

Johanna Anttila

**LAPSUUDEN JA NUORUUDEN
RASVAMAKSATAUDIN PITKÄAIKAISET
TERVEYSVAIKUTUKSET**

Yhteiskuntatieteiden tiedekunta
Kandidaatintutkielma
Tammikuu 2025

TIIVISTELMÄ

Johanna Anttila: Lapsuuden ja nuoruuden rasvamaksataudin pitkäaikaiset terveystvaikutukset
Kandidaatintutkielma
Tampereen yliopisto
Terveystieteiden tutkinto-ohjelma
Tammikuu 2025

Lihavuus ja ylipaino ovat merkittävimpiä kansanterveydellisistä haasteista myös lasten ja nuorten keskuudessa. Lapsuusiän lihavuudella on merkittäviä vaikutuksia niin fyysiseen kuin psyykkiseen terveyteen, ja vaikutukset saattavat ilmetä välittömästi tai paljon myöhemmin. Yksi lasten ja nuorten lihavuuden mahdollinen komplikaatio on rasvamaksatauti (NAFLD), jonka esiintyvyys on lisääntynyt lihavuuden lisääntymisen rinnalla. NAFLD voi edetessään johtaa ei-alkoholiperäiseen steatohepatiittiin (NASH), maksakirroosiin, maksasolusyöpään (HCC), kuolemaan tai maksansiirtoon. Se altistaa myös muille sairauksille.

Tämän tutkielman tarkoituksena oli selvittää lapsuudessa tai nuoruudessa diagnosoidun rasvamaksataudin pitkäaikaisia terveystvaikutuksia. Tutkimusmenetelmänä käytettiin integroivaa kirjallisuuskatsausta. Tutkimukset haettiin systemaattisesti Scopuksesta, Cinahlista ja Medlinesta vuosilta 2015–2024.

Tulokset osoittavat, että lapsena diagnosoitu NAFLD altistaa muun muassa aineenvaihduntasairauksille, sydän- ja verisuonitaukeille sekä ennenaikaiselle kuolleisuudelle. Seuraukset voivat ilmetä vuosikymmeniä diagnoosin jälkeen. Tutkimukset korostivat lihavuuden ja aineenvaihduntasairauksien merkitystä NAFLD:n riskitekijöinä, mutta myös geneettiset ja ympäristölliset tekijät vaikuttavat taudin syntyyn ja etenemiseen. Varhainen diagnoosi ja interventiot voivat estää taudin etenemisen ja jopa mahdollistaa paranemisen. Diagnostiikan ja seurantamenetelmien kehittäminen on keskeistä, sillä nykyiset kajoamattomat menetelmät eivät ole riittävän tarkkoja taudin etenemisen ennustamisessa.

NAFLD:n pitkäaikaisvaikutusten ymmärtäminen on tärkeää terveydenhuollon kuormituksen vähentämiseksi. Lapsuudessa diagnosoidun NAFLD:n tehokas seuranta ja hoito vaativat parempia diagnostiikkatyökaluja ja ennaltaehkäisystrategioita. Varhainen puuttuminen, kuten elämäntapamuutokset ja säännöllinen seuranta, voivat hidastaa taudin etenemistä ja ehkäistä vakavia komplikaatioita aikuisuudessa. Tämän lisäksi tarvitaan lisää pitkäaikaistutkimuksia, jotka syventävät ymmärrystä NAFLD:n vaikutuksista ja mahdollistavat parempien hoitostrategioiden kehittämisen.

Avainsanat: lapsuusiän ylipaino, lapsuusiän lihavuus, rasvamaksa, rasvamaksatauti, NAFLD, NASH, pitkäaikaisvaikutukset, pitkäaikaisseuraukset

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -ohjelmalla.

TEKOÄLYN KÄYTTÖ OPINNÄYTTEESSÄ

Opinnäytteessäni on käytetty tekoälysovelluksia:

- Ei
- Kyllä

Ilmoitukseni mukaan olen käyttänyt opinnäytteessäni tutkielmaprosessin aikana seuraavia tekoälysovelluksia:

Tekoälysovellusten nimi ja versio:

Käyttötarkoitus: [Kuvaa tähän yksityiskohtaisesti, mihin tarkoitukseen ja miten tekoälyä on sovellettu opinnäytteeseen tutkielmaprosessin aikana.]

Osiot, joissa tekoälyä on käytetty: [Luettele tähän kaikki opinnäytteen vaiheet ja osiot, joissa tekoälyä on tutkielmaprosessin aikana käytetty.]

Olen tietoinen siitä, että olen täysin vastuussa koko opinnäytteeni sisällöstä, mukaan lukien tekoälyllä tuotetut osat, ja hyväksyn vastuun mahdollisista eettisten ohjeiden rikkomuksista.

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 LAPSUUSIÄN YLIPAINO JA LIHAVUUS	3
3 MAKSA JA SEN RASVOITTUMISEN SEURAUKSET	6
3.1 Maksa on elimistön aineenvaihdunnan keskus	6
3.2 Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti, NAFLD	7
3.3 Metaboliseen toimintahäiriöön liittyvä rasvamaksatauti, MAFLD	8
3.4 NAFLD:n diagnostiikka ja arvioitu esiintyvyys	9
4 MENETELMÄT	11
5 TULOKSET	13
5.1 Lihavuuden ja NAFLD:n esiintyvyys sekä NAFLD:n eteneminen	13
5.2 Lisääntynyt aineenvaihdunnan häiriöiden riski	14
5.3 NAFLD lisää sydän- ja verisuonisairauksien riskiä	14
5.4 NAFLD:n yhteys ennenaikaiseen kuolleisuuteen	15
6 POHDINTA	16
LÄHTEET	22
LIITTEET	

1 JOHDANTO

Lihavuus on yksi aikamme merkittävimpiä kansanterveydellisistä haasteista. Lihavuuden arvioidaan koskettavan jopa joka kahdeksatta ihmistä maailmalaajuisesti. Aikuisten lihavuus on yli kaksinkertaistunut vuodesta 1990, ja nuoruusiän lihavuus on kasvanut jopa nelinkertaiseksi. Jos lihavuuden ja ylipainon esiintyvyys ei laske, niiden aiheuttamien kustannusten arvioidaan nousevan 3 biljoonaan Yhdysvaltain dollariin vuodessa ja yli 18 biljoonaan dollariin vuoteen 2060 mennessä. (WHO 2024.)

Lihavuuden esiintyvyys myös lasten ja nuorten keskuudessa on noussut huolestuttavalle tasolle (Farpour-Lambert ym. 2015; Spinelli ym. 2019; Pinhas-Hamiel ym. 2022; Park ym. 2024). Vuonna 2022 maailmassa arvioitiin olevan 37 miljoonaa ylipainoista alle 5-vuotiasta lasta ja jopa yli 390 miljoonaa ylipainoisia 5–19-vuotiasta (WHO 2024). Suomessa 2–16-vuotiaista pojista 29 % ja tytöistä 18 % elää ylipainon tai lihavuuden kanssa, ja 9 % pojista ja 4 % tytöistä kärsii lihavuudesta (THL 2023).

Lapsuusiän ylipainolla ja lihavuudella on merkittäviä vaikutuksia niin fyysiseen kuin psyykkiseen terveyteen, ja niiden vaikutukset saattavat ilmetä välittömästi tai myöhemmin (Sahoo ym. 2015; Spinelli ym. 2019; Cardel ym. 2020; Kansra ym. 2021; Mäki ym. 2023; Park ym. 2024). Lisäksi lihavuus laskee kognitiivista suorituskkyä (Segal ym. 2021), heikentää elämänlaatua, kuormittaa terveydenhuoltojärjestelmäämme ja aiheuttaa myös muita yhteiskunnallisia kustannuksia ja siksi merkittävän kansanterveydellisen haasteen (Webber ym. 2014).

Tarkastelen tutkielmassani yhtä lasten ja nuorten lihavuuden mahdollista komplikaatiota, rasvamaksatauti, jonka esiintyvyys on lisääntynyt lihavuuden ja ylipainon lisääntymisen rinnalla (Betancourt-Garcia ym. 2017; Younossi ym. 2018; Bardugo ym. 2021; Sweeny & Lee 2021). Rasvamaksatauti on nykyään yleisin krooninen maksasairaus lapsuudessa ja nuoruudessa (Fitzpatrick & Dhawan 2019; Bardugo ym. 2021). Se on monitekijäinen häiriö, jonka vakavuus ja seuraukset voivat vaihdella suuresti (Betancourt-Garcia ym. 2017; Younossi ym. 2018; Fitzpatrick & Dhawan 2019). Koska keskityn tutkielmassani lapsilla tai nuorilla diagnosoituun rasvamaksaan, joka ei ole seurausta liiallisesta alkoholin käytöstä, tutkielmassa tarkastellaan pääsääntöisesti ei-alkoholiperäistä rasvamaksaa (NAFL). NAFL:iin aiheuttamat sairaudet ja komplikaatiot ovat vakavia, sillä ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti (NAFLD) ja ei-alkoholiperäinen steatohepatiitti (NASH) voivat edetä maksakirroosiin, maksasolusyöpään

(HCC), kuolemaan tai maksansiirtoon (Younossi 2018; Fang ym. 2022). Tutkielmassa yleisimmin käytettyjä lyhenteitä on koottu liitteeseen 2.

NAFLD:n ja NASH:n aiheuttamaan terveydenhuollon kuormitukseen vaikuttavat korkea esiintyvyys sekä raskaat ja kalliit hoidot (Younossi 2018, 2406). Pelkästään Yhdysvalloissa NASH-potilaiden määrän on arvioitu olevan 11,61 miljoonaa vuonna 2020 ja sen ennustetaan kasvavan 82,6 %, 19,53 miljoonaan vuoteen 2039 mennessä. Arvioiden mukaan NASH:n aiheuttamien kumulatiivisten suorien terveydenhuoltokustannusten arvioitiin olevan yli 1 200 miljardia dollaria lihavilla NASH-potilailla ja yli 400 miljardia dollaria niillä NASH-potilailla, jotka eivät olleet lihavina. (Younossi 2018; Younossi ym. 2023; Allen ym. 2023). Epäsuorat kustannukset liittyvät mm. heikompaan elämänlaatuun (Younossi 2018; Allen ym. 2023) sekä työtehon ja -kyvyn (Younossi 2018; Allen ym. 2023), varallisuuden (Orkin ym. 2020) ja koulutustason (Orkin ym. 2020) laskuun.

Koska lapsuudessa diagnosoidun rasvamaksan kanssa eletään vuosia, tarvitaan edelleen syvempää tietoa lapsuuden rasvamaksataudista, sen pitkän aikavälin vaikutuksista ja kehityskulusta (Bush ym. 2017; Lehtimäki ym. 2021; Lischka ym. 2022; Aitokari 2024). NAFLD:n esiintyvyyttä, ajallisia kehityssuuntia ja niihin liittyviä tekijöitä lapsilla on tutkittu vähän (Fitzpatrick & Dhawan 2019; Aitokari 2024). Tutkielmani tarkoituksena on selvittää lapsuudessa tai nuoruudessa diagnosoidun rasvamaksataudin vaikutuksia aikuisiän terveyteen.

