

**INSULIINIRESISTENSSIN
ULKOISIA ANDROGEENISIA
MANIFESTAATIOITA**

**VEIKKO A.
MATILAINEN**

Kansanterveystieteen ja
yleislääketieteen laitos,
Oulun yliopisto;
Yleislääketieteen yksikkö,
Oulun yliopistollinen sairaala;
Pyhäjärven terveyskeskus

OULU 2002



VEIKKO A. MATILAINEN

**INSULIINIRESISTENSSIN ULKOISIA
ANDROGEENISIA
MANIFESTAATIOITA**

Academic Dissertation to be presented with the assent of the Faculty of Medicine, University of Oulu, for public discussion in the Auditorium of Kastelli Research Center (Aapistie 1), on November 15th, 2002, at 12 noon.

OULUN YLIOPISTO, OULU 2002

Copyright © 2002
University of Oulu, 2002

Työn ohjaaja
Professori Sirkka Keinänen-Kiukaanniemi

Esitarkastajat
Professori Matti Hannuksela
Dosentti Mauno Vanhala

ISBN 951-42-6864-4 (URL: <http://herkules.oulu.fi/isbn9514268644/>)

ALSO AVAILABLE IN PRINTED FORMAT

Acta Univ. Oul. D 702, 2002

ISBN 951-42-6863-6

ISSN 0355-3221 (URL: <http://herkules.oulu.fi/issn03553221/>)

OULU UNIVERSITY PRESS
OULU 2002

Matilainen, Veikko A., External androgenetic manifestations of insulin resistance

Department of Public Health Science and General Practice, University of Oulu, P.O.Box 5000, FIN-90014 University of Oulu, Finland; Unit of General Practice, University Hospital of Oulu, P.O.Box 22, FIN-90029 OYS, Finland; Health Centre of Pyhäjärvi, P.O.Box 16, FIN-86800 Pyhäjärvi, Finland
Oulu, Finland
2002

Abstract

A hypothesis is created that an association between androgenetic alopecia (AGA) and serious cardiovascular events, such as myocardial infarction and fatal ischaemic heart disease has been reported, but the mechanism explaining this association has remained unclear.

The aim of this study was to analyze the relationship between insulin resistance, (coronary) artery disease and AGA. Moreover, a hypothesis on the role of electromagnetic cell adhesion in the development of AGA is presented.

In the present series of men aged 19–50 years (n = 154) with early (< 35 years of age), significant AGA of at least grade 3 (vertex) in the Hamilton classification modified by Norwood (Norwood 1975) was hyperinsulinaemia encountered twice as often as on age-matched controls. Other signs of the insulin resistance syndrome, such as obesity, lipid lowering and antihypertensive drugs were also found to correlate with early AGA.

In a population-based case-control study, male patients living a small rural town who had undergone an urgent or elective coronary revascularization procedure (n = 85) and their age-matched controls were analysed after stratification by age at operation and hair status. The findings showed AGA to be more common coronary artery disease and early AGA as those with early coronary artery disease.

In a population aged 63 years (n = 541, 217 men), neck circumference was found to correlate with the conventional anthropometric indicators of insulin resistance and with elevated serum insulin in both genders, which means that neck circumference is a simple anthropometric indicator of android type obesity and insulin resistance. In the same female population other factors of insulin resistance (whr, waist circumference, serum insulin level and microalbuminuria) were associated with marked (grade 2 or 3 on a modified Ludwig scale) hair loss.

Paternal heredity was clearly characteristic of AGA in both genders, particularly of early AGA in men.

We present a hypothesis that the overactive androgen state inhibits cell mitosis in the dermal papilla of the hair follicle and contributes to a weaker electromagnetic attraction between the undifferentiated germ cells and the dermal papilla and also to a shortened anagen phase of the hair growth cycle. Insulin resistance has an additional pathogenic role in the excessive miniaturization of the hair follicle.

As a conclusion, along with android obesity, early alopecia can be considered a sign of insulin resistance and a possible risk factor for an early onset of coronary artery disease. Timely intervention in the risk factors may help to slow down or prevent the development of arterial disease and possibly also to alleviate the cosmetic and psychosocial consequences of hair loss.

Keywords: androgenetic alopecia, dihydrotestosterone hormone, insulin-like-growth factor, coronary artery revascularization procedure

Matilainen, Veikko A., Insuliiniresistenssin ulkoisia androgeenisia manifestaatioita

Kansanterveyslaitoksen ja yleislääketieteen laitos, Oulun yliopisto, PL 5000, 90014 Oulun yliopisto;
Yleislääketieteen yksikkö, Oulun yliopistollinen sairaala, PL 5000, 90014 Oulun yliopisto;
Pyhäjärven terveyskeskus, PL 5000, 90014 Oulun yliopisto, Finland

2002

Oulu, Finland

Tiivistelmä

Insuliiniresistenssin, (sepel)valtimotaudin ja AGA:n välillä on yhteyksiä. Taustalla olevat patomekanismit ovat kuitenkin epäselviä.

Tässä väitöskirjatyössä tutkittiin insuliiniresistenssin ja (sepel)valtimotaudin suhdetta AGA:an. Lisäksi luotiin hypoteesi sähkömagneettisen soluadheesion roolista AGA:n kehittymisessä.

Aineiston 19–50-vuotiailla miehillä (n = 154), joilla oli varhainen (< 35 v), merkittävä, vähintään kolmannen (vertex) asteen AGA Norwoodin modifioiman Hamiltonin luokituksen mukaan (Norwood 1975) seerumin insuliinipitoisuus oli suurentunut liki kaksi kertaa useammin kuin samanikäisillä verrokeilla. Myös muiden insuliiniresistenssioireyhtymään liitettyjen vaaratekijöiden, kuten ylipainon, havaittiin liittyvän varhaiseen AGA:an.

Pienen maaseutukaupungin kaikki sepelvaltimoiden revaskularisaatioon joutuneet miehet (n = 85) analysoitiin toimenpiteeseen joutumisiän ja hiusstatuksen mukaan. Tulokset osoittavat AGA:n olevan yhteydessä sepelvaltimotautiin ja varhaisen AGA:n varhaiseen sepelvaltimotautiin.

Aineiston 63-vuotiailla (n = 541, miehiä 217) kaulan ympärysmittaan todettiin korreloivan selvästi antropometriin, insuliiniresistenssiä kuvaaviin mittoihin ja seerumin insuliinipitoisuuden kasvuun sekä miehillä että naisilla. Kaulan ympärysmitta soveltuu siten käytettäväksi antropometrisena mittana androidityypisen ylipainon ja insuliiniresistenssin selvittämisessä. Saman väestötöksen naisilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin muiden insuliiniresistenssin osatekijöiden (vyötärölantiosuhteen, vyötärön ympärysmittaan, seerumin insuliinipitoisuuden ja mikroalbuminurian) liittyvän huomattavaan hiustenlähtöön (asteet II ja III modifioidulla Ludwigin skaalalla). AGA:ssa isän suvun perimän vaikutus oli selvä molemmilla sukupuolilla. Se oli voimakas erityisesti miesten varhaisessa AGA:ssa.

Laatimamme hypoteesin mukaan suuri androgeenipitoisuus estää dermaalipapillan solujen mitoosia ja heikentää sähkömagneettista vetovoimaa. Tällöin hiusfollikkelin solujen määrää vähenee ja hiuksen kasvuvaihe lyhenee haittaavasti. Insuliiniresistenssillä on hypoteesin mukaan toissijainen rooli hiusfollikkelin pienenemisprosessissa.

Aikaista hiustenlähtöä androidin ylipainon ohella voidaan pitää insuliiniresistenssin merkinä ja riskinä sepelvaltimotaudin tavanomaista aiempaan ilmaantumiseen. Puuttamalla ajoissa vaaratekijöihin valtimotaudin kehittymistä voidaan hidastaa tai estää ja ehkä myös vähentää kosmeettisesti ja psykososiaalisesti haittaavaa hiusten menetystä.

Asiasanat: androgeeninen alopesia, dermaalipapilla, hiusfollikkeli, sepelvaltimoiden revaskularisaatio

Perheelleni

Esipuhe

Tämä tutkimus on aloitettu Oulun yliopiston yleislääketieteen laitoksessa vuonna 1998.

Professori Sirkka Keinänen-Kiukaanniemi on toiminut sen ohjaajana ja innoittajana. Lämpimät kiitokseni hänelle tästä ja lukuisista rohkaisevista kriittisistä keskusteluista. Kirjassa esitetyt asiat ovat liikkuneet osin ilmeisen vaikeilla alueilla eivätkä aina ole sivunneet käytännön lääkärin työsarkaa. Vähitellen kuitenkin teoreettisen tiedon palasista ja tutkimustuloksista ovat hahmottuneet tässä esitettävät asiakokonaisuudet.

Samalla kiitän tutkimuksen seurantaryhmää: professorit Jaakko Karvosta ja Esko Kumpusaloa sekä dosentti Pentti Koskela monista arvokkaista neuvoista ja rakentavasta kritiikistä.

Kiitän dosentti Ilkka Windbladia siitä, että hän on mahdollistanut osaltaan Pyhäjärvellä suoritettujen tutkimusosioiden käytännön järjestelyt ja erityisesti Pyhäjärven terveyskeskuksen hoitajia – Soile Oravakangasta ja Sari Laitista monenlaisesta käytännön avusta.

Professori Matti Hannuksela ja dosentti Mauno Vanhala ovat toimineet väitöskirjani virallisina esitarkastajina. Kiitän heitä rakentavan arvokkaasta kritiikistä ja perusteellisesta paneutumisesta työhön. Matti Hannuksela ja Pentti Koskela ovat tehneet suurenmoisen työn muokatessaan kirjan ilmiänsä paremmin ymmärrettävään muotoon, josta olen erityisen kiitollinen.

Kiitän edesmennyttä Paavo Mäkistä tutkimukseen liittyvästä monimuotoisesta teknisestä ja tilastotieteellisestä avusta kuten myös Martti Lampelaa, Markku Koirasta ja Jari Jokelaista.

Kiitän Oulun yliopiston yleislääketieteen laitoksen henkilökuntaa monenlaisesta avunannosta tutkimusvuosieni aikana.

Kiitän diabetes groupin jäseniä erityisesti LT Ulla Rajalaa, LT Liisa Hiltusta ja LL Mauri Laaksoa arvokkaista tiedoista, joita on kerääntynyt lukuisissa tieteellisissä tapaamisissa.

Lopuksi kiitän taustajoukkoja kotirintamalla. Ilman heidän tukeaan tämä tutkimus olisi tuskin tullut näin laajana tehdyksi. Kiitän erityisesti tyttäriäni – Marianne hypoteesijulkaisun kuvien piirtämisestä ja Anninaa, joka monin tavoin auttoi kirjan teossa ja toimi kriitikkona.

Käytetyt lyhenteet

ACTH	Adrenokortikotrooppinen hormoni (adrenocorticotrophic hormone)
AGA	androgeeninen alopesia (androgenetic alopecia)
Apo-B	apolipoproteiini-B (apolipoprotein-B)
Bmi	painoindeksi (body-mass index)
CABG	sepelvaltimoiden ohitusleikkaus (coronary artery bypass graft)
cAMP	syklinen adenosiinimonofosfaatti (cyclic adenosinemonophosphate)
CBG	kortikosteroideja sitova globuliini (corticosterone binding globulin)
DHEA	dehydroepiandrosteroni-hormoni (dehydroepiandrosterone-hormone)
DHT	dihydrotestosteroni-hormoni (dihydrotestosterone-hormone)
EGF	epidermaalinen kasvutekijä (epidermal growth factor)
ELAM	endoteelinen adheesiomolekyyli (endothelial linked adhesion molecule)
ET-1	endoteliini-1 (endothelin-1)
FFA	vapaat rasvahapot (free fatty acids)
FGF	fibroplastikasvutekijä (fibroblast growth factor)
GIP	gastrinia inhiboiva proteiini (gastrin inhibite protein)
Glut 1-5	glukoosin siirtäjäproteiini 1-5 (glucose transporter 1-5)
GS	glykokeenisyntetaasi (glycogen synthetase)
G6PD	glukoosi 6-fosfaattidehydrogenaasi (glucose 6-phosphatedehydroge-nase)
ICAM	solujen välinen adheesiomolekyyli (intercellular adhesion molecule)
IF- γ	interferoni- γ (interferon- γ)
IGF	insuliinin kaltainen kasvutekijä (insulin-like growth factor)
IGT	heikentynyt glukoosinsieto (impaired glucose tolerance)
IL 1-10	interleukiini 1-10 (interleukin 1-10)
IRS-1	insuliinireseptorin substraatti-1 (insulin receptor substrate-1)
MBO	metabolinen oireyhtymä (metabolic syndrome)
NO	typpioksidi (nitric oxide)
PAI-1	plasminogeenin aktivaattori-1:n inhibiittori (plasminogen activator-1 in-hibitor)
PCOS	polykystinen ovariosyndrooma (polycystic ovarian syndrome)
PDGF	verihiihtaleperäinen kasvutekijä (plateled derived growth factor)

PGE ₂	prostaglandiini E ₂ (prostaglandin E ₂)
PPAR	peroksisomireseptori (peroxisome proliferator-activated reseptor)
PTCA	sepelvaltimoiden pallolaajennushoito (percutaneous coronary angioplasty)
SHBG	sukupuolihormonia sitova globuliini (sex hormone-binding globulin)
TNF- α , β , γ	tuumorinekroositekijä- α , β , γ (tumour necrosis factor- α , β , γ)
VEGF	angiogeeninen endoteelikasvutekijä (vascular endothelial growth factor)
W _{hr}	vyötärö-lantio suhde (waist-to-hip ratio)
vWF	von Willebrandin faktori (von Willebrand factor)

Alkuperäisartikkeleiden luettelo

- I Matilainen V, Koskela P & Keinänen-Kiukaanniemi S (2000) Early androgenetic alopecia as a marker of insulin resistance. *Lancet* 356:1165-1166.
- II Matilainen VA, Mäkinen PK & Keinänen-Kiukaanniemi SM (2001) Early onset androgenetic alopecia associated with early severe coronary heart disease: a population-based, case-control study. *J Cardio Risk* 8:147-151.
- III Laakso M, Matilainen V & Keinänen-Kiukaanniemi S (2002) Association of neck circumference with insulin resistance-related factors. *Int J Obesity* 26:873-5.
- IV Matilainen V, Laakso M, Hirso P, Koskela P, Rajala U & Keinänen-Kiukaanniemi S (2002) Hair loss, insulin resistance and heredity in middle-aged women. A population based cohort study. Submitted for publication.
- V Matilainen V & Keinänen-Kiukaanniemi S (2002) Hormone induced aberrations in the electromagnetic adhesion signaling as a developmental factor of androgenetic alopecia. *Med Hypotheses* 58 (4):257-260.

Lisäksi miesten alopesian periytyvyyden osalta on esitetty tutkimushavaintoja, jotka eivät sisälly yllä oleviin julkaisuihin.

Sisällys

Abstract	
Tiivistelmä	
Esipuhe	
Käytetyt lyhenteet	
Alkuperäisartikkeleiden luettelo	
1 Johdanto	17
2 Kirjallisuuskatsaus	19
2.1 Insuliiniresistenssioireyhtymä	19
2.1.1 Insuliiniresistenssi	19
2.1.1.1 Insuliini ja sen säätely	19
2.1.1.2 Insuliinin metaboliset vaikutukset	20
2.1.1.3 Insuliiniresistenssin määrittely	20
2.1.1.4 Insuliiniresistenssin mekanismeista	21
2.1.1.5 Metabolinen oireyhtymä	22
2.1.2 Insuliiniresistenssioireyhtymän osatekijät	22
2.1.2.1 Insuliiniresistenssi, endoteelin toiminta ja ateroskleroosi	22
2.1.2.2 Insuliiniresistenssi ja androidityyppinen ylipaino	23
2.1.2.3 Insuliiniresistenssi ja dyslipidemia	23
2.1.2.4 Insuliiniresistenssi ja verenpainetauti	24
2.1.2.5 Insuliiniresistenssi ja diabeettinen aineenvaihdunta	25
2.1.3 Insuliiniresistenssiin liitettyjä muita (tauti)tiloja	27
2.1.3.1 Inflammation rooli insuliiniresistenssissä ja ateroskleroosissa	27
2.1.3.2 Insuliiniresistenssi ja mikroalbuminuria	27
2.1.3.3 Polykystinen ovariosyndrooma ja insuliiniresistenssi	28
2.2 Normaali hiusten kasvu ja androgeeninen alopesia	29
2.2.1 Normaalit hiukset	29
2.2.1.1 Normaalin hiuspohjan ja -follikkelin anatomia	29
2.2.1.2 Hiuksen kasvu	29
2.2.1.3 Hiuspohjan hermotus	30
2.2.1.4 Hiuspohjan verenkierto suhteessa hiusten kasvusykliin	31
2.2.1.5 Hiusfollikkelin molekyylibiologiaa	31
2.2.1.6 Hiusfollikkelin histokemiaa ja fysiologiaa	31
2.2.2 Hiusten kasvuun vaikuttavat tekijät	32
2.2.2.1 Normaali kasvusykli	32
2.2.2.2 Normaalia hiustenkasvuun vaikuttavat hormonit ja niitä muuntelevat entsyymit	33
2.2.2.3 Androgeenien tuotanto	34

2.2.2.4	Androgeenireseptorit	35
2.2.2.5	Sukupuolihormoneja sitova globuliini (SHBG)	35
2.2.3	Androgeeninen alopesia (AGA)	35
2.2.3.1	AGA:n epidemiologia	35
2.2.3.2	AGA:n patofysiologia	36
2.2.3.3	Hiuspohjan perifollikulaarinen verenkierto ja AGA	37
2.2.3.4	AGA:n genetiikka	37
2.2.3.5	Androgeenien rooli AGA:ssa	37
2.2.3.6	Tulehdusmekanismien ja neurohumoraalisten tekijöiden rooli AGA:ssa	38
2.2.3.7	Alopesian sekundaarisia syitä	39
2.3	Ydintieto insuliiniresistenssin ja androgeenien välisistä yhteyksistä	39
2.3.1	Insuliiniresistenssin yhteys androgeeneihin	39
2.3.1.1	Insuliiniresistenssin ja androgeenien epidemiologisia yhteyksiä	39
2.3.1.2	Insuliiniresistenssin ja androgeenien patofysiologisia yhteyksiä	40
3	Tutkimuksen tarkoitus	42
4	Tutkimusaineistot ja -menetelmät	43
4.1	Tutkimusasetelmat ja väestöt	43
4.2	Muuttujat ja mittaukset	44
4.3	Aineistojen käsittely ja analyysit	45
4.4	Eettiset kysymykset	45
5	Tulokset	46
5.1	Insuliiniresistenssin ja varhaisen AGA:n yhteys miehillä (tutkimus I)	46
5.2	Miesten invasiivista hoitoa vaatinut sepevaltimotauti ja varhainen, 3. (vertex) asteen AGA (tutkimus II)	46
5.3	Kaulan ympärystymitta, insuliiniresistenssiin liitetyt tekijät ja androidityypin ylipaino (tutkimus III)	49
5.4	Insuliiniresistenssin ilmentymien liittyminen alopesiaan naisilla (tutkimus IV)	51
5.5	Alopesian periytyminen (tutkimus IV)	52
5.6	Hypoteesi: AGA:an liittyvät DHT:n indusoimat muutokset sähkömagneettisten adheesivoimien signaaleissa (artikkeli V)	52
6	Pohdinta	55
6.1	Keskeisten tulosten pohdinta	55
6.2	Insuliiniresistenssin, valtimotaudin ja AGA:n yhteys	55
6.3	AGA:n periytyminen	57
6.4	Tutkimusväestöt	57
6.5	Muuttujat ja mittaukset	57
6.5.1	Hiusstatus, hiuspohjan tila ja alopesian periytyvyys	57
6.5.2	Laboratorioparametrit, antropometriset mitat ja muut taustatekijät	58
6.6	Tulosten vertailu aiemmin saatuihin tuloksiin	58
6.7	AGA:n patomekanismeista	59
6.8	Tulosten yleistettävyyttä	60
7	Päätelmät	61
8	Kirjallisuus	62
	Liite 1	

1 Johdanto

Insuliiniresistenssiin liittyy monimuotoinen ja yksilöllisesti vaihteleva löydöskasauma. Ilmiöstä käytetään insuliiniresistenssioireyhtymä-nimitystä lähes rinnan Suomessa käytöön vakiintuneen metabolinen oireyhtymä-termin kanssa. Tässä väitöskirjassa käytetään insuliiniresistenssioireyhtymä-nimitystä, koska halutaan korostaa, että taustalla olevaan insuliiniresistenssiin liittyy valtimotaudin riskiä lisäävien metabolisten poikkeavuuksien lisäksi biologisesti merkittäviä yhteyksiä myös androgeenien säätelyhäiriöihin, jotka voivat johtaa vakaviinkin muutoksiin kohde-elimissään.

Nyt kun oireyhtymän perusolemus tunnetaan aiempaa paremmin, on oletettu, että taustalla oleva perussy on endoteelin dysfunktio ääreisvaltimoiden kapillaari- ja arteriolitasoilla, josta insuliiniresistenssi ja monet muut valtimotaudin syntyyn liittyvät muutokset johtuisivat (Pinkney ym. 1997).

Ateroskleroosissa endoteelin toiminta on häiriintynyt ja insuliinin käyttö heikentynyt. Endoteelilla on merkittävä rooli hemostaasin säätelyssä, veren virtauksessa, vaskulaariarkkitehtuurissa ja mononukleaaristen solujen kuljetuksessa. Endoteeli myös kuljettaa lävitysensä pieniä molekyyliä, makromolekyyliä ja lipoproteiini-partikkeleita sekä hormoneja, kuten insuliinia. Näyttää siltä, että endoteelin heikentynyt toiminta selittäisi suuren osan yksilöllisistä insuliiniresistenssin osatekijöistä (Pinkney ym. 1997).

Insuliiniresistenssi lisää insuliinin kaltaisen kasvutekijä 1:n (IGF-1) pitoisuutta. IGF:t ovat peptidejä, jotka säätelevät solujen kasvua, metaboliaa, elossa pysymistä ja erilaistumista kasvuhormonin säätelemänä (Berger 2001). Insuliinin on todettu inhiboivan mak-sassa sukupuolihormoneja sitovaa globuliinia (SHBG) ja IGF-1:tä sitovaa proteiinia. Se lisää aktiivisen, vapaan testosteronin ja IGF-1:n pitoisuutta (Cataldo 1997). Dihydrotestosteroni- (DHT) reseptoreja on löytynyt monista klassisten kohdealueiden ulkopuolisista kudoksista, mm. apinoiden valtimoista (McGill & Sheridan 1981, Sheridan ym. 1989). Androgeenit, kuten katekoliamiinitkin osana neurohumoraalista säätelyä voivat monin eri mekanismein vaikuttaa endoteelin toimintahäiriöön ja myöhemmin ateroskleroosin kehittymiseen (Matsuda ym. 1994, Fujimoto ym. 1994, Ajayi ym. 1995, Skanze ym. 1998).

Alopecia on psykososiaalinen ongelma sekä miehillä että naisilla. Hiusten kasvu on hyvin monimutkainen ja -muotoinen biologinen prosessi. Aktiiviset signaalireseptorit säätelevät lukuisia hiusfollikkelin kehitys- ja muovautumisprosesseja. Androgeenissä alope-

siassa (AGA) DHT-hormonin yksilöllinen follikulaarinen vaste on muuttunut ja se vähentää mitoottista aktiiviteettia dermaalipapillassa ja solujen liikkeitä ohjaavia adheesiovoimia.

Tässä tutkimuksessa selvitettiin insuliiniresistenssin ja siihen läheisesti liittyvän (sepe)valtimotaudin suhdetta AGA:aan. Edelleen tutkittiin kaulan ja muiden antropometristen mittojen suhdetta insuliiniresistenssiin sekä epidemiologisesti alopesian periytyvyyttä. Lisäksi kirjallisuuden ja omien havaintojen perusteella mallinnettiin hypoteettisesti sitä, miten elektromagneettiset voimat syntyvät soluissa ja liittyvät hiusfollikkelin solujen migraatioon ja kudusrakenteiden muodostumiseen.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Insuliiniresistenssioireyhtymä

2.1.1 Insuliiniresistenssi

2.1.1.1 Insuliini ja sen säätely

Ensimmäinen diabetes potilas hoidettiin insuliinilla jo vuonna 1922, mutta vasta äskettäin on alettu ymmärtää mekanismeja, joilla insuliini helpottaa glukoosin ottoa soluun.

Insuliini on anabolinen peptidihormoni, joka syntetisoituu haiman Langerhansin saarekkeiden beettasolujen endoplasmiseen retikulumiin sitoutuneissa ribosomeissa. Primaari synteesituote on proinsuliini, jossa on kolme peptidiketjua A, B ja C. Golgin laitteessa proinsuliini muuttuu aktiiviseksi insuliiniksi siten, että peptidaasit irrottavat C-ketjun ja jättävät jäljelle A- ja B-ketjut (Nikkilä 1984, Koivisto & Sipilä 2000).

Insuliinin eritystä haimasta lisäävät ravintoperäiset tekijät (glukoosi, vapaat rasvahapot, aminohapot, ketoaineet), hormonaaliset tekijät (glukagoni, ACTH, glukokortikoidit, kasvuhormoni, estrogeeni, progesteroni ja gastriinia inhiboiva peptidi (GIP), neuraaliset tekijät (hypotalamusstimulaatio, beettareseptorien stimulaatio, sympaattisen hermoston ylivire), eräät lääkeaineet (mm. sulfonyyliureat) sekä eräät muut tekijät (lihavuus, raskaus) (Koivisto ym. 1992).

