

Anoreksian vaikutus kaulan alueen ruskean rasvan glukoosiaineenvaihduntaan

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:
Karoliina Kaasalainen

Kevätlukukausi 2024
Turku

KAROLIINA KAASALAINEN

Anoreksian vaikutus kaulan alueen ruskean rasvan glukoosiaineenvaihduntaan

Sisätautioppi

Kevätlukukausi 2024

Vastuhenkilö: Aino Latva-Rasku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Lisensiaatintutkielma

Oppiaine: Lääketiede, sisätautioppi

Tekijä: Karoliina Kaasalainen

Otsikko: Anoreksian vaikutus kaulan alueen ruskean rasvan glukoosiaineenvaihduntaan

Ohjaaja: LT Aino Latva-Rasku

Sivumäärä: 27 sivua

Päivämäärä: Maaliskuu 2024

Tutkimuksessa verrattiin ruskean rasvakudoksen insuliiniherkkyyttä mittaamalla glukoosin soluunottoa PET-TT-kuvantamisella ja kudoksen rasvojen varastointia TT-kuvauksista mitattavalla tiheydellä (Hounsfield unit, HU) anoreksiaa sairastavilla ja terveillä kontrolleilla, ja se perustuu TYKSiin PET-keskuksessa käynnissä olevan AVAIN-tutkimuksen aineistoon. AVAIN-tutkimuksessa selvitetään laajemmin laihuushäiriön eli anoreksian vaikutuksia aivojen toimintaan ja kehon aineenvaihduntaan.

Tutkimukseen rekrytoitiin 13 anoreksiaa sairastavaa naispuolista tutkittavaa ja 15 samanikäistä kontrollia. Tutkittavat rekrytoitiin osana Turun yliopiston PET-keskuksessa meneillään olevan AVAIN-tutkimusta. Sisäänottokriteereinä anoreksiaa sairastavilla olivat naissukupuoli, 18–32 vuoden ikä, BMI alle 17.5 kg/m² ja alle 2 vuotta sitten asetettu anoreksian diagnoosi. Verrokkien sisäänottokriteetit olivat naissukupuoli, 18–32 vuoden ikä, BMI 19-25 kg/m², eikä heillä saanut olla historiassaan lihavuutta tai syömishäiriötä. Tutkittaville suoritettiin kliininen tutkimus, jossa määritettiin tutkittavan painoindeksi, kehon rasvaprosentti ja kerättiin laskimoverinäytteet. Laskimoverinäytteistä määritettiin tutkittavien lipidiarvot, kilpirauhashormoniarvot, sekä estradioli- ja progesteroniarvot. Tutkittaville tehtiin FDG-PET-tutkimus, jossa käytettiin [18F]-fluoreodeoksiglukoosi -merkkiainetta arvioimaan kudoksen glukoosin soluunottoa. FDG-PET-tutkimuksen kuvadatalle suoritettiin graafiset analyysit ja tästä saadulle datalle sekä kliinisen tutkimuksen ja verinäytteistä saadulle datalle tilastolliset analyysit.

Tutkimuksessa merkkiaineen soluunottoa esiintyi jokaisella tutkittavalla, eikä tässä todettu merkitsevää eroa ryhmien välillä. Kudoksen glukoosin soluunotto ei korreloinut merkitsevästi TT-kuvauksista mitattuihin tiheyksiin (HU). Kilpirauhashormoni trijodityroniini (T₃) korreloi merkitsevästi painoindeksin ($r=0.658$, $p<0.001$), kehon rasvaprosentin ($r=0.649$, $p<0.001$) ja paastoinsuliiniarvon kanssa ($r=0.534$, $p=0.006$).

Tutkimuksen tuloksesta ei voida päätellä, oliko anoreksiaa sairastavilla verrokkeja vähemmän ruskeaa rasvaa, vaikka ryhmien välillä ei esiintynyt merkitsevää eroa glukoosin soluunottoa. Jotta voitaisiin arvioida ruskean rasvan aktiivisuutta, tarvittaisiin kylmäaltistuksessa tehty [18F]FDG-PET-tutkimus tai biopsia ruskean rasvakudoksen alueelta.

Avainsanat: anoreksia, syömishäiriöt, ruskea rasva, glukoosiaineenvaihdunta, insuliiniherkkyys

Sisällysluettelo

1	Johdanto	1
2	Ruskea rasva ja sen merkitys ihmisillä.....	2
2.1	Ruskean rasvakudoksen sijainti.....	2
2.2	Ruskean rasvakudoksen rakenne ja toiminta.....	2
2.3	FDG-PET-tutkimus ja clamp-tekniikka	5
3	Aineistot ja menetelmät	8
3.1	Aineisto.....	8
3.2	Laboratoriotutkimukset	9
3.3	FDG-PET/TT-kuvantaminen.....	10
3.4	Graafiset analyysit.....	12
3.5	Tilastolliset analyysit	13
4	Tulokset.....	14
5	Päätelmät	20
	Lähteet.....	22

1 Johdanto

Positroniemissiotomografia-tietokonetomografia (PET-TT) -kuvantamisen käyttö on 2000-luvulla tuonut näyttöä ja tietoa ruskean rasvakudoksen (BAT) olemassaolosta ja toiminnasta ihmisillä¹⁻⁴. Ruskea rasvakudos pystyy hyödyntämään lipidipisaroihin varastoitunutta energiaa lämmön tuottamiseen, toisin kuin valkoinen rasvakudos. Aikuisilla on kylmässä aktivoituvaa ruskeaa rasvakudosta, jonka aktiivisuuden on osoitettu olevan kääntäen verrannollinen ikään ja painoon^{2,3}. PET-kuvantamisella voidaan tutkia ruskean rasvakudoksen aineenvaihduntaa.

Anoreksia nervosa (AN) eli laihuushäiriö on syömishäiriö, jonka tunnuspiirteitä ovat alhainen paino, syömisen pakonomainen rajoittaminen ja säätely, sekä kehonkuvan häiriöt. Aiemmin on saatu näyttöä siitä, että anoreksiaa sairastavilla lämmöntuotanto (termogeneesi) on heikentynyt terveisiin kontrolleihin verrattuna⁶⁻⁸. Ruskean rasvakudoksen toimintaa on kuitenkin tutkittu vain vähän anoreksiaa sairastavilla ja muilla matalapainoisilla. Anoreksiaa sairastavilla aktiivisen ruskean rasvakudoksen määrä saattaa olla pienempi terveisiin kontrolleihin verrattuna^{9, 10}.

Kudosspesifinen insuliiniherkkyys ja -resistenssi liittyvät useisiin erilaisiin metabolisiin sairauksiin; esimerkiksi tyypin 1 diabeteksessa insuliiniresistenssi on kohdistunut luustolihaksistoon¹¹. Geenitutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että anorektikoilla on insuliiniherkkyys parantunut koko elimistön tasolla¹² ja aktiivisen ruskean rasvakudoksen määrän on ihmisillä osoitettu olevan yhteydessä insuliiniherkkyteen¹³. Ihmisen aineenvaihdunnalle hyödyllisten vaikutustensa takia ruskea rasvakudos onkin noussut tutkimukselliseksi mielenkiinnonkohteeksi.

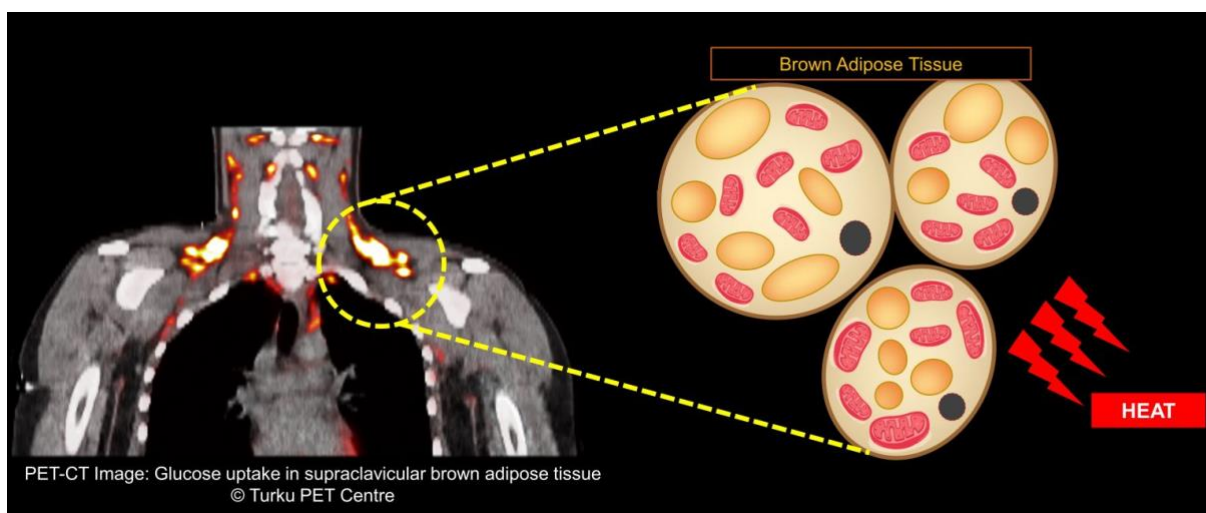
Tässä tutkimuksessa verrattiin ruskean rasvakudoksen insuliiniherkkyttä mittaamalla glukoosin soluun ottoa PET-TT-kuvantamisella ja kudoksen rasvojen varastointia TT-kuvauksista mitattavalla tiheydellä (Hounsfield unit, HU) anoreksiaa sairastavilla ja terveillä kontrolleilla, ja se perustuu TYKSin PET-keskuksessa käynnissä olevan AVAIN-tutkimuksen aineistoon.

