

Vuoden 2025 Matti Äyräpään palkinnon saaja Hannele Yki-Järvinen:

Metabolinen rasvamaksa – kuinka yhden potilaan myötä paljastui monimuotoinen kansantauti

LL-tutkinnon loppumetreillä olin amanuenssinä professori Esko Nikkilän johtamassa III sisätautien klinikassa. Tuolloin klinikassa ei eritelty lääkäreitä ja tutkijoita, vaan jokseenkin kaikilla oli potilastyön lisäksi jokin tutkimusprojekti. Ei pakosta vaan innostuksesta asiaan. Sairaala ja yliopisto toimivat saumattomasti yhdessä. Liityin tuohon huikeaan joukkoon, ja projektikseni tuli insuliinin vaikutusten tutkiminen (1). Osoitin, että maksa on paljon herkempi insuliinille kuin luurankolihas ja että veren suurentunut glukoosipitoisuus kiihdyttää sokerin käyttöä kaikilla insuliinitasoilla. Siksi sokerin kulutus on paaston jälkeen tyypin 2 diabeteksessä lisääntynyt ja aterian jälkeen normaali, huolimatta lihaksen insuliiniresistenssistä. Insuliinihoidon aikana glukoosin paastoarvo pienenee, koska maksan sokerintuotto vähenee enemmän kuin periferian sokerinkulutus.

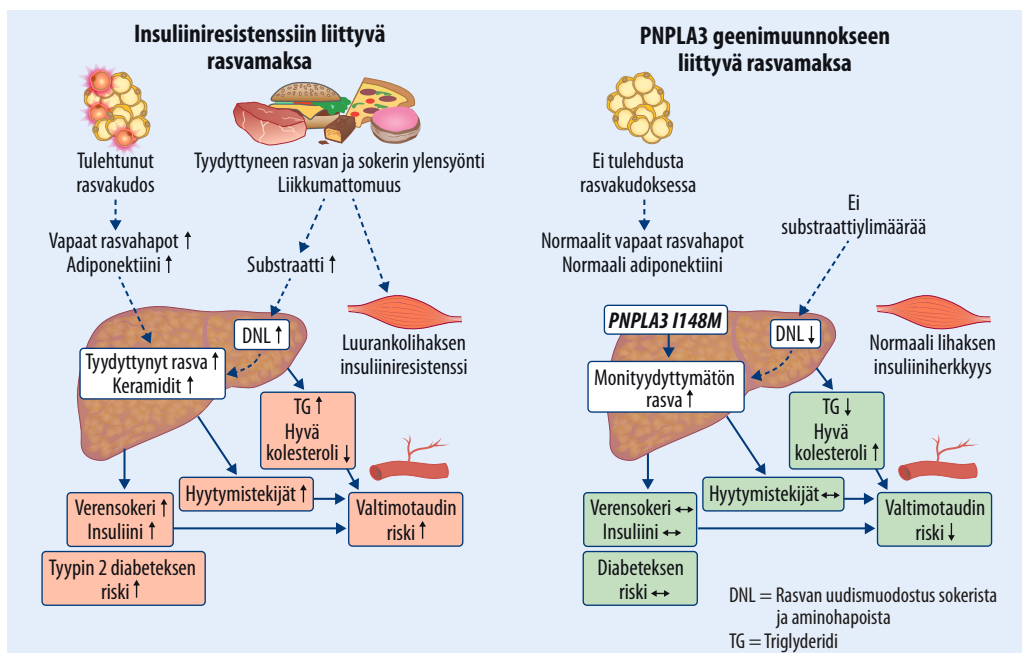
Käytännön sovelluksena vertasimme eri insuliinihoitomuotoja suomalaisin puulaakivoimin tehdyssä tutkimuksessa. Totesimme, että maksan sokerintuoton esto yksinkertaisella perusinsuliinin lisäyksellä suun kautta otettaviin lääkkeisiin oli glukoosipitoisuutta pienentävältä teholtaan yhtä hyvä kuin monimutkaisemat pistoshoidot. Hypoglykemioita ja painon lisääntymistä esiintyi vähiten perusinsuliiniyhdistelmähoidossa (2), ja hoito voitiin aloittaa terveyskeskuksessa. Onnistuneen perusinsuliinihoidon kulmakiviä olivat potilaan glukoosin paastoarvon omaseuranta ja insuliiniannoksen omasäätö. Insuliinitarve vaihteli painoonkin suhteutettuna kymmenkertaisesti, mutta tuoloin oli epäselvää, miksi.