Insuliinin eritystä vähentävät vastavaikuttajahormonit, joista ensiksi lisääntyy glukagonin ja adrenaliinin erityks, myöhemmin kiihtyy kasvuhormonin ja kortisolin erityks. Glukagoni ja adrenaliini lisäävät maksan glykogenolyysiä ja glukoneogeneesiä (Koivisto & Sipilä 2000). Muita vähentäviä tekijöitä ovat eksogeeninen insuliini, joka säätelee beettasolujen insuliinin eritystä, stressi (suuret leikkaukset, sydäninfarkti ym.), alfa-reseptorin stimulaatio, haiman vaurio, eräät lääkeaineet, kuten tiatsidit sekä monet muut tekijät mm. pitkä paasto, pitkäkestoinen liikunta, ikä ja hypoglykemia, pitkäkestoinen hyperglykemia, hypokalemia, interleukiini-1 (IL-1) ja prostaglandiini E₂ (PGE₂) (Koivisto ym. 1992).

2.1.1.2 Insuliinin metaboliset vaikutukset

Insuliini säätelee glukoosimetaboliaa lisäämällä lihaksen glykogeenisynteesiä ja glukosin hapettumista sekä jarruttamalla maksan glukoosituotantoa (estää glukoneoneesiä ja glykogenolyysiä) (Koivisto ym.1992). Insuliini sekä inhiboi glukagonin eritystä että alentaa seerumin vapaiden rasvahappojen (FFA) pitoisuutta vähentäen maksan glukoosin tuottoa (Shepherd & Kahn 1999). Insuliini liittyy glukoosiaineenvaihdunnan lisäksi myös lipidi- ja proteiiniaineenvaihduntaan. Se vaikuttaa elektrokrolyyttitasapainoon ja sillä on kasvuhormonin tapaisia vaikutuksia (Koivisto ym. 1992, Koivisto & Sipilä 2000).

Insuliini säätelee rasva-aineenvaihduntaa monilla eri mekanismeilla kuten osallistumalla elimistön ylimääräisten hiilihydraattien muuntamiseen neutraalirasvoiksi, jotka ovat glyserolin ja rasvahapon estereitä triasyyliglyseroleja ja triglyserideja. Rasvahapot pilkkoutuvat mitokondrioiden ytimissä sekä peroksisomeihin sijoittuvassa beetta-oksidaatiossa, jolloin syntyy asetyylikoentsyymi A:ta. Tämän jälkeen rasvahappojen metabolia liittyy Krebsin sykliin kuten hiilihydraattienkin. (Niemi ym. 1994). Proteiiniaineenvaihdunnassa insuliini lisää aminohappojen siirtymistä soluihin kiihdyttämällä proteiinisynteesiä ja vähentämällä kataboliaa (Koivisto ym.1992).

Ravintoaineiden hapettumista säädellään energian tarpeen mukaan ja ylimääräinen ravinto varastoidaan. Energiaa tuottavat aineenvaihduntatiet on liitetty energiaa kuluttaviin energiateihin paitsi ATP:n välityksellä myös pelkistäviä ekvivalenteja kuljettavien hapetus- ja pelkistyskoentsyymien (NAD, NADP, FAD) kautta (Niemi ym. 1994).

2.1.1.3 Insuliiniresistenssin määrittely

Insuliiniresistenssi on elimistön tila, jossa insuliinilla ei ole normaalia biologista vastetta kohde-elimissään kuten lihaksissa, maksassa ja rasvakudoksessa, jolloin glukoosin käyttö vähenee ja syntyy kompensatorinen hyperinsulinemia (Depres & Marette 1994, Smith 1994, Laakso 1995).

Nykytiedon perusteella ajatellaan, että insuliiniresistenssisyndrooman perussyö olisi endoteelin toimintahäiriö ääreisvaltimoiden arterioli- ja kapillaaritasolla. Endoteelin toimintahäiriö on varhaisin ja merkittävin tapahtuma aterogeneettisessä prosessissa (Pinkney 1997).

Tyyppi 2 diabeteksen, joka liittyy oleellisesti oireyhtymään, perussyynä pidetään insuliinivälitteisen hiilihydraattien kuljetuksen heikentymistä solukalvolla ja myös häiriötä glukoosin solunsisäisessä fosforylaatiossa sekä häiriötä lähinnä rasva- ja lihassolujen metaboliareittien avainsignaalmolekyyleissä (Shepherd & Kahn 1999). Terveillä henkilöillä insuliiniresistenssi voi liittyä ikääntymiseen (Schalin-Jäntti 1996).

2.1.1.4 *Insuliiniresistenssin mekanismeista*

Hiilihydraatit ja erityisesti glukoosi ovat tärkeitä energialähteitä useimmille elollisille organismeille. Herkäksi viritetyt hormonaaliset säätelymekanismit vastaavat maksan glukoosin tuotannosta ja glukoosin soluunotosta ääreiskudoksissa (Shepherd & Kahn 1999).

Lihaksissa valtaosa sokerista varastoituu glykokeeninä ja osa käytetään energialähteenä. Glykokeenin muodostusta säätelee glykokeenisyntetaasi-entsyymi (GS), joka aktivoituu insuliinin vaikutuksesta (Schalin-Jäntti 1996). Sekä ravinnosta saatu että maksan tuottama glukoosi kulkeutuu verisuonikapillaareissa ääreiskudoksiin, jossa se läpäisee kapillaarin seinämän. Solukalvon lipidit ovat enimmäkseen polaaraisia fosfolipidejä, jotka ovat hiilihydraateille läpäisyeste. Hydrofiilisinä ne tarvitsevat kantajaproteiinin, joka siirtää ne solunvälitilasta solunkalvon läpi soluihin (Koivisto ym. 1992, Shepherd & Kahn 1999). Kantajaproteiineja eli glut-proteiineja on useita ja ne ovat substraattispesifisiä. Niiden kineettiset ominaisuudet ja kudossjakauma määräävät niiden toiminnallisen roolin. Glut-4 aktivoituminen edellyttää insuliinin sitoutumista solukalvolla olevaan spesifiseen reseptoriinsa (Shepherd & Kahn 1999).

Glut-4:n tärkeyttä glukoosin homeostaasissa kuvaa työ hiirillä, joilta oli poistettu yksi glut-4 geenin alleeli. Niiden sydämen, rasvasolujen ja luurankoli hasten glut-4 pitoisuus vähentyi 50 %:lla. Lisäksi niillä oli vaikea insuliiniresistenssi (Rosetti ym. 1997) ja yli puolelle urospuolisista hiiristä kehittyi ajan myötä diabetes (Stenbit ym. 1997).

Androgeenit voivat kehittää insuliiniresistenssiä mm. lisäämällä insuliiniresistenttejä tyyppi II b luurankoli hassäikeitä hiirillä (Holmang ym. 1992) ja estämällä lihasten GS-entsyymin aktiivisuutta (Rincon ym. 1996).

Insuliinin on todettu inhiboivan maksassa sukupuolihormonia sitovaa globuliinia (SHBG) ja IGF-1:tä sitovaa proteiinia, jolloin aktiivi, vapaa testosteroni ja samoin IGF-1 lisääntyvät (Cataldo 1997).

Endoteelilla on merkittävä osa hemostaasin säätelyssä, veren virtauksessa, verisuonten rakenteessa ja mononukleaaristen solujen kuljetuksessa. Endoteeli myös siirtää lävitseen pieniä molekyyliä, makromolekyyliä, lipoproteiinipartikkeleita ja hormoneja kuten insuliinia. Näyttää siltä, että endoteelin toimintahäiriö selittää insuliiniresistenssin komponentit (Pinkney ym. 1997).

Rasvasolun triglyseridien nopea lipolyysi nostaa veren FFA:n ja glyseridin määrää, jolloin luurankoli has lisääntyneen tarjonnan vuoksi alkaa käyttää energialähteenään glukoo sin sijasta yhä enemmän rasvahappoja (Randle ym. 1963). Seerumin triglyseridipitoisuus on käänteisesti sidoksissa kehon insuliiniherkkyyteen (glukoosin hyväksikäyttönopeuteen). Kliiniset ilmentymät ovat suurentunut kompensatorinen paastoinsuliinipitoisuus, heikentynyt glukoosin sieto ja diabetes (Vanhala 1997, Taskinen & Kuusi 1997). Lipolyytisiä entsyymejä ovat lipoproteiinilipaasi, maksalipaasi ja hormonisensitiivinen lipaasi.

Seerumin suurentuneeseen triglyseridipitoisuuteen liittyy myös vähentynyt fibrinolyysi, jonka syynä on kasvanut plasminogeenin aktivaattorin inhibiittorin (PAI-1) aktiivisuus ja lisääntynyt veren hyytymistäipumus (tekijä VII:n suurentunut pitoisuus) (Taskinen & Kuusi 1997).

2.1.1.5 Metabolinen oireyhtymä

Kirjallisuudessa lähes rinnan insuliiniresistenssioireyhtymän kanssa käytetään metabolisen oireyhtymän termiä. Tämä termi tarkoittaa metabolisia poikkeavuuksia, jotka lisäävät valtimotaudin vaaraa. Ilmiö on tunnettu vuosikymmeniä. Ranskassa kuvattiin 1966 Trisome metabolique ja Saksassa 1968 Wolstands-syndrom. Hanefeld otti käyttöön 1980 nimen Metabolic syndrome ja Raeven antoi 1988 oireyhtymälle nimen Syndrome X, jolloin siihen liittyi uutena asiana insuliiniresistenssi. Kaplan otti käyttöön 1991 Deadly Quartet -nimen, jossa otettiin mukaan lisääntynyt sepelvaltimotauti- ja kuolleisuusriski (Hanefeldt & Leonhardt 1997, ks. Lahtela 1998).

Neelin hypoteesin mukaan ihmiskunnan historiassa ovat parhaiten säilyneet sellaiset genotyypit, jotka ovat taanneet selviytymisen niukankin ravitsemuksen aikana. Nykyisen yltäkylläisen ravitsemuksen ja vähentyneiden fyysisten aktiviteettien aikana tämän varas-toimis- eli selviytymisgeenin omaavat genotyypit tulevat esiin insuliiniresistenssioireyhtymän osatekijöinä, kuten androidityypin ylipainona, verenpainetautina, diabeteksena ja varhaisena ateroskleroosina. (Neel 1962, ks. Tuomilehto 1998). Psykososiaalinen stressi liittännäisilmiöineen voi johtaa metabolisen oireyhtymän kehittymiseen (Depres 1997). Matala syntymäpaino (Barker ym. 1989) ja lihavuus lapsena (Vanhala ym. 1998) ennustavat metabolista oireyhtymää.

Metabolinen oireyhtymä aiheutuu ennen kaikkea vähäisestä liikunnasta, liikapainosta ja perinnöllisistä tekijöistä. Oireyhtymälle on tyypillistä insuliiniresistenssi/hyperinsulinemia ja (keski)vartalolihavuus. Usein todetaan glukoosi- ja lipidiaineenvaihdunnan häiriöitä, kohonnut verenpaine ja häiriöitä veren hyytymisessä (Uusitupa 2001). Ne lisäävät merkittävästi vaaraa sairastua valtimotauteihin: sepelvaltimotautiin, aivohalvaukseen ja jalkojen verenkiertohäiriöihin (Yki-Järvinen ym. 2000, Uusitupa 2001).

Insuliiniresistenssiin liittyy tietyntyyppinen rasva-aineenvaihdunnan häiriö, dyslipidemia. Sen tunnusomaisia piirteitä ovat hypertriglyseridemia, pieni HDL-kolesterolin pitoisuus ja suuri pienten, tiheiden (small, dense) partikkeleiden osuus kokonais-LDL:stä. Sitä sanotaan metabolisen oireyhtymän ytimeksi (Laakso ym. 1993, Pinkney ym. 1997).

2.1.2 Insuliiniresistenssioireyhtymän osatekijät

2.1.2.1 Insuliiniresistenssi, endoteelin toiminta ja ateroskleroosi

Ateroskleroosin alkuvaiheessa endoteelin toiminta häiriintyy, paikallinen typpioksidituo-tanto (NO) heikentyy ja tulehdussolujen adheesiomolekyylit lisääntyvät (Weissberg 1999). Valtimon endoteelin normaaliin toimintaan kuuluu vasomotorisen tonuksen sääte-ly, verihiiutaleaktivaation inhibiitio, tasapainon ylläpito trombosoitumisen ja fibrinolyy-sin välillä sekä kyky säädellä tarvittavien tulehdussolujen pääsyä suonen seinämään (Levine ym. 1995, Ross 1999). Niihin ottavat osaa monet aineet kuten prostaglandiinit, endoteeliini ja NO (Weissberg 1999, Ross 1999). NO laajentaa voimakkaasti verisuonia ja estää verihiiutaleiden syntyä. (Weissberg 1999, Ross 1999).

Pinkney ja hänen työtoverinsa esittävät hypoteesin, että suurten ja keskisuurten valtimoiden endoteelin toimintahäiriö johtaa osaltaan ateroskleroosiin, häiriö pienissä suonissa puolestaan insuliiniresistenssioireyhtymään. Endoteelilla on merkittävä osa säädellä verenvirtausta insuliiniherkissä kudoksissa ja insuliinin toimittamisessa soluvälitilaa. Endoteeli on insuliinivaikutusten kohde-elin. Heikko lihaskapillarisaatio huonontaa insuliinin vaikutusta ja seurauksena voi olla endoteelivaurion paheneminen. (Pinkney ym. 1997).

Endoteeli muokkaa uudelleen verisuoniarkkitehtuuria tuottamalla itse kasvutekijöitä, kuten platelet derived growth factor-beta (PDGF) (Dzau & Gibson 1991), vascular endothelial growth factor (VEGF) ja fibroblast growth factor (FGF) (Henry 1999). Valtimon endoteeli säätelee verenvirtausta arterioli- ja kapillaaritasolla voimakkaiden vasoaktiivisten aineiden, kuten NO:n, endoteliini-1:n (ET-1) ja tromboksaani A₂:n (Vane ym. 1990) ja prostasykliinin (Strandberg & Tikkanen 1997) avulla.

Insuliiniresistenssiin liittyy sympatikotonia (De Fronzo & Ferranini 1991). Stressihormonien on todettu aiheuttaneen endoteelivaurioita apinoilla (Skanze ym. 1998). Katekoliamiinien vapautuminen on diabeetikoilla lisääntynyt ja pitoisuus veressä suurentunut varsinkin fyysisen rasituksen aikana (Nikkilä 1994).

2.1.2.2 Insuliiniresistenssi ja androidityyppinen ylipaino

Erityisesti androidi- eli viskeraalityyppin ylipaino liitetään lipidi- ja glukoosimetaboliahäiriöihin, jotka voivat johtaa kohonneeseen verenpaineeseen, tyyppi 2 diabetekseen ja ateroskleroosiin. Vatsan ympärysmittaa ja vatsan sagittaalimittaa on ehdotettu helpoimpina antropometrisinä mittareina vatsan alueen viskeraalirasvan keräytymisen määrittämiseen ja sydän-verisuonitautiriskien arviointiin sekä miehillä että naisilla (Pouliot ym. 1994, Vanhala 1996, Depres ym. 1990).

Vyötärö-lantiomittojen suhde (whr) korreloi suoraan tyyppi 2 diabeteksen (Freedman & Rimm 1989) ja metabolisen oireyhtymän vaaraan (Raeven 1988). Ehdottomia lukuarvoja ei ole olemassa, mutta seuraavia on esitetty metabolisen oireyhtymän kriteereissä: > 0,85 (Rett ym. 1992), ≥ 1,00 miehillä ja ≥ 0,88 naisilla (Vanhala 1996), > 0,88 naisilla (Korhonen ym. 2001). Sen sijaan nilkan ympärysmittaan on todettu olevan käänteisessä yhteydessä tyyppi 2 diabetekseen (Freedman & Rimm 1989).

Levine kumppaneineen (Levine ym. 1998) havaitsi pulleiden poskien liittyvän lisääntyneeseen viskeraalirasvaan, osoittaen pulleaposkisilla potilailla olevan korkeamman riskin metabolisiin komplikaatioihin ja ylipainoon.

2.1.2.3 Insuliiniresistenssi ja dyslipidemia

Hyperkolesterolemia on erityisen tärkeä vaaratekijä ateroskleroosin synnyssä. Mm. Framingham Heart Study:ssa todettiin suora korrelaatio kokonaiskolesterolitason ja iskeemisen sydäntaudin kehittymisen välillä 5000 henkilöllä, joita seurattiin 14 vuotta. (Kannel ym. 1971).

Lipoproteiinilipaasi säätelee VLDL:n triglyseridien pilkkoutumisnopeutta (lipolyysi) FFA:ksi ja glyseroliksi. Sitä on lihas- ja rasvakudoksen endoteelisoluissa (Taskinen & Kuusi 1997).

Maksalipaasi on toinen lipolyyttinen entsyymi. Se on erittäin herkkä steroidihormonien vaikutuksille. Estrogeeni vähentää sen entsyymiaktiivisuutta ja androgeeniset hormonit, anaboliset steroidit ja progestiinit lisäävät sitä (Taskinen & Kuusi 1997, Hopkinson ym. 1998). Maksalipaasi kykenee muuttamaan suuremmat lipoproteiinipartikkelit pienemmiksi ja aterogeenisemmiksi. Pieni, tiheä partikkelinen LDL on erityisen aterogeeninen ja sen pitoisuus on vahvasti sidoksissa seerumin triglyseridipitoisuuteen. Se on erityisen herkkä hapettumaan ja tunkeutuu endoteelin läpi helpommin kuin suuret LDL-partikkelit (Taskinen & Kuusi 1997).

Lipoproteiinilipaasi ja maksalipaasi vaikuttavat HDL₂:n pitoisuuteen vastakkaisilla tavoilla. Mitä suurempi maksalipaasiaktiivisuus on sitä vähemmän on HDL₂:ta (Taskinen & Kuusi 1997).

Myös hormonisensitiivinen lipaasi säätelee triglyseridien muuttumista FFA:si ja glyseroliksi. Sen aktiivisuus säätelee sekä lipidi- että glukosiaineenvaihduntaa lisäämällä tai vähentämällä rasvahappotarjontaa maksaan ja lihaskudokseen. ACTH, kortisoli ja adrenaliini lisäävät sen ohjaamaa lipolyysiä ja insuliini jarruttaa sitä (Björntorp 1990, Vanhala 1996).

Epidemiologisissa tutkimuksissa on varmennettu korkean kolesterolin ja korkean LDL-kolesterolin yhteys iskeemisen sydäntaudin vaaraan. Toisaalta Lamarche tutkimusryhmineen on tehnyt havainnon, että yli puolella potilaista, joilla on iskeeminen sydäntauti, kolesterolitasoja on pidetty normaaleina. Quebec Heart Study:n liittyvässä osatyössä katkaisupisteet olivat seuraavat: s-LDL-kolesteroli 3,7 mmol/l, s-triglyseridit 1,52 mmol/l, s-HDL-kolesteroli 1,01 mmol/l. Tässä tutkimuksessa sydäntaudin (angina pectoriksen, sepelvaltimo-insuffiensiin, ei-fataalin sydäninfarktin ja koronaaritautikuoleman) vaara oli selvästi noussut miehillä, joilla oli korkea paastoinsuliinipitoisuus, apoproteiini B-tasot ja suuri pienten, tiheiden partikkeleiden osuus kokonais-LDL:stä. (Lamarche ym. 1998). Pyörälä tutkimusryhmineen on osoittanut, että korkea plasman insuliinipitoisuus on itsenäinen sepelvaltimotaudin vaaratekijä (Pyörälä ym. 1985) ja sama pätee myös vanhemmassa väestössä (Mykkänen ym. 1993).

Plasman pieni HDL-kolesterolipitoisuus on yleisin varhaista ateroskleroosia sairastavilla havaittu muutos lipoproteiineissa. Kuitenkaan kolesterolitasot eivät nouse eläinmalleissa, joissa HDL-pitoisuudet ovat erittäin pieniä esim. apolipoproteiini A-I poistogeenisissä hiirissä.

Siksi on oletettu, että kolesterolin takaisinkuljetusta maksaan ei ensisijaisesti säätele plasman HDL-pitoisuus vaan solusisäiset tapahtumat perifeerisissä kudoksissa (Jolley ym. 1998). Nämä tapahtumat määräisivät sen, kuinka paljon kolesterolia vapautuu solunulkoi-siin vastaanottajiin, joista HDL epäilemättä on tärkein. (Ikonen 2000).

2.1.2.4 Insuliiniresistenssi ja verenpainetauti

Verenpaineen säätely on monimutkainen tapahtuma, johon osallistuvat munuaiset, keskus- ja ääreishermosto, hormonijärjestelmät ja ääreisverenkierto. Insuliiniresistenssille on

tyypillistä ääreisvastuksen lisääntyminen. Stressi, katekoliamiinit, reniini-angiotensiini-aldosteroni-systeemin aktivoituminen ja suolaherkistys voivat lisätä perifeeristä vastusta. (Kuusisto & Laakso 1992, Laakso 1994).

Insuliiniresistenssissä insuliini supistaa valtimoita (Baron 1994). Insuliiniresistenssiin liittyy myös sympatikotonia (De Fronzo & Ferranini 1991). Hyperinsulinemiatilat ovat usein vatsakkaita, heillä on hypertriglyseridemia ja he sietävät sokeria huonommin (Raeven 1990). Dyslipoproteinemiamia on verenpainepotilailla erittäin tavallinen riippumatta siitä, saavatko potilaat verenpainelääkitystä vai eivät (Kesäniemi ym. 1995).

On esitetty, että insuliiniresistenssiä esiintyy noin 25 %:lla normaaliväestöstä (Beck-Nielsen 1992, Davison 1995) ja 50 %:lla verenpainepotilaista (Beck-Nielsen 1992, Davison 1995, Vanhala 1996, Grinsberg 2000). Insuliiniresistenssi korreloi sepelvaltimotautiin (Pyörälä ym. 1985, Mykkänen ym. 1993).

2.1.2.5 Insuliiniresistenssi ja diabeettinen aineenvaihdunta

Diabetes mellitus on yleisin aineenvaihduntasairaus maailmassa. Valtaosa (90 %) diabetes-potilaista sairastaa tyyppi 2 diabetesta. Vuonna 1995 maailmassa oli noin 100 miljoonaa tyyppi 2 diabetesta sairastavaa ihmistä ja taudin esiintyvyys kaksinkertaistuu 15 vuodessa (Jiwa 1997). Tyyppin 2 diabeteksen on todettu lisääntyneen lapsilla huolestuttavasti (Fabrizio 2000).

Insuliinin välittämä glukoosin soluunotto lihas- ja rasvasoluissa. Koska solukalvo estää hiilihydraattien pääsyn soluun, sen läpäisyyn tarvitaan hiilihydraatteja kuljettava systeemi. Viime vuosina on havaittu kaksi erillistä molekyyliperhettä glukoosin ja myös fruktoosin ja laktoosin kuljetukseen. Natriumiin liittyvä glukoosin kuljetusproteiinia on ohutsuolessa ja munuaisissa, joissa glukoosin kuljetus tapahtuu aktiivisesti konsentraatiogradienttia vastaan (Wright 1991). Toinen kuljetusproteiinien ryhmä kuljettaa glukoosia konsentraatiogradientin mukaisesti. Tämä ryhmä koostuu viidestä homologisesta transmemraaniproteiinista glut-1, 2, 3, 4 ja 5. Glut-4 on pääasiallinen insuliini-riippuvainen glukoosinkuljettajaproteiini. Se lokalisoituu ensisijaisesti lihas- ja rasvasoluihin. (Shepherd & Kahn 1999).

Lihaksissa valtaosa sokerista varastoituu glykokeenina ja osa käytetään energiaksi. Glykokeenin muodostusta säätelee GS-entsyymi, joka aktivoituu insuliinin vaikutuksesta. Häiriöt lihaskudoksen glut-4-geenin ekspressiossa, GS-entsyymin aktiivisuudessa ja/tai lihaskudoksen morfologiset muutokset ovat mahdollisesti insuliiniresistenssin taustalla. (Schalin-Jäntti 1996).

Insuliinivaikutuksen voimakkuus vaihtelee solutyypistä toiseen. Mihin vaikutus suuntautuu, riippuu insuliinisignaalin ohjautumisesta ja signaalimolekyylin aktivaatiosta. Tunnetaan yli 40 signaalimolekyyliä, joiden aktiivisuuden aste ja keskinäiset vuorovaikutukset säätelevät signaalin suuntaa ja voimakkuutta (Koivisto & Ebeling 1999). Huomio on erityisesti kiinnittynyt fosfoinositidi-3-kinaasiin, jolla on keskeinen rooli insuliinivälitteisessä intrasellulaarisen glut-4 translokaatioissa. Insuliiniresistenssi muuttaa insuliinin viestinnän esimerkiksi alentamalla sellaisten molekyylien aktiviteettia, jotka normaalisti vaimentavat insuliinin vaikutusta, kuten tyrosiini-fosfataasit (Shepherd & Kahn 1999). Hypoglykemialla itsellään on heikentävä vaikutus insuliinin erittymiseen ja insuliinin toimintaan ääreiskudoksissa (Yki-Järvinen 1992, Shepherd & Kahn 1999).

Insuliinivälitteiseen glukoosin soluunottoon liittyy monia muitakin tekijöitä. Peroxisomi on solunsisäinen organelli, joka osallistuu molekulaarisen hapen ja myöhemmin vetyperoksidin hajoamiseen, glyserolipidisynteesiin, kolesterolin biosynteesiin ja -hajoamiseen (sappihapon muodostumiseen) sekä rasvahappojen hapettumiseen (Valmeq & Latruffe 1999). Rasvahappoja pilkotaan mitokondrioiden ytimissä sekä peroksisomien beetta-oksidatiossa, jolloin syntyy asetyylikoentsyymi A:ta. Tämän jälkeen rasvahappojen metabolia liittyy Krebsin sykliin, kuten hiilihydraattienkin. (Niemi ym. 1994). Peroksisomit ovat soluille aineenvaihdunnan vaihtoehtoisia reaktioiteitä.

