

Maksaentsyymit eripainoisilla alkoholikäyttäjillä

Päivikki Kangastupa (o.s. Alatalo)

6.9.2012

Väitöstutkimus

Tiivistelmä PÄLY:n sivuilta:

Esityksessä käsitellään alkoholinkulutuksen (painottaen kohtuukulutusta) ja painoindeksin vaikutuksia eri laboratorio-osoittimiin, erityisesti maksaentsyymeihin. Esityksessä tarkastellaan myös maksaentsyymien viiterajoja ja niiden laskemiseen käytetyn referenssipopulaation valinnan vaikutuksia. Viime vuosikymmeninä väestön alkoholinkulutus on lisääntynyt ja painoindeksi kohonnut huomattavasti ja samalla maksaentsyymien viiterajat ovat nousseet aiempaa korkeammiksi.

1.4.2011 Seinäjoki

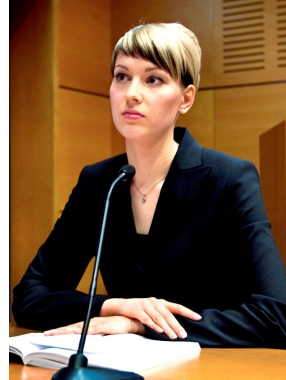
Markers of liver function and oxidative stress
in alcohol consumers
with or without overweight

Maksan toiminnan ja oksidatiivisen stressin
merkkiaineet alkoholinkuluttajilla
painon mukaan

Acta Universitatis Tamperensis 1592

Kustos: professori Onni Niemelä
Vastaväittäjä: professori Markku Savolainen (Oulun yliopisto)

Esitarkastajat: Professori Anders Helander (Karoliininen
Instituutti), Dosentti Pertti Koskinen (Turun yliopisto)



Mistä tulen?

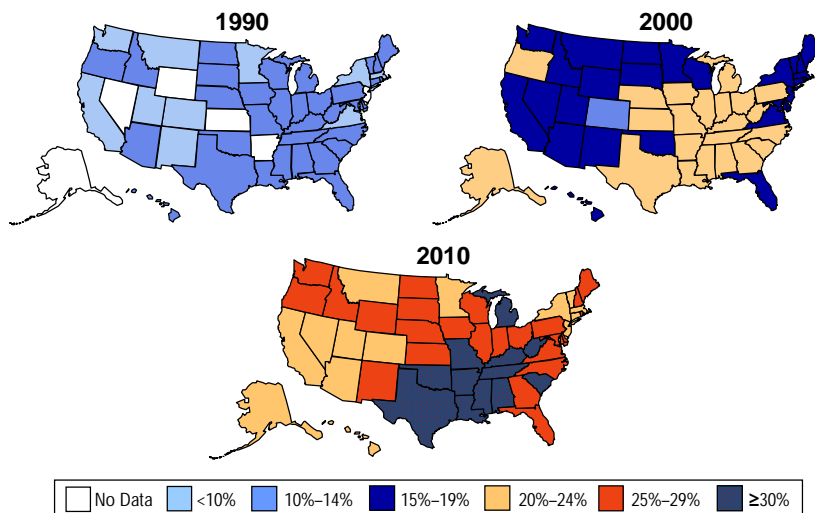
- FM (biokemia), Turun yliopisto, 2008
- elokuussa 2007 Seinäjoelle apulaiskemistiksi ja tutkijaksi
 - Seinäjoen keskussairaala (EPSHP), Kliinisen kemian laboratorio
 - YI, tutkimusprofessori Onni Niemelä (laboratoriolääketiede, erit. päihdelääketiede, TaY)
 - Epanet-hankkeen kautta myös tutkimustyöskentely Seinäjoella (EP:lla toimiva suomalaisten korkeakoulujen yhteistyöverkosto)
- FT (laboratoriolääketiede), Tampereen yliopisto, 2011
 - ryhmän 7. väitöskirja (1998 --->)

