

Kirsi A. Virtanen

Ruskea rasva on aktiivinen aineenvaihdunnan vauhdittaja

Ruskean rasvan toiminta osana metabolista terveyttä

Mielenkiinto ihmisen ruskeaa rasvaa kohtaan heräsi uudestaan noin 15 vuotta sitten, kun positroniemissiotomografiassa (PET) löydettiin aikuisilta toiminnallisesti aktiivista ruskeaa rasvaa solisluun yläpuolelta. Alueelta otetun kudoksen morfologiset ja molekyylibiologiset määritykset osoittivat, että kudoksen rakenne ja geenien ilmentymä vastaavat tyypillisen ruskean rasvan ilmiä (1). Erityisesti vastasyntyneiden ruskean rasvan olemassaolo tiedettiin, mutta patologit olivat tunnustaneet kyseistä kudosta myös kaulan verisuonten ympärillä sekä muun muassa suurten verisuonten haarautumiskohdissa (2,3).

Ruskea rasva, joka aikuisilla on niin sanottua beigeä rasvaa, kykenee aktivoituessaan tuottamaan lämpöä irtikytkijäproteiini 1:n (UCP-1) avulla. Ruskeassa rasvasolussa on runsaasti mitokondrioita ja sisäkalvosto on tiheää. Nämä rakenteelliset ominaisuudet mahdollistavat pienistä solusisäisistä rasvaparisaroista vapautuneiden rasvahappojen tehokkaan hyödyntämisen energianlähteenä lämmöntuotantoon.

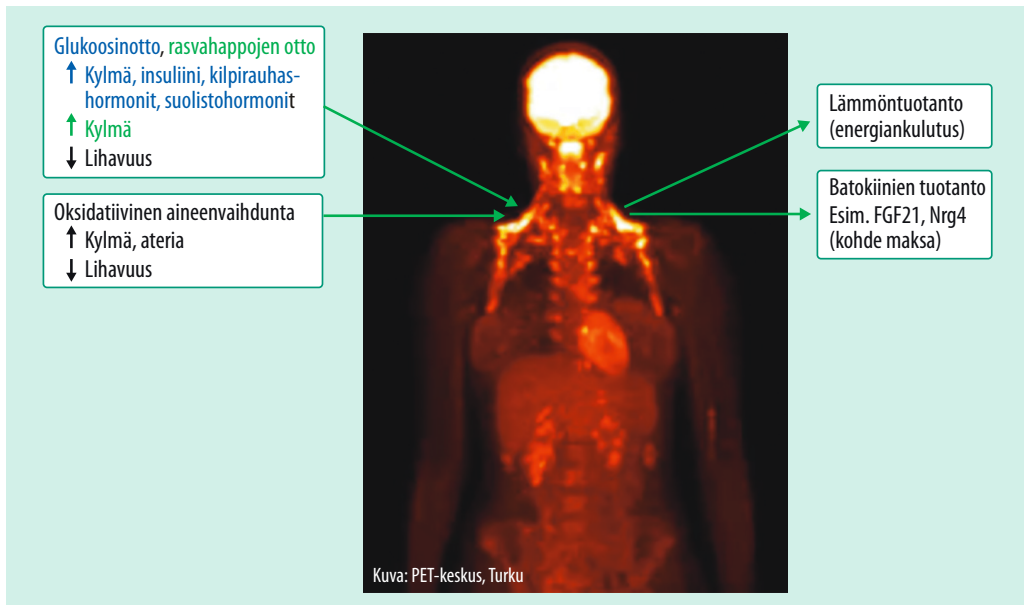
Pienten eläinten, kuten jyrsijöiden, ja todennäköisesti myös vastasyntyneiden ruskean rasvan lämmöntuotanto vaikuttaa selviytymiseen ja koko kehon lämmön ylläpitämiseen viileässä ympäristössä. Aikuisen ihmisen lämmöntuotanto on paikallista, ja esimerkiksi kaulasuonten ympärille sijoittuvan ruskean rasvan merkitys liittyy lämpimän verenkierron turvaamiseen aivoille.