Peroxisomireseptorin aktivoituminen aiheuttaa useiden lipidien metaboliaan ja varastointiin liittyvien proteiinien ja rasvasolujen erilaistumista ohjaavien geenien ekspressiota ja siten rasvakudoksen muodostumista (Schoojans ym. 1996, Vidal- Puig ym. 1997, ks. Westerbacka & Yki-Järvinen 1997).

Pääasiassa monosyytti-makrofagien erittämä tuumorinekrositekiä- α (TNF- α) ja T-lymfosyyttien erittämä TNF- β kuuluvat solujen välisistä vuorovaikutuksista huolehtiviin hormonin kaltaisiin sytokiineihin (Klefström ym. 1992). Ne havainnot, että TNF- α -ekspressio on koholla lihaksissa ja rasvakudoksessa ylipainoisilla ja diabetesta sairastavilla henkilöillä, ovat johtaneet hypoteesiin, että TNF- α aiheuttaisi insuliiniresistenssiä in vivo (Hostamisliligil & Spiegelman 1994). Sytokiinit, kuten TNF, IL-1 ja IL-10 lisäävät verisuonten läpäisevyyttä yhdessä endoteelisen adhesio- (ELAM) ja solujen välisten adhesio-molekyylien (ICAM) kanssa. Samoin verisuonia laajentavat prostaglandiinit, NO ja lukuisat suolen hormonit voivat muuttaa verisuonten permeabiliteettia (Diskin ym. 1999). Kapillaarien läpäisevyys riippuu kolloidiosmoottisesta paineesta eli kapillaarin sisäisen verenpaineen ja ekstravaskulaarisen hydrostaattisen paineen erotuksesta.

Jo jatkuva korkea seerumin FFA:n pitoisuus yhdessä ylipainon ja/tai diabeteksen kanssa voi alentaa glukoosin soluunottoa ääreiskudoksissa (Storlien ym. 1996). Rasvasolujen tuottama leptiini-hormoni vähentää insuliiniherkkyyttä (Shepherd & Kahn 1999). Insuliinin ja IGF-1:n tärkein substraatti IRS-1 on solunsisäinen proteiini (Kahn 1994, Laakso 1995) ja se toimii insuliinin ensimmäisenä signaalinvälittäjänä (Laakso 1995).

Muu kuin insuliinin välittämä glukoosin soluunotto lihas- ja rasvasoluissa. Glut-1, 2 ja 3 portit eivät tarvitse insuliinia maksassa, aivoissa ja veren soluissa (Shepherd & Kahn 1999).

Liikunta lisää glut-4:n määrää, glykogeenisyntetaasi-entsyymien aktiivisuutta ja lihasten verenvirtausta ja samalla insuliiniherkkyys lisääntyy (Ebeling ym. 1993). Ruumiillinen rasitus stimuloi glut-4:n siirtymistä solukalvolle ja lisää sokerin kuljetusta luurankolihakseen (Goodyear & Kahn 1998). Niinpä liikunta on keino kontrolloida diabetesta sairastavan henkilön sokeritasoa. Säännöllinen liikunta vähentää riskiä sairastua tyypin 2 diabetekseen henkilöillä, joilla on siihen taipumus (Goodyear & Kahn 1998, Shepherd & Kahn 1999).

Sekä IGF-1 että IGF-2 ovat rakenteeltaan hyvin paljon insuliinin kaltaisia. Niiden reseptorit ja signaalireitit ovat myös hyvin samantapaisia kuin insuliinilla. IGF:t ovat peptidejä, jotka säätelevät solujen kasvua, metaboliaa, elossa pysymistä ja erilaistumista kasvuhormonin säätelemänä (Berger 2001).

Heksokinaasi II:lla on tärkeä merkitys solunsisäisessä glukoosiaineenvaihdunnassa. Se säätelee glukoosin muuttumista glukoosi-6-fosfaatiksi erityisesti luurankolihakseen ja rasvakudoksessa (Laakso 1995). PGE₂ vähentää glukoosilla stimuloitua insuliinin eritystä ja huonontaa glukoosin sietoa (Koivisto & Sipilä 2000).

Insuliinin lähetti-RNA:n luenta tuottaa preproinsuliinia, josta syntyy proinsuliini beetasolun karkeassa endoplasmaattisessa verkostossa. Lähellä beetasolun solukalvoa proinsuliini muuttuu insuliiniksi ja c-peptidiksi (Koivisto & Sipilä 2000).

2.1.3 Insuliiniresistenssiin liitettyjä muita (tauti)tiloja

2.1.3.1 Inflammaation rooli insuliiniresistenssissä ja ateroskleroosissa

Ateroskleroosiin todennäköisiä syitä ovat mm. lisääntynyt tai muuntunut LDL; esimerkiksi tupakoinnin aiheuttamat vapaat radikaalit, verenpainetauti, diabetes, perimä, kohonnut plasman homokysteinipitoisuus tai infektiot ja niiden tai muiden tekijöiden yhdistelmät (Ross 1999).

Valtimoiden tietyt alueet, kuten haarautumiskohdat ja mutkat ovat alttiita verenvirtauksen muutoksille, kuten turbulenssille ja paineen vaihteluille (Gotlieb & Langille 1996). Niissä spesifit molekyylit muovaavat endoteeliä vastaanottavaiseksi adherenssi- ja mikraatioilmiöille sekä monosyyttien ja T-solujen kerääntymiselle. Tällaisia adheesiomolekyylejä (lukuisia selektiinejä, intersellulaarisia adheesio- ja verisuoniadheesiomolekyylejä), jotka toimivat reseptoreina glykokonjukaateille ja integriineille, on monosyyteissä ja T-soluissa (Springer & Cybulsky 1996).

Geng tutkimusryhmineen on osoittanut, että makrofaagien (IL-1 β ja TNF- α) ja T-solujen (IFN- γ) inflammatoriset sytokiinit ovat synergisesti sytotoksisia sileille lihassoluille (Geng ym. 1996, Weisberg 1999). Veren leukosyyttien määrän ja useiden inflammatoristen proteiinien, kuten fibrinogeenin, PAI-1:n, von Willebrandin faktorin (vWF), albumiinin ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP), lukuisten sytokiinien ja adheesiomolekyyliden määrän nousun on itsenäisesti havaittu liittyvän kardiovaskulaariin päätapahtumiin (Koenig 1999). Fibrinogeenin ja PAI-1:n tiedetään liittyvän insuliiniresistenssiin (Vague ym. 1989). Oletetaan, että TNF- α liittyy insuliiniresistenssiin *in vivo* (Hostamisliligil & Spiegelman 1994).

2.1.3.2 Insuliiniresistenssi ja mikroalbuminuria

Mikroalbuminuriaksi kutsutaan tilaa, jossa pieniä proteiinimääriä (30–200 mg/l /vuorokausi) erittyy virtsaan (Evans & Greaves 1999). Mikroalbuminurian kehittyminen johtuu ensisijaisesti glomerulaarifiltraation häiriintymisestä, pysyvästä kohonneesta intraglomerulaarisesta paineesta ja joidenkin kasvutekijöiden kohonneista pitoisuuksista, jotka muuttavat glomerulaarisen kapillaarikalvon läpäisevyyttä. Mikroalbuminuria on ehkä paras varoitusmerkki kehittyvästä nefropatiasta ja lisäksi se on sydän- ja verisuonisairauksien vaaratekijä. (Forsblom 1999).

Monissa tutkimuksissa on osoitettu, että mikroalbuminuria liittyy insuliiniresistenssiin (Groop ym. 1993, Yip ym. 1993, Mykkänen ym. 1998) ja jos potilaalla on sekä mikroalbuminuria että verenpainetauti, ei verenpainetauti enää merkittävästi lisää insuliiniresistens-

siä (Niskanen & Laakso 1993). WHO:n suosituksissa (WHO 1998) mikroalbuminuria on liitetty metabolisen oireyhtymän yhdeksi osatekijäksi.

Lisääntynyt albumiinin erityys virtsaan on perinnöllinen ominaisuus, joka lisää sekä munuaistaudin että sydän- ja verisuonisairauden vaaraa diabeetikoilla ja heidän terveillä sukulaisillaan. Insuliiniresistenssi voi osaltaan edistää mainittujen sairauksien kehittymistä ja siten osittain selittää mikroalbuminurian merkitystä kardiovaskulaarisena vaaratekijänä (Forsblom 1999).

Kohonnut verenpaine lisää mikro- ja makroalbuminuriaa ja nopeuttaa nefropatian etenemistä tyyppin 1 ja 2 diabeetikoilla (Niskanen & Tikkanen 2000). Mikroalbuminuria saattaa merkitä myös paikallista tai yleistynyttä tulehdusta (Evans & Greaves 1999).

2.1.3.3 Polykystinen ovariosyndrooma ja insuliiniresistenssi

Polykystinen ovariosyndrooma (PCOS) on yksi yleisimmistä endokrinologisista sairauksista. Sen syy on tuntematon (Hopkinson ym. 1998). Taudilla on yhteys miessukulaisten AGA:aan (Carey ym. 1993). Diagnostisia merkkejä ovat polykystiset ovariot, kuukautiskierron häiriöt, sekundaarinen anovulaatio tai oligo-ovulaatio, hyperandrogenismin seurauksena hirsutismi tai akne sekä keskivartalolihavuus. Taudissa on rodullisia eroavaisuuksia. PCOS:n esiintyvyydeksi on arvioitu 5–10 % lisääntymisikäisistä naisista (Hopkinson ym. 1998).

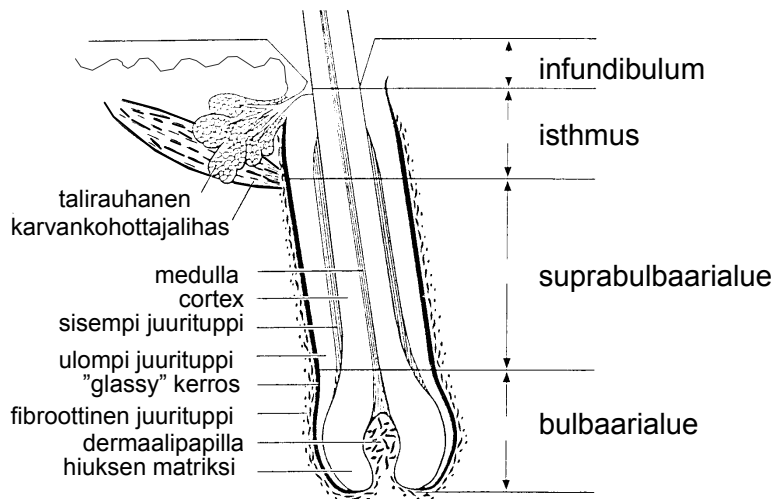
Hyperinsulinemia lisää androgeenin tuotantoa munasarjoissa. Lisääntynyt FFA:n määrä lähinnä porttilaskimokierrossa lisää triglyseridien tuotantoon tarvittavan substraatin määrää maksassa. PCOS:aa sairastavilla naisilla maksalipaasin aktiivisuus on lisääntynyt (Hopkinson ym. 1998). Maksalipaasi on erityisen herkkä steroidihormonien vaikutuksille (Taskinen & Kuusi 1997). Se muuttaa lipoproteiini-partikkeleita pienemmiksi ja aterogeenisemmiksi. HDL-pitoisuus pienentyy ja aterogeenisten, pienten, tiheiden LDL-partikkeleiden osuus kasvaa (Piwani 1997, Hopkinson 1998). Myös metabolisen oireyhtymän ja ylipainon on todettu liittyvän PCOS:aan (Korhonen ym. 2001).

2.2 Normaali hiusten kasvu ja androgeeninen alopesia

2.2.1 Normaalit hiukset

2.2.1.1 Normaalin hiuspohjan ja -follikkelin anatomia

Aikuisen henkilön hiuspohjassa on keskimäärin 100 000 hiusta (Orentreich & Durr 1982, Ebling 1987). Kaavakuvassa on esitetty hiuksen rakenne (kuva 1.). Hiuspohjassa on myös ohuita ns. velluskarvoja. Niissä ei ole ydintä. Ne ovat ohuita, heikosti pigmentoituneita eikä niissä ole karvankohottajalihasta (Whiting 1998).



Kuva 1. Hiuksen rakenne. Modifioitu Demis ym. (1991) alkuperäiskuvasta.

2.2.1.2 Hiuksen kasvu

Hiuksen kasvussa erotetaan kolme eri vaihetta: anageeni-, katageeni- ja telogeenivaihe.

Anageenivaiheessa nopeasti jakautuvat matriksin solut erilaistuvat kolmenlaisiksi kehittyvän hiuksen rakenneosiksi. Keskeiset eli medullaariset solut nousevat dermaalipapillan kärkeen muodostaen varastorakkuloita, granuloomia ja satunnaisesti jakautuneita säikeitä, filamentteja. Kypsiä medullaarisia soluja voidaan havaita terminaalihiuksen keskusosassa, mutta ne puuttuvat kokonaan velluskarvoista (Whiting & Howsden 1998). Kortikaaliset solut kehittyvät medullaaristen solujen ympärille ja yläpuolelle. Ne erittävät fibrillaarista proteiinia ja kypsyvät vähitellen kasvun edetessä distaalisuuntaan. Myös fibrillaariset proteiinit tiivistyvät ja pakkautuvat makrofibrilleiksi ja suuntautuvat hiuksen akselin suuntaisesti kohti sen kärkeä. Lopulta kelmukerroksen solut kehittyvät kortikaalisolujen ulkopuo-

lelle ja muodostavat 6–10 solun paksuisen peittokerroksen korteksi ympärille (Montagna & Parakkal 1974, Sperling 1991, ks. Whiting & Howsden 1998).

Sisempi juurituppi sisältää kolme kerrosta: kelmukerroksen (cuticle) sekä Huxleyn ja Henlen kerrokset (Sperling 1991, Whiting & Howsden 1998). Kelmukerros liittyy soluilaan anageenivaiheen hiuksen varteen ankkuroiden sen paikoilleen (Whiting & Howsden 1998).

Kaikki kolme kerrosta erilaistuvat samassa järjestyksessä mutta eri nopeudella: ensin Henlen sitten Huxleyn ja lopuksi kelmukerros (Dawber & Messenger 1997).

Ulompi juurituppi ympäröi hiusfollikkeliä useamman solukerroksen vahvuisena hihan tavoin ja jatkuu epidermikseen (Hashimoto & Ito 1989, Sperling 1991). Sen tehtävää ei tunneta tarkasti.

Dermaalipapillan yläosan ja epiteliaalisen pylvään (epithelial column) ympärillä on lasiaismainen, glassy-kerros, joka katageenivaiheessa paksunee massiivisesti ja poimuttuu. Katageenivaiheen edetessä epiteliaalinen pylväs ja sitä ympäröivä lasiaismainen kerros lyhenevät ja rappeutuvat. Dermaalipapilla seuraa epiteliaalisen pylvään vetäytyvää jäännettä liikkuen jatkuvasti ylemmäksi (Sperling 1991).

Lasiaismainen kerros on soluton eosinofiilinen rakenne follikkelin ympärillä ulomman juuritupen ulkopuolella. Se on epidermisen tyvikalvon jatke. Lasiaismaisen kerroksen ympärillä on fibroottinen juurituppi, uloin hiusfollikkelin kerroksista. Sen kollageeninen rakenne ulottuu syvälle rasvakudokseen (Sperling 1991).

Sisempi juurituppi sijaitsee ainoastaan hiusfollikkelin alasegmentissä. Se muodostuu hiusnystyssä, keratinisoituu follikkelin alaosassa ja loppuu follikkelin istmusosaan. Hiusfollikkelin istmusosa alkaa pullistuma-alueelta (bulge), joka on karvankohottajalihaksen korkeudella, ja ulottuu ylöspäin talirauhasen tiehyen tasolle saakka. Ylempi follikkeli, infundibulum, käsittää talirauhasen tiehyen tasolta ihon pinnalle ulottuvan alueen. (Whiting & Howsden 1998).

Nykykäsityksen mukaan pidetään mahdollisena, että hiusten germinaalisolujen (stem cells) lähde on pullistuma-alue karvankohottajalihaksen insertion seudussa (Cotsarelis 1990).

Hiusnystyn dermaalipapilla on yläpuoleltaan ja sivustoiltaan matriksin epidermaalisten solujen ympäröimä (Sperling 1996).

2.2.1.3 Hiuspohjan hermotus

Hiusfollikkeliä ympäröivät koko pituudelta sensoriset hermosäikeet, joista monessa on hermopäätte. Hermoverkon ansiosta hiukset ovat kosketusherkkiä. Karvankohottajalihaksessa on vain autonomisia hermoja Lynn 1988, Wilkeman 1988, ks. Dawber & Messenger 1997). Ne yhdessä alueen muun hermotuksen kanssa säätelevät hiuspohjan autonomista toimintaa kuten hikoilua ja kiertävän veren määrää (Wallin 2001).

2.2.1.4 Hiuspohjan verenkierto suhteessa hiusten kasvusykliin

Hiuspohjassa on runsas verisuoniverkosto, joka on peräisin ihonalaisesta syvemmistä verisuonipunoksista, joista kapillaarit ulottuvat dermaalipapillaan (Ellis ym. 1959, ks. Klomp ym. 1989). Yleensäkin kudoksissa solunutritio voi tapahtua vain muutaman solunmitan päähän lähimmästä kapillaarista, jota pidemmälle ei diffuusion avulla kulkeudu merkittävää määrää happea (Folkman 1990).

VEGF on angiogeeninen kasvutekijä. Sillä on ilmeisesti tärkeä tehtävä hiuksen kasvukierrossa verenkierron määrän muuntelussa. Yano ym. (2001) ovat osoittaneet geneettisesti muunnelluilla hiirillä, että hiusfollikkeleiden verisuonien koko voi anageenivaiheen aikana nelinkertaistua, kun se katageeni- ja telogeenivaiheen aikana nopeasti palautuu alkutilanteeseensa. He havaitsivat myös, että hiusfollikkelin koko ja kasvusykli ovat ainakin osittain riippuvaisia VEGF-indusoidusta angiogeneesistä.

2.2.1.5 Hiusfollikkelin molekyylibiologiaa

Hiusfollikkelin matriksin solut jakautunevat joka 23.–72. tunti (Van Scott ym. 1963, ks. Dawber & Messenger 1997). Niiden soluissa on suuri tuma ja sytoplasmassa on useita ribosomeja sekä muutamia mitokondrioita. Lisäksi niissä on karheaa endoplasmaattista verkostoa, tiivis Golgin laite (Dawber & Messenger 1997) ja runsaasti RNA:ta (Fraser ym. 1972, ks. Dawber & Messenger 1997). Jakautuvissa hiusfollikkelisoluissa on runsaasti DNA:ta. Hiusnystyn suprabulbaarialueella tumat katoavat keratinisaation myötä. Dermaalipapillan solutumat ovat myös vahvasti DNA-positiivisia (Dawner & Messenger 1997). Vierekkäisten naapurisolujen ja myös epidermaalisten keratinosyyttien välillä on desmosomaaliyhteyksiä ja gap-liitoksia. Matriksin solujen välillä on huomattavasti vähemmän kiinnityskohtia kuin epidermaalisessa basaalikerroksessa, se helpottaa solujen liikkumista matriksista hiusnystyyn ja sen yläpuoliselle alueelle (Dawber & Messenger 1997).

Kortikaalisolujen muodostamat makrofibrillit sijaitsevat matriksissa, joka sisältää lisääntyvässä määrin rikkihydriyliryhmiä mentäessä keratinisoitumisvyöhykettä ylöspäin. Kortikaalisten solujen keratinisoituessa niiden tumat degeneroituvat. Solukalvon jäännökset pysyvät sitkeästi hiuksen varren soluissa (Whiting & Howsden 1998). RNA alkaa myös vähetä. Ribosomit ovat viimeisimpinä häviäviä soluorganelleja (Dawber & Messenger 1998).

2.2.1.6 Hiusfollikkelin histokemiaa ja fysiologiaa

Hiusten pääasiallinen rakenneproteiini, keratiini, on hyvin erilaistunut, liukenematon valkuaisaine. Sitä tavataan mm. selkärankaisten eläinten sarvien soluissa. Keratiinin pääasiallinen varastohiilihydraatti on glykogeeni. (Dawner & Messenger 1997).

Mykopolysakkaridihappoa tavataan hiusfollikkeleiden sidekudostupissa ja dermaalipapillassa. Kehittyvästä medullasta ja sisemmässä juuritupesta on löydetty pieniä arginiinimääriä trikohyaliiniin liittyneenä. Myös arginiini vähenee solujen kovenemisen myötä. (Dawner & Messenger 1997). Arginiini on positiivisesti varautunut aminohappo (Kovanen 1997). Sisempi juurituppi ja medullaariset proteiinit ovat happamia: perusaminohapot sisältävät sitrulliinia. Fosfolipidejä tavataan matriksin soluissa ja sisemmässä juuritupessa. Nämä vähenevät kovenemisprosessissa (Dawner & Messenger 1997).

Optisilla histokemiallisilla tekniikoilla on voitu todeta, että hiusfollikkelit sisältävät monia entsyymejä, erityisesti fosforylaasia, aldolaasia, dehydrogenaasia, sytokromioksidiaasia, glukoosi-6-fosfataasia, esteraasia, hiilianhydraasia, aminopeptidaasia, β -glukuronidaasia, arginaasia (Braun-Falco 1958, ks. Dawner & Messenger 1997). Lisäksi ne sisältävät ainakin aromataasia ja 5- α -reduktaasia.

2.2.2 Hiusten kasvuun vaikuttavat tekijät

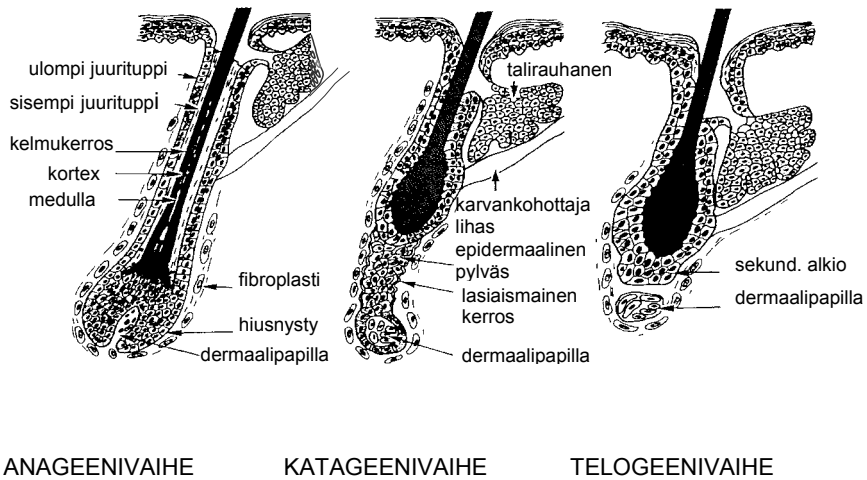
2.2.2.1 Normaali kasvusykli

Hiusten kasvusykli on kolmivaiheinen (Ebling 1987, Nielsen & Reichel 1995, Courtois ym. 1996). Kasvu- eli anageenivaihe kestää 2–7 vuotta. Kesto vaihtelee hyvinkin paljon: pisimmillään se on edellä mainittu määrä vuosia ja heikoimmillaan sama määrä viikkoina. Anageenivaiheen aikana epidermaalisolut jakautuvat ja kasvavat nopeasti. Keratini-soituneen hiuksen tuotto kestää vuosia, jonka ajan hiusfollikkelin rakenne säilyy muuttumattomana. Noin 90 % kaikista hiuspohjan hiuksista on kerrallaan kasvuvaiheessa (Nielsen & Reichel 1995).

Anageenivaiheen lopussa hiuskasvu lakkaa ja katageeni- eli involuutiovaihe alkaa. Tämä vaihe kestää useita viikkoja, ja siinä on kerrallaan noin 1 % hiuksista. Katageenivaiheen aikana hiusfollikkeli pienenee uloimman juuritupen apoptoottisen solukuoleman vuoksi. Melanosyytit lakkaavat tuottamasta melaniinia. Dermaalipapilla erottuu epidermaalisoluista ja sidekudostupesta (Nielsen & Reichel 1991, Jahoba 1998, Whiting 1998).

Lasiaismainen kerros paksunee ja epidermaalinen pylväs venyy (Sperling 1991, Nielsen & Reichel 1995, Whiting 1998) seuraten kohti ihon pintaa nousevaa terminaalihiuista (Whiting 1998).

