

Sanna Laurila, Minna Lahesmaa, Pirjo Nuutila ja Kirsi A. Virtanen

Ruskean rasvakudoksen toiminta ja merkitys

Ihmisen ruskea rasvakudos on herättänyt viime vuosina mielenkiintoa, koska sen määrän on osoitettu olevan yhteydessä kehon insuliiniherkkyyteen sekä pienempiin veren triglyseridipitoisuuksiin ja vyötärön ympärysmittaan. Siitä on siksi toivottu apua tyypin 2 diabeteksen ja lihavuuden hoitoon. Ruskea rasvakudos pystyy muuntamaan varastoitua energiaa lämmöksi, ja on arvioitu, että säännöllisesti aktivoituna se kuluttaa energiaa muutaman rasvakilon verran vuodessa. Lisäksi sillä voi olla merkitystä aineenvaihdunnan säätelyssä. Kilpirauhashormonien ja endokannabinoidien tiedetään osallistuvan ruskean rasvakudoksen toiminnan säätelyyn. Viime vuonna myös havaittiin, että ruskea rasvakudos aktivoituu ihmisillä ruokailun yhteydessä. Olemme osoittaneet, että hiirillä ruuansulatushormoni sekretiinin aktivoiman ruskean rasvakudoksen lämmöntuotanto hillitsee ruokahalua. Mikäli näin tapahtuu myös ihmisillä, se voisi osaltaan selittää, miksi ruskea rasvakudos on aineenvaihdunnalle hyödyllistä.

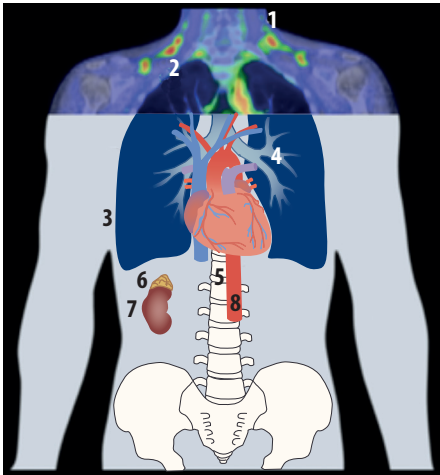
Ruskeita rasvasoluja esiintyy lähes kaikilla nisäkkäillä, sillä niitä tarvitaan lämmöntuottoon kylmissä olosuhteissa (1). Ruskea rasvasolu eroaa valkoisesta siten, että se pystyy käyttämään lipidipisaroihin varastoitua energiaa lämmön tuottamiseen. Ruskean rasvasolun irtikytkijäproteiini (uncoupling protein 1, UCP-1) irrottaa mitokondrioiden adenosiinitrifosfaattisynteesin (ATP) soluhengityksestä, jolloin syntyy lämpöä. Dosentti Pirkko Huttunen ja oululaiset patologit osoittivat jo 1980-luvulla, että ulkotyöntekijöillä on kaulan valtimoiden ympärillä ruskeita rasvasoluja, toisin kuin sisätyöntekijöillä (1). Kuitenkin vasta 2000-luvulla positroniemissiotomografia-tietokonetomografian (PET-TT) käytön yleistyessä on kiinnostuttu aikuisen ihmisen ruskean rasvakudoksen toiminnasta.

Vuonna 2009 kolme eri tutkimusryhmää todistivat samanaikaisesti PET-kuvantamisella, että aikuisilla ihmisillä on kylmässä aktivoituvaa ruskeaa rasvakudosta (2–4). Samalla osoitettiin, että sen aktiivisuus korreloi negatiivisesti ikään ja painoon (3,5). Vaikka kaulan alueella on ruskeaa rasvakudosta vain noin 60 g (0–200 g), on arvioitu, että aktiivisena kudoksena voisi kuluttaa jopa neljän kilogramman verran rasvaa vuodessa (2). Lihavilla on vähemmän aktivoitavissa olevaa ruskeaa rasvakudosta (3,6) mutta lih-

tuminen joko liikunta- ja ravitsemusohjauksen avulla tai lihavuusleikkauksella lisää ruskean rasvakudoksen määrää (7,8). Ruskealla rasvakudoksella voikin olla tärkeä merkitys painonhallinnassa onnistuneen painonlaskun jälkeen.

Ruskealla rasvakudoksella on ajateltu olevan myös itsenäisiä aineenvaihdunnalle hyödyllisiä vaikutuksia esimerkiksi useiden ruskeiden rasvasolujen erittämien glukositasapainoon vaikuttavien hormonien, niin sanottujen batokiinien, vaikutuksesta (9). Ruskean rasvakudoksen aktivoituminen saattaa myös ehkäistä valkoisen rasvakudoksen fibroosia ja pienentää insuliiniresistenssin riskiä (9). Ihmisillä ruskean rasvakudoksen määrä on yhteydessä insuliiniherkkyyteen ja veren pienempiin triglyseridipitoisuuksiin (10). Kun tutkittiin iältään, kehon rasvaprosenttiltaan ja painoindeksiltään samankaltaisia ihmisiä, todettiin, että insuliiniherkkyys parani kylmäaltistuksessa vain niillä, joilla oli aineenvaihdunnallisesti aktiivista ruskeaa rasvakudosta (11). Lisäksi triglyseridi- ja VLDL (very low density lipoprotein) -pitoisuudet pienivät kylmäaltistuksen seurauksena (12).