2 LAPSUUSIÄN YLIPAINO JA LIHAVUUS

Lihavuus on monimutkainen ja -tahoinen tila, jonka syntyyn vaikuttavat mm. geneettiset (Webber ym. 2014; Kansra ym. 2021; Abud Alanazi 2023), ympäristöön (Webber ym. 2014; Kansra ym. 2021; Abud Alanazi 2023) ja käyttäytymiseen liittyvät tekijät (Webber ym. 2014; Kansra ym. 2021; Abud Alanazi 2023) sekä niiden yhdistelmät (Kansra ym. 2021). Vaikka lapsuusiän lihavuuden yksinkertaisin syy on energian saannin ja kulutuksen epätasapaino, sen patofysiologiaa ei vielä kukaan täysin ymmärretä (Farpour-Lambert ym. 2015, 345; Haqq ym. 2021, 299).

Lasten ja nuorten ylipainolle ja lihavuudelle ei ole täysin yksiselitteistä määritelmää, sillä siihen vaikuttaa mm. lapsen ikä ja sukupuoli (Pietrobelli ym. 1998; Sahoo ym. 2015, 188; Farpour-Lambert ym. 2015, 344). Yli 2-vuotiaiden kehon rasvapitoisuuden arviointiin voidaan käyttää painoindeksiä (BMI), joka lasketaan pituuden ja painon perusteella (Pietrobelli ym. 1998; Kansra ym. 2021). Lasten kodalla BMI ilmaistaan Z-pisteinä tai prosenttipisteinä, jotka vaihtelevat lapsen iän ja sukupuolen mukaan. Myös ISO-BMI-arvo huomioi iän myötä muuttuvan kehon mittasuhteet ja suhteuttaa painoindeksin lapsen ikään ja sukupuoleen. Lasten lihavuuden aste luokitellaan painoindeksin perusteella ylipainoon (ISO-BMI 25-29,9 kg/m²), lihavuuteen (ISO-BMI 30-35 kg/m²) ja vaikeaan lihavuuteen (ISO-BMI >35 kg/m²) (Saari ym. 2011). BMI antaa kohtuullisen tarkan arvion kehon rasvapitoisuudesta ja soveltuu seulontamenetelmäksi, mutta ei riitä ainoaksi diagnostiseksi menetelmäksi. (Kansra ym. 2021; Lihavuus (lapset, nuoret ja aikuiset): Käypä hoito -suositus 2023.)

Lapsuusiän lihavuuden tarkastelua, esim. esiintyvyystietojen tulkintaa, vaikeuttaa se, ettei lihavuuden määritelmää ole standardoitu eikä terminologia ole vakiintunutta (Spinelli ym. 2019). Käytän jatkossa käsitettä lihavuus, sillä vaikka ylipainon ja lihavuuden seuraukset ovat samankaltaisia, lihavuuden seuraukset ovat vakavampia. Tämä määritelmä on riittävä tutkielmaani, sillä en erittele ylipainon ja lihavuuden määrällisiä seurauksia tai painoon liittyviä syy-yhteyksiä. (Lihavuus (lapset, nuoret ja aikuiset): Käypä hoito -suositus 2023.)

Vaikka WHO on määritellyt aikuisten osalta lihavuuden sairaudeksi, lasten osalta tilanne ei ole yhtä yksiselitteinen (Farpour-Lambert ym. 2015). Lasten lihavuuden tarkastelu, sen medikalisoiminen ja lihaviiden lasten mahdollinen leimaaminen ovat monimutkaisia pohdintaa ja keskustelua vaativia asioita (Farpour-Lambert ym. 2015; Haqq ym. 2021). Aihe on kuitenkin vakava, sillä lapsuuden lihavuudella on todettu olevan vahva yhteys aikuisiän kuolleisuuteen

ja sairastavuuteen. Lisäksi lapsuuden lihavuus jatkuu usein läpi elämän, joten jos aikuisiän lihavuus määritellään sairaudeksi ja lapsuuden lihavuutta ei, sivutetaan merkittävä riskitekijä, altistumisen kesto. (Farpour-Lambert ym. 2015.)

Lasten ja nuorten lihavuuden pitkäaikaiset terveysvaikutukset liittyvät mm. tyypin 2 diabeteksen (Steinbeck ym. 2018; Cardel ym. 2020; Kansra ym. 2021; Abud Alanazi 2023), kohonneeseen verenpaineeseen (Steinbeck ym. 2018; Cardel ym. 2020; Kansra ym. 2021; Abud Alanazi 2023), rasvamaksataudin (Steinbeck ym. 2018; Kansra ym. 2021; Abud Alanazi 2023), uniapnean (Steinbeck ym. 2018; Abud Alanazi 2023), dyslipidemian (Steinbeck ym. 2018; Cardel ym. 2020; Kansra ym. 2021; Abud Alanazi 2023) ja joidenkin syöpien lisääntymiseen (Steinbeck ym. 2018, 342; Cardel ym. 2020, 609; Abud Alanazi 2023). Lisäksi lapsuuden lihavuuteen yhdistyy mm. tuki- ja liikuntaelimistön sairauksia sekä neurologisia, maksaan, hengityselimiin ja munuaisiin liittyviä häiriöitä (Sahoo ym. 2015, 190). Lapsuusiän lihavuus vaikuttaa itsetunto-ongelmiin, heikkoon koulumenestykseen ja heikentyneeseen elämänlaatuun (Sahoo ym. 2015, 189–191; Farpour-Lambert ym. 2015, 344; Haqq ym. 2021, 233–234). Näitä lasten ja nuorten lihavuuteen liittyviä liitännäissairauksia on koottu myös kuvioon 1.

<p><u>Dermatologiset sairaudet</u></p> <p>Acanthosis nigricans <u>Raskausarvet (striat)</u> Hidradeniitis suppurativa</p>	<p><u>Endokrinologiset sairaudet</u></p> <p>Tyypin 2 diabetes <u>Polykystinen munasarjaoireyhtymä (PCOS)</u></p>	<p><u>Kardiovaskulaariset sairaudet</u></p> <p>Korkea verenpaine <u>Dyslipidemia</u></p>	<p><u>Hengityselinten sairaudet</u></p> <p>Astma <u>Obstruktiivinen uniapnea</u></p>
<p><u>Psykologiset sairaudet</u></p> <p>Masennus Ahdistus Huono itsetunto Huono kehonkuva Syömishäiriö Unihäiriöt</p>	<p>Lihavuuteen liittyvät liitännäissairaudet lapsilla ja nuorilla</p>		<p><u>Lisääntymisterveyden sairaudet</u></p> <p>Kuukautishäiriöt PCOS, munasarjojen monirakkulaoireyhtymä</p>
<p><u>Ortopediset sairaudet</u></p> <p>SCFE, reisiluun yläpään kasvulevyn liukuminen</p>	<p><u>Neurologiset sairaudet</u></p> <p><u>Pseudotumor cerebri</u></p>	<p><u>Munuaisten sairaudet</u></p> <p><u>Glomerulonefriitti</u> <u>Nefroottinen oireyhtymä</u></p>	<p><u>Gastrointestinaaliset sairaudet</u></p> <p>Sappikivet Alkoholiton rasvamaksatauti (NAFLD)</p>

KUVIO 1. Lapsuuden lihavuuden liitännäissairaudet (Muokattu kuvioista (Kansra ym. 2021 8); kuvio 3)

Rasvamaksaa pidetään joidenkin tutkimusten mukaan lihavuuden ensimmäisenä komplikaationa ja sen komplisoitumisen arvellaan koskettavan jopa yli kolmasosaa lihavia lapsia ja nuoria (Bardugo ym. 2021; Lischka ym. 2022). Rasvamaksan esiintyvyyden arvioidaan lasten ja nuorten keskuudessa olevan 3–12 % käytetystä diagnostiikkatyökalusta ja testin invasiivisuudesta riippuen. (Bush ym. 2017).

3 MAKSA JA SEN RASVOITTUMISEN SEURAUKSET

3.1 Maksa on elimistön aineenvaihdunnan keskus

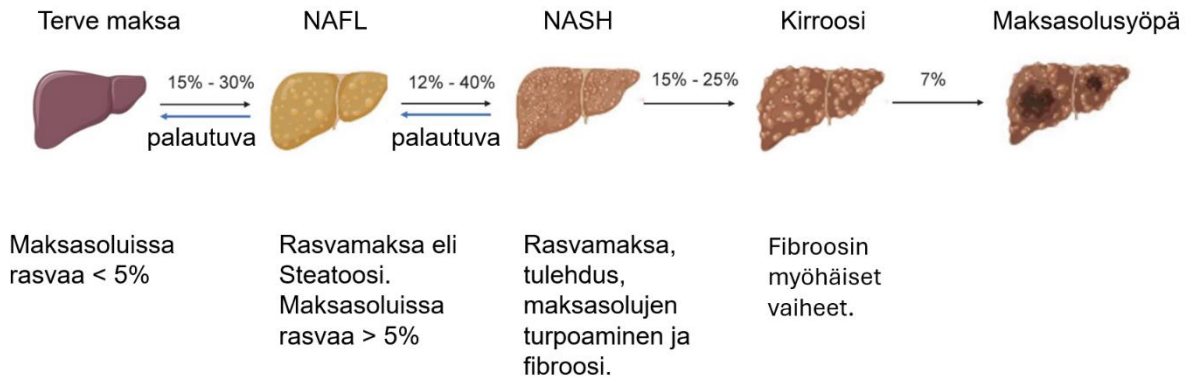
Maksa toimii elimistön aineenvaihdunnan keskuksena. Se käsittelee ja muokkaa ruoansulatuksen kautta maksaan kulkeutuvia ravintoaineita ja valmistaa niistä elimistölle elintärkeitä aineita. Maksa osallistuu elimistön aineenvaihduntaprosesseihin ja energian tuotantoon sekä toimii tiettyjen vitamiinien ja kivennäisaineiden varastona. Se käsittelee elimistöön tulevia haitallisia aineita, kuten lääkkeitä, myrkkyjä ja alkoholia, muuntaen ne vähemmän vahingollisiksi yhdisteiksi, jotka poistuvat virtsan tai sapon mukana. Maksa myös tuottaa useita elintärkeitä proteiineja sekä kolesterolia, jota tarvitaan solukalvojen ja hormonien muodostuksessa. (Jokelainen & Färkkilä 2018.)

Maksalla on merkittävä rooli elimistön energia-aineenvaihdunnassa, sillä se sekä tuottaa, muokkaa että varastoi ravintoaineita. Maksa mahdollistaa energiatasapainon ylläpidon mm. tarpeen mukaan joko varastoimalla glukoosia tai vapauttamalla sitä verenkiertoon. Tarvittaessa maksa valmistaa glukoosia ilman hiilihydraatteja. Ylimääräisen glukoosin maksa muuntaa rasvahapoiksi ja triglyserideiksi, jotka varastoituvat rasvakudokseen. (Jokelainen & Färkkilä 2018.)

