

**Lyhytketjuiset rasvahapot hermoston säätelyssä:
ravitsemuksen ja suolistomikrobiston yhteys
terveyteen ja aivoihin**

Liisa Pohja

7.4.2026

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Kandidaatintutkielma

Tutkinto-ohjelma, oppiaine: Luonnontieteiden kandidaatti, Biokemia

Tekijä: Liisa Pohja

Otsikko: Lyhytketjuiset rasvahapot hermoston säätelyssä: ravitsemuksen ja suolistomikrobiston yhteys terveyteen ja aivoihin

Ohjaaja: Professori Kati Hanhineva

Sivumäärä 33 sivua

Päivämäärä: 7.4.2026

Suoliston terveyden ja suoli-aivoakselin toiminnan lisääntynyt ymmärrys on nostanut esiin lyhytketjuisten rasvahappojen merkityksen ihmisen terveydelle. Nykytiedon valossa tiedämme, että suoliston mikrobiomilla ja sen tuottamilla metaboliiteilla on merkittävä rooli ihmisen terveyden ja fysiologian säätelyssä. Lyhytketjuisten rasvahappojen tiedetään vaikuttavan paikallisesti suolistossa, mutta myös laajemmin enteroendokriinisen järjestelmän, immuunijärjestelmän, keskushermoston ja aineenvaihdunnan toiminnassa. Niillä on todettu suotuisia vaikutuksia useissa eri sairauksissa ja patologisissa tiloissa, ja niiden on esitetty osallistuvan myös näiden ennaltaehkäisyyn. Tämä kandidaatintyö summaa tähänastisen ymmärryksen lyhytketjuisten rasvahappojen moninaisista terveysvaikutuksista, niiden potentiaalista aivoperäisten sairauksien hoidossa sekä siitä miten ne vaikuttavat elimistössä.

Avainsanat: Lyhytketjuiset rasvahapot, suolistomikrobisto, ravintokuitu, suoli-aivoakseli, aivoterveys, neuroinflammaatio, neurologiset sairaudet

Sisällysluettelo

1	Johdanto	5
2	Rakenne ja lähteet	7
3	Suoliston mikrobisto	10
3.1	Vaikutukset elimistöön	10
3.2	Yhteys ruokavalioon	10
3.3	Probiotit ja psykobiotit	11
4	SCFA-yhdisteiden tuotanto	12
4.1	Tuotantoon vaikuttavat tekijät	12
4.2	Asetaatin, propionaatin ja butyraatin muodostuminen	13
4.3	SCFA-yhdisteiden imeytyminen	14
5	SCFA-yhdisteet ja terveys	16
5.1	SCFA-yhdisteiden laajat terveysvaikutukset	16
5.2	Ruokavalion vaikutus	17
5.3	Vaikutus suolistosairauksiin ja -syöpään	18
6	SCFA-yhdisteet suoli-aivoakselin signaalinvälittäjinä	19
6.1	SCFA-yhdisteet ja suoli-aivoakseli	19
6.2	SCFA-yhdisteiden vaikutukset hermostoon ja aivojen toimintaan	19
6.3	SCFA-yhdisteet neuroimmunisäätelyssä ja veri-aivoesteen toiminnassa	20
7	SCFA-yhdisteiden vaikutukset aivoperäisiin sairauksiin	23
7.1	Alzheimerin tauti	23
7.2	Parkinsonin tauti ja aivohalvaus	24
7.3	Muut aivoperäiset häiriöt	24
8	Yhteenveto	26
9	Lähteet	27

1 Johdanto

Jo yli 2000 vuotta sitten kuuluisa kreikkalainen lääkäri Hippokrates lausui sanat ”Kaikki sairaus alkaa suolistosta.” Tämä viisaus on tietenkin kummunnut täysin Hippokrateen omasta hypoteesista, mutta nykypäivän tutkimustiedon valossa voidaan todeta hänen olleen ainakin lähellä totuutta. Suoliston mikrobiomin laatu ja mikrobiston tuottamat metaboliitit, kuten lyhytketjuiset rasvahapot, on tunnistettu tärkeiksi molekyyleiksi ihmisen terveydelle monella eri tasolla.

Lyhytketjuiset rasvahapot (engl. short chain fatty acids, SCFA) ovat yksi keskeisimmistä metaboliiteista mitä suoliston mikrobisto tuottaa. SCFA-yhdisteillä on merkittävä rooli keskeisinä viestimolekyyleinä suolen mikrobiomin ja ihmisen terveyden välillä. SCFA-yhdisteistä keskeisimmät ovat asetaatti, butyraatti ja propionaatti, jotka ovat paksusuolen tärkeitä mikrobimetaboliitteja. Näiden SCFA-yhdisteiden vaikutuksia välittävät erityisesti FFAR2 (toiselta nimeltään GPR43) ja FFAR3 (toiselta nimeltään GPR41) G-proteiinikytkentäiset reseptorit, joiden luonnollisina ligandeina SCFA-yhdisteet toimivat (Cheng ja muut 2024). Näiden sekä T-solureseptorien kautta säädellään muun muassa suoliston toimintaa ja homeostasiaa (Huang ja muut 2024). Tämä tutkimusalue on nopeasti kasvava, koska SCFA-yhdisteiden mahdollisuudet on tunnistettu lukuisissa tutkimuksissa (Morrison ja Preston 2016).

Runsaskuituisen ruokavalion on tiedetty pitkän epidemiologisen näytön perusteella liittyvän parempaan terveyteen. Metagenomiikkatutkimuksissa analysoidaan näytteestä, kuten ulostenäytteestä, mikrobiyhteisöjen geneettistä materiaalia (Thomas ja muut 2012). Metagenomiikkatutkimuksissa on tehty havaintoja aineenvaihduntasairauksien ja suolen mikrobiomin vaihtelusta ja huomattu selkeä yhteys näiden välillä. Lisäksi ymmärrys suolen mikrobiomin ja isännän välisestä vuorovaikutuksesta molekyylitasolla on selkeytynyt. (Morrison ja Preston 2016). Tämä kaikki puoltaa SCFA-yhdisteiden merkityksellisyyttä terveyden kannalta, koska runsaskuituinen ruokavalio ja sitä kautta suolistossa muodostuvat SCFA-yhdisteet osallistuvat edellä mainittuihin prosesseihin.

Suoli-aivoakselin välinen yhteistyö on molempiin suuntiin kulkeva monimutkainen prosessi, jossa suoliston mikrobiston koostumus ja sen tuottamat metaboliitit voivat vaikuttaa jopa isännän aivojen toimintaan ja käyttäytymiseen. SCFA-yhdisteet ovat suoli-aivoakselin väliseen viestintään vaikuttavia bioaktiivisia yhdisteitä, joilla on merkittäviä tehtäviä

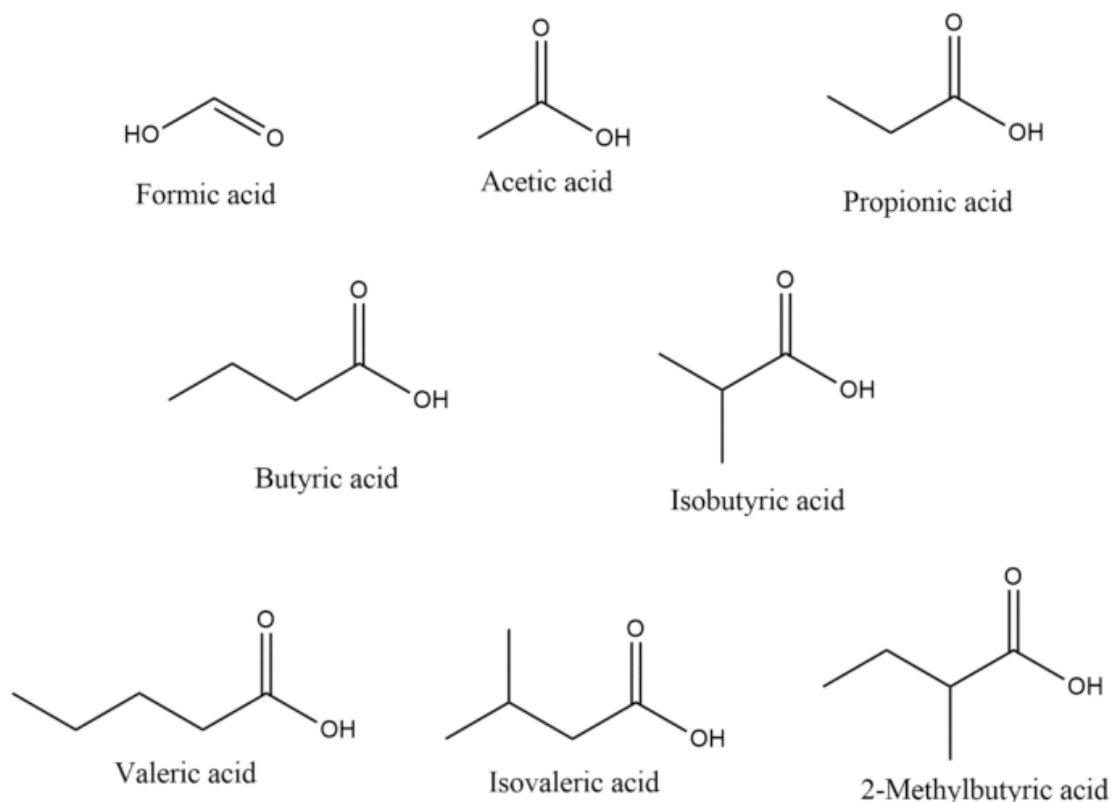
keskushermoston optimaalisen toiminnan ylläpidon kannalta. (Cryan ja muut 2019). SCFA-yhdisteet kykenevät muun muassa läpäisemään veri-aivoesteen ja aktivoimaan eri keskushermoston osia, kuten vagushermaa ja hypotalamusta. Lisäksi SCFA-yhdisteet ovat mukana patologistissa prosesseissa, jotka osallistuvat masennuksen ja aivojen tulehdustilojen etenemiseen. (Cheng ja muut 2024; Huang ja muut 2024; Stilling ja muut 2016). SCFA-pitoisuuksien laskua on havaittu muun muassa Parkinsonin taudissa, Alzheimerin taudissa, anoreksia nervosassa, autismin kirjon häiriössä ja kroonisessa stressissä. SCFA-pitoisuuksien nousua on taas raportoitu kroonisesti psykososiaaliselle stressille altistuneilla lapsilla. (O’Riordan ja muut 2022). SCFA-yhdisteiden potentiaalia keskushermostoon liittyvien sairauksien suhteen onkin tutkittu positiivisin tuloksin. Niillä saattaa olla ennaltaehkäisevä vaikutus aivoperäisten sairauksien kehittymiseen, ja niitä tutkitaan myös mahdollisina hoitokeinoina aktiivisessa vaiheessa olevien keskushermostoperäisiin sairauksiin (O’Riordan ja muut 2022).

