

Sini Heinonen ja Jussi Naukkarinen

Rasvakudos metabolisen terveyden määrittäjänä

Ihmisen valkoinen rasvakudos on poikkeuksellisen monimuotoinen, muovautuva ja dynaaminen endokriininen elin. Rasvan varastoinnin lisäksi sillä on lukuisia tehtäviä kehon terveen glukoositasapainon ja aineenvaihdunnan säätelyssä. Kun ylenmääräistä rasvakudosta kertyy lihavuuden yhteydessä, kudoksen toiminta usein häiriintyy ja aiheuttaa lukuisia metabolisia ongelmia. Mielenkiintoista on, miksi osalle ihmisistä lihavuuden metabolisia komplikaatioita näyttää kertyvän herkästi ja miksi toiset taas näyttävät olevan niiltä suojatumpia.

Rasvakudos on kehon suurin endokriininen elin, ja sen eri puolella kehoa sijaitsevat varastot ovat erikoistuneet omiin tehtäviinsä. Metabolinen terveytemme on pitkälti riippuvainen kunkin varaston optimaalisesta toiminnasta. Tässä katsauksessa käsittelemme rasvakudoksen ainutlaatuista toimintaa kehon metabolisen terveyden ylläpitäjänä ja toisaalta sen toiminnan häiriintyessä kehon aineenvaihdunnan ja hyvinvoinnin heikentäjänä.

Valkoisen rasvakudoksen anatomia ja fysiologia

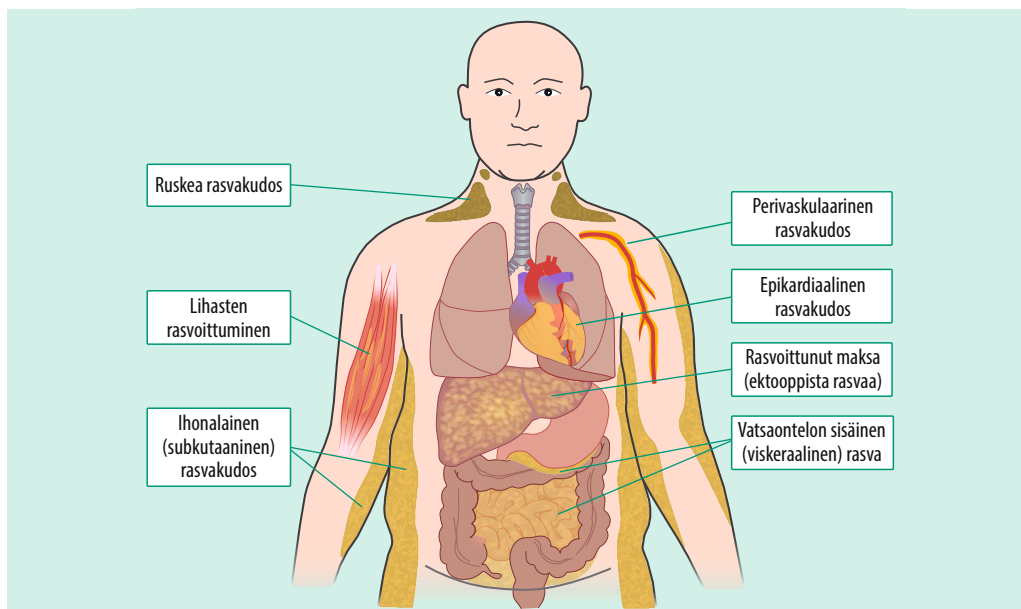
Rasvakudosta on valkoista, beigeä ja ruskeaa. Valkoinen rasvakudos on erikoistunut varastointiin ja endokriiniseen toimintaan, kun taas ruskea ja beige osallistuvat lämmönsäätelyyn. Rasvakudoksen pääalueet ovat ihonalainen (subkutaaninen) rasva ja vatsaontelon sisäinen (viskeraalinen) rasva, jota taas on sekä omentaalaisesti että mesenteerisesti (KUVA 1). Ihonalaisrasvaa on yleensä noin 80 % rasvamassasta.

Rasvasolussa on suuri rasvapisara ja pieni solun reunolla sijaitseva solulima, jossa kaikki soluelimet ovat ja jossa rasvasolun aktiivinen aineenvaihdunta tapahtuu (1). Tähän sisältyvät muun muassa rasvojen mobilisointi energiaksi (lipolyysi) ja triglyseridimolekyylien synteesi ja varastointi (lipogeneesi), aminohappojen ja

glukoosin katabolia sekä monien sytokiiniin, adipokiiniin, tulehduksenvälittäjäaineiden ja hormonien erityys. Rasvakudoksen itse tuottamat välittäjäaineet säätelevät muun muassa syömiskäyttäytymistä (leptiini) ja insuliiniresistenssiä (resistiini, lipokaliini) sekä insuliiniherkkyyttä (adiponektiini) (2).

