

MIKKO SALASPURO

RASVAMAKSAN VARHAISDIAGNOSTIIKKA

Maksasolujen epänormaali rasvoittuminen on ehkä tavallisin patologinen muutos maksassa. Sitä tavataan lukuisten eri sairauksien yhteydessä, kuten esim. sokeritaudin, tuberkuloosin, pahanlaatuisten kasvaimien, liikalihavuuden jne., mutta tärkein etiologinen tekijä on kuitenkin pitkäaikainen valkuaisaineköyhä ravinto. Tyypillisimpänä tällainen tilanne tavataan kroonisilla alkoholisteilla. Ilman hoitoa reversiibeli rasvamaksa muuttuu vähitellen irreversiibeliksi maksakirroosiksi. Näin ollen rasvamaksan varhainen diagnoosi ja hoitaminen on erittäin tärkeätä.

Täysin samanlainen rasvamaksan syntyminen ja kirroosin kehittyminen voidaan aiheuttaa koe-eläimessä valkuaisaineköyhällä, tarkemmin sanottuna metioniini- ja koliiniköyhällä dieetillä. Maksasolujen rasvoittuminen perustuu siihen, että koliinin ja metioniinin puutteessa lipoproteiinien synteesi estyy ja samalla estyy rasvojen uloskulutuminen maksasoluista. Myös alkoholi sinänsä voi aiheuttaa rasvamaksan, ns. akuutin rasvamaksan, mutta tämän syntytapaa eroaa oleellisesti proteiiniköyhällä dieetillä aikaansaadusta rasvamaksasta. Tässä yhteydessä en kuitenkaan tule puuttumaan enempää näihin kiintoiisiin patogeneettisiin

tutkimuksiin. Yhteenvetona voidaan sanoa, että nykyisen käsityksen mukaan katsotaan kroonisilla alkoholisteilla tavattavan rasvamaksan ja kirroosin vastaavan täysin proteiiniköyhällä dieetillä aiheutettua rasvamaksaa ja kirroosia koe-eläimillä.

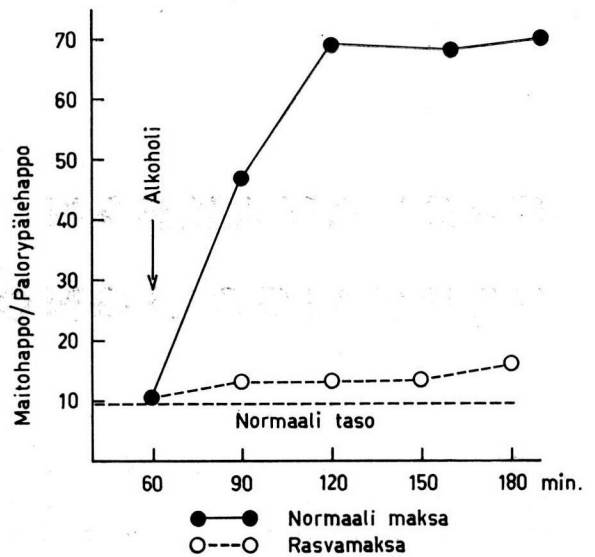
Vuosikymmenien kuluessa on kirjallisuudessa kuvattu kolmattasataa erilaista mak-santoimintakoetta. Karsinnan jälkeen on niistä yleiseen käyttöön vakiintunut noin kymmenkunta. Kaikkien näiden kokeiden yhteisenä vikana on kuitenkin se, että ensinnäkään ne eivät anna mitään tietoa varhaisessa vaiheessa olevista maksasairauksista ja toiseksi ne eivät selvitä taudin etiologiaa. Vaikeissa rasvamaksatapauksissa voidaan bromsulftaleiini-rasituksen avulla todeta maksan erittävän toiminnan olevan häiriintyneen. Samoin näissä tapauksissa voidaan todeta kohonneita transaminaasiarvoja merkkinä soluvauriosta. Myös alentunut plasman albumiinipitoisuus ja spontaanisti alentunut veren hyytymiskyky puhuvat maksavian puolesta. Mutta jos maksasolujen rasvoittumisasiaste on vähänkin pienempi, nämä arvot ovat täysin normaaleja ja ainoana poikkeavuutena voidaan todeta ainoastaan lievä hepatomegalia. Diagnoosi voidaan varmistaa vasta

maksabiopsialla, joka on jo suhteellisen hankala toimenpide eikä sovellu esim. poliiniseen käyttöön.