2 Rakenne ja lähteet

Lyhytketjuiset rasvahapot ovat orgaanisia happoja, joissa on yhdestä kuuteen hiiliatomia (Cook ja Sellin 1998, Kuva 1). Lyhytketjuisia rasvahappoja syntyy suoliston bakteerien aineenvaihdunnan tuloksena, kun bakteerit käyttävät imeytymättömiä hiilihydraatteja tai proteiinien aminohappoja ravintonaan (Morrison ja Preston 2016; Ríos-Covián ja muut 2016). Tärkeimmät lähteet lyhytketjuisten rasvahappojen tuotantoon ovat kuitenkin hiilihydraatit (Ríos-Covián ja muut 2016). Mikrobien tuottaessa lyhytketjuisia rasvahappoja, sivutuotteena syntyy vetykaasua ja hiilidioksidia (Cook ja Sellin 1998).

Etikkahappo, propaanihappo ja voihamppo ovat merkittävimmät lyhytketjuiset rasvahapot, suolistossa näitä esiintyy 90–95 % kaikista lyhytketjuisista rasvahapoista (Ríos-Covián ja muut 2016). Paksusuolella esiintyy myös valeraattia, heksanaattia, isobutyraattia ja isovaleraattia pieninä määrinä (5–10 % kokonaismäärästä) (Cook ja Sellin 1998). Valiini, leusiini ja isoleusiini ovat aminohappoja, joista voidaan muuntaa suolistossa haaraketjuisia lyhytketjuisia rasvahappoja (engl. branched short chain fatty acids, BSCFA), joita ovat isobutyraatti, isovaleraatti ja 2-metyyllibutyraatti (Ríos-Covián ja muut 2016).

Laktaatti ei varsinaisesti ole lyhytketjuinen rasvahappo, mutta sitä tuotetaan esimerkiksi bifido- ja maitohappobakteerien toimesta (Ríos-Covián ja muut 2016). Lisäksi laktaatti voi toimia esiasteena lyhytketjuisille rasvahapoille (Nagatomo ja muut 2022). Kun puhutaan lyhytketjuisista rasvahapoista, käytetään usein nimitystä rasvahappojen suoloista, koska ne esiintyvät ionimuodossa suolistossa. Asetaatti-ioni on etaanihapon ionimuoto, propionaatti-ioni propaanihapon ja butyraatti voihamppojen ionimuoto. Valeriaanahapon eli pentaanihapon ionimuoto on valeraatti-ioni, heksaanihapon on heksanaatti, isovoiihamppojen on isobutyraatti ja isovaleriaanahapon ionimuoto on isovaleraatti (Kuva 1).



Kuva 1. Lyhytketjuiset rasvahapot ja niiden kemiallinen rakenne. (Lange ja muut 2023)

Tietyt elintarvikkeet, kuten fermentoidut ruoat, sisältävät valmiiksi pieniä määriä lyhytketjuisia rasvahappoja, mutta suurin osa SCFA-yhdisteistä tuotetaan paksusuolella mikrobien fermentoinnin tuloksena (O’Riordan ja muut 2022). Tästä syystä ruokavalion sisältö on keskeinen tekijä SCFA-tuotannon kannalta. Ruokavaliot, jotka johtavat runsaaseen lyhytketjuisten rasvahappojen tuotantoon, sisältävät ravintokuitua, resistenttiä tärkkelystä ja pitkäketjuisia hiilihydraatteja (Cook ja Sellin 1998). Muun muassa inuliinin, vehnäleseän, selluloosan, pektiinin ja resistentin tärkkelyksen fermentointi tuottaa lyhytketjuisia rasvahappoja (Bang ja muut 2018; O’Riordan ja muut 2022). Ruokavalio, joista näitä saadaan, sisältää muun muassa palkokasveja, täysjyväviljoja, kasviksia, marjoja, hedelmiä, pähkinöitä, siemeniä sekä tärkkelystä sisältäviä ruokia, kuten riisiä ja perunaa, jotka on keitetty ja sen jälkeen jäädytetty eli nautitaan kylmänä. (Farooq ja Yu 2024; Kadyan ja muut 2022; Rodríguez-Daza ja muut 2020). Tällä tavoin valmistettu riisi ja peruna sisältävät resistenttiä tärkkelystä, joka on yksi tärkkelyksen alatyypeistä. Se eroaa muista tärkkelyksen muodoista, eli hitaasti ja nopeasti sulavasta tärkkelyksestä, siten, että se fermentoituu paksusuolella mikrobien vaikutuksesta tuottaen SCFA-yhdisteitä. Resistentin tärkkelyksen aineenvaihduntareitti on siis hyvin samankaltainen kuin ravintokuidulla. (Baptista ja muut 2024). Kun tiettyjä tärkkelystä sisältäviä ruokia kypsennetään ja sen jälkeen jäädytetään,

tapahtuu tärkkelyksen retrogradiaatiota eli tärkkelyksen kemiallinen rakenne muuttuu ja resistentin tärkkelyksen pitoisuus nousee huomattavasti (Steffi Sonia ja muut 2015).

3 Suoliston mikrobisto

3.1 Vaikutukset elimistöön

Ihmisen ruoansulatuskanavassa on yli 100 biljoonaa mikrobia ja suoliston mikrobiomi koostuu bakteereista, viruksista ja arkeoneista (O’Riordan ja muut 2022). Suoliston mikrobisto on symbionttisessa suhteessa isäntänsä kanssa. Mikrobit saavat ravinteita ja ne tuottavat isännälle metaboliitteja, jotka vaikuttavat moniin keskeisiin elimistön toimintoihin, kuten energiatasapainoon ja immuunijärjestelmään (Martin-Gallausiaux ja muut 2021). Suolistobakteerien tuottamat metaboliitit, kuten SCFA-yhdisteet, toimivat signaalintimolekyyleinä, joita isäntä ei pysty yksin tuottamaan (Cheng ja muut 2024).

Se, millainen mikrobikoostumus suolistossa vallitsee, on monen tekijän summa. Ikä, stressitekijät, geenit, antibioottien käyttö, ympäristömyrkyt ja ruokavalio ovat keskeisiä tekijöitä, jotka vaikuttavat suolistomikrobiston koostumukseen. (Cheng ja muut 2024). Suoliston mikrobisto vaikuttaa immuunijärjestelmän, neuroendokriinisen järjestelmän sekä autonomisen ja suoliston hermoston kanssa yhteistyössä. Suoliston mikrobisto vaikuttaa monipuolisesti aineenvaihdunnallisiin tekijöihin, kuten vitamiinien synteisiin ja lääkeaineiden metaboliaan. (Cheng ja muut 2024). Zhang ja muut osoittivat, että SCFA-yhdisteiden pitoisuudet laskivat mikrobiston muutosten takia, mikä muutti yli 30 eri aineenvaihduntareittiä elimistössä (Zhang ja muut 2017). Jos suolistomikrobiston aineenvaihdunnassa esiintyy ongelmia ja häiriöitä, tämä heikentää useita fysiologisia toimintoja ihmisellä. Lisäksi suolistomikrobisto pystyy säätelemään hypotalamus-aivolisäkelisämunuais-akselia. (Cheng ja muut 2024).

3.2 Yhteys ruokavalioon

Suoliston mikrobiston on tiedetty olevan yhteydessä terveyteen ja tutkimus lyhytketjuisista rasvahapoista todistaa ja syventää tätä havaintoa. Ruokavalio liikkuu käsi kädessä tämän teeman kanssa ja muun muassa runsaskuituisen ruokavalion tärkeyden on todistettu olevan yhteydessä parempaan terveyteen epidemiologisissa tutkimuksissa (Morrison ja Preston 2016). Ruokavalion muutokset muuttavat suoliston mikrobistoa mikä puolestaan muuttaa suoliston olosuhteita. Tällä voi olla vaikutusta epiteelisoluihin, immuunijärjestelmään sekä mikrobikantaan suolistossa (Walker ja muut 2005).

Mikrobien tuottamat metaboliitit voivat terveyden kannalta olla hyödyllisiä tai toisaalta ne voivat olla myös isossa roolissa sairauksien kehittymisessä. Se, mitä metaboliitteja suolistossa syntyy, on puolestaan yhteydessä ruokavalioon. Runsaasti ravintokuitua ja fermentoituvia hiilihydraatteja sisältävä ruokavalio aikaansaa monimuotoisen mikrobiston suolistoon. Runsaasti rasvaa ja sokeria sisältävä ruokavalio puolestaan voi pitkällä aikavälillä jopa johtaa tärkeiden mikrobikantojen häviämiseen. (Koh ja muut 2016).