Esityksen sisältö

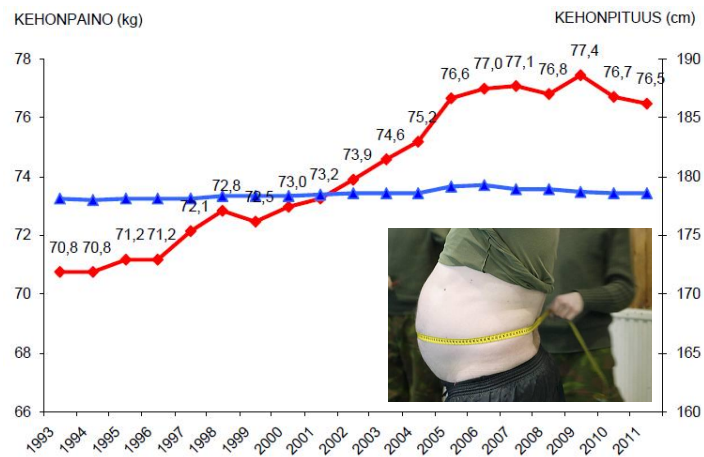
- Esimerkkejä ylipainon ja alkoholinkulutuksen lisääntymisestä
- Tutkimusmateriaalista
- Tuloksia
- Pohdintaa viiterajoista
- Yhteenveto tutkimusosiosta
- Uusia tuloksia

Lihavien osuus osavaltioittain

Lähde: CDC Behavioral Risk Factor Surveillance System

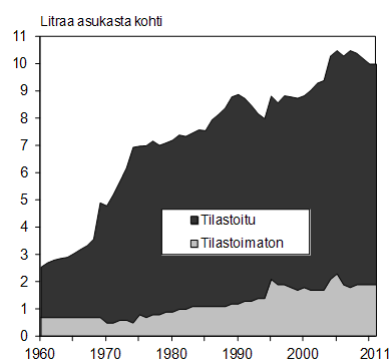


Alokkaiden keskipainon kehitys Suomessa



Santtila et al 2006, mukailleen PEHENKOS VM-kuntotestitilastot

Alkoholinkulutuksen kehitys Suomessa



- Raittiiden määrä vähentynyt
- Nykypäivän kohtuukuluttaja juo enemmän kuin kohtuukuluttaja aiemmilla vuosikymmenillä

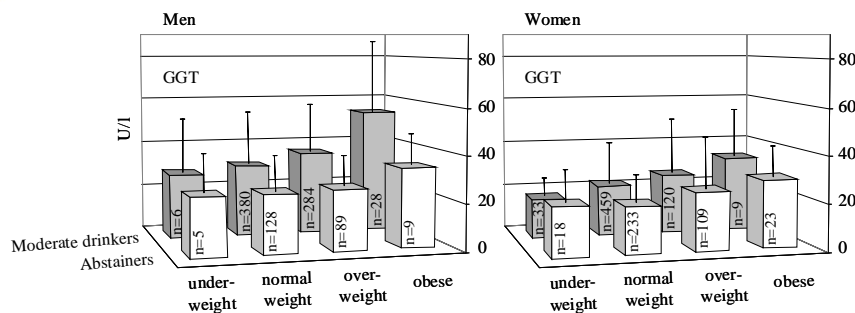
Tutkimusmateriaali

Pohjoismainen viitearvoprojekti (NORIP)