Kun elimistö saa jatkuvasti liikaa energiaa ja maksa varastoi sitä itseensä, se rasvoittuu. Tällöin maksan soluihin kertyy ylimääräistä rasvaa suurina pisaroina ja rasvamaksataudissa rasvaa on yli 5 prosentissa maksasoluja. Noin 10–40 prosentilla maksan rasvoittuminen etenee. Kun maksaan syntyy rasvoittumisen lisäksi tulehdusmuutoksia ja fibroosia, syntyy rasvamaksatulehdus (NASH). Tätä prosessia kuvataan myös kuvassa 1.

Tulehdus, infektiot, alkoholin käyttö tai liiallinen rasvan kertyminen vaurioittavat maksasoluja. Vaurioituneet maksasolut aktivoivat maksan sidekudossoluja tuottamaan kollageenia ja muuta sidekudosta. Fibroosi tarkoittaa ylimääräisen sidekudoksen kertymistä maksaan ja maksakudoksen arpeutumista. (Männistö & Pihlajamäki 2018; Fang ym. 2022.) Fibroosin kehittymiselle ja maksan arpeutumiselle altistavia tekijöitä ovat mm. diabetes, painon nousu ja geneettiset riskitekijät. Tässä vaiheessa maksalla on vielä mahdollisuus palautua (ks. kuva1). Rasvamaksatulehdus, NASH, voi johtaa edetessään maksakirroosiin, maksan toiminnan pettämiseen ja maksasolusyöpään. (Männistö & Pihlajamäki 2018.)

Kirroosi heikentää huomattavasti maksan toimintaa ja vakavimmillaan saa sen pysähtymään täysin, jolloin maksansiirto on ainoa hoitovaihtoehto. Maksasyöpä kehittyy vuosittain noin 2–3 prosentille maksakirroosipotilaista. Ennusteiden mukaan loppuvaiheen maksasairauksien aiheuttama terveyskuormitus saattaa moninkertaistua tulevien vuosikymmenten aikana. (Estes ym. 2018.)



KUVA 1. Maksan rasvoittumisen vaiheet ja seuraukset. Maksan palautuminen on mahdollista vielä NAFL ja NASH-vaiheista. Kun NASH-tila etenee, maksan rasvoittuminen ja tulehdusmuutokset lisääntyvät, maksasolut turpoavat ja arpeutuminen etenee, muutokset ovat pysyviä. Pahimmillaan tila etenee maksakirroosiksi tai maksasolusyöväksi. Tästä syystä hoito ja interventiot pitäisi kohdistaa sairauden palautuviin vaiheisiin. Lyhenteet: NAFL: Ei-alkoholiperäinen rasvamaksa; NAFLD: Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti; NASH: Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatulehdus, steatohepatiitti. (Fang ym. 2022, 5682; kuvio 1)

3.2 Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti, NAFLD

Alkoholin käyttö on merkittävä rasvamaksan aiheuttaja ja silloin puhutaan alkoholimaksasairaudesta (ALD) tai alkoholirasvamaksasairaudesta (AFLD). Keskityn tutkielmassani rasvamaksaan, joka ei ole seurausta liiallisesta alkoholin käytöstä, ei-alkoholiperäiseen rasvamaksaan (NAFL). Ei-alkoholiperäisestä rasvamaksataudista (NAFLD) on kyse, kun maksan rasvoittuminen on osoitettu joko kuvantamisella tai histologisesti sekä muut rasvan kertymisen syyt, kuten runsas alkoholin käyttö, on poissuljettu. (Chalasan ym. 2018 329; Effendi 2023.)

NAFLD -terminä juontaa juurensa 1980-luvulle, jolloin maksan rasvoittumista ja tulehdusmuutoksia löydettiin ihmisiltä, jotka eivät käyttäneet alkoholia (Ludwig ym. 1980).

Aikaisemmin rasvamaksataudin diagnostiikkaan liittyi tarkka alkoholin käyttöraja, mikä vaikutti metabolisten taustatekijöiden puutteelliseen tunnistamiseen ja hoitoon. Esimerkiksi ylipainoinen runsaasti alkoholia käyttävä, metabolisista häiriöistä kärsivä henkilö saattoi saada diagnoosina pelkän alkoholimaksasairauden. (Männistö ym. 2024, 528.) Rasvamaksaan liittyvät termit "alkoholiperäinen" ja "ei-alkoholiperäinen" viittaavatkin virheellisesti potilaan käyttäytymiseen, mikä esimerkiksi lasten kohdalla on harhaanjohtavaa. Tämänkaltainen harhaanjohtava käsite taas saattaa johtaa leimaamiseen, joskus jopa asianmukaisen terveydenhuollon saatavuuteen (Effendi 2023).

Kummankin rasvamaksataudin, sekä alkoholiperäisen että ei-alkoholiperäisen, eteneminen on samankaltaista ja niissä voidaan havaita samoja vaiheita (kts. kuva 1.) (Chalasanani ym. 2018, 330; Petroni ym. 2021). Todennäköisintä on, että kyseessä on sama tauti, jonka aiheuttaja vain vaihtelee. Useamman taustatekijän, kuten lihavuuden, alkoholinkäytön tai geenimuunnokset, yhtäaikainen ilmeneminen lisäävät riskiä vakavampaan maksasairauteen. (Männistö ym. 2024 528.)

3.3 Metaboliseen toimintahäiriöön liittyvä rasvamaksatauti, MAFLD

Alkoholinkulutuksen yhteys maksavaurioihin on yleisesti tiedossa, mutta tietoisuus maksan rasvoittumisesta täysin ilman alkoholi-altistusta, jopa lapsilla, on vähäistä (Effendi 2023). Negatiivisten, erityisesti alkoholin käyttöön liittyvien assosiaatioiden välttämiseksi NAFLD-termin tilalle on ehdotettu muotoa MAFLD, metaboliseen toimintahäiriöön liittyvä rasvamaksatauti, sillä se viittaa selkeämmin taudin patogeneesiin (Petroni ym. 2021). MAFLD heijastaa paremmin sitä tosiasiaa, että aineenvaihdintahäiriöt kuten ylipaino tai lihavuus, tyypin 2 diabetes, korkea kolesteroli ja verenpainetauti ovat keskeisiä tekijöitä maksavaurion kehittymisessä. Tälläkin termillä on heikkoutensa, sillä tautiin voi sairastua myös ilman metabolisia toimintahäiriöitä. Tieteellistä konsensusta termin vakiintuneelle käytölle ei ole. (Petroni ym. 2021; Effendi 2023)

Vaikka käsite, MAFLD kuvaa paremmin lisääntyneitä maksan rasvaisuutta yhdessä metabolisten epänormaaliuksien ja/tai lihavuuden läsnä ollessa, käytän tässä tutkielmassa kuitenkin käsitettä NAFLD. Sillä se on ollut käytössä pidempään ja on näin ollen vakiintuneempi.

3.4 NAFLD:n diagnostiikka ja arvioitu esiintyvyys

Maksan rasvoittumisen määrää voidaan arvioida ja selvittää laboratoriotutkimuksilla, kudoksen histologisella analyysillä tai kuvantamismenetelmillä, kuten histologisesti kudoksenäytteestä tai kuvantamalla jollakin seuraavista menetelmistä: tietokonetomografialla, magneettikuvauksella, vatsan ultraäänitutkimuksella tai ultraääneen perustuvalla elastografialla (Isoniemi ym. 2013). Lasten ja nuorten rasvamaksataudin diagnostiikkaa ja esiintyvyyden arviointia haastavat maksabiopsian kajoavuus, ultraäänitutkimuksen rajoittunut tarkkuus, parempien kuvantamismenetelmien hinta ja saatavuus sekä käytännöllisten diagnostiikkavaihtoehtojen puute (Aitokari 2024, 6–7).

Maksan muutosten luonnetta selvittää luotettavimmin maksabiopsia. Sen avulla päästään arvioimaan maksan arpeutumisen ja sidekudoksen määrää sekä kirroosia. Alkuvaiheen kirroosi voidaan havaita vain maksabiopsian avulla. Biopsia mahdollistaa myös sidekudoksen, arpeutumisen ja tulehdusmuutosten määrän arvioinnin. Maksabiopsian haasteena ovat toimenpiteen kajoavuus ja mahdollinen komplikaatioiden riski. Toimenpiteistä 0,03 prosentissa arvioidaan syntyvän komplikaatioita ja kuolleisuuttakin 0,01 prosentin verran. Maksasairauden taustasyyn juurille päästään 90 prosentissa tehdyistä toimenpiteistä. Maksabiopsiaan liittyvien riskien vuoksi on etukäteen tarkasti harkittava, tuoko biopsialla saatu histologinen tieto merkittävää lisäarvoa potilaan hoidon suunnitteluun tai ennusteen arviointiin. (Isoniemi ym. 2013.)

NAFLD:n on arvioitu koskettavan jopa 25 prosenttia maailman väestöstä vuonna 2010 (Younossi ym. 2018). Lapsilla keskimääräisen yleisen esiintyvyyden arvioidaan olevan 7,6 % ja kun taas lihaviin lasten osalta esiintyvyyden arvioidaan nousevan jopa 34 prosenttiin (Anderson ym. 2015). Lapsiväestössä NAFLD:n esiintyvyyttä on arvioitu tutkimuksessa, jossa tutkittiin 582 menehtyneen newyourkilaisen lapsen autopsianäytteitä. NAFLD:n esiintyvyys vaihteli 1–8,3 % välillä etnisen taustan mukaan. Ylipaino ja lihavuus lisäsivät esiintyvyyttä nostaen sen etnisen taustan mukaan 2–25 prosenttiin. (Fernandes ym. 2018). Koska NAFLD:n seulontasuositusten noudattamisaste on alhainen, lasten NAFLD:n todellinen esiintyvyys ja ilmaantuvuus ovat todennäköisesti aliarvioituja (Sweeny & Lee 2021). Suomalaisstudiossa metabolisen rasvamaksataudin (MASLD) esiintyvyydeksi arvioitiin 1044 ylipainoisen tai lihavan 6–8-vuotiaan lapsen kohortissa 21,6 % (Aitokari ym. 2024).

Lisäksi tutkimuksessa havaittiin MASLD:n esiintyvyydessä trendi kohti suurempia esiintyvyyksiä kaikissa ikäryhmissä molemmilla sukupuolilla.

4 MENETELMÄT

Tämän kandidaatintutkielman tarkoituksena oli selvittää lapsuudessa tai nuoruudessa diagnosoidun rasvamaksataudin pitkäaikaisia terveysvaikutuksia. Tutkielmassani etsin vastausta seuraavaan kysymykseen: Minkälaisia pitkäaikaisia terveysvaikutuksia on lapsuudessa tai nuoruudessa diagnosoidulla rasvamaksataudilla?

Tutkimusmetodiksi valitsin integroivan kirjallisuuskatsauksen, sillä se mahdollistaa tutkittavan ilmiön monipuolisen tarkastelun olemassa olevan kirjallisuuden pohjalta ilman tiukkaa metodirajausta. Se antaa tilaa synteetin tekemiselle, mutta tarjoaa selkeän ja strukturoidun polun tutkimuksen toteuttamiselle. Integroiva kirjallisuuskatsaus mahdollistaa tutkijalle systemaattista kirjallisuuskatsausta vapaamman, tutkimuksen tavoitetta tukevan, lähteiden valinnan ja käytön. (Salminen 2011.) Integroivaan kirjallisuuskatsaukseen kuuluu mm. tutkimuskysymyksen määrittäminen, monipuolinen kirjallisuuden etsiminen, kirjallisuuden sisäänottokriteerit, valitun kirjallisuuden kriittinen analysointi, tulosten pohdinta ja esittely (Souza ym. 2010).