Nuoruudessa rasvasolujen määrä vielä muovautuu, mutta aikuisuudessa määrä stabiloituu ja pysyy sen jälkeen melko vakiona (3). Noin 10 % rasvasoluista kuitenkin uusiutuu vuosittain, ja tämä uusiutumistahti näyttää olevan samanlainen niin laihoilla kuin lihavillakin (3). Lihavuuden yhteydessä kokonaisuusiutuminen on kuitenkin suurempaa, sillä rasvasoluja on enemmän (4). Uusimmat tutkimukset ovat osoittaneet, että rasvasolut ovat hyvin heterogeeninen populaatio esiastesoluista preadiposyytteihin ja kypsiin rasvasoluihin sekä näyttävät erilaistuneen erilaisiin toimintoihin (5). Adiposyyttien biologinen ja toiminnallinen jakautuminen näyttää eroavan ihonalais- ja sisäelinrasvan välillä (5). Rasvakudos kasvaa ja laajenee joko tuottamalla uusia soluja (hyperplasia) tai kasvattamalla jo olemassa olevien rasvasolujen kokoa (hypertrofia). Näillä tavoilla on metabolisesti erilaiset vaikutukset.

Rasvakudos vaihtaa aineenvaihduntaansa kahden ääripään eli energian varastoinnin ja energian mobilisoinnin välillä. Varastointi eli



KUVA 1. Rasvakudoksen sijainnit kehossa.

lipogeneesi tapahtuu joko vapaita rasvahappoja ja hyödyntämällä tai muuntamalla glukoosia ja muita ravintoaineita triglyserideiksi. Päähormoni varastoinnissa on insuliini, joka on myös tärkeä rasvasolujen ylläpidolle ja adipogeneesille: insuliinireseptorin deleetio tai sen toiminnan esto hiirten rasvakudoksessa johtaa vaikeaan lipodystrofiaan ja insuliiniresistenssiin (6). Mobilisoinnissa eli lipolyysissä puolestaan rasvahappoja vapautuu kehon energiatarpeiksi. Siitä vastaavat hormonit ovat katekoliamiinit, leptiini, kasvuhormoni ja kortisoli, ja muun muassa lisäkilpirauhashormoni, kilpirauhashormoni ja glukagoni osallistuvat myös kokonaissäätelyyn, kun taas insuliini estää lipolyysiä (2).

Terve rasvakudos on kehon energiatasapainon ainutlaatuinen säätelijä. Sen puuttuminen johtaa vakaviin metabolisiin häiriöihin, kuten lipodystrofoiden yhteydessä insuliiniresistenssiin, rasvamaksan ja vaikeaan dyslipidemiaan, kun kehoon tulevaa rasvaa ei pystytä varastomaan oikein ja sen endokriininen metabolinen vaikutus on häiriintynyt (2).

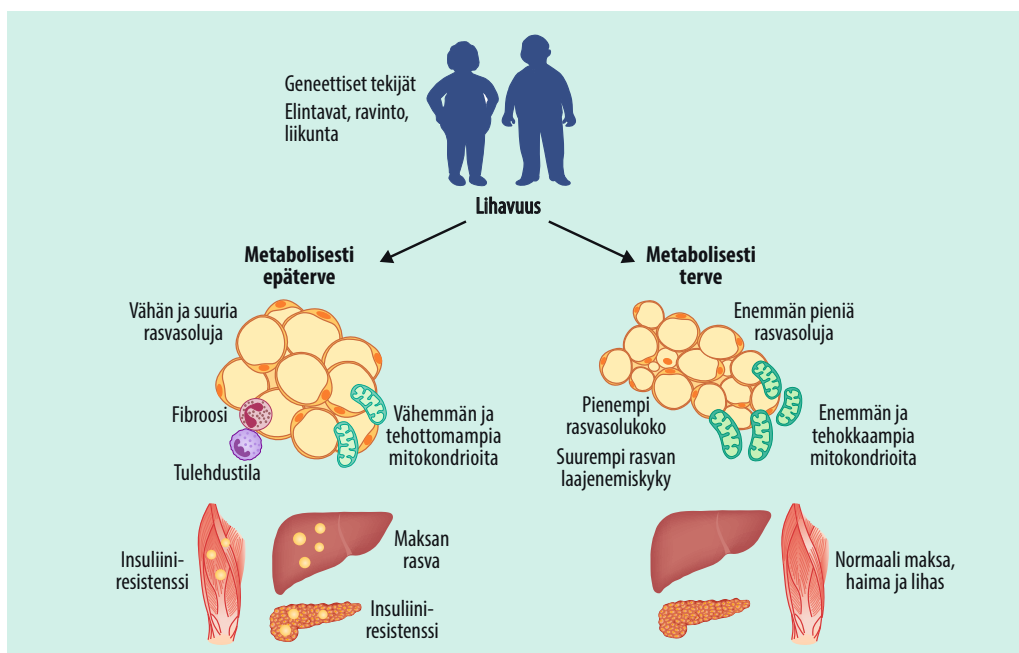
Metabolisesti terve ja epäterve lihavuus