3.3 Probiootit ja psykobiootit

Probioottien eli terveyttä edistävien elävien bakteerilajien nauttiminen on todettu hyödylliseksi terveydelle monella tapaa. Probiootteja nauttivan aineenvaihdunta, immuunivaste ja hormonaalinen toiminta on todettu olevan parempi prekliinisissä tutkimuksissa ja jopa ikääntymisen on huomattu hidastuvan. Probioottien hyödyistä aivojen fysiologiaan ja käyttäytymiseen on saatu lupaavia tuloksia. *Faecalibacterium prausnitzii* (Taulukko 1) bakteerilajin on osoitettu lievittävän ahdistusta ja masennusta, todennäköisesti lisäämällä muun muassa lyhytketjuisten rasvahappojen pitoisuuksia umpisuolessa. Tämän kaltaisten havaintojen ansiosta on syntynyt käsite psykobiootit. Psykobiotoitit ovat probiootteja, joilla pystytään mahdollisesti vaikuttamaan aivojen toimintaan, mielialaan ja käyttäytymiseen. (Cryan ja muut 2019).

Lisäksi isännän metabolinen profiili voi muuttua antamalla tiettyjä probioottisia bakteerikantoja, kuten *Bifidobacterium*- ja *Lactobacillus*-suvun (Taulukko 1) bakteereja. Näiden bakteerikantojen ansiosta suolistossa voivat lisääntyä tärkeät metaboliitit, joista tunnetuimpia ovat lyhytketjuiset rasvahapot. Muita mikrobien tuottamia elimistöön imeytyviä yhdisteitä on muun muassa histamiini, serotoniini, γ -aminovoihappo eli GABA, haaraketjuiset rasvahapot ja indolipropionihappo. (De Mello ja muut 2017; O’Riordan ja muut 2022). Mikrobien metaboliitit ovat usein bioaktiivisia yhdisteitä, kuten välittäjäaineita (esim. GABA), jotka vaikuttavat nisäkkäiden hermovälitykseen (O’Riordan ja muut 2022).

Taulukko 1. Lyhytketjuisia rasvahappoja tuottavia bakteerikantoja.

Lyhytketjuinen rasvahappo	Bakteerikannat
Propionaatti	<i>Clostridium ramosum</i>

	<i>Desulfovibrio</i> -suku
	<i>Bacteroidetes</i> -suku, esim. <i>Prevotella copri</i>
	<i>Bacteroides fragilis</i>
Asetaatti	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>
	<i>Bacteroidetes</i> Phylum
Butyraatti	Lachnospiraceae ja Ruminococcaceae heimoihin kuuluvat lajit, kuten <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
	<i>Clostridium tyrobutyricum</i>
	<i>Clostridiales</i> sp. SS3/4
	<i>Eubacterium rectale</i>
	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
	<i>Roseburia intestinalis</i>
	<i>Eubacterium hallii</i>
	<i>Roseburia inulinivorans</i>

(O’Riordan ja muut 2022)

4 SCFA-yhdisteiden tuotanto

4.1 Tuotantoon vaikuttavat tekijät

Lyhytketjuisten rasvahappojen tuotantoon vaikuttavat monet eri tekijät. Paksusuolen pH, suoliston mikrobiomin laatu, läpikulku-aika suolessa, fermentoinnin tapahtumapaikka, ruokavalion koostumus sekä syödyn ruoan määrä vaikuttavat lyhytketjuisten rasvahappojen tuotantoon (Louis ja muut 2014; Xiong ja muut 2022). Walker ja muut osoittivat, että butyraatin tuotanto kasvaa, jos paksusuolen pH on matala (Walker ja muut 2005). Lisäksi in vivo- ja in vitro -tutkimuksissa on osoitettu, että Firmicutes-bakteerit, jotka tuottavat

butyraattia, viihtyvät suolessa pH:n ollessa 5,5. Kun pH nousi 6,5:een, Bacteroides-bakteerit yleistyivät tuottaen propionaattia ja asetaattia (Louis ja muut 2014).

Lyhytketjuiset rasvahapot syntyvät pääosin suoliston proksimaaliosassa imeytymättömien hiilihydraattien ja ravintokuidun mikrobifermentoinnin tuloksena. Lisäksi bakteerien aineenvaihdunnassa syntyy vetyä, joka voi vaikuttaa tuotettujen SCFA-yhdisteiden koostumukseen. (Macfarlane ja Macfarlane 2003).

4.2 Asetaatin, propionaatin ja butyraatin muodostuminen

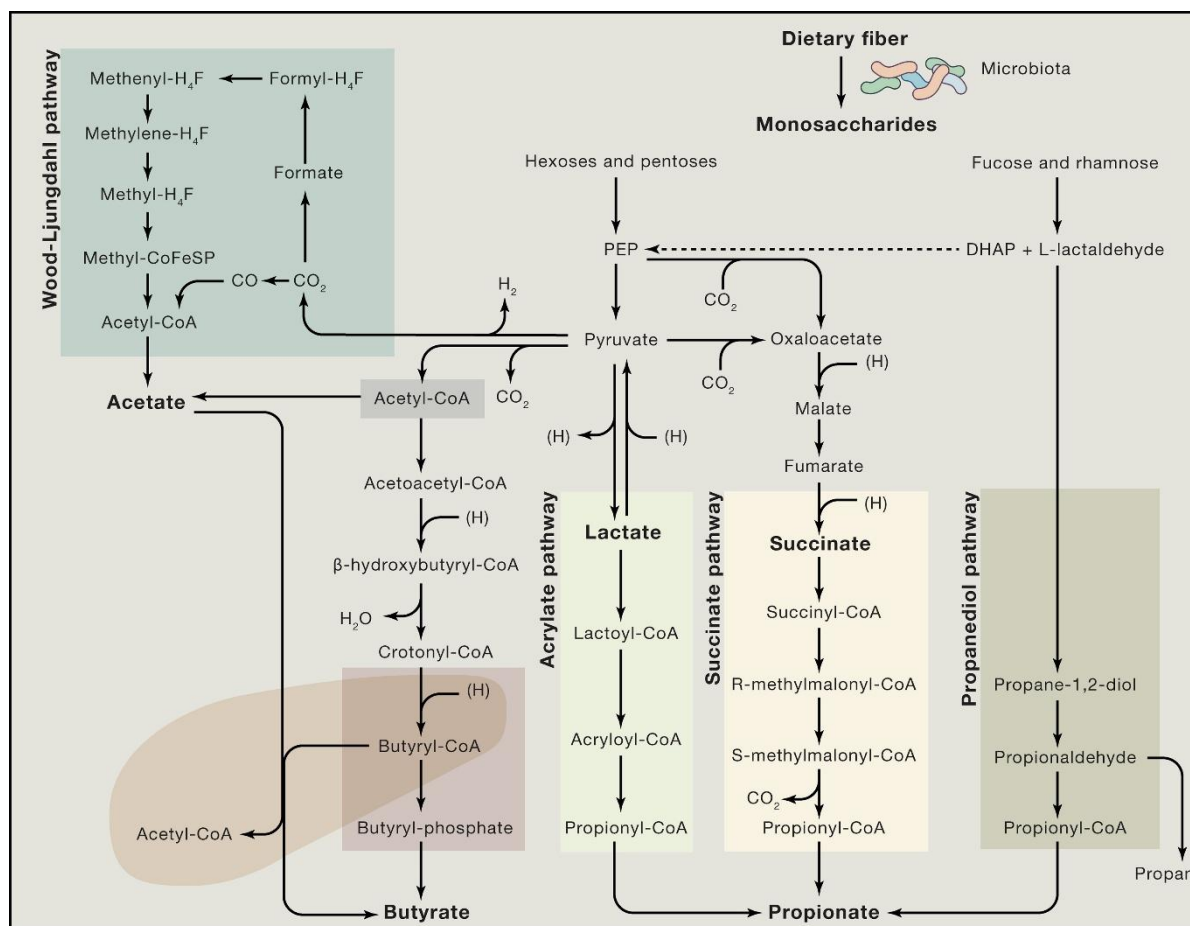
Lyhytketjuisten rasvahappojen muodostuminen alkaa suolistossa suolistobakteerien toimesta. Imeytymättömät hiilihydraatit, resistentti tärkkelys ja ravintokuitu hajotetaan oligo- ja monosakkarideiksi, jotka muunnetaan bakteerien aineenvaihdunnassa erilaisiksi välituotteiksi, kuten pyruvaatiksi. Pyruvaatista muodostuu eri aineenvaihduntareittejä pitkin asetaattia, propionaatti ja butyraattia. Välituotteina on muun muassa asetyyli-KoA, sukkiinaatti ja laktaatti, jotka ovat lähtöaineita SCFA-yhdisteiden muodostumiselle. (Koh ja muut 2016; Oliphant ja Allen-Vercoe 2019).

Asetaatti muodostuu suolistobakteerien toimesta hiilihydraattien fermentaatiossa syntyneen pyruvaatin kautta Wood-Ljungdahl-reittiä tai asetyyli-KoA:n kautta. Wood-Ljungdahl-reitissä synteesi tapahtuu kahden eri haaran kautta. Itäisessä eli C1-yksikön haarassa hiilidioksidi pelkistyy formaatiksi ja läntisessä haarassa eli hiilimonoksidihaarassa hiilidioksidi pelkistyy hiilimonoksidiksi. Hiilimonoksidi yhdistetään metyyliiryhmään, josta muodostuu asetyyli-KoA. (Koh ja muut 2016).

Propionaatti muodostuu hiilihydraattien fermentaation välituotteista sukkiinaatti-, akrylaatti- tai propanediolireitin kautta, joista tärkein on sukkiinaattireitti (Koh ja muut 2016; Louis ja muut 2014). Bacteroidetes-ryhmän bakteerit tuottavat propionaattia hiilihydraateista sukkiinaattireitin kautta (Louis ja muut 2014). Osa suolistobakteereista tuottaa propionaattia akrylaattireitillä laktaatista ja propanediolireitillä deoksiheksosisokereista, kuten fukoosista ja ramnoosista (Louis ja muut 2014).

