

Marjo Tuomainen, Matti Uusitupa, Ville Männistö, Jaana Lindström, Jaakko Tuomilehto ja Kati Hanhineva

Suolistomikrobiston syntetisoima indolipropionihappo metabolisissa sairauksissa

Suolistomikrobit valmistavat metaboliitteja eli aineenvaihduntatuotteita, jotka voivat imeytyä systeemiin verenkiertoon ja kulkeutua muualle elimistöön. Näitä metaboliitteja ovat esimerkiksi haihtuvat rasvahapot ja useat indolijohdokset, kuten indolipropionihappo (IPA), jolla on raportoitu yhteys myönteisiin terveysvaikutuksiin. Pääasiassa väestötutkimuksien mukaan suuret veren IPA-pitoisuudet liittyvät pienempään tyypin 2 diabeteksen riskiin sekä vähäisempään maksan rasvoittumiseen ja fibroosiin. Eläinmalleissa IPA on yhdistetty muun muassa hermoston palautumiseen ja suoliston terveyteen. Runsaasti kuitua, kasviksia ja täysjyväviljaa sisältävä ruokavalio ehkäisee useita kroonisia sairauksia samalla kun se kytkeytyy veren suurempaan IPA-pitoisuuteen. Terveyttä edistävän ravinnon ja suolistomikrobiston yhteydestä elimistön hyvinvointiin on paljon näyttöä, ja tutkimukset IPA:n aineenvaihdunnallisesta merkityksestä ja mekanismeista tässä yhteydessä ovat käynnissä.

Tutkimus suolistomikrobiston yhteydestä aineenvaihdunnallisiin sairauksiin ja niiden ehkäisyyn on ollut vilkasta viime aikoina (1–5). Suolistomikrobisto muun muassa tuottaa verenkiertoon biologisesti aktiivisia aineenvaihduntatuotteita, joilla on systeemivaikutuksia useissa elimissä. Näitä metaboliitteja ovat muun muassa haihtuvat rasvahapot, kuten butyraatti, tietyt sappihapot ja haaraketjuiset aminohapot. Kiinnostuksemme indolipropionihappoon (IPA) heräsi vuonna 2017, kun analysoimme suomalaisen tyypin 2 diabeteksen (T2D) ehkäisy tutkimuksen (Diabetes Prevention Study, DPS) osa-aineiston näytteitä metabolomiikka-analytiikalla (6). Seerumin IPA-pitoisuus oli yhteydessä pienempään T2D-riskiin ja parempaan insuliinineritykseen (6,7).

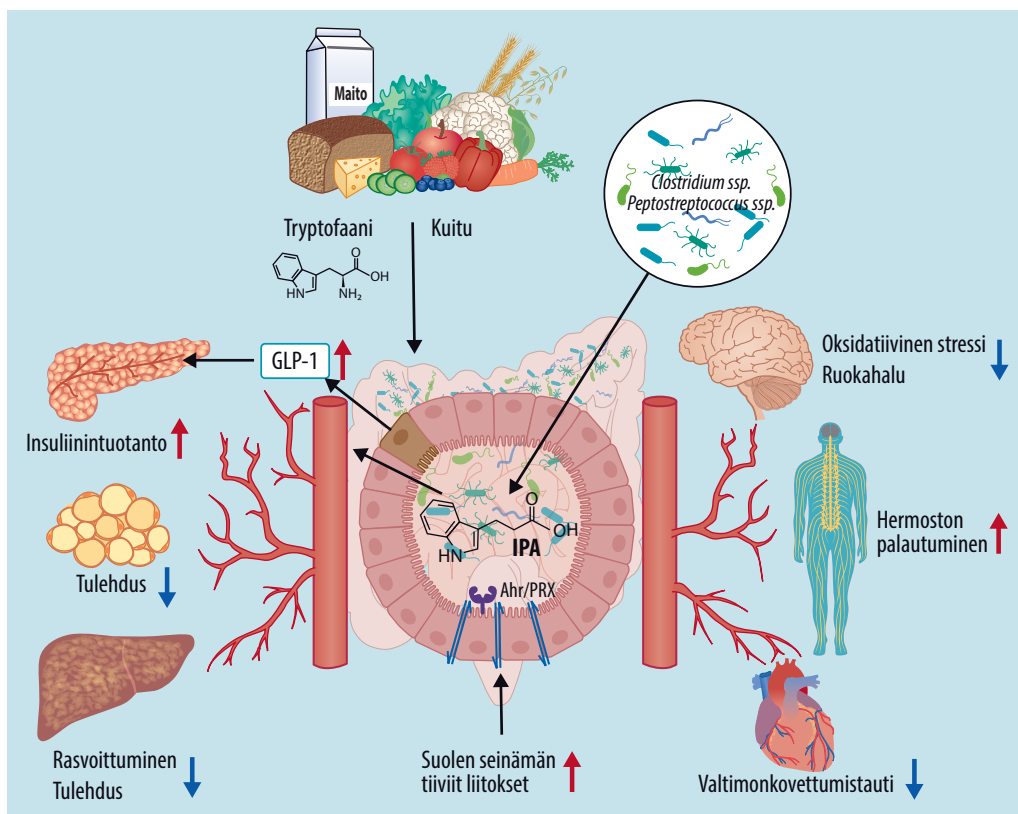
IPA on elimistölle välttämättömän, ravinnosta saatavan aminohapon tryptofaanin metaboliitti, jota tuottavat yksinomaan suolistomikrobit (KUVAT 1 ja 2). IPA löydettiin vuonna 1923, mutta se ei ole juuri kiinnostanut tutkijoita ennen 2000-lukua, jolloin se patentoitiin Alzheimerin taudin hoitoon. Viime vuosina IPA:han liittyvien tutkimusraporttien määrä on lisää-

tynyt merkittävästi. Suurempi veren IPA-pitoisuus on väestöaineistoissa liitetty pienemmän T2D:n riskin ohella muun muassa pienempään lihavuuden, metabolisen oireyhtymän, valtimonkovettumistaudin ja maksasairauksien riskiin (TAULUKKO) (1,3,4).