Tutkimuskysymykseeni vastaavien artikkeleiden ja sopivan hakulausekkeen löytäminen osoittautui vaikeaksi, sillä tutkielman tarkoituksena oli selvittää rasvamaksan vaikutuksia terveyteen, ei rasvamaksalle altistavia tekijöitä. Lisäksi useat haut tuottivat paljon tutkimuksia, joissa selvitellään rasvamaksan hoito- ja hallintakeinoja. Luin hakutulosten otsikoita ja abstrakteja löytääkseni parhaat hakutermit. Tein useita erilaisia kirjallisuushakuja Scopuksessa, Cinahlissa ja Medlinessa. Toivoin löytäväni Scopuksesta lääketiedettä laajempaa näkemystä tutkimukseeni, mutta hakukriteereihin sopivaa monitieteistä tutkimusta en löytänyt. Lopulta totesin, että yksinkertaisin käyttämistäni ja kokeilemistani hakulauseista tuottaa tutkimuskysymykseni näkökulmasta selkeimmän tuloksen. Etsin sopivia tutkimuksia myös löytämiäni tutkimusten lähdeluetteloista, mutta en löytänyt sopivia.

Hakulausekkeet muodostettiin seuraavasti:

TI ((fatty AND liver AND disease) OR nafld OR mafld OR pefld)

AND TI (child OR pediat* OR paediat* OR adolescent* OR "school-child" OR youth OR toddler* OR teen* OR student* OR boy* OR girl* OR juvenile OR minor* OR pubescen* OR young)*

AND AB (long-term OR "long-term effects" OR "prolonged health" OR "extended consequences" OR "long-term outcomes")

NOT (treatment OR intervention OR management)

Vain ensimmäinen hakulause oli rajattu otsikkoon (title), muut rajattiin hakutietokannan ominaisuuksien mukaan joko abstraktiin tai abstraktiin, otsikkoon ja avainsanoihin. Artikkelien tuli olla vertaisarvioituja ja julkaisuaikana 2015–2024 vuosien välillä. Medlinesta löytyi 18 artikkelia, Cinahlista 4 ja Scopuksesta löytyi 20 artikkelia, joista yksi suljettiin pois siksi, että se oli kiinankielinen. Kun päällekkäiset artikkelit poistettiin, jäljelle jäi 21 artikkelia. Tiivistelmän lukemisen jälkeen poistettiin vielä artikkelit, jotka selvästi eivät vastanneet tutkimuskysymykseen. Nämä artikkelit käsittelivät mm. raskauden aikaista altistumista, rasvamaksataudin ennustamista, riskitekijöitä, diagnostisten menetelmien kehittämistä, kemiallisen altistumisen mittaamista, taudin genetiikkaa tai biokemiaa. Jäljelle jäi vielä 8 artikkelia. Lopulta tutkimukseen jäi vain viisi artikkelia, joissa kaikissa oli toteutettu NAFLD-diagnoosin saaneiden lasten ja nuorten pidempää seuranta. Liitteessä 1 on esitetty artikkelien keskeiset tulokset tutkimuskysymysten kannalta.

5 TULOKSET

5.1 Lihavuuden ja NAFLD:n esiintyvyys sekä NAFLD:n eteneminen

Lihavuuden todettiin olevan seurattavien keskuudessa pysyvää. Toisessa tutkimuksessa lihavuus säilyi 10 vuoden seurannan perusteella 92 prosentilla (Draijer ym. 2023, 3) ja toisessa 78 prosentilla, kun keskimääräinen seuranta-aika oli $4,5 \pm 2,9$ vuotta (Cioffi ym. 2017, 6). Yhdessä tutkimuksessa kontrolliryhmän lihavuus lähtötilanteessa oli 0,5 %, NAFLD-ryhmällä 13,3 % ja niillä, joilla oli todettu NASH, lihavuus nousi 20,5 prosenttiin. (Simon ym. 2023, 576).

Kahdessa tutkimuksessa todettiin lihavuusleikkauksen saaneilla BMI:n laskeneen hitaasti ajan kuluessa, kun taas leikkaamattomilla BMI jopa nousi (Cioffi ym. 2017, 7; Draijer ym. 2023, 3). Toisessa näistä tutkimuksista leikkausryhmällä oli lähtötilanteessa huomattavasti korkeampi keskimääräinen BMI, kuin niillä, joita ei leikattu (Cioffi ym. 2017, 7). Seurannan aikana lihavuusleikkauksen saaneilla havaittiin parannusta myös muissa biokemiallisissa arvoissa ja NAFLD:n esiintyvyydessä (Draijer ym. 2023).

Kahdessa tutkimuksessa havaittiin seurannan aikana NAFLD:n esiintyvyyden yksilöllistä vaihtelua, mutta ryhmätasolla tulokset eivät juuri muuttuneet. Toisessa näistä tutkimuksista 10 vuoden seurannan aikana NAFLD-tilanne pysyi vakaana 47 prosentilla, 18 prosentilla tila parantui, kun taas 18 prosentille kehittyi NAFLD. Kuudella prosentilla havaittiin vakava maksan fibroosi. (Draijer ym. 2023, 3–4.) Toisessa tutkimuksessa NAFLD-tilannetta seurattiin ALT-arvojen perusteella. Seurannassa havaittiin, että 44 prosentilla seurattavista ALT-arvot säilyivät aikaisemmalla tasolla, 30 prosentilla arvot nousivat ja lopuilla 26 prosentilla arvot laskivat merkittävästi. Nämä ALT-arvojen muutokset tapahtuivat muihin tutkimuksiin verrattuna lyhyen seuranta-ajan puitteissa, sillä kyseisen tutkimuksen seuranta-aika oli vain 36 kuukautta. (Orkin ym. 2021, 5.)

Kahdessa tutkimuksessa tarkasteltiin myös lihavuusleikkauksen saaneita. 10 vuoden seurannan aikana suurimmat myönteiset muutokset NAFLD:n osalta, maksan rasvoittumisen asteessa havaittiin lihavuusleikkauksen läpikäyneiden ryhmässä (Draijer ym. 2023, 4). Leikkaus oli tehokas interventio vakavissa NAFLD-tapauksissa, sillä se hidasti taudin etenemistä, mutta leikkauskaan ei palauta maksaa ennalleen eli poista maksaan jo aiemmin syntynyttä arpikudosta. (Cioffi ym. 2017; Draijer ym. 2023.)

5.2 Lisääntynyt aineenvaihdunnan häiriöiden riski

Aineenvaihduntasairauksien esiintyvyyttä voidaan tarkastella kahden ruotsalaistutkimuksen lähtötilanteessa NAFLD-diagnoosin saaneiden ja kontrolliryhmän välillä. Toisessa näistä kontrolliryhmässä tyypin 2 diabeteksen esiintyvyys oli lähtötilanteessa 0,3 %, NAFLD-ryhmässä 5,6 % ja niillä, joilla oli todettu NASH tyypin 2 diabeteksen määrä oli 4,8 prosenttia (Simon ym. 2021, 17). Toisessa kontrolliryhmässä tyypin 2 diabeteksen esiintyvyys oli lähtötilanteessa 0,4 %, NAFLD-ryhmällä 5,9 % ja niillä, joilla oli todettu NASH tyypin 2 diabeteksen määrä oli 5,3% prosenttia (Simon ym. 2023, 576).

Yhdessä tutkimuksessa tyypin 2 diabetes lisääntyi seurannan aikana 13 prosentilla ja kolmannekselle kehittyi dyslipidemia (Draijer ym. 2023, 5). Toisessa tutkimuksessa tutkittavien joukossa 18 prosentilla oli tyypin 2 diabetes ja seurannan aikana diabeteksen esiintyvyys nousi 30 prosenttiin (Cioffi ym. 2017). Prediabetes-potilaat, joilla diabetes saattaa edetä tyypin 2 diabetekseksi, eivät sisällyneet tehtyihin analyyseihin.

NAFLD-potilailla oli huomattavasti todennäköisemmin aineenvaihduntaan liittyviä sairauksia, kuten diabetes, lihavuus ja dyslipidemia. Jokin näistä oli kontrolliryhmässä yhdellä prosentilla, kun taas NAFLD-ryhmässä 21,6 prosentilla ja NASH-ryhmässä 29,2 prosentilla (Simon ym. 2023, 575–576). Toisaalta aineenvaihdunnallisten riskitekijöiden, kuten kohonneen painoindeksin ja korkean LDL-kolesterolin, triglyseridin sekä ALAT-arvojen, lisääntymisen todettiin olevan yhteydessä maksan rasvoittumiseen ja fibroosin kehittymiseen (Draijer ym. 2023, 3–4).

5.3 NAFLD lisää sydän- ja verisuonisairauksien riskiä

NAFLD-potilailla oli kontrolliryhmää korkeampi riski vakaviin sydän- ja verisuonitapahtumiin (MACE), kuten iskeemiseen sydänsairauteen tai sydämen vajaatoimintaan. NASH-potilailla riski vakaviin MACE-tapahtumiin kasvoi entisestään. NAFLD-potilailla todettiin 2,33-kertainen ja NASH-potilailla jopa 5,27-kertainen riski sairastua uuteen MACE-tapahtumaan. Iällä, sukupuolella, seuranta-ajan pituudella tai taustalla olevilla kardiometabolisilla liitännäissairauksilla ei ollut vaikutusta tuloksiin. Tulokset varmistettiin kaksoisanalyysillä,

jossa NAFLD-potilaita verrattiin heidän omaan täyssiin. Monimuuttuja-analyysin perusteella NAFLD-potilailla oli 6-kertainen riski sairastua uuteen MACE-tapahtumaan omaan täyssiin verrattuna. (Simon ym. 2023.)

Tutkimuksessa havaittiin NAFLD:n ja uusien MACE-tapahtumien välillä vahvempi yhteys niiden lasten kohdalla, joilla NAFLD oli diagnosoitu maksabiopsialla alle 18-vuotiaana, kuin niillä, jotka on diagnosoitu yli 18-vuoden iässä. NAFLD-potilailla oli myös kontrolliryhmää korkeampi rytmihäiriön riski ja uuden rytmihäiriön riski oli jopa 3,16-kertainen. Epäselväksi jäi, mikä on NAFLD:n histologisen vakavuuden tai maksan fibroosin määrän suhde MACE-riskiin riskin, sillä siihen tutkimuksen analyysiä ei ollut suunniteltu. (Simon ym. 2023 576–578.)