2 Ruskea rasva ja sen merkitys ihmisillä

2.1 Ruskean rasvakudoksen sijainti

Ruskea rasvakudos muodostuu sikiöaikana. Vastasyntyneillä ja imeväisikäisillä ruskean rasvakudoksen sijainti vaihtelee. Suhteellisesti ruskeaa rasvaa on vastasyntyneillä enemmän kuin aikuisilla ja suurin kertymä sitä löytyy lapojen alueelta¹⁴. Lapsuusiässä ruskean rasvan määrä vähenee, mutta murrosiässä sen määrä lisääntyy ohimenevästi ja ruskea rasvakudos keskittyy tärkeiden elinten läheisyyteen, esimerkiksi kaulanvaltimoiden läheisyyteen^{14, 15}. Iäkkäillä ruskeaa rasvaa on huomattu olevan suhteessa vähemmän ja sen aktiivisuuden olevan alhaisempaa¹⁶⁻¹⁸.

Ruskean rasvakudoksen aktiivisuus säilyy ihmisillä aikuisikään. Aikuisilla eniten ruskeaa rasvakudosta löytyy erityisesti kaulan ja soliskuoppien alueelta ja siksi nämä alueet soveltuvat hyvin kvantitatiivisiin mittauksiin. Kaulan alueella ruskeaa rasvaa on arvioitu olevan noin 60 grammaa (0–200 g) ja sen on aktivaation voivan polttaa 1–2 rasvakiloa vastaavan määrän energiaa vuodessa¹. Kaulan alueen lisäksi ruskeaa rasvakudosta esiintyy aikuisilla myös kainaloiden seudussa, mediastinumien alueella, sekä selkärangan, aortan, munuaisten, maksan ja pernan ympärillä, eli tyypillisesti tärkeiden elinten läheisyydessä¹⁹.



Kuva 1. Aktiivista ruskeaa rasvakudosta PET-kuvassa. Kaulan ja soliskuoppien alue korostuvat kuvassa. Lähde: Turun PET-keskus

2.2 Ruskean rasvakudoksen rakenne ja toiminta

Ruskea rasvakudos eroaa valkoisesta sekä rakenteeltaan että toiminnaltaan. Ruskea rasvakudos on runsaan verisuonittunutta ja hermotettua¹⁶. Sen solut ovat kooltaan pienempiä ja niiden sisällä on enemmän mitokondrioita verrattuna valkoisiin rasvasoluihin. Mitokondriot

ovat myös rakenteeltaan erilaisia²⁰. Mitokondrioiden runsas määrä saa aikaan ruskealle rasvakudokselle tyypillisen ruskean värityksen.

Kylmässä sympaattinen hermosto aktivoituu, minkä seurauksena sen hermopäätteistä vapautuu noradrenaliinia ja adenosiinitrifosfaattia (ATP), joka hajoaa adnosiiniksi. Noradrenaliini sitoutuu ruskean rasvasolun beeta 2- ja beeta-3-adrenergisiin sekä adnosiini A_{2A} -reseptoreihin. Näiden aktivoitumisesta seuraa lopulta solun lipidipisaroiden sisäisten triglyseridien lipolyysi. Lipolyysissä vapautuneet rasvahapot aktivoivat ruskean rasvan mitokondrioiden sisäkalvoillaan ilmentämää irtikytkijäproteiini-1:a (UCP-1). UCP-1 kykenee irrottamaan ATP-synteesin soluhengityksestä, jolloin muodostunut energia vapautuu lämpönä. Aktiivinen ruskea rasva kykenee solunsisäisten triglyseridien lisäksi ottamaan plasmasta vapaita rasvahappoja ja glukoosia energialähteekseen.

Ruskean rasvan termogeneesi on siis UCP-1-välitteistä, joten sen aktivointi ja määrän lisääminen geenejä ilmentämällä ovat keskeisiä lämmöntuotannon kannalta. Ruskean rasvakudoksen toiminnan säätelyyn osallistuvat sympaattinen hermosto, useat eri hormonit, sekä tulehduksen välittäjät. Ruskean rasvakudoksen toimintaan osallistuvia mekanismeja on tutkittu erityisesti koe-eläimillä ja solulinjoilla, mutta monista sen säätelyyn osallistuvista mekanismeista on saatu näyttöä myös ihmisillä.

Proteiinikinaasi A (PKA) on entsyymi, joka säätelee esimerkiksi glukoosi- ja rasva-aineenvaihduntaan osallistuvien proteiinien toimintaa. Se aiheuttaa triglyseridien hajoamista rasvahapoiksi. Tämä aktivoi UCP-1:a ja ylläpitää sen välittämää termogeneesiä. Sympaattinen hermosto lisää PKA:n tuotantoa adnosiini- ja beetareseptorien välityksellä. Myös glukokortikoidit ja natriureettinen peptidi (BNP) aktivoivat UCP-1:a.²¹

Kylmyys on merkittävin ja eniten tutkittu ruskeaa rasvakudosta stimuloiva tekijä. Toistuvan kylmälähtötyksen on tutkimuksissa todettu lisäävän sekä ruskean rasvakudoksen aktiivisuutta että määrää^{17, 22-25} ja vapaiden rasvahappojen otto soluun lisääntyy kylmälähtötyksen seurauksena^{26, 27}. Kylminä vuodenaikoina ruskea rasvakudos onkin aktiivisempaa¹⁷.

Kylmälähtötyksessä ruskean rasvan aktivoituminen tapahtuu nopeasti, noin 20 minuutissa, kun taas deaktivaatio on hitaampaa²⁸.

Tyypin 1 kannabinoidi (CB1) -reseptorien on osoitettu osallistuvan ruskean rasvakudoksen säätelyyn. Kylmälähtötyksessä lisää reseptorien määrää ruskeassa rasvakudoksessa ja niillä aivoalueilla, jotka vastaavat ruskean rasvan sympaattisesta aktivaatiosta. Tämän on ajateltu

tapahtuvan liiallisen UCP-1-aktivaation estämiseksi. Endokannabinoidijärjestelmä estää PKA:n tuotantoa CB1-reseptorin välityksellä.²²

Kilpirauhashormonit osallistuvat ruskean rasvakudoksen toiminnan säätelyyn ja kehitykseen. Ne lisäävät UCP-1:n ilmentymistä ja aktivoivat sympaattista hermostoa²⁹. Hypertyreoottisten potilaiden ruskean rasvan glukoosin käytön on osoitettu olevan merkittävästi suurentunutta³⁰. Kylmälaituksessa annettu i.v.-TRH (tyreotropiinin vapauttajahormoni) lisäsi ruskean rasvakudoksen merkkiaineen soluun ottoa ihmisillä³¹. Kylmälaituksessa ruskea rasva saattaa myös olla vapaan T₃-hormonin merkittävä lähde³². Tyroksiini aktivoi ruskeaa rasvaa myös välillisesti sympaattisen hermoston kautta²⁹.

Myös ruokailun aiheuttamasta ruskean rasvakudoksen aktivaatiosta on saatu näyttöä ihmisillä³³. Ruokailuun liittyvän ruskean rasvakudoksen aktivaation on ajateltu tapahtuvan sympaattisen hermoston välityksellä³⁴. Ruokaillessa veren glukoosipitoisuuden kasvu johtaa sympaattisen hermoston aktivoitumiseen ja insuliinin eritykseen. Ruskean rasvakudoksen glukoosin otto lisääntyy voimakkaasti insuliinin vaikutuksesta ja ruskean rasvakudoksen määrä on yhteydessä insuliiniherkkyyteen.^{35, 36}

Myös sappihapot saattavat vaikuttaa ruskean rasvakudoksen ruokailun jälkeiseen aktiivisuuteen. On osoitettu, että kenodeoksikoolihappo (CDCA) lisää ruskean rasvakudoksen aktiivisuutta. Ne lisäävät PKA:n tuotantoa sitoutumalla sappihappojen G-proteiinikytkentäiseen reseptoriin (TGR5).³⁷

Ruskean rasvakudoksen määrän ja aktiviteetin on huomattu olevan kääntäen verrannollinen ihmisen painoon ja rasvaprosenttiin^{17, 18, 38}. Biopsioilla on kuitenkin todettu ruskeaa rasvaa olevan kaikilla aikuisilla, mutta ylipainoisilla ihmisillä se on usein aineenvaihdunnallisesti inaktiivista, mikä tekee sen havaitsemisesta PET-tutkimuksilla haastavampaa⁵. Koe-eläintutkimuksissa on hiirillä todettu ruskean rasvan aktivoitumisen hillitsevän ruokailua. Myös ihmisillä on huomattu ruokailun jälkeisen termogeneesin ja ruokailun jälkeisen sekretiinierityksen välinen yhteys. Sekretiini on neuropeptidi, jota vapautuu suolistossa ruokailun aikana. Sen sitoutuminen ruskean rasvan sekretiinireseptoreihin aktivoi ruskeaa rasvaa ja näin lisää kylläisyyden tunnetta ja aikaansaa ruokailuun liittyvää lämmöntuotantoa.³⁹ Kylmälaituksen aiheuttaman ruskean rasvan aktivaation on huomattu olevan yhteydessä matalampiin nälkähormoni ghreliinin pitoisuuksiin⁴⁰. Runsaalla ruskean rasvan aktiivisuudella on vaikuttaisi olevan yhteys matalampiin kardiovaskulaarisiin riskitekijöihin⁴¹.