Maailmanlaajuisesti yli 2,5 miljardia ihmistä oli WHO:n mukaan lihavia tai ylipainoisia vuonna

2022 (WHO, Obesity factsheet 2022). Vuonna 2017 WHO määritteli lihavuuden epidemiologisten tutkimusten valossa krooniseksi eteneväksi sairaudeksi, jolla on taipumus uusiutua ja joka johtuu ympäristötekijöiden (energiapitoisen ruoan saatavuus ja vähäisen fyysisen aktiivisuuden ympäristö) ja geneettisen taipumuksen yhteisvaikutuksesta (7).

Vahvat biologiset mekanismit puolustavat kertynyttä rasvamassaa. Pienemmän painon saavuttaminen on kohdennetuillakin interventioilla huomattavan vaativaa (8). Ylenmääräisen rasvakudoksen kertyessä rasvakudoksen toiminta häiriintyy ja aiheuttaa lukuisia metabolisia ongelmia, kuten tyyppin 2 diabeteksen, sydän- ja verisuonitauteja, rasvamaksan, metabolisen oireyhtymän ja dyslipidemioita, sekä altistaa tuki- ja liikuntaelinsairauksille, mielen terveyden häiriöille ja syöville (8).

Osalle ihmisistä ei kehity lihavuuden metabolisia komplikaatioita – ainakaan heti. Toisilla lihavuuden kanssa elävistä on huomattavan vähän sisäelinrasvaa ja myös vähän aineenvaihdunnan ongelmia (KUVA 2) (9,10). Tämän ”metabolisesti terveen lihavuuden” määrä väestössä on eri tutkimusten mukaan vaihteleva (6–60 %) (11,12). Käsitteen määrittäminen on kuitenkin vaikeaa: suurimmassa osassa tutkimuksista ”terve” lihavuus on määritelty sellai-



KUVA 2. Metabolisesti terve ja epäterve lihavuus. Ravinnon ylimääräinen energia varastoituu ensisijaisesti ihonalaiseen rasvakudokseen. Tunnusomaisia metabolisesti terveemmälle tavalle lihoa ovat rasvakudoksen hyperplasiasia (ei vain hypertrofia), vähäinen tulehdus ja fibroosi sekä terve mitokondriotoiminta. Epäterveessä lihomisessa rasvaa varastoituu ihonalaisen rasvakudoksen pienentyneen laajenemiskapasiteetin takia myös ektooppisesti. Sisäelimirasvan kertyminen johtaa lihavuuden tyypillisiin aineenvaihdunnan komplikaatioihin.

seksi, jossa on 0–2 lihavuuden komplikaatiota, kun taas toisissa on käytetty määrittelyssä HO-MA-insuliiniresistenssi-indeksiä. Siksi monissa aiheita käsittelevissä tutkimuksissa "metabolisesti terve" on tarkoittanutkin vain "metabolisesti terveempää" (9). Eri määrittelykriteerejä on koottu **TAULUKKOON**.

Uusimpien tutkimusten mukaan todellinen metabolisesti terve lihavuus voitaisiin parhaiten määrittää rasvakudoksen jakautumisen perusteella – mitä parempi kyky lisätä pakara-alueen rasvan määrää keskivartalon rasvaan verrattuna, sitä parempi metabolinen terveys (13,14). "Terveys" ei kuitenkaan ole pysyvä tila – lukuisissa tutkimuksissa 30–50 %:lle metabolisen terveyden täyttävistä tutkitavista oli 4–20 vuoden seurannassa kehittynyt aineenvaihdunnan ongelmia (9,13). Jostain syystä Suomessa ollaan poikkeuksellisen epäterveellisesti lihavia: tutkittujen eurooppalaisten maiden joukossa suomalaisista miehistä vain noin 3 %:n ja naisista vain noin 10 %:n katsottiin kuuluvan metabolisesti terveiden lihavien joukkoon (12).