Eläinmalleissa IPA:han on yhdistetty muun muassa suolen seinämää suojaavia ja ääreishermoston vaurioiden korjaantumista edistäviä ominaisuuksia (1,3,4,8). Lisäksi in vitro- ja eläinkokeet ovat antaneet viitteitä yhdisteen antimikrobisista, antioksidatiivisista ja tulehdusta hillitsevistä ominaisuuksista (1,3,4). Käsittelemme katsauksessamme IPA:n aineenvaihduntaa, yhteyttä ruokavalioon ja suolistomikrobiston koostumukseen sekä metabolisiin sairauksiin.

IPA:n aineenvaihdunta ja yhteys suolistomikrobistoon

Suolistomikrobit paksusuolella valmistavat IPA:ta ravinnon kautta saatavasta tryptofaanista. Suurin osa, yli 95 %, ohutsuolesta imeytyneestä tryptofaanista ohjautuu pääosin mak-



KUVA 1. Indolipropionihapon (IPA) synteesi ravinnon tryptofaanista suolistossa sekä kirjallisuudessa raportoidut aineenvaihdunnalliset ja mekaaniset yhteydet (1,3,4,8). Suolistobakteerit valmistavat IPA:ta ohutsuolesta imeytymättömästä, ravinnosta saatavasta välttämättömästä aminohaposta tryptofaanista (**KUVA 2**). Pelkästään proteiiniin tai tryptofaanin suuren saannin ei ole havaittu suoraan vaikuttavan seerumin IPA-pitoisuuteen. Ruoan tryptofaani voi suurentaa IPA-pitoisuutta, jos kuidun saanti ruokavaliosta on runsasta (12,13). Alkuperäinen kuva luotu BioRender.com, Itä-Suomen yliopiston lisenssi.

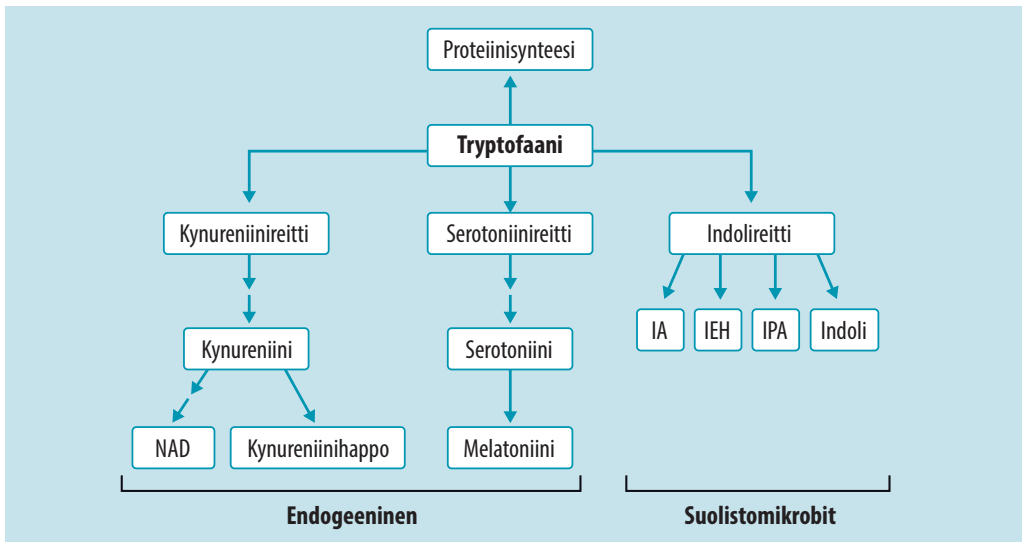
↑ = kiihdyttävä, ↓ = hillitsevä, Ahr = aryylihiilivetyreseptori, GLP-1 = glukagoninkaltainen peptidi 1, PRX = pregnaani x -reseptori

sassa mutta myös suolen soluissa ja aivoissa tapahtuvalle kynureniinin aineenvaihduntareitille, jossa tuotetut bioaktiiviset yhdisteet toimivat muun muassa puolustusvasteen ja suoliston toiminnan säätelyssä, hermovälittäjäaineina ja energia-aineenvaihdunnassa (**KUVA 2**) (9). Epätasapaino reitin säätelyssä on yhdistetty useisiin sairauksiin, muun muassa syöpiin ja neurologisiin häiriöihin (9). Osa imeytyneestä tryptofaanista suuntautuu niin ikään suolen soluissa ja aivoissa toimivalle serotoniinin aineenvaihduntareitille, jossa tuotetaan muun muassa hermovälittäjäaineita, ja osa käytetään proteiinisynteesiin kudoksissa (**KUVA 2**) (9). Suolistomikrobien käytettäväksi jää imeytymätön tryptofaani, josta ne valmistavat IPA:ta ja muita, muun muassa mikrobien väliseen viestintään osallistuvia ja an-

timikrobisia, indoli-johdoksia (**KUVA 2**) (9,10).