Adenosiini ja A_{2A}-reseptorin agonistit aktivoivat ruskeaa rasvakudosta; adenosiini lisää ruskean rasvan verenkiertoa jopa enemmän kuin kylmäaltistus⁴².

Ruskea rasvakudos erittää nk. batokiinejä (batokines), jotka vaikuttavat autokriinisesti, parakriinisesti ja endokriinisesti. Tällaisia ovat esimerkiksi fibroblastien kasvutekijä (FGF21), neureguliini-4 (NRG4), IGF-1 ja IL-6.^{43,44}

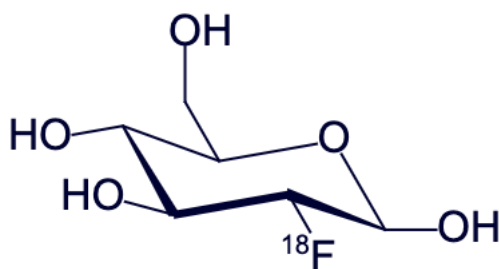
Matalapainoisilla ruskeaa rasvaa on tutkittu vasta vähän, mutta tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että anoreksiaa sairastavilla on vähemmän aktiivista ruskeaa rasvakudosta, kuin luonnostaan matalapainoisilla verrokeilla^{45,46}.

PET-tutkimuksilla on todettu ihmisillä olevan klassisen ruskean rasvakudoksen lisäksi myös niin kutsuttua beigeä rasvakudosta. PET-tutkimukset eivät kykene erottamaan ruskeaa ja beigeä rasvakudosta toisistaan. Beigen rasvakudoksen solut ilmentävät myös UCP-1:a, mutta ne eivät kykene yhtä voimakkaaseen lämmöntuotantoon kuin ruskean rasvan solut.⁵ Nykyisin kuitenkin ajatellaan, että beige ja ruskea rasvakudos ovat samaa plastista rasvakudosta ja UCP-1:n ilmentäminen riippuu kulloinkin vallitsevista olosuhteista, jotka muuttavat rasvakudosta valkoisen tai ruskean kaltaiseksi⁴⁷.

2.3 [¹⁸F]FDG-PET-tutkimus ja clamp-tekniikka

Ruskean rasvan määrää ja aktiivisuutta voidaan tutkia noninvasiivisesti PET-tutkimuksella, mutta ruskean rasvakudoksen todentaminen vaatii stimulaatiota, kuten kylmäaltistusta. PET-tutkimuksilla voidaan tutkia ruskean rasvakudoksen kudospesuosiota, glukoosin ja rasvahappojen siirtymistä soluihin, kudoksen hapenkäyttöä sekä oksidatiivista aineenvaihduntaa^{1, 13, 23, 30, 33, 35, 48–58}.

¹⁸F-2-fluoro-2-deoksi-D-glukoosi ([¹⁸F]FDG) on glukoosianalogi, jossa fluori-18-atomi (puoliintumisaika 109,8 min) on korvannut glukoosimolekyylin toisen hydroksyyli-ryhmän. [¹⁸F]FDG-merkkiainetta käytetään usein mittaamaan eri kudosten glukoosin soluun ottoa. Merkkiaine käyttäytyy elimistössä glukoosin tavoin, jolloin PET-kuvantamisella pystytään arvioimaan kudosten paikallista glukoosiaineenvaihduntaa. Yhdistämällä PET-kuvantaminen tietokonetomografiatutkimukseen (PET-TT), pystytään määrittämään [¹⁸F]FDG-aktiivisuuskertymien tarkka anatominen sijainti.



Kuva 2. ^{18}F -FDG-merkkiainemolekyylä, jossa fluori-18 on glukoosin hydroksyyliiryhmän tilalla.

Koko kehon insuliiniherkkyyden mittaamiseen voidaan käyttää clamp-tekniikkaa⁵⁹. Menetelmässä tutkittaville annetaan jatkuvana suonensisäisenä infuusiona pikavaikutteista insuliinia, tyypillisesti annoksella 40 mU/kehon pinta-ala neliömetreinä/min, jolloin insuliinitaso nousee ruokailunjälkeistä tilannetta vastaavalle noin 60–100 mU/L tasolle. Plasman glukoositaso pidetään normaalina (5.0 mmol/L \pm 10 %) antamalla samalla suonensisäisesti glukoosi-infuusiota vaihtelevalla nopeudella ja seuraamalla glukoositasoa laboratorionäyttein 5–10 minuutin välein. Tällöin glukoosin infuusionopeus on yhtä suuri kuin koko elimistön glukoosin varastointi- ja kulutusnopeus, ja menetelmää voidaan käyttää insuliiniherkkyyden mittaamisessa. Mittaaminen onnistuu, kun endogeenistä glukoosituotantoa ei ole. Endogeeninen glukoosituotanto tarkoittaa elimistön tuottaman glukoosin nettomäärää. Maksan ja munuaisten glukoosintuotto vähenevät normaalitilanteessa merkittävästi insuliinin vaikutuksesta, mutta saattavat jäädä koholle henkilöillä, joilla on alentunutta insuliiniherkkyyttä.⁵

Kun yhdistetään [^{18}F]FDG-tutkimus hyperinsulineemiseen euglykeemiseen clamp -tekniikkaan, pystytään arvioimaan yksittäisten elinten insuliiniherkkyyttä^{11, 60}.

Eri PET-merkkiaineiden kertymisnopeuksia kudoksiin voidaan mitata graafisella analyysillä, jossa kudokseen kertyvän radioaktiivisuuden määrää verrataan verenkierrossa kuvauksen aikana tarjolla olleeseen radioaktiivisuuteen, ja analyysit pohjautuvat näiden tuottamaan kulmakertoimeen. Yksi menetelmistä on fractional uptake rate (FUR), joka soveltuu käyttöön erityisesti silloin kun kohdekudoksen aineenvaihdunta on hidasta tai merkkiaineen antamisesta on kulunut yli 70 minuuttia.⁶¹ Käytettäessä merkkiaineena tutkitussa kudoksessa luonnostaan esiintyvän aineen analogia, FUR-arvon avulla voidaan mitata kyseisen aineen aineenvaihduntaa. [^{18}F]FDG:n tapauksessa pystytään arvioimaan glukoosin aineenvaihduntaa; FUR-arvo kerrotaan plasman keskimääräisellä glukoosipitoisuudella kuvauksen aikana ja jaetaan se FDG-merkkiaineen ja glukoosin kuljetuksen eroa korjaavalla vakiolla (LC, lumped constant) sekä kudoksen tiheydellä, jolloin saadaan kudoksen glukoosin soluun ottonopeus

(glucose uptake rate, GU, $\mu\text{mol/kg/min}$). Korjaavan vakion arvo vaihtelee eri kudosten välillä, ruskean rasvakudoksen kohdalla se on 1.14.⁶²

GU-arvo ei kuvaa kuitenkaan suoraan ruskean rasvan aktiivisuutta, sillä ruskea rasva pyrkii enemmän käyttämään verenkierron vapaita rasvahappoja ja triglyseridejä lämmöntuotantoon. Insuliini-infusiolla voidaan lisätä glukoosin siirtymistä soluun ruskeassa rasvassa ilman termogeneesin lisääntymistä.⁵

3 Aineistot ja menetelmät

3.1 Aineisto

Tutkimukseen rekrytoitiin 13 anoreksiaa sairastavaa naispuolista tutkittavaa ja 15 samanikäistä verrokkia. Tutkittavien tarkemmat valintakriteerit on esitelty Taulukoissa 1–3. Tutkittavat rekrytoitiin osana Turun yliopiston PET-keskuksessa meneillään olevan AVAIN-tutkimusta. AVAIN-tutkimuksessa selvitetään laajemmin laihuushäiriön eli anoreksian vaikutuksia aivojen toimintaan ja kehon aineenvaihduntaan. Tutkittavat jaettiin kahteen ryhmään: anoreksiaa sairastavat (AN) ja verrokkit eli kontrolliryhmä.

AVAIN-tutkimus on prospektiivinen tutkimus, jonka ensimmäinen vaiheen käynnit suoritettiin elokuun 2020 ja maaliskuun 2023 välillä. Anoreksiaa sairastavat tutkittavat olivat hiljattain anoreksian vuoksi TYKSin syömishäiriöyksikössä hoidossa olleita nuoria naisia. Kontrolliryhmän tutkittavat rekrytoitiin TYKSin nettisivuilla olleilla mainoksilla. Osana AVAIN-tutkimusta tutkittavat osallistuivat seulontakäyntiin (screening visit), vartalon ja aivojen funktionaaliseen ja rakenteelliseen MRI-tutkimukseen, sekä kahteen erilliseen aivojen ja vartalon PET-tutkimukseen. Seulontakäynnin ja kuvantamisen välinen aika oli 2–28 päivää. AVAIN-tutkimuksessa tutkittavia tullaan seuraamaan viiden vuoden ajan vuosittaisilla seurantakäynneillä, joilla seurataan tutkittavien painon muutoksia sekä heidän somaattista ja psykiatrista terveyttään.