Viimeisen kahden vuoden aikana laboratoriossamme suoritettut tutkimukset koe-eläimillä ovat johtaneet uuden maksantointakokeen kehittämiseen. Ensimmäiset kliiniset kokeilut on myös saatu suoritetuksi Helsingin yliopistollisen keskussairaalan III Sisätautiklinikassa ja tulosten perusteella testi näyttää soveltuvan nimenomaan valkuaisaineköyhällä ravinnolla aiheutetun rasvamaksan diagnostisoimiseen.

Menetelmä perustuu huomattavassa määrin niihin biokemiallisiin muutoksiin, joita alkoholi aiheuttaa maksassa. Maksasolujen sytoplasmassa alkoholi palaa ensin asetaldehydiksi ja sen jälkeen asetatiiksi. Näissä molemmissa reaktioissa toimii koentsyyminä nikotiiniamididinkleotidi, NAD, joka pelkistyy NADH₂:ksi. Tämän seurauksena NADH₂/NAD-suhde kasvaa ja aiheuttaa samalla kaikkien niiden substraattiparien suhteiden muuttumisen, joissa NAD toimii koentsyyminä ts. kaikki hapetus-pelkistysreaktiot saavuttavat uuden tasapainon. Niinpä normaalilla rotanmaksalla suoritettussa perfuusiokokeessa esim. maitohapon suhde palorypälehappoon kasvaa lähes kymmenkertaiseksi alkoholin vaikutuksesta (kuva 1). Seuraavaksi tutkimme alkoholin vaikutusta maitohappo/palorypäle-happo-suhteeseen rotilla, joille oli aiheutettu rasvamaksa valkuaisaineköyhällä dieetillä. Melkoiseksi hämmästyseksemme totesimme, että alkoholi ei enää näissä perfuusioissa juuri lainkaan muuttanut maitohapon suhdetta palorypälehappoon, vaikka alkoholin palamisnopeus oli muuttumaton (kuva 1). Tämän täytynee merkitä sitä, että NADH₂/NAD-suhteen säätely on muuttunut koliinin ja metioniinin puutteen aikana (1). Miten ja missä tämä muutos on tapahtunut on vielä selvittämättä ja se tuleekin vaatimaan huomattavasti lisätutkimuksia.

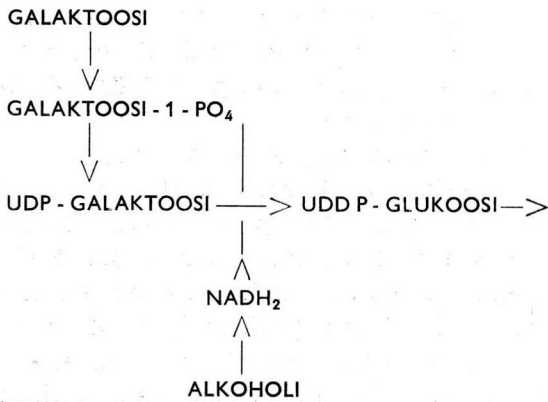
Kuva 1. Alkoholin vaikutus maitohappo/palorypäle-happo suhteeseen perfusoitaessa normaalia rotan maksaa ja valkuaisaineköyhällä ravinnolla aiheutettua rasvamaksaa



Maitohappo ja palorypäle-happo palavat helposti perifeerisissä kudoksissa. Näin ollen niiden suhteen määrittäminen laskimoverestä ei anna juuri minkäänlaista kuvaa itse maksasolujen hapetus-pelkistystasapainosta. Sen tähden oli seuraavaksi löydettävä yhdiste, joka palaisi ainoastaan maksassa ja jonka palamisnopeus olisi riippuvainen NADH₂/NAD-suhteesta. Tällainen aine on galaktoosi.