Joidenkin firmikuuttien pääjaksoon kuuluvien *Clostridium*- ja *Peptostreptococcus*-sukujen bakteerien on in vitro -kokeissa raportoitu kykenevän IPA:n valmistukseen (**KUVA 1**) (3,4,10,11). Ulostenäytteistä tehtyjen geneettisten tutkimusten pohjalta myös joidenkin muiden bakteerien on osoitettu olevan yhteydessä veren IPA-pitoisuuteen (12–14). IPA imeytyy suolen seinämän läpi ja päättyy verenkiertoon (3,4,10,11). IPA poistuu elimistöstä maksassa ja munuaisissa tapahtuvan vierasainemetabolian seurauksena (3).

IPA:n määrittäminen biologisista näytteistä voidaan tehdä nestekromatografia-massaspektrometrianalyysillä (LC-MS) (**TAULUKKO**). Tulos saadaan menetelmästä riippuen joko tarkkana



KUVA 2. Tryptofaanin pääasialliset aineenvaihduntareitit. Ohutsuoesta imeytynyt ravinnon tryptofaani käytetään elimistössä kynureniiniin (yli 95 %) ja serotoniinin aineenvaihduntareiteillä sekä proteiinisynteesiin (9). Suolistobakteerien käyttöön jää imeytymätön tryptofaani, josta bakteerit valmistavat erilaisia indolijohdoksia (9). Alkuperäinen kuva luotu BioRender.com, Itä-Suomen yliopiston lisenssi.

IA = indolialdehydi, IEH = indolietikkahappo, IPA = indolipropionihappo, NAD = nikotiiniamidiadeniinidinukleotidi

(kvantitatiivinen analytiikka) tai suhteellisenä pitoisuutena (”kohdentamaton” metabolomiikka) (6,7). Juuri metabolomiikkaa käyttämällä IPA:n alkuperä yhdistettiin suolistomikrobeihin, kun vertailtiin toisiinsa steriileissä ja tavanomaisissa olosuhteissa kasvatettujen hiiren plasmanäytteitä (11).

Ruokavalion merkitys

Ravinnolla on yhteys suolistomikrobiston laatuun, määrään ja aktiivisuuteen ja siten myös veren IPA-pitoisuuteen (TAULUKKO) (2). Runsaasti kuitua, kasviksia ja täysjyvävalmisteita sisältävän ruoan on havaittu olevan yhteydessä suurempaan IPA-pitoisuuteen veressä tai ulosteessa (3,4,6,7,12,13). Maitovalmisteiden käytön ja veren IPA-pitoisuuden välillä on havaittu käänteinen yhteys (12). Toisaalta henkilöillä, joiden laktoosin sieto on heikentynyt, runsaamman maidon käytön on havaittu liittyvän suurempaan veren IPA-pitoisuuteen, mikä saattaa johtua laktoosia käyttävistä bifidobakteereista, jotka tuottavat IPA:n synteesireitin välituotetta, indolilaktaattia (4,13).

Pelkästään ruoan proteiinin tai tryptofaanin

määrällä ei ole havaittu suoraa vaikutusta, ja runsas lihan syönti on jopa yhteydessä pienempään veren IPA-pitoisuuteen (12,13). Ruoan tryptofaani voi suurentaa veren IPA-pitoisuutta, jos kuidun saanti ruokavaliosta on runsasta (12,13). Tämä voi johtua joko siitä, että suoliston mikrobiston monimuotoisuus lisääntyy, tai siitä, että kuidun merkitys liittyy sen kykyyn ehkäistä tai hidastaa tryptofaanin imeytymistä ohutsuolessa ja edistää ohjautumista paksusuolella olevien bakteerien käyttöön (KUVA 2) (12,14). Kuitu ja suolistomikrobien siitä muodostama butyraatti voivat myös vaimentaa suolella tapahtuvan kynureniinin aineenvaihduntareitin toimintaa (12). On myös mahdollista, että haihtuvat rasvahapot muokkaavat suolistomikrobiston koostumusta ja edesauttavat IPA:n synteesiin osallistuvien bakteerien kasvua ja siten vahvistavat IPA:n tuotantoa (12).

IPA, metabolinen oireyhtymä ja T2D

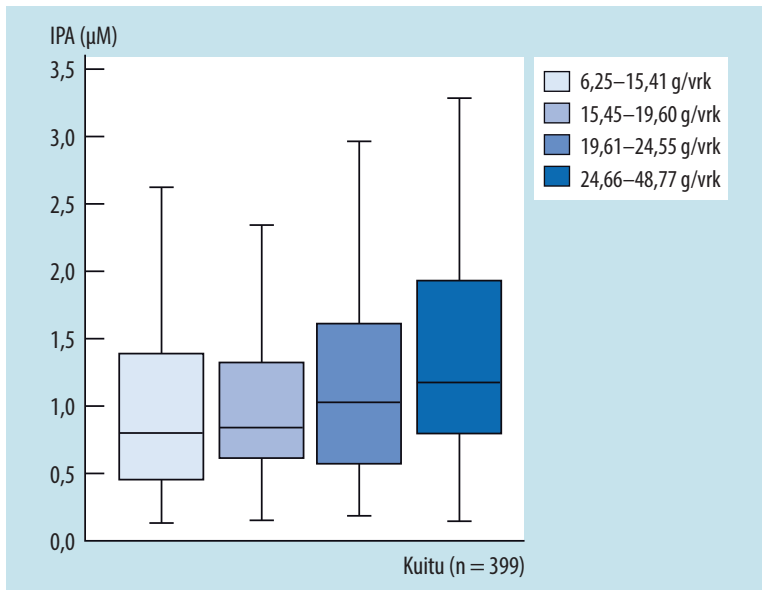
Analysoimme suomalaisessa DPS-tutkimuksessa seerumin metabolomiikkaa käyttäen metaboliittien yhteyksiä sekä diabeteksen ilmaantumukseen että insuliinieritykseen ja

TAULUKKO. Indolipropionihapon (IPA) yhteydet aineenvaihdunnallisiin häiriöihin tai kroonisiin sairauksiin, niihin liittyviin tutkimuslöydöksiin ja ravitsemukseen.

