Kirsi A. Virtanen ja Pirjo Nuutila

Ihmisen ruskea rasvakudos

Vuonna 2009 osoitettiin, että aikuisilla ihmisillä on lämpöä tuottavaa ja energiaa kuluttavaa ruskeaa rasvakudosta solisluiden seudussa kaulalla. Ruskeita rasvasoluja on kahdenlaisia, niin sanottuja klassisia ja myöhemmin aikuisiän lähestyessä lisääntyviä niin sanottuja beigejä rasvasoluja. Ruskeat rasvasolut tuottavat lämpöä irtikytkijäproteiini 1:n (UCP1) avulla rasvahapoista ja sokerista. Sokerin käyttöä mittaavan positroniemissiotomografian (PET) avulla on osoitettu ruskean rasvan aineenvaihdunnan moninkertaistuvan kylmässä, millä arvellaan olevan vaikutusta energiankulutukseen. Aktiivista ruskeaa rasvaa on todennäköisimmin nuorilla aikuisilla, normaalipainoisilla ja naisilla, ja epätodennäköisemmin lihavilla henkilöillä. Sen määrä ja aktiivisuus lisääntyvät toistuvassa kylmäaltistuksessa ja laihdutettaessa. Lihavuusepidemian vuoksi ruskean rasvan aktivoinnista etsitään uusia keinoja painonhallintaan. Sen monet metaboliset ja hormonaaliset säätelymekanismit ja vaikutukset tunnetaan vielä puutteellisesti.

Jo 1500-luvulla sveitsiläinen tiedemies Conrad Gessner kuvaili ruskeaa rasvakudosta: ”Ei lihasta, ei rasvaa, vaan jotain siltä väliltä”. Rasvakudokseen viittaa runsas solunsisäisten pienten triglyseridipisaroiden määrä, toisaalta lihassolujen kanssa yhtenevää on mitokondrioiden suuri määrä. Mitokondriot ovatkin runsaan verisuonituksen lisäksi vastuussa kudoksen ruskeasta väristä. Jyrsijöillä, esimerkiksi rotalla, kudos on silminnähden ruskeaa, kun ihmisellä se on väriltään enemmänkin oranssia. 1900-luvun alkupuolella tätä kudosta pidettiin ennen kaikkea soliskuopissa sijaitsevana rauhaskudoksena, mutta vuosisadan loppupuolella kudos luokiteltiin rasvakudokseksi, joka poikkesi muusta valkoisesta rasvakudoksesta suuremman hapenkulutuksen ja runsaamman energiankulutuksen vuoksi (1). Ruskeaa rasvaa tiedettiin olevan myös vastasyntyneillä ja pikkulapsilla, mutta aikuisiällä sen ajateltiin surkastuvan. Kuitenkin jo 1980-luvun alussa oululaiset patologit raportoivat ruskeaa rasvaa ulkotyötä tehneiden metsureiden ruumiinavauksista (2). Adrenergisten beeta$_3$-agonistien painoa vähentävä vaikutus jyrsijöillä innosti 1990-luvun puolivälissä ruskean rasvan tutkijoita kehittämään lääkkeitä ihmiskäyttöön, mutta

Toimittajalta

Onko rasvan värillä väriä? Jo 1990-luvulla yritettiin selvittää kehon energiavirtojen perinnöllisiä tekijöitä. Erityisen mielenkiinnon kohteena oli UCP1-proteiini, jota koodaavasta geenistä haettiin innolla mutaatioita. UCP1 eli irtikytkijäproteiini 1 siirtää energiaa varastoinnin sijaan lämmöksi, mikä kuulosti ihanteelliselta ylipainoepidemian hoitokeinolta.

Aineenvaihduntaa mullistavia mutaatioita ei tuolloin löytynyt. Science-lehdessä kuitenkin raportoitiin vastikään väestögeneettisestä tutkimuksesta, jossa beigen rasvan muuttumista UCP1:tä tuottaviksi soluiksi säätelevään *TBX15*-geeniin oli Grönlannin inuiiteilla kohdistunut erityinen muutospaine.