5.4 NAFLD:n yhteys ennenaikaiseen kuolleisuuteen

NAFLD-potilaiden kuolleisuus oli merkittävästi korkeampaa kontrolliryhmään verrattuna. Kahdenkymmenen vuoden absoluuttinen kuolemanriski NAFLD-potilailla oli 7,7 %, kun taas kontrolliryhmässä vain 1,1 %. Kontrolliryhmään verrattuna NAFLD-potilaiden kuolleisuus oli 5,26-kertainen, mikä NASH-potilailla kasvoi jopa 11,51 kertaiseksi. Myös maksan fibroosi lisäsi kuolleisuutta. Sisäanalyysin perusteella, NAFLD-potilailla oli 11,72-kertainen kuolleisuus omaan täyssiin verrattuna. (Simon ym. 2021, 7.)

Merkittävä osa NAFLD-potilaiden korkeammasta kuolleisuudesta johtui syövästä, kardiometabolisista sairauksista sekä maksasairauksiin liittyvistä syistä. NAFLD-potilaiden syöpäkuolleisuus oli 15,6-kertainen, kardiometabolinen kuolleisuus 4,3-kertainen ja maksasairauskuolleisuus 16,5-kertainen verrattuna kontrolliryhmään. (Simon ym. 2021, 7.)

NAFLD-potilaiden syövän kuolleisuusluku oli 1,6 tapausta 1000 henkilövuotta kohden, vastaavasti kardiometabolisten sairauksien osalta 1,0 ja maksasairauksien osalta 0,9. Kuolleisuusluvut ovat kliinisesti erittäin merkittäviä ja käytännössä luvut tarkoittavat sitä, että 20 vuoden aikana syntyy yksi ylimääräinen syöpäkuolema jokaista 32 NAFLD-potilasta kohden, yksi ylimääräinen kardiometabolinen kuolema jokaista 50 potilasta kohden ja yksi ylimääräinen maksasairauteen liittyvä kuolema jokaista 56 potilasta kohden. (Simon ym. 2021, 9.)

6 POHDINTA

Tutkielman tarkoituksena oli selvittää lapsuudessa tai nuoruudessa diagnosoidun rasvamaksataudin pitkäaikaisia terveysvaikutuksia. Lapsuudessa tai nuoruudessa diagnosoitu rasvamaksatauti (NAFLD) altistaa myöhemmille vakaville terveysongelmille, kuten NAFLD-taudin etenemiselle vaikeampiin vaiheisiin (kts. kuva 1.), lisääntyneelle aineenvaihduntasairauksien sekä sydän- ja verisuonisairauksien riskille sekä kohonneelle kuolleisuusriskille. Seuraukset voivat ilmetä nopeasti tai vielä vuosikymmeniä myöhemmin. Aiemmissä tutkimuksissa, joissa on myös tutkittu NAFLD:n diagnoosin saaneita lapsia ja nuoria, on havaittu maksan fibroosin edenneen seurantabiopsioiden välillä jopa 40–80 prosenttia johtuen maksansiirtoon tai menehtymiseen (A-Kader ym. 2008; Feldstein ym. 2009). Tässä tutkielmassa NAFLD-potilaiden kuolleisuus oli 5,26-kertainen muuhun kontrolliryhmään verrattuna ja se kohosi NASH-potilailla jopa 11,51 kertaiseksi. Seurannan aikaisista maksansiirroista ei ollut tietoa.

Fibroositilannetta ei tutkimuksissa varsinaisesti seurattu, mutta sen etenemisen havaittiin kertovan NAFLD:n etenemistä enemmän mahdollisista terveysriskeistä (Draijer ym. 2023, 5). Toisaalta NASH:n arvioitiin olevan fibroosia luotettavampi histologinen eloonjäämisen ennustaja, erityisesti lasten ja nuorten aikuisten kohdalla (Simon ym. 2021). NASH:n ja maksan fibroosin vaikutuksista tarvitaan kuitenkin lisätutkimusta, sillä asian selvittely vaatii tutkimuksen, joka suunnitellaan arvioimaan kuolleisuutta maksan fibroosin määrän perusteella (Simon ym. 2021, 9).

Vaikka NAFLD liittyy vahvasti ylipainoon ja lihavuuteen, sen kehittymistä ei voida selittää pelkästään lihavuudella tai muilla aineenvaihduntasairauksilla. Pitkällä aikavälillä NAFLD puolestaan lisää riskiä myös muille aineenvaihdunta- ja terveysongelmille, kuten tyypin 2 diabetekselle, verenpainetaudille tai sydänsairauksille. (Cioffi ym. 2017; Orkin ym. 2021; Simon ym. 2021, 2023; Draijer ym. 2023.)

Lapsuuden ja nuoruuden rasvamaksan ja lihavuuden välisten syys-seuraussuhteiden määrittäminen on haastavaa, sillä molemmat tilat kehittyvät useiden tekijöiden yhteisvaikutuksesta (Sahoo ym. 2015; Farpour-Lambert ym. 2015 344; Haqq ym. 2021; Kansra ym. 2021). Vaikka näiden yksittäisten tekijöiden erillistä vaikutusta on vaikeaa erotella, kahdessa tutkimuksessa (Simon ym. 2021, 2023) tähän oli pyritty kaksoisanalyysien avulla.

Analyyseinä NAFLD-potilaiden tulokset yhdistettiin heidän omiin täyssiäriinsä, joilla ei ollut NAFLD-diagnoosia (Simon ym. 2021, 7–10, 2023, 577).

Kaksoisanalyysin perusteella geneettiset tai muut varhaiseen elämään liittyvät tekijät eivät selitä NAFLD-potilaiden kohonnuttua sydän- ja verisuonisairauksien riskiä eivätkä kuolleisuuden nousua (Simon ym. 2021, 9–10, 2023, 577). Myöskään Draijer ym. (2023) ei löytänyt geneettisten ominaisuuksien yhteyttä ELF-testitulosten tai NAFLD-tilanteen muutoksiin. Tulokset ovat samankaltaisia kuin aiempien tutkimusten havainnot siitä, että lapsuuden ja nuoruuden rasvamaksatautiin liittyvä ylimääräinen kuolleisuus on paljon suurempi kuin pelkän lihavuuden aiheuttama ylimääräinen kuolleisuus (Franks ym. 2010). Havainnot viittaavat siihen, että vaikka geneettisillä tekijöillä voi olla merkitystä NAFLD:n kehitymisessä, ympäristö- ja elämäntapatekijöillä, kuten ruokavaliolla ja liikunnalla, voi olla jopa merkittävämpi vaikutus taudin kulkuun (Simon ym. 2021, 2023; Draijer ym. 2023).

On huolestuttavaa, että lasten ja nuorten ylipainon ja lihavuuden sekä NAFLD-taudin etenemisen estämisessä nykyiset, ensisijaisesti elämäntapamuutoksiin perustuvat, interventiot ovat monien potilaiden osalta pääosin tehottomia (Orkin ym. 2021). Tämä taas on johtanut siihen, että joissakin tapauksissa tilannetta on pyritty korjaamaan radikaaleillakin otteilla, joilla tässä tarkoitan lapselle tai nuorelle tehtyä lihavuusleikkausta. Kahdessa tutkimuksessa todettiin lihavuusleikkauksen saaneilla muuta kontrolliryhmää myönteisempiä muutoksia NAFLD-tilanteessa (Cioffi ym. 2017; Draijer ym. 2023).

Radikaalin hoitolinjan valintaa selittää maksan fibroottisten muutosten pysyvyys, joita lihavuusleikkauskaan ei voi kumota (ks. kuva 1). Lapsuudessa NAFLD-diagnoosin saaneiden potilaiden säännöllinen seuranta ja aktiivinen hoito ovat välttämättömiä, jotta voidaan ehkäistä vakavia komplikaatioita ja liitännäissairauksia (Cioffi ym. 2017). Kaikissa tutkielmissa tutkimuksissa pohditaan NAFLD:n diagnostiikan ja seuraamisen haasteita sekä todetaan seulonta- ja riskinarviointistrategioiden kehittämisen tarve, sillä NAFLD on tiettyyn pisteeseen saakka palautuvassa vaiheessa, mutta tässä vaiheessa pääasiassa oireeton (Isoniemi ym. 2013).

Orkin ym. (2021) totesi taudin etenemisen ennustamisen pelkästään alkuvaiheen tietojen perusteella haastavaksi, vaikka heillä oli käytössään laajat demografiset ja kliiniset tiedot sekä useiden laboratoriotulosten tuloksia. Tämä viittaa siihen, että nykyisin käytettävissä olevat kajoamattomat tutkimukset eivät ole riittävän tarkkoja ennustamaan NAFLD:n kulkua, ja maksabiopsian kajoavan luonteen vuoksi se tehdään vain valikoituneille potilaille (Aitokari ym. 2024). Jatkotutkimuksissa tulisi keskittyä erityisesti ei-kajoaviin menetelmiin, kuten

biomarkkereihin tai kuvantamismenetelmiin, jotka helpottavat laajempaa riskinarviointia ja auttavat tunnistamaan ne lapset ja nuoret, joilla on suurin vakavan maksasairauden riski (Cioffi ym. 2017; Orkin ym. 2021; Draijer ym. 2023). NAFLD-tilanteen merkittävä yksilötason vaihtelu on myös mahdollisuus, sillä taudin varhainen diagnoosi ja onnistuneet interventiot, kuten elämäntapamuutokset, voivat estää sairauden etenemisen ja mahdollistaa jopa paranemisen.

Krooniset sairaudet vaikuttavat todennäköisesti elämänlaatua heikentävästi, myös lasten kohdalla. Negatiivisen yhteyden on todettu olevan vahvempi sosioekonomisesti heikommassa asemassa olevilla. Heikentyneeseen elämänlaatuun kroonisesti sairailta lapsilla vaikuttaa erityisesti vanhempien koulutustaso ja perheen varallisuus. (Didsbury ym. 2016, 1065–1066.) Lasten ylipainon ja lihavuuden riski on myös kohonnut heikommassa sosioekonomisessa asemassa olevissa perheissä (Mäki ym. 2023). Tämä on huolestuttavaa, sillä NAFLD-diagnoosin saanut, sosioekonomisesti heikommassa asemassa olevassa perheessä, asuva lapsi tai nuori saattaa kohdata useita päällekkäisiä terveyteen ja hyvinvointiin liittyviä riskejä. Aikuisten NAFLD-tutkimuksissa alhaisempi sosioekonominen asema on yhdistetty myös suurempaan taudin etenemiseen (Kivimäki ym. 2018; Orkin ym. 2020). Orkin ym. (2021) ei kuitenkaan löytänyt lasten ja nuorten osalta tilastollisesti merkittävää yhteyttä sosioekonomisen taustan ja NAFLD:n etenemisen välillä.