Tässä tutkimuksessa keskityttiin siihen, miten anoreksia vaikuttaa kaulan alueen ruskean rasvan glukoosiaineenvaihduntaan. Tämän tutkimuksen kannalta oleellisia menetelmiä olivat tutkittaville tehty kliininen tutkimus, laskimoverinäytteet ja PET/TT-kuvantaminen. Tämän tutkimuksen aineisto on AVAIN-tutkimuksen alkuvaiheessa tehdyt tutkimukset, eikä sisällä seuranta.

Tutkittaville tehtiin seulontakäynnillä kliininen tutkimus, jossa määritettiin tutkittavan paino, pituus, kehon mitat, verenpaine, sairaushistoria ja nykyinen lääkitys. Tutkittavien painoindeksi määritettiin ja vartalon rasvaprosentti mitattiin BodPod-laitteen avulla.

Taulukko 1. Anoreksiaa sairastavien ryhmän (AN-ryhmä) sisäänottokriteerit

Naissukupuoli
Ikä 18–32 vuotta
BMI alle 17.5 kg/m ²
Täyttää DSM-IV anorexia nervosan diagnostiset kriteerit

<ul style="list-style-type: none"> • Amenorrhea tai ei • Oireilu alkanut ennen 25. ikävuotta
Anoreksia diagnosoitu alle kaksi vuotta sitten

Taulukko 2. Kontrolliryhmän sisäänottokriteerit

Naissukupuoli
Ikä 18–32 vuotta
BMI 19-25 kg/m ²
Ei anamnestista lihavuutta (BMI > 30) tai syömishäiriötä

Taulukko 3. Tutkimuksen poissulkukriteerit

Pitkäaikaissairaus tai lääkitys, joka vaikuttaa sokeriaineenvaihduntaan tai neurotransmissioon
Psykiatrinen sairastavuus (paitsi anoreksia AN-ryhmässä)
Tupakointi, nuuskan tai huumausaineiden käyttö
Alkoholin väärinkäyttö
Sairaus tai tila, joka voisi vaarantaa tutkittavan, tutkimusmenetelmät tai vaikuttaa tutkimustulosten tulkintaan
Aikaisempi osallistuminen PET-tutkimuksiin tai muu runsas altistuminen säteilylle
Aktiivinen raskaustoive

3.2 Laboratoriotutkimukset

AVAIN-tutkimukseen osallistuneilta kerättiin seulontakäynnillä paastolaskimoverinäytteet, joista määritettiin erinäisiä arvoja. Tämän tutkimuksen aineistona käytetyt arvot ja niille käytetyt analyysimenetelmät on lueteltu taulukossa 4. Näytteitä säilytettiin jääkaapissa ja ne lähetettiin analyysseja varten TYKSLABIin.

Taulukko 4. Laboratorionäytteiden analysoinnissa käytetyt menetelmät

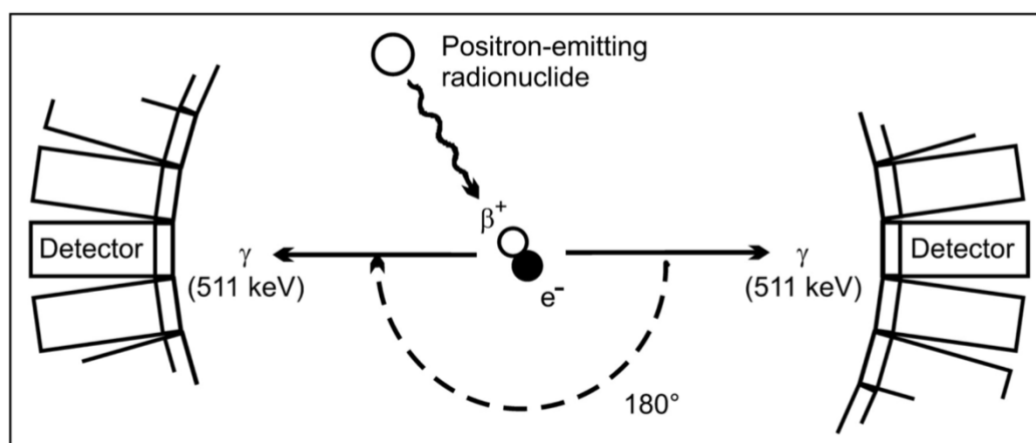
Tutkimus	Analyysimenetelmä
Paastoglukoosi	Fotometrinen
Paastoinsuliini	Elektrokemiluminesenssi (ECLIA)
Kokonaiskolesteroli	Fotometrinen, entsyymaattinen
LDL-kolesteroli	Suora entsyymaattinen kolorimetrinen määrittäminen
HDL-kolesteroli	Fotometrinen, entsyymaattinen
Triglyseridit	Fotometrinen, entsyymaattinen
Tyreotropiini (TSH)	Elektrokemiluminesenssi (ECLIA)
Tyroksiini (T4-v)	Elektrokemiluminesenssi (ECLIA)
Trijodityroniini (T3-v)	Elektrokemiluminesenssi (ECLIA)

Seerumin estradiolipitoisuus	LC-MS/MS
Seerumin progesteronipitoisuus	CMA (Chemiluminescen Microparticle Immunoassay)

Tutkittaville tehtiin laboratorio tutkimuksiin kuului kahden tunnin glukoosirasitusko (OGTT). Tutkittavilta kerättiin ennen rasituskokeen alkamista laskimoverinäytteet. Tämän jälkeen tutkittavat joivat viiden minuutin aikana 75 g glukoosia sekoitettuna 2 dl:aan vettä. Glukoosirasituskokeen aikana heiltä kerättiin laskimoverinäytteet 0 (lähtökohta), 15, 30, 60, 90 ja 120 minuutin kohdalla ja näistä määritettiin plasman glukoosi- ja insuliinipitoisuudet.

3.3 [^{18}F]FDG-PET/TT-kuvantaminen

Kuvantaminen tehtiin PET/CT, GE DiscoveryTM ST System –laitteistolla. [^{18}F]FDG-PET kuvantamisella mitattiin eri kudosten paikallista glukoosin soluun ottoa levossa hyperinsulineemisen euglykeemisen clampin aikana.



Positron emission, annihilation, and coincidence detection. Iris Verel et al. J Nucl Med 2005;46:164S-171S

JNM The Journal of
NUCLEAR MEDICINE

Copyright © Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging

Kuva 3. PET-kuvantamisessa tapahtuva positronin emissio, annihilaatio ja fotonien havaitseminen laitteiston detektoreilla. Lähde: Verel I, Visser GW, van Dongen GA. The promise of immuno-PET in radioimmunotherapy. J Nucl Med. 2005;46 Suppl 1:164S-71S.

PET-kuvantaminen perustuu lyhytikäisten radioisotooppien käyttämiseen. Kuvantamisessa käytetty merkkiaine sisältää radionuklideja, jotka hajoavat positiivisessa beetahajoamisessa ja

lähettävät protoneja. Hajoamisessa vapautuneet protonit lyhyen etäisyyden kuljettuaan törmäävät elimistön elektroneihin, josta seuraa molempien annihilaatio. Annihilaatioissa protonin ja elektronin massa vapautuu gammasäteilynä kahtena 511 keV -fotonina. Fotonit vapautuvat vastakkaisiin suuntiin (180 astetta) ja ne havaitaan PET-laitteiston vastakkaisilla detektoreilla samanaikaisesti. Näin muodostuu kolmiulotteinen kuva kuvauskohteesta. PET-kameran toimintaa on visuaalisesti hahmotettu kuvassa 3.⁶³

[¹⁸F]FDG-PET-tutkimuspäivän aluksi tutkittaville asetettiin kaksi kanyyliä vastakkaisiin kyynärvarsiin. Yhtä kanyyleista käytettiin merkkiaineen injisoimiseen sekä insuliinin (Actarapid, NovoNordisk) ja glukoosin infusoimiseen. Toisesta kanyylista kerättiin laskimoverinäytteitä, ja raajaa lämmitettiin kuumavesipullolla näytteiden arterialisoinniseksi. Verinäytteistä määritettiin insuliinipitoisuudet 30 minuutin välein ja vapaiden rasvahappojen pitoisuudet 60 minuutin välein. Insuliinia infusoitiin tutkittavan kehon pinta-alan mukaisella nopeudella 40 mU/m²/min, ja 10–20-prosenttista glukoosia muuttuvalla nopeudella plasman glukoosipitoisuuden mittausten perusteella. Mittaukset suoritettiin 5–10 minuutin välein laskimoverinäytteistä. Clamp aloitettiin 60 minuuttia ennen merkkiaineen injisoimista, jotta pystyttiin saavuttamaan tasainen verensokeripitoisuus (5 ± 0.5 mmol/L) ennen PET-kuvantamisen alkua.