Ruuansulatuspeptidien ja ruskean rasvakudoksen yhteyksistä on saatu uutta mielenkiintoista näyttöä. On todettu, että ruskealla rasvakudoksella voi olla merkitystä syömisen säätelyssä (13). Kuten lisääntynyt energianku-



KUVA 1. Ruskean rasvakudoksen anatominen sijainti. PET-TT:llä ja PET-MK:lla voidaan kvantitoida kaulan ja solisalueen ruskean rasvakudoksen toimintaa. Kuvan tutkimushenkilön hartia-alueetta on kuvattu fluorileimatulla glukoosimerkkiaineella ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) kahden tunnin kylmäaltistuksen jälkeen. Merkkiaine on kerääntynyt kaulalle ja solisluiden ympärille aineenvaihdunnallisesti aktiivisen ruskean rasvakudoksen alueelle. Kuvan alaosassa esitetään ruumiinavausaineistojen perusteella todetut ihmisen muut ruskean rasvakudoksen alueet kaavakuvana. Ruskeaa rasvakudosta on tavallisesti tärkeiden elinten ympärillä (17). 1) Kaulalla lihasten ja verisuonten välissä. 2) Solisluiden tasolla. 3) Kainaloissa. 4) Peri- ja epikardiaalisesti sekä keuhkoporttien (hilusten) alueella. 5) Selkärangan ympärillä. 6) Lisämunaivalueella. 7) Munuaisten ympärillä. 8) Aortan ympärillä.

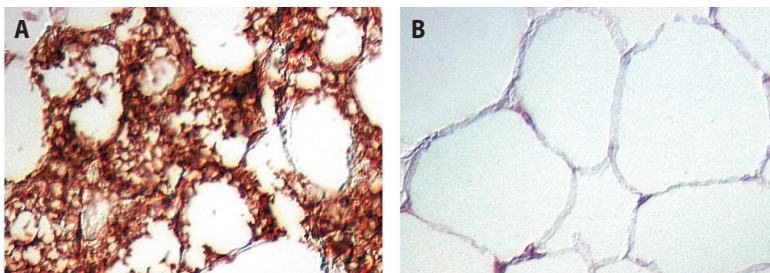
lutus, ruskean rasvakudoksen muut metaboliset hyödyt on toistaiseksi voitu osoittaa vain niillä, joilla on jo aktivoitavissa olevaa ruskeaa rasvakudosta. Näin ollen ruskean rasvakudoksen määrän lisääminen niillä, jotka lihavuuden hoidosta eniten hyötyisivät, on tärkeä tulevaisuuden haaste.

Ruskean rasvan ominaisuudet ja jakautuminen

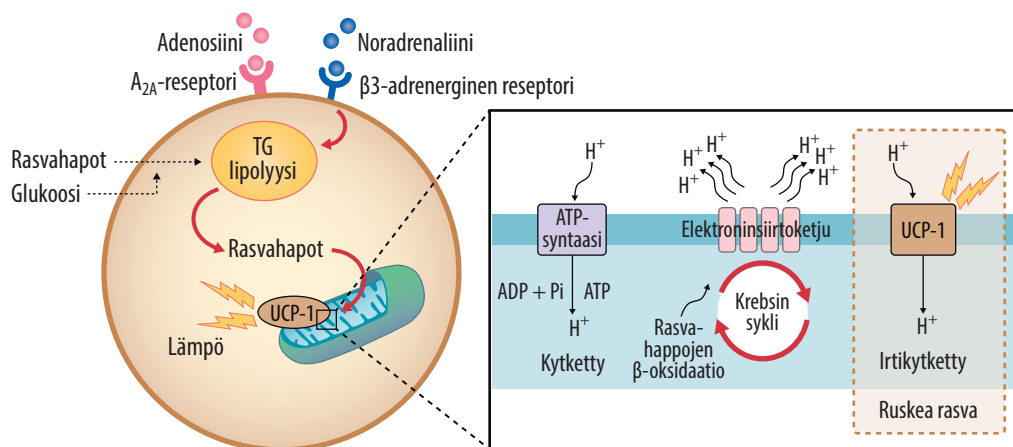
Ihmisille muodostuu ruskeaa rasvakudosta sikiöaikana. Imeväisikäisillä sitä on runsaasti etenkin lapojen alueella, mutta lapsuuden aikana se vähenee (14). Murrosiässä, kun lihasmassa kasvaa, ruskeaa rasvakudosta ilmaantuu tärkeiden elinten lähelle, esimerkiksi kaulavaltimoiden ympärille (1) (KUVA 1). Aikuisiässä sen suhteellinen määrä vähenee iän myötä (1).

Ruskea rasvakudos on tiheästi hermotettua ja verisuonitettua kudosta (1). Ruskeiden rasvasolujen lipidipisarat ovat pieniä verrattuna valkoiseen rasvakudokseen, ja soluissa on runsaasti mitokondrioita (KUVA 2). Klassisen ruskean rasvakudoksen lisäksi kirjallisuudessa puhutaan niin sanotusta beigestä rasvakudoksesta, ja biopsioiden perusteella aikuisen ihmisen ruskea rasvakudos on pääosin tällaista. Nykykäsityksen mukaan kyse on kuitenkin samasta plastisesta rasvakudoksesta, joka ilmentää UCP-1:tä suhteessa vallitseviin olosuhteisiin ja muuttaa rasvakudosta joko valkoisen tai ruskean kaltaiseksi (15).