Tutkimuskohde (sairaus tai oire) (viite)	Aineisto (n)	Näyttemateriaali/ mittausmenetelmä	Havainnot ¹
T2D, heikentynyt glukoosinsieto (6,7)	n = 200 (6) n = 415 (7)	Seerumi / kohdentamaton LC-MS (6) Kohdennettu LC-MS (7)	+ Kuitu ↑ Insuliinineritys ↓ T2D-riski ↓ Lievä tulehdus (CRP)
T2D (13)	n = 9 180 (viisi eri kohorttitutkimusta)	Seerumi / kohdentamaton LC-MS	+ Kuitu tai sitä sisältävät ruoka-aineet (vihannekset, hedelmät, täysjyväviljavalmisteet) + Maito heikosti laktoosia sietävillä henkilöillä – Punainen liha, valkoinen vilja ↓ T2D-riski ↓ Painoindeksi ↓ Jotkin sydänsairauksien riskitekijät 2 821 henkilöllä, joilla ei T2D:tä
T2D (12)	Kaksi eri tutkimusta: a) n = 287 miestä b) n = 13 032	Plasma / kohdentamaton LC-MS	+ Ruoan laatu (kuitu, kasvikset, täysjyvä) (a) + Fyysinen aktiivisuus (a) + Ravinnon tryptofaani yhdessä kuidun lähteiden kanssa (a) – Ravinnon tryptofaani yhdessä eläinproteiinin kanssa (a) ↓ Ylipaino (a) ↓ T2D-riski (b)
Metabolinen oireyhtymä (21)	n = 5 181 perustasolla, 7,4 vuoden seurannan jälkeen n = 4 851	Plasma / kohdentamaton LC-MS	↑ Insuliinieritys, insuliinineritys ↓ T2D-riski ↓ Verenglukoosin paastoarvo ja kahden tunnin arvo glukoosirasituskokeessa
Metabolinen oireyhtymä (39)	n = 676	Plasma / kohdennettu LC-MS	+ Kasvispainotteinen ruoka ↓ Metabolinen oireyhtymä ↓ Sydänsairauksien riskitekijät
Kaksostutkimus (ei keskittymistä tiettyyn sairauteen) (14)	n = 1 018 naista	Seerumi / kohdentamaton LC-MS	+ Kuidun saanti ↑ Suolistomikrobiston monimuotoisuus ↓ Sisäelínrasva ↓ Insuliiniresistenssi ↓ Verenglukoosin paastoarvo ↓ Valtimojäykkyys
Lihavuus tai ylipaino T2D (23)	n = 18 (9 ylipainoista lihavuusleikkaukseen osallistuvaa, joilla T2D; 9 laihaa)	Plasma / kohdentamaton LC-MS	↓ Ylipaino henkilöillä, joilla T2D
Maksan rasvoittuminen, lihavuus tai ylipaino (22)	n = 233 ylipainoista lihavuusleikkaukseen osallistuvaa	Seerumi / kohdentamaton LC-MS	↓ Maksatulehdus ja fibroosi, erityisesti, jos ei T2D:tä
Valtimonkovettumistauti (40)	n = 122 (22 verrokia, 100 operoitua valtimonkovettumistautia sairastavaa)	Plasma / kohdennettu LC-MS	↓ Valtimonkovettumistauti ↓ CRP

¹Ravitsemuksellinen yhteys IPA-pitoisuuteen: +/-, suora/käänteinen, IPA-pitoisuuden metabolinen yhteys ↑/↓; suora/käänteinen

LC-MS = nestekromatografia-massaspektrometrianalyysi; T2D = tyypin 2 diabetes



KUVA 3. Suomalaisessa tyypin 2 diabeteksen ehkäisy tutkimuksessa (DPS) ensimmäisen seurantavuoden kohdalla mitatut seerumin IPA-pitoisuudet (μM) kuidun saannin (g/vrk) mukaan ryhmiteltynä (6,7). Vertailuksi suomalaisten kuidun saanti on keskimäärin 20 g/vrk, kun kuidun saannin väestösuositus naisille on vähintään 25 g/vrk ja miehille vähintään 35 g/vrk (16,17).

insuliiniherkkyyteen (6,15). Tutkittavilla oli ylipainon ohella heikentynyt glukosinsieto ja suurimmalla osalla (63 %) myös metabolinen oireyhtymä. Seerumin suurempi IPA-pitoisuus oli yhteydessä pienempään riskiin sairastua T2D:hen. IPA liittyi myös parempaan insuliinineritykseen. Primaarihavaintomme varmistettiin kahdessa riippumattomassa tutkimusaineistossa (6).

Mittasimme seuraavaksi IPA-pitoisuuden ja analysoimme sen yhteyttä diabetesriskiin kaikkien DPS-tutkimukseen osallistuneiden osalta, joiden seurantanäytteet olivat saatavissa (n = 415, joista 209 kuului tehostettua elintapaohjausta saaneiden ryhmään ja 206 vertailuryhmään) (7). Tutkimushenkilöiden seerumista mitattu pitoisuus oli keskimäärin 1,1 μM , ja se vaihteli paljon (7). Myös tässä tutkimuksessa suurempi IPA-pitoisuus liittyi pienempään T2D-riskiin ja lähes merkitsevästi myös parempaan insuliinineritykseen. Lisäksi IPA:lla oli käänteinen yhteys herkän CRP:n pitoisuuteen. IPA-pitoisuus oli myös suurempi, kun kuidun saanti oli vähintään 20 g/vrk (KUVA 3) (vertailuksi suomalaisten keskimääräinen kuidun saanti on 20 g/vrk sekä kuidun saannin väestö-

suositus naisille vähintään 25 g/vrk ja miehille vähintään 35 g/vrk (16,17)).