Avaanpa nykyään lehden kuin lehden, mitä erilaisimmissa aineenvaihduntaan liittyvissä jutuissa käsitellään ruskeaa tai beigeä rasvaa. Tuntuu hyvältä olla suomalainen, sillä **Pirjo Nuutilan** ja **Kirsi Virtasen** tutkimusryhmä Turussa on tehnyt kansainvälisesti uraauurtavaa tutkimusta muun muassa erivärisen rasvan ja sen aineenvaihdunnan sofistikoituneessa kuvantamisessa. Tällaisen tutkimuksen avulla ymmärrämme, miten inuiitit selviytyvät arktisissa oloissa lämpöä hohkaavan nivusrasvansa avulla.

TIINAMAIJA TUOMI, endokrinologian vastuutoimittaja

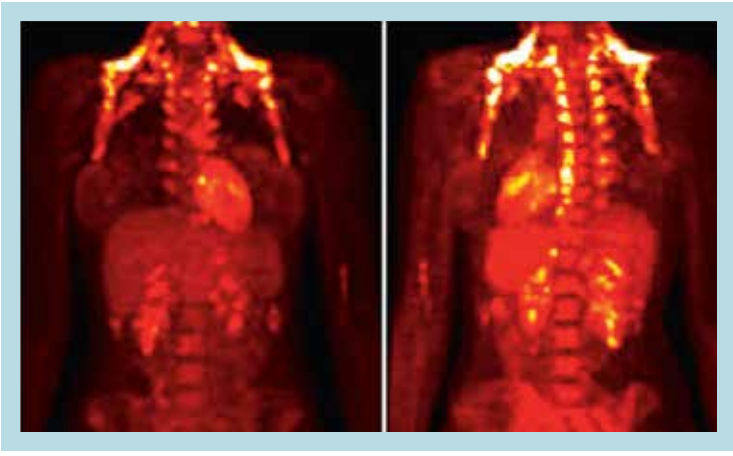
Duodecim 2015;131:2075–82

kun tehoa ei pystytty riittävästi osoittamaan ihmisillä, innostus hiipui.

Kuvantamisen kummajaisesta keskiöön

Toiminnallisen kuvantamisen lisääntyminen PET:n käytön myötä on vaikuttanut ruskean rasvan renessanssiin. Kun ^{18}fluorodeoksiglukoosin (^{18}F-FDG) käyttö diagnostisessa PET-kuvantamisessa 1990-luvun lopulla yleistyi, noin joka viidennellä, useimmiten onkologisen syyn vuoksi tutkitulla, todettiin solisluiden yläpuolella kaulalla ja selkärangan myötäisesti FDG-aktiivisuuskertymiä. Symmetrisiä kertymiä pidettiin hyvänlaatuisina, ja niiden epäiltiin liittyvän lihasten aktiivisuuteen kuvauksen aikana. Niitä esiintyi useimmin talviaikaan ja naisilla miehiä useammin (KUVA 1) (3). Kun PET yhdistettiin tietokonetomografiaan (PET-TT), voitiin kyseisten kertymien vahvistaa sijaitsevan rasvakudoksessa. Suuren metabolisen aktiivisuuden vuoksi ne tulkittiin ruskean rasvan alueiksi (4). Lisäksi havaittiin, että potilaan käyttäessä propranololia kuvantamistutkimuksen tulkintaa häiritsevät kertymät katosivat ja sopivat siksi ruskeaksi rasvaksi. Löydöksen todistivat varsinaisesti vasta kolme samanaikaisesti ilmestynyttä julkaisua, joissa yhdistettiin kaulan alueen kuvantamiseen kylmäaltistuksen aikana aktivoituneelta alueelta otettujen kudosnäytteiden analysointi (5, 6, 7). Soveltamalla aiemmin Turussa kehitettyä rasvakudoksen aineenvaihdunnan mittaamismenetelmää osoitimme, että kylmäaltistus kymmenkertaistaa glukoosinkäytön ruskeassa rasvakudoksessa (5, 8). Vaikka kaulan alueella todettu ruskean rasvan määrä on keskimäärin vain noin 60 g (0–200 g), sen aktivaation voitiin arvioida riittävän polttamaan vuodessa 1–2 rasvakiloa vastaavan määrän energiaa, sillä ruskea rasva polttaa pääosin rasvahappoja.