Ihmisen ruskean rasvakudoksen aineenvaihduntaa ja verenkiertoa voidaan kuvantaa ja mitata PET-kvantamisella. Yleisimmin käytettyjä merkkiaineita ovat fluorileimattu glukoosi ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) (KUVA 1), fluorileimattu rasvahappo ($[^{18}\text{F}]\text{FTHA}$) ja kudospesuusion mittaussessa käytettävä radiovesi ($[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$). Suurimmat ruskean rasvakudoksen alueet ovat kaulalla ja solisalueella, ja ne soveltuvat parhaiten aineenvaihdunnan kvantitatiivisiin mittauksiin. Arviot ruskean rasvakudoksen määrästä on tehty näiden kuvausten perusteella, mut-



KUVA 2. Mikroskooppikuva ruskeasta (A) ja valkoisesta (B) rasvakudoksesta. Ruskeiden rasvasolujen sisäiset lipidipisarat ovat pienikokoisia, ja soluissa on runsaasti mitokondrioita. Solujen immunohistokemiallinen värjäys on suoritettu irtikytkijäproteiinin antiseerumilla (2).



KUVA 3. Kylmyyden vaikutus ruskeaan rasvasoluun. Kylmäältistuksessa sympaattisista hermopäätteistä vapautuu noradrenaliinia ja adenosiinifosfaattia (ATP), joka hajoaa adenosiiniksi (21). Näiden sitoutuminen reseptoreihinsa johtaa lipidipisaroissa varastoitujen triglyseridien (TG) lipolyysiin. Samalla pisaroista vapautuneita rasvahappoja aletaan korvata solun sisään siirtyvillä rasvahapoilla ja glukoosilla. Vapaat rasvahapot kulkeutuvat mitokondrioiden matriksiin, jossa ne käyvät läpi beetaoksidatation. Sitruunahappokierron vapauttamat vetyprotonit (H⁺) siirtyvät elektroninsiirtoketjun kautta ulko- ja sisäkalvon väliseen tilaan. Näin mitokondrion matriksin ja kalvojen välisen tilan välille muodostuu protonigradietti. Gradientin seurauksena ADP:stä (adenosiinidifosfaatti) ja fosfori-ionista muodostetaan ATP-syntaasin avulla ATP:tä. Ruskeassa rasvasolussa UCP-1 (irtikytkejäproteiini-1) kytkee protonigradietin irti ATP-tuotannosta ja muodostuva energia vapautuu lämpönä.

ta ruumiinavausaineistojen mukaan ruskeita rasvasoluja on lisäksi valkoisten rasvasolujen ja lihasten lomassa lukuisilla muillakin alueilla. Näin ollen PET-tutkimukset saattavat aliarvioida ihmisen ruskean rasvakudoksen määrää. Siksi myös energiankulutuksen kapasiteetti voi olla suurempi kuin on arvioitu (16).

Kylmyyden vaikutus ruskeaan rasvaan

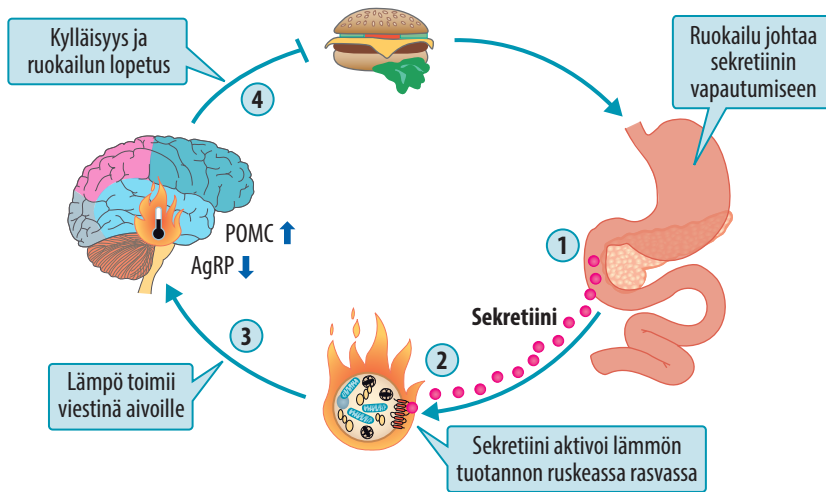
Voimakkain ruskeaa rasvakudosta aktivoiva tekijä on kylmyys. Monille pienille ja etenkin talvehtiville nisäkkäille ruskea rasvakudos on elintärkeä. Ihmisillä se on kehon lämmönsäätelylle tärkeää etenkin imeväisiässä. Lämmöntuotannon aktivoinnin lisäksi toistuva kylmäältistus lisää ruskean rasvakudoksen määrää (18–20). Niinpä ihmisenkin ruskea rasvakudos on kylminä vuodenaikoina aktiivisempaa (3,5).

Ruskea rasvakudos aktivoituu kylmässä sympaattisen hermoston vaikutuksesta. Noradrenaliini sitoutuu beeta-3-adrenergisiin reseptoreihin ja adenosini A_{2A}-reseptoreihin, mikä johtaa solun sisällä lipolyysiin ja aktivoi UCP-1:n.

Tämä kytkee ATP-synteesin irti soluhengityksestä, jolloin rasvahappojen beetaoksidatatiolla tuotettu energia vapautuu lämpönä (KUVA 3).