IPA:n yhteys parempaan insuliinineritykseen saattaa selittyä sen kykyyn lisätä in vitro -kokeissa osoitetun indolin tavoin suoliston L-solujen inkretiinin eli glukagoninkaltaisen peptidin 1 (GLP-1) eritystä (7,18). GLP-1 tehostaa haiman beetasolujen insuliinineritystä ja saattaa suojata niitä vaurioitumiselta. IPA:n mahdolliset tulehdusta ja oksidatiivisia vaurioita ehkäisevät ominaisuudet voivat myös suojata beetasoluja (1,7). IPA:n suoria vaikutuksia glukosiaineenvaihduntaan on tutkittu rotilla, joilla IPA-päiväannos 27 mg/kg liittyi pienempään verenglukoosin paastoarvoon (keskimäärin 0,42 mmol/l) ja parempaan insuliiniherkkyyteen mutta ei kuitenkaan insuliinineritykseen (19).

Sittemmin IPA:n yhteys T2D:hen on vahvistettu useissa väestötutkimuksissa. Suurimmassa meta-analyysissä oli yli 70 000 tutkittavaa, joista 16 %:lla oli diabetes. Yhden standardipoikkeaman lisäys veren IPA-pitoisuudessa pienensi diabetesriskiä noin 18 % (20). Yli 5 000 miestä käsittäneessä METSIM-tutkimuksen osa-aineistossa suurempi plasman IPA-pitoisuus oli

yhteydessä pienempään diabetesriskiin ja pienempiin glukoosipitoisuuden paasto- ja kahden tunnin arvoihin glukoosirasituskokeessa 7,4 vuoden seurannassa. IPA ennusti myös parempaa insuliinineritystä (21).

Suuressa yhdysvaltalaisessa seurantatutkimuksessa seerumin IPA-pitoisuus oli käänteisesti yhteydessä diabetesriskiin siten, että riski oli pienentynyt noin 30 % henkilöillä, joiden pitoisuus oli suurin verrattuna pienemmän pitoisuuden viidennekseen (12). Tryptofaaniin saanti ruoasta ja sen suuri pitoisuus seerumissa liittyivät suurempaan riskiin sairastua diabetekseen, kun taas runsas kuidun saanti oli keskeinen IPA-pitoisuutta suurentava tekijä (12).

Pienempi seerumin IPA-pitoisuus on raportoitu metabolisen oireyhtymän yhteydessä ja ylipäänsä lihavilla, ja se liittyy erityisesti vatsaontelon sisälle kertyvään rasvaan (**TAULUKKO**) (14). Kuopiolaisessa K OBS-tutkimuksen lihavuusleikkauspotilasaineistossa (n = 233) seerumin IPA-pitoisuuden ja paastoglukoosin välillä havaittiin käänteinen yhteys (**TAULUKKO**) (22). Laihdutus ja mahalaukun ohitusleikkaus Roux-en-Y-tekniikalla suurensivat seerumin IPA-pitoisuutta (**TAULUKKO**) (23).

IPA ja valtimonkovettumistauti

Runsas kuidun saanti ja täysjyväviljavalmisteiden käyttö vähentävät sekä T2D:n että sepelvaltimotaudin riskiä (24). Runsaaseen kuidun saantiin liittyvillä suolistoperäisillä metaboliiteilla on ajateltu olevan merkitystä myös valtimonkovettumistaudin synnyssä.

Tuoreessa julkaisussa on kuvattu mekanismeja, joiden kautta IPA voisi liittyä valtimonkovettumistaudin perusmekanismeihin (25). Tutkimuksessa seerumin pieni IPA-pitoisuus liittyi vahvasti sepelvaltimotautiin. Tutkijat osoittivat IPA:n syöttämisen apolipoproteiini E-puutoshiirille (ApoE^{-/-}) suojaavan niitä valtimoiden kovettumiselta. Mekanismit ehdoitettiin, että IPA lisää makrofagien kolesterolin takaisinkuljetusta valtimoseinämän kolesterolikertymästä kiihdyttämällä kuljetukseen osallistuvan proteiinin signaaliereittä. Näin valtimonkovettumistautia voitaisiin estää nauttimalla suun kautta IPA:ta tai lisäämällä IPA:n tuottoa

muuntamalla suoliston mikrobistoa (25). Toisaalta yhdysvaltalaisessa seurantatutkimuksessa plasman IPA-pitoisuuden ei havaittu liittyvän sepelvaltimotautiin, joten lisätutkimuksia tarvitaan (12).

IPA maksan rasvoittumisessa ja fibroosissa

Suoliston mikrobiston epätasapainoon liittyy muutos sen tuottamissa metaboliiteissa, jotka päätyvät vaurioituneen suolen seinämän kautta porttilaskimoon ja edelleen maksaan, ja nämä tapahtumat on liitetty maksasairauksien kehittymiseen (3). Suoli-maksa-akselin muuttunut toiminta on liitetty myös metaboliisiin häiriöihin liittyvään rasvamaksatautiin (MASLD, aiemmin NAFLD), steatohepatiittiin eli rasvamaksatulehdukseen (MASH, aiemmin NASH) ja maksasolusyöpään (26). Tiedetään, että suolistomikrobiston koostumus on muuttunut henkilöillä, joilla on rasvamaksa tai maksasolusyöpä (26–28). Suolistobakteerien tuottamat metaboliitit, niiden vaikutukset elimistössä ja yhteydet maksasairauksiin ovat uusi mielenkiintoinen tutkimuslinja (29).