Lasten ja nuorten tulevan elämänkaaren kannalta varhainen krooninen sairaus on aina ylimääräinen rasite. Jo lapsena tai nuoren varttuessa todettu NAFLD aiheuttaa maksalle jatkuvan rasitteen ja laskee sen toimintakykyä. (Fitzpatrick & Dhawan 2019.) Tätä kuvaa hyvin ajatus polkuteoriasta, jossa menneisyyden tapahtumat ja valinnat vaikuttavat tulevaisuuden kehityskulkuun rajoittaen myöhempiä käytettävissä olevia vaihtoehtoja (Pierson 2000). Simon ym. (2023) mukaan NAFLD vaikuttaa sydän- ja verisuonisairauksien riskiin lisäämällä insuliiniresistenssiä, aterogeenista dyslipidemiaa, oksidatiivista stressiä tai suolistodysbioosia, stimuloimalla verihiutaleiden aktivaatiota tai lisäämällä proinflammatoristen, verisuonia vaikuttavien sytokiinien vapautumista. Useissa tutkimuksissa on myös todettu, että NAFLD-potilaalle ei ole olemassa turvallista alkoholinkäytön rajaa ja NAFLD-diagnoosin saanut nuori altistuu alkoholille eri tavalla kuin terve nuori (Di Ciaula ym. 2022; Odriozola ym. 2023; Åberg ym. 2023). Alkoholien käyttö ja useat aineenvaihduntaan liittyvät tekijät yhdessä kiihdyttävät NAFLD:n etenemistä voimakkaammin kuin kummankaan vaikutus yksinään (Di Ciaula ym. 2022; Odriozola ym. 2023; Åberg ym. 2023).

Tämän tutkielman tarkoituksena oli selvittää lapsuudessa tai nuoruudessa diagnosoidun rasvamaksataudin pitkäaikaisia terveysvaikutuksia. Aihetta käsitteleviä tutkimuksia löytyi, mutta yllättävän vähän ja ne olivat hyvin erilaisia. Lisäksi alkuperäinen tavoite, selvittää lapsuudessa tai nuoruudessa diagnosoidun rasvamaksataudin vaikutuksia aikuisiän terveyteen, osoittautui haasteelliseksi, sillä löytyneissä tutkimuksissa tutkittavien ikä ja seuranta-ajat vaihtelivat suuresti ja aikuisuuden määrittäminen olisi saattanut poissulkea tutkimuksia jo valmiiksi pienestä joukosta. Tästä syystä tutkimuskysymys muotoiltiin koskettamaan aikuisiän terveyden sijasta lapsuudessa tai nuoruudessa diagnosoidun rasvamaksataudin pitkäaikaisia terveysvaikutuksia.

Kaikissa tutkielmaan valikoituneissa tutkimuksissa tarkasteltiin lapsuudessa tai nuoruudessa diagnosoidun NAFLD:n pitkäaikaisia terveysvaikutuksia sekä prospektiivisesti että retrospektiivisesti yhdistämällä potilaiden aikaisempia ja myöhempiä terveystietoja. Kolmessa tutkimuksessa hyödynnettiin seurantakäyntejä (Cioffi ym. 2017; Orkin ym. 2021; Draijer ym. 2023), ja kahdessa tutkimuksessa käytettiin pelkästään rekisteritietoja (Simon ym. 2021, 2023). Diagnostiset kriteerit vaihtelivat tutkimuksittain, sisältäen maksan biopsian (Cioffi ym. 2017; Simon ym. 2021, 2023), protonimagneettikuvausspektroskopian (1H-MRS) sekä Enhanced Liver Fibrosis® (ELF) -testin (Draijer ym. 2023) ja veren alaniiniaminotransferaasientsyymien (ALT) pitoisuuden (Orkin ym. 2021).

Tutkimusaineistot perustuivat laajoihin rekistereihin, kuten Ruotsin patologian laitosten histopatologisiin tietoihin (1966–2017) ja Atlantan lasten terveydenhuollon patologiarekisteriin (2000–2010) sekä muihin kyseisten alueiden potilasrekisteritietoihin. Tutkimusjoukkojen koko vaihteli: ruotsalaistutkimuksissa oli mukana noin 700 tutkittavaa ja 3400 verrokkaa (Simon ym. 2021, 2023), kun taas pienimmässä tutkimuksessa oli 44 tutkittavaa, joista vain 10 osallistui kyselyyn (Cioffi ym. 2017).

Tutkittavien iät tutkimusten alkaessa olivat 4–25 vuotta ja seuranta-ajat vaihtelivat yhden tutkimuksen (Orkin ym. 2021) 36 kuukaudesta muiden tutkimusten seitsemästä lähes 17 vuoteen saakka (Cioffi ym. 2017; Simon ym. 2021, 2023; Draijer ym. 2023).

Kun tavoitteena on selvittää sairauden pitkäaikaisia vaikutuksia, se asettaa tutkimusmenetelmille omat rajoitteensa. Pitkittäistutkimukset, joissa samoja lapsia seurataan vuosien ajan, ovat usein kalliita ja ne vievät aikaa. Usein joudutaankin turvautumaan poikittaistutkimuksiin, jotka kuvaavat vain hetkellisiä tilannekuvia, eivätkä ne pysty paljastamaan ilmiöiden syy-seurausyhteyksiä luotettavasti. Kolmessa tutkielmani

tutkimuksessa (Cioffi ym. 2017; Simon ym. 2021, 2023) oli kuitenkin pystytty hyödyntämään aiemmin kerättyjä rekisteritietoja ja pidentämään seuranta-aikoja.

Kahdessa tutkimuksessa (Simon ym. 2021, 2023) pitkä seuranta-aika sekä laaja ja kattava aineisto antoivat arvokasta, jopa yleistettävää tietoa. Näiden tutkimusten rajoitteet liittyivät maksabiopsian aiheuttamaan mahdolliseen valikoitumiseen, jota myös retrospektiivinen tutkimusasetelma saattaa aiheuttaa sekä joidenkin alaryhmien pieneksi jäänyt tapausmäärä. Muiden tutkimusten osalta tutkimustulosten yleistettävyys jää heikommalle tasolle, joko pienen otoskoon (Cioffi ym. 2017; Draijer ym. 2023), osallistumisprosentin (Draijer ym. 2023), alueellisen rajautumisen (Cioffi ym. 2017) tai lyhyen seuranta-ajan (Cioffi ym. 2017; Orkin ym. 2021) perusteella. Kolmessa tutkimuksessa (Orkin ym. 2021; Simon ym. 2021, 2023) todettiin tutkimuksen kohdistuneen pääasiassa valkoihoiseen väestöön, joten yleistettävyys muihin etnisiin ryhmiin heikentyi.

Simon ym. (2021; 2023) tutkimuksissa hyödynnettiin Ruotsin laadukasta patologian laitosten verkostoa ja niiden maksabiopsiatietoja. Maksabiopsialla vahvistettu NAFLD saattaa aiheuttaa tutkimuksiin, myös tämän tutkielman osalta, valintaharhaa, koska kaikille potilaille biopsiaa ei kuitenkaan tehdä (Cioffi ym. 2017; Simon ym. 2021, 2023). Tällöin tieto taudin todellisesta esiintyvyydestä on epäselvää ja todennäköisesti alidiagnosoitua.

Cioffi ym. (2017) totesi lapsipotilaan varttumisen ja terveyden seurannan aikuisuuteen haastavaksi ja sitä onkin tehty vähän. Nuoruusaika on tärkeä ja kriittinen siirtymävaihe koko elämänsä kannalta, sillä siihen liittyy itsenäistymistä ja aikuisuuden tapojen omaksumista. Nuoruuden aikaiset mahdolliset paikkakunnan vaihdokset haastavat terveydenhuollon jatkuvuutta ja tutkimuksen näkökulmasta seuranta. Parempien NAFLD:n seuranta- ja hoitostrategioiden kehittämiseksi tarvitaan lisää nuorten pitkäaikaista seuranta. (Cioffi ym. 2017.)

Olen tutkielmassani pyrkinyt toimimaan eettisesti vastuullisesti ja hyvän tieteellisen käytännön ohjeistuksen mukaan (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2023 6–7). Tutkielmaani varten ei tarvittu erillistä tutkimuslupaa, sillä käyttämäni integroiva kirjallisuuskatsaus ei sitä edellyttänyt. Olen pyrkinyt kuvaamaan tutkielmani kirjallisuushaun avoimesti ja rehellisesti sekä kaiken kaikkiaan tekemään työni tarkasti ja huolellisesti. Vaikka käytin systemaattista tiedonhakua, en voi taata löytäneeni kaikkia aiheeni kannalta tärkeitä tutkimuksia. Joitakin tutkimuksia on voinut jäädä hakujeni ulkopuolelle, vaikka kokeilin monia erilaisia hakuja ja niiden yhdistelmiä. Myös vähemmistökielet ovat saattaneet jäädä hakujeni ulkopuolelle, lisäksi

jätin aineistoni ulkopuolelle yhden hakuuni soveltuvan kiinan kielisen artikkelin. Käyttämällä tiedekuntani suosittamaa viittauskäytäntöä, olen tuonut myös muiden tutkijoiden tekemän työn ja osuudet näkyviksi. Minulla ei ole rahoituslähteitä tai muita tutkimukseni kohteeseen liittyviä sidonnaisuuksia.

LÄHTEET

- Abud Alanazi, Y. 2023. Implications of lifestyle changes on the incidence of childhood obesity – a systematic review and meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 27: 7700–7709. https://doi.org/10.26355/eurrev_202308_33424
- Aitokari, L. 2024. Common liver-affecting disorders in children: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and celiac disease. *Tampere University Dissertations* 1071.
- Aitokari, L., Lahti, S., Kivelä, L., Riekkö, H., Hiltunen, P., Vuorela, N., Viitasalo, A., Soininen, S., Huhtala, H., Lakka, T. & Kurppa, K. 2024. Alanine aminotransferase cutoffs for the pediatric fatty liver disease: Major impact of the reference population. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 78: 488–496. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12040>
- A–Kader, H. H., Henderson, J., Vanhoesen, K., Ghishan, F. & Bhattacharyya, A. 2008. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: A Single Center Experience. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 6: 799–802. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.03.001>
- Allen, A. M., Lazarus, J. V. & Younossi, Z. M. 2023. Healthcare and socioeconomic costs of NAFLD: A global framework to navigate the uncertainties. *Journal of Hepatology* 79: 209–217. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.01.026>
- Anderson, E. L., Howe, L. D., Jones, H. E., Higgins, J. P. T., Lawlor, D. A. & Fraser, A. 2015. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Hepatology* 79: 209–217. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.01.026>
- Bardugo, A., Bendor, C. D., Zucker, I., Lutski, M., Cukierman-Yaffe, T., Derazne, E., Mosenzon, O., Tzur, D., Beer, Z., Pinhas-Hamiel, O., Ben-Ami, M., Fishman, B., Ben-Ami Shor, D., Raz, I., Afek, A., Gerstein, H. C., Häring, H.-U., Tirosh, A., Levi, Z. & Twig, G. 2021. Adolescent Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes in Young Adulthood. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 106: e34–e44. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa753>
- Betancourt-Garcia, M. M., Arguelles, A., Montes, J., Hernandez, A., Singh, M. & Forse, R. A. 2017. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: the Rise of a Lethal Disease Among Mexican American Hispanic Children. *Obesity Surgery* 27: 236–244. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2440-5>
- Bush, H., Golabi, P. & Younossi, Z. M. 2017. Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel, Switzerland)* 4. <https://doi.org/10.3390/children4060048>
- Cardel, M. I., Atkinson, M. A., Taveras, E. M., Holm, J.-C. & Kelly, A. S. 2020. Obesity Treatment Among Adolescents: A Review of Current Evidence and Future Directions. *JAMA Pediatrics* 174: 609–617. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0085>
- Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Charlton, M., Cusi, K., Rinella, M., Harrison, S. A., Brunt, E. M. & Sanyal, A. J. 2018. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 67: 328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
- Cioffi, C.E., Welsh, J.A., Cleeton, R.L., Caltharp, S.A., Romero, R., Wulkan, M.L., Konomi, J.V., Frediani, J.K. & Vos, M.B. 2017. Natural History of NAFLD Diagnosed in