Butyraattia muodostuu useilla Firmicutes-ryhmän bakteereilla kahden asetyyli-KoA:n kondensaatiosta, jonka pelkistymisen seurauksena muodostuu butyryyli-KoA:ta (Koh ja muut 2016; Louis ja muut 2014). Butyraatin muodostuminen tapahtuu joko fosfotransbutyrylaasin ja butyraattikinaasin avulla klassisessa reaktiotiessä tai butyryyli-

KoA:n CoA-ryhmä siirretään asetaatille, jolloin muodostuu butyraatin lisäksi asetyyli-KoA:ta. Butyraattia pystytään myös syntetisoimaan asetaatista sekä laktaatista. Tämä estää laktaatin kertymisen suoleen, mikä vakauttaa suoliston olosuhteita ja pH-tasapainoa (Koh ja muut 2016).



Kuva 2. Yleisimpien lyhytketjuiset rasvahappojen: asetaatin, propionaatin ja butyraatin synteesireitit suolistossa ravintokuidun mikrobifermentaation seurauksena (Koh ja muut 2016).

4.3 SCFA-yhdisteiden imeytyminen

Lyhytketjuiset rasvahapot imeytyvät kolonosyytteihin passiivisella diffuusiolla ionisoitumattomassa muodossa tai ionisoituneena H^+ -riippuvaisten monokarboksylaattikuljettajien (MCT) tai natriumriippuvaisten monokarboksylaattikuljettajien (SMCT) välityksellä (Silva ja muut 2020). Butyraattia käytetään ensisijaisesti kolonosyyttien energianlähteenä (O’Riordan ja muut 2022). SCFA-yhdisteille on yleisempää esiintyä ionisoituneena eli suurin osa imeytyy kuljetusproteiinien kautta. Lyhytketjuiset rasvahapot muuttuvat suolistossa natrium- ja kaliumsuoloiksi, mikä

lisää veden, kaliumin ja natriumin imeytymistä (Cook ja Sellin 1998). Liian suuri SCFA-yhdisteiden pitoisuus suolessa vetääkin natriumia, kaliumia sekä vettä puoleensa ja voi aiheuttaa muun muassa osmoottista ripulia (Cook ja Sellin 1998; Ruppin ja muut 1980).

SCFA-yhdisteiden molaariosuuksissa tapahtuu muutoksia suolen ontelon sekä porttilaskimon välillä ja butyraatin käyttö kolonsyyttien energianlähteenä näkyi myös Cummings:in ja muiden tutkimuksessa: asetaatin osuus nousee 57 %:sta 71 %:iin siirryttäessä suoletta porttilaskimoon, kun taas butyraatin osuus laskee 21 %:sta 8 %:iin. (Cummings ja muut 1987). Metabolisoitumattomat SCFA-yhdisteet siirtyvät puolestaan verenkierron mukana maksaan, jossa ne metaboloidaan. SCFA-yhdisteet toimivat energianlähteenä hepatosyyteille, sekä ne osallistuvat glukoosin, kolesterolin ja rasvahappojen biosynteesiin. (Dalile ja muut 2019; O’Riordan ja muut 2022). SCFA-yhdisteiden tyypilliset pitoisuudet vaihtelevat sen mukaan, mistä näyte otetaan. Müller ja muut ottivat paastotilassa näytteitä ääreisveren plasmasta ja asetaatin pitoisuuden raportoitiin olevan $65,2 \pm 64,7 \mu\text{mol/l}$, propionaatin $2,0 \pm 1,6 \mu\text{mol/l}$ ja butyraatin $1,7 \pm 1,8 \mu\text{mol/l}$. Pitoisuudet ulostenäytteissä olivat puolestaan asetaatilla $44,2 \pm 16,1 \mu\text{mol/g}$, propionaatilla $13,0 \pm 7,9 \mu\text{mol/g}$ ja butyraatilla $10,9 \pm 5,9 \mu\text{mol/g}$. (Müller ja muut 2019).

5 SCFA-yhdisteet ja terveys

5.1 SCFA-yhdisteiden laajat terveysvaikutukset

Lyhytketjuiset rasvahapot on yhdistetty lukuisissa eri tutkimuksissa suotuisiin terveysvaikutuksiin. Lisäksi lyhytketjuisten rasvahappojen on todettu olevan määrällisesti tärkeimpiä anioneita, joita voidaan tutkia ulosteesta, kun halutaan määrittää ihmisen suoliston terveyttä. (Høverstad ja muut 1984). SCFA-yhdisteet säätelevät tulehdusta ja immuunijärjestelmää sekä suojaavat hermostoa ja verenkiertoelimistöä (Xiong ja muut 2022). Yleisimmät SCFA-yhdisteet, eli butyraatti, asetaatti ja propionaatti on myös yhdistetty syövän ehkäisyyn sekä allergioiden, astman, neurologisten sairauksien ja autoimmuunisairauksien patogeneesiin (Tan ja muut 2014; Xiong ja muut 2022). Asetaatilla on todettu olevan vaimentava vaikutus insuliinivälitteiseen signaaliin, koska se toimii FFAR2-reseptorin ligandina (Rohde ja muut 2022). Lisäksi butyraatin on osoitettu säätelevän proteiinien ilmenemistä, jotka muodostavat tiiviit liitokset suoliston epiteeliin (Dalile ja muut 2019; Greer ja O’Keefe 2011). Tiiviit liitokset ovat tärkeitä ravinteiden imeytymisen kannalta ja ne estävät haitallisten aineiden ja patogeenien kulkeutumista (Dalile ja muut 2019).

Suoliston bakteerit fermentoivat myös aminohappoja kuten leusiinia, isoleusiinia ja valiinia, joista muodostuu haaraketjuisia lyhytketjuisia rasvahappoja (BSCFA) (Koh ja muut 2016; Nagatomo ja muut 2022). Nämä sitoutuvat FFAR3-reseptoriin, joka on puolestaan yhteydessä leptiinin eritykseen sekä energiatasapainoon. Tämän takia BSCFA-yhdisteitä pidetäänkin metabolisten sairauksien mahdollisina biomarkkereina (Czarnowski ja muut 2024; Saha ja muut 2021).

Kolonosyyttien ja immuunijärjestelmän solujen pinnalla olevat GPCR-reseptorit tunnistavat butyraatin, asetaatin ja propionaatin, jonka seurauksena nämä lyhytketjuiset rasvahapot pääsevät solun sisään. Suolistomikrobien tuottamat metaboliitit voivat vaimentaa tulehdusta ja vaikuttaa muun muassa solukuolemaan näiden GPCR-reseptorien kautta. Solunsisäisesti butyraatti ja propionaatti estävät solun sisällä HDAC-entsyymien aktiivisuutta aiheuttaen histonien hyperasetylaatiota. Tämä mekanismi on ehdotettu lieventäväksi tekijäksi muun muassa paksu- ja peräsuolisyövän kehittämisessä. (Louis ja muut 2014).

5.2 Ruokavalion vaikutus

Ruokavaliolla on merkittävä rooli lyhytketjuisten rasvahappojen tuotannossa ja sitä kautta myös terveydessä. Esimerkiksi inuliinia ja oligofruktooseja sisältävän ruokavalion on todettu lisäävän butyraattia tuottavia bakteereja ja parantavan insuliiniherkkyyttä (Koh ja muut 2016). Myös resistentti tärkkelys fermentoituu suolistossa bakteerien toimesta ja resistentin tärkkelyksen on todettu vähentävän kasvainten muodostumista ja DNA-vaurioita erityisesti paksu- ja peräsuolisyövän rottamalleissa. Suoja DNA-vaurioita vastaan on liitetty erityisesti butyraatin lisääntymiseen ja suolen limakalvon parempaan kuntoon. (Le Leu ja muut 2007; Toden ja muut 2007). Le Leu ja muut totesivat, että suojaava vaikutus saavutettiin ruokavaliolla, joka sisälsi 10 %:a amyloosipitoista maissitärkkelystä. Tämän suuruinen resistentin tärkkelyksen määrä ruokavaliossa on realistinen ihmisen päivittäiseen ruokavalioon ilman, että se aiheuttaisi merkittäviä haittoja, kuten turvotusta (Le Leu ja muut 2007).

Lyhytketjuisten rasvahappojen on todettu vaikuttavan muun muassa ruokahalun säätelyyn, lihavuuteen, rasvamaksan syntyyn, energiankulutukseen ja insuliiniherkkyyteen (Morrison ja Preston 2016; Ríos-Covián ja muut 2016). De Vadder ja muut totesivat, että propionaatti muunnetaan glukoosiksi suolistossa tapahtuvan glukoneogeneesin avulla ennen maksaan siirtymistä. Tämä voi selittää ravintokuitujen ja lyhytketjuisten rasvahappojen yhteyttä painonhallintaan, sillä vaikutus ilmeni energiatasapainon paranemisena ja rasvakudoksen vähenemisenä. (De Vadder ja muut 2014). Chambers ja muut ovat tutkineet SCFA-yhdisteiden ja erityisesti propionaatin vaikutuksia painonhallintaan liittyen. Propionaatin on osoitettu stimuloivan kylläisyshormonien vapautumista (peptidi YY eli PYY ja glukagonin kaltainen peptidi-1 eli GLP-1) suolistossa. Ihmistutkimuksessa annettu inuliini-propionaattilisä (10 g/vrk) vähensi painonnousua ja rasvakudoksen kertymistä merkitsevästi 24 viikon pituisen tutkimuksen aikana. (Chambers ja muut 2015).

Ruokavalion koostumus voi vaikuttaa myös fermentaation muihin lopputuotteisiin. Runsasproteiinisessa ruokavaliossa on havaittu haitallisia vaikutuksia. Esimerkiksi fermentaatioissa syntyvillä typpiyhdisteillä, kuten N-nitrosoyhdisteillä (NOC-yhdisteillä), on havaittu karsinogeenisiä vaikutuksia ihmiselle. On kuitenkin näyttöä, että resistentti tärkkelys saattaisi lieventää näitä negatiivisia vaikutuksia. (Louis ja muut 2014).

