lisää tutkimuksia, jotta voidaan paremmin varmistua rasvahappojen metaboliaan kohdistuneista vaikutuksista, ja ovatko nämä muutokset juuri niitä sydänterveyttä parantavia muutoksia elimistössä, jota kestävyysurheilun on todettu aiheuttavan (Liikunta: Käypä hoito -suositus, 2007). Tässä tutkimuksessa sekoittavia tekijöitä oli kuitenkin esimerkiksi se, että tutkittavat saivat maratonin aikana syödä mitä halusivat, eikä näitä ruokia huomioitu tuloksissa ollenkaan. Juoksijoilla oli myös suuria kokemus eroja maratonin juoksemisessa, ja ylipäätään urheilussa, joten tutkittavat eivät olleet samalla lähtöviivalla tulosten vertailun kelpoisuuden puolesta.

## **8. JOHTOPÄÄTÖKSET**

Tässä kirjallisuuskatsauksessa esitettyjen metabolomiikkatutkimusten pohjalta voidaan todeta, että liikunta ja ravitsemus aiheuttavat erilaisia muutoksia ihmisen aineenvaihdunnassa. Voidaan myös todeta, että elimistön metaboliitteihin vaikuttavat monet tekijät, kuten lihavuus, sairaudet ja liikunta sekä sen erilaiset muodot. Koska metabolomiikka on tieteenalana uusi, tarvitaan aiheesta kuitenkin vielä paljon lisätutkimuksia, varsinkin isommalla otoksella, koska valituissa tutkimuksissa oli mukana vain joitain kymmeniä tutkittavia. Ravitsemustieteessä metabolomiikkaa voidaan mahdollisesti tulevaisuudessa tulla hyödyntämään tilanteissa, kun tarvitaan tarkkaa tietoa potilaiden/tutkittavien syödyistä ruoista, koska metabolomiikan avulla voidaan löytää tiettyjä biomarkkereita ruoille, jotka syömisestä jälkeen ilmenevät esimerkiksi plasmassa. Tällaisia ovat esimerkiksi Hanhineva ym. (2015) tutkimuksessa löydetty furan-rasvahapot sekä hippurihappo, jotka yhdistettiin rasvaisen kalan ja mustikoiden syömiseen.

Liikuntatutkimuksessa puolestaan metabolomiikan avulla voidaan selvittää tarkemmin syitä liikunnan aiheuttamille vaikutuksille elimistössä. Ennen jyrkempiä johtopäätöksiä tai biomarkkereita luokiteltaessa, tarvitaan kuitenkin vielä vahvempaa ja laajempaa tutkimusnäyttöä.

## LÄHTEET

Alen M, Rauramaa R. Liikunnan vaikutukset elinjärjestelmittään. Kirjassa: Vuori I, Taimela S, Kujala U, toim. Liikuntalääketiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016, s. 30-54.

Astarita G, Langridge J. An emerging role for metabolomics in nutrition science. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2013;6:181-200.

Badoud F, Lam K, Perreault M, Zulyniak M, Britz-McKibbin P, Mutch DM. Metabolomics Reveals Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals Differ in their Response to a Caloric Challenge. *PLoS One* 2015;10:e0134613.

Batch BC, Shah SH, Newgard CB, Turer CB, Haynes C, Bain JR, Muehlbauer M, Patel MJ, Stevens RD, Appel LJ, Newby LK, Svetkey LP. Branched chain amino acids are novel biomarkers for discrimination of metabolic wellness. *Metabolism* 2013;62:961-969.

Baumann M, Meri S. Proteomiikka ja sen sovellukset. *Duodecim* 2002;118:1177–86.

Brennan A, Benson M, Morningstar J, Hertzog M, Robbins J, Gerszten R, Ross R. Plasma Metabolite Profiles in Response to Chronic Exercise. *VideoHound's Golden Movie Retriever* 2018;60.

Brennan L. Metabolomics in nutrition research: current status and perspectives: Figure 1. *Biochemical Society Transactions* 2013;41:670-673.

Fimlab Laboratoriot Oy. Karnitiini. 2016. (luettu 21.8.2018)

German JB, Roberts MA, Fay L, Watkins SM. Metabolomics and individual metabolic assessment: the next great challenge for nutrition. *The Journal of nutrition* 2002;132:2486-2487.

Hanhineva K, Lankinen MA, Pedret A, Schwab U, Kolehmainen M, Paananen J, de Mello V, Sola R, Lehtonen M, Poutanen K, Uusitupa M, Mykkänen H. Nontargeted metabolite profiling discriminates diet-specific biomarkers for consumption of whole grains, fatty fish, and bilberries in a randomized controlled trial. *The Journal of nutrition* 2015;145:7-17.