Kuvassa 2 on esitetty vaiheittain galaktoosin palaminen. Uridiinidifosfaatti-4-epimeraasi niminen entsyymi katalysoi uridiinidifosfaattigalaktoosin (UDP-galaktoosin) muuttumista uridiinidifosfaattiglukoosiksi (UDP-glukoosiksi). Tämän epimerisaatio-reaktion on todettu olevan NAD:stä riippuvainen, ja alkoholin palaessa muodostuva NADH₂ on reaktion potentti inhibiittori. Tutkiessamme galaktoosin palamisnopeutta normaaleilla rotilla *in vivo* voimme osoittaa, että alkoholi inhiboi galaktoosin palamisen miltei täydellisesti (2). Vastakohtana edel-

Kuva 2. Galaktoosin palaminen vaiheittain ja alkoholin estävä vaikutus sen palamisnopeuteen



liselle alkoholi ei lainkaan hidastanut galaktoosin palamisnopeutta rasvamaksa-rotilla, ja tämä muutos voitiin korjata lisäämällä valkuaisaineköyhään dieettiin koliinia. Siis pääsyy siihen, miksi alkoholi ei estänyt galaktoosin hapettumista rasvamaksa-rotilla eikä myöskään luonnollisestikaan vaikuttanut näiden maksojen hapetus-pelkistystasapainoon, oli ilmeisestikin juuri koliinin puute.

Seuraavaksi tutkittiin galaktoosin palamisnopeutta sekä terveillä ihmisillä että alkoholisteilla. Kontrolliryhmän muodostivat keski-ikäiset miespotilaat, joilla ei voitu epäillä olevan minkäänlaista maksasairautta, valkuaisainepuutetta, absorptiohäiriötä, sokeritautia tai liiallista alkoholinkäyttöä. Myös alkoholistit olivat miespuolisia ja kaikki 12 olivat käyttäneet alkoholia toistakymmentä vuotta. Osalla alkoholinkäyttö oli ollut jatkuvaa ja osalla kausittaista, mutta kaikilla oli anamnestisesti osoitettavissa selvä puutteellisen ravinnon käyttö. Kaikilla potilailla määrättiin galaktoosin häviämisenopeuden puoliintumisaika sekä alkoholin kanssa että ilman ja saatuja tuloksia verrattiin maksabiopsia löydöksiin ja lukuisiin muihin maksantointitesteihin.

Yön paaston jälkeen 30 % galaktoosi-

liuos (350 mg/kg) annettiin intravenöörisesti yhden minuutin kestäväenä infuusiona käsisivarsilaskimoon. Tämän jälkeen sormenpääverestä määrättiin veren galaktoosipitoisuus kymmenen minuutin välein tunnin ajan. Galaktoosin analysoiminen suoritettiin Kabin entsyymaattisella galaktoosioksidasiimenetelmällä. Tutkittaessa alkoholin vaikutusta galaktoosin palamisnopeuteen se annettiin 15 % liuoksena (300 mg/kg) per os n. 15 minuuttia ennen galaktoosi-infuusiota. Saatujen veren galaktoosipitoisuuksien avulla määrättiin tämän jälkeen puolilogaritmipaperilla galaktoosin puoliintumisaika $T_{1/2}$, ts. se aika minuutteina, jonka kuluessa galaktoosipitoisuus veressä oli vähentynyt puolella.

Taulukosta 1 näemme, että galaktoosin puoliintumisaika kontrolleilla ilman alkoholia oli $12,7 \pm 5$ minuuttia ja alkoholin kanssa n. 40 minuuttia. Alkoholin aiheuttama galaktoosin puoliintumisaajan pidentyminen oli siis n. 28 minuuttia. Galaktoosin palamis-

Taulukko 1. Alkoholin aiheuttama galaktoosin puoliintumisaajan ($T_{1/2}$) pidentyminen verrattuna maksasolujen rasvoittumisasteeseen terveillä potilailla ja alkoholisteilla

Potilas	$T_{1/2}$ ilman alkoholia	$T_{1/2}$ alkoholin kanssa	Alkoholin aiheuttama $T_{1/2}$ ajan pidentyminen	Maksasolujen rasvoittumisaste
Terveet potilaat	12,7 min.	40,0 min.	28,0 min.	0
1	19	19	0	****
2	14	17	3	****
3	6	9	3	***
4	7	11	4	****
5	13	21	8	***
6	15	24	9	***
7	11	21	10	***
8	8	19	11	*
9	13	24	11	**
10	8	21	13	****
11	7	24	17	*
12	8	29	21	0