60 minuutin kohdalla tutkittavat asetettiin kameralle selinmakuulle. Alkuun tutkittaville tehtiin matala-annoksinen TT-kuvaus korjauskertoimien ja merkkiainekertymien anatomisten vasteiden määrittämiseksi. Tämän jälkeen [¹⁸F]FDG-merkkiaine injektoitiin perifeeriseen laskimoon samanaikaisesti dynaamisen PET-kuvauksen aloittamisen kanssa. Ensin kuvattiin tutkittavan rintakehän aluetta (sydän ja maksa) 30 minuutin ajan, vatsan aluetta (subkutaaninen ja viskeraalirasvakudos, sisäelimet) 10 minuutin ajan, femoraalialuetta (lihakset ja subkutaaninen rasvakudos) 10 minuutin ajan, kaulan alueen ruskeaa rasvakudosta 10 minuutin ajan ja viimeiseksi aivoja 10 minuutin ajan. Kuvantamisen aikana tutkittavilta kerättiin laskimoverinäytteitä, joista määritettiin plasman [¹⁸F]FDG-pitoisuus. Nämä näytteet käsiteltiin PET-keskuksen laboratoriossa ja niistä työstettiin plasman aika-aktiivisuuskuvaajat.

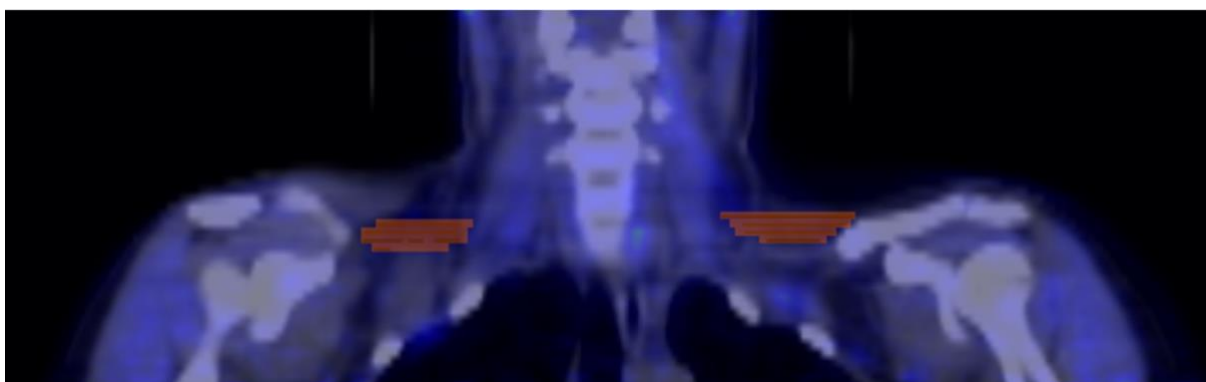
Clamp jatkui koko kuvantamisen ajan. Kuvantamisen lopuksi tutkittavilta kerättiin virtsanäytteet, joista mitattiin virtsaan päätyneen merkkiaineen määrä. Mittaustulosta hyödynnettiin endogeenisen glukoosituotannon määrittämisessä⁶⁴.

Tutkimuksen päätyttyä tutkittavat söivät ja olivat seurannassa, kunnes veren glukoositaso oli riittävä turvalliseen kotiuttamiseen (väh. yli 6,5 mmol/L).

3.4 Graafiset analyysit

[¹⁸F]FDG-PET-kuvadatalle suoritettiin Carimas-tietokoneohjelmalla (www.turkupetcentre.fi/carimas) graafiset analyysit, joilla määritettiin merkkiaineen fractional uptake rate (FUR). FUR kuvaa sitä osuutta merkkiaineesta, jonka kudoks on käyttänyt verenkierrassa saatavilla olevasta merkkiaineesta.

Ohjelmalla PET-kuviin tehtiin aikakorjaus sen mukaan, kuinka kauan merkkiaineen injektioista oli kulunut kuvaushetkellä. Rasvan alue kuvista määritettiin hyödyntämällä TT-kuvia. TT-kuvissa rasvan tiheys on välillä -50-(-250) HU¹³. PET-kuvaan piirrettiin ohjelman mask-toimintoa käyttämällä kaulan ja solisalueen ruskean rasvakudoksen sisältävät mielenkiintoalueet eli Regions of Interest (ROI) erikseen molempien soliskuoppien alueelle. Näin pystyttiin mittaamaan merkkiaineen sisäänottoa kudoksiin. Kuvassa 4 on esitetty esimerkkinä yhden tutkittavan kuviin piirretyt mielenkiintoalueet. Kun mielenkiintoalueet oli piirretty, verenkierrassa olevaa merkkiaineen aktiivisuutta verrattiin ruskean rasvakudoksen aktiivisuuteen graafisilla analyyseilla. Analyysimenetelmänä käytettiin ohjelman FUR-menetelmää, jolla kudoksen merkkiainepitoisuutta verrattiin tutkittavan plasman merkkiainepitoisuuksiin.



Kuva 4. Tutkittavan (kuvassa verrokki numero 4) PET-kuviin piirretyt mielenkiintoalueet (Regions of Interest, ROI).

TT-kuvista määritettiin piirretyn alueen keskimääräinen tiheys (yksikössä HU, Hounsfield Unit) analysoimalla piirrettyjä ROI-alueita.

Kudoksen glukoosin soluun ottonopeus (GU, glucose uptake, $\mu\text{mol/kg/min}$) saatiin laskettua FUR-tulosten perusteella.

3.5 Tilastolliset analyysit

Tilastolliset analyysit tehtiin SPSS-ohjelmistolla (Version 29.0.0.0). Tilastollisen merkitsevyyden rajaksi asetettiin $\alpha=0.05$. Kahdella tutkittavista (AN-ryhmässä yksi ja kontrolliryhmässä yksi) kudoksen glukoosin soluun otto (GU) oli niin poikkeava, että heidät jätettiin analyyseista pois GU-arvon osalta. Tämän lisäksi yhdellä AN-ryhmän tutkittavalla GU oli toisella puolella niin poikkeava, että häneltä otettiin tilastollisiin analyyseihin mukaan vain yksi puoli. Kaikilla kolmella oli PET-kuvissa nähtävissä poikkeavan paljon aktiivisuutta ruskean rasvan alueella. Osalta tutkittavista ei ollut määritetty tiettyjä arvoja laskimoverinäytteistä, joten heidät on näiden arvojen analyyseista jätetty pois.

Tutkittavia ja kontroleja tarkasteltiin kahtena ryhmänä. Muuttujien jakaumaa arvioitiin ryhmittäin Shapiro-Wilksin testillä ja visuaalisesti. Ei-normaalijakautuneet muuttujat pyrittiin korjaamaan logaritmuunnoksilla tai ne analysoitiin käyttämällä epäparametrisia testejä. Normaalijakautumaa noudattavien muuttujien suhteen ryhmien välisiä eroja tutkittiin itsenäisten muuttujien t-testillä, ei-normaalijakautuneiden suhteen Mann-Whitneyn U-testillä. Korrelaatioanalyyseissa käytettiin Pearsonin testiä.

Tulokset on esitetty muodossa keskiarvo \pm hajonta ja ei-normaalijakautuneiden muuttujien osalta muodossa mediaani (luottamusväli).

4 Tulokset

Tutkittavien kliinisten tutkimusten ja laboratoriotutkimusten tulokset on esitetty taulukossa 5 ryhmäkohtaisesti. Kahden ryhmän (AN ja verrokki) välillä oli tilastollisesti merkitsevä ero iässä; anoreksiaa sairastavat olivat nuorempia. Painoindeksissä (BMI) ja kehon rasvaprosentissa ryhmien välinen ero oli myös tilastollisesti merkitsevä; AN-ryhmässä sekä painoindeksi, että rasvaprosentti olivat merkitsevästi matalammat kuin kontrolliryhmässä.

Kokonaiskolesterolin suhteen ei ilmennyt merkitsevää eroa ryhmien välillä, mutta triglyseridiarvot olivat AN-ryhmässä merkitsevästi matalammat. HDL- ja LDL-kolesteroliarvoissa ei ryhmien välillä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa.

Kilpirauhasarvoista tyreotropiinin (TSH) suhteen ei ryhmien välillä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa, mutta kilpirauhashormoniarvot tyroksiini (T4-v) ja trijodityroniini (T3-v) olivat AN-ryhmässä tilastollisesti matalammat.

Kaulan alueen plasman glukoosipitoisuudessa (PG) ei ryhmien välillä ollut tilastollisesti merkitsevää eroa, mutta plasman paastoglukoosi oli tilastollisesti merkitsevästi matalampi AN-ryhmässä.

Vapaiden rasvahappojen pitoisuudessa ei kuvantamisen alussa tai 120 minuutin kohdalla ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä, mutta 60 minuutin kohdalla vapaiden rasvahappojen pitoisuus oli merkitsevästi matalampi AN-ryhmässä.

Seerumin estradioli- tai progesteronipitoisuudessa ei ryhmien välillä esiintynyt tilastollisesti merkitsevää eroa.

Taulukko 5. Kahden tutkimusryhmän taustatietoja. Normaalijakautuneet muuttujat on esitetty muodossa keskiarvo \pm keskihajonta. Ei-normaalijakautuneet on esitetty muodossa mediaani (95 % luottamusväli). *P* arvot on saatu *t* testistä tai Mann-Whitneyn U-testillä.