- Childhood: A Single-Center Study. *Children* (Basel, Switzerland) 4: 34.
<https://doi.org/10.3390/children4050034>
- Di Ciaula, A., Bonfrate, L., Krawczyk, M., Frühbeck, G. & Portincasa, P. 2022. Synergistic and Detrimental Effects of Alcohol Intake on Progression of Liver Steatosis. *International Journal of Molecular Sciences* 23: 2636.
<https://doi.org/10.3390/ijms23052636>
- Didsbury, M. S., Kim, S., Medway, M. M., Tong, A., McTaggart, S. J., Walker, A. M., White, S., Mackie, F. E., Kara, T., Craig, J. C. & Wong, G. 2016. Socio-economic status and quality of life in children with chronic disease: A systematic review. *Journal of Paediatrics and Child Health* 52: 1062–1069.
<https://doi.org/10.1111/jpc.13407>
- Draijer, L., Voorhoeve, M., Troelstra, M., Holleboom, A., Beuers, U., Kusters, M., Nederveen, A., Benninga, M. & Koot, B. 2023. A natural history study of paediatric non-alcoholic fatty liver disease over 10 years. *JHEP reports: innovation in hepatology* 5: 100685.
<https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2023.100685>
- Effendi, K. 2023. More than just a name: “nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)” versus “metabolic associated fatty liver disease (MAFLD).” *Universa Medicina* 42: 119–120.
<https://doi.org/10.18051/UnivMed.2023.v42.119-120>
- Estes, C., Anstee, Q. M., Arias-Loste, M. T., Bantel, H., Bellentani, S., Caballeria, J., Colombo, M., Craxi, A., Crespo, J., Day, C. P., Eguchi, Y., Geier, A., Kondili, L. A., Kroy, D. C., Lazarus, J. V., Loomba, R., Manns, M. P., Marchesini, G., Nakajima, A., Negro, F., Petta, S., Ratziu, V., Romero-Gomez, M., Sanyal, A., Schattenberg, J. M., Tacke, F., Tanaka, J., Trautwein, C., Wei, L., Zeuzem, S. & Razavi, H. 2018. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *Journal of Hepatology* 69: 896–904.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>
- Fang, T., Wang, H., Pan, X., Little, P. J., Xu, S. & Weng, J. 2022. Mouse models of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): pathomechanisms and pharmacotherapies. *International Journal of Biological Sciences* 18: 5681–5697.
<https://doi.org/10.7150/ijbs.65044>
- Farpour-Lambert, N. J., Baker, J. L., Hassapidou, M., Holm, J. C., Nowicka, P., O’Malley, G. & Weiss, R. 2015. Childhood Obesity Is a Chronic Disease Demanding Specific Health Care - a Position Statement from the Childhood Obesity Task Force (COTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obesity Facts* 8: 342–349.
<https://doi.org/10.1159/000441483>
- Feldstein, A. E., Charatcharoenwitthaya, P., Treeprasertsuk, S., Benson, J. T., Enders, F. B. & Angulo, P. 2009. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 58: 1538.
<https://doi.org/10.1136/gut.2008.171280>
- Fernandes, D. M., Pantangi, V., Azam, M., Salomao, M., Iuga, A. C., Lefkowitz, J. H., Gill, J., Morotti, R., Lavine, J. E. & Mencin, A. A. 2018. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease in New York City: An Autopsy Study. *The Journal of Pediatrics* 200: 174–180.
<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.04.047>
- Fitzpatrick, E. & Dhawan, A. 2019. Childhood and Adolescent Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Is It Different from Adults? *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 9: 716–722.
<https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.05.005>
- Franks, P. W., Hanson, R. L., Knowler, W. C., Sievers, M. L., Bennett, P. H. & Looker, H. C. 2010. Childhood Obesity, Other Cardiovascular Risk Factors, and Premature Death.

- New England Journal of Medicine 362: 485–493.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904130>
- Haqq, A. M., Kebbe, M., Tan, Q., Manco, M. & Salas, X. R. 2021. Complexity and Stigma of Pediatric Obesity. *Childhood Obesity* 17: 229–240.
<https://doi.org/10.1089/chi.2021.0003>
- Isoniemi, H., Jokelainen, K. & Lantto, E. 2013. Maksasairauksien oireet ja löydökset. Teoksessa: *Gastroenterologia ja hepatologia*. 3. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 739.
- Jokelainen, K. & Färkkilä, M. 2018. Maksan toiminta. Teoksessa: *Gastroenterologia ja hepatologia*, 3. uudistettu painos. Helsinki: Duodecim, 730–739.
- Kansra, A. R., Lakkunarajah, S. & Jay, M. S. 2021. Childhood and Adolescent Obesity: A Review. *Frontiers in Pediatrics* 8: 581461.
<https://doi.org/10.3389/fped.2020.581461>
- Kivimäki, M., Vahtera, J., Tabák, A. G., Halonen, J. I., Vineis, P., Pentti, J., Pahkala, K., Rovio, S., Viikari, J., Kähönen, M., Juonala, M., Ferrie, J. E., Stringhini, S. & Raitakari, O. T. 2018. Neighbourhood socioeconomic disadvantage, risk factors, and diabetes from childhood to middle age in the Young Finns Study: a cohort study. *The Lancet Public Health* 3: e365–e373.
[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30111-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30111-7)
- Lehtimäki, M., Äärelä, L., Hiltunen, P., Lassila, A. & Vuorela, N. 2021. Lasten ja nuorten rasvamaksatauti. *Duodecim* 2021;137: 1622–1630.
- Lihavuus (lapset, nuoret ja aikuiset). Lihavuus (lapset, nuoret ja aikuiset): Käypä hoito -suositus. 2023. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Lihavuustutkijat ry:n ja Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim. Viitattu 20.10.2024. <https://www.kaypahoito.fi/hoi50124#s6>
- Lischka, J., Lieb, K., Schanzer, A., Hojreh, A., Ba-Ssalamah, A., de Gier, C., Walleczek, N.-K., Zeyda, M. & Greber-Platzer, S. 2022. Risk Scores for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Pediatric Obesity. *Annals of Nutrition & Metabolism* 78: 247–254.
<https://doi.org/10.1159/000526373>
- Ludwig, J., Viggiano, T.R., McGILL, D.B. & Ott, B.J. 1980. Nonalcoholic Steatohepatitis Mayo Clinic Experiences With a Hitherto Unnamed Disease. *Mayo Clinic Proceedings* 55: 434–438.
[https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(24\)00530-5](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(24)00530-5)
- Mäki, P., Levälahti, E., Lehtinen-Jacks, S. & Laatikainen, T. 2023. Overweight and Obesity in Finnish Children by Parents' Socioeconomic Position—A Registry-Based Study. *International Journal of Public Health* 68: 1605901.
<https://doi.org/10.3389/ijph.2023.1605901>
- Männistö, V., Åberg, F. & Luukkonen, P. 2024. Rasvamaksataudin muuttuva terminologia. *Duodecim* 140: 528–530.
- Männistö, V. & Pihlajamäki, J. 2018. Rasvamaksa. Teoksessa: *Gastroenterologia ja hepatologia*. 3. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim, 921–930.
- Odriozola, A., Santos-Laso, A., del Barrio, M., Cabezas, J., Iruzubieta, P., Arias-Loste, M. T., Rivas, C., Duque, J. C. R., Antón, Á., Fábrega, E. & Crespo, J. 2023. Fatty Liver Disease, Metabolism and Alcohol Interplay: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences* 24: 7791.
<https://doi.org/10.3390/ijms24097791>
- Orkin, S., Brokamp, C., Yodoshi, T., Trout, A. T., Liu, C., Meryum, S., Taylor, S., Wolfe, C., Sheridan, R., Seth, A., Bhuiyan, M. A. N., Ley, S., Arce-Clachar, A. C., Bramlage, K.,

- Kahn, R., Xanthakos, S., Beck, A. F. & Mouzaki, M. 2020. Community Socioeconomic Deprivation and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Severity. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 70: 364–370. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002527>
- Orkin, S., Yodoshi, T., Sun, Q., Fei, L., Meryum, S., Arce-Clachar, A. C., Bramlage, K., Beck, A. F. & Mouzaki, M. 2021. Can Baseline Characteristics be Used to Predict Liver Disease Outcomes in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease? *Obesity (Silver Spring, Md.)* 29: 171–176. <https://doi.org/10.1002/oby.22999>
- Park, H., Choi, J. E., Jun, S., Lee, H., Kim, H. S., Lee, H. A., & Park, H. 2024. Metabolic complications of obesity in children and adolescents. *Clinical & Experimental Pediatrics* 67: 347–355. <https://doi.org/10.3345/cep.2023.00892>
- Petroni, M. L., Brodosi, L., Bugianesi, E. & Marchesini, G. 2021. Management of non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ: British Medical Journal* 372. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4747>
- Pierson, P. 2000. Increasing returns, path dependence, and the study of politics. *The American Political Science Review* 94: 251–267.
- Pietrobelli, A., Faith, M. S., Allison, D. B., Gallagher, D., Chiumello, G. & Heymsfield, S. B. 1998. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: A validation study. *The Journal of Pediatrics* 132: 204–210. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70433-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70433-0)
- Pinhas-Hamiel, O., Hamiel, U., Bendor, C. D., Bardugo, A., Twig, G. & Cukierman-Yaffe, T. 2022. The Global Spread of Severe Obesity in Toddlers, Children, and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Facts* 15: 118–134. <https://doi.org/10.1159/000521913>
- Saari, A., Sankilampi, U., Hannila, M.-L., Kiviniemi, V., Kesseli, K. & Dunkel, L. 2011. New Finnish growth references for children and adolescents aged 0 to 20 years: Length/height-for-age, weight-for-length/height, and body mass index-for-age. *Annals of Medicine* 43: 235–248. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.515603>
- Sahoo, K., Sahoo, B., Choudhury, A. K., Sofi, N. Y., Kumar, R. & Bhadoria, A. S. 2015. Childhood obesity: causes and consequences. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 4: 187. <https://doi.org/10.4103/2249-4863.154628>
- Salminen, A. 2011. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyyppeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan yliopiston julkaisu. Saatavissa: https://www.uwasa.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf 11.5.2022
- Segal, A. B., Huerta, M. C., Aurino, E. & Sassi, F. 2021. The impact of childhood obesity on human capital in high-income countries: A systematic review. *Obesity Reviews* 22: e13104. <https://doi.org/10.1111/obr.13104>
- Simon, T. G., Roelstraete, B., Alkhoury, N., Hagström, H., Sundström, J. & Ludvigsson, J. F. 2023. Cardiovascular disease risk in paediatric and young adult non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 72: 573–580. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328105>
- Simon, T. G., Roelstraete, B., Hartjes, K., Shah, U., Khalili, H., Arnell, H. & Ludvigsson, J. F. 2021. Non-alcoholic fatty liver disease in children and young adults is associated with