5.3 Vaikutus suolistosairauksiin ja -syöpään

Lyhytketjuisista rasvahapoista erityisesti butyraatin kohdalla on havaittu vaikutusta suolistosairauksiin ja suolistosyöpään. Viimeaikaiset löydöt osoittavat, että butyraatilla on vaikutusta suolistoon, immuunijärjestelmään ja butyraatti saattaa olla ehkäisevä tekijä paksusuolen syövän synnylle. Butyraatti estää kasvainten syntyä vaikuttamalla tulehdus- ja immuunivasteeseen, vähentämällä solujen proliferaatiota, edistämällä solukuolemaa sekä estämällä angiogeneesiä ja metastaaseja (Greer ja O’Keefe 2011; O’Keefe 2016).

Butyraatti on ensisijainen energianlähde suoliston epiteelisoluille (Martin-Gallausiaux ja muut 2021) ja MCT1-proteiini kuljettaa butyraatin paksusuolen epiteelin läpi (Lambert ja muut 2002). Lambert ja muut tutkivat tervettä paksusuolen kudosta sekä karsinomia ja osoittivat, että MCT1-proteiinin määrä on karsinoomissa pienempi kuin normaalissa kudoksessa. MCT1-proteiinin vähentyessä huomattiin myös, että glukoosin kuljetinproteiinin eli GLUT1-proteiinin määrä nousi. Energianlähteenä käytetään tällöin siis enemmän glukoosia kuin butyraattia. (Lambert ja muut 2002). MCT1- ja GLUT1-proteiineissa on tämän ansiosta potentiaalia tulevaisuudessa paksusuolen terveydentilan määrittämiseen.

Suoliston mikrobiston poikkeava koostumus on liitetty muun muassa eri aineenvaihduntasairauksiin sekä tulehduksellisiin suolistosairauksiin, joista yleisimmät ovat haavainen paksusuolentulehdus ja Crohnin tauti (engl. inflammatory bowel disease, IBD) (Koh ja muut 2016). Suoliston dysbioosiin vaikuttavat länsimaaisen elämäntyylin eri tekijät sekä länsimaallinen ruokavalio, joka sisältää usein liian vähän kuituja. Tutkimukset ovatkin osoittaneet, että IBD-potilailla on taudin aktiivivaiheessa vähemmän SCFA-yhdisteitä tuottavia bakteereita suoliston limakalvolla ja näin ollen myös vähemmän SCFA-yhdisteitä ulosteessa. Lyhytketjuisilla rasvahapoilla onkin tärkeä rooli dysbioosin ehkäisyssä ja homeostasian ylläpidossa suolistossa. (Parada Venegas ja muut 2019). Kang Y. ja muut totesivat, että IBD:tä sairastavat hiiret joilla oli interleukiini-10:n (IL-10) puutos, hyötyivät goji-marjojen nauttimisesta, jotka lisäävät butyraattia tuottavia bakteereita (Kang ja muut 2018). Butyraattipitoisuuksissa on todettu olevan muutoksia tulehduksellisissa suolistosairauksissa ja erityisesti limakalvon kyky oksidoida butyraattia on heikentynyt (Hamer ja muut 2008).

6 SCFA-yhdisteet suoli-aivoakselin signaalinvälittäjinä

6.1 SCFA-yhdisteet ja suoli-aivoakseli

On osoitettu, että mikrobiomin vaikutukset terveyteen ovat moninaisempia kuin mitä on osattu odottaa. Suoliston mikrobiston vaikutus ylittää moniin fysiologisiin järjestelmiin, kuten aivoihin ja jopa käyttäytymiseen. (O’Riordan ja muut 2022). Tämä ruokavalion, suoliston ja aivojen yhteys liittyy toisiinsa suoli-aivoakselin kautta. Suoli-aivoakseli tarkoittaa signaalintireittiä aivojen ja suolistomikrobiomin välillä eli tietoa välitetään suolistosta keskushermostoon ja toisinpäin. Tähän reittiin kuuluu muun muassa kiertäjähermo (vagusherma), suoliston hermosto, immuunijärjestelmä sekä metaboliitit eli suolistomikrobien tuottamat yhdisteet. (O’Riordan ja muut 2022).

Tähän kokonaisuuteen liittyvät keskeisesti lyhytketjuiset rasvahapot, jotka pystyvät läpäisemään veri-aivoesteen (engl. blood-brain barrier, BBB) systeemisen verenkierron kautta. SCFA-yhdisteet osallistuvat neuroaktiivisten metaboliittien, kuten välittäjäaineiden synteesiin ja vaikuttavat säätelyihin, jotka vaikuttavat neurologisiin perusprosesseihin. Ihmisellä on aivoselkäydinnesteessä asetaattipitoisuus fysiologisella tasolla 0-171 μ M, propionaatti 0-6 μ M ja butyraatti 0-2,8 μ M. (Cheng ja muut 2024).

6.2 SCFA-yhdisteiden vaikutukset hermostoon ja aivojen toimintaan

Erityisesti butyraatin ominaisuuksia ja vaikutusta veri-aivoesteeseen ja aivoihin on tutkittu. Butyraatilla on kyky aktivoida vagushermaa sekä hypotalamusta, millä voi olla epäsuoria vaikutuksia jopa ihmisen käytökseen ja sosiaaliseen viestintään (Huang ja muut 2024; Stilling ja muut 2016). Butyraatti vie signaaleja aivoihin cAMP-signalointireitin kautta, mikä saattaa olla edellä mainitun hermostollisen vasteen solunsisäinen signalointimekanismi. (Huang ja muut 2024). Yleisesti SCFA-yhdisteillä on positiivisia vaikutuksia neuroinflammatorisiin tiloihin. Tutkimusten mukaan SCFA-yhdisteillä on anti-inflammatorisia vaikutuksia astrosyytteihin eli keskushermoston gliasoluihin (Kuva 3). Esimerkiksi asetaattisällä on saatu kasvatettua anti-inflammatoristen sytokiinien (IL-4) ja vähennettyä proinflammatoristen sytokiinien (TNF ja IL-6) pitoisuutta. Lisäksi p38 MAPK- ja NF- κ B-signaaloinnissa on huomattu vaimentumista ja TGF- β 1-signaaloinnissa tehostumista, mikä puoltaa hypoteesia asetaatin neuroinflammatorisista vaikutuksista. (Huang ja muut 2024).

Lyhytketjuisten rasvahappojen vaikutuksia välittävät erityisesti FFAR2 (GPR43) ja FFAR3 (GPR41) reseptorit. Hiirillä ja rotilla esiintyy keskus- ja ääreishermostossa erityisesti FFAR3-reseptoreita. Dalile ja muut havaitsivat, että hiirien ruokkiminen propionaatilla vaikutti keskushermoston alueisiin, joihin kulkevat signaalit siirtyvät vagushermaa ja selkäydintä pitkin. Keskushermoston eri alueilla, esimerkiksi lateraalissa hypotalamuksessa havaittiin Fos-aktiivisuutta, mikä toimii biomarkkerina hermoston neuronaaalisesta aktivoitumisesta. (Dalile ja muut 2019). Lisäksi SCFA-yhdisteet säätelevät tulehdusta interleukiinien erityksen kautta ja vaikuttavat neuroinflammaation syntyyn, mikä saattaa olla yhteydessä tulehdusperäisiin aivosairauksiin ja aivojen kognitioon. (Dalile ja muut 2019, Kuva 3).