	AN (n=12)	Kontrolliryhmä (n=13)	p-arvo
Ikä	20.6 \pm 1.7	23.9 \pm 3.3	0.005
BMI	17.0 \pm 0.7	22.8 \pm 1.9	<0.001
Rasvaprosentti	19.6 \pm 7.5	33.6 \pm 5.4	<0.001
Kokonaiskolesteroli	3.8 \pm 0.7	4.3 \pm 0.7	0.06
Triglyseridit	0.62 \pm 0.27	0.92 \pm 0.47	0.03
LDL	2.3 (1.7, 2.6)	2.5 (2.2, 2.7)	0.07
HDL	1.6 (1.4, 2.3)	1.7 (1.5, 1.9)	0.89

Tyreotropiini (TSH)	2.10 (1.48, 2.25)	1.60 (0.95, 3.14)	0.32
Tyroksiini (T4)	13.40±1.90	14.63±1.46	0.04
Trijodityroniini (T3)	3.7±0.6	5.0±0.9	<0.001
Estradioli	0.17 (0.02, 0.52)	0.08 (0.00, 0.35)	0.76
Progesteroni	0.50 (-0.03, 3.43)	1.65 (-0.19, 18.88)	0.32
Paastoinsuliini	4.0 (2.8, 4.7)	7.0 (5.5, 10.0)	<0.001
Plasman paastoglukoosi	4.7±0.3	5.0±0.4	0.01
Plasman glukoosipitoisuus kaulan alueen kuvantamisen aikana	5.0±0.3	5.1±0.3	0.34
Vapaat rasvahapot paastossa	0.38 (0.33, 0.75)	0.62 (0.54, 0.76)	0.190
Vapaat rasvahapot 60 minuuttia insuliini-infuusion aloituksen jälkeen	0.04±0.02	0.06±0.03	0.022
Vapaat rasvahapot 120 minuuttia insuliini-infuusion aloituksen jälkeen	0.02±0.01	0.03±0.01	0.117

Tutkittavien FUR-keskiarvot ja GU-keskiarvot on esitetty taulukossa 4. Glukoosin soluun otossa (GU) tai FUR-arvoissa ei todettu tilastollista eroa ryhmien välillä.

Sekä AN- että kontrolliryhmässä jokaisella tutkittavalla ilmeni [¹⁸F]FDG-merkkiaineen soluun ottoa kaulan alueen ruskeassa rasvakudoksessa. Ruskean rasvan aineenvaihdunnan muutoksessa ei esiintynyt merkitsevää eroa ryhmien välillä. Taulukossa 6 on esitetty molempien ryhmien tutkittavien GU-, FUR- ja HU-keskiarvot ja taulukossa 7 on esitetty ryhmien keskiarvot näiden osalta.

Taulukko 6. Tutkittavien GU (glucose uptake) – ja FUR (fractional uptake rate) -arvot. AN = anoreksia nervosa

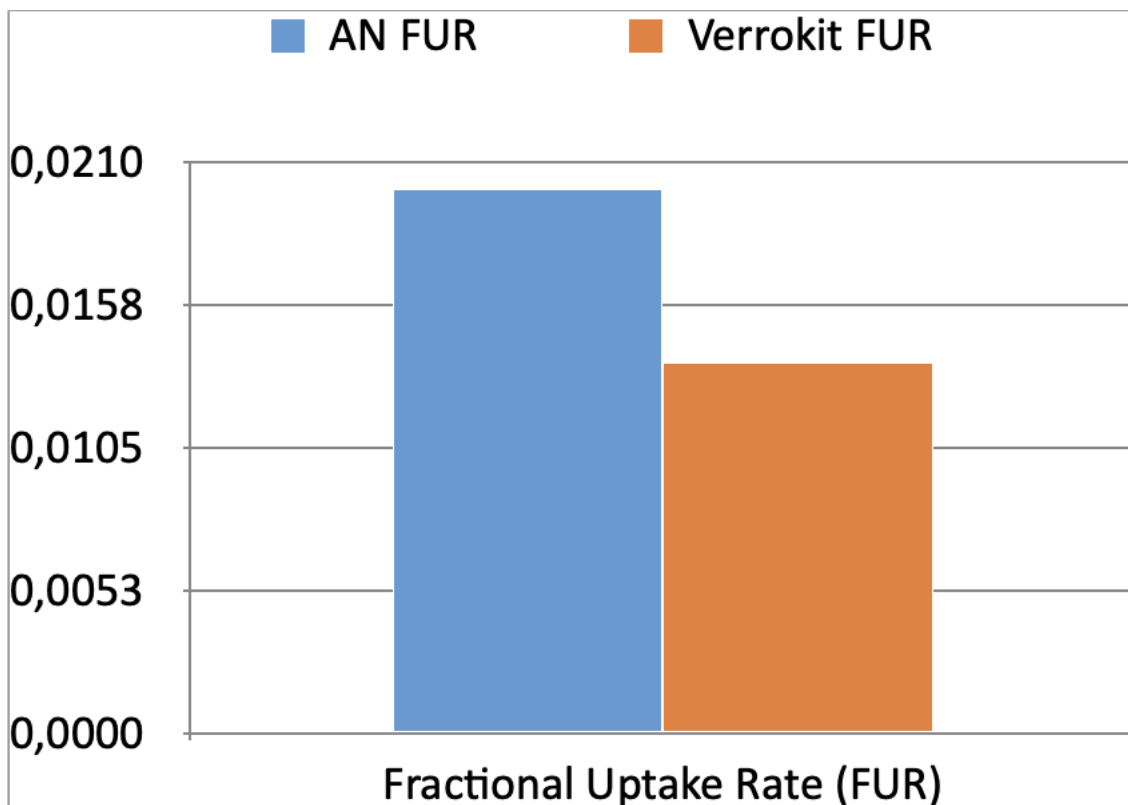
	FUR-keskiarvo	GU-keskiarvo	HU-keskiarvo
AN1	0.008	8.14	-78.30
AN2	0.031	9.20	-94.23
AN3	0.007	4.19	-85.69
AN4	0.005	8.79	-94.23
AN5	0.008	3.18	-97.52
AN6	0.011	2.31	-86.29

AN7	0.009	4.27	-82.34
AN8	0.111	4.98	-75.89
AN9	0.007	4.16	-96.66
AN10	0.008	48.15 (poikkeava aktiivisuus)	-80.06
AN11	0.016	3.24	-88.08
AN12	0.007	4.06	-87.74
Verrokki 1	0.016	7.93	-88.45
Verrokki 2	0.007	3.32	-90.40
Verrokki 3	0.012	5.81	-87.93
Verrokki 4	0.005	2.78	-90.69
Verrokki 5	0.008	3.95	-89.49
Verrokki 6	0.005	2.82	-101.20
Verrokki 7	0.044	21.43 (poikkeava aktiivisuus)	-68.17
Verrokki 8	0.010	4.92	-78.53
Verrokki 9	0.013	6.23	-98.79
Verrokki 10	0.010	5.16	-95.25
Verrokki 11	0.010	4.80	-84.88
Verrokki 12	0.011	5.22	-82.01
Verrokki 13	0.023	10.54	-81.04

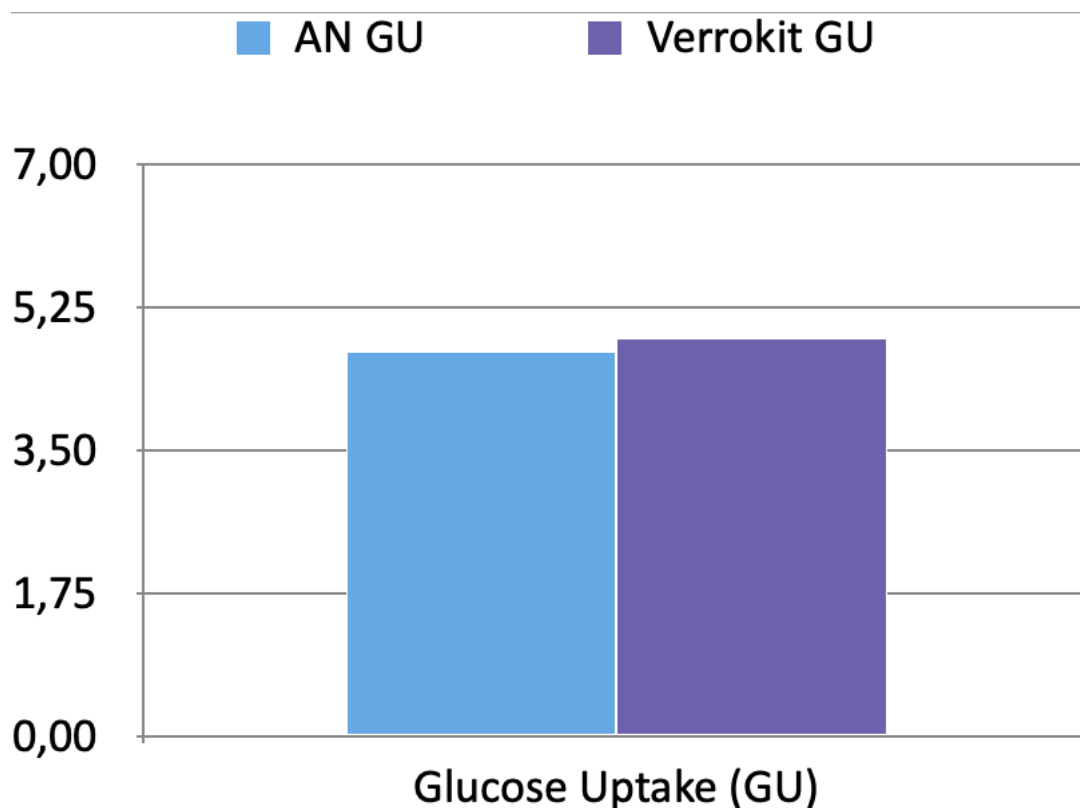
Taulukko 7. Ryhmien FUR (fractional uptake rate) -, GU (glucose uptake) – ja HU (Hounsfield Unit) - arvojen ryhmäkohtaiset keskiarvot. Normaalijakautuneet muuttujat on esitetty muodossa keskiarvo ± keskihajonta. Ei-normaalijakautuneet muuttujat on esitetty muodossa mediaani (95 % luottamusväli). P-arvot on saatu t testillä tai Mann-Whitneyn U-testillä.