Toistaiseksi on julkaistu yli sata alkuperäisartikkelia, joissa on tutkittu FDG-PET:llä ihmisen aktiivista ruskeaa rasvaa. Monet raporteista ovat perustuneet kliinisistä aineistoista takautuvasti tehtyihin havaintoihin, ja ruskean rasvan aktiivisuutta on pyritty mittaamaan diagnostiikassa käytössä olevalla standardoidulla kertymällä (standard uptake value, SUV). Sen avulla voidaan saada tietoa glukoosin normaalia suuremmasta kulutuksesta kylmäaltistuksen aikana. Tulos on luotettava vain jos rasvakudoksen aineenvaihdunta lisääntyy. Jos kylmennys sen sijaan johtaa myös lihasvärinään, sekä lihasten että ruskean rasvan glukoosinkäyttö lisääntyy ja FDG:tä kertyy molempiin enemmän. Tästä biojakauman muutoksesta seuraa, että ruskean rasvan SUV jää harhaanjohtavan pieneksi. Sama tilanne syntyy myös ruoan tai monien hormonien kuten insuliinin vaikutuksesta. Tämän vuoksi vain kvantitatiiviset menetelmät ovat luotettavia ruskean rasvan metabolian tutkimuksessa.



KUVA 1. Nuoren naisen FDG-PET/TT-kuva, jossa tyypillinen symmetrinen aktiivisuus (kirkkaankeltainen) solisluiden yläpuolella ja juosteina kainaloihin osoittaa ruskean rasvan sijainnin. Vasemmanpuoleisessa kuvassa on anteriorinen projektio, oikeanpuoleisessa vinosti posteriorinen. Oikeanpuoleisessa kuvassa havaitaan aktiivisuutta selkärangan myötäisesti helminauhamaisena.

TAULUKKO 1. Ruskean ja valkoisen rasvakudoksen erot.

Väri	Ruskea rasva	Valkoinen rasva
Tehtävä	**Polttaa** ylimääräistä energiaa, lämmöntuotanto	**Varastoi** ylimääräistä energiaa
Sijainti	Lapaluiden välissä, kainaloissa, selkärangan vierellä, kaulalla, solisluiden alla, rintakehän suurten verisuonten lähellä	Vatsalla, nivusissa, munuaisten ympärillä, vatsaontelon sisällä, sukupuolirauhasten ympärillä
Triglyseridivarastot	+	+++
Triglyseridin jakautuminen	Monilokeroinen	Yksilokeroinen
Adipokiinien tuotanto	Kyllä	Kyllä
Mitokondriot	+++	+
Oksidatiivinen kapasiteetti	Suuri	Pieni
Verisuonisto	+++	++
Hermotus	Sympaattinen hermosto +++	Sympaattinen hermosto ++, parasympaattinen hermosto +

Ruskean rasvasolun toiminta ja lokalisaatio

Ruskean rasvan toiminta perustuu suureen solunsisäisten mitokondrioiden ja pienten rasvapisaroiden määrään sekä runsaaseen verisuonittumiseen (TAULUKKO). Lisäksi runsas sympaattinen hermotus mahdollistaa tehokkaan paikallisen katekoliamiinien vapautumisen. Mitokondrioiden määrä on merkittävästi suurempi kuin valkoisissa rasvasoluissa, ja niiden rakenne on erilainen (9). Mitokondrion sisäkalvosto on voimakkaasti poimuttunut, cristojen määrä on suuri ja niiden tiivis sijainti lisää toiminnalle tärkeää pinta-alaa. Sisäkalvolla toimii irtikytkijäproteiini UCP1, joka muun muassa adrenergisvälitteisen signaalin seurauksena aktivoituu ja kykenee katkaisemaan adenosiinitrifosfaatin (ATP) tuotannon. Tämä johtaa lämmöntuotantoon ja energian kulutukseen varastoimisen sijaan. Solun sisällä olevien triglyseridiä varastoivien rasvapisaroiden pieni koko ja suuri määrä mahdollistavat suuren pinta-alan tehokkaalle lipolyysille, kun aktivoituneissa mitokondrioissa tarvitaan rasvahappoja.

Ruskean rasvan merkitys

Ruskean rasvan pääasiallinen tehtävä on termogeneesi eli lämmöntuotto. Termogeneesillä on erityinen merkitys jyrsijöille ja muille luonnonvaraisille eläimille, mutta aikuisen ihmisen lämmöntuottoon sen vaikutus on pienen määrän vuoksi hyvin paikallista. Vastasyntyneillä ja pienillä lapsilla ruskea rasva tuottaa lämpöä koko keholle silloin, kun lihakset eivät vielä pysty lämpöä tuottamaan. Lapsen lähtiessä liikkeelle ruskean rasvan määrä on pieni. Se alkaa lisääntyä lapsuus- ja teini-iässä samassa tahdissa lihaskudoksen kanssa (10).