Liikunta vaikuttaa metaboliseen terveyteen merkittävästi. Hyvä aerobinen kunto näyttää suojaavan lihavuuden haitallisilta vaikutuksilta siten, että lihavat hyväkuntoiset ovat metabolisesti terveempiä kuin normaalipainoiset mutta huonokuntoiset ihmiset (15). Tuoreessa tutkimuksessa runsaan liikunnan osoitettiin muokkaavan ihonalaisen rasvakudoksen toimintaa terveeseen suuntaan lihavuudesta riippumatta. Rasvakudoksessa havaittiin parempi verisuonitus, vähemmän fibroosia ja tulehdusta, enemmän mitokondrioita ja parempi kyky rasvan varastointiin (16).

Miksi meillä on ihonalaista rasvaa ja miksi se onkin hyvä asia?

Ihonalaisrasva on kehon energiavarasto mutta myös tärkeä metabolinen puskuri ja endokriininen elin, joka säätelee koko kehon energiatasapainoa, nälkää ja kylläisyyttä (2). Sen laajenemiskapasiteetti voi selittää, miksi osalle ihmisistä kertyy lihavuuden metabolisia komplikaatioita ja osalle taas ei (9).

TAULUKKO. Metabolisesti terveen ja epäterveen lihavuuden piirteitä.

Metabolisesti terve lihavuus	Metabolisesti epäterve lihavuus
Lihavuus ja sen lisäksi	Lihavuus ja sen lisäksi
Ei rasvaa maksassa	Maksan rasvoittuminen
Normaali insuliiniherkkyys	Heikentynyt glukosinsieto tai tyypin 2 diabetes
Ei kohonnuttu verenpainetta	Kohonnut verenpaine
Normaali plasman triglyseridipitoisuus	Suurentunut plasman triglyseridipitoisuus
Ei kardiometabolisia sairauksia	Jokin tai useita kardiometabolisia sairauksia

Mikä merkitys on rasvasolujen koolla?

Ihonalaisrasvan solujen koko näyttää lukuisissa tutkimuksissa olevan pienempi metabolisesti terveillä ja suurempi metabolisesti epäterveillä ihmisillä (17–19). Kaikki tutkimukset eivät ole kuitenkaan yhteneviä tai vain sisäelinrasvan solukoko on liitetty metaboliseen terveyteen (20,21).

Suuret adiposyytit korreloivat rasvakudoksen tulehdukselliseen fenotyyppiin, kudoksen hypoksiseen stressiin sekä kollageenin ja fibroosin lisääntymiseen (22). Solukoon kasvu lisää tällöin entisestään tulehdussolujen infiltraatiota kudokseen (Palomäki ja Lehenkari tässä numerossa). Pienemmät rasvasolut ja hyvä adipogeneesi taas yhdistyvät lisääntyneeseen verisuonimuodostukseen sekä vähäisempään rasvakudoksen hypoksiseen stressiin ja tulehdukseen (22). Erityisen mielenkiintoista on, että myös laihoilla mutta insuliiniresistenteillä tai diabetesta sairastavilla näyttää usein olevan suuri hypertrofinen rasvasolun koko (23).

Ihonalaisen rasvakudoksen hypoksian ja fibroosin lisääntymisen ohella voi olla muitakin solukoon metabolisten vaikutuksien syitä. Suuremmat rasvasolut tuottavat enemmän tulehduksenvälittäjäaineita ja niillä on suurempi rasvan vapauttamiskapasiteetti kuin pienemmillä soluilla, kun taas pienemmät rasvasolut erittävät enemmän insuliiniherkkyttä lisäävää adiponektiiniä (22). Suuri rasvasolukoko näyttää myös yhdistyvän solujen mitokondrioiden heikkoon toimintaan ja huonontaa siten koko kudoksen energianpolttokykyä (1,24,25).

Rasvasolujen uusiutumisen suhde metaboliseen terveyteen. Rasvakudoksen geenien ilmenemistä koskevissa tutkimuksissa ja rasvasoluviljelmässä on havaittu, että adipogeneesi olisi tehokkaampaa metabolisesti terveen liha-

vuuden yhteydessä (20,26). Tällöin rasvakudos pystyisi paremmin varastoimaan rasvaa pieniin insuliiniherkkiin soluihin sen sijaan, että kasvat- taisi liiallisesti solun kokoa. Henkilöillä, joilla rasvasoluja on geneettisesti enemmän ja joiden solut ovat lähtökohtaisesti kooltaan pienempiä, on parempi kapasiteetti kasvattaa solukokoa ennen ”metabolisesti epäterveen” solukoon rajan ylittymistä. Ihmiset, joilla on harvempia mutta suurempia soluja, saavuttavat epäterveen rajan aikaisemmin (1,3,24,25).