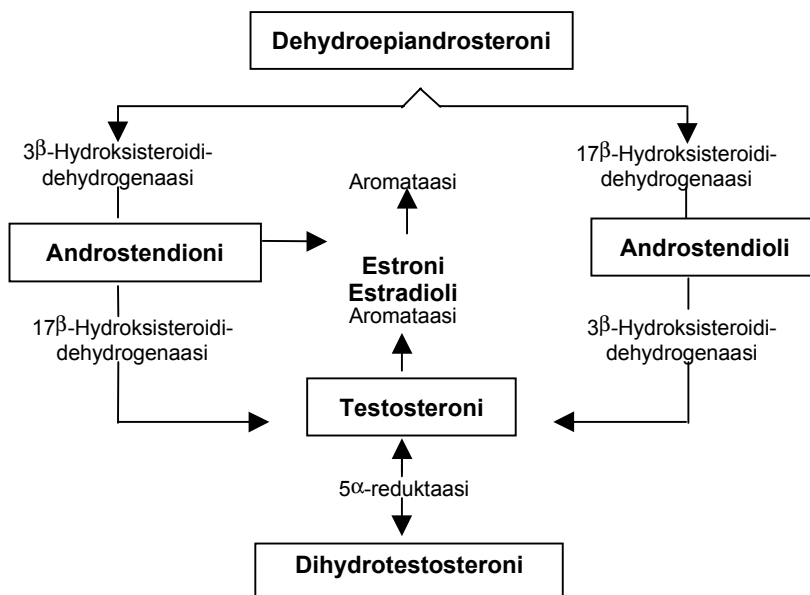
Terminaalinen hius on finaali- eli telogeenivaiheessa 2–4 kuukautta. Epidermaalinen pylväs lyhenee, kunnes se muodostaa pienen alkion (secondary germ), joka kasvaa alaspäin vetäen dermaalipapillan sisäänsä ja muodostaen uuden hiusnystyn. Uusi hius syrjäyttää edeltäjänsä. Toistaiseksi ei tunneta signaaleita, jotka ohjaavat hiuksen kasvusyklin siirtymistä vaiheesta toiseen (Nielsen & Reichel 1995, Whiting 1998).



Kuva 2. Hiussfollikkelin kasvuvaiheet. Modifioitu Eblingin (1980) alkuperäiskuvasta.

2.2.2.2 Normaalia hiustenkasvuun vaikuttavat hormonit ja niitä muuntelevat entsyymit.

Androgeenit ovat sukupuolihormoneja, jotka vaikuttaa libidoon, potenssiin ja sekundaarisien seksuaalisten ominaisuuksien, kuten pubes-, kainalo- ja tiettyjen ihoalueiden karvoituksen sekä maskuliinisen lihaksiston ja luuston kasvuun (Kaufman 1996). Kuten steroidihormonit yleensä, androgeenit sitoutuvat solujen sisällä reseptori-hormonikomplekseiksi. Verenkierrossa vallitsee tasapaino vapaan- ja kantajaproteiiniin sitoutuneen androgeenin välillä. Plasmassa tärkein sukupuolihormonin kantajaproteiini on SHBG (Kaufman 1996).



Kaavio 1. Androgeenien pääasialliset metaboliareitit iholla. Modifioitu Bergfeldin (1995) alkuperäiskaaviosta.

Hypotalamus, hypofyyysi, lisämunaisten kuorikerros, kilpirauhanen ja gonadit osallistuvat hiusten kasvun säätelyyn (Bergfeld 1995). Ei tunneta tarkkaan sitä, miten androgeenit säätelevät hiusten normaalia kasvua. Tiedetään, että androgeenit stimuloivat kasvutekijöiden ja proteaasien tuotantoa, vähentävät verisuoniston uudelleen muodostumista, tyvikalvon proteiineja, solumetaboliaa ja lyhentävät anageenivaiheen kestoa. Jokaisella hiusfollikkelilla on alueellinen geneettinen vaste androgeeneihin (Saway 1994).

Androgeenien follikulaarinen vaste riippuu sekä paikalla metaboloituneesta että systeemisen androgeenin määrästä ja hiusfollikkelissa olevista reseptoreista. Vapaan androgeenin määrä on kääntäen verrannollinen SHBG:n määrään (Kaufman 1996).

Testosteroni metaboloituu DHT:ksi 5- α -reduktaasi-entsyymien avulla. Kaikissa hiusfollikkeleissa on 5- α -reduktaasi-entsyymiaktiivisuutta, vaikkakin se on 3–8 kertaa suurempaa kasvuvaiheen kuin lepovaiheen aikana (Takaysu & Adachi 1972, ks. Whiting 1998).

Muutkin kuin sukupuolihormonihäiriöt voivat häiritä hiusten kasvua, esimerkiksi kilpirauhashäiriöt (Hannuksela 2000). Myös ikääntyminen on normaalin hiuskasvun modulaattori (Kaufman 1996, Whiting 1998).

2.2.2.3 Androgeenien tuotanto

Systeeminen ja perifeerinen androgeenituotanto ja androgeenimetabolia ovat naisilla ja miehillä samanlaiset, mutta ne eroavat toisistaan tyypiltään, määrältään ja entsyymiaktiivisuudeltaan. Naisilla 40–50 % testosteronista tuotetaan munasarjoissa ja lisämunaaisissa, 50–60 % perifeerisesti esiasteista muuntamalla. Tuloksena on miehiin verrattuna

alempi testosteronitaso ja korkeammat dehydroepiandrosteroni- (DHEA) ja estradiolitasot. Plasmassa SHBG:n sitomiskyky DHT:iin on kolminkertainen testosteroniin verrattuna ja testosteronilla yhdeksän kertainen estradioliin nähden. DHT on biologisilta vaikutuksiltaan viisi kertaa voimakkaampaa kuin testosteroni (Kaufman 1996).

2.2.2.4 Androgeenireseptorit

Androgeenireseptorit välittävät mieshormonien biologisen vasteen. Ne ovat tuman sisäisiä proteiineja ja ne säätelevät kohdegeenien transkriptiota ja spesifistä proteiinisynteesiä kiihdyttämällä tai vähentämällä solunsisäisen toisiolähetin syntyä (Kontula ym. 2000).

Androgeenireseptoreita on molemmilla sukupuolilla 30 % enemmän kaljuuntuvan ohi-moalueen hiusfollikkeleissa kuin niskan alueen follikkeleissa (Saway & Price 1997). Androgeenireseptoriproteiineja on hiuksen ulommassa juuritupessa ja dermaalipapillan fibroblasteissa (Randall ym. 1992, Saway & Price 1997, Shapiro & Price 1998).

Hiusfollikkelin anageenivaiheen soluista on löydetty peptidi-inhibiittoriproteiineja ja konvergoivaa faktoria, joka vaikuttaa hormonin sitoutumiseen reseptoriin ja tuottaa vähemmän aktiivisen reseptori-hormonikompleksin (Whiting 1998).

Follikkelin ulkoisia androgeenireseptoreita on identifioitu monista kudoksista ja soluista (Bergfeld 1995). DHT-reseptoreita on löytynyt mm. apinoiden valtimoista (Sheridan ym. 1989, McGill & Sheridan 1981) ja urosrotan maksasta (Bannister ym. 1986).

2.2.2.5 Sukupuolihormoneja sitova globuliini (SHBG)

Verenkierrossa kiertävästä testosteronista 98 % on sitoutuneena valkuaisiin, joista tärkein on SHBG (Tiitinen 2000), joten vapaan androgeenin määrään vaikuttaa oleellisesti SHBG:n pitoisuus (Kaufman 1996). Miesten SHBG:n pitoisuus on 30–50 % vastaavasta naisten tasosta ja hypogonadismissa se suurenee (Huhtaniemi & Välimäki 2000). Ainoastaan verenkierrossa oleva vapaa testosteroni on biologisesti aktiivista. SHBG:n pitoisuutta suurentavat mm. estrogeenin käyttö, hypotyreoosi ja perinnölliset tekijät. Pitoisuutta alentavat mm. androgeenien käyttö, insuliiniresistenssi ja perinnölliset tekijät (Tiitinen 2000).

2.2.3 Androgeeninen alopesia (AGA)

2.2.3.1 AGA:n epidemiologia

Androgeeninen alopesia on ylivoimaisesti yleisin alopesian muoto. Jo 400 eKr. Hippokrateksen kerrotaan havainneen, etteivät eunukit ja lapset kaljuunnu. Noin 50 vuotta sit-

ten Hamilton yhdisti androgeenit, geneettiset tekijät ja iän vaikutukset hiusten kasvuun (Hamilton 1951).

AGA:n prevalenssi aasialaisilla, afrikkalaisilla ja afroamerikkalaisilla on alhaisempi kuin valkoisen (caucasian) rodun miehillä (Kaufman 1996). Valkoisen rodun alopesiaprevalenssi on neljä kertaa suurempi kuin värillisen (Setty 1970, ks. Singlair 1998). Valkoisen rodun miehillä AGA:a on 30 % 30-vuotiailla, 50 % 50-vuotiailla ja 96 % miehistä menettää hiuksia jossain määrin elämässään (Hamilton 1951, ks. Singlair 1998). Lähes kaikilla suomalaisilla miehillä arvellaan esiintyvän hiustenlähtöä elämänsä aikana (Hannuksela 2000).

Haittaavaa hiustenlähtöä esiintyy myös naisilla, mutta huomattavasti lievempänä ja noin 10–20 vuotta myöhemmin kuin miehillä (Whiting 1998). Lähes poikkeuksetta on naisillakin kyse miestyypisistä kaljuuntumisesta (Whiting 1998, Hannuksela 2000).

2.2.3.2 AGA:n patofysiologia

AGA:n patofysiologiassa vallitsee laaja yhteisymmärrys siinä, että se on androgeenien indusoima progressiivinen tauti ja sen patogeneettisiä reittejä säätelevät hormonaalisen kontrollin alaiset paikalliset geneettiset koodit. DHT-hormoni pienentää dermaalipapillaa ja hiusfollikkeliä (Bergfeld 1995, Kaufman 1996, Shapiro & Price 1998, Whiting 1998, Jahoba 1998). Terminaalihius/velluskarva suhde on AGA:ssa 2:1 ja normaalisti 7:1. Hiusten kasvusykli muuttuu ratkaisevasti: anageeni-telogeenisuhde on AGA:ssa 83:17 ja normaalisti 93,5:6,5 (Whiting 1998). Näin ollen AGA:ssa hiusfollikkeli joutuu viettämään enemmän aikaa huonosti vaskularisoidussa telogeenivaiheessa ja kasvu- eli anageenivaiheessa oloaika lyhenee haittaavasti (Ellis & Moretti 1959, Courtois ym. 1994, Guarera & Rebora 1996, Jahoba 1998).

Hiusfollikkeleiden iän myötä tapahtuva väheneminen liittyy myös ilmiöön. Normaalityyppisessä hiuspohjassa on raportoitu olevan kolmannella vuosikymmenellä 615 hiusta/cm². Määrä alentuu 485 hiukseen/cm² 50 vuoden ikään mennessä (Giacometti 1965, Kaufman 1996). Hiuspohjasta otettujen biopsioiden horisontaalileikkeissä luvut ovat seuraavat: normaalihiukset 459 ja AGA 278 follikkeliä/cm² (Whiting 1998). Hiusfollikkelin katageenivaiheen ja seuraavan varhaisen anageenivaiheen aikana sen rakenne muuttuu suuresti. Näissä muutoksissa tapahtuu lukuisia kudosvuorovaikutuksia ja merkittäviä solujen liikkeitä mm. papillan siirtyessä ensin ylös- ja sitten alaspäin, johon tarvitaan huomattava mekaaninenkin voima (Jahoba 1998).

On osoitettu, että hiusfollikkelin dermaalipapillan koon pieneneminen on suora seuraus dermaalipapillan solujen vähenemisestä ja solujen väheneminen johtuu mahdollisesti solujen koheesivoiman puuttumisesta (Jahoba 1998).

Hiuksen kasvusyklin signaalit tunnetaan huonosti. On ehdotettu, että mittoisin estäjiä kertyisi hiusfollikkeliin kasvuvaiheen kestäessä ja ne hajoaisivat lepovaiheen aikana (Ebling 1987, ks. Whiting 1998).

AGA:n alussa ohimoseutujen hiusrajan vetäytyy, sitten ilmaantuu päälään alopesia ja seuraavaksi alueet yhtyvät. Usein otsalle jää pitkäänkin pysyvä tupsu (Singlair 1998, Sommer & Wilson 1999). Alopesia-alueen hiukset ohenevat vähitellen ja väri alkaa kadota. Lopulta ne muistuttavat velluskarvaa (Singlair 1998).

2.2.3.3 Hiuspohjan perifollikulaarinen verenkierto ja AGA

Per Klemp tutkimusryhmineen tutki 133 Xe:n avulla 14 varhain kaljuuntuneen miehen hiuspohjan subkutaanikerroksen verenkiertoa. Varhain kaljuuntuneilla miehillä päänahan verenkierto oli heikentynyt verrokkeihin nähden. Tutkijat päättelivät, että vähentynyt verenkierto saattaisi olla merkittävä syy varhaiseen miestyypiseen kaljuuntumisprosessiin (Klemp ym. 1989).

Boris Goldman työryhmineen määrittä transkutaanisen veren happiosapaineen (PO₂) ja ihon lämpötilan kontrolloidussa tutkimuksessa 18 vuotta vanhemmilta miehiltä, joista 9:llä oli miestyypinen hiustenlähtö ja heidän 9:llä verrokillaan oli normaalit hiukset. Kukaan tutkituista ei tupakoinut. Hiuspohjan alopecia ja normaalihiuksisen alueen lämpötilojen välillä ei todettu merkittäviä eroja. Transkutaani PO₂ oli merkittävästi alempi frontaalialueelta kaljuuntuneilla miehillä kuin heidän verrokeillaan (Goldman ym. 1992).

VGEF lisää merkittävästi perifollikulaarista vaskularisaatiota hiirien karvankasvuyksissä kasvuvaiheen aikana, suonet taas vähentyvät involuutio- ja lepovaiheen aikana (Yano ym. 2001).

2.2.3.4 AGA:n genetiikka

AGA:n genetiikka tunnetaan huonosti. Toiset pitävät sen periyymistä multifaktoriaalisena (Salomon 1968, ks. Whiting 1998), toiset polygeenisena (Küster & Happle 1984), jotkut vahvasti autosomaalisena; ehdotetaan myös yhtä autosomaalista dominanttigeeniä (Bergfeld 1995). On löytynyt kandidaattigeeni, jolla on ainakin joitakin yhteyksiä AGA:aan. CYP17-geenin A2-alleelin vaihtelun on todettu muovaavan PCO/AGA:n ilmenemistä perheissä, joissa on osoitettu erillinen yhden geenin sairaus (Carey ym. 1994). Androgeenireseptorigeenin polyformismien on todettu liittyvän AGA:aan (Ellis ym. 2001).

2.2.3.5 Androgeenien rooli AGA:ssa

Androgeenien kohdekudosvaikutusten mekanismi on seuraava. Vapaa testosteroni hakeutuu kohdesoluun passiivisen gradientin mukaisen diffuusion avulla (Price 1998). Testosteroni muuntuu DHT:ksi 5- α reduktaasi-entsyymien katalysoimana, DHT sitoutuu androgeenireseptoriin ja muodostunut kompleksi siirtyy solun tumaan, jossa se sitoutuu tuman kromatiiniin indusoiden mRNA/ DNA:n transkription ja translaation (Kaufman 1996, Mainwaring 1997, Price 1998) kiinnittymällä tumassa tiettyjen androgeenien säätelien geenien säätelyalueille ja aktivoiden näiden geenien ekspressiota (Huhtaniemi & Välimäki 2000).

Androgeenireseptorien määrän on todettu olevan suuremman parran kasvualueella kuin kaljuuntuvassa hiuspohjassa (Randall ym. 1992). Randall kumppaneineen järjesti kokeen, jossa AGA:n perimän omaavalla henkilöllä androgeenistimulaatio kasvatti kasvojen vel-

luskarvat vahvoiksi, pigmentoituneiksi karvoiksi, mutta hiuksissa tapahtui pienenemisprosessi (Randall ym. 1991). Hiusfollikkelin yksilölliseen pienenemiseen vaikuttaa myös se, että 5- α -reduktaasin aktiivisuus lisääntyy anageenivaiheen hiusfollikkelissa 3–8-kertaiseksi lepovaiheeseen verrattuna (Takaysu & Adachi 1972, ks. Whiting 1998).

Aromataasin suurempi hiuspohjan aktiviteetti naisilla edesauttaa DHEA:ta muuntumaan estroniksi huomattavasti suuremmassa määrin kuin testosteroniksi ja DHT:ksi. Tämä ilmiö suojaa naisia vakavalta AGA:lta. Aromataasin on todettu selvästi vähentyneen sekä miesten että naisten kaljuilta alueilta (Saway & Penneys 1991, Bergfeld 1995). Paradoksaalisesti muilla androgeenisensitiivisillä alueilla kuin hiuspohjassa androgeenit eivät heikennä, päinvastoin edistävät karvafollikkelin kasvua puberteetin jälkeen. Tähän asiaan ei ole tyydyttävää selitystä (Shapiro & Price 1998).

2.2.3.6 Tulehdusmekanismien ja neurohumoraalisten tekijöiden rooli AGA:ssa

Tulehdusprosessi välittäjäaineineen ottaa mahdollisesti osaa AGA:n syntyyn (Bergfeld 1995). Miten tulehdusvälittäjäaineet liittyvät AGA:aan, on edelleen suurelta osin epäselvää. IL-1 estää hiusten kasvua in vitro (Harmon & Nevins 1993). Inflammaation osuudesta hiustenlähtöön antavat viitteitä myös AGA:n liittyvät histologiset muutokset (Domnitz & Silvers 1979, Young ym. 1991).

VEGF on angiogeeninen kasvutekijä. Sen sitoutuessa endotelialisiin solureseptoreihinsa seuraa kasvu-, proliferaatio- ja migraatiotapahtumat. VEGF:n fysiologiset vaikutukset käsittävät myös muuntuneen vaskulaaripermeabiliteetin ja NO:n indusoiman vasodilataation (Henry 1999). Hiiren normaalin hiusfollikkelin kasvu ja sykli ovat riippuvaisia VEGF:n indusoimasta angiogeneesistä, joka lisää perifollikulaarista vaskularisaatiota karvan kasvusyklissä anageenivaiheen aikana, kun taas angiogeeninen regressio seuraa verisuonissa katageeni- ja telogeenivaiheiden aikana. Myös uloimman juuritupen follikulaarisissa keratinosyyteissä ilmenee VEGF mRNA:n ekspressio, mutta sitä ei esiinny dermaalipapillan soluissa. (Yano ym. 2001). Telomeeri-ilmiö liittyy hiustenlähtöön; apoptoottinen tapahtumaketju jatkuu viivästyneenä (Bodnar ym. 1998). Jos telomeraasimolekyylin aktiviteetti estetään hiiriltä, niiltä lähtee karva, ne harmaantuvat ja ne kuolevat aiemmin kuin tavalliset hiiret (Rudolf ym. 1999).

Endoteeli säätelee veren virtausta ja painetta tuottamalla voimakkaita vasoaktiivisia substansseja, kuten NO:ta, ET-1:tä, tromboksaani A₂:ta ja angiotensiini II:ta (Vane ym. 1990).

Typpioksidisynteesi inhiboituu vaskulaarisissa sileälihassoluissa ET-1:n läsnä ollessa (Ikeda ym. 1997). On myös oletettu, että testosteroni voisi lisätä miehillä ET-1:n eritystä ja tämä voisi vahingoittaa myös naapurivaltimoita. Indusoitunut vasokonstriktio voisi heikentää hiusten kasvua ja edistää hiusten lähtöä (Kurbel ym. 1998).

2.2.3.7 *Alopesian sekundärisiä syitä*

Nopea diffuusi hiusten lähtö viittaa anageeni- tai telogeenieffluviumiin. Fyysinen tai psyykinen stressi, tiettyjen lääkkeiden käyttö, systeemiset taudit, hiljattain tapahtunut synnytys tai painon pudotus liittyvät telogeenieffluviumiin (Nielsen & Reichel 1995). Krooninen telogeenieffluvium on yleisin keski-ikäisillä naisilla (Hannuksela 2000). Mm. kemoterapia tai sädehoitoaltistus indusoivat anageenieffluviumin (Nielsen & Reichel 1995).

AGA on liitetty seborrheaan (Messenger 1993, Bergfeld 1995). Talirauhasten androgeenia sitovan proteiinin sitomiskyvyn ja -kapasiteetin on todettu olevan kaljuilla alueilla suuremman kuin normaalissa hiuspohjassa (Saway 1989).

Lukuisat lääkeaineet heikentävät hiusten kasvua: Allopurinoli, boorihappo, karbamatsepiini, klonidiini, etambutoli, metyyliidopa, nitrofurantoini, probenesidi, trisykliset antidepressantit, alfa- ja beettareseptorisalpaajat, kolesterolilääkkeet, penisilamiini, ACE-estäjät, kalkkisalpaajat, antikoagulantit, asetosalisyili, kulta, levodopamiini, tulehduskipulääkkeet, litium, kilpirauhaslääkkeet ja solunsalpaajat (Whiting & Howsen 1998).

2.3 Ydintieto insuliiniresistenssin ja androgeenien välisestä yhteyksistä

2.3.1 *Insuliiniresistenssin yhteys androgeeneihin*

2.3.1.1 *Insuliiniresistenssin ja androgeenien epidemiologiaa yhteyksiä*

Insuliiniresistenssiin liittyvä androidityypin ylipaino (Pouliot ym. 1994) viittaa androgeenien osuuteen insuliiniresistenssisyndroomassa. AGA:n on todettu liittyvän sepelvaltimotautiin (Trevisan ym. 1993, Lesko ym. 1994, Herrera ym. 1995, Lofuto ym. 2000) ja fataaliin iskeemiseen sydäntautiin (Ford ym. 1993). PCOS:n on osoitettu olevan yhteydessä miespuolisten sukulaisten AGA:aan (Carey ym. 1993) ja PCOS:n tiedetään liittyvän läheisesti insuliiniresistenssiin (Hopkinson ym. 1998, Korhonen ym. 2001).

AGA:n sekundaarisyiksi on todettu mm. hiuspohjan mikrovaskulaarisen verenkierron niukkuus (Klemp ym. 1989) ja paikallinen kudoshypoksia (Goldman ym. 1992). HDL-kolesterolitaso on todettu alentuneen kohonneen testosteronipitoisuuden vuoksi pojilla, joita hoidettiin testosteronilla puberteetin jälkeen viivästyneen kehityksen vuoksi (Kirkland ym. 1987).

AGA tiedetään liittyvän naisilla hirsutismiin ja akneen. Myöhään alkanut lisämunaishyperplasia (lisääntynyt DHEA), PCOS (lisääntynyt totaali testosteroni) ja menopaussin yhteyteen liittyvä estrogeenin puutos liitetään yleisesti androgeeniseen ilmiösuun naisilla: alopesiaan, hirsutismiin ja muihin maskulinisoinumisen merkkeihin (Nielsen & Reichel 1995, Price 1998). DHEA-hormonin on todettu aiheuttavan naisilla vatsakkuutta ja insuliiniresistenssiä (Ebeling & Koivisto 1994).

2.3.1.2 Insuliiniresistenssin ja androgeenien patofysiologiaa yhteisiä

SHBG, IGF-1, FFA ja androgeenit. Insuliini heikentää maksassa SHBG:n ja IGF-1:tä sitovien proteiinien tuotantoa, jolloin vapaa, aktiivinen hormonipitoisuus kasvaa (Cataldo 1997). IGF:t ovat peptidejä, jotka säätelevät solujen kasvua, metaboliaa, elossa pysymistä ja erilaistumista kasvuhormonin säätelemänä (Berger 2001).

IGF-1:n pitoisuuden lisääntyminen liittyy insuliiniresistenssiin ja IGF-1 tiedetään säätelevän ikääntymisprosessia ainakin osittain gonadien välityksellä eräällä sukulamadolla (Hsin & Kenyon 1999). Useiden tämän *Caenorhabditis elegans*-sukulamadon geenien on havaittu olevan hyvin samankaltaisia ihmisen vastaavien geenien kanssa (Aboobaker & Blaxter 2000). Vertikaalialueilta kaljuuntuneilla miehillä on kohonnut plasman IGF-1:n pitoisuus (Signorello ym. 1999). Sen pääkantajaproteiinin (IGFBP-3) taso on laskenut (Platz ym. 2000). Vapaan androgeenin määrään vaikuttaa oleellisesti SHBG:n pitoisuus eli mitä matalampi SHBG-pitoisuus on, sitä suurempi on biologisesti aktiivisen hormonin määrä (Kaufman 1996). Sitoutumaton, vapaa testosteroni tuottaa suuremman perifeerisen DHT-määrän. SHBG:n affiniteetti DHT:iin on kolme kertaa suurempi testosteroniin ja yhdeksän kertaa suurempi estradioliin nähden (Bergfeld 1995). SHBG:n matalaa seerumpitoisuutta pidetään hyvänä insuliiniresistenssin mittarina (Nestler 1993).

FFA:n määrän lisääntyminen porttilaskimokierrossa sekä insuliiniresistenssissä että PCOS:ssa lisää triglyseridien tuotantoon tarvittavan substraatin määrää maksassa (Hopkinson ym. 1998). Maksalipaasi-entsyymi muuttaa lipoproteiini-partikkeleita pienemmiksi ja ateroogeenisimmiksi, mikä selittää löydökset, joissa HDL-pitoisuus alenee ja ateroogeenisen LDL-proteiinin osuus kasvaa (Piwani 1997, Hopkinson ym. 1998).

Neurohumoraaliset tekijät, valtimon endoteeli ja androgeenit. Endoteelilla on merkittävä osa hemostaasin säätelyssä. Erityisesti sillä on tärkeä tehtävä säädellä verenvirtausta insuliiniherkissä kudoksissa ja insuliinin toimittamisessa soluvälitilaan. Endoteeli on insuliinivaikutusten kohde-elin. Heikko lihaskapillarisaatio huonontaa insuliinin vaikutusta, jolloin seurauksena saattaa olla endoteelivaurion paheneminen (Pinkney ym. 1997).

Valtimoiden tietyt alueet kuten haarautumiskohtat ja mutkat ovat alttiita verenvirtauksen luonteenomaisille muutoksille, kuten turbulenssille ja paineen vaihteluille (Gotlieb & Langille 1996). Näillä kohdin spesifit molekyylit muovaavat endoteeliä vastaanottavaksi adherenssi- ja mikraatioilmiöille sekä monosyyttien ja T-solujen kerääntymiselle. Tällaiset adheesiomolekyylit toimivat reseptoreina glykokonjukaateille ja integriineille (Springer & Cybulsky 1996).