Ruskean rasvan lokalisaatio vastasyntyneillä vaihtelee, ja suurin rasvakertymä sijaitsee jyrsijöiden tapaan lapaluiden päällä (11). Aikuisilla solisluiden seudulla olevan ruskean rasvakudoksen merkitys lämmöntuoton kannalta saattaa olla merkityksellistä aivoihin menevän veren lämpötilan turvaamiseksi. Akuutissa kylmäaltistuksessa ihon lämpötila solisluiden yläpuolella ei laske samalla lailla kuin perifeeristen alueiden iholla (12).

Ruskean rasvan toimintaa on tutkittu pitkälti termogeneesin ja energiankulutuksen näkökulmasta, sillä aktiivisesti toimiva ruskea rasva on yhteydessä pienempään kehon rasvaprosenttiin (6). Aktivoituneessa ruskeassa rasvassa rasvahappojen kulutus lisääntyy voimakkaasti niin solunsisäisistä lähteistä kuin lisääntyneen lipolyysin seurauksena muualtakin elimistöstä valkoisen rasvan varastoista. Jyrsijöillä kylmäaltistuksella aktivoitu ruskea rasva puhdistaa

verenkierrosta ylimääräisiä triglyseridejä, ja hyperlipideemisten hiirten lipidipitoisuudet pienenevät (13). Mikäli samankaltainen toiminto aktivoitaisiin ihmisellä, solisluiden seudulla oleva ruskea rasva puhdistaisi aivoihin menevää verta rasvoista sekä pienentäisi verenkierron lipidipitoisuuksia. Lisäksi heikentynyt glukoositasapaino kohentuisi. Glukoositasapainon yhteydestä ruskean rasvan toimintaan ihmisellä on viitteitä, sillä henkilöillä, joilla on toiminnallisesti aktiivista ruskeaa rasvaa, 5–8 tuntia kestävä kylmäaltistus lisää plasman glukoosin hapettumista ja koko kehon insuliiniherkkyyttä (14).

Beigen rasvan ajatellaan olevan tarpeen mukaan käyttöön otettavissa olevaa rasvaa.

Ruskea rasva on insuliiniherkkää kudosta, sillä sen glukoosinkäyttö lisääntyy insuliinin vaikutuksesta lihaksen glukoosinkäytön veroiseksi, noin viisinkertaiseksi paastotilanteeseen verrattuna (15). Radiovettä (^{15}O-H_2O-PET) käyttämällä on havaittu, ettei insuliinistimulaatioon liity verenkierron lisääntymistä. Ruskean rasvan aktivoituessa kylmän vaikutuksesta verenkierto sen sijaan lisääntyy kaksinkertaiseksi (15). Kanadalainen tutkijaryhmä on ^{11}C-asetaattia käyttämällä osoittanut, että oksidatiivinen aineenvaihdunta lisääntyy merkittävästi kylmäaltistuksessa (16). Jos tämä lisäys muutetaan energiankulutukseksi, se vastaa vain noin 130 kilokaloria vuorokaudessa. Ruskeaa rasvaa on kuitenkin pieniä määriä myös monilla elimistön alueilla kuin solisluiden seudussa kaulalla, mitä ei ole laskelmissa huomioitu. Nykyisten PET-TT- ja PET-MK-laitteiden erottelukyky on 1–4 mm, eikä se riitä sellaisenaan pienien ruskean rasvan alueiden havaitsemiseen, erityisesti koska ruskeat rasvasolut ovat valkoisten kanssa lomittain. Todennäköisesti ruskean rasvan aktivaatiolla on merkitystä kokonaisenergiankulutukselle, sillä kylmän aiheuttama kokonaisenergiankulutuksen lisäys on 10 % suurempi niillä, joilla on aktiivista ruskeaa rasvaa (17).

Kahdenlaista ruskeaa rasvaa – onko värillä väliä?

