

Suolistohormonien muutokset tulehduksellisissa suolistosairauksissa ja
ärtyneen suolen oireyhtymässä

Noora Lehtonen

LuK-tutkielma
Biologian tutkinto-ohjelma
Oulun Yliopisto
Huhtikuu 2022

Sisällys

1. Johdanto	4
2. Ruoansulatuselimistön rakenne	5
3. Enteroendokriiniset solut	7
4. Enteroendokriiniset hormonit	9
4.1 Peptidi YY	9
4.2 Glukagonin kaltainen peptidi 1	10
4.3 Glukagonin kaltainen peptidi 2	10
4.5 Kolekystokiniini	10
4.6 5-hydroksytryptamiini.....	11
5. Suoli-aivoakseli ja enterinen hermosto	12
6. Suoliston normaali mikrobiota ja mikrobiomi.....	14
7. Suolistosairaudet	17
7.1 Tulehdukselliset suolistosairaudet	17
7.1.1 Mikrobiotan ja mikrobimetaboliittien muutokset	17
7.1.2 Suolistohormonien muutokset tulehduksellisissa suolistosairauksissa.....	18
7.2 Toiminnalliset suolistosairaudet	21
7.2.1 Suolistomikrobiotan muutokset ärtyneen suolen oireyhtymässä.....	22
7.2.2 Enteroendokriiniset solut ja suolistohormonien tuotanto IBS-potilailla	22
8. Yhteenveto	25
9. Lähteet.....	27

Tiivistelmä

Suolistosairaudet ovat nopeasti yleistynyt ja maailmanlaajuisesti merkittävä kansanterveydellinen ongelma. Ruoansulatuskanavan endokriinisten solujen tuottamat hormonit säätelevät suurelta osin ruoansulatuksen normaalia toimintaa, minkä vuoksi niiden merkitys suolistosairauksien yhteydessä on alkanut herättää kiinnostusta. Suolistomikrobiota on uskottu vaikuttavan suolistosairauksien kehittymiseen ja merkittävää on, että mikrobiomilla on vaikutusta myös suoliston endokriinisten solujen hormonituotantoon.

Poikkeamat enteroendokriinisten hormonien tasapainossa saattavat vaikuttaa useisiin fysiologisiin toimintoihin ja aiheuttaa muutoksia suoliston peristaltiikassa, muussa motorisessa toiminnassa, kipuaistimuksessa sekä suoliston eritystoiminnassa. Sekä toiminnallisten että tulehduksellisten suolistosairauksien kohdalla onkin saatu viitteitä hormonaalisista muutoksista ja poikkeamia on erityisesti havaittu suoliston liikehdintää säätelevien hormonien kuten PYY:n, 5-HT:n, GLP-1 sekä kolekystokiniinin pitoisuuksissa.

Tutkimuksissa saaduista ristiriitaisista tuloksista huolimatta eri suolistosairaudet näyttäisivät eroavan toisistaan hormonaalisesti sekä endokriinisten solujen lukumäärien suhteen. Näitä eroja on havaittavissa tulehduksellisten sairauksien välillä, mutta tämän lisäksi myös ärtyneen suolen oireyhtymän eri alatyypit saattavat poiketa hormonaalisesti toisistaan. Tulehduksellisissa sairauksissa myös tulehduksen aktiivisuudella ja sijainnilla on vaikutusta hormonien tuotantoon.

Suolistosairauksien taustan ja oirekuvan ymmärtämiseksi on tutkimuksissa kuitenkin laajemmin tulevaisuudessa huomioitava endokriinisten solujen määrä, hormonaalinen signaalointi kaikkine vaiheineen sekä tarkasteltava mikrobiotassa havaittavia muutoksia ja niiden vaikutuksia endokriinisten solujen aktiivisuuteen. Suolistosairauksiin keskittyvä tutkimus ja hormonaalisten sekä mikrobitason muutosten selvittäminen saattaa tulevaisuudessa laajentaa ymmärrystä suolistosairauksien patofysiologiasta sekä tuoda uutta näkökulmaa suolistosairauksien hoitoon ja niiden mahdolliseen ennaltaehkäisyyn.

1. Johdanto

Viime vuosikymmeninä niin toiminnallisten kuin tulehduksellisten suolistosairauksien määrä on ollut maailmanlaajuisesti selkeässä nousussa (Ng ym., 2017). Trendi on ollut havaittavissa erityisesti teollistuneissa maissa ja kasvun onkin osittain uskottu olevan yhteydessä länsimaiseen ruokavalioon ja elämäntapaan. Globaalin länsimaistumisen myötä suolistosairauksien ilmaantuvuuden on nyt havaittu kasvavan myös kehittyvissä maissa (Agus ym., 2021; Banfi ym., 2021).

Tulehduksellisten tai toiminnallisten suolistosairauksien taustalta ei ole löydetty yksiselitteistä syytä, eikä niissä havaittavien oireiden patofysiologisia mekanismeja täysin tunnetta. On tehty havaintoja, että esimerkiksi ympäristötekijöillä, antibiooteille altistumisella, mikrobitasapainon muutoksilla sekä geeneillä on vaikutusta suolisto-ongelmien kehittymiseen ja näiden tekijöiden uskotaan häiritsevän suoliston ja immuunipuolustuksen normaalia toimintaa johtaen toiminnallisiin muutoksiin sekä tulehdusreaktioiden syntymiseen (Raskov ym., 2016; Venegas ym., 2019).

Suolistosairauksilla on merkittävä negatiivinen vaikutus potilaiden elämänlaatuun ja työkykyyn (Raskov ym., 2016). Ne lisäävät tuntuvasti sairauspoissaoloja sekä terveyspalveluiden kuormitusta kasvattaen näin samalla yhteiskunnallisia kustannuksia. Jotta suolistosairauksien hoitoa ja ennaltaehkäisyä voidaan tehostaa, on näiden sairauksien patofysiologinen tausta ymmärrettävä. Suolistohormonien poikkeava tuotanto on yksi merkittävä tekijä, joka on yhdistetty useisiin ruoansulatuskanavan sairauksiin ja sen osuutta myös tulehduksellisten sekä toiminnallisten suolistosairauksien yhteydessä on hypotetisoitu.

Tämän tutkielman tarkoituksena on tarkastella ohutsuolen ja paksusuolen alueella eritettäviä suoliston liikkeisiin vaikuttavia hormoneja sekä kartoittaa mahdollisia näissä havaittuja muutoksia eri suolistosairauksien yhteydessä. Tutkielma luo kokonaiskuvaa mikrobien, suoliston ja keskushermoston muodostamasta kokonaisuudesta ja selvittää minkälaisia vaikutuksia suoliston mikrobiympäristöllä hormonituotantoon saattaa olla. Tutkielmassa keskitytään yleisimpiin tulehduksellisiin sekä toiminnallisiin sairauksiin ja pyrkimyksenä on selvittää yksilö- ja yhteiskuntatasolla merkittävästi vaikuttavien sairauksien fysiologista taustaa.

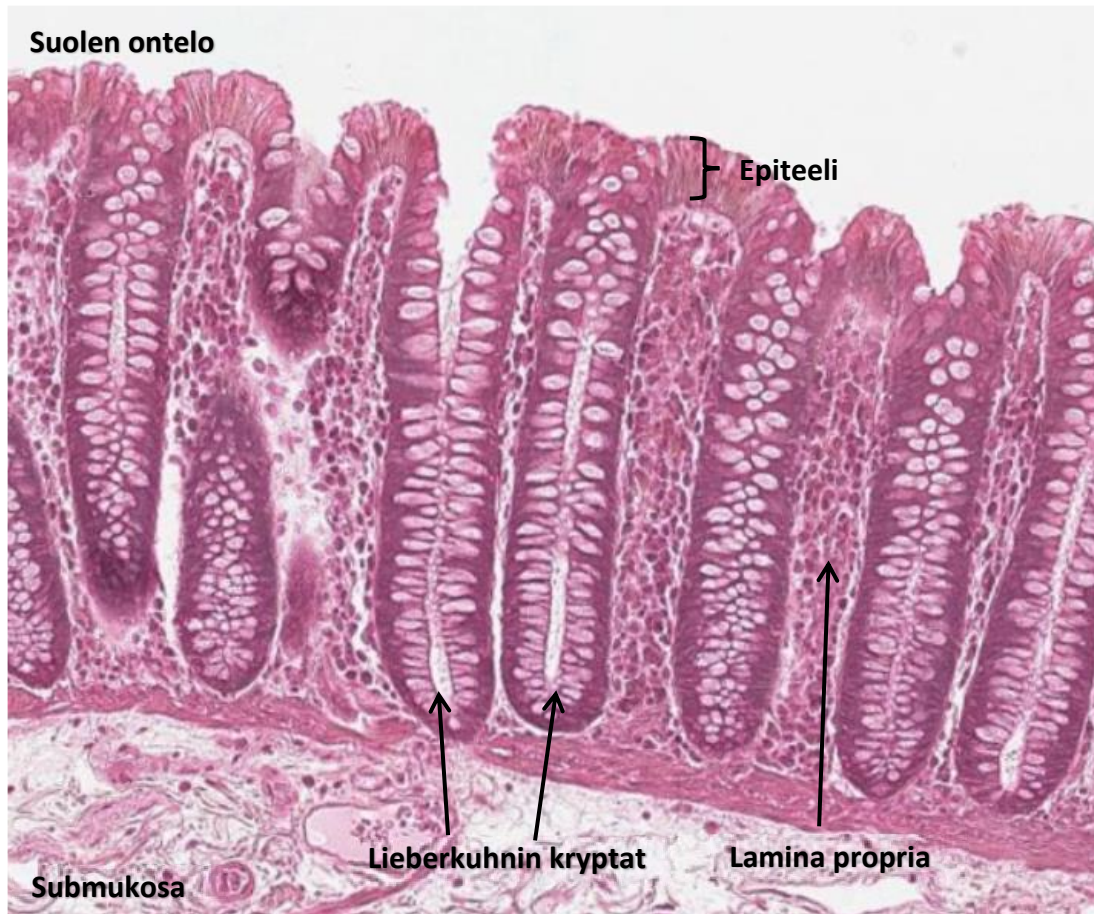
2. Ruoansulatuselimistön rakenne

Ruoansulatus alkaa suuontelossa ruoan mekaanisella hienonnuksella, minkä jälkeen ruoan hajotus jatkuu kemiallisesti vatsalaukussa ja ohutsuolessa. Ruoansulatuselimistön pisin osa, ohutsuoli, voidaan toiminnallisesti jakaa kolmeen osaan: pohjukaissuoleen (duodenum), tyhjäsuoleen (jejunum) ja sykkyräsuoleen (ileum) (Yamada, 2016). Pohjukaissuolen solut aisti- vat vatsalaukusta ohutsuoleen siirtyvän ruokasulan ravintoainepitoisuutta sekä pH:n muutos- ta ja stimuloivat tämän perusteella haiman ja maksan tuottamien entsyymien erityystä sekä säätelevät vatsalaukun tyhjenemistä (Lu ym., 2021). Tyhjäsuoli, joka on ohutsuolen pisin osa, on pääasiallisessa vastuussa ravintoaineiden pilkkoutumisesta ja niiden absorptiosta. Sykkyrä- suoli toimii tarkastuspisteenä ohutsuolen ja paksusuolen välissä ja sen tehtävänä on maksi- moida ravintoaineiden imeytyminen säätelemällä ruokasulan liikkumista ohutsuolen läpi (Yamada, 2016).