Katekoliamiinit ja androgeenit osana neurohumoraalista säätelyä voivat monin eri mekanismein vaikuttaa endoteelin toimintaan ja hiusfollikkelin elossa pysymiseen. Stresihormonien on todettu aiheuttaneen endoteelivaurioita apinoilla (Skanze ym. 1998). Insuliiniresistenssiin liittyy sympatikotonia (De Fronzo & Ferranini 1991). Katekoliamiinien vapautuminen on diabeetikoilla lisääntynyt ja pitoisuus veressä suurentunut, varsinkin fyysisen rasituksen aikana (Nikkilä 1994).

DHT-reseptoreja on löytynyt apinoiden valtimoista (Sheridan ym. 1989, McGill & Sheridan 1981). Urospuolisen rotan maksa sisältää klassisia androgeenireseptoreja (Bannister ym. 1986). Tromboksaani A₂ on yksi tärkeä patofysiologinen välittäjäaine tromboottisissa valtimosairauksissa. Testosteronin tiedetään lisäävän jyrsijöiden aortan ja verihutaleiden tromboksaani A₂-reseptorin tiheyttä (Matsuda ym. 1994, Ajayi ym. 1995) ja herkkyyttä (Matsuda ym. 1994). DHT voi suoraan vaikuttaa arterioskleroosin syntymiseen stimuloi-

malla sileälihassolujen proliferaation hiirillä (Fujimoto ym. 1994). Korkea androgeenipitoisuus voi suoraan myötävaikuttaa ateroskleroosin ja tromboosin syntymiseen ja muiden riskitekijöiden muodostumiseen, kuten verenpaineen ja kolesterolipitoisuuden kohoamiseen (Lotufo ym. 2000). Androgeenit voivat kehittää insuliiniresistenssiä hiirillä mm. lisäämällä tyyppi II b luurankolihasäikeitä, jotka ovat vähemmän insuliiniherkkiä (Holmang ym. 1992) ja estämällä lihasten GS-entsyymin aktiivisuutta (Rincon ym. 1996).

Androgeenireseptorit ovat tumän sisäisiä proteiineja, jotka säätelevät kohdegeenien transkriptiota ja spesifistä proteiinisynteesiä kiihdyttämällä tai vähentämällä solunsisäisen toisioväestön käyttöä vahvistaa signaalia moninkertaisesti. Toisioväesti, syklinen AMP (cAMP) stimuloi glukoosi-6-fosfaattidehydrogenaasi-entsyymin (G6PD) aktiivisuuden, joka kasvaa hiuksen normaalissa anageenivaiheessa. DHT-hormoni inhiboi adenylysyklaasin aktiiviteettiä, häiriten cAMP:n muodostumista, kun taas estrogeeni stimuloi sitä. Myös DHEA-hormoni inhiboi G6PD:siä ja lyhentää anageenivaihetta, eli molemmat androgeenit DHT ja DHEA kykenevät lyhentämään hiuksen kasvuvaihetta ja osaltaan vaikuttamaan hiusfollikkelien pienenemisprosessiin AGA:ssa. (Bergfeld 1995).

Estrogeeni stimuloi endoteelin prostasykliini- ja typpioksidituotantoa (Gillican ym. 1994, Mikkola ym. 1995) mutta jarruttaa endoteeliin synteesiä, joka vaikutus on omiaan laajentamaan verisuonia päinvastoin kuin androgeenisten hormonien kyseessä ollen (Ylikorkala 1997).

Normaalin hiusfollikkelin kasvu ja sykli ovat riippuvaisia VEGF:n indusoimasta angiogeenisistä hiirillä (Yano ym. 2001). Valtimon endoteeli säätelee verenvirtausta potenttien vasoaktiivisten aineiden (NO, ET-1, tromboksaani A₂ ja prostasykliini) avulla. Typpioksidisynteesi inhiboituu verisuonten sileälihassoluissa ET-1:n läsnä ollessa (Ikeda ym. 1997). Endoteelisolut tuottavat ET-1:tä. On myös oletettu, että testosteroni voisi lisätä miehillä ET-1:n eritystä ja tämä voisi vahingoittaa myös naapurivaltimoita. Indusoitunut vasokonstriktio voi alentaa hiusten kasvua ja promotoida hiusten lähtöä (Kurbel ym. 1998).

Poistogeenisille hiirille, joilta oli poistettu yksi glut-4 geenin alleeli, kehittyi 50 % alenema glut-4 pitoisuudessa luurankolihasissa, sydämessä ja rasvasoluissa. Lisäksi niillä oli vaikea insuliiniresistenssi (Rosetti ym. 1997) ja yli puolelle urospuolisista hiiristä kehittyi ajan myötä diabetes (Stenbit ym. 1997).

3 Tutkimuksen tarkoitus

Tutkimuksissa oli tarkoitus analysoida insuliiniresistenssin ja siihen läheisesti liittyvän (sepel)valtimotaudin esiintymisen suhdetta AGA:aan, sekä luoda kirjallisuuden pohjalta hypoteesi elektromagneettisen soluadheesion roolista AGA:n kehittämisessä solutasolla.

Yksityiskohtaiset tavoitteiden ja kysymysten asetellut olivat seuraavat:

1. Mikä on miesten varhaisen (<35 v), merkittävän, vähintään kolmannen (vertex) asteen AGA:n yhteys insuliiniresistenssiöireyhtymään ja sen eri osatekijöihin eli ylipainoon, verenpainetautiin, sokeriaineenvaihdunnan häiriöihin ja dyslipidemiaan?
2. Mikä on miesten varhaisen (≤ 35 v) tai myöhemmin (>35 v) ilmaantuneen merkittävän, vähintään kolmannen (vertex) asteen AGA:n yhteys varhaiseen (<60 v), invasivista hoitoa vaatineeseen sepelvaltimotautiin?
3. Mikä on kaulan ympärysmittan suhde androidityyppiseen ylipainoon, muihin antropometriin mittoihin ja insuliiniresistenssin muihin osatekijöihin?
4. Mikä on muiden insuliiniresistenssin osatekijöiden kuten androidityyppisen ylipainon, seerumin insuliinitason ja mikroalbuminurian suhde naisten huomattavaan alopesiaan (asteet II ja III) modifioidun Ludwigin skaalan mukaan?
5. Mikä on AGA:n periytyminen naisilla ja miehillä?
6. Kirjallisuuden ja omien havaintojen pohjalta luoda hypoteesi miestyypin hiustenlähdon molekyylibiologisista primaari- ja sekundaarimekanismeista.

4 Tutkimusaineistot ja -menetelmät

4.1 Tutkimusasetelmat ja väestöt

Tutkimus I. Ensisijaisena pyrkimyksenä oli selvittää tapausverrokkitutkimuksella insuliiniresistenssioireyhtymän ja hyperinsulinemian yhteyttä miesten varhaiseen AGA:an. Tutkimusaineistona olivat kaikki Pyhäjärven väestörekisterissä 1.4.1997 olleet alle 50-vuotiaat miehet, joilla oli merkittävä, vähintään kolmannen (vertex) asteen AGA alle 35-vuotiaana Norwoodin modifioiman Hamiltonin luokituksen mukaan (Norwood 1975) ja heidän ikä- ja rotuvakioidut, samasta väestöstä poimitut verrokkinsa. Tutkimuspaikkakunnan väkiluku oli tutkimuksen alkaessa 7 300, ja siihen sisältyi kaikkiaan 1 253 tähän ikäryhmään kuuluvaa miestä. Keräysajanjaksona 1.4.1997–28.2.1999 todettiin 154 tapausta.

Tutkimus II. Tapaus-verrokkiasetelmalla selvitettiin ennustaako varhainen, vähintään kolmannen (vertex) asteen AGA joutumista alle 60-vuotiaana sepelvaltimoiden ohitusleikkaukseen (CABG) tai pallolaajennukseen (PTCA) ja eroaako varhain (≤ 35 v) alkanut AGA tässä suhteessa myöhemmin alkaneesta. Havaintoaineisto kerättiin Oulun yliopistollisen sairaalan hoitoilmoituksen perusteella miehistä, jotka elivät Pyhäjärvellä 31.1.1999 ja joille oli suoritettu sepelvaltimoiden revaskularisaatio eli CABG tai PTCA (85 miestä). Kaikille tapauksille poimittiin ikä- ja sukupuolivakioitu verrokki samasta populaatiosta. Aineisto jaettiin toimenpideiän perusteella kahtia: alle ja yli 60-vuotiaina operoituihin.

Tutkimuksessa III selvitettiin kaulan ympäröimän suhdetta insuliiniresistenssiin liittyviin tekijöihin v. 1935 syntyneiden oululaisten kohorttiaineistolla. Kohorttitutkimuksen ensimmäinen vaihe oli suoritettu v. 1990 (n=831). Vuonna 1998 eli henkilöiden ollessa 63 vuoden iässä siitä tehtiin uusintatutkimus, johon osallistui 593 henkilöä (71 %, 347 naista). Antropometriset mitat saatiin 541 henkilöltä (217 miestä). Insuliinihoitoiset diabeetikot suljettiin pois analyysistä.

Tutkimuksissa IV ja V selvitettiin edellä mainitulla 63-vuotiaiden kohorttiaineistolla (hiusaineistossa oli 324 naista). Millainen on insuliiniresistenssiin liittyvien antropometrisien mittojen ja muiden insuliiniresistenssin osatekijöiden kuten androidityyppisen ylipainon, seerumin insuliinipitoisuuden ja mikroalbuminurian suhde naisten huomattavaan alopesiaan. Toisena tutkimuskohteena oli alopesian suvuittainen periytyvyys sekä miehillä (n=219) että naisilla.

4.2 Muuttujat ja mittaukset

Tutkimuksen I hiusluokituksessa aineisto jaettiin kahtia (ei erikseen kaikkiin luokkiin) käyttäen pohjana Norwoodin modifioimaa Hamiltonin luokitusta:

- a) Merkittävä, vähintään kolmannen (vertex) asteen AGA alle 35-vuotiaana.
- b) Normaali- tai lähes normaalihiuksiset eli alle kolmannen (vertex) asteen AGA alle 35-vuotiaana.

Tutkimuksessa II aineisto jaettiin kolmeen ryhmään käyttäen pohjana samaa luokitusta:

- a) Merkittävä vähintään kolmannen (vertex) asteen AGA enintään 35-vuotiaana.
- b) Vähintään kolmannen (vertex) asteen AGA yli 35-vuotiaana.
- c) Normaali- tai lähes normaalihiuksiset eli vähemmän kuin kolmannen (vertex) asteen AGA.

Tutkimuksessa IV käytettiin naisilla modifioitua yleisesti käytössä olevaa Ludwigin arviointiluokitusta (Ludwig 1977), jossa selkeyden vuoksi luokan 1 katsottiin kuuluvan normaalihiuksisiin ja luokat 2 ja 3 yhdistettiin, koska luokkaan 3 kuuluvia naisia oli hyvin vähän. Aineisto jaettiin normaalihiuksisiin ja naisiin, joilla on merkittävä alopesia. Miesten alopesian periytyvyyden osalta on käytetty tutkimushavaintoja, jotka eivät sisälly osajulkaisuihin. Heidän hiusluokituksessaan käytettiin I luokitusta, mutta katkaisupiste oli ≤ 35 vuotta.

Tutkimuksissa I ja II lääkäri suoritti hiusstatuksen kliinisen arvioinnin. Alopesiaian määrittämisessä käytettiin apuna valokuvia. Tutkimuskysymysten IV ja V hiusstatuksen määrittämisestä huolehtivat koulutetut tutkimushoitajat. Arviointi tehtiin standardoidun lomakkeen avulla. Lomakkeen avulla selvitettiin myös alopesiaikää ja alopesian periytyvyyttä (liite 1).

Taustamuuttujina olivat seerumin kokonaiskolesteroli, triglyseridit, HDL-kolesteroli, veren glukoosin paastoarvo sekä seerumin insuliinin paastoarvo. Myös krooniset sairaudet ja säännöllinen lääkitys kirjattiin. Tutkimuksessa I insuliiniresistenssiin yhteydessä olevista laboratorio- ja lääkemuuttujista muodostettiin dikotomiset muuttujat seuraavasti: dyslipidemia (HDL-kolesteroli $< 0,9$ mmol/l, triglyseridit $\geq 1,7$ mmol/l tai lipidilääkitys), diabetes (veren glukoosin paastoarvo $\geq 6,7$ mmol/l kahdesti tai diabeteslääkitys), ylipaino (painoindeksi ≥ 30 kg/m²) ja korkea systolinen verenpaine (≥ 160 mmHg). Jos henkilöllä todettiin kolme neljästä em. tekijästä yhtä aikaa, hänellä katsottiin olevan insuliiniresistenssioireyhtymä. Insuliinin (proinsuliini pois luettuna) paastoarvon viitealue oli ≥ 10 U/l. Lisäksi kirjattiin potilaiden tupakointi, säännöllinen lääkitys sekä krooniset ja pahanlaatuiset sairaudet.

Tutkimuksissa III ja IV tehtiin edellä mainittujen laboratoriotutkimusten lisäksi standardoitu kahden tunnin glukoosirasitusko. Lipidiaineenvaihdunnan häiriö määriteltiin seuraavasti: pieni HDL-kolesterolipitoisuus ($< 1,0$ mmol/l naisilla ja $0,9$ mmol/l miehillä) tai suuri triglyseridipitoisuus ($\geq 1,7$ mmol/l) tai lipidilääkitys. Sokeriaineenvaihdunnan häiriön kriteerit olivat: tiedossa oleva diabetes tai poikkeava glukoosin sieto WHO:n (1985) kriteerien mukaan, seerumin insuliinipitoisuuden paastoarvo ≥ 13 U/l (tutkimus III, proinsuliini mukana) tai ≥ 10 U/l (tutkimus I ja IV, proinsuliini ei mukana). Verenpainetaudin kriteerit olivat: systolinen verenpaine ≥ 160 mmHg tai diastolinen verenpaine ≥ 90 mmHg tai verenpainelääkitys.

Koulutetut tutkimushoitajat suorittivat antropometriset mittaukset (pituus, paino, painoindeksi, vyötärö-lantiosuhde, vatsan ja kaulan ympärysmitta). Kaulan ympärysmitta mitattiin cricothyreoidearuston tasolta horisontaalisesti joustavalla nauhalla.

Tutkimusten I ja II laboratorioanalyysit tehtiin monikanava-analysaattorilla (Specific, Kone Oy, Suomi) valmistajan ohjeiden mukaan. Laboratorio on säännöllisen laadunvalvontajärjestelmän piirissä. Tutkimuksen III osalta analyysit tehtiin Helsingissä Kansanterveyslaitoksen laboratoriossa ja tutkimusten I ja IV insuliinimääritys Oulussa Kansanterveyslaitoksen laboratoriossa EIA-menetelmällä.

Puuttuvista tiedoista tehtiin katoanalyysi, jossa jo saatujen selittävien muuttujien avulla arvioitiin, vääristyikö tutkimustulos niiden henkilöiden vuoksi, joiden osalta puuttui tietoja.

4.3 Aineistojen käsittely ja analyysit

Kaikki kolme tiedostoa koodattiin ja tallennettiin SAS-, SSPS/PC- (Statistical Package for Social Science, Inc., Chicago versiot 8.0 ja 10.0). Tilastolliset analyysit tehtiin SSPS/PC- ja SAS-ohjelmilla (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). Aineiston analysoinnissa käytettiin muuttujien suorien jakaumia, ristiintaulukoiteja ja monimuuttujanalyyssejä. Jatkuvien, normaalisti jakautuvien muuttujien keskiarvojen merkitsevyyssvertailussa käytettiin riippumattomien otosten Studentin t -testiä ja vinosti jakautuvien muuttujien keskiarvojen merkitsevyyssvertailussa Kruskal-Wallis testin testiä. Insuliiniresistenssin yhteyttä AGA:an selvitettiin tapaus-verrokkiasetelmassa ja laskemalla riskisuhte (OR) ja 95 %:n luottamusvälit. Kardiovaskulaaristen riskitekijöiden ja CABG/ PTCA:n yhteyttä alopesiaan analysoitiin ristiintaulukoinnilla ja χ^2 -testillä. CABG/PTCA yhteys alopesiaan vakioitiin eri kardiovaskulaaristen riskitekijöiden suhteen käyttäen askeltavaa logistista regressioanalyysiä. Testattaessa antropometrinen mittojen yhteyttä käytettiin Pearsonin korrelaatiokertoimia.

4.4 Eettiset kysymykset

Tutkimusaineistojen 4.1 ja 4.2 käytöstä on Pyhjärven kaupungin terveyslautakunnan kirjallinen lupa (§ 46,98); lautakunta on vastannut myös paikkakunnalla alueen eettistä toimikuntaa. Oululaisilla 63-vuotiailla henkilöillä suoritettulle tutkimukselle saatiin Oulun yliopiston lääketieteellisen tiedekunnan eettisen toimikunnan lupa. Tutkimuksiin osallistuville selitettiin tutkimuksen tarkoitus. Osallistuminen on ollut täysin vapaaehtoista, ja siitä kieltäytymiseen on ollut mahdollisuus missä tutkimuksen vaiheessa tahansa. Lisäksi tutkimuksissa esiin tulleet poikkeavat löydökset on ilmoitettu asianomaiselle ja tutkijat ovat hoitaneet ne tai ohjanneet kyseiset henkilöt jatkoselvityksiin ja hoidon piiriin.

5 Tulokset

5.1 Insuliiniresistenssin ja varhaisen AGA:n yhteys miehillä (tutkimus I)

AGA:n prevalenssi tutkimuksen kohteena olevassa 19–50-vuotiaiden miesten aineistossa oli 12 %.

Tapausten painoindeksit olivat merkitsevästi suuremmat kuin verrokeilla (27,1 vs 25,1 kg/m², p<0,001), mutta metabolisten parametrien vertailussa ryhmät eivät poikenneet toisistaan.

AGA-miehillä oli selvästi useammin verenpainetaudin lääkitys (p=0,024) tai rasvalääkitys (p=0,003) kuin verrokeilla ja lähes kaksikertainen hyperinsulinemian suhteellinen riski (OR 1,91, 95 %:n luottamusväli (LV) 1,02–3,56) verrokkeihin verrattuna (taulukko 1.).

Taulukko 1. Miestyyppisen alopesian yhteydet insuliiniresistenssiin liitettyihin kardiovaskulaarisiin riskitekijöihin sekä verenpaine-, diabetes- ja lipidilääkitykseen. Riskisuhteet (OR) ja 95 prosentin luottamusvälit (95 % LV) tapauksilla ja verrokeilla.

Muuttujat	Tapaukset		Verrokot		OR	(95 % LV)
	n	%	n	%		
Painoindeksi						
≥ 27 kg/m ²	66/154	42,9	31/151	20,5	2,90	(1,76–4,79)
≥ 30 kg/m ²	29/154	18,8	13/151	8,6	2,46	(1,24–4,88)
Lääkitys						
Verenpaine	35/154	22,7	19/154	12,3	2,09	(1,14–3,82)
Diabetes	4/154	2,6	2/154	1,3	2,02	(0,38–10,89)
Lipidihäiriö	20/154	13,0	5/154	3,3	4,45	(1,74–11,34)
Insuliiniresistenssikasuma	19/144	13,2	4/130	3,1	4,79	(1,73–13,27)
Hyperinsulinemia, Fs-insuliini ≥ 10,0 U/l.	39/87	44,8	26/87	29,8	1,91	(1,02–3,56)

5.2 Miesten invasiivista hoitoa vaatinut sepelvaltimotauti ja varhainen, 3. (vertex) asteen AGA (tutkimus II)

Taulukossa 2 on esitetty tapaus- ja verrokkiryhmän taustamuuttujien keskiarvot ositettuna revaskularisaatioiän mukaan. Alle 60-vuotiaana operoitujen miesten ja heidän verrokkiansa välillä ei ollut yksittäisissä laboratorioarvoissa tilastollisesti merkitseviä eroja. Vanhempana revaskularisoitujen miesten alaryhmässä painoindeksi, seerumin triglyseridit ja HDL-kolesteroli olivat lähes merkitsevästi ja veren glukoosin paastoarvo merkitsevästi suurempi kuin verrokeilla.

Hiusstatuksen jakautumat ositettuina revaskularisaatioiän suhteen on esitetty taulukossa 3. Varhaisen AGA:n prevalenssi nuorempana revaskularisoitujen alaryhmässä oli merkitsevästi korkeampi kuin ikävakioiduilla verrokeilla (41,7 % vs 16,7 %, $p=0,046$), ja kaiken kaikkiaan AGA oli tapauksilla yleisempi kuin verrokeilla (36,5 % vs 21,2 %, $p=0,028$).

Alle ja yli 60-vuotiaana revaskularisoitujen miesten suhteelliset riskit ja niiden 95 %:n luottamusvälit on esitetty taulukossa 4 ositettuina hiusstatuksen (alopecia 35-vuotiaana tai myöhemmin) mukaan. Varhain revaskularisaatioon joutumisen vakioimaton suhteellinen riski varhain kaljuuntuneilla oli 3,57 (95 % LV 1,19–10,72) verrattuna normaalihiuksisiin ja niihin, joilla oli myöhäinen AGA. Vakioimaton suhteellinen riski missä iässä tahansa revaskularisoiduilla miehillä, joilla oli varhainen AGA oli kaksinkertainen, OR 2,14 (95 % LV 1,08–4,23).

Hyperkolesterolemian (fs-kol > 6.5 mmol/l), systolisen verenpaineen (≥ 160 mmHg) ja tupakoinnin (vähintään 10 vuotta) suhteen vakioinnin jälkeen miehillä, joilla oli varhainen AGA, todettiin kolminkertainen revaskularisaatoriski OR 3,18 (LV, 1,08–10,03) ja riski säilyi edelleen ylipainon (painoindeksi ≥ 30 kg/m²) ja hyperglykemian lisävakioinnin jälkeen.

Revaskularisaatoriski ei ollut merkitsevästi suurempi vakiointien jälkeen niiden miesten alaryhmässä, joilla oli myöhemmin ilmaantunut AGA, verrattuna normaalihiuksisiin: OR 1,00 (LV 0,33–3,04) ja 1,33 (LV 0,57–3,12).

Kaikilla miehillä, joilla oli varhainen AGA, näytti hyperkolesterolemian, systolisen verenpaineen ja tupakoinnin suhteen vakioinnin jälkeenkin olevan suurempi riski joutua revaskularisaatioon: OR 1,84 (LV 0,90–3,77). Riski säilyi edelleen hyperglykemian ja ylipainon suhteen lisävakioinnin jälkeen: OR 1,93 (LV 0,99–4,07).

Taulukko 2. Miestyyppistä alopesiaa sairastavien (tapausten₁) ja verrokkien taustamuuttijien keskiarvot ositettuna revaskularisaatioiän mukaan.

Taustamuuttijat	Revaskularisaatio alle 60 v						Revaskularisaatio yli 60 v						Yhteensä					
	Tapaus			Verrokki			Tapaus			Verrokki			Tapaus			Verrokki		
	Keski-arvo	sd	p	Keski-arvo	sd	p	Keski-arvo	sd	p	Keski-arvo	sd	p	Keski-arvo	sd	p	Keski-arvo	sd	p
Bmi (kg/m ²)	27.7	3.5	27.0	4.1	0.41	27.6	3.4	26.5	3.7	0.13	27.7	3.4	26.7	3.8	0.09			
RRs (mmHg) ¹⁾	152.2	19.2	146.3	19.9	0.21	153.1	19.8	152.1	16.3	0.80	152.7	19.5	149.6	18.0	0.30			
RRd (mmHg) ²⁾	89.2	9.6	88.9	8.8	0.89	88.1	9.2	87.7	8.3	0.81	88.6	9.3	88.2	8.5	0.78			
Fs-kolesteroli (mmol/l)	6.51	1.42	6.12	1.01	0.21	6.09	1.28	5.78	1.10	0.22	6.26	1.35	5.92	1.07	0.07			
Fs-triglyseridit (mmol/l)	2.17	1.27	2.08	1.36	0.78	2.08	0.94	1.58	0.78	0.01	2.12	1.09	1.78	1.08	0.06			
HDL-kolesteroli (mmol/l)	1.01	0.38	1.15	0.24	0.12	1.08	0.38	1.20	0.31	0.10	1.05	0.38	1.18	0.28	0.02			
Fs-glukoosi (mmol/l)	5.83	2.11	5.40	1.90	0.39	7.02	3.17	5.43	1.23	<0.01	6.52	2.82	5.42	1.54	<0.01			

T) Systolinen verenpaine. 2) Diastolinen verenpaine

Taulukko 3. Miestyyppistä alopesiaa sairastavien (tapausten) ja verrokkien hiustatukseen, sokeri- ja lipidaineenvaihdunnan häiriöiden verenpainetaudin ja tupakoinnin prevalenssit ositettuna revaskularisaatioiän mukaan.