Ruskean rasvakudoksen aktivaatio ruokaillessa

Ruokailun tiedetään aktivoivan ruskeaa rasvakudosta jyrksijöillä, mutta vasta viime vuosina tästä on saatu näyttöä myös ihmisten osalta (22). On ajateltu, että ruokailuun liittyvä ruskean rasvakudoksen aktivaatio johtuu valtaosin sympaattisen hermoston aktivoitumisesta (13). Ruokaillessa plasman glukoosipitoisuus suurenee nopeasti, mikä aktivoi sympaattista hermostoa ja lisää insuliinin eritystä. Ruskea rasvakudos on insuliiniherkkää, ja sen glukoosin käyttö moninkertaistuu insuliinin vaikutuksesta (23). Ruokaillessa glukoosia siirtyy verenkierrosta ruskeaan rasvakudokseen, ja sitä voidaan käyttää lämmöntuoton energialähteenä. Ruokaillessa myös sappihappojen pitoisuus verenkierrossa suurenee, ja tämäkin voi osaltaan vaikuttaa ruskean rasvakudoksen aktivaatioon (24).



KUVA 4. Sekretiinin vaikutus ruskeaan rasvakudokseen ja ruokahaluun. Sekretiiniä erittyy verenkiertoon ruokaillessa. Hormoni sitoutuu ruskeiden rasvasolujen sekretiinireseptoreihin, mikä johtaa UCP-1:n aktivaatioon ja lämmöntuotannon kannalta tärkeään lipolyyysiin. Ruokailun yhteydessä tapahtuva katabolia lisääntyy. Lisäksi ruskean rasvasolun tuottama lämpö toimii ruokailua hillitsevänä viestinä aivoille. Hypotalamuksen TRPV1-lämpöpöherkät ionikanavat aktivoituvat ja niiden ilmentyminen lisääntyy. Sen takia hypotalamuksen ruokahalua hillitsevä POMC:n pitoisuus suurenee ja ruokahalua lisäävä AgRP:n pitoisuus pienenee. Kohdat 1 ja 2 on osoitettu myös ihmisillä (muokattu lähteestä 13).

UCP-1 = uncoupling protein-1, irtikytkijäproteiini, TRPV1 = vallinoid receptor 1, POMC = pro-opiomelanokortiini, AgRP = agouti-related peptide

Ruskeiden rasvasolujen pinnalla on eläinkokeissa todettu suolistohormoni sekretiinin reseptoreita (13). Osoitimme vastikään yhteistyössä saksalaisen tutkimusryhmän kanssa, että sekretiini aktivoi hiiren ja ihmisen ruskeaa rasvakudosta. Ihmisillä tämä ilmeni siten, että glukosin otto ruskeaan rasvakudokseen lisääntyi suonensisäisesti annettun sekretiinin jälkeen. Lisäksi ruokailun jälkeinen sekretiinipitoisuus seerumissa oli ihmisillä yhteydessä ruokailun jälkeiseen ruskean rasvakudoksen lämmöntuotantoon. Hiirillä sekretiinin aktivoima ruskean rasvakudoksen lämmöntuotanto hillitsee ruokailua (13). Sekretiinillä hoidetut hiiret lopettivat syömisen aikaisemmin, jolloin annoskoot jäivät pienemmiksi, ja seuraava ruokailu tapahtui myöhemmin. Toistaiseksi olemme saaneet alustavia tuloksia siitä, että sekretiini lisää kyläisyyttä myös ihmisillä. Aiemmin on osoitettu, että ihmisen ruskean rasvakudoksen aktivoituminen pienentää nälkähormoni ghreliinin pitoisuuksia (25) (KUVA 4).

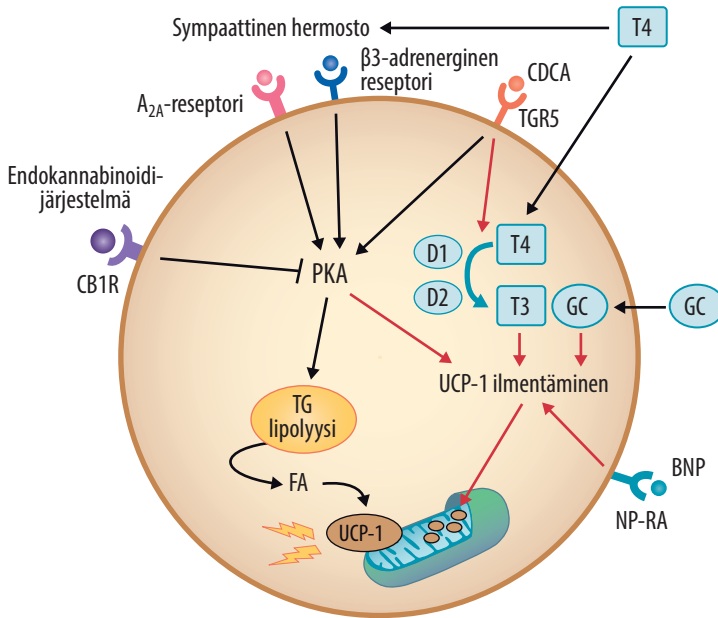
Viimeaikaiset löydökset ruskean rasvakudoksen aktivoitumisen ja ruokailun yhteydes-

tä luovat pohjaa uudelle metaboliatutkimukselle. Ruskea rasvakudos ei välttämättä ole tärkeä ainoastaan katabolian lisääjänä, vaan se saattaa myös hillitä ruokahalua syömisen yhteydessä. Liikunnan lisäksi säännöllisestä, tasapainoisesta ruokailusta on jo nyt paras näyttö painonhallinnassa, ja jatkossa tullaan varmasti selvittämään ruskean rasvakudoksen osuutta tässä.

Ihmisen ruskean rasvakudoksen säätelymekanismit

Ruskean rasvakudoksen säätelyä on tutkittu paljon sekä koe-eläinmalleilla että solulinjoilla. Tiedetään, että sen toiminta on mukautuvaa, ja säätelyyn osallistuu paitsi sympaattinen hermosto ja lukuisat hormonit, myös tulehdusvälikäsit. Useita näistä mekanismeista on kyetty osoittamaan myös ihmisillä (KUVA 5) (24–27).