Paksusuoleessa ulosteen koostumusta säädellään absorboimalla nestettä ohutsuolesta siirtyvästä ruokasulasta (Crowell, 2004). Paksusuoli voidaan jaotella umpisuoleen, kooloniin eli ns. varsinaiseen paksusuoleen ja peräsuoleen (Johnson ym., 2012). Paksusuoleessa (sekä sykkyräsuoleessa) limakalvon eli epiteelin solut ja bakteerien, arkeonien, alkueläinten, virusten ja joidenkin eukaryoottien muodostama mikrobiota tekevät aktiivista yhteisyyttä (Eshleman & Alenghat, 2021). Pilkkoutumattomat ja ohutsuolessa imeytymättömät ravintoaineet kulkeu- tuvat paksusuoleen, jossa erityisesti imeytymättömät kuidut ovat energianlähteenä siellä eläville mikrobeille (Rastelli ym., 2019). Paksusuolen epiteelin solut yhdessä mikrobiotan kans- sa huolehtivat immuunipuolustuksesta ja patogeeneiden torjunnasta, molekyylien hajottami- sesta ja niiden imeytymisestä sekä kommunikaatiosta suoliston ja keskushermoston välillä (Raskov ym., 2016; Woźniak ym., 2021)

Kokonaisuudessaan suoliston pintaa verhoaa yksikerroksinen epiteelisolukko, joka vastaa aineiden imeytymisestä, hormonien ja liman tuotannosta sekä toimii mekaanisena suojana patogeenejä vastaan (Eshleman & Alenghat, 2021). Ohutsuolen pinta-alaa kasvattaa merkittä- västi suolen voimakas poimuttuneisuus ja siinä esiintyvät pienet nukkalisäkkeet eli villukset, joita paksusuoleessa ei esiinny (Yamada, 2016). Enterosyytit ohutsuolessa ja kolonosyytit paksusuoleessa muodostavat suurimman osan epiteelin pinnasta. Pienemmän osuuden muodostavat limaa tuottavat pikarisolut ja hormoneja tuottavat enteroendokriiniset solut (Parikh ym., 2019). Suoliston jatkuvan mekaanisen rasituksen vuoksi epiteelin pinta uusiutuu

3–5 vuorokauden välein (Gehart ym., 2019; van der Flier & Clevers, 2009) ja uutta epiteeliä syntyy ohutsuolen ja paksusuolen ontelomaisten suolirauhasten, Lieberkuhnin kryptien (kuva 1), pohjassa olevista kantasoluista.



Kuva 1. Pitkittäisleikkaus paksusuolesta. Kuvasta havaittavissa Lieberkuhnin kryptat, joissa epiteelin kantasolut sijaitsevat. Erikoistuvat solut kulkeutuvat kryptan pohjalta kohti suolen onteloa, josta ne vähitellen irtoavat ja poistuvat ulosteen mukana. Epiteelin endokriiniset solut erittävät hormoneja epiteelin alaiseen lamina propriaan. Kuva: Oulun Yliopisto, Biologian laitos: histologiset leikkeet, näyte H72

3. Enteroendokriiniset solut

Enteroendokriiniset solut ovat ruoansulatuselimistön epiteelillä ja haimassa sijaitsevia hormonien tuotantoon erikoistuneita soluja, jotka kattavat kokonaisuudessaan suoliston epiteelin pinta-alasta 1 % (Beumer ym., 2020). Suolistossa endokriinisilla soluilla on merkittävä vaikutus moniin fysiologisiin toimintoihin, sillä ne tuottavat yli 20 erilaista ruoansulatukseen, nälkään ja kylläisyyteen, energiatasapainoon sekä suoliston toimintaan vaikuttavaa peptidiä tehden suolistosta samalla elimistön suurimman umpierityselimen (Gehart ym., 2019; Worthington, 2015).

Lieberkuhnin kryptan kantasoluista erilaistuvat epiteelisolut kulkeutuvat sekä ohutsuolessa, että paksusuolessa vähitellen kryptan pohjalta kohti suolen onteloa (ohutsuolessa kohti villusten kärkiä) (kuva 1) (Beumer ym., 2020). Koe-eläintutkimuksissa on havaittu, että kantasolujen kehitystä säätelevien signaalien aktiivisuuserot, ligandien konsentraatioerot (Tian ym., 2015) sekä mikrobit ja niiden tuottamat metaboliitit (Kurokawa ym., 2021) luovat kryptan ja villuksen kärjen välille erilaisen mikroympäristön, jolla on merkittävä vaikutus kantasolujen erilaistumiseen (Tian ym., 2015) ja jonka uskotaan vaikuttavan myös endokriinisten solujen hormonituotantoon eri positioissa (Gehart ym., 2019).

Enteroendokriiniset solut jaotellaan tyypillisesti niiden erittäminen peptidien perustella yli 10 erilaiseen solutyyppiin, jotka on tarkemmin esitelty taulukossa 1. Suoliston liikkeisiin vaikuttavia hormoneja erittävät 5-hydroksytryptamiinia (5-HT) tuottavat enterokromaffiinisolut, kolekystokiniinia (CCK) tuottavat I-solut, gastriinia tuottavat G-solut, peptidi YY:tä (PYY), glukagonin kaltaista peptidiä 1 ja 2 (GLP-1 ja GLP-2) erittävät L-solut, neurotensiinia tuottavat N-solut sekä motiliinia erittävät M-solut (Gehart ym., 2019; Spreckley & Murphy, 2015).

Taulukko 1. Enteroendokriiniset solutyypit, niiden pääasiallinen sijainti ruansulatuskanvassa sekä tyypillisimmät hormonit joita ne erittävät.

Solutyypit	Sijainti	Hormoni
G	Mahaportti, pohjukaissuoli	Gastriini
L	Sykkyräsuoli, paksusuoli	GLP-1, PYY, GLP-2, Oksyntomoduliini
I	Pohjukaissuoli	Kolekystokiniini
N	Tyhjäsuoli, sykkyräsuoli	Neurotensiini
S	Pohjukaissuoli, tyhjäsuolet	Sekretiini
Enterokromaffiini	Ohutsuoli, paksusuoli	5-HT
M	Pohjukaissuoli, tyhjäsuolet	Motiliini
P	Mahalaukku	Leptiini
K	Pohjukaissuoli	GIP
P/D1 tai X/A	Mahalaukku, pohjukaissuoli	Greliini, Nesfatiini 1
D	Mahalaukku, enteriset neuronit, ohutsuoli, paksusuoli	Somatostatiini
Enterokromaffiinimaiset solut	Mahalaukku	Histamiini

Tarkemmat tutkimukset ovat kuitenkin tuoneet esiin viitteitä, että suoliston endokriiniset solut tuottavat eri hormoneja eri kehitysvaiheissa ja riippuen niiden sijainnista kryptan ja villuksen kärjen välillä (Gehart ym., 2019). Tämä viittaa siihen, että solujen hormoni-tuotannossa on plastisuutta ja että solunulkoisella gradienttivaihtelulla todella saattaa olla vaikutusta hormonituotantoon (Beumer ym., 2020). Esimerkiksi L-solujen kohdalla on havaittu, että kryptan pohjalla ne ekspressoivat GLP-1:stä, kun villuksen kärjessä ne tuottavat enenevässä määrin PYY:tä. Solutyypeistä L-, I-, N- ja enterokromaffiinisolut tuottavatkin suurimmaksi osaksi kahta tai kolmea hormonia, kun vastaavasti K-, X- ja Delta-solut ovat yleensä yksihormonisia (Gehart ym., 2019).

4. Enteroendokriiniset hormonit

Suoliston endokriinisten solujen tuottamista hormoneista suuri osa on polypeptidejä. Useista hormoneista tuotetaan soluissa prekursori eli hormonin esiaste, joka solun ulkoisten signaalien perusteella modifioidaan post-transkriptionaalisesti aktiiviseen muotoon (Monteiro & Batterham, 2017). Tämä mahdollistaa nopean vasteen ruoansulatuskanavassa havaittaville makromolekyyleille ja näin tehokkaan reagoimisen ruoansulatuskanavassa tapahtuville muutoksille.

Suoliston endokriinisia hormoneja eritetään pääasiassa epiteelin alaiseen sidekudokseen eli lamina propriaan (kuva 1), josta hormonit siirtyvät verenkiertoon. Hormonit säätelevät lamina propriassa myös muiden läheisten solujen toimintaa ja ne vaikuttavat parakriinisesti mm. suoliston muiden endokriinisten solujen hormonituottoon sekä ruoansulatuskanavan lihas- ja hermokudoksen aktiivisuuteen (Woźniak ym., 2021; Yu ym., 2020).

Käydään seuraavaksi tarkemmin läpi joitakin ohutsuolen ja paksusuolen alueella eritettäviä ruokasulan kuljetukseen ja suoliston liikkeisiin vaikuttavia hormoneja.