Jyrsijöiden ja vastasyntyneitten ihmisten lapaluiden päällä olevan niin sanotun klassisen ruskean rasvan alkuperä tunnetaan hyvin. Yksilönkehityksen aikana sellaiset prekursori- eli esiastesolut, jotka ovat lähtöisin dermatomista ja ilmentävät transkriptiotekijä Myf5:tä, kehittyvät joko lihassoluiksi tai ruskeiksi rasvasoluiksi. Tätä säätelee proteiini PRDM16: kun proteiinia tuotetaan, soluista kehittyy ruskeita rasvasoluja. Mikäli tätä proteiinia säätelevä geeni tuhotaan, esiastesoluista kehittyy lihassoluja (18).

Aikuisten ihmisten kaulalla ja solisluiden seudussa havaittu ruskea rasva on tyypiltään kuitenkin erilaista eikä ilmennä Myf5:tä (11). Alkujaan tämän rasvan solut kehittyvät rasvasolulinjasta ja ovat valkoisen rasvan seassa niin sanottuja brite-soluja (brown-in-white). Brite-soluja sisältävää kudosta kutsutaan beigeksi rasvaksi, ja sen ajatellaan olevan tarpeen mukaan (esimerkiksi kylmässä) käyttöön otettavissa olevaa rasvaa (19). Mikäli esimerkiksi lihavien ihmisten beigeä rasvaa voitaisiin aktivoida tehokkaasti, se voisi parhaimmillaan auttaa lisäämään kehon energiankulutusta ja lievittämään rasva- ja glukoositasapainon häiriöitä. Brite-solujen erityisominaisuus voikin liittyä niiden kykyyn erilaistua joko energiaa kuluttaviksi ruskeiksi soluiksi tai energiaa varastoiviksi valkoisiksi soluiksi. Tällainen transdifferentiaatio voi olla hyvin runsasta jyrsijöillä, sillä lähes kaikki niiden rasvakudos voi muuttua ruskean kaltaiseksi riittävällä kylmäaltistuksella (20).

Ihmisen toiminnallinen ruskea rasva on siten klassista tai beigeä rasvaa tai niiden sekoitusta. Tähän viittaavat myös eläinkokeiden tulokset: kudosalueen keskiosissa nähdään tyypillisiä ruskeita rasvasoluja ja kudosalueen reunamilla valkoisia rasvasoluja (21).

Kuvantamisen haasteet

PET-kuvantaminen on luotettavin tapa todeta toiminnallista ruskeaa rasvaa ihmisillä. Tämä edellyttää kuitenkin stimulaatiota, kuten kylmäaltistusta, sillä normaalissa huoneenlämmössä ruskean rasvan aineenvaihdunnallinen aktiivisuus ei eroa valkoisen rasvan aktiivisuu-

desta (15). Riittävä viilennys saavutetaan melko helposti: oleskelu huoneessa, jonka lämpötila on 15–19 °C, riittää. Tutkimustilanteissa kylmäaltistus pyritään vakioimaan esimerkiksi käyttämällä kylmäpeitteitä tai -pukua, joiden sisällä kiertävän veden lämpötilaa voi säätää. Ruskean rasvan aiheuttamaa termogeneesiä (non-shivering thermogenesis) tutkittaessa on pyritty välttämään lihasvärinää. Lihasvärinä ei kuitenkaan estä ruskean rasvan aineenvaihdunnan mittaamista tarkasti. Jos halutaan selvittää fysiologisia vasteita lämpötilan laskiessa, ryhmien välinen vertailu on yksinkertaisinta, jos kylmäaltistus on tehty samansuuruisena kaikille.

PET:n käyttöön liittyvä säderasitus rajoittaa sen käytettävyyttä seurantatutkimuksissa ja estää lasten tutkimisen. Magneettikuvaus (MK) ja magneettispektroskopia (MRS) eivät aiheuta säderasitusta ja erottelevat rakenteita tarkasti. Ruskean rasvan erottaminen valkoisesta rasvasta perustuu sen sisältämään vähäisempään rasvan ja suurempaan veden määrään, mikä MK:ssa ja MRS:ssä ilmenee voimakkaampana veden ja heikompana rasvan signaalina. Toinen vaihtoehto on mitata suoraan ruskean rasvan verenkierron lisääntymistä esimerkiksi kontrastiainetehosteisen perfuusiokuvantamisen avulla. Spektroskopian käytettävyyttä rajoittaa se, että ruskean rasvan alueet ovat usein pieniä. Nykyisin MK on varsin lupaava ja toistettava menetelmä ruskean rasvan tutkimukseen ja soveltunee jatkossa myös laajempiin tutkimuksiin ja seurantaan (22).