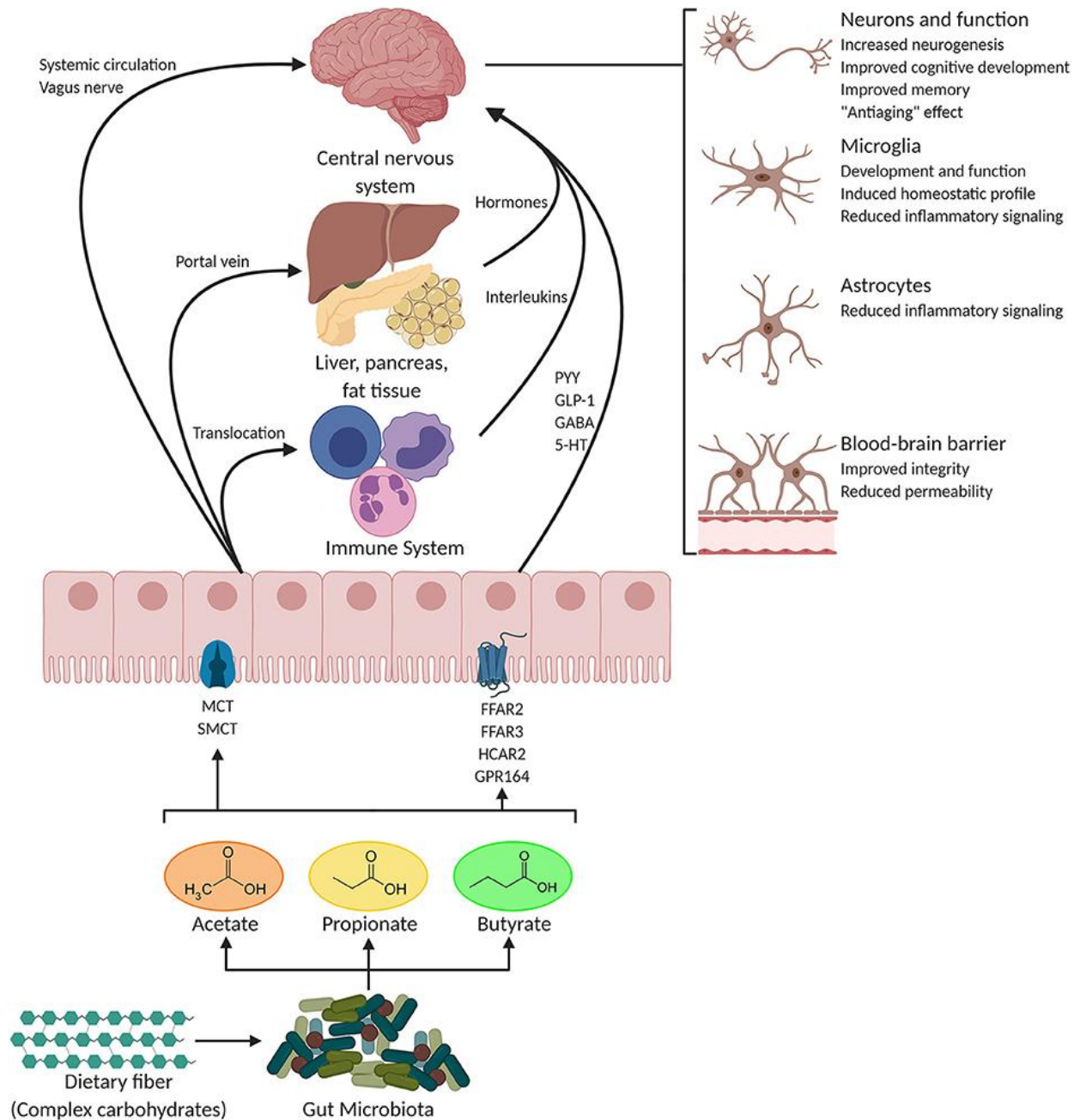
SCFA-yhdisteiden vaikutukset välittyvät hermostollisesti suoli-aivoakselin kautta, joka näkyy konkreettisesti energiatasapainon ja ruokahalun säätelyssä. Propionaatti toimii FFAR3-agonistina portaalialueen afferentissa hermostossa eli keskushermostoon tuovissa hermoradoissa sekä vaikuttaa glukoneogeneesiin käynnistymiseen suolisto-aivoakselin kautta. Tämä signaali kohdistuu muun muassa vagushermaan sekä aivosillan parabrakiaaliselle tumakkeelle, joka toimii kehonsisäisten signaalien välityspaikkana. (De Vadder ja muut 2014). Frost ja muut löysivät hiirillä tehdyssä tutkimuksessaan yhteyden asetaatin ja nälkäsignaalien välillä. Intraperitoneaalinen eli vatsaonteloon ruiskutettu asetaatti johti ruokahalun vaimenemiseen sekä hypotalamuksen hermosoluaktivaatioon erityisesti kaaritimakkeessa (Frost ja muut 2014). AMPK-ACC-reitin (AMP-aktivoitu proteiinikinaasi - asetyyli-CoA-karboksyylaasi) on havaittu muuttuvan asetaatin vaikutuksesta. ACC:n aktivaatio kasvaa ja AMPK:n aktivaatio heikkenee, jonka seurauksena malonyyli-CoA-tasot lisääntyvät, mikä johtaa oreksigeenisten eli ruokahalua lisäävien signaalien vaimenemiseen. (Frost ja muut 2014).

6.3 SCFA-yhdisteet neuroimmunisäätelyssä ja veri-aivoesteen toiminnassa

SCFA-yhdisteet siirtyvät suolistosta systeemiseen verenkiertoon ja tämän kautta SCFA-yhdisteet voivat vaikuttaa eri tavoin keskushermoston toimintaan ja immuunisäätelyyn. Erny ja muut havaitsivat, että SCFA-yhdisteet säätelevät mikroglia solujen kypsymistä, morfologiaa sekä toimintaa. (Erny ja muut 2015). Erityisesti asetaatti on tunnistettu SCFA-yhdisteeksi, joka ohjaa mikroglia solujen kypsymistä (Kuva 3). Asetaatilla on vaikutusta mikroglia solujen aineenvaihduntaan ja se pystyy vaikuttamaan jopa siihen, miten neurodegeneratiivisen sairaus etenee. Lisäksi asetaatti säätelee homeostaattista metabolista tilaa ja muokkaa mikroglia solujen fagosytoosia. (Erny ja muut 2021)

Hiirillä tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että suoliston mikrobisto säätelee suolistopeptidien vapautumista ja välittää signaaleja aivoihin vagushermon kautta. Suoliston mikrobisto voi vaikuttaa synnynnäiseen immuunijärjestelmään, jolla saattaa olla vaikutusta mikroglia toimintaan proinflammatoristen ja anti-inflammatoristen sytokiinien kautta. (Erny ja muut 2015). On myös näyttöä, että kun mikrobiston monipuolisuus vähenee, tästä tulee erityisen suuri negatiivinen vaikutus mikroglia soluille. Suoliston mikrobeilla on selkeä vaikutus aivojen synnynnäiseen immuunijärjestelmään, ja tämä yhteys voi liittyä mikroglia välitteisiin tulehduksellisiin, neuropsykiatrisiin ja onkologisiin keskushermoston sairauksiin. (Erny ja muut 2015).

Suoli-aivoakseliin on löydetty uusi ulottuvuus: suoliston mikrobien metaboliiteilla on vaikutusta myös veri-aivoesteeseen endoteeliin ja propionaatin FFAR3 reseptori ilmentyy aivojen endoteelissä. Lisäksi propionaatin on löydetty vaikuttavan LRP-1:n (eng. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1) ilmentymiseen vaimentavasti ja sen todettiin suojaavat veri-aivoestettä oksidatiiviselta stressiltä NRF2 (eng. nuclear factor erythroid 2-related factor 2) -signaaloinnin välityksellä. Propionaatti estää myös CD14 -riippuvaisen mekanismin kautta signalointireittejä, jotka liitetään epäspesifisiin mikrobinfektioihin. (Hoyles ja muut 2018).



Kuva 3. Lyhytketjuisten rasvahappojen vaikutus keskushermostoon yksinkertaistettuna. Lyhytketjuiset rasvahapot aktivoivat keskushermostoon kulkevia viestintäreittejä sitoutuessaan G-proteiinikytkentäisiin reseptoreihin. Tällä on vaikutusta vagushermostoon, hermosoluihin, mikrogliaan, veri-aivoesteeseen ja astrosyytteihin. Lyhytketjuiset rasvahapot aktivoivat muiden neuroaktiivisten yhdisteiden, kuten GABA:n ja serotoniinin erittymistä. Lisäksi SCFA-yhdisteiden vaikutus näkyy immuunijärjestelmän toiminnassa, joka heijastuu myös aivojen tulehdustiloihin. (Silva ja muut 2020)

7 SCFA-yhdisteiden vaikutukset aivoperäisiin sairauksiin

7.1 Alzheimerin tauti

Muistisairauksien määrä tulee kaksinkertaistumaan seuraavan 20 vuoden aikana ja Suomessa diagnosoidaan vuosittain jopa 23 000 muistisairautta (THL). Elämäntavat ovat iso osa ennaltaehkäisyä muistisairauksien kohdalla ja ihanteellisen ruokavalion löytäminen aivojen terveyden kannalta olisi iso askel muistisairauksien hoidossa ja ennaltaehkäisyssä. SCFA-yhdisteiden on havaittu olevan yhteydessä muistisairauksiin, kuten Alzheimerin tautiin sekä muihin keskushermostoon liittyviin sairauksiin. Tämän ansiosta SCFA-yhdisteissä onkin potentiaalia näiden sairauksien hoitoon ja ennaltaehkäisyyn. (O’Riordan ja muut 2022).

Suolistomikrobistolla ja näin ollen sen tuottamilla metaboliiteilla vaikuttaisi olevan keskeinen rooli Alzheimerin taudin etenemisessä. Alzheimerpotilaiden suolistomikrobistoissa on havaittu selkeitä eroja terveisiin henkilöihin verrattuna. (Hoyles ja muut 2018). Alzheimerin tautia sairastavien suolistomikrobistossa on havaittu Actinobacteria- ja Firmicutes-pääryhmien lisääntymistä ja Bacteroidetes- ja Proteobacteria-pääryhmien vähenemistä. Lukuisten bakteerisukujen kohdalla on huomattu myös selkeitä eroavaisuuksia Alzheimeria sairastavien ja terveiden henkilöiden välillä. Alzheimerpotilailla oli muun muassa Clostridium, Escherichia coli, Enterococcus ja Bacteroides -suvuissa selkeää lisääntyminen. Näiden bakteerien lisääntyminen yhdistetään lisäksi suoliston tulehdustiloihin. (Huang ja muut 2024)

Lyhytketjuisilla rasvahapoilla on monia keskushermoston kannalta tärkeitä fysiologisia ja patologisia rooleja. SCFA-yhdisteet välittävät signaaleja suoli-aivoakselin kautta, jotka voivat vaikuttaa myös aivoperäisiin sairauksiin. Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että SCFA-yhdisteillä on myönteisiä vaikutuksia Alzheimerin tautiin ja SCFA-yhdisteitä voidaan pitää suoli-aivoakselin keskeisimpinä biologisesti vaikuttavina yhdisteinä. Lyhytketjuiset rasvahapot voivat lievittää Alzheimerin oireita ja tähän on esitetty monia eri vaihtoehtoisia tapoja. SCFA-yhdisteet saattavat estää oksidatiivista stressiä ja reaktiivisten happilajien tuotantoa (engl. reactive oxygen species, ROS). Proinflammatoristen sytokiinien erityys, amyloidibeetan (A β) kertyminen sekä tau-proteiinien liiallinen fosforylaatio voi myös vähentyä. Samalla keskushermoston synapsien plastisuus ja insuliiniresistenssi voi puolestaan parantua. (Huang ja muut 2024).