Osoitimme K OBS-tutkimuksessa, että seerumin pieni IPA-pitoisuus liittyi maksan tulehdukseen ja fibroosiin. Yhteys oli jopa vahvempi henkilöillä, joilla oli T2D (**TAULUKKO**) (22). Erityisen mielenkiintoista oli IPA:n yhteys maksan tähtisolujen aktivaatioon liittyvien geenien ilmentymiseen. IPA:n vaikutusta tutkittiin myös LX-2-tähtisolumallissa, jossa IPA vähensi solujen adheesiota ja migraatiota. Tähtisolujen aktivaatio on olennainen vaihe maksan fibroosin kehittämisessä. Siten IPA näyttäisi suojelevan maksakudosta (22). Havaintoa tukee myös rotilla tehty tutkimus, jossa suun kautta annettu kahdeksan viikon IPA-hoito vaikutti suoliston bakteerikoostumukseen ja korjasi runsasrasvaisen ruokavalion aiheuttaman lisääntyneen *Firmicutes-Bacteroidetes*-suhteen (30). Hoito vähensi myös suolistoperäistä endotoksemiaa sekä maksan rasvoittumista, tulehdusta ja fibroosia (30).

IPA:n yhteys maksan terveyteen voi välittyä myös kolesteroliaineenvaihdunnan kautta. Tutkimme asiaa pienessä osa-aineistossa, jos-

Ydinasiat

- ▶ Indolipropionihappo (IPA) on suolistomikrobien tuottama, ravinnosta saatavan tryptofaaniaminohapon aineenvaihduntatuote.
- ▶ Pääasiassa väestöpohjaisten seurantatutkimusten perusteella IPA on yhteydessä pienempään tyyppiin 2 diabeteksen riskiin.
- ▶ Väestöaineistoissa IPA on liitetty myös pienempään ylipainon, lievän tulehduksen ja valtimonkovettumistaudin riskiin sekä parempaan maksan terveyteen.
- ▶ Runsaskuituinen, kasviksia ja täysjyväviljaa sisältävä ruokavalio liittyy veren suuren IPA-pitoisuuteen, mikä edelleen puoltaa kasvikkunnan tuotteiden lisääntymää käyttöä ravinnon lähteenä.

sa IPA:lla oli merkitsevä yhteys sitosterolin ja kampesterolin pitoisuuksiin seerumissa. Vaikka DPS-aineistossa IPA:lla ei ollut yhteyttä seerumin kokonaiskolesteroli- tai kasvisterolipitoisuuksiin, yhteyden löytyminen painavampien ja todennäköisesti maksansa osalta merkittävästi sairaampien potilaiden joukossa herättää ajatuksen IPA:n roolista kolesteroliaineenvaihdunnan säätelyssä (3). Kolesterolin ja lipidien kertyminen maksaan aiheuttaa oksidatiivista vauriota ja maksan tähtisolujen aktivoitumista (31). In vitro -tutkimuksessa on osoitettu, että IPA estää kolesterolin aiheuttamaa lipidien kertymistä ja solujakautumista (32).

IPA:n merkitys suolistosairauksissa

Tulehdukselliset suolistosairaudet ovat yleistyneet huomattavasti viime vuosikymmeninä. Ne liittyvät länsimaiseen elintapaan ja ruokavalioon (33). Koska IPA on suolistobakteerien tuottama metaboliitti, on mielenkiintoista selvittää sen yhteyttä myös suolistosairauksiin. Suolistosta lähtöisin oleva, endotoksemian aiheuttama lievä tulehdus on liitetty T2D:hen, MASLD:hen sekä sydän- ja verisuonitauteihin (34). Tämä voisi viitata IPA:n myönteiseen

rooliin edellä mainittujen sairauksien ehkäisyssä nimenomaan suoliston terveyden kautta.

Aktiivista tulehduksellista suolistosairautta sairastavilta potilailta ja hiiriltä on mitattu pienempiä seerumin IPA-pitoisuuksia kuin verrokeilta (35). Hiirten pienempiä IPA-pitoisuuksia ei selittänyt pienentynyt paksusuolen tryptofaanipitoisuus, sillä se oli itse asiassa suurempi niillä hiirillä, joilla oli paksusuolitulehdus (35). Kyseisessä tutkimuksessa osoitettiin myös, että hiirille suun kautta annettu IPA vähensi tulehdusta kemiallisesti aikaansaadussa suolitulehdusmallissa.

IPA:n tehoa suolitulehdukseen on tutkittu myös rotilla. Kun IPA-molekyylin lisättiin GPR109-agonisti, 5-aminonikotiinihappo, se tehoi tulehdukseen paremmin kuin sulfasalasiini (36). IPA toimii aryylihiilivetyreseptorin (AhR) ja pregnaani X -reseptorin (PXR), ligandina, mitä kautta se voi säädellä suoliston tulehdusta ja läpäisevyyttä (**KUVA 1**) (1). Hiirimallissa osoitettiin, että indometasiinilla aikaansaadun suolitulehduksen yhteydessä IPA vähentää enterosyyteissä TNF-alfa-tulehdussytokiinin ilmentymistä ja lisää suolen limakalvon liitosproteiinien tuotannosta vastaavien geenien ilmentymistä (37). Tollin kaltaisen reseptorin 4 (TLR4) rooli paksusuolitulehduksessa on merkittävä, sillä se säätelee tulehdussytokiinin vapautumista. Koska PXR säätelee TLR4-reittiä, on ehdotettu, että IPA:n vaikutuskohteena oleva PXR voisi olla uusi tulehduksellisten suolistosairauksien hoitokohde (38).