Ydinasiat

- Ihmisen ruskea rasvakudos tuottaa lämpöä ja kuluttaa energiaa.
- Ruskeaa rasvaa on solisluiden ja sympaattisten hermorunkojen alueella.
- Aktivoitunut ruskea rasva näkyy kertyminä FDG-PET-kuvissa, koska kudoksen glukoosinkäyttö lisääntyy.
- Ruskeaa rasvaa on normaalipainoisilla, naisilla ja nuorilla aikuisilla useammin kuin lihavilla ja iäkkäillä.
- Ruskean rasvan määrään ja aktiivisuuteen voi vaikuttaa laihduttamalla, oleskelemalla toistuvasti kylmässä ja tietyillä lääkeaineilla (beeta$_3$-agonistit, kapsinoidit).

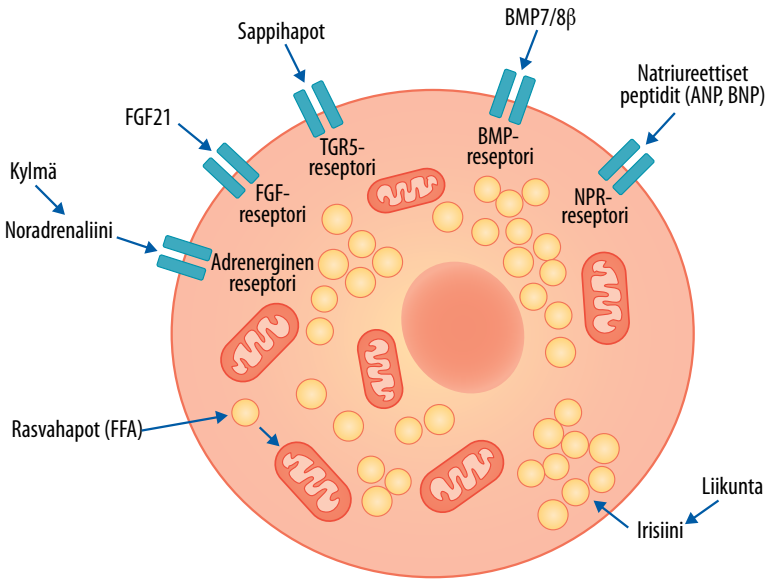
Ruskean rasva, lihavuus ja tyypin 2 diabetes

Ruskean rasvan aktiivisuus on poikkileikkaustutkimusten mukaan käänteisesti yhteydessä painoindeksiin (6). Ruskean rasvan kylmästimuloitu glukoosinkäyttö on lihavilla vain kolmannes siitä, mikä se on normaalipainoisilla (23). Ei tiedetä, johtaako jokin geneettinen tekijä ruskean rasvan toiminnassa herkemmin lihavuuteen vai johtaako lihavuus ruskean rasvan toiminnan heikkenemiseen pitkittäisseurannassa. Beigen rasvan muokkautuvuus voi olla tässä keskeistä. Joillakin lihavilla henkilöillä on kuitenkin toiminnallisesti hyvin aktiivista ruskeaa rasvaa, ja osalta normaalipainoisista puuttuu aktiivisesti toimiva ruskea rasva. Selkeää syytä tähän ei tiedetä.

Iäkkäillä ruskean rasvan aktiivisuus on vähäisempää kuin nuorilla aikuisilla. Siitä, onko tyypin 2 diabeetikoilla aktiivista ruskeaa rasvaa, tiedetään vähän. Todennäköisesti heillä ruskean rasvan määrä on sama kuin samanikäisillä diabetesta sairastamattomilla, ja sen kyky polttaa rasvahappoja on tallella (24).

Voiko ruskean rasvan toimintaa stimuloida?