4.1 Peptidi YY

Peptidi YY (PYY) on endokriinisten L-solujen sykkyrä-, paksu- ja peräsuolella tuottama peptidihormoni, jonka eritystä stimuloivat ravinnosta saatavat lipidit, lyhytketjuiset rasvahapot, glukoosi ja aminohapot sekä sappisuolat (El-Salhy ym., 2013; Monteiro & Batterham, 2017). Hormonin erityksellä on suoraan verrannollinen yhteys aterian kalorimäärään (Monteiro & Batterham, 2017), mutta myös muut neuroendokriiniset hormonit kuten vasoaktiivinen intestinaalinen peptidi, kolekystokiniini, gastriini ja GLP-1 vaikuttavat sen eritykseen (El-Salhy ym., 2013).

PYY on anorektinen hormoni eli se vähentää näläntunnetta sekä energian saantia pääasiassa parakriinisesti sitoutumalla vagushermon neuropeptidi Y2-reseptoriin (Monteiro & Batterham, 2017). Hormoni säätelee suoliston peristaltiikkaa, ruokasulan liikkumista sekä veden ja elektrolyyttien absorptiota ja se on merkittävä säätelijä erityisesti sykkyräsuolella, jossa endokriiniset solut aistivat ruokasulan ravintoainepitoisuutta (El-Salhy ym., 2013). PYY-ekspressio hidastaa ruokasulan liikkumista ohutsuolen läpi, jolloin ravintoaineiden imeytyminen tyhjäsuolella tehostuu (Johnson ym., 2012).

4.2 Glukagonin kaltainen peptidi 1

Glukagonin kaltainen peptidi 1 (GLP-1) on PYY:n tavoin endokriinisten L-solujen erittämä peptidihormoni, jota ekspressoidaan erityisesti sykkyräsuolella ja paksusuolella (Zietek & Rath, 2016). Hormoni modifioidaan pre-proglukagonista aktiiviseen muotoon (O'Malley, 2019) ja sitä eritetään soluista kaksivaiheisesti. Ensimmäistä erityistä säädelään hermostollisesti, jolloin vagushermon aktivoi L-solujen toimintaa. Toinen aktivaatio on suora vaste ruoan sisältämille ravintoaineille (Monteiro & Batterham, 2017).

GLP-1 sitoutuu suolistossa, mahalaukussa, haimassa ja aivoissa ekspressoitavaan GLP-1-reseptoriin (GLP1R). Se lisää insuliinin ja vähentää glukagonin eritystä, vaikuttaen ruoan jälkeisen glukoositasapainon säätelyyn. GLP-1 vähentää ruokahalua ja hidastaa vatsalaukun tyhjenemistä (Lucotti ym., 2021) vaikuttamalla parakriinisesti vagushermon afferentteihin hermopäätteisiin (Monteiro & Batterham, 2017). Tämän lisäksi se vähentää myös ohutsuolen liikehdintää (O'Malley, 2019).

4.3 Glukagonin kaltainen peptidi 2

Glukagonin kaltainen peptidi 2 (GLP-2) on GLP-1:n tavoin L-soluissa tuotettava hormoni (Lucotti ym., 2021), joka modifioidaan pre-proglukagonista (Monteiro & Batterham, 2017). GLP-2 indusoi kryptan kantasolujen jakautumista ja se säätelee merkittävästi epiteelin eheyden ylläpitoa (Lucotti ym., 2021). Tämän lisäksi hormonin uskotaan edistävän ravintoaineiden imeytymistä epiteelillä (Lucotti ym., 2021; O'Malley, 2019).

4.5 Kolekystokiniini

Kolekystokiniini on pohjukaissuolella ja tyhjäsuolella endokriinisten I-solujen tuottama ruokahalua vähentävä anorektinen hormoni, jonka eritystä erityisesti ravinnosta saatavat lipidi- ja proteiinimolekyylit aktivoivat (Monteiro & Batterham, 2017; Suzuki ym., 2010). Kolekystokiniini stimuloi sapen sekä haiman entsyymaattista eritystä ja se tehostaa ruoansulatusta ja ravintoaineiden imeytymistä hidastamalla vatsalaukun tyhjenemistä sekä ruokasulan etenemistä sitoutumalla sileän lihassolukon kolekystokiniini 1-reseptoriin (CCK1) (Johnson ym., 2012; Worthington, 2015; Woźniak ym., 2021).

Kolekystokiniini ekspressoituu ruoansulatuskanavan lisäksi myös keskushermostossa ja se on merkittävässä roolissa neurotransmissiossa niin perifeerisissä hermoissa kuin keskushermostossa.

tossa (Lu ym., 2021). Suolistossa eritettävän kolekystokiniinin vaikutus kylläisyyteen tapahtuu pääasiallisesti parakriinisesti vagushermon afferenttien päiden CCK1-reseptorien kautta (Fukui ym., 2018; Suzuki ym., 2010)

4.6 5-hydroksytryptamiini

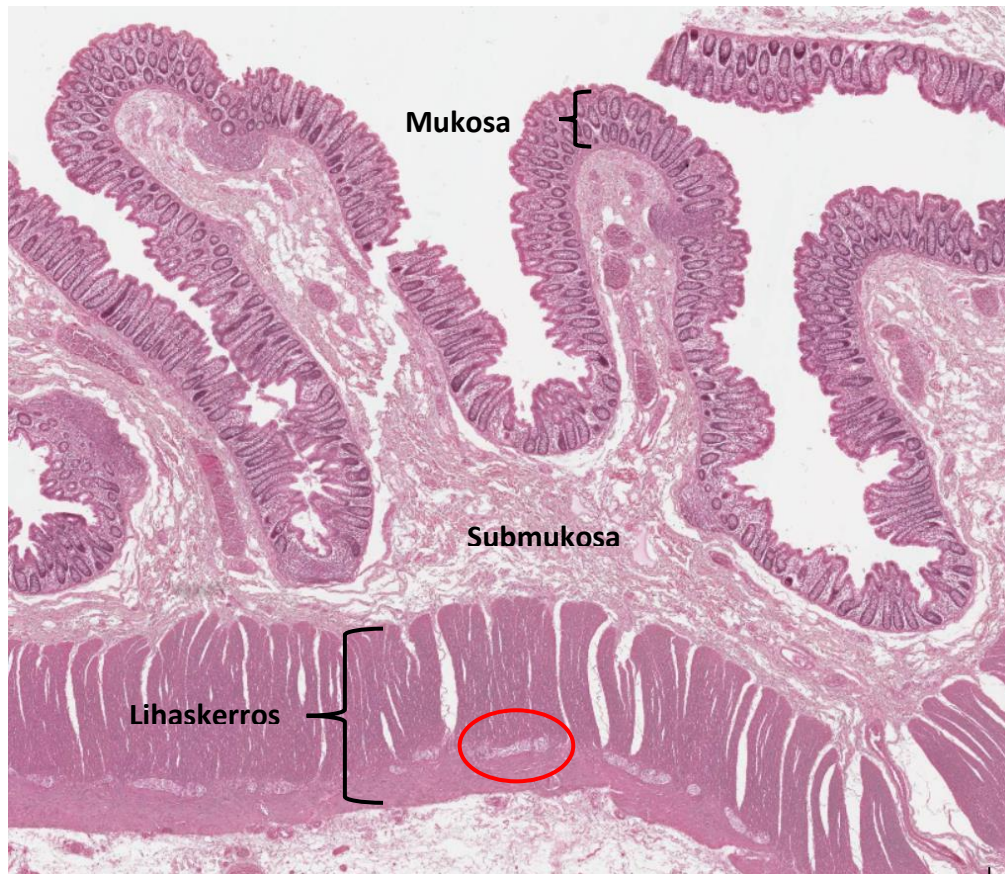
Neurotransmitterina tunnettavasta serotoniinista eli 5-hydroksytryptamiinista (5-HT) yli 90 % tuotetaan suoliston enterokromaffiinisoluissa kaksivaiheisella biosynteesillä (Bertrand & Bertrand, 2010). Tässä reaktiketjussa entsyymit tryptofaani hydroksylaasi 1 (T_{PH}-1) ja L-aminohappo dekarboksylaasi muuttavat ravinnosta saatavan tryptofaanin lopulta 5-HT:ksi Epiteelisoluilla ekpressoitava serotoniini transportteri (SERT) on pääasiallisessa vastuussa lamina propriaan eritetyn 5-HT:n poistamisesta epiteelin alaisesta sidekudoksesta ja näin hormonin vaikutuksen lopettamisesta (Coates ym., 2004; Crowell, 2004)

5-HT:n eritystä enterokromaffiinisoluista aktivoi mm. lyhytketjuiset rasvahapot ja glukoosi (Bertrand & Bertrand, 2010). Ruoansulatuskanavassa 5-HT toimii merkittävänä parakriinisena säätelymolekyylinä hidastaen vatsalaukun tyhjenemistä ja stimuloimalla suoliston peristaltisia liikkeitä enteerisen hermoston kautta (Crowell, 2004). Hormoni säätelee tämän lisäksi myös elektrolyyttien ja veden eritystä, sekä vaikuttaa hermostollisesti pahoinvointiin ja mm. kipuaistimukseen (El-Salhy ym., 2013).

5. Suoli-aivoakseli ja enterinen hermosto

Normaalin ruoansulatustoiminnan kannalta aktiivinen kaksisuuntainen viestintä ruoansulatuskanavan ja keskushermoston välillä on välttämätöntä. Vagushermo ja lantion splankninen hermo kuljettavat efferenttejä hermoja pitkin informaatiota keskushermostosta ruoansulatuselimistölle ja tämän avulla ruoansulatuksen aktiivisuutta ja suolen liikehdintää voidaan säädellä (Raskov ym., 2016). Vagushermon ja lantion splanknisen hermon afferentit hermot vastaavasti kuljettavat tietoa periferiasta keskushermostoon, jotta esimerkiksi nälän ja kylläisyyden tunnetta voidaan säädellä ruoansulatuskanavaan siirtyvän ravinnon sekä sen energiamäärän perusteella (Banfi ym., 2021; Monteiro & Batterham, 2017).

Vagushermo ja lantion splankninen hermo ovat osa autonomista hermostoa ja niiden hermo-syyt sijaitsevat suoliston seinämän ulkopuolella. Autonomisen hermoston lisäksi suoliston toimintaan vaikuttaa suoliston seinämän sisäisen submukosaalisen ja mynteerisen hermopunoksen muodostama enterinen hermosto (Banfi ym., 2021; Raskov ym., 2016). Submukosaalinen hermopunos sijaitsee suolenontelon sisäosaa suojaavan limakalvon (mukosan) alla submukosassa ja mynteerinen hermopunos, joka on esitetty kuvassa 2, on suolen seinämän rengasmaisen ja pitkittäisen lihaskerroksen välissä (Fukui ym., 2018). Enterisen hermoston afferentit neuronit reagoivat niin kemiallisiin kuin mekaanisiin ärsykkeisiin ja hermoston toimintaa aktivoikin mm. ruokasulan aiheuttama mekaaninen venytys (Banfi ym., 2021; Yu ym., 2020).