Hiusstatust	Revaskularisaatio alle 60 v						Revaskularisaatio yli 60 v						Yhteensä					
	Tapaus			Verrokki			Tapaus			Verrokki			Tapaus			Verrokki		
	% n	% n	p	% n	% n	p	% n	% n	p	% n	% n	p	% n	% n	p	% n	% n	p
Alopesia ≤35 v	41.7 (15)	16.7 (6)		32.7 (16)	24.5 (12)		36.5 (31)	21.2 (18)										
>35 v	22.2 (8)	22.2 (8)		34.7 (17)	28.6 (14)		29.4 (25)	25.9 (22)										
Normaali	36.1 (13)	61.1 (22)	0.046	32.7 (16)	46.9 (23)	0.347	34.1 (29)	52.9 (45)	0.029									
Sokeriaineenvaihdunnan häiriö ¹⁾	11.1 (4)	11.1 (4)	1.000	32.7 (16)	8.2 (4)	0.003	23.5 (20)	9.4 (8)	0.013									
Lipidihäiriö ²⁾	91.7 (33)	55.6 (20)	0.001	87.8 (43)	53.1 (26)	0.001	89.4 (76)	54.1 (46)	0.001									
Verenpainetauti ³⁾	69.4 (25)	38.9 (14)	0.009	79.6 (39)	53.1 (26)	0.005	75.3 (64)	47.1 (40)	0.001									
Tupakointi ⁴⁾	50.0 (18)	61.1 (22)	0.343	57.1 (28)	46.9 (23)	0.312	54.1 (46)	52.9 (45)	0.878									

1) Sokeriaineenvaihdunnan häiriö: fs-glukoosi ≥ 6.7 mmol/l tai diabetes lääkitys. 2) Lipidihäiriö: fs-kolesteroli > 6.5 mmol/l, fs-triglyseridit ≥ 1.7 mmol/l, HDL-kolesteroli < 0.9 mmol/l tai lipidejä alentava lääkitys. 3) Verenpainetauti: Systolinen verenpaine ≥ 160 Hgmm tai diastolinen verenpaine ≥ 90 Hgmm tai verenpainetaudin lääkitys. 4) Tupakointi: vähintään 10 vuoden jakso.

Taulukko 4. Merkittävään miestyypiseen alopesiaan liittyvät revaskularisaation riskisuhteet (OR) ja 95% luottamusvälit (LV 95%) ositettuna revaskularisaatioiän mukaan varhain (≤ 35 v) tai myöhemmin ilmenneen (> 35 v) miestyypisen alopesian suhteen.

Revaskularisaatioikä	AGA:n ilm. ikä (v)	Vakioimaton		Vakioitu ¹⁾		Vakioitu ²⁾	
		OR	95 % LV	OR	95 % LV	OR	95 % LV
< 60 v	≤ 35	3.57	1.19–10.72	3.18	1.08–10.03	3.88	0.92–12.25
	> 35	1.00	0.33– 3.04	0.84	0.25– 2.82	0.83	0.24– 2.89
≥ 60 v	≤ 35	1.50	0.62– 3.62	1.29	0.5 – 3.34	1.52	0.55– 4.21
	> 35	1.33	0.57– 3.12	1.33	0.54– 3.27	1.30	0.49– 3.45
Yhteensä	≤ 35	2.14	1.08– 4.23	1.84	0.90– 3.77	1.93	0.99– 4.07
	> 35	1.19	0.61– 2.34	1.15	0.57– 2.33	1.15	0.55– 2.39

1) Vakioitu hyperkolesterolemian (fs-kolesteroli > 6.5 mmol/l), systolisen verenpaineen (≥ 160 Hgmm) ja tupakoinnin (vähintään 10 vuoden jakso) suhteen. 2) Lisävakiointi WHO 1986 kriteerien mukaisen sokeriaineenvaihdunnan häiriön ja painoindeksin (≥ 30 kg/m) mukaan. 3) AGA= androgeeninen alopesia

5.3 Kaulan ympärystymitta, insuliiniresistenssiin liitetyt tekijät ja androidityypin ylipaino (tutkimus III)

Kaulan ympärystymitta korreloi vahvasti vyötärö-lantiosuhteen, vyötärön ympärystymittan ja painoindeksin kanssa (Pearssonin korrelaatiokertoimet miehillä 0,407 ja 0,647 ja 0,689, naisilla 0,411, 0,693 ja 0,687 ja kaikilla $p < 0,0001$). Lipidi-metabolian häiriöt ja suurentunut insuliinipitoisuuden paastoarvo olivat merkitsevästi yleisemmät molemmilla sukupuolilla ja glukoosimetabolian häiriöt naisilla kaulamittan ylimmässä kvintiilissä. Taulukossa 5 on esitetty insuliiniresistenssiin liitettyjen riskitekijöiden prosentti- ja lukumääräiset osuudet ositeltuina käytettyjen antropometrinen mittojen kvintiileihin.

Taulukko 5a. Rasva- ja sokeriaineenvaihdunnan häiriöiden, hyperinsulinemian ja verenpainetaudin prevalenssit antropometristen mittojen (vyötärö-lantiosuhde, painoindeksi, vyötärön ja kaulan ympärysmitta) eri kvintileissä miehillä.

Miehet	1 % (n)	2 % (n)	3 % (n)	4 % (n)	5 % (n)	total % (n)	p χ^2
Lipidihäiriö¹							
whr	18,6 (8)	31,8 (14)	34,9 (15)	31,8 (14)	44,2 (19)	32,3 (70)	0,158
vyötärö	12,2 (5)	31,0 (13)	31,1 (14)	41,3 (19)	44,2 (19)	32,3 (70)	0,016
kaula	21,4 (9)	24,3 (9)	26,9 (14)	41,9 (18)	46,5 (20)	32,3 (70)	0,044
bmi	18,6 (8)	25,0 (11)	37,2 (16)	34,1 (15)	46,5 (20)	32,3 (70)	0,055
Hyperinsulinemia²							
whr	11,6 (5)	18,6 (8)	34,2 (14)	37,2 (16)	73,8 (31)	34,9 (74)	0,001
vyötärö	14,6 (6)	19,1 (8)	14,0 (6)	51,1 (23)	75,6 (31)	34,9 (74)	0,001
kaula	16,7 (7)	30,6 (11)	33,3 (17)	39,0 (16)	54,8 (25)	34,9 (74)	0,007
bmi	14,0 (6)	23,3 (10)	26,8 (11)	30,2 (13)	81,0 (34)	34,9 (74)	0,001
Sokeriaineenvaihdunnan häiriö³							
whr	11,6 (5)	30,2 (13)	39,5 (17)	36,4 (16)	52,4 (22)	34,0 (73)	0,002
vyötärö	24,4 (10)	24,4 (10)	35,6 (16)	34,8 (16)	50,0 (21)	34,0 (73)	0,083
kaula	19,1 (8)	33,3 (12)	32,7 (17)	42,9 (18)	41,9 (18)	34,0 (73)	0,142
bmi	27,9 (12)	22,7 (10)	27,9 (12)	32,6 (14)	59,5 (25)	34,0 (73)	0,003
Verenpainetauti⁴							
whr	34,9 (15)	40,9 (18)	51,2 (22)	34,1 (15)	60,5 (26)	44,2 (96)	0,061
vyötärö	36,6 (15)	42,9 (18)	44,4 (20)	39,1 (18)	58,1 (25)	44,2 (96)	0,302
kaula	31,0 (13)	46,0 (17)	40,4 (21)	44,2 (19)	60,5 (26)	44,2 (96)	0,093
bmi	44,2 (19)	38,6 (17)	37,2 (16)	45,5 (20)	55,8 (24)	44,2 (96)	0,436

1) Lipidihäiriö (fs-triglyseridit $\geq 1,7$ mmol/l, fs-HDL-kolesteroli $\leq 0,90$ mmol/l miehillä ja $\leq 1,0$ mmol/l naisilla tai lipidilääkitys). 2) Hyperinsulinemia (fs-insuliini ≥ 13 U/l). 3) Sokeriaineenvaihdunnan häiriö (diabetes mellitus tai alentunut sokerin sieto WHO 1986 kriteerien mukaan). 4) Verenpainetauti (systolinen verenpaine ≥ 160 mmHg tai diastolinen verenpaine ≥ 90 mmHg tai verenpainelääkitys).

Taulukko 5b. Rasva- ja sokeriaineenvaihduksen häiriöiden, hyperinsulinemian ja verenpainetaudin prevalenssit antropometrinen mittojen (vyötärö-lantiosuhde, painoindeksi, vyötärön ja kaulan ympärysmitta) eri kvintileissä naisilla.

Naiset	1 % (n)	2 % (n)	3 % (n)	4 % (n)	5 % (n)	total % (n)	p χ^2
Lipidihäiriö¹							
whr	10,9 (7)	9,2 (6)	21,9 (14)	30,8 (20)	44,6 (29)	23,5 (76)	0,001
vyötärö	4,8 (3)	18,6 (13)	16,1 (10)	33,9 (21)	43,3 (29)	23,5 (76)	0,001
kaula	12,5 (8)	9,9 (7)	22,4 (13)	31,4 (22)	43,3 (26)	23,5 (76)	0,001
bmi	7,7 (5)	20,3 (13)	16,9 (11)	27,7 (18)	45,3 (29)	23,5 (76)	0,001
Hyperinsulinemia²							
whr	6,4 (4)	12,7 (8)	25,8 (16)	32,3 (21)	50,0 (31)	27,6 (85)	0,001
vyötärö	3,3 (2)	11,8 (8)	19,7 (12)	40,0 (24)	52,3 (34)	25,4 (80)	0,001
kaula	7,8 (5)	14,5 (10)	23,2 (13)	28,6 (20)	57,1 (33)	25,4 (80)	0,001
bmi	4,8 (3)	9,4 (6)	20,3 (13)	28,6 (18)	65,6 (40)	25,4 (80)	0,001
Sokeriaineenvaihduksen häiriö³							
whr	17,2 (11)	21,5 (14)	31,3 (20)	28,1 (18)	46,9 (30)	29,0 (93)	0,003
vyötärö	19,4 (12)	20,0 (14)	21,3 (13)	41,9 (26)	42,4 (28)	29,0 (93)	0,001
kaula	17,5 (11)	25,0 (18)	25,9 (15)	24,6 (17)	54,2 (32)	29,0 (93)	0,001
bmi	24,6 (16)	18,8 (12)	26,2 (17)	23,4 (15)	52,4 (33)	29,0 (93)	0,001
Verenpainetauti⁴							
whr	29,2 (19)	26,2 (17)	39,1 (25)	47,7 (31)	60,0 (39)	40,4 (131)	0,001
vyötärö	27,0 (17)	32,9 (23)	35,5 (22)	43,6 (27)	62,7 (42)	40,4 (131)	0,001
kaula	31,3 (20)	30,6 (22)	34,5 (20)	41,4 (29)	66,7 (40)	40,4 (131)	0,001
bmi	32,3 (21)	29,2 (19)	33,9 (22)	46,2 (30)	60,9 (39)	40,4 (131)	0,001

1) Lipidihäiriö (fs-triglyseridit $\geq 1,7$ mmol/l, fs-HDL-kolesteroli $\leq 0,90$ mmol/l miehillä ja $\leq 1,0$ mmol/l naisilla tai lipidilääkitys). 2) Hyperinsulinemia (fs-insuliini ≥ 13 U/l). 3) Sokeriaineenvaihduksen häiriö (diabetes mellitus tai alentunut sokerin sieto WHO 1986 kriteerien mukaan). 4) Verenpainetauti (systolinen verenpaine ≥ 160 mmHg tai diastolinen verenpaine ≥ 90 mmHg tai verenpainelääkitys).

5.4 Insuliiniresistenssin ilmentymien liittyminen alopesiaan naisilla (tutkimus IV)

Seerumin insuliinipitoisuuden paastoarvo oli AGA-naisilla normaalihuksisiin verrattuna merkitsevästi suurempi ja seerumin TSH-pitoisuus oli lähes merkitsevästi suurempi ($p=0,052$). Muut laboratorioarvot ja tupakoinnin yleisyys eivät olleet merkitsevästi erilaiset ryhmissä. Kaulan ja vyötärön ympärysmittojen ylimmässä kvintilissä AGA:n suhteellinen riski oli noin kaksinkertainen, OR 2,25 (LV 1,26–4,02) ja OR 1,75 (LV 1,00–3,07).

Monimuuttuja-analyysissä seerumin insuliinipitoisuuden suuren paastoarvon ≥ 10 U/l ja mikroalbuminurian (virtsan albumiini/seerumin kreatiniini-suhteen ylin desiili $\geq 2,5$) sekä

paternaalisen perimän keskinäisen vakioinnin jälkeen riskimerkitys säilyi. Kaulan ja vyötärön ympärysmittojen tulokset eivät enää olleet merkitseviä.

5.5 Alopesian periytyminen (tutkimus IV)

AGA-naisten (tutkimus IV) isillä oli kaksi kertaa useammin merkittävä AGA normaalihiuksisiin naisiin verrattuna, OR 1,97 (LV 1,14–3,41). Maternaalista perimää ei määritetty aineiston pienuuden takia. Monimuuttuja-analyysimalleissa paternaalisen perimän merkitsevyys säilyi kaulan ja vyötärön ympärysmittain, insuliiniarvon (≥ 10 U/l) ja mikroalbuminurian suhteen vakioituna. (Taulukko 6.)

Nuorena merkittävästi kaljuuntuneiden miesten isillä oli noin 4 kertaa useammin AGA normaalihiuksisiin verrattuna: OR 4,24 (LV 1,68–10,73) ja myöhemmällä iällä kaljuuntuneiden alaryhmässä vastaava suhteellinen riski oli 2,56 (LV 1,35–4,86) $p=0,001$. Maternaalinen perimä ei ollut tilastollisesti merkitsevä tässä aineistossa ($p=0,067$).

Taulukko 6. Antropometrinen mittoihin, seerumin insuliinitasoon, mikroalbuminuriaan ja paternaaliseen perimään liittyvät AGA:n riskisuhteet (OR) naisilla.

	Vakioimaton		Vakioitu ^{a)}		Vakioitu ^{b)}	
	OR	95 % LV	OR	95 % LV	OR	95 % LV
Vyötärön ympärysyys ¹⁾	1.75	1.00–3.07			1.71	0.90–3.25
Kaulan ympärysyys ²⁾	2.25	1.26–4.02	1.81	0.93–3.52		
Paternaalinen perimä	2.08	1.26–3.44	1.96	1.14–3.37	2.03	1.18–3.51
Hyperinsulinemia ³⁾	1.65	1.02–2.67	1.75	1.00–3.06	1.77	1.02–3.09
Mikroalbuminuria ⁴⁾	2.39	1.21–4.73	2.78	1.32–5.88	2.93	1.40–6.14

a) Keskinäinen vakioiti ilman vyötärön ympärysmittaa.

b) Keskinäinen vakiointi ilman kaulan ympärysmittaa.

1) Vyötärön ympärysmitta ylin kvintiili (≥ 92.5 cm)

2) Kaulan ympärysmitta ylin kvintiili (≥ 380 mm)

3) Virtsan albumiini ja seerumin kreatiniini-suhde: ylin desiili ≥ 2.5

4) Hyperinsulinemia: Fs-insuliini ≥ 10 U/l

5.6 Hypoteesi: AGA:an liittyvät DHT:n indusoimat muutokset sähkömagneettisten adheesivoimien signaaleissa (artikkeli V)

AGA on yleinen androgeenien indusoima etenevä tauti. Laajan yhteisymmärryksen mukaan sen patogeneettisiä reittejä säätelevät hormonaalisen säätelyn alaiset paikalliset geneettiset koodit.

Testosteroni muuntuu viisi kertaa voimakkaammaksi DHT:ksi 5- α -reduktaasi-entsyymin välityksellä. DHT-hormoni aiheuttaa etenevän pienenemisen dermaalipapillaan ja hiusfollikkeliin ja vähentää hiuksen anageeni-telogeenisuhdetta (Singlair ym.1998, Whiting ym. 1993). Hiusfollikkelin dermaalipapillan pieneneminen on suora seuraus papillan

solujen vähenemisestä, ja se johtuu mahdollisesti solujen koheesivoiman heikkenemisestä. Hiusfollikkelin rakenne käy lävitse katageenivaiheen ja sitä seuraavan anageenivaiheen välillä täydellisen morfogeenisen uudelleen järjestymisen. Nämä muutokset vaativat lukuisia kudosisinteraktioita ja merkittäviä solujen liikkeitä. Kyseisille tapahtumille ei ole tyydyttävää selitystä (Jahoba ym.1998).

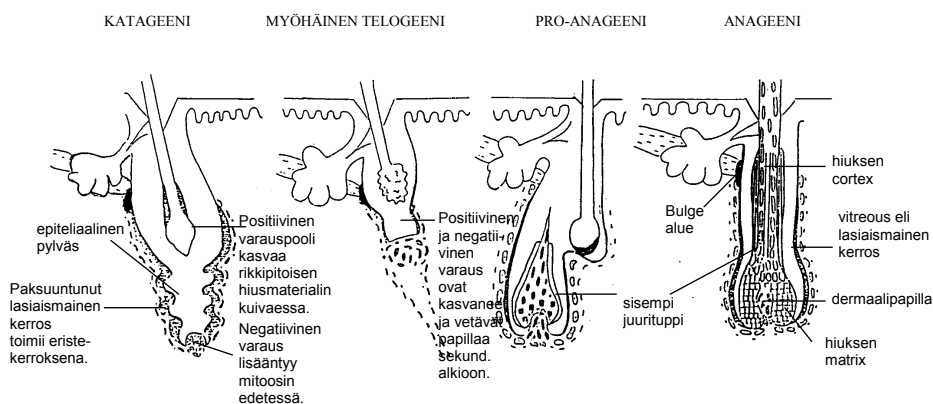
Hormonaalinen säätely on hienoviritteistä kuten myös hiusten kasvusignaalien säätely, ja ne ovat herkkiä muutoksille. Aktiivit signaalireseptorit säätelevät lukuisten follikkelin kehitys- ja muovautumisprosessien lisäksi myös geeniekspressiota. Näiden adheesivoimasta riippuvaisten signaaliteiden muutokset voivat johtaa patologisiin tiloihin, jolloin lopputuloksena saattaa olla hiusten menetys. Näistä signaaleista ehkä tärkein on solujen mitoosiin liittyvä sähkömagneettinen adheesivoima.

Sähkömagneettisen soluadheesion rooli. Androgeenien yliaktivaatiotilanteessa DHT estää mitoosivaihetta indusoimalla ohjelmoituneen solutuhon eli apoptoosin seuraavasti: DNA-molekyylillä on negatiivinen varaus ja jokaisessa solumitoosissa negatiivinen varaus kaksinkertaistuu. Mitoosivaihe alkaa jo myöhäisessä telogeenivaiheessa, jolloin mitoottinen aktiivisuus ja negatiivinen solukkopooli lisääntyvät nopeasti. Sähköinen varaus on jo suurentunut mitoosin profaasissa ennen muiden solunosien jakautumista. Negatiivisia ioneja tunkeutuu solukalvon integraalisten aukkojen kautta solunulkoiseen tilaan muodostaen staattisen varauksen. Katageeni- ja telogeenivaiheissa rikkipitoinen hius ajautuu ylös ravitsevalta runsaan hiussuoniston vyöhykkeeltä, jolloin se kuivuu ja muodostaa positiivisen varauspoolin. Lasiaismainen kerros toimii eristeenä negatiivisen ja positiivisen varauspoolin välillä. Epiteliaalinen pylväs lyhenee muodostaen pienen alkion. Alkio kasvaa alaspäin ja vetää dermaalipapillan sisäänsä sähkömagneettisen adheesivoiman avulla ja samalla kantasoluja dermaalipapillaan. Näin tapahtuu hiusten normaalissa kasvuprosessissa.

Mitoosin estotilanteessa sähkömagneettinen adheesio heikkenee, mikä johtaa sähkömagneettisen koheesivoimaan heikentymiseen erilaistumattomien kantasolujen ja dermaalipapillan välillä. Solujen migraatio-, proliferaatio- ja differentaatiomekanismit häiriintyvät ja solut vahingoittuvat tai kuolevat. Dermaalipapillassa tapahtuu huomattava solukato, mikä johtaa papillan ja hiusfollikkelin pienenemiseen.

Katageenivaiheen ja varhaisen anageenivaiheen aikana papilla ajautuu ensiksi ylös- ja sitten alaspäin ja tarvitsee liikkeisiinsä huomattavan mekaanisen voiman (Jahoba ym. 1998). Oletettavasti tämänkin ilmiön taustalla on edellä mainittu sähkömagneettinen soluadheesivoima (kuva 3).

Mitoosin estotilanteessa hiusfollikkeli joutuu viettämään pidemmän ajan huonosti vaskularisoituneessa lepovaiheessa, jolloin kasvuvaihe lyhenee kriittisesti ja rakenneproteiinia eli keratiinia muodostuu liian niukasti kypsän, normaalin hiusrakenteen muodostumiseen. Apoptoottinen pienenemisprosessi seuraa tietyn viiveen jälkeen telomeeri-ilmiön vuoksi (Bodnar ym. 1998). Rudolphin ym.(1999) tutkimuksessa hiiret, joilta estettiin telomeraasi-molekyylin aktio, menettivät karvansa, harmaantuivat ja kuolivat aiemmin kuin normaalit hiiret.



Kuva 3. Havainnollinen esitys hiussyklin etenemisestä katageenivaiheesta myöhäiseen telogeenivaiheeseen. DNA:n jokaisen jakautumisen aikana negatiivinen varaus kaksinkertaistuu. Rikkipitoinen follikkeli, joka vetäytyy ylöspäin pois ravitsevalta alueelta, kuivuu muodostaen positiivisen varauspoolin. Nämä sähkömagneettiset koheesivoimat vetävät dermaalipapillaa kontaktiin sekundaarisen alkion kanssa ja uusi hius alkaa muodostua. Ilmeisesti sama sähkömagneettinen koheesivoima vetää germinaalisia soluja pullistuma-alueelta dermaalipapillaan.

Insuliiniresistenssin funktionaalinen rooli. Alustavien tutkimushavaintojen perusteella voidaan olettaa, että hiuspohjan iho androgeenireseptoreineen on insuliiniresistenssin kohde-elin ja varhainen alopesia voi olla ennusmerkki insuliiniresistenssistä.

G6PD-aktiivisuus on cAMP:n stimuloimaa ja se lisääntyy anageenisyklin aikana. DHT estää adenyylisyklaasin aktiivisuutta häiriten cAMP:n muodostumista, kun taas estroni stimuloi sitä. DHEA estää G6PD:tä (Bergfeld ym. 1995).

Suuri androgeenipitoisuus voi myötävaikuttaa suoraan arterioskleroosin ja tromboosin syntyyn ja muiden riskitekijöiden muodostumiseen, kuten verenpaineeseen ja suureen kolesterolipitoisuuteen (Lotufo ym. 2000). DHT saattaa kiihdyttää hiirillä arterioskleroosia stimuloimalla verisuonten sileälihassolujen proliferaatiota (Fujimoto ym. 1994). DHT-reseptoreja on löytynyt apinoiden valtimoiden endoteelista (Sheridan ym. 1989) ja monista kudoksista ja soluista (Bergfeld ym. 1995). Valtimoiden risteyskohdissa ja hiusfollikkeleissa on vilkkaasti jakautuvia soluja. Liian runsas DHT-ryöppy puberteetin jälkeen voi vahingoittaa tai häiritä hiusfollikkeleiden ja valtimon endoteelin soluja tai muuttaa niiden toimintaa epäedulliseen suuntaan. Vasokonstriktiotilanteessa endoteelin rakenteen erityisen kompakti tila voi johtaa endoteelin toiminnalliseen häiriöön sekä vähentyneeseen mikrosirkulaation ja ravitsemuksen häiriöön. Mikrovaskulaarinen vajaatoiminta (Klemp ym. 1989), joka on myös liitetty insuliiniresistenssiin (Pinkney ym. 1997), johtaa paikalliseen kudoshypoksiaan (Goldman ym. 1996), ja se on sekundaarinen syy hiusfollikkelin elossa pysymiseen ja koon pienenemiseen.

6 Pohdinta

6.1 Keskeisten tulosten pohdinta

Tämä tutkimus osoitti selkeästi, että insuliiniresistenssi liittyy miesten varhaiseen (<35 v, tutkimus I) ja myöhemmän keski-ikäisten naisten AGA:an (tutkimus IV). Carey ym. ovat todenneet PCOS- oireyhtymää sairastavien naisten miespuolisilla sukulaisilla selvästi keskimääräistä enemmän alopesiaa. Varsinaisesti insuliiniresistenssin liittymisestä AGA:an ei tietääkseni ole aiempia tutkimushavaintoja.

Tutkimus osoitti myös varhaisen AGA:n (≤ 35 v) liittyvän varhain (<60 v) invasiivista hoitoa vaatineeseen sepelvaltimotautiin (tutkimus II). Aiemmin AGA:n on todettu liittyvän miesten varhaiseen (≤ 55 v) sepelvaltimotautiin (Lesko ym. 1993) ja yleensäkin miesten sepelvaltimotautiin (Herreran ym. 1995). Yhdysvaltalaisista lääkäreistä tehty tutkimus on vahvistanut asiaa (Lofuto ym. 2000). Myös yhteys fataaliin iskeemiseen sydäntautiin on todettu (Ford ym. 1993). Varhaisen AGA:n liittyminen varhaiseen vakavaan sepelvaltimotautiin on uusi havainto.

Eri antropometrinen mittojen liittymisestä insuliiniresistenssiin on olemassa runsaasti tutkimustietoa, mutta tutkimuksen III osoittaman kaulan ympärysmittan liittymisen insuliiniresistenssiin on uusi havainto. Uusi havainto on myös insuliiniresistenssiin yhdistettyjen antropometrinen mittojen liittyminen alopesiaan sekä naisilla (tutkimus IV) että miehillä.

AGA:n periytyminen on tiedetty jo hyvin pitkään, mutta alopesiain liittymistä perimään ei tietääkseni ole tutkittu ollenkaan. Tutkimus osoitti alopesian liittyvän erityisesti paternaaliseen perimään myös naisilla. Miehillä paternaalinen perimä liittyi nuorena (≤ 35 v) ilmaantuneeseen alopesiaan selkeämmin kuin myöhemmin ilmaantuneeseen.