Kilpirauhashormonit ovat tärkeitä ruskean rasvakudoksen kehittymiselle ja toiminnalle. Ne vaikuttavat kudokseen suoraan lisäämällä



KUVA 5. Ruskean rasvasolun toiminnan säätely. Sekä UCP-1:n (uncoupling protein-1, irtikytkijäproteiini) aktivointi että sen määrän lisääminen geenien ilmentämisellä ovat ruskean rasvasolun lämmöntuotannon kannalta tärkeitä tapahtumia. Proteiini-kinäasi A (PKA) saa aikaan triglyseridien (TG) hajoamista rasvahapoiksi (FA), mikä aktivoi ja pitää yllä UCP-1:n välittämää lämmöntuottoa. Sympaattinen hermosto lisää PKA:n tuotantoa adenoosiini- (A2AR) ja beetareseptorien (β 3-AR) kautta, kun taas endokannabinoidijärjestelmä estää sitä CB1-reseptorien (CB1R) kautta. Myös sappihapot (kenodeoksikoolihappo CDCA) lisäävät PKA:ta sitoutumalla sappihappojen G-proteiinikytkentäiseen reseptoriin (TGR5) (24). Tyroksiini (T4) lisää sitä välillisesti aktivoimalla sympaattista hermostoa. T4 myös siirtyy ruskeaan rasvasoluun, missä iodotyroniini deodinaasi (D1, D2) muuntaa T4:n aktiiviseksi trijodityroniiniksi (T3) (26). Tämä puolestaan lisää UCP-1:n ilmentymistä. TGR5 edistää tätä konversiota. Myös glukokortikoidit (GC), PKA itsessään sekä natriureettinen peptidi (BNP, joka sitoutuu natriureettisen peptidin tyypin A reseptoriin, NP-RA) aktivoivat UCP-1:n ilmentymistä (27).

UCP-1:n ilmentymistä (28) sekä välillisesti lisäämällä sympaattisen hermoston toimintaa (29). Olemme osoittaneet PET-kuvantamisella, että ruskean rasvakudoksen glukoosin käyttö on lisääntynyt hypertyreosin aikana (26) ja että elimistön energian- ja rasvahappojen kulutus assosioituu kiertävien kilpirauhashormonien määrään. Hoitojen jälkeen potilaiden ruskean rasvakudoksen toiminta palautuu eutyreoottisten verrokkien tasolle. Ruskean rasvakudoksen aktivaatio saattaa osaltaan lisätä hypertyreosille tyypillisiä oireita, kuten hikoilua, laihtumista ja huonontunutta lämmönsietoa.

Endokannabinoidit vaikuttavat hyvin monen eri kudokseen tyypin 1 endokannabinoidi (CB1) -reseptoreiden välityksellä ja säätelevät myös ruskean rasvakudoksen toimintaa. Olemme osoittaneet PET-kuvantamisella, että ihmi-

sen ruskeassa rasvakudoksessa on CB1-reseptoreita (6). Kylmässä CB1-reseptoreiden määrä lisääntyy sekä ruskean rasvakudoksen alueella että niillä aivoalueilla, jotka vastaavat ruskean rasvakudoksen sympaattisesta aktivaatiosta. Todennäköisesti näin tapahtuu liiallisen UCP-1:n aktivaation hillitsemiseksi. Vaikutus nähtiin vain terveillä, hoikilla miehillä, ei lihavilla (6). Endokannabinoidit säätelevät energiatasapainoa negatiivisen palautteen mekanismein, ja myös ruskealla rasvakudoksella on tässä tärkeä rooli. Lihavuudessa nämä säätelymekanismit ovat häiriintyneet.

UCP-1:n lisäksi ihmisen ruskeasta rasvakudoksesta on tunnistettu myös muita lämpöä tuottavia mekanismeja. Tällaisia ovat SERCA2b:n (sarko-, endoplasmisen retikulumin Ca^{2+} -ATPaasi 2b) ja RyR2:n (ryanodiini-reseptori 2) kalsiumsykli ja kreatiniini-kinäasin

Ydinasiat

- ▶ Ruskea rasvakudos tuottaa lipidipisaroihin varastoituneesta energiasta lämpöä.
- ▶ Kylmäaltistus ja ruokailu aktivoivat ihmisen ruskeaa rasvakudosta.
- ▶ Ruskean rasvakudoksen aktivoitumista ja kylläisyyden suhdetta selvitetään ihmisillä.
- ▶ Ruskean rasvan määrän ja toiminnan lisäämisestä toivotaan tulevaisuudessa apua painonhallintaan.

kreatiniinisykli (9). Laajassa aineistossa, jossa analysoitiin noin 2 800 diagnostista [¹⁸F]FDG-PET-TT-kuvaa, kreatiniinipuhdistuma korreloi aktiivisen ruskean rasvakudoksen kanssa (30). Tutkijat spekuloiivat, että ruskean rasvakudoksen kiihtynyt kreatiniinisykli voisi aktivoida kreatiniinipuhdistumaa samalla tavalla kuin urheilusuorituksen jälkeinen lihasten kiihtynyt kreatiniinisykli aktivoi sitä.