Vaikka lyhytketjuisten rasvahappojen positiiviset vaikutukset aivojen terveyteen ovat kiistattomat, on tehty myös tutkimuksia, joissa on havaittu lyhytketjuisten rasvahappojen haittapuolia. SCFA-yhdisteet saattavat pahentaa Alzheimerin taudin varhaisvaihetta ja lyhytketjuisten rasvahappojen säätelemien vaikutusreittien kohdentaminen saattaakin olla lupaava lähestymistapa Alzheimerin taudin varhaisvaiheen hoitoon (Colombo ja muut 2021). Colombo ja muut tutkivat hiirillä SCFA-yhdisteiden vaikutusta Alzheimerin taudissa aivoihin kertyvään A β -plakkiin. He totesivat, että SCFA-yhdisteillä voi olla Alzheimerin taudin etenemistä kiihdyttävä vaikutus, sillä ne voivat pahentaa A β -patologiaa etenkin sairauden varhaisvaiheessa. Hypoteesina on, että SCFA-yhdisteiden aiheuttama mikrogliaeräinen ApoE:n nousu voisi olla syy A β -plakin kertymiselle. (Colombo ja muut 2021).

7.2 Parkinsonin tauti ja aivohalvaus

Aivohalvauksesta toipuminen on moniulotteinen prosessi ja aivohalvauksen on todettu muuttavan suoliston mikrobiomia. Suoli-aivoakselilla tapahtuvat mekanismit ovat siis yhteydessä toipumiseen. SCFA-yhdisteiden yhteyttä tutkittiin kokeellisen aivohalvauksen jälkeiseen toipumiseen. SCFA-yhdisteiden lisääminen vaikutti mikrogliaan aktivaatioon sekä aivojen että verenkierron immuunisoluissa. Lyhytketjuiset rasvahapot voisivat siis olla potentiaalinen hoitomuoto aivohalvauksesta toipumiseen. (Sadler ja muut 2020).

Parkinsonin taudissa on todettu poikkeavuuksia SCFA-yhdisteiden pitoisuuksissa. Aho ja muut totesivat, että Parkinsonin tautia sairastavilla oli korkeat kalprotektiinipitoisuudet ja matalat SCFA-tasot. Butyraatin osalta todettiin, että sillä voi olla mahdollisuus viivästyttää taudin alkua ja olla suojaava tekijä sairauden alkamisen kannalta. (Aho ja muut 2021). Hegelmaier ja muut tekivät tutkimuksen, jossa Parkinsonin tautia sairastaville henkilöille annettiin puolen vuoden ajan propionaatti- ja butyraattilisää. Lisäksi annettiin prebiottista kuitua, 2'-fukosyyliilaktoosia. Tutkimuksessa raportoitiin, että Parkinsonin tautia sairastavien kliininen sairauden tila oli parantunut SCFA-lisän vaikutuksesta. (Hegelmaier ja muut 2025).

7.3 Muut aivoperäiset häiriöt

Lyhytketjuisten rasvahappojen keskeinen rooli suoli-aivoakselin välittäjinä toimii myös mielenterveyden häiriöiden, kuten masennuksen, neurobiologisten mekanismien taustalla. SCFA-yhdisteet osallistuvat biologisiin ja patologisiin prosesseihin, jotka osallistuvat masennuksen etenemiseen, aivojen tulehdustilaan, epigeneettisiin muokkauksiin sekä neuroendokriinisiin muutoksiin. Masennuspotilailla on lisäksi todettu olevan vähemmän

SCFA-yhdisteitä tuottavia bakteerikantoja, kuten *Faecalibacterium* ja *Coprococcus* -kantoja. (Cheng ja muut 2024)

Yhtenä mahdollisena taustavaikuttajana voidaan pitää suoliston dysbioosia, jossa on kyse mikrobiston häiriötilasta: mikro-organismien tiheys suolen limakalvolla on normaalia suurempi, mutta monimuotoisuus on heikompaa. Dysbioosi on monien sairauksien, myös mielenterveyshäiriöiden, kuten masennuksen ja skitsofrenian, taustalla vaikuttava tekijä. Dysbioosin onkin todettu kroonisen stressin kanssa yhdessä häiritsevän SCFA-aineenvaihduntaa. (Cheng ja muut 2024).

Lyhytketjuisten rasvahappojen pitoisuuden taso on todettu olevan yhteydessä autismin kirjon häiriöön. Tutkimukset ovat vahvistaneet, että autismin kirjon häiriön lapsilla on eroja verrokkeihin verrattuna ulosteen SCFA-pitoisuuksissa, SCFA-yhdisteitä koodaavissa geneissä sekä SCFA-yhdisteitä tuottavissa bakteereissa ja entsyymeissä, jotka osallistuvat SCFA-yhdisteiden tuottoon. (Korteniemi ja muut 2023). Liu ja muut totesivat, että autismin kirjon lapsilla havaittiin butyraatin ja asetaatin pitoisuuksien laskua ja toisaalta valeriaanahapon tasot olivat huomattavasti korkeammat kuin neurotyypillisillä lapsilla. Suoliston bakteerikoostumuksessakin löydettiin eroja, autismin kirjon häiriön lapsilla oli merkitsevästi enemmän *Acidobacteria*-, *Enterobacteriaceae*- ja *Pseudomonadaceae*-kantoja kun taas *Erysipelotrichaceae*-kannassa havaittiin vähenemistä (Liu ja muut 2019).

8 Yhteenveto

Lyhytketjuiset rasvahapot muodostuvat pääasiassa paksusuolella suolistomikrobiston fermentoidessa imeytymättömiä hiilihydraatteja. Niiden tuotantoon vaikuttavat ravinnon laadun lisäksi useat suoliston fysiologiset ominaisuudet, kuten suoliston pH. Lyhytketjuisten rasvahappojen imeytyminen kolonosyytteihin tapahtuu pääosin kuljetusproteiinien, kuten MCT- ja SMCT-kuljettajien, välityksellä, mutta osittain myös passiivisen diffuusion kautta. Lisäksi lyhytketjuiset rasvahapot toimivat G-proteiinikytkentäisten reseptorien (FFAR2 ja FFAR3) endogeenisina ligandeina. Näitä reseptoreita esiintyy muun muassa enteroendokriinisissa, immuunijärjestelmän ja hermoston soluissa.

Lyhytketjuisilla rasvahapoilla on useita elimistön homeostaasin kannalta keskeisiä tehtäviä. Ne osallistuvat hermoston ja verenkiertoelimistön suojaamiseen sekä tulehdusreaktioiden ja immuunivasteen säätelyyn. Propionaatin on todettu stimuloivan kylläisyshormonien erityystä, kun taas butyraatilla ja asetaatilla on havaittu insuliiniherkkyyttä parantavia vaikutuksia. Lisäksi lyhytketjuiset rasvahapot on yhdistetty allergioiden, astman ja autoimmuunisairauksien, kuten tulehduksellisten suolistosairauksien, patogeneesiin. Suolistosairauksien ja suolistosyöpien yhteydessä erityisesti butyraatin on havaittu vähentävän soluproliferaatiota ja kasvainten syntyä muokkaamalla immuunivastetta. Tämän lisäksi butyraatti saattaa hillitä angiogeneesiä ja täten etäpesäkkeiden muodostumista.

Lyhytketjuiset rasvahapot läpäisevät veri-aivoesteeseen, osallistuvat neuroaktiivisten metaboliittien synteesiin ja vaikuttavat useisiin säätelymekanismeihin, jotka ovat keskeisiä neurologisten toimintojen ja käyttäytymisen kannalta. Tutkimusnäyttö viittaa siihen, että lyhytketjuisilla rasvahapoilla voi olla merkitystä myös neurologisten ja psykiatristen sairauksien, kuten Alzheimerin taudin, Parkinsonin taudin, aivohalvauksesta toipumisen sekä mielenterveyden häiriöiden yhteydessä. Niiden on esitetty vaikuttavan sekä sairauksien etenemiseen että mahdollisesti myös niiden ennaltaehkäisyyn.

Vaikka tutkimus lyhytketjuisten rasvahappojen yhteydestä somaattisiin ja neurologisiin sairauksiin on edelleen osittain keskeneräistä, tähänastinen tutkimusnäyttö korostaa niiden merkitystä ihmisen terveydelle. Erityisen kiinnostavaa on, että lyhytketjuisten rasvahappojen muodostumiseen voidaan vaikuttaa ravitsemuksellisin keinoin, mikä tekee niistä potentiaalisen kohteen sekä sairauksien ehkäisyssä, että tulevaisuuden hoidollisissa sovelluksissa.

9 Lähteet

- Aho, V. T. E., Houser, M. C., Pereira, P. A. B., Chang, J., Rudi, K., Paulin, L., ... Scheperjans, F. (2021) Relationships of gut microbiota, short-chain fatty acids, inflammation, and the gut barrier in Parkinson's disease. *Mol Neurodegeneration* **16**:6.
- Baptista, N. T., Dessalles, R., Illner, A.-K., Ville, P., Ribet, L., Anton, P. M. & Durand-Dubief, M. (2024) Harnessing the power of resistant starch: A narrative review of its health impact and processing challenges. *Front Nutr* **11**:1369950.
- Chambers, E. S., Viardot, A., Psichas, A., Morrison, D. J., Murphy, K. G., Zac-Varghese, S. E. K., ... Frost, G. (2015) Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut* **64**:1744–1754.
- Cheng, J., Hu, H., Ju, Y., Liu, J., Wang, M., Liu, B. & Zhang, Y. (2024) Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and depression: Deep insight into biological mechanisms and potential applications. *Gen Psych* **37**:e101374.
- Colombo, A. V., Sadler, R. K., Llovera, G., Singh, V., Roth, S., Heindl, S., ... Liesz, A. (2021) Microbiota-derived short chain fatty acids modulate microglia and promote A β plaque deposition. *eLife* **10**:e59826.
- Cook & Sellin (1998) Review article: Short chain fatty acids in health and disease. *Aliment Pharmacol Ther* **12**:499–507.
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., ... Dinan, T. G. (2019) The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews* **99**:1877–2013.
- Cummings, J. H., Pomare, E. W., Branch, W. J., Naylor, C. P. & Macfarlane, G. T. (1987) Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* **28**:1221–1227.
- Czarnowski, P., Mikula, M., Ostrowski, J. & Źeber-Lubecka, N. (2024) Gas Chromatography–Mass Spectrometry-Based Analyses of Fecal Short-Chain Fatty Acids (SCFAs): A Summary Review and Own Experience. *Biomedicines* **12**:1904.

- Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B. & Verbeke, K. (2019a) The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **16**:461–478.
- Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B. & Verbeke, K. (2019b) The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **16**:461–478.
- De Mello, V. D., Paananen, J., Lindström, J., Lankinen, M. A., Shi, L., Kuusisto, J., ... Uusitupa, M. (2017) Indolepropionic acid and novel lipid metabolites are associated with a lower risk of type 2 diabetes in the Finnish Diabetes Prevention Study. *Sci Rep* **7**:46337.
- De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Goncalves, D., Vinera, J., Zitoun, C., Duchamp, A., ... Mithieux, G. (2014) Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits. *Cell* **156**:84–96.
- Erny, D., Dokalis, N., Mezö, C., Castoldi, A., Mossad, O., Staszewski, O., ... Prinz, M. (2021) Microbiota-derived acetate enables the metabolic fitness of the brain innate immune system during health and disease. *Cell Metabolism* **33**:2260-2276.e7.
- Erny, D., Hrabě De Angelis, A. L., Jaitin, D., Wieghofer, P., Staszewski, O., David, E., ... Prinz, M. (2015) Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci* **18**:965–977.
- Fristedt, R., Ruppert, V., Trower, T., Cooney, J. & Landberg, R. (2024) Quantitation of circulating short-chain fatty acids in small volume blood samples from animals and humans. *Talanta* **272**:125743.
- Frost, G., Sleeth, M. L., Sahuri-Arisoylu, M., Lizarbe, B., Cerdan, S., Brody, L., ... Bell, J. D. (2014) The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun* **5**:3611.
- Greer, J. B. & O’Keefe, S. J. (2011) Microbial Induction of Immunity, Inflammation, and Cancer. *Front Physio* **1**.
- Hamer, H. M., Jonkers, D., Venema, K., Vanhoutvin, S., Troost, F. J. & Brummer, R. -J. (2008) Review article: The role of butyrate on colonic function. *Aliment Pharmacol Ther* **27**:104–119.

- Hegelmaier, T., Duscha, A., Desel, C., Fuchs, S., Shapira, M., Amidror, S., ... Haghikia, A. (2025) Supplementation with short-chain fatty acids and a prebiotic improves clinical outcome in Parkinson's disease: A randomized double-blind prospective study. *Sci Rep* **16**:315.
- Hoyles, L., Snelling, T., Umlai, U.-K., Nicholson, J. K., Carding, S. R., Glen, R. C. & McArthur, S. (2018) Microbiome–host systems interactions: Protective effects of propionate upon the blood–brain barrier. *Microbiome* **6**:55.
- Huang, Y., Wang, Y. F., Miao, J., Zheng, R. F. & Li, J. Y. (2024) Short-chain fatty acids: Important components of the gut-brain axis against AD. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **175**:116601.
- Høverstad, T., Fausa, O., Bjørneklett, A. & Bøhmer, T. (1984) Short-Chain Fatty Acids in the Normal Human Feces. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **19**:375–381.
- Kang, Y., Yang, G., Zhang, S., Ross, C. F. & Zhu, M. (2018) Goji Berry Modulates Gut Microbiota and Alleviates Colitis in IL-10-Deficient Mice. *Molecular Nutrition Food Res* **62**:1800535.
- Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P. & Bäckhed, F. (2016) From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell* **165**:1332–1345.
- Korteniemi, J., Karlsson, L. & Aatsinki, A. (2023) Systematic review: Autism spectrum disorder and the gut microbiota. *Acta Psychiatr Scand* **148**:242–254.
- Lambert, D. W., Wood, I. S., Ellis, A. & Shirazi-Beechey, S. P. (2002) Molecular changes in the expression of human colonic nutrient transporters during the transition from normality to malignancy. *Br J Cancer* **86**:1262–1269.
- Le Leu, R. K., Brown, I. L., Hu, Y., Esterman, A. & Young, G. P. (2007) Suppression of azoxymethane-induced colon cancer development in rats by dietary resistant starch. *Cancer Biology & Therapy* **6**:1621–1626.
- Liu, S., Li, E., Sun, Z., Fu, D., Duan, G., Jiang, M., ... Zheng, P. (2019) Altered gut microbiota and short chain fatty acids in Chinese children with autism spectrum disorder. *Sci Rep* **9**:287.
- Louis, P., Hold, G. L. & Flint, H. J. (2014) The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol* **12**:661–672.
- Macfarlane, S. & Macfarlane, G. T. (2003) Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc* **62**:67–72.

- Martin-Gallausiaux, C., Marinelli, L., Blottière, H. M., Larraufie, P. & Lapaque, N. (2021) SCFA: Mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc* **80**:37–49.
- Morrison, D. J. & Preston, T. (2016) Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes* **7**:189–200.
- Müller, M., Hernández, M. A. G., Goossens, G. H., Reijnders, D., Holst, J. J., Jocken, J. W. E., ... Blaak, E. E. (2019) Circulating but not faecal short-chain fatty acids are related to insulin sensitivity, lipolysis and GLP-1 concentrations in humans. *Sci Rep* **9**:12515.
- Nagatomo, R., Kaneko, H., Kamatsuki, S., Ichimura-Shimizu, M., Ishimaru, N., Tsuneyama, K. & Inoue, K. (2022) Short-chain fatty acids profiling in biological samples from a mouse model of Sjögren's syndrome based on derivatized LC-MS/MS assay. *Journal of Chromatography B* **1210**:123432.
- O'Keefe, S. J. D. (2016) Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **13**:691–706.
- Oliphant, K. & Allen-Vercoe, E. (2019) Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: Major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome* **7**:91.
- O'Riordan, K. J., Collins, M. K., Moloney, G. M., Knox, E. G., Aburto, M. R., Fülling, C., ... Cryan, J. F. (2022) Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Molecular and Cellular Endocrinology* **546**:111572.
- Parada Venegas, D., De La Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., ... Hermoso, M. A. (2019) Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol* **10**:277.
- Ríos-Covián, D., Ruas-Madiedo, P., Margolles, A., Gueimonde, M., De Los Reyes-Gavilán, C. G. & Salazar, N. (2016) Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front Microbiol* **7**.
- Rohde, J. K., Fuh, M. M., Evangelakos, I., Pauly, M. J., Schaltenberg, N., Siracusa, F., ... Worthmann, A. (2022) A Gas Chromatography Mass Spectrometry-Based Method for the Quantification of Short Chain Fatty Acids. *Metabolites* **12**:170.

- Ruppin, H., Bar-Meir, S., Soergel, K. H., Wood, C. M. & Schmitt, M. G. (1980) Absorption of Short-Chain Fatty Acids by the Colon. *Gastroenterology* **78**:1500–1507.
- Sadler, R., Cramer, J. V., Heindl, S., Kostidis, S., Betz, D., Zuurbier, K. R., ... Liesz, A. (2020) Short-Chain Fatty Acids Improve Poststroke Recovery via Immunological Mechanisms. *J Neurosci* **40**:1162–1173.
- Saha, S., Day-Walsh, P., Shehata, E. & Kroon, P. A. (2021) Development and Validation of a LC-MS/MS Technique for the Analysis of Short Chain Fatty Acids in Tissues and Biological Fluids without Derivatisation Using Isotope Labelled Internal Standards. *Molecules* **26**:6444.
- Silva, Y. P., Bernardi, A. & Frozza, R. L. (2020) The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol* **11**:25.
- Steffi Sonia, Fiastuti Witjaksono, & Rahmawati Ridwan (2015) Effect of Cooling of Cooked White Rice on Resistant Starch Content and Glycemic Response. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* **24**.
- Stilling, R. M., Van De Wouw, M., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. (2016) The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochemistry International* **99**:110–132.
- Thomas, T., Gilbert, J. & Meyer, F. (2012) Metagenomics—A guide from sampling to data analysis. *Microb Informatics Exp* **2**:3.
- Toden, S., Bird, A. R., Topping, D. L. & Conlon, M. A. (2007) Dose-dependent reduction of dietary protein-induced colonocyte DNA damage by resistant starch in rats correlates more highly with caecal butyrate than with other short chain fatty acids. *Cancer Biology & Therapy* **6**:253–258.
- Walker, A. W., Duncan, S. H., McWilliam Leitch, E. C., Child, M. W. & Flint, H. J. (2005a) pH and Peptide Supply Can Radically Alter Bacterial Populations and Short-Chain Fatty Acid Ratios within Microbial Communities from the Human Colon. *Appl Environ Microbiol* **71**:3692–3700.
- Walker, A. W., Duncan, S. H., McWilliam Leitch, E. C., Child, M. W. & Flint, H. J. (2005b) pH and Peptide Supply Can Radically Alter Bacterial Populations and Short-Chain Fatty Acid Ratios

within Microbial Communities from the Human Colon. *Appl Environ Microbiol* **71**:3692–3700.

Xiong, R.-G., Zhou, D.-D., Wu, S.-X., Huang, S.-Y., Saimaiti, A., Yang, Z.-J., ... Li, H.-B. (2022a) Health Benefits and Side Effects of Short-Chain Fatty Acids. *Foods* **11**:2863.

Xiong, R.-G., Zhou, D.-D., Wu, S.-X., Huang, S.-Y., Saimaiti, A., Yang, Z.-J., ... Li, H.-B. (2022b) Health Benefits and Side Effects of Short-Chain Fatty Acids. *Foods* **11**:2863.

Tässä kandidaatintutkielmassa on käytetty tekoälyä tiedonhaun suunnitteluun, englanninkielisen tekstin suomentamiseen sekä kielioppivirheiden korjaamiseen. Tutkielman lähteet on tarkastettu asianmukaisesti.