Lopuksi

Suolistomikrobiston tuottamilla metaboliiteilla on merkittäviä terveysvaikutuksia. Kasvispainotteinen ruokavalion koostumus monipuolistaa suoliston mikrobistoa tuottamaan terveyttä edistäviä yhdisteitä. Tryptofaanin suolistoperäisestä metaboliitista, IPA:sta, on viime vuosina tullut yksi mielenkiintoisimmista bakteerien tuottamista yhdisteistä, jonka on useissa väestöpohjaisissa seurantatutkimuksissa havaittu liittyvän pienempään riskiin sairastua T2D:hen ja muihinkin kroonisiin tauteihin. IPA:lla on käänteinen yhteys maksasairauksiin, jotka kulkevat käsi kädessä metabolisen oireyhtymän

ja T2D:n kanssa. IPA on yhdistetty myös pientyneeseen valtimonkovettumistautiriskiin. IPA:n yhteyttä tulehduksellisiin suolistosairauksiin tutkitaan edelleen, ja sen käyttöä yhtenä hoitomuotona selvitetään.

Tulevaisuudessa tarvitaan lisää perustutkimusta IPA:n syysuhteen ja biologisten toimintamekanismien selvittämiseksi sekä hyvin kontrolloituja ravitsemusinterventioita, jotka liittyvät muun muassa IPA:n ja glukoosiaineenvaihdunnan yhteyksiin. Saatua tietoa tukisi paitsi elintapainterventioiden kohdentamista myös mahdollista lääkekehitystyötä ja yhdisteen

käyttöä bioindikaattorina useiden kroonisten sairauksien ehkäisyssä.

Nykyisen tutkimusnäytön perusteella ruokavaliokokonaisuus, joka sisältää runsaasti ravintokuitua täysjyväviljan ja kasvien muodossa, suurentaa veren IPA-pitoisuuksia, monipuolistaa suoliston mikrobistoa ja on yhteydessä pienempään riskiin sairastua useisiin kroonisiin sairauksiin. Siten kestävä kehityksen periaatteen mukainen lisääntyvä kasvikkunnan tuotteiden käyttö ravinnon, myös proteiinien ja tryptofaanin, lähteenä on perusteltua tästäkin näkökulmasta. ■

MARJO TUOMAINEN, FT, projektitutkija

Itä-Suomen yliopisto, lääketieteen laitos, kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

MATTI UUSITUPA, LKT, emeritusprofessori, sisätautien erikoislääkäri

Itä-Suomen yliopisto, lääketieteen laitos, kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

VILLE MÄNNISTÖ, LT, dosentti, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri

Itä-Suomen yliopisto, lääketieteen laitos, kliinisen lääketieteen yksikkö
Medisiininen keskus, Kuopion yliopistollinen sairaala

JAANA LINDSTRÖM, FT, professori

Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, väestöterveysyksikkö
Itä-Suomen yliopisto, lääketieteen laitos, kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

JAAKKO TUOMILEHTO, LKT, VTK, emeritusprofessori

Kansanterveystieteen osasto, Helsingin yliopisto
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, väestöterveysyksikkö

KATI HANHINEVA, FT, professori

Turun yliopisto, bioteknologian laitos, elintarviketieteiden yksikkö
Itä-Suomen yliopisto, lääketieteen laitos, kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen yksikkö

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET

Marjo Tuomainen: Ei sidonnaisuuksia

Matti Uusitupa: Muut sidonnaisuudet (Orion, osakeomistus)

Ville Männistö: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Advisory board Ipsen), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (UEGW-kongressi 2023, AbbVie), luottamustoimet (Gastroenterologiyhdistyksen hepatologia-alajaoksen jäsen, European Board of Gastroenterology and Hepatology, Suomen jäsen), hankkeet (Maksakirroosin Käypä Hoito -suositus, työryhmän jäsen)

Jaana Lindström: Apuraha (Suomen Akatemia, Euroopan komissio), hankkeet (HUS:n Hyvä kierre -hanke; HYTE-toimintamallien arvioinnin ohjausryhmä, THL; Tyypitkaksi-hanke, Munuais- ja maksaliitto)

Jaakko Tuomilehto: Luottamustoimet (World Community for Prevention of Diabetes, President), muut sidonnaisuudet (osakeomistus: Orion Oyj, Oriola Oyj, Aktivolabs LTD, Digostics LTD)

Kati Hanhineva: Luottamustoimet (Afecta Technologies, hallituksen puheenjohtaja; Metabolomics Society, hallituksen jäsen)