6.2 Insuliiniresistenssin, valtimotaudin ja AGA:n yhteys

Vaikka hapettunut (ja diabeteksessa sokeristunut) LDL-kolesteroli on ilmeisen tärkeä valtimotaudin vaaratekijä, merkittäväällä osalla sydäninfarktin saaneista ja tai epästabiliilla angina pectorista potevista, ei ole todettu klassisia kardiovaskulaarisia riskitekijöitä.

Insuliiniresistenssiin liitettyjen laboratorioparametrien todettiin liittyvän alopesiaan. Tällaisiksi tekijöiksi osoittautuivat insuliinipitoisuuden paastoarvo sekä miehillä että naisilla (tutkimukset I, III ja IV) ja mikroalbuminuria naisilla (tutkimus IV). Miehillä, joilla on vertikaalialueen alopesia, plasman IGF-1:n pitoisuudet on todettu suuremmiksi (Signorrello ym. 1999) ja sen pääkantajaproteiinin (IGFBP-3) pitoisuus pienemmäksi (Platz ym. 2000) kuin normaalitukkaisilla miehillä.

Hiirillä DHT:n on todettu myötävaikuttavan suoraan ateroskleroosin syntymiseen stimuloimalla sileälihassolujen proliferaatiota (Fujimoto ym. 1994). Tromboksaani A₂ on yksi tärkeä patofysiologinen välittäjäaine tromboottisissa valtimosairauksissa. Testosteronin on todettu lisäävän jyrjsijöiden aortan ja verihiutaleiden tromboksaani A₂-reseptorin tiheyttä (Matsuda ym. 1994, Ajayi ym. 1995) ja herkkyyttä (Matsuda ym. 1994). Suuri androgeenipitoisuus voi myötävaikuttaa suoraan ateroskleroosin ja tromboosin syntymiseen ja muiden riskitekijöiden muodostumiseen, kuten verenpaineen kohoamiseen ja kolesterolipitoisuuden kasvuun (Lotufo ym. 2000).

Tämän tutkimuksen (II) perusteella varhainen AGA on yhteydessä varhaiseen sepelvaltimotautiin. Stressin on arveltu lisäävän hiustenlähtöä. Katekoliamiinit, kuten androgeenit, osana neurohumoraalista säätelyä voivat monin eri mekanismein vaikuttaa endoteelin toimintaan ja hiusfollikkelin elossa pysymiseen (Fujimoto ym. 1994, Matsuda ym. 1994, Ajayi ym. 1995). Stressihormonien on todettu aiheuttavan endoteelivaurioita apinoilla (Skanze ym. 1998).

Verisuonten risteys- ja mutkakohdissa adheesiomolekyylien vilkastuneen toiminnan ohella myös endoteelisolujen mitoottinen aktiivisuus on vilkasta, kuten myös anageenivaiheen hiusfollikkeleissa, joissa se on erityisen runsasta.

Soluviljelmässä ihmissolu voi elää noin 50 mitoosin ajan. In vivo tästä ei ole tietääkseni tutkimustuloksia. Valtimon endoteelin nopeasti jakautuvien alueiden solut vanhenevat ja niiden vitaalisuus heikkenee nopeammin kuin ympäristön solujen. Analogisesti hiusfollikkeleissa solujen vanheneminen kiihtyy kasvusyklitertojen nopeutuessa muun muassa telomeeri-ilmiön takia (Bodnar ym. 1998).

Kapillaarin etäisyys saa olla vain muutamia solunmittoja kohdesolusta, muutoin soluun ei kulkeudu diffuusion välityksellä merkittävästi happea (Folkman 1990). Insuliiniresistenssi sinänsä voi johtaa hiuspohjan heikentyneeseen mikrosirkulaatioon. Se huonontaa solujen hapensaantia ja ravitsemusta, lyhentää hiusten kasvusykliä ja lisää hiustenlähtöä.

Insuliiniresistenssiin liittyy sympatonia ja siitä johtuva vasokonstriktio, jossa endoteelin erityisen tiivis rakenne voinee haitata endoteelin toimintaa.

Runsaasti androgeenireseptoreja sisältävä hiuspohja on muiden androgeenien kohdekudosten kuten maksan ja valtimoiden endoteelin tavoin insuliiniresistenssin kohde-elin. Varhaisen androgeenisen hiustenlähdön ja insuliiniresistenssin välillä on osoitettu selvä yhteys. Samoin androidityypin ylipaino liittyy varhaiseen AGA:an (tutkimus I).

Ateroskleroosi kehittyi vuosikymmenien aikana. Nuoruusiän runsas androgeenituotto voi häiritä endoteelisolujen proliferaatiota ja endoteelin angiogeneesiä ja se voi olla yksi tekijä valtimon seinämävaurion synnissä. Hypoteesiä tukee se, että akuuttiin koronaa-ritautiin menehtyneiden AGA-miesten vuosia aiemmin määritellyissä veren androgeenipitoisuuksissa ei ollut merkitseviä eroja ikä- ja sukupuolivakioituihin verrokkeihin nähden (Kalin & Zumoff 1990).

6.3 AGA:n periytyminen

Jo hyvin pitkään on tiedetty perimän liittyvän hiusten lähtöön. Tästä on kuitenkin kirjallisuudessa vähän tietoa. Tutkimustemme mukaan erityisesti paternaalinen perimä liittyy selvästi AGA:an sekä naisilla (tutkimus IV) että miehillä, erityisesti aikaisin ilmenneeseen AGA:an. Oletettavasti geneettinen androgeenivaste periytyy muovaten jälkeläisissä tietyn tyyppisen fenotyypin, vaikka periytyminen ei noudata ilmeisen monitekijäisen periytymistavan vuoksi Mendelin sääntöjä.

6.4 Tutkimusväestöt

Tutkimus I oli tapaus-verrokkitutkimus 19–50-vuotiaista miehistä. Verrokeista 143 (93 %) oli keräysjakson aikana asioinut terveyskeskuksessa. Kohdeväestö oli tapauksilla ja verrokeilla sama. Tutkimusjoukosta saatiin muodostettua 87 tapaus-verrokkiparia, joilta määritettiin EIA-menetelmällä insuliinipitoisuuden paastoarvo. Tapaus-verrokkiasetelma ei ole todistusvoimainen syy-seuraussuhteen osoittamiseksi, mutta se antaa kuitenkin viitettä yhteyden olemassa olost. Asian varmistaminen vaatii myöhemmin esimerkiksi seurantatutkimusta.

Tutkimus II oli niin ikään väestötökseen perustuva tapaus-verrokkitutkimus. Käytetty asetelma ei ole tässäkin tapauksessa todistusvoimainen syy-seuraussuhteen osoitin, mutta se antaa viitteitä taustalla olevista yhteyksistä. Asia vaatii vielä jatkotutkimuksia muilla menetelmillä, esimerkiksi seurantatutkimusasetelmalla.

Tutkimuksissa III ja IV aineisto muodostui v. 1935 syntyneiden oululaisten kohortista. Heidät oli tutkittu vuonna 1998 noin 63-vuotiaana.

6.5 Muuttajat ja mittaukset

6.5.1 Hiusstatus, hiuspohjan tila ja alopesian periytyvyys

Miesten osalta tutkimuksissa käytettiin yleisesti käytössä olevaa Norwoodin modifioima Hamiltonin arvosteluskaalaa (Norwood 1975), jonka luotettavuus on todettu hyväksi (Lesko ym. 1993). Tutkimuksessa II käytettiin lisäksi valokuvia, jos tutkittavalla oli alopesia.

Kaljuuntumisikä määritettiin kysymällä. Tutkimuksessa II käytettiin lisäksi valokuvia hiusstatuksen ja kaljuuntumisiän määrittämiseksi. Kaljuuntumisiän määrittäminen kysymällä voi olla metodologinen ongelma, koska ihmiset yleensä muistavat hiusstatuksen paremmaksi kuin se on ollut.

Naistutkimuksessa (IV) arviointiperusteena oli yleisesti käytössä oleva modifioitu Ludwigin arviointiluokitus (Ludwig 1977), jota on käytetty mm. Kanadassa (Norwood 2001)

ja Koreassa (Paik ym. 2001). Tutkimuksissa I ja II hiusstatus määritettiin käyttäen lääkärin tekemää kliinistä arviota ja/tai haastattelua alopesiasta ja sen asteesta. Hiuspohjan laatu, alopesiaikä ja alopesian periytyvyys selvitettiin kyselylomakkeen ja koulutettujen tutkimushoitajien suorittaman henkilökohtaisen haastattelun ja kliinisen tutkimuksen avulla.

Tutkimuksessa IV luokan 1 alopesian katsottiin kuuluvan normaalihiuksisuuteen (muun muassa krooninen telogeenieffluvium on kohtalaisen yleinen ilmiö) ja luokat 2 ja 3 yhdistettiin, koska jälkimmäiseen kuuluvia naisia oli hyvin vähän. Aineisto jaettiin kahtia normaalihiuksisten ja merkittävän alopesian ryhmään.

6.5.2 Laboratorioparametrit, antropometriset mitat ja muut taustatekijät

Selittävinä tekijöinä kerättiin insuliiniresistenssioireyhtymään liitettyjä laboratoriomuutujia ja antropometrisia mittoja. Insuliiniresistenssioireyhtymä määritettiin tutkimuksissa III ja IV yleisesti käytössä olevien kriteerien mukaan. Insuliinin osalta raja-arvoina pidettiin insuliinipitoisuuden paastoarvo ≥ 13 U/l (proinsuliini mukana, tutkimus III) ja ”puhtaan” insuliinin ≥ 10 U/l (tutkimukset I ja IV).

Laboratoriomääritykset tehtiin laite- ja reagenssivalmistajien ohjeiden mukaisesti laboratorioissa, jotka ovat jatkuvan laadunvalvonnan alaisia. Puuttuvista tiedoista tehtiin katoanalyysi, jossa jo saatujen selittävien muuttujien avulla arvioitiin, vääristyikö tutkimustulos niiden henkilöiden vuoksi, joilta tietoja puuttui. Vääristymää ei ollut.

Antropometriset mitat määritettiin normaaleilla hyväksytyillä mittausmenetelmillä, paitsi kaulan ympäritys, joka mitattiin cricothyreoidea-ruston tasolta 1 mm:n tarkkuudella.

Kliiniseksi taustamuuttujiksi poimittiin sairauskertomuksista ja haastattelun perusteella mahdolliset muut hiusstatukseen ja valtimotaudin kehittymiseen vaikuttavat seikat, kuten tupakointi, säännöllinen lääkitys, krooniset ja pahanlaatuiset sairaudet ja myös anageeni- ja telogeenieffluvium otettiin huomioon.

6.6 Tulosten vertailu aiemmin saatuihin tuloksiin

AGA:n on todettu liittyvän sepelvaltimotautiin (Lesko ym. 1993, Herrera ym. 1995, Lofuto ym. 2000) ja fataaliin iskeemiseen sydäntautiin (Ford ym. 1993).

Riskianalyyseistään eri tutkimusryhmät ovat raportoineet seuraavia tuloksia. Fordin ym. aineistossa AGA-miesten vaara sairastua fataaliin iskeemiseen sydäntautiin alle 55-vuotiaana oli 2,5-kertainen verrattuna normaalihiuksisiin miehiin.

Leskon ym. tulosten mukaan alle 55-vuotiailla miehillä sepelvaltimotaudin riski oli vertikaalisen alopesian ryhmässä 1,5-kertainen ja vaikean vertikaalisen alopesian ryhmässä 3,5-kertainen verrattuna normaalihiuksisiin miehiin.

Framingham Heart Studyn osatutkimuksessa (Herrera ym. 1995) sepelvaltimotaudin riski miehillä, joilla oli nopeasti edennyt AGA oli noin 2,5-kertainen, sepelvaltimokuoleman riski 3,8-kertainen ja ”all-case mortality” 2,5-kertainen verrattuna normaalihiuksisiin miehiin.

Lofuton ym. aineistossa riskisuhteet olivat sepelvaltimotautiin lievässä alopesiassa 1,2, keskivaikeassa 1,3 ja vaikeassa 1,4. Monimuuttuja-analyyseissä todettiin, että jos vertikaalinen alopesia oli yhdistyneenä verenpainetautiin, riski oli 1,8-kertainen ja jos se yhdistyi suureen kolesteroliarvoon, riski oli 2,8-kertainen verrattuna normaalihiuksisiin miehiin.

Tutkimuksessa III kaulan ympäröimitt korreloi merkitsevästi vyötärö-lantiosuhteen, vyötärön ympäröimittan ja painoindeksin kanssa ($p < 0,0001$). Kaulan ympäröimitt on helppompi määrittää kuin vyötärön ympäröimitt, joka myös vaihtelee päivän mittaan.

Tutkimuksessa IV 63-vuotiaiden naisten aineistossa huomattavasti hiuksia menettäneiden (aste II ja III Ludwigin asteikolla) naisten prevalenssi oli 31 %. Epidemiologisia tutkimuksia naisten alopesian prevalenssista on tehty vain muutama. Hiljattain korealaisista naisista tehdyn tutkimuksen prevalenssiluvut ovat ilmeisesti rodullisten ominaisuuksien vuoksi huomattavasti pienemmät kuin valkoisen rodun aineistoissa: yli 60-vuotiailla (Ludwig I tai enemmän) 12 % ja yli 70-vuotiailla 25 % (Paik ym. 2001). Postmenopausaali-iässä olevilla prevalenssiksi on saatu 37 % (Venning & Dawber 1988). Norwood (2001) on julkaissut 1 006 valkoisen naisella tehdyn alopesiatutkimuksen, jossa 60–69-vuotiaiden ikäryhmässä esiintyi alopesiaa 25 %:lla.

Tutkimuksessa I 19–50-vuotiaiden miesten populaatiossa nuorena (<35v) ilmaantuneen vähintään kolmannen (vertex) asteen AGA:n prevalenssi oli 12 %. Tämä vastaa aiemmin julkaistuja vastaavanikäisten valkoisen rodun miesten prevalenssilukuja.

6.7 AGA:n patomekanismeista

AGA on DHT-hormonin promotoima, jatkuvasti etenevä tila, jonka alkamisajankohta, etenemisnopeus ja laajuus ovat paikallisten geneettisten koodien säätelemiä. Koodit ohjaavat kohdekudoksen normaalia ja myös epänormaalia toimintaa hormonaalisen kontrollin alaisena. Jokaisella hiusfollikkelilla on alueellinen, geneettisesti määräytyvä androgeenivaste (Saway 1994), joka riippuu mm. paikalla olevasta perifeerisesti metaboloituneesta hormonimäärästä sekä paikalla olevien reseptoreiden lukumäärästä ja herkkyydestä. Vapaan aktiivisen substraatin määrään vaikuttaa oleellisesti hormonin kantajaproteiinin määrä. Testosteroni muuntuu viisi kertaa voimakkaammaksi DHT:ksi 5- α -reduktaasiensyymien välityksellä. Kaikissa hiusfollikkeleissa on 5- α -reduktaasiaktiivisuutta; anageenivaiheen follikkeleissa se on 3–8 kertaa voimakkaampaa kuin lepotilassa olevissa follikkeleissa (Takayasu & Adachi 1972, ks. Whiting 1998). Niinpä tilanteissa, joissa vallitsee androgeenien yliaktivaatio, DHT:n tuotanto moninkertaistuu. Ilmeisesti kuitenkin hiuskasvun normaalissa modulaatiossa DHT-hormonipitoisuus on kapeamarginaalisen säätelyn alainen. Hiusten normaali kasvu sinänsä on hyvin monimutkainen biologinen prosessi. AGA:ssa DHT:n yksilöllinen vaste on häiriintynyt ja johtaa heikentyneeseen mitoottiseen aktiivisuuteen dermaalipapillissa ja vähentyneisiin solujen liikkeitä ohjaaviin adheesiovoimiin. Hiustenkasvun hormonaaliset signaalireitit ovat herkkiä virheille. AGA:ssa hiuksen kasvuvaihe lyhenee haittaavasti. Perifollikulaarinen verisuonimuodostus huononee mm. VEGF:n vähenemisen myötä. Lopputuloksena on, että kosmeettisesti tyydyttävät hiukset häviävät tietyiltä alueilta.

Toistaiseksi ei tunneta tarkkaan signaaleita, jotka säätelevät kasvusyklin siirtymistä vaiheesta toiseen tai, jotka säätelevät hiusnystyn ja dermaalipapillan solujen liikkeitä, erityisesti hiussyklin telogeeni-anageenivaiheen vaihtuessa.

Tässä tutkimuksessa on laadittu hypoteettinen malli siitä, miten sähkömagneettiset voimat syntyvät solumiljöössä ja liittyvät solujen ja hiusfollikkelin migraatioon ja kudostekenteiden muodostumiseen. Malli on puhtaasti teoreettinen; kokeellista evidenssiä asiasta ei ole, ja koejärjestelyt sen empiiriseen tutkimiseen lienevät hankalat.

6.8 Tulosten yleistettävyys

Tutkimuksessa I varhainen, merkittävä alopesia näyttäisi olevan androidityyppisen ylipainon ohella helposti kliinisessä diagnostiikassa ja hoidossa hyödynnettävä insuliiniresistenssin ennusmerkki nuorilla miehillä: insuliiniresistenssin vaara on tässä ryhmässä noin kaksinkertainen.

Tutkimuksen II tulokset tukevat olettamusta, että varhainen, merkittävä alopesia on yksi merkki (normaalia aiemmin) heikentyneestä endoteelin toiminnasta, joka taas on yksi aterokleroosin pääasiallisista patomekanismeista. Myöhemmässä keski-ikässä olevien naisten ryhmässä merkittäväällä alopesialla on yhteys insuliiniresistenssiin liittyviin parametreihin (erityisesti mikroalbuminuriaan ja seerumin insuliinipitoisuuteen) ja antropometrisiin mittoihin (tutkimus IV). Paternaalinen AGA-perimä tuli esiin selkeästi molemmilla sukupuolilla myöhemmässä keski-ikässä. Antropometrisista mitoista erityisesti kaulan ympärysmitta näyttäisi keskivartalolihavuutta kuvaavien mittojen ohella liittyvän androidityyppiseen ylipainoon ja insuliiniresistenssiin. Se voisi olla käyttökelpoinen apukeino kliinisessä työssä lisääntyneen insuliiniresistenssin seulonnassa. Metabolisesti aktiivinen viskeraalirasva näyttää keräytyvän vatsan alueen lisäksi kaulan alueelle.

Puuttamalla ajoissa vaaratekijöihin voidaan hidastaa tai estää valtimotaudin kehittymistä ja ehkä myös vähentää kosmeettisesti ja psykososiaalisesti haittaavaa hiusten menetyttä.

7 Päätelmät

Tutkimus osoitti, että androgeenien säätelyhäiriöiden, insuliiniresistenssin ja sen seurannaissairauksien kuten (sepel)valtimotaudin välillä on yhteyksiä.

1. Insuliiniresistenssiin liitetyt vaaratekijät ovat yhteydessä varhaiseen AGA:an miehillä ja huomattavaan hiusten menetykseen keski-ikäisillä naisilla. Tästä voidaan päätellä, että hiuspohjan iho apueliminen on androgeenien ja myös insuliiniresistenssin kohde-elin.
2. Jos androgeenin vaikutus on ollut voimakas, mistä viitteenä on varhainen AGA, voi valtimon endoteelin soluissa tai endoteelin toiminnoissa tapahtua muutoksia, jotka saattavat edistää ennenaikaisen valtimotaudin kehittymistä.
3. Kaulan ympärysmitta korreloi hyvin viskeraalirasvan androidityypistä jakautumista kuvaaviin mittareihin, ja se korreloi myös insuliiniresistenssiin molemmilla sukupuolilla. Kaulan ympärysmittaa voidaan pitää androidin ylipainon kuvaajana.
4. Paternaalinen perimä liittyy molemmilla sukupuolilla selkeästi AGA:an ja erityisesti miesten varhaiseen (≤ 35 v) AGA:an.
5. AGA:ssa hiuksen yksilöllinen follikulaarinen vaste DHT:hen on lisääntynyt. Voidaan olettaa, että se heikentää mitoottista aktiivisuutta dermaalipapillassa ja solujen liikkeitä ohjaavia sähkömagneettisia adheesiovoimia. Sen takia mm. dermaalipapillan solut vähenevät.

8 Kirjallisuus

- Aboobaker AA & Blaxter ML (2000) Medical significance of *Caenorhabditis elegans*. *Ann Med* 32:30.
- Ajayi AA, Mathur R & Halushka PV (1995) Testosterone increases thromboxane A₂ receptor density and aggregation responses. *Circulation* 91:2742–2747.
- Bannister P, Randall VA, Sheridan P & Losowsky MS (1986) Identification of the classical androgen receptors in male rat liver. *J Receptor Res* 6(1):73–84.
- Barker DJ, Osmond C, Golding J, *et al.* (1989) Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 298:564–567.
- Beck-Nielsen H (1992) *Clinical Disorders of Insulin Resistance*. Kirjassa: Alberti KGM, De Fronzo RA, Keen H & Zimmet P (ed.) *International Textbook of Diabetes Mellitus*. London: John Wiley & Sons Ltd. 531–549.
- Bergfeld WF (1995) Androgenetic alopecia: An autosomal dominant disorder. *Am J Med* 98:95–98.
- Bertolino AP & O'Guin WM (1992) Differentiation of the hair shaft. In: *Pharmacology of Hair Growth* (ed. EA Olsen) pp. 21–38. McGraw-Hill, New York.
- Bodnar AG, Quелlette M, Frolkis M, Holt SE, Chiu C-P, Morin GB, Harley CB, Shay JW, Lichtsteiner S & Wright WE (1998) Extension of life span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science* 279:349–352.
- Braun-Falco O (1958) Histochemistry of the hair follicle. In: *The Biology of Hair Growth*, 4/eds . Montagna & RA Ellis. Academic Press, New York.
- Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R & Franks S (1993) Evidence for single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 38(6):653–658.
- Carey AH, Waterworth D, Patel K, Little J, Novelli P, Franks S & Williamson R (1994) Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genetics* 3(10):1873–1876.
- Cataldo N (1997) Insulin like growth factor binding proteins: do they play a role in polycystic ovary syndrome? *Endocrinology* 15:123–136.
- Cline GW, Petersen KF, Krssak M, Shen J, Hundal RS, Trajanoski Z, Inzucchi S, Dresner A, Rothman DL & Shulman GI (1999) Impaired glucose transport as a of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 22:240–246.
- Cotsarelis G, Sun T & Lavker RM (1990) Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle and skin carcinogenesis. *Cell* 61:1329–1337.
- Courtois M, Loussouarn G, Hourseau S & Grollier JF (1996) Periodicity in the growth and shedding of hair. *Br J Dermatol* 134:47–54.

- Dawber R & Messenger A (1997) Hair follicle structure, keratinization and the physical properties of hair. In the book Dawber R. ed. *Diseases of the Hair and Scalp*; 3rd edn. Oxford. Blackwell Science Ltd.
- Davison MB (1995) Clinical implications of insulin resistance syndromes. *Am J Med* 99:420–426.
- De Fronzo RA & Ferranini E (1991) Insulin resistance, as multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 3:173–194.
- Demis DJ, Thiers BH, Smith EB *et al.* (eds) (1991) *Clinical dermatology*. Philadelphia: JB Lippincott, 3.
- Depres J-P (1997) Visceral obesity, insulin resistance, and dyslipidemia: contribution of endurance exercise training to the treatment of the plurimetabolic syndrome. In book Holloszy J, ed. *American College of Sport Medicine Series. Exercises and sport sciences reviews*. Vol 25. William- Wilkins, USA 271–300.
- Despres J-P & Marette A (1994) Relation of components of insulin resistance syndrome to coronary disease risk. *Current opinion in Lipidology* 5:274–289.
- Diskin CJ, Stokes TJ, Dansby LM, Carter TB, Radcliff L & Thomas SG (1999) Towards understanding of oedema. *BMJ* 12:1610–1613.
- Domnitz JM & Silvers DN (1979) Giant cells in Male Pattern Alopecia: a Histologic and pathogenetic clue. *J Cutan Pathol* 6:1208–1212.
- Dzau VJ & Gibbons G (1991) Does hypertension potentiate atherosclerosis via vascular hypertrophy? *J Cardiovasc Pharm* 17:34.
- Ebeling P, Bourey R, Koranyi L, *et al.* (1993) Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes: increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration and glycogen synthase activity. *J Clin Invest* 92:1623–1631.
- Ebeling P & Koivisto VA (1994) Physiological importance of dehydroepiandrosterone. *Lancet* 343:1479–1481.
- Ebling FJG (1987) The biology of hair. *Dermatol Clin* 5(3):467–481.
- Ebling FJG (1980) The physiology of hair growth. In Breuer MM (ed): *Cosmetic Science*. Volume 2. London, Academic Press, pp 191-232.
- Ellis R A, Stebbing M & Harrap SB (2001) Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 116:452–455.
- Evans G & Greaves I (1999) Microalbuminuria as a predictor of outcome. *BMJ* 318:207–208.
- Fabrizio T (2000) Tyyppin 2 diabeteksen yleistymisen lapsilla huolettaa. *Suom Lääkäri* 24–26:2696–2698.
- Ferranini E, Buzzigoli G, Bonadonna R *et al.* (1987) Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* ;317:350–357.
- Folkman J (1990) What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer I* 82:4–6.
- Ford ES, Freedman DS & Byers T (1993) Baldness and ischemic heart disease in national sample of men *Am J Epidemiol* 143:651–657.
- Forsblom C (1999) *Väitöskirja*. Microalbuminuria in diabetic and non-diabetic subjects: Association with diabetic nephropathy, cardiovascular disease; and insulin resistance.
- Fraser RDB, Mac Rae TP & Rogers GE (1972) *Keratins: Their composition, Structure and Biosynthesis* Thomas, Springfield.
- Freedman DS & Rimm AA (1989) The relation of body fat distribution, as assessed by six girth measurements, to diabetes mellitus in women *79:715–720*.
- Fujimoto R, Morimoto I, Morita E, Sugimoto H, Ito Y & Eto S (1994) Androgen receptors, 5-alpha-reductase activity and androgen-dependent proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 50: 169–174.