Kuva 2. Pitkittäisleikkaus paksusuolesta. Epiteelisolukko muodostaa mukosan eli limakalvon uloimman kerroksen ja sen alla sijaitsee submukosa. Lihaskerroksen muodostaa pitkittäinen ja rengasmainen lihaskerros ja niiden väliin jää enterisen hermoston myenterinen plexus, joka kuvaan merkitty punaisella ympyrällä. Kuva: Oulun yliopisto, Biologian laitos: histologiset leikkeet, näyte H72

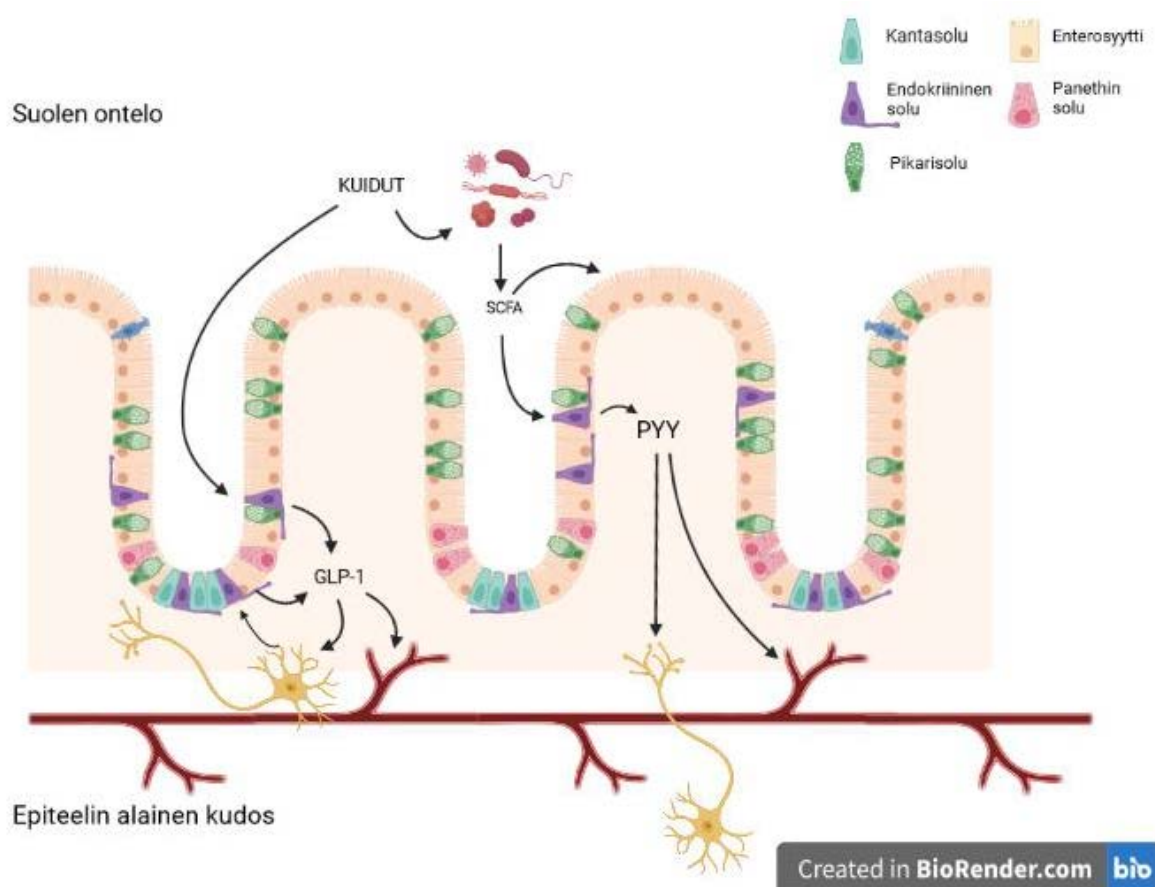
Suoliston epiteelin tuottamat hormonit sekä mikrobiotan tuottamat aineenvaihduntatuotteet säätelevät sekä autonomisen että enterisen hermoston toimintaa (Raskov ym., 2016). Epiteelin endokriiniset solut tuottavat hormoneja vasteena ruokasulan sisältämille ravintoaineille sekä suoliston ontelon sisällä elävien mikrobien tuottamille metaboliiteille, mutta mikrobiota voi vaikuttaa neuroneihin myös suoraan (Banfi ym., 2021). Merkittävää on, että monia ruoansulatuskanavan endokriinisia hormoneja tuotetaan epiteelin endokriinisten solujen lisäksi myös perifeerisissä hermoissa sekä keskushermostossa, joissa ne toimivat hermoston välittäjäaineina (Monteiro & Batterham, 2017).

6. Suoliston normaali mikrobiota ja mikrobiomi

Suolistossa esiintyvät mikrobit koodaavat arviolta yli 3 miljoonaa geeniä ja tätä mikrobien muodostamaa geneettistä kokonaisuutta kutsutaan mikrobiomiksi (Woźniak ym., 2021). Mikrobiomilla on merkittävä kapasiteetti hajottaa ja tuottaa erilaisia kemiallisia yhdisteitä ja se säätelee suolistossa ruoansulatushormonien erityksen ja hermostollisen signaloinnin lisäksi myös epiteelisolujen erilaistumista sekä immuunisolujen toimintaa (Raskov ym., 2016).

Normaalissa suolistomikrobiotassa esiintyy bakteereja samassa suhteessa epiteelisolujen kanssa. Näistä bakteereista noin 90 % kuuluu Firmicutes pääjaksoon sekä Bacteroidetes ja Actinobacteria luokkiin ja loput 10 % koostuvat Proteobacteria ja Verrucomicrobia pääjaksojen lajeista (Rastelli ym., 2019). Bacteroidetes luokan bakteerit sekä Firmicutes jakson lajeista erityisesti *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium leptum*, *Eubacterium rectale* ja *Roseburia spp* pilkkovat anaerobisilla käymisreaktioilla kuituja lyhytketjuisiksi rasvahapoiksi (SCFA, short-chain fatty acids), joista yleisimmät eli asetaatti, butyraatti ja propionaatti toimivat energianlähteinä paksusuolen kolonosyyteille (Rastelli ym., 2019; Yu ym., 2020).

Mikrobiotan tuottamat lyhytketjuiset rasvahapot ovat merkittävä osa limakalvon eheyden ylläpitoa, tulehdustilojen sekä immuunipuolustuksen säätelyä ja ne toimivat oleellisena osana myös muiden metaboliareittien aktiivisuutta. SCFA sitoutuminen aktivoi useiden endokriinisten solujen, kuten L-solujen, suolistohormonien eritystä (kuva 3) (Agus ym., 2021; Rastelli ym., 2019) ja onkin havaittu, että niiden annostelu suun kautta vähentää mm. ruokahalua lisääntyneen hormonierityksen kautta (Monteiro & Batterham, 2017).



Kuva 3. Suolistohormonien erityys ja mikrobiotan vaikutus. Kuvassa näkyy suolen epiteelillä esiintyviä solutyyppejä. Mikrobiotan tuottamat lyhytketjuiset rasvahapot (SCFA) stimuloivat mm. endokriinisiä L-soluja erittämään PYY- ja GLP-1- hormoneja, jotka siirtyvät epiteelin alaisesta kudoksesta verenkiertoon sekä sitoutuvat enteerisen ja autonomisen hermoston hermopäätteisiin. Kuva: Noora Lehtonen, BioRender-ohjelma (BioRender.com)

Lapsuusvuodet ovat mikrobiotan kehityksen kannalta kaikkein kriittisimmät ja erityisesti synnytystavalla on havaittu olevan erityinen merkitys sen muodostumisessa (Woźniak ym., 2021). Keisarileikkauksella syntyneillä lapsilla ihon epidermaaliset mikrobit korvaavat normaalisti alatiesynnytyksessä kolonisoivien mikrobien osuuden ja tästä syystä anaerobisten mikrobien ja suoliston toiminnan kannalta tärkeiden bakteerien kuten *Bacterioides* ja *Bifidobacterium* osuus on vähäinen (Raskov ym., 2016).

Vaikka useat tutkimukset ovat keskittyneet kartoittamaan tasapainotilassa olevan suoliston mikrobiotan bakteerilajikoostumusta, ei yhtenäistä kuvaa lajistosta vielä ole saatu. Mikrobiota on yksilöllinen, mutta lajijakauman ja monimuotoisuuden uskotaan kuitenkin olevan suhteellisen samankaltainen terveessä suolessa (Raskov ym., 2016). Ravitsemustottumuksilla on merkittävä vaikutus mikrobiotan diversiteettiin ja tämän vuoksi mikrobiotan lajikoostu-

muksessa havaitaan maantieteellisiä eroja. Eurooppalaisella väestöllä suolistossa esiintyy tyypillisesti runsaammin Firmicutes ja Proteobacteria pääjaksoihin kuuluvia lajeja, kun Afrikassa sen sijaan Bacteroidetes ja Actinobacteria dominoivat (Woźniak ym., 2021).

Suoliston homeostasian ylläpidon vuoksi on oleellista, että immuunivaste suolistossa eläviä mikrobeja kohtaan on tarkkaan säädeltyä eikä johda tulehdusreaktion syntymiseen (Eshleman & Alenghat, 2021). Mikrobiotan tasapainotilaa voivat kuitenkin häiritä antibiootit, ruokavalio-
muutokset tai sairaudet ja tämä epätasapainotila eli dysbioosi saattaa aiheuttaa metaboliittimuutosten kautta esimerkiksi epiteelin normaalin immuunivasteen häiriintymisen ja johtaa kroonisen tulehdustilan syntymiseen (Banfi ym., 2021; Woźniak ym., 2021).