Ruskean rasvan kyky kuluttaa energiaa oli alkuun erityisen mielenkiinnon kohteena. Voiko 200–300 gramman painoisella kudoksella, joka

kykenee lisäämään sokerinkulutusta kymmenkertaisesti kylmäältistuksen yhteydessä, olla merkitystä koko kehon energiankulutuksessa? Voisiko ruskean rasvan aktivoimisella näin edistää painon vähentämistä? PET:ssä mitatun glukoosin kudoksenkohtaisen kulutuksen perusteella arvioimme, että tämä pieni kudos voisi kuluttaa vuodessa enintään yhtä paljon kaloreita kuin kolme kilogrammaa valkoista rasvakudosta sisältää (1). Se ei siis ole kovin tehokas apukeino painon vähentämisessä. Tällainen energiankulutus voi sen sijaan vaikuttaa painon ylläpitämiseen tasaisena. Yhdysvaltalaisessa CARDIA-tutkimuksessa havaittiin 25 vuoden pitkäaikaisseurannassa, että riippumatta lähtöpainosta ja painoindeksistä, sukupuolesta tai ihonväristä elimistömme kerryttää painoa aikuisiällä keskimäärin 0,5–1 kg vuodessa (4).

Lihavuuden yhteydessä ruskean rasvan toiminnallinen aktiivisuus on keskimäärin vähentynyt noin kolmannekseen siitä, mitä se normaalipainoisilla henkilöillä on (5). Säännönmukaista tämä ei kuitenkaan ole – erityisesti poikkeuksena erottuvat avantouimarit sekä nuoremmat naiset, joilla on toiminnallisesti aktiivista ruskeaa rasvaa ylipainosta tai lihavuudesta riippumatta. Naisten ja miesten aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyyseroista on edelleen epäselvyyttä, mikä liittyy osin tutkimuspopulaatioiden miesvaltaisuuteen, osin sukupuolihormonien vaikutukseen ruskean rasvan aktiivisuuteen (6).

Hormonaalisten tekijöiden vaikutus ihmisen ruskean rasvan toimintaan on ilmeinen (KUVA). Ruskea rasva on hyvin insuliiniherkkä kudos, yhtä herkkä kuin luurankolihas (7). Ei



KUVA. Ihmisen ruskea rasva hyödyntää aineenvaihdunnassaan glukoosia ja rasvahappoja. Eri tilanteissa, kuten kylmässä ympäristössä tai lihavuuden yhteydessä, ruskean rasvan oksidatiivinen aineenvaihdunta muuttuu. Ruskea rasva viestii kehon muille kudoksille ja elimille tuottamalla lämpöä ja erilaisia batokiineja.

siis ole suuri yllätys, että lihavuuden yhteydessä ruskean rasvan insuliinistimuloitu glukoosinkäyttö on merkittävästi vähentynyt (5). Insuliinin merkitys korostuu myös ruokailun jälkeen, jolloin ruskean rasvan oksidatiivinen (hapenkulutuksesta riippuvainen) aineenvaihdunta kaksinkertaistuu (8). Vanhin tunnettu suolistohormoni, sekretiini, joka niin ikään erittyy ruokailun jälkeen, lisää ruskean rasvan glukoosinkäyttöä keskimäärin 70 % lumekontrolliin verrattuna (9). Myös suolistohormonin kaltaisten lääkeaineiden, kuten GLP-1-reseptoriagonistin, GIP-reseptoriagonistin ja näiden yhdistelmävalmisteen, on osoitettu aktivoivan ruskeaa rasvaa (10,11).

Kilpirauhashormonit ovat keskeisiä ruskean rasvan lämmöntuotannossa. Ruskean rasvasolun aktivoituessa trijodityroniinin (T3) pitoisuus solun sisällä lisääntyy, joka puolestaan stimuloi UCPI:n transkriptiota ja lämmöntuotantoa (12). Potilaiden, joilla on kilpirauhasen liikatoiminta, ruskean rasvan glukoosinkäyttö on kolminkertaista terveisiin verrokkeihin verrattuna (13).

Ruskea rasva ei ole vain passiivinen ulkoisten ärsykkeiden ja hormonaalisten välittäjäaineiden kohde. Sen on osoitettu tuottavan aktiivisesti

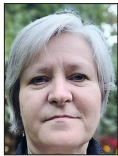
rasvakudoksesta erittyviä sytokiineja eli batoikiineja (esimerkiksi FGF21 ja Nrg4), joiden avulla viestintä eri solujen ja kudosten kanssa mahdollistuu (14). Batokiinien osa ihmisen terveydessä ja aineenvaihdunnassa tarkentunee tulevaisuudessa, kun erityinen mielenkiinto kohdentuu metaboliisiin sairauksiin, esimerkiksi tyypin 2 diabetekseen.