Ruskea rasvakudos ja sen farmakologinen aktivointi

Ihmisen ruskean rasvakudoksen toiminnan tutkimus on vielä nuori ala, kun taas jyrsijöiden ruskeaa rasvakudosta on tutkittu jo vuosikymmeniä. Hiirillä on painoon suhteutettuna paljon ruskeaa rasvakudosta, joten sen vaikutukset hiiren fysiologiaan ovat merkittävät eikä hiirillä saatuja tuloksia voi soveltaa ihmisiin. Siksi ihmisillä toteutetut in vivo -tutkimukset ruskean rasvakudoksen toiminnasta ovat tärkeitä. Ihmisen ruskean rasvakudoksen farmakologisesta aktivoimisesta ei ole vielä olemassa laajoja kliinisiä lääketutkimuksia, mutta tutkijalähtöisiä pilottitutkimuksia on jo toteutettu.

Mirabegroni on selektiivinen beeta-3-adrenoseptorin agonisti, jolla on Suomessa myyntilupa yliaktiivisen rakon hoitoon 50 mg:n vahvuudella. Kun tutkimushenkilöille annettiin 200 mg mirabegronia, [¹⁸F]FDG:n kertyminen ruskean rasvakudoksen alueelle lisääntyi ja koko kehon energiankulutus kasvoi (noin

200 kcal/päivä) merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna (31). Mirabegronia kuitenkin tutkittiin vain niillä henkilöillä, joilla oli etukäteen todettu kylmässä aktivoituvaa ruskeaa rasvakudosta. Lisäksi vielä julkaisemattomien kongresseissa esitettyjen tulosten perusteella mirabegronin vaikutus vaihtelee hyvin paljon yksilöiden välillä (32). Ylipainoisilla ja insuliiniresistenteillä tutkittavilla vaikutus ei siis todennäköisesti olisi yhtä selvä, ja suuren lääkeannoksen sydän- ja verisuonihaitat todennäköisesti korostuisivat näissä ryhmissä. On kuitenkin myös osoitettu, että kymmenen viikon 50 mg:n mirabegroniannos lisää UCP-1:tä vatsan ihonalaisessa rasvassa, eli muuttaa valkoista rasvakudosta ruskean kaltaiseksi. Tämä havaittiin kuitenkin vain kudospäätteissä (33).

Ruskean rasvakudoksen on todettu koe-eläinmallissa aktivoituvan adenosini A_{2A}-reseptoreiden kautta (34). Olemme osoittaneet PET-kuvantamisella, että A_{2A}-reseptorit ovat tärkeitä ihmisen ruskean rasvakudoksen kylmäaktivaatiolle. Kun nuorille, terveille miehille annettiin adenosinia suonensisäisesti, ruskean rasvakudoksen verenkierto lisääntyi, mikä viittasi siihen, että myös sen aineenvaihdunta ja energiankulutus lisääntyvät (35,36). Adenosinilla on kuitenkin muun muassa voimakkaita kardiovaskulaarisia vaikutuksia, eikä se nykyisessä lääkemuodossaan sovi ruskean rasvakudoksen aktivoimiseen.

Koe-eläinmalleilla on todettu, että CB1-reseptorin aktivaation estäminen aktivoi ruskeaa rasvakudosta (37), mutta vastaavia tutkimuksia ei ole tehty ihmisen ruskeasta rasvakudoksesta. Laihdutuslääke rimonabantin vaikutus perustui CB1-reseptoreiden salpaukseen, mutta vakavien psykiatristen haittojen vuoksi se ei ole enää käytössä (38).

Kenodeoksikoolihapon (CDCA) on osoitettu lisäävän ihmisen ruskean rasvakudoksen aktiivisuutta (24). CDCA on sappihappo, jota voidaan käyttää sappirakon kolesterolikivien liuotushoitona. Tutkittavat söivät CDCA:ta (15 mg/kg) tai lumelääkettä kahden päivän ajan. CDCA lisäsi ruskean rasvakudoksen [¹⁸F]FDG:n kertymää ja aamuannoksen jälkeen tutkittavien perusaineenvaihdunta lisääntyi 5 %:lla.

On spekuloitu, että chilippurin kapsaisiini ja vihreän teen katekiini voisivat aktivoida ruuansulatuskanavan kapsinoidireseptoreja (TRPV1/TRPA1) ja siten vaikuttaa ruskeaan rasvakudokseen sympaattisen hermoston kautta. Japanissa on tutkittu näiden ainesosien vaikutuksia ruskeaan rasvakudokseen epäsuorilla menetelmillä. Tutkittavat kuvattiin ensin kylmäaltistuksen aikana [¹⁸F]FDG-PET-TT:llä ruskean rasvakudoksen identifioimiseksi, mutta interventioiden yhteydessä mitattiin vain koko kehon energiankulutusta. Kapsaisiini, kofeiini ja katekiini lisäsivät energiankulutusta merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna niillä tutkittavilla, joilla oli todettu kylmässä aktivoituvaa ruskeaa rasvaa (39,40). Lisäksi tutkimusryhmä päätteli, että katekiini voisi muuntaa beigejä rasvasoluja klassisten ruskeiden rasvasolujen kaltaisiksi, koska viiden viikon aikana päivittäin nautittuna se lisäsi kylmäaltistuksessa kehon energiankulutusta niillä koehenkilöillä, joilla ei alun perin ollut kylmäaktivoituvaa ruskeaa rasvakudosta.