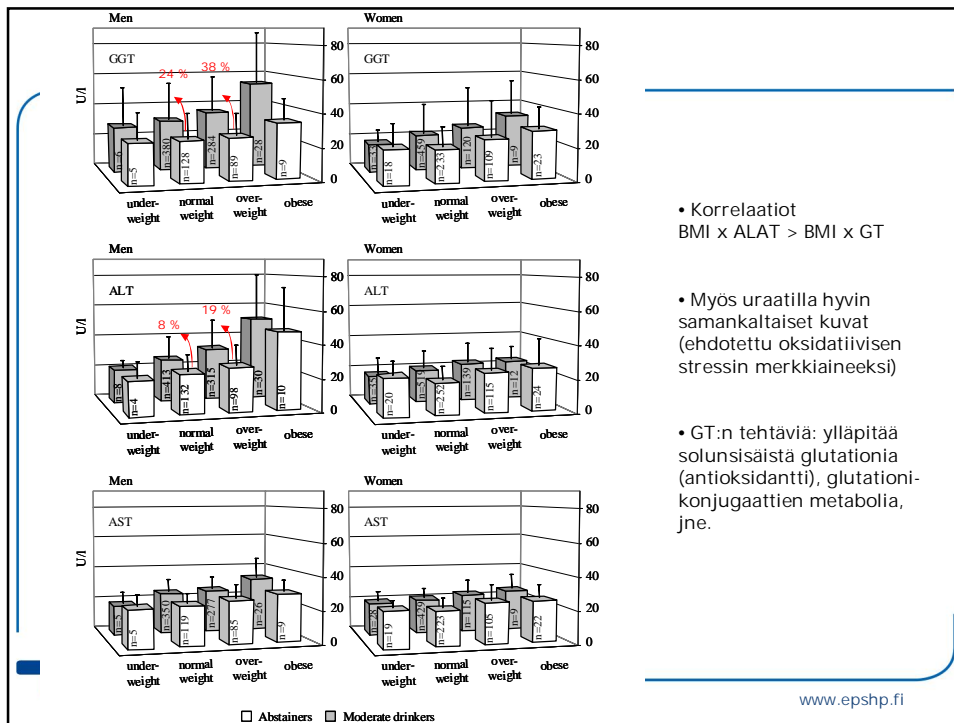


- tuotti nykyiset viitearvosuositukset
- näytteitä n. 2000 terveestä henkilöstä
- nyt data- ja biopankki NOBIDA käytettävissä pohjoismaisille laboratorioille
- ylipainoisia 41 % miehistä / 22 % naisista
- lihavuutta 4 % / 4 %
- raittiita 25 % / 38 %
- loput alkoholin kohtuukuluttajia (1-21 annosta/vko, 33 cl/12 cl/4 cl, ≤ 2 annosta edellisen vuorokauden aikana)

GT:n keskiarvoja ja hajontoja luokittain



- GT-aktiivisuudet nousevat painoindeksin mukaan koko sen skaalalla
- Aktiivisuudet kohtuukuluttajilla korkeampia kuin raittiilla
- Kohtuukulutuksen ja painoindeksin vaikutukset yhteenlaskettavia
- Kohtuukulutuksen vaikutus miehillä suurempi kuin naisilla (todellinen?, 1-21 laaja skaala)
- Yksittäiset poikkeamat tyypillisiä

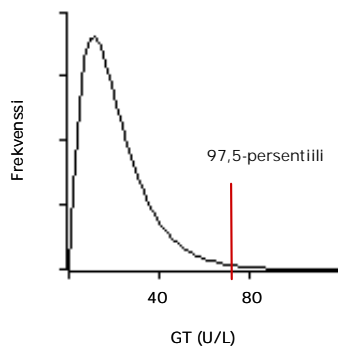


- Korrelaatiot
BMI x ALAT > BMI x GT

- Myös urailla hyvin samankaltaiset kuvat (ehdotettu oksidatiivisen stressin merkkiaineeksi)

- GT:n tehtäviä: ylläpitää solunsisäistä glutationia (antioksidantti), glutationi-konjugaattien metabolia, jne.

Viiterajojen laskeminen



- Maksaentsyymeillä tyypillisesti vino jakauma
- Viiterajat lasketaan 97,5-persentiileinä
- Muutamillakin poikkeavilla arvoilla voi olla huomattava vaikutus viiterajaan!

Vaikutus miesten viiterajoihin

	Nykysuositus (NORIP)	Normaalipainoiset raittiit
Glutamyylitransferaasi		
<40-vuotiaat	80	44 (n = 59)
>40-vuotiaat	115	69 (n = 64)
Alaniiniaminotransferaasi	70	50 (n = 109)
Aspartaattiaminotransferaasi	45	40 (n = 100)

- Noripin suositukset vuodelta 2004 käytössä lähes kaikkialla Suomessa, mutta ei EPSHP:ssa
- GT: miesten viiteraja 2004 saakka 80 U/L, 90-luvun alussa ilmeisesti 50 U/L
- ALAT, ASAT: miesten viiteraja 2004 saakka 50 U/L
- Norip-suositukset kansainvälisesti katsoen korkeat

(pitäisikö MCV:n viiteyläraja olla enemmän 96 fl kuin 98 fl!? Koivisto et al J Lab Clin Med 2006)



Etelä-Pohjanmaan
sairaanhoitopiiri

Alatalo et al. 2010

www.epshp.fi

Vaikutus naisten viiterajoihin

	Nykysuositus (NORIP)	Normaalipainoiset raittiit
Glutamyylitransferaasi		
<40-vuotiaat	45	38 (n = 88)
>40-vuotiaat	75	75 * (n = 145)
Alaniiniaminotransferaasi	45	37 (n = 217)
Aspartaattiaminotransferaasi	35	40 (n = 192)