- increased long-term mortality. *Journal of hepatology* 75: 1034–1041.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.034>
- Souza, M. T. de, Silva, M. D. da & Carvalho, R. de 2010. Integrative review: what is it? How to do it? *einstein (São Paulo)* 8: 102–106.
<https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>
- Spinelli, A., Buoncristiano, M., Kovacs, V. A., Yngve, A., Spiroski, I., Obreja, G., Starc, G., Pérez, N., Rito, A. I., Kunešová, M., Sant’Angelo, V. F., Meisfjord, J., Bergh, I. H., Kelleher, C., Yardim, N., Pudule, I., Petrauskiene, A., Duleva, V., Sjöberg, A., Gualtieri, A., Hassapidou, M., Hyska, J., Burazeri, G., Petrescu, C. H., Heinen, M., Takacs, H., Zamrazilová, H., Bosi, T. B., Sacchini, E., Pagkalos, I., Cucu, A., Nardone, P., Gately, P., Williams, J. & Breda, J. 2019. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obesity Facts* 12: 244–258.
<https://doi.org/10.1159/000500436>
- Steinbeck, K. S., Lister, N. B., Gow, M. L. & Baur, L. A. 2018. Treatment of adolescent obesity. *Nature Reviews Endocrinology* 14: 331–344.
<https://doi.org/10.1038/s41574-018-0002-8>
- Sweeny, K. F. & Lee, C. K. 2021. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Gastroenterology & Hepatology* 17: 579–587.
- THL. 2023. FinLapset-rekisteriseuranta - Ylipainon ja lihavuuden yleisyys lapsilla ja nuorilla 2022. <https://terveytemme.fi/finlapset/index.html>. 13.9.2024
- Tutkimuseettinen neuvottelukunta. 2023. Hyvä tieteellinen käytäntö ja sen loukkausepäilyjen käsitteleminen Suomessa.
- Webber, L., Divajeva, D., Marsh, T., McPherson, K., Brown, M., Galea, G. & Breda, J. 2014. The future burden of obesity-related diseases in the 53 WHO European-Region countries and the impact of effective interventions: a modelling study. *BMJ Open* 4: e004787.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-004787>
- WHO. 2024. Obesity and overweight. Saatavissa: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> 5.6.2024
- Younossi, Z., Anstee, Q. M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J. & Bugianesi, E. 2018. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 15: 11–20.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>
- Younossi, Z. M. 2018. Patient-Reported Outcomes and the Economic Effects of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: The Value Proposition. *Hepatology* 68: 2405–2412.
<https://doi.org/10.1002/hep.30125>
- Younossi, Z. M., Paik, J. M., Henry, L., Yang, J., Fernandes, G., Stepanova, M. & Nader, F. 2023. The Growing Economic and Clinical Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in the United States. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 13: 454–467.
<https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.12.005>
- Åberg, F., Byrne, C.D., Pirola, C.J., Männistö, V. & Sookoian, S. 2023. Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *Journal of Hepatology* 78: 191–206.
<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.08.030>

LIITTEET

Liite 1. Yhteenveto tutkielmaan valituista alkuperäisartikkeleista.

Kirjoittajat, julkaisuvuosi, maa	Artikkelin nimi	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Tutkielman kannalta keskeiset tulokset
Cioffi, ym. 2017, USA	Natural History of NAFLD Diagnosed in Childhood: A Single-Center Study.	Selvittää lapsena diagnosoidun NAFLD:n pitkän aikavälin terveysvaikutuksia, mm. kuolleisuutta ja DM2:n esiintyvyyttä.	Postikysely (n=44) potilaille, joilta oli lapsuudessa löytynyt biopsialla varmistettu NAFLD vuosien 2000-2010 aikana. Lisäksi heille tehtiin puhelinkysely (n=10). Tutkittavien ikä tutkimushetkellä oli 18-30-vuotta. Seuranta-aika 7,7 +/- 2,9 vuotta.	Suurin osa tutkittavista oli edelleen lihavia ja DM2:n esiintyvyys oli korkea, 30 %. Tämä viittaa siihen, että lapsuuden NAFLD lisää merkittävästi aikuisiän terveysriskejä, erityisesti tyyppin 2 diabeteksen riskiä. 3/4 potilasta oli menehtynyt seuranta-aikana.
Draijer, ym. 2023, Alankomaat	A natural history study of paediatric non-alcoholic fatty liver disease over 10 years.	Selvittää lapsena diagnosoidun NAFLD:n pitkän aikavälin luonnollista kulkua ja ennustetta (natural history of NAFLD).	Prospektiivinen -> seurantatutkimus. Tutkimukseen kutsuttiin elämäntapainterventioon osallistuneita lihavia lapsia (n=133). Heitä lähestyttiin myöhemmin kirjeitse ja kutsuttiin seurantakäynnille. 51 osallistui seurantaan. Tutkittavien ikä tutkimushetkellä oli 24,6 +/- 3 vuotta. Seuranta-ajan ka oli 10,3 vuotta.	1/3 lapsuudessa lihavista sairastui nuoruuteen mennessä NAFLDL:iin ja 1/3 ei sairastunut. 6 % NAFLD eteni fibroosiin seurannan aikana. NAFLD:n muutokset korreloivat muiden metabolisten riskitekijöiden muutosten kanssa.

Kirjoittajat, julkaisuvuosi, maa	Artikkelin nimi	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Tutkielman kannalta keskeiset tulokset
Orkin, ym. 2021, USA	Can Baseline Characteristics be Used to Predict Liver Disease Outcomes in Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease?	Selvittää lapsena diagnosoidun NAFLD:n etenemistä ennustavia tekijöitä. Tutkimuksessa selvitettiin, ennustaako lähtötilanne maksasairauden lopputuloksia. Tutkimuksella tavoiteltiin koko pediatriseen NAFLD-populaatioon yleistettäviä tuloksia.	Retrospektiivinen <-kohorttitutkimus (n=144) ja heille valittiin verrokkiryhmä (n=567). Tutkittavien ikä tutkimuksen alkaessa oli alle 21 vuotta. Seuranta-aika 24-36 kuukautta.	Potilaista, joilla lähtötilanteessa oletettiin NAFLD havaittiin: 26 %:lla NAFLD taantumista, noin 30 %: NAFLD:n etenemistä 24–36 kuukauden aikana ensimmäisen klinikkakäynnin jälkeen. Mikään analyysissä käytettävissä olleista lähtötilanteen muuttujista ei ennustanut NAFLD:n taantumista tai etenemistä.
Simon, ym. 2023, Ruotsi	Cardiovascular disease risk in paediatric and young adult non-alcoholic fatty liver disease.	Selvittää lapsena diagnosoidun NAFLD:n aiheuttamaa riskiä sairastua myöhemmin vakavaan sydän- ja verisuoniperäiseen tapahtumaan (MACE), joita ovat sydän- ja verisuonitautikuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus.	Retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa valtakunnallisesti seulottiin kaikki ≤ 25-vuotiaat, joilla on NAFLD (n=699) ja heille valittiin verrokkiryhmä (n=3353). Seuranta-ajan mediaani oli 16,6 vuotta. Tutkimuksessa tehtiin myös kaksoisanalyysijä.	Verrokkeihin verrattuna NAFLD-potilailla oli huomattavasti todennäköisemmin metabolisia liitännäissairauksia, kuten diabetes, lihavuus, verenpainetauti ja dyslipidemia. NAFLD-potilailla MACE-ilmaantuvuus oli 3,1/1000PY ja verrokeilla 0,9/1000 PY. Monimuuttujamallin jälkeen NAFLD-potilailla oli 2,33-kertainen ja NASH-potilailla 5,27-kertainen riski sairastua uuteen MACE-tapahtumaan. Lisäksi NAFLD lisäsi merkittävästi riskiä sairastua uuteen iskeemiseen sydänsairauteen ja sydämen vajaatoimintaan.

Kirjoittajat, julkaisuvuosi, maa	Artikkelin nimi	Tutkimuksen tarkoitus	Menetelmä	Tutkielman kannalta keskeiset tulokset
Simon, ym. 2021, Ruotsi	Non-alcoholic fatty liver disease in children and young adults is associated with increased long-term mortality.	Selvittää lapsena diagnosoidun NAFLD:n rasvamaksataudin pitkän aikavälin luonnollista kulkua ja pitkäaikaista kuolleisuusriskiä.	Retrospektiivinen kohorttitutkimus, jossa valtakunnallisesti seulottiin kaikki ≤ 25 -vuotiaat, joilla on NAFLD (n=718) ja heille valittiin verrokkiryhmä (n=3457). Seuranta-ajan mediaani oli 15,8 vuotta. Tutkimuksessa tehtiin myös kaksoisanalyysijä.	NAFLD-potilaiden 20 vuoden absoluuttinen kuolleisuusriski oli 7,7 %, ja verrokeilla 1,1 %. Tulokset säilyivät kaksoisanalyysissa. Verrokkeihin verrattuna NAFLD-potilailla oli 5,26-kertainen kuolleisuuden nousu, mikä kasvoi 11,51 kertaiseksi, jos potilaalla oli NASH. Suurin osa kuolleisuuden kasvusta johtui syövästä, maksasairauksista ja kardiometabolisista sairauksista.

Liite 2. Tutkielmassa käytetyt lyhenteet.

Tutkielmassa käytetyt lyhenteet ja niiden selitykset	
Lyhenne	Selitys
Rasvamaksatautiin liittyvät lyhenteet	
ALD	Alkoholimaksasairaus, alcohol-related liver disease
AFLD	Alkoholirasvamaksasairaus, alcohol-related fatty liver disease
NAFL	Ei-alkoholiperäinen rasvamaksa, non-alcoholic fatty liver
NAFLD	Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatauti, non-alcoholic fatty liver disease
MAFLD	Metabolinen rasvamaksatauti, metabolic-associated fatty liver disease
MASLD	Metabolinen rasvamaksatauti, metabolic-associated fatty liver disease
NASH	Ei-alkoholiperäinen rasvamaksatulehdus, non-alcoholic steatohepatitis
Muita tutkielmassa esiintyviä lyhenteitä	
ALT	Alaniiniaminotransferaasi, alanine aminotransferase
BMI	Painoindeksi, body mass index
CHF	Sydämen vajaatoiminta, congestive heart failure
DM2	Tyypin 2 diabetes, käytetään myös lyhennettä T2D. ICD-10-koodi: E11

ELF	ELF-testi on verikoe, joka mittaa kolmea suoraa fibroosin merkkiainetta ja sen tuloksia voidaan käyttää arvioitaessa maksakirroosin ja maksasairauteen liittyvien komplikaatioiden etenemisen riskiä (Draijer ym. 2023).
GGT	GAMMA-glutamyltransferaasi, gamma-glutamyltransferase
IHD	Iskeeminen sydänsairaus, ischaemic heart disease
MACE	Merkittävä haitallinen sydän- ja verisuonitapahtuma (esim. sydän- ja veri-suonitautikuolema, sydäninfarkti tai aivohalvaus), major adverse cardiovascular event
PY	Henkilövuotta, person years