7. Suolistosairaudet

Suoliston toimintaan vaikuttavat sairaudet jaotellaan histopatologisten tutkimusten perusteella tulehduksellisiin ja toiminnallisiin suolistosairauksiin. Tulehduksellisissa sairauksissa (inflammatory bowel disease, IBD) suoliston epiteelillä havaitaan sekä makroskooppisia että histopatologisia muutoksia (Coates ym., 2004; El-Salhy ym., 1997), kun toiminnallisten suolisto-ongelmien yhteydessä suoliston pinta on makroskooppisesti ja histopatologisesti normaali (El-Salhy, Gilja, ym., 2014).

7.1 Tulehdukselliset suolistosairaudet

Tulehdukselliset suolistosairaudet ovat kroonisia, uusiutuvia ja potilaiden elämänlaatua merkittävästi heikentäviä sairauksia, joissa tyypillisesti sairauden aktiiviset ja rauhalliset remissiovaiheet vuorottelevat (Banfi ym., 2021). IBD-sairauksista yleisimpiä ovat Crohnin tauti (CD) ja haavainen paksusuolentulehdus (colitis ulcerosa, UC) (Yu ym., 2020). Näihin molempiin tulehduksellisiin suolistosairauksiin kuuluu ruoansulatuskanavan limakalvolla havaittava tulehdus, joka CD-potilailla voi esiintyä missä tahansa ruoansulatuskanavan osassa, kun haavaisessa paksusuolentulehduksessa se keskittyy pääasiassa paksusuolen ja peräsuolen alueelle (Banfi ym., 2021). Molempien IBD-sairauksien oirekuvaan kuuluu usein limakalvojen verenvuoto, vatsakivut, ripuli sekä vajaaravitsemus (Banfi ym., 2021), joka on tyypillistä erityisesti Crohnin tautia sairastavilla potilailla (Khalaf ym., 2020).

7.1.1 Mikrobiotan ja mikrobimetaboliittien muutokset

Geneettisten ja immunologisten muutosten sekä ympäristön uskotaan vaikuttavan tulehduksellisten suolistosairauksien kehittymiseen (Venegas ym., 2019) ja mikrobiotan dysbioosin on havaittu olevan avainasemassa suoliston kroonisen tulehduksen muodostumisessa (Woźniak ym., 2021). Keisarileikkauksella syntyminen, äidinmaidon korvikkeen käyttäminen (rintaruokinnan puuttuminen) sekä antibiooteille altistuminen ja hygieeninen ympäristö ovat riskitekijöitä IBD:n puhkeamiseen jo lapsuusiässä (Banfi ym., 2021).

Firmicutes pääjakson ja Bacteroidetes luokan lajien vähentyminen sekä *Enterobacteriaceae* -suvun lajien lisääntyminen on yhdistetty niin Crohnin tautiin kuin haavaisen paksusuolentulehdukseen (Yu ym., 2020). Erityisesti Firmicutes pääjakson *Faecalibacterium prausitzii* ja *Roseburia intestinalis* -lajien alentunut määrä korreloi IBD-potilaiden lyhytketjuisten rasvahappojen alentuneen kudoksenkonsentraation kanssa (Eshleman & Alenghat, 2021;

Venegas ym., 2019). Tutkimuksissa on havaittu, että IBD-potilailla SCFA-määrä uloste-näytteissä on normaalia matalampi, mikä antaa viitettä siitä, että niiden tuotanto suolistossa saattaa olla alentunut. Ei ole kuitenkaan täysin selvää onko erityisesti alentunut butyraatti-pitoisuus primäärinen vai sekundäärinen havainto suolistossa esiintyvälle tulehdukselle (Venegas ym., 2019).

Lyhytketjuisten rasvahappojen alentuneen tuotannon lisäksi IBD-potilailla on havaittu muutoksia SCFA:n oksidaatioissa ja metaboliassa tarvittavien entsyymien ja transporttereiden ekspressiotasoissa. Monokarboksylaatti transportteri 1 eli MCT1 on butyraatin absorptiota edistävä proteiini, jota koodaavan *SLC16A1* geenin ekspressiotasojen on havaittu olevan madaltuneet molempien IBD-sairauksien yhteydessä (Banfi ym., 2021). Butyraatti lisää ja tulehdusmarkkerit inhiboivat *SLC16A1* mRNA-ekspressiota, joten on vielä epäselvää, liittyykö butyraatti-transportterin esiintymistason muutokset suoraan normaalia matalampiin SCFA-tasoihin, vai suolistossa esiintyvään tulehdukseen (Venegas ym., 2019). Kokonaisuudessaan lyhytketjuisten rasvahappojen epäillään kuitenkin olevan hyvin vahvasti kytköksissä haavaisessa paksusuolentulehduksessa ja Crohnin taudissa esiintyvään tulehdukseen, sillä ne säätelevät neutrofiilien, makrofagien ja muiden immuunipuolustukseen liittyvien solujen toimintaa ja erilaistumista (Banfi ym., 2021; Eshleman & Alenghat, 2021).

IBD-potilailla myös useat muut mikrobiomin metaboliareitit ovat muuttuneen. Muutoksia on havaittu mm. aminohappo-, vitamiini- ja neurotransmitterisynteeseissä sekä hiilihydraattien hajotuksessa. Metabolisten muutosten lisäksi on havaittu, että IBD-potilaiden mikrobiomi koodaa poikkeuksellisen monia antibioottiresistenssi-geenejä (Vich Vila ym., 2018).

7.1.2 Suolistohormonien muutokset tulehduksellisissa suolistosairauksissa

IBD-sairauksien yhteydessä on havaittu muutoksia enteroendokriinisten solujen lukumäärissä sekä niiden hormonierityksessä (Yu ym., 2020). Tämän lisäksi suolistohormoneissa havaitaan eroja myös IBD-sairauksien välillä, sillä esimerkiksi endokriinisten I-solujen erittämän kolekystokiniinin plasmapitoisuudessa ei havaita poikkeamia Crohnin tautia sairastavilla potilailla (Khalaf ym., 2020), mutta haavaisen paksusuolentulehduksen yhteydessä ruokailun jälkeinen hormonieritys on alentunut sekä CD-potilaisiin että terveisiin kontrolleihin nähden (Keller ym., 2015).

GLP-1 ja GLP-2

Crohnin taudissa tulehduksen sijainnilla on havaittu olevan vaikutusta endokriinisten solujen lukumäärään ja esimerkiksi GLP-1-aktiivisten solujen määrä on yli kaksi kertaa korkeampi niillä Crohnin tautia sairastavilla potilailla, joilla tulehdus sijoittuu sykkyräsuolen alueelle (Moran ym., 2012). Crohnin taudin yhteydessä GLP-1:n paaston aikainen plasmapitoisuus on merkittävästi normaalia korkeampi (Khalaf ym., 2020; Lucotti ym., 2021). Khalaf ym. (2020) havaitsivat GLP-1-pitoisuuden pysyvän CD-potilailla poikkeuksellisen korkeana myös ruokailun jälkeen, mutta tarkasteluaikana ei hormonin erityksessä havaittu poikkeavaa vastetta ruokailulle. Lucotti ym. (2021) kuitenkin havaitsivat, että ruokailu sai CD-potilailla aikaan normaalia hitaamman vasteen ja hormonipitoisuuden nousu oli puolet lyhyempi normaaliin vasteaikaan nähden.

Kaikissa tutkimuksissa merkittäviä eroja GLP-1-hormonin suhteen ei kuitenkaan ole havaittu Crohnin tautia sairastavien ja terveiden yksilöiden välillä ja tulokset ovat jopa viitanneet GLP-1-pitoisuuden olevan Crohnin taudin yhteydessä normaalia matalampi (Moran ym., 2013). Keller ym. (2015) taas havaitsivat, että GLP-1-hormonin erityks oli poikkeuksellisen korkea CD-potilaiden lisäksi myös haavaisen paksusuolentulehduksen yhteydessä.

GLP-2:n paastonaikaisen plasmapitoisuuden ei ole havaittu olevan poikkeava kummankaan IBD-sairauden yhteydessä. Jonkin verran ristiriitaista näyttöä on kuitenkin saatu hormonin erityksestä ruokailun yhteydessä, sillä CD-potilailla on tehty havaintoja GLP-2:en alentuneesta plasmapitoisuudesta ruokailun jälkeen (Lucotti ym., 2021). Schmidt ym. (2005) eivät kuitenkaan havainneet, että ruoan stimuloima GLP-2-eritys olisi merkittävästi poikennut Crohnin taudin tai haavaisen paksusuolentulehduksen yhteydessä.

PYY

CD-potilailla tulehduksen sijainnilla saattaa olla vaikutusta poikkeavan solumäärän lisäksi myös hormonitasoihin. Kun Crohnin taudissa tulehdus sijoittuu paksusuolen alueelle, PYY-plasmapitoisuudessa ei havaita muutoksia. Potilailla, joilla tulehdus sijoittuu ohutsuolen loppuosaan, havaitaan sen sijaan PYY-plasmapitoisuuden olevan kaksinkertainen (Moran ym., 2013), vaikka sykkyräsuolen PYY-immunoreaktiivisten L-solujen määrä ei ole tällä ryhmällä poikkeava (Moran ym., 2012). Merkittävää on, että PYY-reaktiivisten solujen määrä paksusuolella taas on selkeästi normaalia matalampi ja tulehduksen voimakkuus vaikuttaa

solujen lukumäärään (El-Salhy ym., 1997). Plasman hormonipitoisuus näillä CD-potilailla on normaalia korkeampi sekä paaston aikana että ruokailun jälkeen, eikä merkittävää ruoan indusoimaa nousua tasoissa havaita (Khalaf ym., 2020; Moran ym., 2013).

Plasman korkea PYY-pitoisuus on yhdistetty potilaiden pahoinvointiin ja turvotukseen (Moran ym., 2013) ja samankaltaisia havaintoja, erityisesti pahoinvoinnin ja kohonneen PYY:n suhteen, on tehty myös muiden sairauksien kohdalla (le Roux ym., 2008). Lisääntyneen pahoinvoinnin vuoksi ruokahalu saattaa olla alentunut ollen näin yksi mahdollinen tekijä Crohnin taudin yhteydessä havaittavan poikkeavan syömiskäyttäytymisen taustalla (Moran ym., 2013). El Salhy ym. (1997) osoittivat tutkimuksessaan, että haavaisen paksusuolen-tulehduksen yhteydessä PYY-reaktiivisten solujen määrä ei ole paksusuolen alueella madaltunut, kuten CD-potilailla. On kuitenkin löydetty havaintoja, että paksusuolen kudostason PYY-konsentraatio on UC-potilailla normaalia matalampi, mutta plasma-pitoisuuksissa paaston aikana tai ruokailun jälkeen ei ole merkittävää eroa terveisiin kontrolleihin nähden (Schmidt ym., 2005).