Toisissa tutkimuksissa on toisaalta esitetty, että epäterveen lihavuuden yhteydessä kyky varastoida lipidejä olisi heikentynyt (27,28). Jos ihonalaisrasva ei laajene, keho varastoi rasvan paikkoihin, joihin se ei kuulu. Lipogeenisten geenien ilmeneminen näyttääkin metabolisesti terveen lihavuuden yhteydessä suuremmalta kuin epäterveen (20). Myös genomilajuiset tutkimukset ovat yhdistäneet heikentyneeseen ihonalaisrasvan laajenemiseen liittyviä geneettisiä variantteja insuliiniresistenssin riskiin (29,30). Tutkimuksissa, joissa ihonalaisrasvaa on poistettu rasvaimulla, on havaittu kompensatorinen, haitallisen sisäelinrasvan määrän lisääntyminen (31).

Mitokondriot ihonalaisrasvan energia- aineenvaihdunnan säätelijöinä. Mitokondriot ovat rasvasolujen energiatehtaita, joissa tapahtuu lähes kaikki solujen energia- aineenvaihdunnan happea käyttävä osuus ja solun tarvitsemien energia- aineenvaihduntatuotteiden synty trikarboksylihappokierron (TCA) ja oksidatiivisen fosforylaation proteiinien sekä ATP-syntaasin kautta (32). Mitokondrioissa tapahtuu myös pitkäketjuisten rasvahappojen hapetus sekä haaraketjuisten aminohappojen katabolia, ja ne ovat tärkeitä solun kalsiumta- sapainon säätelyssä, solujen erilaistumisessa ja

apoptoosissa – eli käytännössä kaikissa solun elintärkeissä toiminnoissa (32).

Mitokondrioiden tärkeää toimintaa rasvakudoksen metabolisen terveyden ylläpitäjänä kuvaa muun muassa se, että jos mitokondriotoimintaa onnistutaan indusoimaan, tilanne johtaa insuliiniherkkään rasvakudokseen, vähäiseen maksan ja lihaksen rasvamäärään ja niin sanottuun terveeseen lihavuustyyppiin (33). Lihavuuden yhteydessä rasvakudoksen mitokondrioiden toiminnan on lukuisissa tutkimuksissa todettu olevan heikentynyt (1). Heikentynyt mitokondriotoiminta liittyy kudoksen heikentyneeseen glukoositasapainoon, haaraketjuisten aminohappojen kataboliaan ja rasvahappojen hapetukseen, muutoksiin lipolyysissä ja lipogeneesissä ja vähäisempään rasvasolujen erilaistumiseen (1).

Identtisten mutta eripainoisten kaksosten osalta on suomalaisessa aineistossa osoitettu, että kaksosilla, joilla oli niin sanottu metabolisesti epäterveempi lihavuustyyppi ja suuri maksan rasvapitoisuus, oli myös ihonalaisrasvassa heikentynyt mitokondrioihin liittyvien geenien ilmeneminen ja mitokondrioiden kopiolumäärä oli vähäisempi (24). Lisäksi rasvakudos toimi heikosti – haaraketjuisten aminohappojen hajoaminen ja adipogeneesi olivat heikentyneet. Mitokondrioiden ja rasvakudoksen energia-aineenvaihdunnan ylläpito tukee koko kudoksen ja kehon metabolista terveyttä.

Tulehduksen osuus ihonalaisrasvan toiminnassa. Lihavuus liittyy usein niin suurentuneisiin veren tulehdusmerkkiaineiden pitoisuuksiin kuin ihonalaisrasvan lisääntyneeseen tulehduksellisten geenien ilmenemiseenkin (34). Metabolisesti epäterveen lihavuuden yhteydessä todetaan myös veren lisääntynyt tulehduksellinen profiili (9,19,24). Kudoksen makrofagimäärä on suurempi metabolisesti epäterveen lihavuuden yhteydessä (19). Tulehduksen lisääntyminen kudoksessa ei voi olla vaikuttamatta kokonaisvaltaisesti sen aineenvaihduntaan.