Jos ruskean rasvan toiminta on yhteydessä energiankulutuksen lisääntymiseen, olisi ihanteellista aktivoida sen toimintaa ja siten kuluttaa ylimääräisiä energiavarastoja kehosta. Lihavilla voi olla kehossaan ylimääräisiä rasvavarastoja 10–50 kg, joten etenkin sairaalloisessa lihavuudessa ruskean rasvan optimaalinen kyky polttaa rasvavarastoja 3–4 kg vuodessa on epärealistinen painonpudotuksen kannalta. Siksi varsinainen laihduttami-



KUVA 2. Ruskean tai beigen rasvan toimintaa aktivoivia tekijöitä (30). Irisiini vaikuttaa brite-solujen uudismuodostukseen, BMP7/8β ruskeiden solujen uudismuodostukseen. Muiden tekijöiden vaikutus kohdentuu toiminnan (lämmöntuotannon) aktivoimiseen.
BMP = luun morfogeneettinen proteiini, FGF = fibroblastikasvutekijä

nen tulisikin toteuttaa tavanomaisilla keinoilla, ja ruskean rasvan aktivoimisella voisi olla merkitystä laihtumistuloksen ylläpitämisessä. Tavanomainen laihdutus vähäenergiaisen ruokavalion sekä liikunta- ja ravitsemusohjauksen avulla viiden kuukauden ajan kohentaa ruskean rasvan kylmästimuloitua glukoosinkäyttöä, kun paino on vähentynyt yli 10 % (23). Myös mahalaukun pantaleikkaus lisää ruskean rasvan aktiivisuutta sairaalloisen lihavilla henkilöillä vuoden kuluttua leikkauksesta mitattuna, kun kehon paino on vähentynyt keskimäärin 29 % (25). Vaikutus perustunee osittain ruskean rasvasolun vähentyneeseen triglyseridikuormaan, joka elvyttää solun mitokondrioiden toimintaa.

Kylmäaltistus on yksi tehokkaimmista keinoista aktivoida ruskean rasvan toimintaa. Normaalipainoisella henkilöllä akuutti kylmäaltistus lisää ruskean rasvan glukoosinkäyttöä kymmenkertaisesti, verenvirtausta ja hapenkulutusta kaksinkertaisesti ja rasvahappojen kulutusta noin kolminkertaisesti (15, Mueez U Din, julkaisematon havainto, Teemu Saari, julkaisematon havainto). Myös neljän tai kuuden viikon ajan päivittäin toistetun kylmäaltistuksen on havaittu kohentavan ruskean rasvan aktiivisuutta normaalipainoisilla henkilöillä (26, 27). Tutkimukset lihavilla henkilöillä puuttuvat vielä.

Farmakologisista keinoista on toistaiseksi testattu kapsinoideja ja beeta$_3$-agonistia mirabegronia normaalipainoisilla henkilöillä (27, 28). Chilipaprika sisältää kapsaisiinia, ja kuuden viikon päivittäinen kapsinoidien nauttiminen lisää kylmästimulaation aiheuttamaa energiankulutusta lumelääkkeeseen verrattuna koko kehossa. Yhden annoksen mirabegronia on havaittu lisäävän ruskean ja beigen rasvan aktiivisuutta sekä perusenergiankulutusta yli 10 % vuorokaudessa. Myös näiden lääkeaineiden käyttökelpoisuus lihavuuden tai tyypin 2 diabeteksen hoidossa on vielä osoittamatta.

Liikunnan mahdollinen ruskeaa rasvaa aktivoiva vaikutus on noussut esiin irisiinihormonin löytymisen myötä (29). Irisiini ei tiettävästi suoraan aktivoi ruskeaa rasvaa, mutta sen on osoitettu ruskettavan valkoista rasvaa (”browning”) jyrsijöillä ja siten lisäävän energiankulutuksen kannalta aktiivisen beigen rasvan määrää. Ihmisillä löydökset ovat olleet ristiriitaisia, ja vankka näyttö irisiinin tehokkuudesta puuttuu. Myös useiden muiden tekijöiden, muun muassa hormonien, uskotaan vaikuttavan ruskean rasvan aktiivisuuteen joko suoraan, adrenergisen stimulaation tai rasvahappojen kautta (**KUVA 2**)(30). Näitä tutkitaan, ja selventäviä tuloksia voitaneen odottaa muutaman vuoden kuluttua.