5-HT

5-HT-immunoreaktiivisten solujen määrä on paksusuolella molempien IBD-sairauksien yhteydessä normaalia korkeampi (El-Salhy ym., 1997). Haavaisessa paksusuolentulehduksessa esiintyvän tulehduksen voimakkuudella on vaikutusta immunoreaktiivisten solujen lukumäärään, sillä voimakkaamman tulehduksen yhteydessä solumäärä on normaalia korkeampi, kun matalan tulehduksen yhteydessä merkittävää poikkeamaa ei ole kontrolleihin nähden aina havaittu (Coates ym., 2004). Coates ym. (2004) havaitsivat myös, että normaalista tai kohonneesta 5-HT-aktiivisten solujen määrästä huolimatta UC-potilailla paksusuolen 5-HT-kudoskonsentraatio oli normaalia alhaisempi. Lisäksi tutkimuksessa havaittiin merkittävän matalat mRNA-tasot TpH-1-entsyymistä, mikä saattaa biosynteesireitin rajoittavana tekijänä osittain selittää miksi 5-HT taso on kudoksissa UC-potilailla matala. Vastaavasti Crohnin taudin yhteydessä paksusuolen 5-HT-kudoskonsentraatio ja TpH-1 ekspressiotaso ovat kohonneet (Yu ym., 2020).

Koska 5-HT säätelee mm. makrofagien ja T-solujen aktiivisuutta sekä lymfosyyttien jakautumista (Yu ym., 2020), saattaa alentunut hormonipitoisuus edesauttaa suoliston tulehdustilan muodostumista/ylläpitoa. Alentunut 5-HT-pitoisuus tukee myös havaintoa, että

tryptofaania käytetään tulehduksellisten suolistosairauksien yhteydessä normaalia enemmän muissa biosynteesireiteissä (Banfi ym., 2021).

Kun remissiossa olevien UC-potilaiden 5-HT- ja Tph-1-tasoa tarkasteltiin, havaittiin niiden molempien olevan kontrolleihin nähden poikkeuksellisen korkeat (Yu ym., 2016). Tämä ero sairauden aktiivisen ja remissiovaiheen välillä saattaa viitata siihen, että aktiivisen tulehduksen yhteydessä 5-HT-tasoissa havaittavat poikkeamat ovat sekundäärisiä tulehdukselle tai muille limakalvolla tapahtuville muutoksille.

7.2 Toiminnalliset suolistosairaudet

Ruoansulatuselimistön toiminnalliset sairaudet ovat monitekijäisiä ruoansulatuskanavan ongelmia, joiden yhteydessä havaitaan toistuvia poikkeamia kipuaistimuksessa sekä ruoansulatuksen toiminnassa (Fukui ym., 2018). Suolistoon sijoittuvista toiminnallisista vaivoista yksi maailmanlaajuisesti yleisimpiä on ärtyneen suolen oireyhtymä eli IBS (irritable bowel syndrome), jota sairastaa arviolta 10–15 % maailman väestöstä (Raskov ym., 2016; Yu ym., 2016). IBS on monitekijäinen toiminnallinen suolisto-ongelma, jonka riskitekijöitä ovat mm. fyysinen ja psyykinen stressi, infektiot sekä antibioottien käyttö. Oireyhtymän on havaittu olevan selkeästi yleisempi länsimaissa ja sen esiintyminen on keskimäärin kaksi kertaa todennäköisempää naisilla kuin miehillä (Canavan ym., 2014; Raskov ym., 2016).

IBS-potilaat tyypillisesti kärsivät vatsakivuista, turvotuksesta, pahoinvoinnista sekä suoliston toiminnan vaihtelusta ja näiden oireiden uskotaan osittain olevan seurausta suoli-aivoakselin kaksisuuntaisen kommunikaation ja/tai enterisen hermoston toiminnan häiriöstä (O'Malley, 2019; Raskov ym., 2016). IBS-oireet yhdistetään huonosti imeytyviin lyhytketjuisiin hiilihydraatteihin (FODMAP), joita ovat mm. fruktoosi, laktoosi, sokerialkoholit sekä isomaltaasi, fruktaanit ja galaktaanit (O'Malley, 2019). Näistä hiilihydraateista suurin osa siirtyy mikrobien käytettäväksi sykkyräsuoleen ja paksusuoleen (El-Salhy & Gundersen, 2015).

Rooman kriteeri on yleisesti käytettävä kysely ruoansulatuskanavan toiminnallisten ongelmien diagnosoinnissa (Coates ym., 2004; El-Salhy ym., 2012; Hugerth ym., 2020) ja sen perusteella IBS jaotellaan alaluokkiin yleisimmän suolisto-oireen perusteella: IBS-D (ripuli), IBS-C (ummetus) ja IBS-M (sekamuotoinen) (Canavan ym., 2014). Ärtyneen suolen oireyhtymään yhdistetään usein matala-asteinen tulehdus ja potilaiden limakalvolla esiintyy kohonnut määrä mm. T-soluja ja lymfosyyttejä (O'Malley, 2019; Raskov ym., 2016).

7.2.1 Suolistomikrobiotan muutokset ärtyneen suolen oireyhtymässä

Suoliston dysbioosin uskotaan olevan merkittävässä roolissa tulehduksellisten suolisto-sairauksien tavoin myös ärtyneen suolen oireyhtymässä. IBS-potilailla on tutkimuksissa havaittu viitteitä patogeenisten mikrobien kasvaneesta ja edullisten bakteerien alentuneesta määrästä (Raskov ym., 2016) ja IBD-potilaiden tavoin, myös IBS-potilaiden mikrobiomissa on kohonnut määrä antibioottiresistenssigeenejä (Vich Vila ym., 2018). Merkittävää on, että joka kymmenennellä IBS-potilaalla toiminnallinen suolisto-ongelma on seurausta ruoansulatuskanavassa esiintyneestä tulehduksesta ja näillä potilailla oireyhtymän puhkeaminen on yhdistetty useiden Enterobacteriaceae heimoon kuuluvien bakteerien kuten *Salmonellan*, *Escherichia colin* sekä *Campylobacter jejunin* aiheuttamiin maha-suoli-tulehduksiin (Fukui ym., 2018).

IBS-potilaiden mikrobiotan lajiversiteetistä ja sen muutoksista on saatu tutkimuksissa ristiriitaisia tuloksia (Pittayanon ym., 2019). Hugerth ym. (2020) eivät havainneet merkittävää eroa terveiden ja IBS-potilaiden mikrobiotan lajiversiteetissä. Kuitenkin ärtyneen suolen oireyhtymä on joissain tapauksissa yhdistetty alentuneisiin *Lactobacillus* (Firmicutes) ja *Bifidobacterium* (Bacteroidetes) sukuihin sekä useisiin kasvaneisiin *Streptococcus* lajeihin (Fukui ym., 2018; Raskov ym., 2016; Vich Vila ym., 2018).

IBS-potilailla hiilihydraattien hajotus ja niiden käymisreaktiot ovat suolistossa kasvaneet (Vich Vila ym., 2018). Käymisreaktioiden sivutuotteena syntyvien kaasujen sekä hiilihydraattien absorboiman veden aiheuttaman suolen sisällön laajenemisen uskotaan olevan osittain IBS-oireiden taustalla, sillä suolen seinämän venyminen aiheuttaa mekaanisen ärsykkeen, joka voidaan keskushermostossa muuntaa kipuaistimukseksi (El-Salhy & Gundersen, 2015; O'Malley, 2019). FODMAP-ruokavalio vähentää käymisreaktioita suolistossa alentaen lyhytketjuisten rasvahappojen määrää ja tämän on havaittu vähentävän IBS-oireita suurimmalla osalla potilaista (Raskov ym., 2016). FODMAP-ruokavalion on kuitenkin havaittu kaventavan mikrobiotan bakteerikantaa (El-Salhy & Gundersen, 2015) ja se on yhdistetty mm. alentuneeseen *Bifidobacterium* määrään (Raskov ym., 2016).

7.2.2 Enteroendokriiniset solut ja suolistohormonien tuotanto IBS-potilailla

Ärtyneen suolen oireyhtymän kohdalla on havaittu, että myös IBS-alityypit eroavat toisistaan hormonaalisesti. IBS-D-potilailla kolekystokiinia erittävien I-solujen lukumäärä on alentunut

ohutsuolessa, kun vastaavaa muutosta solumäärässä ei havaita IBS-C-potilailla (El-Salhy, Gilja, ym., 2014). Hormonin plasmapitoisuus on kuitenkin solumäärästä huolimatta molemmilla IBS-alaluokilla paaston aikana sekä ruokailun jälkeen korkeampi kuin terveillä kontrolleilla ja vaste ruokailulle on normaalia voimakkaampi (van der Veek ym., 2006).

PYY

IBS-C-potilailla havaitaan kohonnut PYY ekspressio sykkyräsuolen L-soluissa (El-Salhy, Gilja, ym., 2014). PYY-reaktiivisten solujen osuus paksusuolessa on kuitenkin terveisiin kontrolleihin nähden kaikilla IBS-alatyypeillä madaltunut (El-Salhy ym., 2012) ja sama havainto on tehty myös peräsuolen soluista (El-Salhy, Gundersen, ym., 2014). Koska PYY säätelee suolen peristaltiikkaa sekä veden absorptiota, PYY-reaktiivisten solujen alentuneen määrän uskotaan osittain liittyvän suoliston poikkeavaan liikehdintään sekä kipuaistimukseen (El-Salhy ym., 2020). Tutkimuksissa ei kuitenkaan ole havaittu, että PYY:n plasmapitoisuus olisi IBS-potilailla poikkeava paaston aikana tai ruokailun jälkeen (van der Veek ym., 2006).

5-HT

5-HT-reaktiivisten solujen määrä, sekä IBS-C- että IBS-D-potilailla on sykkyräsuolessa (El-Salhy, Gilja, ym., 2014) ja paksusuolessa matalampi kuin normaalisti (El-Salhy ym., 2012). Pohjukaissuolessa tai peräsuolessa solujen määrä ei kontrolleihin nähden merkittävästi vaihdellut paitsi niillä IBS-potilailla, joilla oireyhtymän taustalla oli ruoansulatuskanavan infektio (El-Salhy, Gundersen, ym., 2014). Näillä potilailla 5-HT-solujen määrä oli pohjukaissuolessa alentunut ja peräsuolessa vastaavasti kohonnut.