- Geng YJ, Wu Q, Muszynski M *et al.* (1996) Apoptosis of vascular smooth muscle cells induced by in vitro stimulation with interferon-gamma, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 16:19–27.
- Giacometti L (1965) The anatomy of human scalp. *Advances in Biology of Skin* 6:107–120.
- Goldman BE, Fisher DM & Ringler SL (1996) Transcutaneous PO₂ of the scalp in male pattern baldness: a new piece to the puzzle. *Plast Reconstr Surg* 97:1109–1117.
- Goodyear LJ & Kahn BB (1998) Exercise glucose transport and insulin sensitivity. *Ann Rev Med* 49:235–261.
- Gotlieb AI & Langille LB (1991) The Role of Rheology in Arteriosclerotic Coronary Artery Disease. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Ed. Fuster V, Ross R, Topoi J. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 6:595–606.
- Grinberg HN (2000) Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 106:453–458.
- Groop L, Ekstrand A, Forsblom C, Widen E, Groop P, Teppo A & Eriksson J (1993) Insulin resistance, hypertension and microalbuminuria in patients with type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus. *Diabetology* 36:642–643.
- Guarrera M & Reborra A (1996) Anagen hairs may fail to replace telogen hairs in early androgenetic female alopecia. *Dermatology* 192(1):28–33.
- Hamilton JB (1951) Pattered loss of hair in man: Types and incidence. *Ann NY Acad Sc* 53:708–728.
- Hanefeldt M & Leonhardt W (eds) (1997) *The metabolic syndrome*, ss. 1–228. Gustav Fisher Verlag Jena, Stuttgart.
- Hannuksela M (2000) Hiustenlähtö. *Duodecim* 116:729–735.
- Harmon CS & Nevins TD (1993) IL-alpha inhibits human hair follicles growth and hair fiber production in whole-organ cultures. *Lymphokine Cytokine Res* 12:197–203.
- Hashimoto K & Ito M (1989) Keratinization of outer root sheath of human hair. In: *Acne and Related Disorders*, 1st edn (eds R Marks & G. Plewlig), p.3. Martin Dunitz, London.
- Henry T (2001). Therapeutic angiogenesis. *BMJ* 318:1536–1539.
- Herrera CR, D' Augustino RB, Gerstman BB, Bosco LA & Belanger AJ (1995) Baldness and coronary heart disease rates in men from the Framingham study. *Am J Epidemiol* 142:828–833.
- Hibberts NA, Howell AE & Randall VA (1998) Balding hair follicle dermal papilla cells contain higher levels of androgen receptors than those from non-balding scalp. *J Endocrinol* 156(1):59–65.
- Holmang A, Larsson BM, Brzezinska Z & Björkorp P (1992) Effects of short-term testosterone exposure on insulin sensitivity of muscles in female rats. *Am J Physiol* 262:851–855.
- Hopkinson ZEC, Sattar Naveed, Fleming R & Greer IA (1998) Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ* 317:329–332.
- Hotamisligil GS & Spiegelman BM (1994) Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 43:1271–1278.
- Hsin H & Kenyon C (1999) Signals from the reproductive system regulate the life span of *C. elegans*. *Nature* 399:362–366.
- Huhtaniemi I & Välimäki M (2000) Androgeenien vaikutusmekanismi. Kirjassa: *Endokrinologia toim.* Välimäki M, Sane T & Dunkel L. Hämeenlinna: Karisto Oy.
- Ikedo U, Yamamoto K, Maeda Y, Shimpo M, Kambe T & Shimada K (1997) Endothelin-1 inhibits nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 29:65–69.
- Ikonen E (2000) Kolesterolin poistaminen soluista – uusi avain rasvatauteihin? *Duodecim* 116:465–466.
- Jahoba CAB (1998) Cellular and developmental aspects of androgenetic alopecia. *Exp Dermatol* 7:235–248.
- Jiwa F (1997) *Statistical Bulletin. Diabetes 1994–2010: Global Estimates and Projections*. Jan–Mar.

- Jolley CD, Woollett LA, Turley SD, *et al.* (1998) Centripetal cholesterol flux to the liver is dictated by events in the peripheral organs and not by the plasma high density lipoprotein or apolipoprotein A-I concentration. *J Lipid Res* 39:2143-2149.
- Kalin MF & Zumoff B (1990) Sex hormones and coronary disease: a review of clinical studies. *Steroids* 55:330-352.
- Kannel WB, Castelli WP, Gordon T & McNamara PM (1971) Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 74:1-12.
- Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, *et al.* (1998) Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia: Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol* 39:578-589.
- Kaufman KD (1996) Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenetic alopecia. *Dermatol Clin* 14:697-711.
- Kesäniemi YA, Rantala A, Kauma H, Lilja M, Savolainen M, Kervinen K, Ukkola O & Kiema T (1995) Hypertensio, hyperlipidemia ja sepelvaltimotaudin vaara. Kirjassa: Hypertensio ja sydän. ISBN 951-9011-14-5.
- Kirkland RT, Keenan BS, Probstfield JL, Patsch W, Lin TL, Clayton GW & Insull W Jr (1987) Decrease in plasma high density lipoprotein cholesterol levels at puberty in boys with delayed adolescence: Correlation with plasma testosterone levels. *JAMA* 257:502-507.
- Klefström J, Saksala E & Alitalo K (1992) Tuumorinekroositekijä ja solutapon monimutkainen laukaisumekanismi. *Duodecim* 108:1449.
- Klemp P, Peters K & Hansted B (1989) Subcutaneous blood flow in early male pattern baldness. *J Invest Dermatol* 92:725-726.
- Koenig W (1999) Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J Suppl* 1:19-26.
- Koivisto V & Ebeling T (1999) Insuliinin vaikutukset. *Duodecim* 115:2197-2202.
- Koivisto V, Mäenpää J, Teramo K & Uusitupa M. Sokeritauti (1992) Kirjassa: Kliininen endokrinologia, 4. uudistettu painos, toim. Lamberg B-A, Nikkilä E & Pelkonen R. Kustannus OY Duodecim 305-405.
- Koivisto V & Sipilä I (2000) Sokeritauti. Kirjassa: Endokrinologia toim. Välimäki M, Sane T & Dunkel L. Hämeenlinna: Karisto Oy.
- Kontula K, Leinonen P & Jänne O (2000) Endokriininen järjestelmä. Kirjassa: Endokrinologia toim. Välimäki M, Sane T & Dunkel L. Hämeenlinna: Karisto Oy.
- Korhonen S, Hippeläinen M, Niskanen L, Vanhala M & Saarikoski S (2001) Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: A controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 184:289-296.
- Kovanen PT (1997) Kolesteroli-aterogeneesin avainmolekyylit. Kirjassa: Lipidiaineenvaihdon häiriöt. Ed. Miettinen T & Kesäniemi YA, ym. ISBN 952-9839-11-1.
- Kurbel S, Kurbel B & Zanic-Matanic D (1999) Minoxidil and male-pattern alopecia: a potent role for a local regulator of sebum secretion with vasoconstrictive effects? *Medical Hypothesis* 53:402-406.
- Küster W & Happle R (1984) The inheritance of common baldness: Two B or not to B? *J Am Acad Dermatol* 11:921-926.
- Kuusisto J & Laakso M (1992) Hypertonia ja insuliiniresistenssi. *Suomen Lääkäril* 47:3114-7.
- Laakso M (1993) The possible pathophysiology of insulin resistance syndrome. *Cardiovascular Risk Factors* 1:55-66.
- Laakso M (1994) Insuliiniresistenssi ja verenpainetason säätelyn häiriöt aikuisiän diabeetikoilla. Kirjassa: Diabetes ja kohonnut verenpaine. *Oy Pharmacol Ab* 20-26.
- Laakso M (1995) Insuliiniresistenssi-epidemiologiasta molekyylibiologiaan. *Suomen Lääkäril* 50:203.
- Lahtela Jorma (1998) Mikä on metabolinen syndrooma? Suomen kardiologiaseuran kevätkokous 5:53-55.

- Lamarche B, Tchernof A, Mauriege P, Cantin B, Dagenais G, Lupien PJ & Despres J-P (1998) Fasting Insulin and Apolipoprotein B Levels and Low-Density Lipoprotein Particle Size as Risk Factors for Ischemic Heart Disease. *JAMA* 279:1955–1961.
- Lesko SM, Rosenberg L & Shapiro S (1993) A Case-Control Study of Baldness in Relation to Myocardial Infarction in men: *JAMA*:998–1003.
- Levine GN, Keaney JF & Vita JA (1995) Medical Progress: Cholesterol Reduction in Cardiovascular Disease Clinical Benefits and Possible Mechanisms. *N Engl J Med* 332:512–521.
- Levine JA, Ray MB & Jensen DJ (1998) Relation between Chubby Cheeks and Visceral Fat. *N Engl J Med* 339:1946–1949.
- Lotufo PA, Chae CU, Ajani UA, Hennekens CH & Manson JE (2000) Male pattern baldness and Coronary Heart Disease. *Arch Intern Med* 160:165–171.
- Ludwig E (1977) Classification of the androgenic alopecia (common baldness) arising in the female sex. *Br J Dermatol* 97:249–56.
- Mainwaring WIP (1997) The mechanism of action of androgens. *Monogr Endokrinol* 10:1–178.
- Matsuda K, Ruff A, Morinelli TA, Mathur RS & Halushka PV (1994) Testosterone increases thromboxane A₂ receptor density and responsiveness in rat aortas platelets. *Am J Physiol* 267:887–893.
- Mc Gill HC & Sheridan PJ (1981) Nuclear uptake of sex steroid hormones in the cardiovascular system in baboon. *Circ Res* 48:238–244.
- Messenger AG (1993) The control of hair growth and pigmentation. In: Olsen EA, ed. *Disorders of Hair Growth*. New York: McGraw-Hill, 39–58.
- Mikkola T, Turunen P, Avela K, Viinikka L & Ylikorkala O (1995) 17 β -estradiol stimulates prostacyclin, but not endothelin-1 production in human vascular endothelial cells. *J Clin Endocr Metab* 80:1932–1936.
- Montagna W & Parakkal PF (1974) *The structure and Function of the Skin*, 3rd edn. New York: Academic Press, 172–258.
- Mykkänen L, Laakso M & Pyörälä K (1993) High plasma insulin level associated with coronary heart disease in the elderly. *Am J Epidemiol* 111:1190–1202.
- Mykkänen L, Zaccaro DJ, Wagenknecht LE, Robbins DC, Gabriel M & Haffner SM (1998) Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 47:793–800.
- Neel J (1962) Diabetes mellitus: a thrifty genotype rendered detrimental by progress? *Am J Hum Genet* 14:353–362.
- Nestler JE (1993) Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J Clin Endoc & Metab* 76:273.
- Nielsen TA & Reichel M (1995) Alopecia: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 51:1513–1522.
- Niemi M, Virtanen I & Vuorio E (1994) *Kirjassa: Solu- ja molekyylibiologia*. Kustannus OY Weilin & Göös 194.
- Nikkilä E & Pelkonen R (1984) *Diabetes mellitus*. Kirjassa: *Kliininen endokrinologia*. Kustannus OY Duodecim: 325–417.
- Niskanen L & Laakso M (1993) Insulin resistance is related to albuminuria in patients with type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Metabolism* 42:1541–1545.
- Niskanen L & Tikkanen I (2000) *Diabeetikon kohonneen verenpaineen lääkehoito*. *Suom Lääkäril* 30:2675–2878.
- Norwood OT (1975) Male pattern baldness: classification and incidence. *South Med J* 68:1359–1365.
- Norwood OT (2001) Incidence of Female Androgenetic Alopecia (Female Pattern Alopecia). *Dermatologic Surgery* 27:1.
- Orentreich N & Durr NP (1982) Biology of scalp hair growth. *Clin Plastic Surg* 9:197–205.

- Pinkney JH, Stehouwer CDA, Coppack SW & Yudkin JS (1997) Endothelial Dysfunction: Cause of insulin resistance syndrome. *Diabetes* 46:9–13.
- Paik JH, Voon JB, Sim WY, Kim BS & Kim NI (2001) The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. *Br J Dermatol* 145:95–100.
- Piwani I, Sattar N, Packard CJ, Wallace AM, Fleming R & Greer IA (1997) Lipoprotein subfraction changes in women with oligomenorrhea: relationship to metabolic, hormonal and anthropometric indices. *J Soc Gynecol Invest* 4(suppl):90A.
- Platz EA, Pollak MN, Willett WC & Giovannucci E (2000) Vertex balding, plasma insulin-like growth factor 1, and insulin like growth factor binding protein 3. *J Am Acad Dermatol* 42:1003–1007.
- Pouliot M-C, Despres J-P, Lemiux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremplay A, Nadeau A & Lupien PJ (1994) Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 73: 460–468.
- Price VH (1998) Androgenetic alopecia and hair growth promotion state of the art: present and future. *Clin Dermatol* 6(4):218–227.
- Pyörälä K, Savolainen E, Kaukola S & Haapakoski J (1985) Plasma insulin as heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9½-year follow-up of the Helsinki Policeman Study population. *Acta Med Scand* 701:38–52.
- Raeven GM (1988) Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595–1607.
- Raeven GM (1990) Role of abnormalities of carbohydrate and lipoprotein metabolism in the pathogenesis and clinical course of hypertension. *J Cardiovasc Pharm* 15:4–5.
- Randall VA, Thornton MJ & Messenger A (1992) Cultured dermal papilla cells from androgen-dependent human hair follicles contain more androgen receptors than those from non-balding areas of scalp. *J Endocrinol* 133:141–147.
- Randle PJ, Garland PB, Hales CN & Newsholme EA (1963) The glucose fatty-acid cycle: its role in insulin sensitivity and metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1:785–789.
- Redmont GP & Bergfeld WF (1990) Diagnostic approach to androgen disorder in women: acne, hirsutism, and alopecia. *Clev Clin J Med* 57:423–427.
- Rett K, Wicklmayr M & Mehnert H (1992) What is the clinical significance of insulin resistance? *J Cardiovasc Pharm* 20:22–26.
- Rincon J, Holmang A, Walhström EO, Lonroth P, Björkstorp P, Zietath JR & Walberg-Henriksson H (1996) Mechanism behind insulin resistance in rat skeletal muscle after oophorectomy and additional testosterone treatment. *Diabetes* 45:615–621.
- Rosner W, Hryb DJ, Khan MS, Nakhla AM & Romas NA (1992). Sex hormone binding globulin. Binding to cell membranes and generation of a second messenger. *J Androl* 13:101–106.
- Ross R (1999) Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. *New Engl J Med* 340:115–126.
- Rossetti L, Stenbit AE, Chen V, *et al.* (1997) Peripheral but not hepatic insulin resistance in mice with one disrupted allele of the glucose transporter type 4 (GLUT 4) gene. *J Clin Invest* 100:1831–1839.
- Rudolph KL, Chang S, Lee H-W, Blasco M, Gotlieb GJ, Reider C & DePinho RA (1999) Longevity, Stress Response, and Cancer in Aging Telomerase-Deficient Mice. *Cell* 96:701–712.
- Salomon M (1968) Genetic factors in male pattern alopecia. In: Baccaredda-Boy A, Moretti G & Frey JR (eds) *Biopathology of Pattern Alopecia*. Basle: Karger:39–56.
- Saway ME, Honing LS & Hsia SL (1989) Increased androgen binding capacity in sebaceous glands in scalp of male-pattern baldness. *J Invest Dermatol* 92(1):91–95.
- Saway ME & Penneys NS (1991) Immunohistochemical distribution of aromatase, and 3- β -hydroxysteroid dehydrogenase in human hair follicles and sebaceous glands. *J Cutan Pathol* 19:309–314.

- Saway ME & Price VH (1997) Different levels of 5-alfa reductase type 1 and II, aromatase, and androgen reseptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol* 109:296.
- Saway ME (1994) Biochemical mechanism regulating human hair growth. *Skin Pharmacol* 7:5–7.
- Schoonjans K, Staels B & Auwerx J (1996) The peroxisome proliferator activated reseptors (PPARs) and their effects on lipid metabolism and adipocyte differentiation (review). *Biochem Biofys Acta* 1302:93–109.
- Setty LR (1970) Hair patterns of the scalp of white and negro males. *Am J Phys Anthropol* 33:49–55.
- Shalin-Jääntti C (1996) Insuliiniresistenssi aikuistyypin diabeteksen synnyssä. *Suom Lääkäril* 51(17): 1918.
- Shapiro J & Price VH (1998) Hair regrowth. *Dermatol Clin* 16(2):341–355.
- Shepherd Peter R & Kahn Barbara B (1999) Glukose Transporters and Insulin Action. *N Engl J Med* 341:248–257.
- Sheridan PJ, MCGill HC, Aufdemorte TB, Triplett RG & Holt RG (1989) Heart contains reseptors for dihydrosterone but not testosterone: possible role in the sex differential in coronary heart disease. *Anat Rec*: 414–419.
- Signorello LB, Wu J, Hsieh C-c Tzonou A, Trichopoulos D & Mantzoros CS (1999) Hormones and hair patterning in men: a role for insulin-like growth factor 1? *J Am Acad Dermatol* 40:200–203.
- Siiteri PK, Murai JT, Hammond GL, Nisker JA, Raouf WJ & Kuhn RW (1992) The serum transport of steroid hormones. *Precent Prog Horm Res* 38:457–510.
- Sinclair R (1998) Male pattern androgenetic alopecia. *BMJ* 317:865–869.
- Skantze HB, Kaplan J, Petterson K, Manuck S, Blomqvist N, Kyes R, Williams K & Bondejers G (1998) Psychosocial stress causes endothelial injury in cynomolgus monkeys via beta 1-adrenoreceptor activation. *Atherosclerosis* 136:153–161.
- Sommer S & Wilson C (1999) Therapeutic approaches to the management of common baldness. *Int J Clin Pract* 53:381–385.
- Sowers JR (1998) Diabetes mellitus and cardiovascular diseases in women. *Arch Intern Med* 158:617–621.
- Sperling LC (1991) Hair anatomy for the clinician. *J Am Acad Dermatol* 25:1–17.
- Springer TA & Cybulsky MI (1996) Traffic signals on endothelium for leukocytes in health, inflammation, and atherosclerosis. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Ed. Fuster V, Ross R & Topoi J. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 511–536.
- Stenbit AE, Tsao TS, Li J, *et al.* (1997) GLUT-4 heterozygous knockout mice develop muscle insulin resistance and diabetes. *Nat Med* 3:1096–1101.
- Storlien LH, Baur LA, Kriketos AD *et al.* (1996) Dietary fats and insulin action. *Diabetology* 39:621–631.
- Strandberg T & Tikkanen MJ (1997) Endoteelin toiminta ja sen merkitys. *Lipidiaineenvaihduunnan häiriöt*. ISBN 952-9839-11-1, ss 12–15. Finnreklama Oy.
- Takayasu S & Adachi K (1972) The conversion of testosterone to 17B-hydroxy-5 α -androstan-3-one (dihydrotestosterone) by human hair follicles. *J Clin Endocr Metab* 34(6):1098–1101.
- Taskinen ML & Kuusi T (1997) Lipoproteiinien rakenne ja metabolia. *Lipidiaineenvaihduunnan häiriöt*. ISBN 952-9839-11-1. Finnreklama Oy.
- Tiitinen A (2000) Gynekologinen endokrinologia. Kirjassa: Endokrinologia toim. Välimäki M, SaneT, Dunkel L. Hämeenlinna: Karisto Oy.
- Trevisan M, Farinara E, Krogh V, Jossa F, Giumetti D, Fusco G, Panico S, Mellone C, Frascatore S, Scottoni A & Mancini M (1993) Baldness and coronary heart disease risk factors. *J Clin Epidemiol* 46:1213–1218.
- Tuomilehto Jaakko (1998) Metabolisen oireyhtymän geneettinen tausta. Suomen kardiologiaseuran kevätkokous 5:56–57. Toim Leiras.

- Uusitupa M (2001) Liikunta ja ruokavalio ovat metabolisen oireyhtymän täsmähoitoa. *Duodecim* 117:621–630.
- Wallin BG, Hultin L, Pegenius G & Krogstad AL (2001) Thin fibre territories of nerves innervating hairs in the human forearm estimated from axon reflex vasodilatations. *J Physiol* 15:249–260.
- Vamecq J & Latruffe N (1999) Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 354:141–148.
- Van Scott EJ, Ekel TM & Auerbach R (1963) Determinants of rate and kinetics of cell division in scalp hair. *J Invest Dermatol* 41:269.
- Vane JR, Angaard EE & Botting RM (1990) Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 323: 27–36.
- Vanhala M (1996) Metabolinen oireyhtymä Suomessa. Väitöskirja. Kuopion yliopiston julkaisuja D. *Lääketiede* 112.
- Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalo E, Halonen P & Takala J (1998) Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: a population based study. *BMJ* 317:319–320.
- Weissberg P (1999) Mechanism modifying atherosclerotic disease – from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 147:3–10.
- Whiting DA & Howsden FL (1998) *Color Atlas of Differential Diagnosis of Hair Loss*; Revised Edition ISBN 0-9647749-3-3.
- Whiting DA (1996) Chronic telogen effluvium: increased scalp hair shedding in middle-aged women. *J Am Acad Dermatol* 35:899–906.
- Whiting DA (1993) Diagnostic and predictive value of horizontal section of scalp biopsy specimens in male androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 28:755–763.
- Whiting DA (1998) Male pattern hair loss: Current understanding: *Int J Dermatol* 37:561–566.
- Venning V & Dawber R (1988) Patterned androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 18:1073–1077.
- World Health Organisation (1998) Definition, Diagnosis and Classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva: WHO. Report of a WHO consultation.
- Vidal-Puig A J, Considine R V, Jimenez-Linan M *et al.* (1997) Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues. Effects of obesity, weight loss and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest* 99:2416–2422.
- Wright EM, Turk E, Mundlos S & Dyer J (1991). Molecules genetics of intestinal glucose transport. *J Clin Invest* 88:1435–1440.
- Yano K, Brown LF & Detmar M (2001) Control of hair follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *J Clin Invest* 107:409–417.
- Yip J, Mattock MB, Morocutti A, Trevisan R & Viberti GC (1993) Insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lancet* 342:883–887.
- Yki-Järvinen H (1992) Glucose toxicity. *Endocr Rev* 13:415–431.
- Yki-Järvinen H (2000) Kirjassa: DEHKO-Diabeteksen ehkäisy ja hoidon kehittämissuunnitelma 2000–2010. Tampere: Gummerus Kirjapaino Oy.
- Ylikorkala O, Orpana A, Puolakka J, Pyörälä T & Viinikka L (1995) Postmenopausal hormonal replacement decreases plasma levels of endothelin-1. *J Clin Endocr Metab* 80:3384–3387.
- Young JW, Conte ET, Leavitt ML, Nafz MA & Schroeter AL (1991) Cutaneous immunopathology of androgenetic alopecia. *JAMA* 8:765–771.
- Yudkin JS, Forrest RD & Jackson CA (1988) Microalbuminuria as a predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 2:530–533.

Liite 1

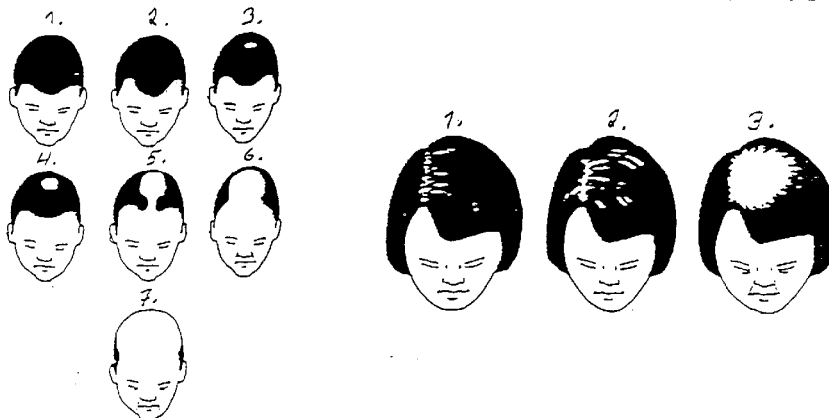
ID_____ 1-4

tekijä 1= itse 2= hoitaja 5 xh1

Hiukset

Hiusten määrä:

luokitus: 1-7 miehet 6 xh2
1-3 naiset 7 xh3



Kaulan ympäryys leuan alta mitattuna _____ mm

8-10 xh4

Hiuspohjan laatu:

	1	2		
Rasvainen	Kyllä	Ei	11	xh5
Hilseily	Kyllä	Ei	12	xh6

Hiusten lähtö aikataulu:

1	< 20 v.	13	xh7
2	20-25 v.		
3	26-35 v.		
4	> 35 v.		

Suvun kaljuuntuminen:

xh8 14 Isä Kyllä Ei Minkä ikäisenä ___15 - 16___vuotiaana xh9

xh10 17 Äiti Kyllä Ei Minkä ikäisenä ___18 - 19___vuotiaana xh11

Montako lasta teillä on? ___20 - 21___ xh12

Monellako on ollut hiusten lähtöä (kaljuuntumista)? ___22___ xh13

Minkä ikäisinä ___23 - 24 26 - 27 29 - 30___
xh14 xh15 xh16