* = alle 10 %
 ** = 10 — 30 %
 *** = 30 — 50 %
 **** = 50 — 70 %

nopeus alkoholisteilla ilman alkoholia oli suurin piirtein samaa luokkaa kuin kontroleilla ja vain yhdellä heistä oli todettavissa patologinen puoliintumisaika eli arvo, joka ylitti 17 minuuttia. Sen sijaan on merkittävää, että alkoholi ei pidentänyt juuri lainkaan galaktoosin puoliintumisaikaa kymmenellä kahdestatoista potilaasta. Kaikilla heillä oli myöskin osoitettavissa selvä rasvadegeneraatio maksabiopsia valmistuksessa. Maksakudoksen rasvoittumisaste määrättiin arvioimalla rasvoittuneiden solujen määrä prosentteina mikroskooppisessa valmistuksessa. Tulosten perusteella voi sanoa, että rasvamaksa on syytä epäillä aina kun alkoholin aiheuttama galaktoosin puoliintumisajan pidentyminen jää alle 17 minuutin.

Bromsulftaleiinitestin perusteella oli maksan erittävä toiminta täysin normaali kaikilla alkoholisteilla. Transaminaasin nousuja oli todettavissa viidellä potilaalla, mutta nämä nousut tasoittuivat n. viikon kuluessa sairaalaan oton jälkeen. Albumiini oli lievästi alentunut kahdella potilaalla ja γ -globuliinit koholla kolmella. Bilirubiini oli kaikilla normaali. Koska tämänkaltaisia laboratoriolöydöksiä tavataan lukuisissa erilaisissa maksasairauksissa ja myöskin muissa sairauksissa, voitiin siis rasvamaksa diagnoosi asettaa ainoastaan maksabiopsia löydöksen ja kombinoitun alkoholigalaktoosirasituksen avulla.

Toistaiseksi ainoastaan kolmea potilasta on seurattu sairaalan kontrolloiduissa olosuhteissa pitemmän aikaa. Normaalin alkoholittoman dieetin aikana n. kuuden viikon kuluessa galaktoositesti normalisoitui jokaisella, ja samoin hävisivät rasvavakuolit

maksasoluista. Alkoholigalaktoosirasituksen avulla on myöskin pystytty osoittamaan maksan rasvadegeneraatio kahdella malabsorptiopotilaalla. Näissä tapauksissa rasvamaksan etiologiana on siis ilmeisestikin ollut proteiininpuute, absorptiohäiriön sekundäärisenä ilmiönä.

Differentialidiagnostisessa mielessä on toistaiseksi vielä selvittämättä alkoholin vaikutus galaktoosin palamisnopeuteen lukuisissa muissa sairauksissa. Vasta tämän jälkeen testi on täysin käyttökelpoinen normaaliin kliiniseen työskentelyyn. Mielestäni on kuitenkin erittäin mielenkiintoista, että täysin samanlaisia biokemiallisia muutoksia on voitu osoittaa sekä koe-eläimessä että ihmisessä valkuaisainepuutoksen aikana. Tämän perusteella luulisinkin, että testi tulee olemaan melko spesifinen juuri rasvamaksadiagnostiikkaan. Koska kokeen suorittaminen on suhteellisen yksinkertainen toimenpide, se soveltuu hyvin myöskin polikliiniseen käyttöön. Näin ollen testiä voitaisiin käyttää ensinnäkin rasvamaksan diagnostisoimiseen, toiseksi taudin parantumisen seuraamiseen ja kolmanneksi alkoholistin alkoholinkäytön jatkuvuuden selvittämiseen, sillä rasvamaksa ei tietenkään parane, jos potilas jatkaa alkoholinkäyttöään, ja anamnestisesti potilaat antavat tästä useinkin erittäin erheellisiä tietoja.

Kirjallisuutta

1. Salaspuro, M. P. & Mäenpää, P. H.: *Influence of ethanol on the metabolism of perfused normal, fatty and cirrhotic rat livers*. *Biochem. J.* **100**, 768—774 (1966).
2. Salaspuro, M. P.: *Ethanol inhibition of galactose oxidation as related to the redox state of the fatty liver*. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **18**, Suppl. **92**, 145—147 (1966).