* Todennäköisesti arvo olisi toisesta materiaalista laskettuna matalampi

- GT: viiteraja 2004 saakka 50 U/L
- ALAT, ASAT: viiteraja 2004 saakka 35 U/L



Etelä-Pohjanmaan
sairaanhoitopiiri

Alatalo et al. 2010

www.epshp.fi

Maltilliset viitearvot: Pros ja Cons

- enemmän poikkeavia tuloksia selviteltäväksi

+ alkoholin suurkulutuksen tunnistaminen

Maksakokeet eivät ehkä parhaita testejä suurkulutusepäilyssä, mutta ne voivat herättää epäilyn.

+ ei-alkoholiperäisen rasvamaksasairauden tunnistaminen

Länsimaiden yleisin maksasairaus.

Lihavilla henkilöillä noin kolmella neljästä, käytännössä jokaisella lihavalla diabeetikolla.

Voi johtaa kirroosiin.

+ lääkehaittojen toteaminen



Pros ja Cons jatkuu

+ erilaisten terveyshaittojen ennaltaehkäisy

- maksaentsyymeillä on sekä elintavoilla selittyvää että itsenäistä ennustearvoa sydän- ja verisuonitauteihin, diabetekseen ja metaboliseen oireyhtymään
- itsenäinen = ei selity tunnetuilla tekijöillä (BMI, alkoholinkulutus, jne) = tuo lisäarvoa
- jos aktiivisuus koholla, tulisi riskien vähentämiseksi puuttua tekijöihin, jotka tunnetaan
- ennustearvoa jo maltillisenkin viitealueen ylärajoilla olevilla arvoilla

+ objektiivisuus!

?! Maksan rasittumisen hyväksyminen viiterajojen sisään epäeettistä !?

Paljonko poikkeavia, jos käytettäisiin esitettyjä rajoja?

- Koko väestössä arviolta

		NORIPin mukaan	Normaalipainoisten raittiiden mukaan
GT	miehet <40-v.	6 %	20 %
	miehet >40-v.	6 %	14 %
ALAT	miehet	4 %	11 %

- 60 %:lla suomalaisista on kohonnut veren kolesteroli.
- Suomalaisista miehistä 2/3 ylipainoisia tai lihavia, naisista reilu puolet.
- Yli 30 % miehistä ja yli 40 % naisista vyötärölihavia, suositus ylittyy vielä useammalla.
- Näihin puututaan, ensilinjan hoito on elämäntapaohjaus.
- Voisiko maksaentsyymejä käyttää elämäntapaohjauksessa?
- Ihmiset ovat kiinnostuneita terveydestään!



Etelä-Pohjanmaan
sairaanhoitopiiri

www.epshp.fi

Relatiivisia riskejä viitearvon ylitykselle/alitukselle eri ryhmissä

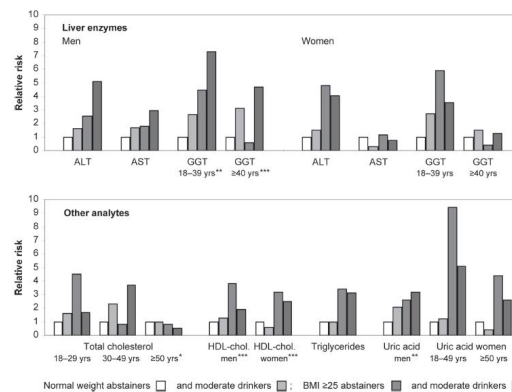


Figure 1. Relative risks for abnormal values in different study groups. The incidence of values over the normal weight abstainer-based upper normal limit (for HDL-cholesterol below the lower normal limit of 1.07 mmol/L (women) and 0.88 mmol/L (men)) was compared to the theoretical reference incidence of 2.5%. The significances indicating positive prediction by drinking habit only are marked as follows: *** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$, and * $p < 0.05$. All models were adjusted for BMI, age, smoking habit and medication.

Muutokset maksaentsyymeissä oletettua suuremmat verrattuna esim. hyotyihin HDL:ssä?
- Tulkinnassa otettava huomioon, että HDL:ssä voi tapahtua myös laadullisia muutoksia!