Lopuksi

Kun kuusi vuotta sitten ilmeni, että ihmiselläkin on aktiivista ruskeaa rasvaa, siitä tuli tärkeä kohde etsittäessä keinoja estää lihavuutta ja hoitaa metabolisia sairauksia. Nyt tiedetään, että ruskeaa rasvaa on kahdenlaista, vastasyntyneellä todettavaa sekä indusoitavaa beigeä rasvaa, joka lisääntyy aikuistuttaessa ja jonka määrä vaihtelee eri ihmisillä. Krooninen kylmäaltistus on nykyisin tehokkain ruskean rasvan aktivointikeino, mutta monia muitakin aktivoijia on löydetty, ja niiden tutkiminen on käynnissä. Sitä, voiko ruskean rasvan pitkäaikainen aktiivisuus estää aineenvaihdunta- tai sydän- ja verisuonisairauksia, ei vielä tiedetä. ■



KIRSI A. VIRTANEN,
Dosentti, akatemiatutkija
PET-keskus, Turun yliopisto ja TYKS



PIRJO NUUTILA
Professori, ylilääkäri
PET-keskus, Turun yliopisto,
endokrinologian vastuualue, TYKS

SIDONNAISUUDET
Kirsi A. Virtanen: Ei sidonnaisuuksia
Pirjo Nuutila: Asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Suomen MSD)

SUMMARY

Human brown adipose tissue

Adult humans have heat-producing and energy-consuming brown adipose tissue in the clavicular region of the neck. There are two types of brown adipose cells, the so-called classic and beige adipose cells. Brown adipose cells produce heat by means of uncoupler protein 1 (UCP1) from fatty acids and sugar. By applying positron emission tomography (PET) measuring the utilization of sugar, the metabolism of brown fat has been shown to multiply in the cold, presumably influencing energy consumption. Active brown fat is most likely present in young adults, persons of normal weight and women, least likely in obese persons.

KIRJALLISUUTTA

1. Bonnot E. The Interscapular Gland. J Anat Physiol 1908;43(Pt 1):43–58.
2. 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.
3. Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. "USA-Fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT. J Nucl Med 2003;44:1267–70.
4. Nedergaard J, Bengtsson T, Cannon B. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;293:E444–52.
5. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, ym. Functional brown adipose tissue in healthy adults. N Engl J Med 2009;360:1518–25.
6. 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.
7. 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.
8. Virtanen KA, Peltoniemi P, Marjamäki P, ym. Human adipose tissue glucose uptake determined using [(18)F]-fluoro-deoxy-glucose ([(18)F]FDG) and PET in combination with microdialysis. Diabetologia 2001;44:2171–9.
9. Cinti S. The adipose organ at a glance. Dis Model Mech 2012;5:588–94.
10. Ponrartana S, Hu HH, Gilsanz V. On the relevance of brown adipose tissue in children. Ann N Y Acad Sci 2013;1302:24–9.
11. Lidell ME, Betz MJ, Dahlqvist Leinhard O, ym. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. Nat Med 2013;19:631–4.
12. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, ym. Brown adipose tissue, whole-body energy expenditure, and thermogenesis in healthy adult men. Obesity (Silver Spring) 2011;19:13–6.
13. Bartelt A, Bruns OT, Reimer R, ym. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. Nat Med 2011;17:200–5.
14. 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.
15. 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.
16. Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, ym. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. J Clin Invest 2012;122:545–52.
17. Muzik O, Mangner TJ, Leonard WR, Kumar A, Janisse J, Granneman JG. 15O PET measurement of blood flow and oxygen consumption in cold-activated human brown fat. J Nucl Med 2013;54:523–31.
18. Seale P, Bjork B, Yang W, ym. PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. Nature 2008;454:961–7.
19. Wu J, Boström P, Sparks LM, ym. Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. Cell 2012;150:366–76.
20. Cinti S. Transdifferentiation properties of adipocytes in the adipose organ. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009;297:E977–86.
21. Lunati E, Marzola P, Nicolato E, Fedrigo M, Villa M, Sbarbati A. In vivo quantitative lipidic map of brown adipose tissue by chemical shift imaging at 4.7 Tesla. J Lipid Res 1999;40:1395–400.
22. Hu HH, Kan HE. Quantitative proton MR techniques for measuring fat. NMR Biomed 2013;26:1609–29.
23. 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.
24. Blondin DP, Labbé SM, Noll C, ym. Selective impairment of glucose but not fatty acid or oxidative metabolism in brown adipose tissue of subjects with type 2 diabetes. Diabetes 2015;64:2388–97.
25. 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.
26. 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.
27. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, ym. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. J Clin Invest 2013;123:3404–8.
28. 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.
29. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, ym. A PGC1-α-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature 2012;481:463–8.
30. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. Cell 2014;156:20–44.