Ruskean rasvan aktiivisuuden yhteys kardiometabolisiin sairauksiin osoitettiin laajassa poikkileikkaustutkimuksessa, jossa selvitettiin yli 50 000 potilaan PET-kuvauksessa havaitun aktiivisen ruskean rasvan yhteys eri sairauksien esiintyvyyteen (15). Aktiivinen ruskea rasva liittyi merkittävästi pienempään kardiometabolisten sairauksien esiintyvyyteen. Erityisesti lihavuuden osalta yhteys tyypin 2 diabetekseen oli mielenkiintoinen: kun potilailla ei ollut aktiivista ruskeaa rasvaa, esiintyvyys oli 20 %, ja kun potilailla oli aktiivista ruskeaa rasvaa, esiintyvyys oli vain 7,5 %.

Aktiivinen ruskea rasva voi siis suojata metabolisen sairauden kehittymiseltä tai kehittyneet diabetes voi heikentää ruskean rasvan toimintaa. Yhteyden suunnan selvittämiseksi tarvitaan pitkäaikaisia seurantatutkimuksia tarkempien päätelmien tueksi. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, ym. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009;360:1518–25.
2. Heaton JM. The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat* 1972;112:35–9.
3. Huttunen P, Hirvonen J, Kinnula V. The occurrence of brown adipose tissue in outdoor workers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1981;46:339–45.
4. Dutton GR, Kim Y, Jacobs DR Jr, ym. 25-year weight gain in a racially balanced sample of U.S. adults: The CARDIA study. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:1962–8.
5. Orava J, Nuutila P, Noponen T, ym. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:2279–87.
6. Blondin DP, Haman F, Swibas TM, ym. Brown adipose tissue metabolism in women is dependent on ovarian status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2024;326:E588–601.
7. 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.
8. U Din M, Saari T, Raiko J, ym. Postprandial oxidative metabolism of human brown fat indicates thermogenesis. *Cell Metab* 2018;28:207–16.e3.
9. Laurila S, Sun L, Laheesmaa M, ym. Secretin activates brown fat and induces satiation. *Nat Metab* 2021;3:798–809.
10. Janssen LGM, Nahon KJ, Bracké KFM, ym. Twelve weeks of exenatide treatment increases [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by brown adipose tissue without affecting oxidative resting energy expenditure in nondiabetic males. *Metabolism* 2020;106:154167.
11. Ying Z, van Eenige R, Ge X, van Marwijk C, ym. Combined GIP receptor and GLP1 receptor agonism attenuates NAFLD in male APOE*3-Leiden.CETP mice. *EBioMedicine* 2023;93:104684.
12. Celi FS. Brown adipose tissue – when it pays to be inefficient. *N Engl J Med* 2009;360:1553–6.
13. Laheesmaa M, Orava J, Schalin-Jäntti C, ym. Hyperthyroidism increases brown fat metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E28–35.
14. Villarroya J, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, ym. New insights into the secretory functions of brown adipose tissue. *J Endocrinol* 2019;243:R19–27.
15. Becher T, Palanisamy S, Kramer DJ, ym. Brown adipose tissue is associated with cardiometabolic health. *Nat Med* 2021;27:58–65.



KIRSI A. VIRTANEN, LT,
aineenvaihduntatutkimuksen
apulaisprofessori
Valtakunnallinen PET-keskus,
Turun yliopisto ja Turun
yliopistollinen keskussairaala

SIDONNAISUUDET

Kirsi A. Virtanen: Tutkimusrahoitus (Suomen Akatemia, Suomen Lääketieteen Säätiö, Sigrid Juséliuksen Säätiö, Diabetestutkimussäätiö, Novo Nordisk Foundation, EU FP7, Suomen Kulttuurirahasto, Paulon Säätiö, Valtion tutkimusrahoitus VTR), korvaukset matka- ja kongressikuluista (Novo Nordisk, Eli Lilly, Suomen Terveystalo Oy, Suomen Kliinisen Fysiologian yhdistys ry, Oulun yliopisto), luottamustoimet (Lihavuus- ja metaboliakirurgian yhdistys (LIME) ry, hallituksen jäsen), muut sidonnaisuudet (Obepat Oy, hallituksen puheenjohtaja)