Ihonalaisrasvan fibroosin merkitys metabolisten komplikaatioiden synnyssä? Lihavuus on liitetty niin hiirten kuin ihmistenkin lisääntyneeseen ihonalaisrasvakudoksen fibroosiin, ja hiirten fibroosi myös metabolisesti epäterveeseen lihavuustyyppiin (35). Myös

Ydinasiat

- ▶ Rasvakudos on kehon suurin endokriininen elin, ei vain passiivinen varastokudos.
- ▶ Ihonalaisen rasvakudoksen laajenemiskapasiteetti on suoraan yhteydessä ektooppisen rasvakudoksen määrään ja siten myös lihavuuden metabolisiin komplikaatioihin.
- ▶ Aktiivinen liikunta voi suojata lihavuuden metabolisilta komplikaatioilta edistämällä ihonalaisen rasvakudoksen normaalia toimintaa.
- ▶ Laihduttaessa ektooppinen rasvakudos vähenee ensimmäisenä ja massaansa nähden eniten, joten jo pieni painon vähentäminen on metabolisesti hyödyllistä.

ihmisten rasvakudoksen insuliiniherkkyys korreloi negatiivisesti kollageenin määrän lisääntymiseen kudoksessa (9). Rasvakudoksen tuottaman sidekudoskasvutekijän (CTGF) lisääntyneen geeni-ilmentymisen on todettu liittyvän keskeisesti niin lihaksen, maksan kuin koko kehon insuliiniherkyyteen (36). Siten voitaisiin olettaa, että mitä vähäisempää rasvakudoksen fibroosi on, sitä parempi on sen kokonaistointa kehon kannalta (2).

Miksi meillä on sisäelinrasvaa ja miksi se on pahasta?

Sisäelinrasva ei tietenkään ole olemassa metabolisia haittoja aiheuttaakseen. Se on kuitenkin metabolisesti aktiivisempaa kuin ihonalaisrasva, ja siitä vapautuvat rasvat ja sytokiinit ohjautuvat suoraan porttilaskimon kautta maksan verenkiertoon. Vaikka sisäelinrasva edustaa massaltaan yleensä selvästi pienempää rasvarastoa, on se immunologisesti aktiivisempi, ja juuri sen maksaan vapauttamien sytokiinien katsotaan selittävän sen yhteyden insuliiniresistenssin kehittymiseen (37).

Sisäelinrasva on saattanut tarjota evolutiivisen edun puolustamalla meitä vatsaontelon sisäisiä taudinaiheuttajia vastaan (38). Vatsapaita eli omentti (**KUVA 1**) sisältää immuunipuolus-

tuksen kannalta tärkeitä tekijöitä ja kykenee ympäröimään ja eristämään vierasesineitä sekä taudinaiheuttajia vatsaontelossa. Se toimii taroituksenmukaisesti normaalipainoisilla henkilöillä, mutta ylipainoisilla ja lihavilla se voi samojen ominaisuuksien vuoksi johtaa insuliiniresistenssiin ja muihin lihavuuteen liitettyihin metabolisiin häiriöihin (9,13).

Myös sydäntä ympäröivä epikardiaalirasva luetaan sisäelinrasvaksi (KUVA 1). Senkin on osoitettu olevan metabolisesti aktiivista, ja sen vapauttavat sytokiinit voivat edistää sepelvaltimotaudin kehittymistä sepelvaltimoiden ulkopuolelta aiheuttamalla kroonista tulehdusta paikallisesti sepelvaltimoissa (39).

Ektooppisella rasvalla viitataan rasvakudokseen, joka sijaitsee ”tavallisten” varastopaikkojen ulkopuolella kudoksissa, jotka tavallisesti sisältävät hyvin vähän rasvaa. Rasvaa voi kertyä elinten ja verisuonien ympärille sekä niiden sisään, esimerkiksi maksan ja lihasten rasvoittuminen. Maksan rasvoittumisen keskeisestä osasta metabolisten ongelmien aiheuttajana on viime aikoina julkaistu lukuisia erinomaisia katsauksia (14). Ektooppinen rasva häiritsee kudosten normaalia toimintaa muun muassa erittämällä tulehdusenvälittäjäaineita (paikallinen, suora vaikutus), ja sen runsas määrä myös suoraan kuvastaa ihonalaisrasvan huonoa laajenemiskapasiteettia ja heikkoa toimintaa (13,14). Runsa ektooppisen rasvan määrä ennustaa näin muun muassa aikuistyyppin diabeteksen puhkeamista (40).

Miten rasvan jakautumiseen voidaan vaikuttaa ja miksi jo pienikin painon väheneminen auttaa?