IBS-potilaiden paksusuolen kudostason 5-HT-konsentraatiosta sekä TpH-1 mRNA ekspressio-tasoista on ristiriitaisia tuloksia, sillä Coates ym. (2004) havaitsivat näiden molempien olevan sekä IBS-C- että IBS-D-potilailla merkittävästi normaalia matalammat. IBS-D-potilailla on kuitenkin joissain tutkimuksissa havaittu TpH-1 ekspression olevan kohonnut (Yu ym., 2016) ja 5-HT-kudoskonsentraation taas olevan IBS-C-potilailla poikkeuksellisen korkea sekä IBS-D että terveisiin kontrolleihin verrattuna (Crowell, 2004). Merkittävää on, että kudostasolla havaituista eroista huolimatta IBS-potilaiden 5-HT-eritys ei näytä olevan enterokromaffiini-soluista poikkeava (Coates ym., 2004).

5-HT-signalointiin liittyen, IBS-potilailla on havaittu muutoksia myös serotoniinitransportterin (SERT) aktiivisuudessa. Sekä IBS-D- että IBS-C-potilailla on havaittu alentunut SERT mRNA

ekspressoio sekä immunoreaktiivisten solujen vähentynyt määrä (Coates ym., 2004; Crowell, 2004; Yu ym., 2016). Koska SERT on merkittävä proteiini 5-HT:n käytön säätelyssä ja sen ekstrasellulaarisesta tilasta poistamisessa, voivat havainnot sen poikkeavasta ekspressiosta IBS-potilailla hyvinkin viitata siihen, ettei eritettävä hormonia pystytä suoliston epiteelillä hyödyntämään normaalilla tavalla.

SERT geenin polymorfismi on yhdistetty tutkimuksissa IBS-D-potilaisiin (El-Salhy ym., 2012). Poikkeamat serotoniinin käytössä saattavat häiritä suoliston liikehdintää sekä vaikuttaa ruokasulan/suoliston vesipitoisuuteen. Jos 5-HT:n poistaminen SERT:n avulla ei onnistu, 5-HT:n vaikutus saattaa olla poikkeuksellisen pitkä (Crowell, 2004), johtaen mm. suoliston liikkeiden lisääntymiseen sekä suoliston vesipitoisuuden kasvamiseen ja näin näkyä esimerkiksi ripulina IBS-D-potilailla. Voi myös pohtia, voisiko SERT:n vähentynyt aktiivisuus olla osittain myös IBS-D-potilailla havaittavan kohonneen 5-HT-plasmakonsentraation taustalla (Yu ym., 2016).

IBS-C potilailla alentunut SERT aktiivisuus ei välttämättä näy oirekuvassa yhtä merkittävästi, jos jo enterokromaffiinisolujen 5-HT erityksessä on ongelmia (Crowell, 2004), jolloin lamina propriaan hormonipitoisuus on normaalia alhaisempi. Onkin epäilty, että tämä saattaa vaikuttaa IBS-potilaiden erilaiseen oirekuvaan. Alentunut 5-HT-eritys saattaa vähentää ruokasulan nestepitoisuutta sekä hidastaa suoliston liikehdintää (El-Salhy ym., 2013) ja näin toimia yhtenä tekijänä IBS-C-potilaiden oirekuvassa.

Useissa tutkimuksissa IBS-potilaiden kipuaistimukset yhdistettiin nimenomaa tutkimuksen kohteena olevaan hormoniin tai sen solumäärään. El Salhy ym. (2014) havaitsivat, että 5-HT aktiivisten solujen määrä korreloi potilaiden kipuaistimuksen kanssa ja Li ym. (2017) yhdistivät kivun IBS-C-potilailla havaittuun alentuneeseen GLP-1-seerumipitoisuuteen. 5-HT ja GLP-1 lisäksi myös kolekystokiinin pitoisuudessa havaittaviin muutosten uskotaan vaikuttavan kipuaistimukseen (van der Veek ym., 2006).

8. Yhteenveto

Enteroendokriinisillä soluilla ja niiden tuottamilla hormoneilla on merkittävä rooli ruoansulatuselimistön normaalin toiminnan ja homeostasian säätelyssä, joten sekä IBD- että IBS-potilailla havaittavat useat hormonaaliset muutokset saattavat hyvin vaikuttaa sairauksien yhteydessä esiintyviin oireisiin. Koska esimerkiksi lyhytketjuiset rasvahapot ovat merkittävä mikrobien tuottama metaboliittiryhmä, jonka tiedetään säätelevät 5-HT-, GLP-1- ja PYY-hormonien eritystä, voi erityisesti tulehduksellisten suolistosairauksien yhteydessä havaittu alentunut bakteerikanta ja vähentynyt SCFA esiintyvyys vaikuttaa myös endokriinisten solujen hormonituotantoon (Banfi ym., 2021). Mainittavaa on kuitenkin, että tutkimukset ovat tähän mennessä keskittyneet mikrobiotan bakteerilajistoon ja ilman muiden pääryhmien laajempaa kartoitusta luotettavia päätelmiä mikrobiota roolista suolistosairauksien taustalla ei välttämättä voida tehdä.

Useat tutkimukset osoittavat, että endokriinisten solujen määrä on muuttunut IBD- ja IBS-potilailla. Kuitenkaan solumäärän muutos ei välttämättä suoraan vaikuta esimerkiksi hormonin plasmapitoisuuksiin, sillä alentunut solumäärä voi olla riittävä turvaamaan ja mahdollistamaan normaalin vasteen makromolekyyleille ja muille metaboliiteille (Coates ym., 2004). Etenkään siis pelkän immunohistokemiallisen soluaktiivisuuden ja solumäärään määrittäminen ei ole riittävän informatiivista ja tämän vuoksi kattava tutkimus, jossa huomioidaan sekä kudostason hormoniekspressio ja erityisesti solujen määrä sekä plasmatasot, on välttämätöntä sairauksien yhteydessä tapahtuvien muutosten ja niiden fysiologisten vaikutusten tarkasteluun.

Sekä tulehduksellisten että toiminnallisten suolistosairauksien parissa tehdyissä tutkimuksissa merkittävä haaste on tutkimusryhmien luokittelu. Pääsääntöisesti otoskoko tutkimuksissa on pieni, mikä lisää merkittävästi systemaattisen virheen suuruutta eikä välttämättä näin anna todellista kuvaa sairauksista ja niissä havaituista patofysiologisista ominaisuuksista. Ärtyneen suolen oireyhtymän diagnosoinnissa ja luokittelussa olisi tärkeää löytää yhtenäinen diagnostinen kriteeri, jonka perusteella IBS-potilaat luokitellaan, sillä tällä hetkellä Rooma-kriteeristä on olemassa useita versioita.

Tulehduksellisten suolistosairauksien yhteydessä oleellista olisi erotella remissiossa ja aktiivisessa vaiheessa olevat potilaat, sillä näillä ryhmillä oirekuva sekä hormonieritys on

erilainen (Coates ym., 2004; Yu ym., 2016). Tämän lisäksi myös sairauden aktiivisuus ja Crohnin taudissa tulehduksen sijainti olisi hyvä ottaa tutkimuksissa huomioon. Osassa review-artikkeleissa IBD-sairauksia ei eroteltu toisistaan vaan Crohnin tautiin ja haavaiseen paksusuolentulehdukseen viitattiin yhdessä. Tämä ei kuitenkaan anna todellista kuvaa, sillä kyseiset sairaudet ovat taustaltaan, oirekuvaltaan ja, kuten tästäkin tutkielmasta käy ilmi, myös hormonaalisesti toisistaan eroteltavissa.

Kokonaisuudessaan lisäselvitystä kaivataan vielä siis siitä, miten nämä hormonaaliset muutokset sairauksien yhteydessä muodostuvat ja miten ne potilaiden oireisiin vaikuttavat, miten suoliston mikroympäristö vaikuttaa endokriinisten solujen hormonituotantoon ja minkälainen rooli mikrobiotalla ja erityisesti IBD-sairauksien yhteydessä havaittavalla tulehduksella on. Tulevaisuudessa onkin siis mielenkiintoista nähdä, kuinka tutkimustuloksista saatava uusi tieto muovaa IBD- ja IBS-potilaiden hoitoa ja kuinka käsityksemme esimerkiksi lapsuusajan mikrobialtistuksesta, hygieniasta, ruokavaliosta ja probioottivalmisteiden käyttämisestä muokkaantuu.

9. Lähteet

- Agus, A., Clément, K., & Sokol, H. (2021). Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut*, *70*(6), 1174-1182. [://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323071](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323071)
- Banfi, D., Moro, E., Bosi, A., Bistoletti, M., Cerantola, S., Crema, F., Maggi, F., Giron, M. C., Giaroni, C., & Baj, A. (2021). Impact of microbial metabolites on microbiota–gut–brain axis in inflammatory bowel disease. *International journal of molecular sciences*, *22*(4), 1623 <https://doi.org/10.3390/ijms22041623>
- Bertrand, P. P., & Bertrand, R. L. (2010). Serotonin release and uptake in the gastrointestinal tract. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, *153*(1–2), 47–57. <https://doi.org/10.1016/J.AUTNEU.2009.08.002>
- Beumer, J., Gehart, H., & Clevers, H. (2020). Enteroendocrine Dynamics - New Tools Reveal Hormonal Plasticity in the Gut. *Endocrine reviews*, *41*(5), 695-706. [://doi.org/10.1210/endrev/bnaa018](https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa018)
- Canavan, C., West, J., & Card, T. (2014). The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clinical epidemiology*, *6*, 71-80. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S40245>
- Coates, M. D., Mahoney, C. R., Linden, D. R., Sampson, J. E., Chen, J., Blaszyk, H., Crowell, M. D., Sharkey, K. A., Gershon, M. D., Mawe, G. M., & Moses, P. L. (2004). Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, *126*(7), 1657–1664. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.03.013>
- Crowell, M. D. (2004). Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *British Journal of Pharmacology*, *141*(8), 1285–1293. <https://doi.org/10.1038/SJ.BJP.0705762>
- El-Salhy, M., Danielsson, Å., Stenling, R., & Grimelius, L. (1997). Colonic endocrine cells in inflammatory bowel disease. *Journal of Internal Medicine*, *242*(5). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.00237.x>
- El-Salhy, M., Gilja, O. H., Gundersen, D., Hatlebakk, J. G., & Hausken, T. (2014). Endocrine cells in the ileum of patients with irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(9). <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i9.2383>
- El-Salhy, M., & Gundersen, D. (2015). Diet in irritable bowel syndrome. *Nutrition Journal*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0022-3>
- El-Salhy, M., Gundersen, D., Hatlebakk, J. G., Gilja, O. H., & Hausken, T. (2014). Abnormal rectal endocrine cells in patients with irritable bowel syndrome. *Regulatory peptides*, *188*, 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2013.11.005>
- El-Salhy, M., Gundersen, D., Østgaard, H., Lomholt-Beck, B., Hatlebakk, J. G., & Hausken, T. (2012). Low densities of serotonin and peptide yy cells in the colon of patients with irritable

bowel syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, 57(4). <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1948-8>