KIRJALLISUUTTA

1. Konopelski P, Mogilnicka I. Biological effects of indole-3-propionic acid, a gut microbiota-derived metabolite, and its precursor tryptophan in mammals' health and disease. *Int J Mol Sci* 2022;23:1222.
2. Pajari A-M, Kolehmainen M, Laatikainen R, ym. Ravitus ja suolistomikrobit ruoansulatuskanavan ja metabolisen terveyden ylläpitäjänä. *Duodecim* 2023;139:1465–71.
3. Sehgal R, de Mello VD, Männistö V, ym. Indolepropionic acid, a gut bacteria-produced tryptophan metabolite and the risk of type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2022;14:4695.
4. Zhang B, Jiang M, Zhao J, ym. The mechanism underlying the influence of indole-3-propionic acid: a relevance to metabolic disorders. *Front Endocrinol* 2022;13:841703.
5. Zhu T, Goodarzi MO. Metabolites linking the gut microbiome with risk for type 2 diabetes. *Curr Nutr Rep* 2020;9:83–93.
6. de Mello VD, Paananen J, Lindstrom J, ym. Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Sci Rep* 2017;7:46337.
7. Tuomainen M, Lindström J, Lehtonen M, ym. Associations of serum indolepropionic acid, a gut microbiota metabolite, with type 2 diabetes and low-grade inflammation in high-risk individuals. *Nutr Diabetes* 2018;8:35.
8. Serger E, Luengo-Gutierrez L, Chadwick JS, ym. The gut metabolite indole-3 propionate promotes nerve regeneration and repair. *Nature* 2022;607:585–92.
9. Xue C, Li G, Zheng Q, ym. Tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Metab* 2023;35:1304–26.
10. Roager HM, Licht TR. Microbial tryptophan catabolites in health and disease. *Nat Commun* 2018;9:3294.
11. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, ym. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *PNAS* 2009;106:3698–703.
12. Hu Y, Li J, Wang B, ym. Interplay between diet, circulating indolepropionate concentrations and cardiometabolic health in US populations. *Gut* 2023;72:2260–71.
13. Qi Q, Li J, Yu B, ym. Host and gut microbial tryptophan metabolism and type 2 diabetes: an integrative analysis of host genetics, diet, gut microbiome and circulating metabolites in cohort studies. *Gut* 2022;71:1095.
14. Menni C, Hernandez MM, Vital M, ym. Circulating levels of the anti-oxidant indolepropionic acid are associated with higher gut microbiome diversity. *Gut Microbes* 2019;10:688–95.
15. Lindström J, Uusitupa M, Eriksson J, ym. Mitä suomalaisen tyypin 2 diabeteksen ehkäisy tutkimus DPS on opettanut? *Duodecim* 2021;137:2399–406.
16. Schwab U. Kuidun saannin lisääminen ravintoon. Käypä hoito. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2020. www.kaypahoito.fi/nix02535.
17. Blomhoff R, Andersen R, Arnesen EK, ym. Nordic nutrition recommendations 2023. Integrating environmental aspects. Kööpenhamina: Nordic Council of Ministers 2023.
18. Chimere C, Emery E, Summers DK, ym. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells. *Cell Rep* 2014;9:1202–8.
19. Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, ym. The microbial metabolite indole-3-propionic acid improves glucose metabolism in rats, but does not affect behaviour. *Arch Physiol Biochem* 2018;124:306–12.
20. Morze J, Wittenbecher C, Schwingshackl L, ym. Metabolomics and type 2 diabetes risk: an updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care* 2022;45:1013–24.
21. Vangipurapu J, Fernandes Silva L, Kuulasmaa T, ym. Microbiota-related metabolites and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:1319–25.
22. Sehgal R, Ilha M, Vaitinen M, ym. Indole-3-propionic acid, a gut-derived tryptophan metabolite, associates with hepatic fibrosis. *Nutrients* 2021;13:3509.
23. Jennis M, Cavanaugh CR, Leo GC, ym. Microbiota-derived tryptophan indoles increase after gastric bypass surgery and reduce intestinal permeability in vitro and in vivo. *Neurogastroenterol Motil* 2018;30. DOI: 10.1111/nmo.13178.
24. Veronese N, Solmi M, Caruso MG, ym. Dietary fiber and health outcomes: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Am J Clin Nutr* 2018;107:436–44.
25. Xue H, Chen X, Yu C, ym. Gut microbially produced indole-3-propionic acid inhibits atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport and its deficiency is causally related to atherosclerotic cardiovascular disease. *Circ Res* 2022;131:404–20.
26. Pan X, Wen SW, Kaminga AC, ym. Gut metabolites and inflammation factors in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10:8848.
27. Ruuskanen MO, Åberg F, Männistö V, ym. Links between gut microbiome composition and fatty liver disease in a large population sample. *Gut Microbes* 2021;13:1–22.
28. Kang Y, Cai Y, Yang Y. The gut microbiome and hepatocellular carcinoma: implications for early diagnostic biomarkers and novel therapies. *Liver Cancer* 2022;11:113–25.
29. Anand S, Mande SS. Host-microbiome interactions: gut-liver axis and its connection with other organs. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2022;8:89.
30. Zhao ZH, Xin FZ, Xue Y, ym. Indole-3-propionic acid inhibits gut dysbiosis and endotoxin leakage to attenuate steatohepatitis in rats. *Exp Mol Med* 2019;51:1–14.
31. Chen Z, Tian R, She Z, ym. Role of oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Free Radic Biol Med* 2020;152:116–41.
32. Zhang X, Coker OO, Chu ES, ym. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites. *Gut* 2021;70:761–74.
33. Kaplan GG, Windsor JW. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:56–66.
34. Mohammad S, Thiemeermann C. Role of metabolic endotoxemia in systemic inflammation and potential interventions. *Front Immunol* 2020;11:594150.
35. Alexeev EE, Lanis JM, Kao DJ, ym. Microbiota-derived indole metabolites promote human and murine intestinal homeostasis through regulation of interleukin-10 receptor. *Am J Pathol* 2018;188:1183–94.
36. Lee H, Park S, Ju S, ym. Preparation and evaluation of colon-targeted prodrugs of the microbial metabolite 3-indolepropionic acid as an anticolic agent. *Mol Pharm* 2021;18:1730–41.
37. Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, ym. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity* 2014;41:296–310.
38. Cheng J, Shah YM, Gonzalez FJ. Pregnane X receptor as a target for treatment of inflammatory bowel disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2012;33:323–30.
39. Lanuza F, Merono T, Zamora-Ros R, ym. Plasma metabolomic profiles of plant-based dietary indices reveal potential pathways for metabolic syndrome associations. *Atherosclerosis* 2023;382:117285.
40. Cason CA, Dolan KT, Sharma G, ym. Plasma microbiome-modulated indole- and phenyl-derived metabolites associate with advanced atherosclerosis and post-operative outcomes. *J Vasc Surg* 2018;68:1552–62.