Heinonen OJ. Liikunnan vaikutus kliiniskemiallisiin suureisiin. Kirjassa: Vuori I, Taimela S, Kujala U, toim. Liikuntalääketiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016, s. 132-143.

Hoffman M, Krishnan E. Exercise Behavior of Ultramarathon Runners: Baseline Findings From the ULTRA Study. *Journal of Strength and Conditioning Research* 2013;27:2939-2945.

Howe C, Alshehri A, Muggeridge D, Mullen A, Boyd M, Spendiff O, Moir H, Watson D. Untargeted Metabolomics Profiling of an 80.5 km Simulated Treadmill Ultramarathon. *Metabolites* 2018;8:14.

Koulman A, Volmer DA. Perspectives for metabolomics in human nutrition: an overview. *Nutrition Bulletin* 2008;33:324-330.

Lewis GD, Farrell L, Wood MJ, Martinovic M, Arany Z, Rowe GC, Souza A, Cheng S, McCabe EL, Yang E, Shi X, Deo R, Roth FP, Asnani A, Rhee EP, Systrom DM, Semigran MJ, Vasan RS, Carr SA, Wang TJ, Sabatine MS, Clish CB, Gerszten RE. Metabolic Signatures of Exercise in Human Plasma. *Science Translational Medicine* 2010;2:33ra37.

Li Q, Gu W, Ma X, Liu Y, Jiang L, Feng R, Liu L. Amino Acid and Biogenic Amine Profile Deviations in an Oral Glucose Tolerance Test: A Comparison between Healthy and Hyperlipidaemia Individuals Based on Targeted Metabolomics. *Nutrients* 2016;8:379.

Lynch CJ, Adams SH. Branched-chain amino acids in metabolic signalling and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:723-736.

Mihalik SJ, Michalyszyn SF, de las Heras J, Bacha F, Lee S, Chace DH, DeJesus VR, Vockley J, Arslanian SA. Metabolomic profiling of fatty acid and amino acid metabolism in youth with obesity and type 2 diabetes: evidence for enhanced mitochondrial oxidation. *Diabetes care* 2012;35:605-611.

Mutanen M, Voutilainen E. Energia-aineenvaihdunta. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015a, s. 76-87.

Mutanen M, Voutilainen E. Energiaravintoaineet, ravintokuitu ja alkoholi. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015b, s. 42-75.

Mutanen M, Voutilainen E. Ruuansulatuselimistön toiminta ja sen säätely. Kirjassa: Aro A, Mutanen M, Uusitupa M, toim. Ravitsemustiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2015c, s. 25-33.

Newgard CB, An J, Bain JR, Muehlbauer MJ, Stevens RD, Lien LF, Haqq AM, Shah SH, Arlotto M, Slentz CA, Rochon J, Gallup D, Ilkayeva O, Wenner BR, Yancy WS, Jr, Eisenson H, Musante G, Surwit RS, Millington DS, Butler MD, Svetkey LP. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metab* 2009;9:311-326.

Orešič M, Pietiläinen K, Hänninen V. Metabolomiikka lääketieteellisen tutkimuksen uusi työkalu. 2007;24:2991-7.

Peake JM, Tan SJ, Markworth JF, Broadbent JA, Skinner TL, Cameron-Smith D. Metabolic and hormonal responses to isoenergetic high-intensity interval exercise and continuous moderate-intensity exercise. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 2014;307:E552.

Pekkinen J. Phytochemicals beyond Whole Grains and Health Non-targeted Metabolite Profiling in Whole Grain Research. Väitöskirja. Univ. of Eastern Finland 2016.

Rapoport SI, Ramadan E, Basselin M. Docosahexaenoic acid (DHA) incorporation into the brain from plasma, as an in vivo biomarker of brain DHA metabolism and neurotransmission. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators* 2011;96:109-113.

Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2017;9:1063.

Sébédio J-, Polakof S. Using metabolomics to identify biomarkers for metabolic diseases: analytical methods and applications. Kirjassa: Sébédio J-, Brennan L, toim. Metabolomics as a tool in nutrition research. United Kingdom: Elsevier Ltd. 2014, s. 145-166.

Servillo L, Giovane A, Balestrieri ML, Ferrari G, Cautela D, Castaldo D. Occurrence of pipecolic acid and pipecolic acid betaine (homostachydrine) in Citrus genus plants. J Agric Food Chem 2012;60:315-321.

Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Käypä hoito -johtoryhmän asettama työryhmä. Liikunnan Käypä hoito -suositus. Duodecim; lääketieteellinen aikakauskirja 2007;123:1490.

Suvisaari J, Orešič M. Metabolomiikka psykoositutkimuksessa. Duodecim 2013;21:2237-44.

Vuori I. Liikunta, kunto ja terveys. Kirjassa: Vuori I, Taimela S, Kujala U, toim. Liikuntalääketiede. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2016, s. 15-29.