Vaikka geneettinen tausta määrittääkin paljon, rasvan jakautuminen kehossa ei ole lopullinen tilanne, vaan siihen vaikuttavat esimerkiksi hormonit, ikä, sukupuoli, elintavat ja useat lääkkeet. Sairauksista aineenvaihdunnan heikentymisen osoituksena on muun muassa Cushingin oireyhtymä, jossa glukokortikoidit indusoivat lipidien kerääntymistä sisäelinrasvaan. Sukupuolihormoneista androgeenit vaikuttavat androgeeniseen eli sisäelinrasvatyyppiseen ja

kautumiseen (”omenavartalo”) ja estrogeenit taas suosivat gynekoidityyppistä jakautumista (”päärynävarvartalo”). Naisilla menopaussi muuttaa rasvan jakautumista ja aineenvaihduntaa androgeeniseen suuntaan (22). Toisaalta aineenvaihdunnan parantumisen kannalta insuliiniherkkyyttä lisäävät lääkkeet, kuten glitatonit, lisäävät ihonalaistyyppistä kertymistä, ja GLP-1-agonistit taas saattavat parantaa ihonalaisrasvan aineenvaihduntaa (41,42).

Painon vähentyessä rasva usein myös katoaa juuri viskeraaliselta alueelta ja sisäelimistä ensimmäisenä ja massaansa verrattuna enemmän kuin ihonalaisvarastoista (43). Tämän takia jo noin 5 %:n painon vähentämisellä on merkittäviä positiivisia vaikutuksia.

Lopuksi

Rasvakudoksen normaali toiminta ylläpitää koko kehon metabolista terveyttä. Sen häiriintyessä rasvaa kertyy maksaan, haimaan, lihaskudokseen ja muihin sisäelimiin, mikä aiheuttaa metabolisia ongelmia. Häiriöiden synnyssä geneettisellä profiililla, ihonalaisrasvan laajenemiskapasiteetilla ja kudoksen mitokondrioiden toiminnalla on suuri merkitys siinä, keille lihavuuden metabolisia ongelmia syntyy. Huolehtimalla hyvästä fyysisestä kunnosta on mahdollista vähentää tai jopa estää metabolisten haittojen ilmaantuminen ylipainosta huolimatta. Myös nykyaikaiset lihavuuslääkkeet näyttävät edistävän rasvakudoksen normaalia toimintaa. ■

SINI HEINONEN, LKT, kokeellisen sisätautiopin dosentti
Lihavuustutkimusyksikkö, kliinisen ja molekulaarisen metabolian tutkimusyksikkö, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Sisätaudit ja kuntoutus, Helsingin yliopistollinen sairaala

JUSSI NAUKKARINEN, LKT, kardiologian erikoislääkäri
HUS Sydän- ja keuhkokeskus, Meilahden sairaala, Helsinki

TEEMANUMERON ERIKOISTOIMITAJA
Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET

Sini Heinonen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Novo Nordisk), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk), luottamustoimet (Pääkaupunkiseudun paikallisosaston sihteeri 2017–24, Suomen Lääkäriliitto)

Jussi Naukkarinen: Luento-/asiantuntijapalkkio (Boston Scientific), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Boston Scientific, St. Jude Medical, Bayer, Bristol-Myers Squibb), luottamustoimet (Suomen Kardiologinen Seura, perustutkimusjaoksen puheenjohtaja)