Elettiin vuotta 1993. Kiersin apulaislääkärinä osastolla ja tapasin potilaan, joka muut-

ti tutkimuksemme suunnan. Hän oli lievästi ylipainoinen 78-vuotias nainen, jonka veren glukoosipitoisuutta en saanut millään pienemmään. Annoin 200 yksikköä insuliinia suoneen, mutta mitään ei tapahtunut. Lopulta potilas kotiutettiin yhtä huonossa tasapainossa kuin hän oli sairaalaan tullessaan. Statuksessa huomio kiinnittyi koko vatsaontelon täyttävään maksaan. Maksasta oli otettu useita kudoksenäytteitä, joista kaikista saatiin sama vastaus: rasvamaksa. Alkoholia potilas ei ollut käyttänyt koskaan. Siinä kohtaa syttyi lamppu. Ehkä insuliini ei pysty vaikuttamaan tuon rasvan keskellä? Mitä, jos voisimme mitata maksan rasvapitoisuutta tarkasti? Voisiko sillä perusteella tietää, kuinka herkkä maksa on insuliinille ja paljonko insuliinia tarvitaan? Ehkä rasvamaksa selittäisi sydäntautiriskinkin? Maksahan tunnetusti tuottaa verenkiertoon lipoproteiinit ja hyytymistekijät. Ja ehkä koko metabolinen oireyhtymäkin oli vain rasvamaksan helposti mitattava ilmentymä?

Kaikki hypoteesit osoittautuivat oikeiksi (3). Rasvamaksa oli insuliinille resistentti, mikä johti sokerin, triglyseridirasvojen ja hyytymistekijöiden ylituottoon. Siihen osoitettiin monissa pitkittäistutkimuksissa liittyvän, lihavuudesta riippumatta, lisääntynyt riski sairastua tyypin 2 diabetekseen sekä sydän- ja verisuonitauteihin. Mitä rasvaisempi maksa, sitä enemmän potilailla on metabolisen oireyhtymän osatekijöitä. Rasvamaksa, jota esiintyy 25 %:lla suomalaisista, ennustaa myös maksan sairastumista, joskin vakavan maksasairauden kuten maksakirroosin riski on vähäinen verrattuna sydän- ja verisuonitautien riskiin.

Lihavuus selittää rasvamaksasta kuitenkin vain noin neljäsosan. Edennyt rasvamaksatauti



KUVA. Insuliiniresistenssiin ja *PNPLA3*-geenimuunnokseen liittyvien rasvamaksatautiin erot.

esiintyy perheittäin. Peräti kolmasosa niin rasvamaksan kuin maksakirroosinkin riskistä aiheutuu muutamasta yleisestä geenivariantista, joista tärkein on maksan rasvapisaroiden pinnalla sijaitsevassa *PNPLA3*-proteiinissa. Toisin kuin metabolinen oireyhtymä, *PNPLA3*-geenin *I148M*-riskivariantti ei lisää diabeteksen tai sydän- ja verisuonitautien riskiä, vaikka maksan rasvapitoisuus voi moninkertaistua (**KUVA**).

Tarkemmin tutkittuna nämä kaksi rasvamaksan aiheuttajaa poikkeavat huomattavasti toisistaan patogeenien ja kliinisen merkityksen suhteen. Metabolisessa rasvamaksassa rasvakudos on tulehtunut ja maksan rasva tyydyttynyttä (voin kaltaista) seurauksena tyydyttyneen rasvan syönnistä ja sokerin uudismuodostuksesta (DNL). Maksa on lisäksi insuliiniresistentti, mikä johtaa sokerin, hyyytymistekijöiden ja triglyseridien ylituottoon sekä plasman HDL-kolesterolipitoisuuden pienenemiseen.

PNPLA3:n *I148M*-variantti estää maksan rasvan pilkkoutumista ja muokkaa maksan rasvasta monityydyttymätöntä. Maksa ei ole insuliiniresistentti eikä sydän- ja verisuonitautien riski ole lisääntynyt (4). Metabolinen rasvamaksa on siis osoittautunut monimuotoisemmaksi kuin apulaislääkäri koskaan olisi voinut kuvitella. ■

HANNELE YKI-JÄRVINEN

Sisätautiopin professori emer., sisätautiin ja endokrinologian erikoislääkäri, ylilääkäri
Helsingin yliopisto, HUS Sisätaudit

KIRJALLISUUTTA

1. Yki-Järvinen H, Koivisto VA. Natural course of insulin resistance in type I diabetes. *N Engl J Med* 1986;315:224–30.
2. Yki-Järvinen H, Kauppi M, Kujansuu E, ym. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992;327:1426–33.
3. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901–10.
4. Yki-Järvinen H, Luukkonen PK. Function of *PNPLA3* I148M-Lessons From In Vivo Studies in Humans. *Liver Int* 2025;45:e70047.