Kapsaisiinista ja katekiinistä tuskin on haittaa osana ruokailua chilin ja vihreän teen muodossa, mutta niiden tehoa ei ole osoitettu suoralla tai laajalla tutkimusasetelmalla. Selektiivisestä beeta-3-agonismista on toistaiseksi vahvin näyttö, mutta suurina annoksina mirabegroni vaikuttaa muihinkin beetaresptoreihin. Spesifisesti adenosiinin A_{2A}-reseptoreihin vaikuttavia lääkkeitä ei ole toistaiseksi olemassa, ja mikäli ruskeaa rasvakudosta halutaan aktivoida CB1-reseptoriagonismilla, pitäisi kehittää valmiste, joka ei läpäise veri-aivoestettä. Ruskeaa rasvakudosta ei myöskään ole mahdollista aktivoida tyroksiinilla aiheuttamatta hypertyreosoin vaikeita systeemisiä haittavaikutuksia. Nanoteknologia, joka mahdollistaa lääkeaineiden kapseloinnin ja kohdentamisen haluttuihin

kudoksiin, voi tulevaisuudessa tuoda lääkevaihtoehtoja myös ruskean rasvakudoksen aktivoimiseen. Tällaisella teknologialla voisi jopa kehittää suoraan ruskean rasvasolun mitokondrioiden UCP-1:een vaikuttavia lääkkeitä.

Lopuksi

Ruskea rasvakudos pystyy lisäämään kehon kataboliaa muodostamalla lämpöä varastoiduista ravintoaineista. Näin tapahtuu kylmässä, mutta uuden tiedon mukaan myös ruokailun yhteydessä. Ruskea rasvakudos saattaa siis osallistua energiatasapainon säätelyyn lisäämällä kyläisyiden tunnetta ruokailun yhteydessä. Aktivoituessaan ruskealla rasvakudoksella on myös suotuisia vaikutuksia insuliiniherkkyyteen ja lipidiprofiiliin.

Tulevaisuudessa olisi tärkeää löytää keinoja lisätä insuliiniresistenttien ja lihavien henkilöiden ruskean rasvakudoksen määrää. Vain siten voidaan saada aikaan ruskean rasvakudoksen aktivaation myönteiset vaikutukset näillä potilasryhmillä. Kylmäaltistuksen on osoitettu lisäävän ruskean rasvakudoksen määrää, mutta kylmyyden tiedetään olevan haitallista sydän- ja verisuonitauteja sairastaville potilaille. Niinpä sen suositteleminen esimerkiksi diabeetikoille on ongelmallista. Samalla voi kuitenkin todeta, ettei kylmäaltistuksen tarvitse olla erityisen voimakasta, vaan esimerkiksi makuuhuoneen lämpötilan laskeminen muutamalla asteella voi jo olla hyödyllistä. Laihduttaminen elintapaohjauksen tai lihavuusleikkauksen keinoin lienee kuitenkin paras tapa lisätä ruskean rasvakudoksen määrää. Laihdutuksen jälkeinen painonnousu on tunnetusti vaikea haaste. Tähän ruskean rasvakudoksen farmakologinen aktivointi voisikin tarjota tulevaisuudessa apua. ■

SANNA LAURILA, väitöskirjatutkija, kardiologiaan erikoistuva lääkäri
PET-keskus, Turun yliopisto, Turku,
Sydänkeskus, Tyks, Turku
Sydänyksikkö, Satasairaala, Pori

MINNA LAHESMAA, LT, sisätauteihin erikoistuva lääkäri
PET-keskus, Tyks ja Turun yliopisto

PIRJO NUUTILA, professori, ylilääkäri
PET-keskus, Turun yliopisto, endokrinologian vastuualue,
Tyks, Turku

KIRSI A. VIRTANEN, vs. professori
Kansanterveystieteen ja kliinisen ravitsemustieteen
yksikkö, Itä-Suomen yliopisto ja KYS
PET-keskus, TYKS ja Turun yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA
Niina Matikainen