KIRJALLISUUTTA

- Heinonen S, Jokinen R, Rissanen A, ym. White adipose tissue mitochondrial metabolism in health and in obesity. *Obes Rev* 2020;21:e12958.
- Sakers A, De Siqueira MK, Seale P, ym. Adipose tissue plasticity in health and disease. *Cell* 2022;185:419.
- Spalding KL, Arner E, Westermark PO, ym. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008;453:783–7.
- Arner P, Bernard S, Appelsved L, ym. Adipose lipid turnover and long-term changes in body weight. *Nat Med* 2019;25:1385–9.
- Ferrero R, Rainer P, Deplanche B. Toward a consensus view of mammalian adipocyte stem and progenitor cell heterogeneity. *Trends Cell Biol* 2020;30:937–50.
- Sakaguchi M, Fujisaka S, Cai W, ym. Adipocyte dynamics and reversible metabolic syndrome in mice with an inducible adipocyte-specific deletion of the insulin receptor. *Cell Metab* 2017;25:448–62.
- Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2017;18:715–23.
- Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:288–98.
- Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest* 2019;129:3978.
- Primeau V, Coderre L, Karelis AD, ym. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes* 2011;35:971–81.
- Kuk JL, Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care* 2009;32:2297.
- van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, ym. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord* 2014;14:9.
- Schulze MB, Stefan N. Metabolically healthy obesity: from epidemiology and mechanisms to clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2024;20:633–46.
- Godoy-Matos AF, Silva Júnior WS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2020;12:1–20.
- Ortega FB, Lavie CJ, Blair SN. Obesity and cardiovascular disease. *Circ Res* 2016;118:1752–70.
- Ahn C, Zhang T, Yang G, ym. Years of endurance exercise training remodel abdominal subcutaneous adipose tissue in adults with overweight or obesity. *Nat Metab* 2024;6:1819–36.
- Cotillard A, Poitou C, Torcivia A, ym. Adipocyte size threshold matters: link with risk of type 2 diabetes and improved insulin resistance after gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E1466–70.
- Weyer C, Foley JE, Bogardus C, ym. Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance. *Diabetologia* 2000;43:1498–506.
- Kloting N, Fasshauer M, Dietrich A, ym. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;299:E506–15.
- McLaughlin T, Sherman A, Tsao P, ym. Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis. *Diabetologia* 2007;50:1707–15.
- O'Connell J, Lynch L, Cawood TJ, ym. The relationship of omental and subcutaneous adipocyte size to metabolic disease in severe obesity. *PLoS One* 2010;5:e9997.
- Hagberg CE, Spalding KL. White adipocyte dysfunction and obesity-associated pathologies in humans. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2023;25:270–89.
- Acosta JR, Douagi I, Andersson DP, ym. Increased fat cell size: a major phenotype of subcutaneous white adipose tissue in non-obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2016;59:560–70.
- Naukkarinen J, Heinonen S, Hakkarainen A, ym. Characterising metabolically healthy obesity in weight-discordant monozygotic twins. *Diabetologia* 2014;57:167–76.
- Heinonen S, Saarinen L, Naukkarinen J, ym. Adipocyte morphology and implications for metabolic derangements in acquired obesity. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:1423–31.
- Park HT, Lee ES, Cheon YP, ym. The relationship between fat depot-specific preadipocyte differentiation and metabolic syndrome in obese women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:59–66.
- White UA, Fitch MD, Beyl RA, ym. Association of in vivo adipose tissue cellular kinetics with markers of metabolic health in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:2171–8.
- Allister CA, Liu LF, Lamendola CA, ym. In vivo ²H₂O administration reveals impaired triglyceride storage in adipose tissue of insulin-resistant humans. *J Lipid Res* 2015;56:435.
- Lotta LA, Gulati P, Day FR, ym. Integrative genomic analysis implicates limited peripheral adipose storage capacity in the pathogenesis of human insulin resistance. *Nat Genet* 2016;49:17–26.
- Chu AY, Deng X, Fisher VA, ym. Multi-ethnic genome-wide meta-analysis of ectopic fat depots identifies loci associated with adipocyte development and differentiation. *Nat Genet* 2017;49:125.
- Benatti F, Solis M, Artioli G, ym. Liposuction induces a compensatory increase of visceral fat which is effectively counteracted by physical activity: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2388–95.
- Suomalainen A, Nunnari J. Mitochondria at the crossroads of health and disease. *Cell* 2024;187:2601–27.
- Kusminski CM, Holland WL, Sun K, ym. MitoNEET-driven alterations in adipocyte mitochondrial activity reveal a crucial adaptive process that preserves insulin sensitivity in obesity. *Nat Med* 2012;18:1539–49.
- Pietiläinen KH, Naukkarinen J, Rissanen A, ym. Global transcript profiles of fat in monozygotic twins discordant for BMI: pathways behind acquired obesity. *PLoS Med* 2008;5:e51.
- Sun K, Tordjman J, Clément K, ym. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metab* 2013;18:470–7.
- Yoshino J, Patterson BW, Klein S. Adipose tissue CTGF expression is associated with adiposity and insulin resistance in humans. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27:957–62.
- Item F, Konrad D. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. *Obes Rev* 2012;13:30–9.
- West-Eberhard MJ. Nutrition, the visceral immune system, and the evolutionary origins of pathogenic obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019;116:723–31.
- Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2022;19:593–606.
- Britton KA, Fox CS. Ectopic fat depots and cardiovascular disease. *Circulation* 2011;124:e837–41.
- Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, ym. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2784–91.
- Chen J, Zhao H, Ma X, ym. GLP-1/GLP-1R signaling in regulation of adipocyte differentiation and lipogenesis. *Cell Physiol Biochem* 2017;42:1165–76.
- Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, ym. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3490–7.