Etelä-Pohjanmaan
sairaanhoitopiiri

www.epshp.fi

Yhteenveto

- jo ylipaino vaikuttaa maksaentsyymeihin väestötasolla
- jo kohtuukulutus vaikuttaa maksaentsyymeihin väestötasolla
- vaikutukset ovat yhteenlaskettavia
- viitearvot olisivat matalammat normaalipainoisista raittiista laskettuna
- merkitys harvoille huomattavan poikkeavina arvoina, luultavasti useammille pienempinä muutoksina, merkitys meille kaikille viitearvoissa!?
- maksaentsyymeillä itsenäistä ennustearvoa myös elintasosairauksiin
- miten reagoida tähän kaikkeen?

Ihmisen terveyden tähden

Elintapojen muutokset luovat terveydenhuollon ammattilaisille monia uusia haasteita!!

- Laboratorio: viiterajojen asettaminen
 - Populaation määrittely
 - Henkilöiden valinta
- Viiterajojen käyttäjät
 - Viiterajojen järkevyyt
- Vuoropuhelu!



Ylipainon tahatonkin aliarvioiminen on helppoa

Britit tunnistivat ylipainonsa merkittävästi harvemmin vuonna 2007 kuin 1999.

(Johnson et al. 2008)



Myöskään alkoholinkäytön aliarvioiminen ei ole vaikeaa

Motivaatio?

Muistaa väärin?

Laskee väärin?

- Hanaolut ja kaupan olut on usein 0,5 litraa
 - Otatko ravintolassa lasiisi 12, 16 vai 24 cl viiniä?
 - Itse kaadettuna lasiin helposti liikaa!
 - pyydetessä kaatamaan standardiannos
 - shotti 26 % liian iso
 - drinkkiin 80 % liikaa alkoholia
 - olutannos 25 % liian iso
- (college-opiskelijat, USA, White et al. 2003)

Tarjoilukoko voi vaihdella!



Väitöskirja verkossa (PDF):

- <http://acta.uta.fi/teos.php?id=11423>
- sisältää myös osajulkaisut 3 ja 4 näköispainossivuina ja osajulkaisun 2 submittointiasussa

Osajulkaisut:

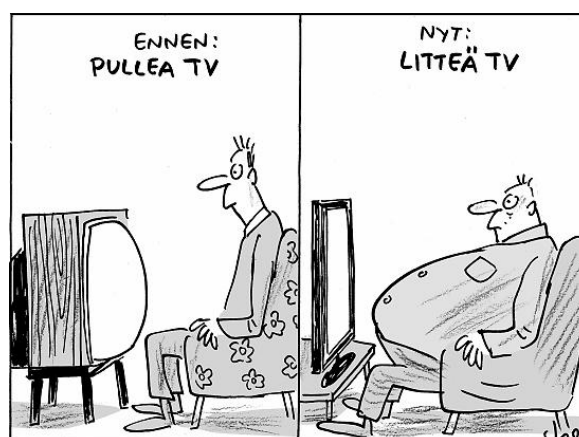
- I Alatalo P, Koivisto H, Puukka K, Hietala J, Anttila P, Bloigu R and Niemelä O (2009): Biomarkers of liver status in heavy drinkers, moderate drinkers and abstainers. *Alcohol Alcohol* 44:199–203.
- II Alatalo P, Koivisto H, Hietala J, Puukka K, Bloigu R and Niemelä O (2008): Effect of moderate alcohol consumption on liver enzymes increases with increasing body mass index. *Am J Clin Nutr* 88:1097–1103.
- III Alatalo P, Koivisto H, Hietala J, Bloigu R and Niemelä O (2009): Genderdependent impacts of body mass index and moderate alcohol consumption on serum uric acid – an index of oxidant stress status? *Free Radic Biol Med* 46:1233–1238.
- IV Alatalo P, Koivisto H, Kultti J, Bloigu R and Niemelä O (2010): Evaluation of reference intervals for biomarkers sensitive to alcohol consumption, excess body weight and oxidative stress. *Scand J Clin Lab Invest* 70:104–111.



Etelä-Pohjanmaan
sairaanhoitopiiri

www.epshp.fi

TV:n mitat muotoutuneet elintavoille mukaviksi, miten käy viiterajojen?



Etelä-Pohjanmaan
sairaanhoitopiiri

www.epshp.fi