	AN	Kontrolliryhmä	p-arvo
Ryhmän FUR-keskiarvo	0.009 (0.001, 0.039)	0.010 (0.007, 0.020)	0.81
Ryhmän GU-keskiarvo	4.2 (3.5, 6.8)	5.0 (3.9, 6.7)	0.70
Ryhmän HU-keskiarvo	-87.3±7.3	-87.5±8.8	0.95

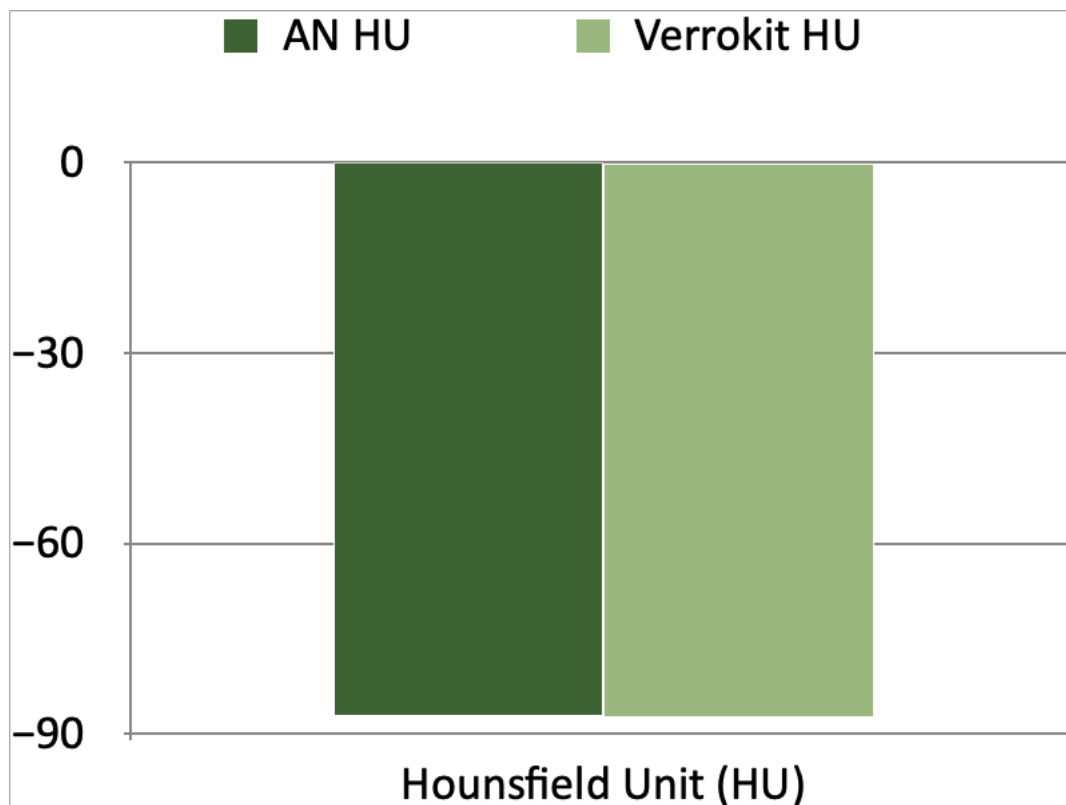
Kuvassa 5 on esitetty AN-ryhmän ja kontrolliryhmän ryhmäkohtaiset FUR-keskiarvot pylväsdiagrammina, kuvassa 6 AN-ryhmän ja kontrolliryhmän ryhmäkohtaiset GU-keskiarvot ja kuvassa 7 AN-ryhmän ja kontrolliryhmän ryhmäkohtaiset HU-keskiarvot.



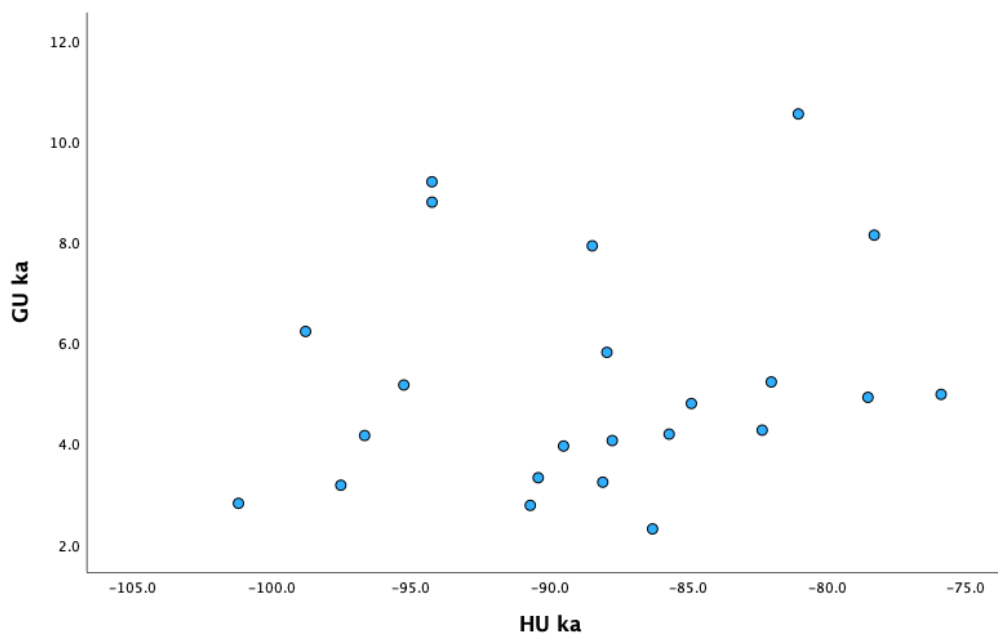
Kuva 5. Pylväsdiagrammi AN (anoreksia nervosa) -ryhmän ja kontrolliryhmän eli verrokkien ryhmäkohtaisista FUR (fractional uptake rate) -keskiarvoista.



Kuva 6. Pylväsdiagrammi AN (anoreksia nervosa) -ryhmän ja kontrolliryhmän eli verrokkien glukoosin soluun otton (glucose uptake, GU) ryhmäkohtaisista keskiarvoista.



Kuva 7. Pylväsdiagrammi AN (anoreksia nervosa) -ryhmän ja kontrolliryhmän eli verrokkien mitatun kudoksen keskimääräisen tiheyden (yksikössä Hounsfield Unit, HU) ryhmäkohtaisista keskiarvoista. T₃-pitoisuudella ilmeni merkitsevä korrelaatio painoindeksin ($r=0.658$, $p<0.001$), kehon rasvaprosentin ($r=0.649$, $p<0.001$) ja paastoinsuliiniarvon kanssa ($r=0.534$, $p=0.006$). Glukoosin soluun otolla (GU, glucose uptake) tai HU (Hounsfield Unit) -arvolla ei ilmennyt merkitseviä korrelaatioita. Kuvassa 7 on esitetty glukoosin soluun oton ja kudoksen tiheyden (HU) välinen korrelaatio.



Kuva 7. Glukoosin soluun oton (GU) ja kudoksen tiheyden yksikössä HU (Hounsfield Unit) välinen korrelaatiokuvaaja. Muuttujien välillä ei ilmennyt merkitsevää korrelaatiota ($r=0.17$, $p=0.43$). GU ka = tutkittavan glukoosin soluun oton (GU) keskimääräinen arvo, HU ka = tutkittavan kudoksen tiheyden keskimääräinen arvo (yksikössä HU). Korrelaatioanalyseissa käytettiin Pearsonin testiä.

5 Päätelmät

Tutkimuksessa ei ilmennyt tilastollisesti merkitsevää eroa kaulan alueen ruskean rasvakudoksen glukoosin otossa (GU) anoreksiaa sairastavien ja hieman vanhempien normaalipainoisten kontrollien välillä. Kudoksen glukoosin otolla ei ilmennyt yhteyttä painoindeksiin tai vartalon rasvaprosenttiin.

Jokaisella tutkittavalla (n=25) ilmeni merkkiaineen aktiivisuutta kuvausalueella. Osa havaitusta aktiivisuudesta on saattanut aiheutua rasvakudoksen läheisistä lihaksista ja verisuonista. Tutkimuksessa pyrittiin välttämään nk. spillover-ilmiötä ympäröivistä kudoksista, mutta osalla tutkittavista rasvakudokseksi tulkittu alue kaulalla oli monimutkaisen muotoinen tai kooltaan pieni.