KIRJALLISUUTTA

1. Virtanen KA, Nuutila P. Ihmisen ruskea rasvakudos. *Duodecim* 2015;131:2075–82.
2. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, ym. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009;360:1518–25.
3. Cypess AM, Lehman S, Williams G, ym. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 2009;360:1509–17.
4. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, ym. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* 2009;360:1500–8.
5. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, ym. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* 2009;58:1526–31.
6. Lahesmaa M, Eriksson O, Gnad T, ym. Type 1 receptors are upregulated during acute activation of brown adipose tissue. *Diabetes* 2018;67:1226–36.
7. Orava J, Nuutila P, Noponen T. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans. *Obesity* 2013;21:2279–87.
8. Vijgen GH, Bouvy ND, Teule GJ, ym. Increase in brown adipose tissue activity after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:e1229–33.
9. Ikeda K, Maretich P, Kajimura S. The common and distinct features of brown and beige adipocytes. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29:191–200.
10. U Din M, Raiko J, Saari T, ym. Human brown fat radiodensity indicates underlying tissue composition and systemic metabolic health. *Human brown fat radiodensity*. Human brown fat radiodensity indicates underlying tissue composition and systemic metabolic health. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:2258–67.
11. Chondronikola M, Volpi E, Børsheim E, ym. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2014;63:4089–99.
12. Chondronikola M, Volpi E, Børsheim E, ym. Brown adipose tissue activation is linked to distinct systemic effects on lipid metabolism in humans. *Cell Metab* 2016;23:1200–6.
13. Li Y, Schnabl K, Gabler SM, ym. Secretin-activated brown fat mediates prandial thermogenesis to induce satiety. *Cell* 2018;175:1561–74.
14. Ponrartana S, Hu HH, Gilsanz V. On the relevance of brown adipose tissue in children. *Ann NY Acad Sci* 2013;1302:24–9.
15. Kalinovich AV, de Jong JM, Cannon B, ym. UCP1 in adipose tissues: two steps to full browning. *Biochimie* 2017;34:127–37.
16. Kim K, Huang S, Fletcher LA, ym. Whole body and regional quantification of active human brown adipose tissue using 18F-FDG PET/CT. *J Vis Exp* 2019. DOI:10.3791/58469.
17. Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat* 1972;112:35–9.
18. Blondin DP, Labbé SM, Tingelstad HC, ym. Increased brown adipose tissue oxidative capacity in cold-acclimated humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:e438–46.
19. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, ym. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest* 2013;123:2404–8.
20. van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, ym. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest* 2013;123:3395–403.
21. Koopman S, van den Heuvel JK, Rensen PCN. Neuronal control of brown fat activity. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:657–68.
22. U Din M, Saari T, Raiko J, ym. Postprandial oxidative metabolism of human brown fat indicates thermogenesis. *Cell Metab* 2018;26:207–16.
23. Orava J, Nuutila P, Lidell ME, ym. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metab* 2011;14:272–9.
24. Broeders EP, Nascimento EB, Havekes B. The bile acid chenodeoxycholic acid increases human brown adipose tissue activity. *Cell Metab* 2015;22:418–26.
25. Chondronikola M, Porter C, Malagari I, ym. Brown adipose tissue is associated with systemic concentrations of peptides secreted from the gastrointestinal system and involved in appetite regulation. *Eur J Endocrinol* 2017;177:33–40.
26. Lahesmaa M, Orava J, Schalin-Jääntti C, ym. Hyperthyroidism increases brown fat metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:e28–35.
27. Liu D, Ceddia RP, Collins S. Cardiac natriuretic peptides promote adipose 'browning' through mTOR complex-1. *Mol Metab* 2018;9:192–8.
28. Silva JE, Bianco SD. Thyroid-adrenergic interactions: physiological and clinical implications. *Thyroid* 2008;18:157–65.
29. López M, Varela L, Vázquez MJ, ym. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nat Med* 2010;16:1001–8.
30. Gerngroß C, Schretter J, Klingenspor M, ym. Active brown fat during 18 F-FDG PET/CT imaging defines a patient group with characteristic traits and an increased probability of brown fat redetection. *J Nucl Med* 2017. DOI:10.2967/jnumed.116.183988
31. Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, ym. Activation of human brown adipose tissue by a β3-adrenergic receptor agonist. *Cell Metab* 2015;21:33–8.
32. Cypess AM. Activation of brown adipose tissue in humans. Obesity and adipose tissue biology meeting. Colorado: Keystone Symposia 2017.
33. Finlin BS, Memetimin H, Confides AL, ym. Human adipose being in response to cold and mirabegron. *JCI Insight* 2018. DOI:10.1172/jci.insight.121510
34. Gnad T, Scheibler S, von Kügelgen I, ym. Adenosine activates brown adipose tissue and recruits beige adipocytes via A2A receptors. *Nature* 2015;516:395–9.
35. Lahesmaa M, Oikonen V, Helin S, ym. Regulation of human brown adipose tissue by adenosine and A2A receptors – studies with [15O]H2O and [11C]TMSX PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:743–50.
36. U Din M, Raiko J, Saari T, ym. Human brown adipose tissue [(15)O]O2 PET imaging in the presence and absence of cold stimulus. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016. DOI:10.1007/s00259-016-3364-y
37. Hsiao WC, Shia KS, Wang YT, ym. A novel peripheral cannabinoid receptor 1 antagonist, BPR0912, reduces weight independently of food intake and modulates thermogenesis. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:495–504.
38. Christopoulou FD, Kiortsis DN. An overview of the metabolic effects of rimonabant in randomized controlled trials: potential for other cannabinoid 1 receptor blockers in obesity. *J Clin Pharm Ther* 2011;36:10–8.
39. Yoneshiro T, Aita S, Kawai Y, ym. Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans. *Am J Clin Nutr* 2012;95:84–50.
40. Yoneshiro T, Matsushita M, Hibi M, ym. Tea catechin and caffeine activate brown adipose tissue and increase cold-induced thermogenic capacity in humans. *Am J Clin Nutr* 2017;105:873–81.

SIDONNAISUDET

Sanna Laurila: Tutkimusrahoitus (Instrumentariumin säätö, Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, Paulon Säätiö, TYKS säätiö), asiantuntija- ja luennoitsijapalkkio (Roche Oy, FICAN West, Suomen kardiologinen seura), työntantajan määräämät kongressimatkat (AstraZeneca)

Minna Lahesmaa: Ei sidonnaisuuksia

Pirjo Nuutila: Tutkimusrahoitus ja luennoitsijapalkkio (AstraZeneca), asiantuntijapalkkio ja kongressimatkat (MSD), kongressimatkat (Ipsen)

Kirsi Virtanen: Asiantuntija- ja luennoitsijapalkkio (Novo Nordisk), kongressimatkat (MSD, Novo Nordisk)

SUMMARY

Physiological function and significance of brown adipose tissue

In recent years, brown adipose tissue (BAT) has gained attention as a potential therapeutic target for the treatment and prevention of type 2 diabetes and obesity. Functionally active BAT is associated with improved insulin sensitivity, healthier lipid profile and normal weight in adult humans. BAT can turn stored energy into heat, and if BAT is activated regularly, it can burn a few kilograms of fat in a year. Thus, BAT may have a role in metabolic regulation. Thyroid hormones and endocannabinoids participate in the regulation of BAT function. Recently we showed that BAT is activated in humans by eating. It is known that the gastric hormone secretin activates BAT in mice and inhibits feeding. If this can be shown in humans as well, the phenomenon may in part explain why BAT is beneficial to human metabolism.