El-Salhy, M., Hatlebakk, J. G., & Hausken, T. (2020). Possible role of peptide YY (PYY) in the pathophysiology of irritable bowel syndrome (IBS). *Neuropeptides (Edinburgh)*, 79, 101973. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2019.101973>

El-Salhy, M., Mazzawi, T., Gundersen, D., Hatlebakk, J. G., & Hausken, T. (2013). The role of peptide YY in gastrointestinal diseases and disorders (Review). *International journal of molecular medicine*, 31(2), 275-282. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2012.1222>

Eshleman, E. M., & Alenghat, T. (2021). Epithelial sensing of microbiota-derived signals. In *Genes and immunity*, 22(5-6), 237-246. <https://doi.org/10.1038/s41435-021-00124-w>

Fukui, H., Xu, X., & Miwa, H. (2018). Role of gut microbiota-gut hormone axis in the pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 24(3), 367-386. <https://doi.org/10.5056/jnm18071>

Gehart, H., van Es, J. H., Hamer, K., Beumer, J., Kretzschmar, K., Dekkers, J. F., Rios, A., & Clevers, H. (2019). Identification of Enteroendocrine Regulators by Real-Time Single-Cell Differentiation Mapping. *Cell*, 176(5). <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.12.029>

Hugerth, L. W., Andreasson, A., Talley, N. J., Forsberg, A. M., Kjellström, L., Schmidt, P. T., Agreus, L., & Engstrand, L. (2020). No distinct microbiome signature of irritable bowel syndrome found in a Swedish random population. *Gut*, 69(6). <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318717>

Johnson, L., Ghishan, F., Kaunitz, J., Merchant, J., Said, H., & Wood, J. (2012). *Physiology of the gastrointestinal tract* (5th ed.). Elsevier Academic Press. <https://doi.org/10.1016/C2009-1-64521-4>

Keller, J., Binnewies, U., Rösch, M., Juul Holst, J., Beglinger, C., Andresen, V., & Layer, P. (2015). Gastric emptying and disease activity in inflammatory bowel disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 45(12). <https://doi.org/10.1111/eci.12542>

Khalaf, A., Hoad, C. L., Menys, A., Nowak, A., Radford, S., Taylor, S. A., Latief, K., Lingaya, M., Falcone, Y., Singh, G., Spiller, R. C., Gowland, P. A., Marciani, L., & Moran, G. W. (2020). Gastrointestinal peptides and small-bowel hypomotility are possible causes for fasting and postprandial symptoms in active Crohn's disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, 111(1), 131-140. <https://doi.org/10.1093/AJCN/NQZ240>

Kurokawa, K., Hayakawa, Y., & Koike, K. (2021). Plasticity of intestinal epithelium: Stem cell niches and regulatory signals. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1). <https://doi.org/10.3390/ijms22010357>

le Roux, C. W., Borg, C. M., Murphy, K. G., Vincent, R. P., Ghatei, M. A., & Bloom, S. R. (2008). Supraphysiological doses of intravenous PYY3-36 cause nausea, but no additional reduction

in food intake. *Annals of Clinical Biochemistry*, 45(1).
<https://doi.org/10.1258/acb.2007.007068>

Lu, V. B., Gribble, F. M., & Reimann, F. (2021). Nutrient-induced cellular mechanisms of gut hormone secretion. *Nutrients*, 13(3), 883. <https://doi.org/10.3390/nu13030883>

Lucotti, P., Lovati, E., Lenti, M. V., Valvo, B., Sprio, E., Aronico, N., Giuffrida, P., Dell'Aera, D., Pasini, A., Ubezio, C., Delliponti, M., Tinelli, C., Corazza, G. R., & di Sabatino, A. (2021). Abnormal post-prandial glucagon-like peptide release in patients with Crohn's disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 45(4).
<https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.08.011>

Monteiro, M. P., & Batterham, R. L. (2017). The Importance of the Gastrointestinal Tract in Controlling Food Intake and Regulating Energy Balance. *Gastroenterology*, 152(7).
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.053>

Moran, G. W., Leslie, F. C., & McLaughlin, J. T. (2013). Crohn's disease affecting the small bowel is associated with reduced appetite and elevated levels of circulating gut peptides. *Clinical Nutrition*, 32(3). <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.024>

Moran, G. W., Pennock, J., & McLaughlin, J. T. (2012). Enteroendocrine cells in terminal ileal Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 6(9), 871–880.
<https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.01.013>

Ng, S. C., Shi, H. Y., Hamidi, N., Underwood, F. E., Tang, W., Benchimol, E. I., Panaccione, R., Ghosh, S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., & Kaplan, G. G. (2017). Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*, 390(10114). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)

O'Malley, D. (2019). Endocrine regulation of gut function – a role for glucagon-like peptide-1 in the pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Experimental Physiology*, 104(1), 3–10.
<https://doi.org/10.1113/EP087443>

Parikh, K., Antanaviciute, A., Fawcner-Corbett, D., Jagielowicz, M., Aulicino, A., Lagerholm, C., Davis, S., Kinchen, J., Chen, H. H., Alham, N. K., Ashley, N., Johnson, E., Hublitz, P., Bao, L., Lukomska, J., Andev, R. S., Björklund, E., Kessler, B. M., Fischer, R., ... Simmons, A. (2019). Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease. *Nature*, 567(7746).
<https://doi.org/10.1038/s41586-019-0992-y>

Pittayanon, R., Lau, J. T., Yuan, Y., Leontiadis, G. I., Tse, F., Surette, M., & Moayyedi, P. (2019). Gut Microbiota in Patients With Irritable Bowel Syndrome—A Systematic Review. *Gastroenterology*, 157(1). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.049>

Raskov, H., Burcharth, J., Pommergaard, H. C., & Rosenberg, J. (2016). Irritable bowel syndrome, the microbiota and the gut-brain axis. *Gut microbes*, 7(5), 365-383.
<https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1218585>

- Rastelli, M., Cani, P. D., & Knaut, C. (2019). The Gut Microbiome Influences Host Endocrine Functions *Endocrine reviews*, 40(5), 1271-1284. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00280>
- Schmidt, P. T., Ljung, T., Hartmann, B., Hare, K. J., Holst, J. J., & Hellström, P. M. (2005). Tissue levels and post-prandial secretion of the intestinal growth factor, glucagon-like peptide-2, in controls and inflammatory bowel disease: Comparison with peptide YY. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 17(2). <https://doi.org/10.1097/00042737-200502000-00012>
- Spreckley, E., & Murphy, K. G. (2015). The L-Cell in Nutritional Sensing and the Regulation of Appetite. *Frontiers in nutrition (Lausanne)*, 2, 23. <https://doi.org/10.3389/fnut.2015.00023>
- Suzuki, K., Simpson, K. A., Minnion, J. S., Shillito, J. C., & Bloom, S. R. (2010). The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. *Endocrine journal*, 57(5), 359-372. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K10E-077>
- Tian, H., Biehs, B., Chiu, C., Siebel, C. W., Wu, Y., Costa, M., de Sauvage, F. J., & Klein, O. D. (2015). Opposing activities of notch and wnt signaling regulate intestinal stem cells and gut homeostasis. *Cell Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.03.007>
- van der Flier, L. G., & Clevers, H. (2009). Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annual review of physiology*, 71(1), 241-260. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163145>
- van der Veek, P. P. J., Biemond, I., & Masclee, A. A. M. (2006). Proximal and distal gut hormone secretion in irritable bowel syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 41(2). <https://doi.org/10.1080/00365520500206210>
- Venegas, D. P., de La Fuente, M. K., Landskron, G., González, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J. M., Faber, K. N., & Hermoso, M. A. (2019). Short chain fatty acids (SCFAs) mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 277. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00277>
- Vich Vila, A., Imhann, F., Collij, V., Jankipersadsing, S. A., Gurry, T., Mujagic, Z., . . . Weersma, R. K. (2018). Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Science translational medicine*, 10(472) . <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aap8914>
- Worthington, J. J. (2015). The intestinal immunoendocrine axis: Novel cross-talk between enteroendocrine cells and the immune system during infection and inflammatory disease. *Biochemical Society Transactions*, 43(4), 727-733. <https://doi.org/10.1042/BST20150090>
- Woźniak, D., Cichy, W., Przystawski, J., & Drzymała-Czyż, S. (2021). The role of microbiota and enteroendocrine cells in maintaining homeostasis in the human digestive tract. *Advances in medical sciences*, 66(2), 284-292. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.05.003>
- Yamada, T. & Alpers, D. H. (2016). *Textbook of gastroenterology* (6th ed.). Blackwell Pub.

- Yu, F. Y., Huang, S. G., Zhang, H. Y., Ye, H., Chi, H. G., Zou, Y., Lv, R. X., & Zheng, X. B. (2016). Comparison of 5-hydroxytryptophan signaling pathway characteristics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and ulcerative colitis. *World Journal of Gastroenterology*, 22(12). <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i12.3451>
- Yu, Y., Yang, W., Li, Y., & Cong, Y. (2020). Enteroendocrine Cells: Sensing Gut Microbiota and Regulating Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 26(1). <https://doi.org/10.1093/ibd/izz217>
- Zietek, T., & Rath, E. (2016). Inflammation meets metabolic disease: Gut feeling mediated by GLP-1. *Frontiers in immunology*, 7, 154. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00154>