Eläintutkimuksissa on todettu kilpirauhashormonien merkitys ruskean rasvakudoksen toiminnalle. T₃ lisää UCP-1:n ilmenemistä ja näin edistää ruskean rasvakudoksen termogeneesiä³⁰. Aiemmin on havaittu, että naisilla, joilla ilmeni toiminnallisesti aktiivista ruskeaa rasvaa, oli korkeammat T₃-pitoisuudet verrattuna naisiin, joilla aktiivista ruskeaa rasvaa ei havaittu⁴⁵. Tässä tutkimuksessa T₃-pitoisuudella ei ollut merkitsevää yhteyttä rasvakudoksen glukoosin ottoon, mutta T₃-pitoisuuden huomattiin korreloivan tutkittavan painoindexin, rasvaprosentin ja paastoinsuliiniarvon kanssa.

Aiemmissä tutkimuksissa aktivoitavan ruskean rasvan määrä on ilmennyt olevan anoreksiaa sairastavilla vähäisempää terveisiin kontrolleihin verrattuna⁴⁵. AVAIN-tutkimuksessa ei kuitenkaan suoranaisesti mitattu ruskean rasvakudoksen aktiivisuutta tai määrää kaulan alueella, vaan glukoosin ottoa kudokseen. Jotta tulosta voitaisiin suoraan verrata aikaisempaan tietoon, tarvittaisiin kylmäältistuksessa tehty [¹⁸F]FDG-PET tai biopsia ruskean rasvakudoksen alueelta. Ruskean rasvan aktiivisuutta voidaan mitata kudoksen TT-kuvauksissa mitattavalla tiheydellä, mutta koska tässä tutkimuksessa ruskeaa rasvaa ei aktivoitu kylmäältistuksella, ryhmien välisen eron puuttumisesta ei voida päätellä oliko anoreksiaa sairastavilla verrokkeja vähemmän ruskeaa rasvaa.

Tutkimuksen vahvuus oli kuvantamisessa käytetty [¹⁸F]FDG-PET, joka on runsaasti käytetty ruskean rasvan tutkimisessa. Se on myös vakiintunut menetelmä useiden eri kudosten paikallisen glukoosin oton (GU) tutkimisessa. Tutkimuksessa GU:n määrittämiseen käytetty hyperinsulineeminen euglykeeminen clamp -tekniikka ottaa huomioon [¹⁸F]FDG-merkkiaineen jakautumisen elimistössä ja sen menetyksen virtsaan. Tutkittavien ikä ja

sukupuoli edustivat hyvin tutkittua potilasryhmää ja tutkittavilta oli määritetty seulontakäynnillä muu somaattinen ja psykiatrinen sairastavuus, sekä säännölliset lääkitykset.

Tutkimuksella oli myös rajoitteita. Tutkimuksen otos oli kooltaan pienempi kuin alun perin oli suunniteltu ja anoreksiaa sairastavien tutkittavien löytämisessä oli haasteita. AN-ryhmän aineistossa oli ilmiasultaan hyvin erityyppisiä tutkittavia. Osalla oireilu oli alkanut lähes 10 vuotta ennen tutkimukseen osallistumista, toisilla parin vuoden sisällä. Varhaisimmillaan diagnoosit AN-ryhmän tutkittaville oli asetettu jo vuonna 2017. Tutkimuksessa ei myöskään otettu huomioon tutkittavien oirekuvaa tietyillä osa-alueilla; esimerkiksi urheilu- ja ruokailutottumuksia ei kysytty. Vaikka tutkimuksen inklusiokriteereissä oli AN-ryhmälle määritetty painoindeksin ylärajaksi 17.5 kg/m^2 , oli ryhmässä yksittäisiä tutkittavia, jotka rajan ylittivät. AN-ryhmässä siis oli tutkittavia, joista osalla on voinut tapahtua jo sairaudesta toipumista. Otoksen pieni koko voi osaltaan myös vaikuttaa siihen, ettei glukoosin otossa havaittu merkitsevää eroa ryhmien välillä.

Yhteenvedona tutkimuksessa keskityttiin erityisesti kaulan alueen ruskean rasvan glukoosiaineenvaihduntaan. Glukoosin otossa ei todettu merkitsevää eroa anoreksiaa sairastavien ja kontrollien välillä. Kilpirauhashormoni T_3 :n pitoisuudella ilmeni merkitsevä korrelaatio painoindeksin, kehon rasvaprosentin ja paastoinsuliiniarvon kanssa.

Lähteet

1. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009 Sep 10;361(11):1123]. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1518-1525.
2. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1509-1517.
3. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*. 2009;58(7):1526-1531.
4. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, et al. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men [published correction appears in *N Engl J Med*. 2009 Apr 30;360(18):1917]. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1500-1508.
5. Oikonen, V. Brown adipose tissue and PET. Turku PET Centre. 2023.
http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/organ_bat.html
6. Fagher B, Monti M, Theander S. Microcalorimetric study of muscle and platelet thermogenesis in anorexia nervosa and bulimia. *Am J Clin Nutr*. 1989;49(3):476-481.
7. Vaisman N, Rossi MF, Goldberg E, Dibden LJ, Wykes LJ, Pencharz PB. Energy expenditure and body composition in patients with anorexia nervosa. *J Pediatr*. 1988;113(5):919-924.
8. van Marken Lichtenbelt WD, Heidendal GA, Westerterp KR. Energy expenditure and physical activity in relation to bone mineral density in women with anorexia nervosa. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51(12):826-830.
9. Bredella MA, Fazeli PK, Freedman LM, et al. Young women with cold-activated brown adipose tissue have higher bone mineral density and lower Pref-1 than women without brown adipose tissue: a study in women with anorexia nervosa, women recovered from anorexia nervosa, and normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):E584-E590.
10. Pasanisi, Fabrizio & Pace, Leonardo & Fonti, Rosa & Marra, Maurizio & Sgambati, Donatella & Caprio, Carmela & Filippo, Emilia & Vaccaro, Andrea & Contaldo, Franco. (2013). Evidence of Brown Fat Activity in Constitutional Leanness. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 98.
11. Nuutila P, Knuuti J, Ruotsalainen U, et al. Insulin resistance is localized to skeletal but not heart muscle in type 1 diabetes. *Am J Physiol*. 1993;264(5 Pt 1):E756-E762.

12. Watson HJ, Yilmaz Z, Thornton LM, et al. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet.* 2019;51(8):1207-1214.
13. U Din M, Raiko J, Saari T, et al. Human Brown Fat Radiodensity Indicates Underlying Tissue Composition and Systemic Metabolic Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2258-2267.
14. Lidell ME, Betz MJ, Dahlqvist Leinhard O, et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat Med.* 2013;19(5):631-634.
15. Lidell ME, Betz MJ, Dahlqvist Leinhard O, et al. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat Med.* 2013;19(5):631-634.
16. Virtanen KA, Nuutila P. Ihmisen ruskea rasvakudos. *Duodecim* 2015; 131(22):2075–82
17. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, et al. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes.* 2009;58(7):1526-1531.
18. Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med.* 2009;360(15):1509-1517.
19. Heaton J M, The distribution of brown adipose tissue in the human. *J Anat.* 1972;112(Pt1): 35-39
20. Cinti S. The adipose organ at a glance. *Dis Model Mech.* 2012;5(5):588-594.
21. Laurila S, Lahesmaa M, Nuutila P, Virtanen KA. Ruskean rasvakudoksen toiminta ja merkitys. *Duodecim* 2020; 136(6):625-32
22. Lahesmaa M, Eriksson O, Gnad T, et al. Cannabinoid Type 1 Receptors Are Upregulated During Acute Activation of Brown Adipose Tissue. *Diabetes.* 2018;67(7):1226-1236.
23. Blondin DP, Labbé SM, Tingelstad HC, et al. Increased brown adipose tissue oxidative capacity in cold-acclimated humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):E438-E446.
24. van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest.* 2013;123(8):3395-3403.
25. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, et al. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest.* 2013;123(8):3404-3408.
26. Saari, T.J., Raiko, J., U-Din, M. et al. Basal and cold-induced fatty acid uptake of human brown adipose tissue is impaired in obesity. *Sci Rep* 10, 14373 (2020).

27. Raiko JR, Saari T, Orava J, et al. Changes in electrocardiogram parameters during acute nonshivering cold exposure and associations with brown adipose tissue activity, plasma catecholamine levels, and brachial blood pressure in healthy adults. *Physiol Rep.* 2021; 9:e14718.
28. Leitner, B.P., Weiner, L.S., Desir, M. et al. Kinetics of human brown adipose tissue activation and deactivation. *Int J Obes* **43**, 633–637 (2019).
29. López M, Varela L, Vázquez MJ, et al. Hypothalamic AMPK and fatty acid metabolism mediate thyroid regulation of energy balance. *Nat Med.* 2010;16(9):1001-1008.
30. Lahesmaa M, Orava J, Schalin-Jäntti C, et al. Hyperthyroidism increases brown fat metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):E28-E35.
31. Charlotte A Heinen, Zhi Zhang, Lars P Klieverik, Tim C de Wit, Edwin Poel, Maqsood Yaqub, Anita Boelen, Andries Kalsbeek, Peter H Bisschop, A S Paul van Trotsenburg, Hein J Verberne, Jan Booij, Eric Fliers, Effects of intravenous thyrotropin-releasing hormone on ¹⁸F-fluorodeoxyglucose uptake in human brown adipose tissue: a randomized controlled trial, *European Journal of Endocrinology*, Volume 179, Issue 1, Jul 2018, Pages 31–38
32. Villarroya F, Gavaldà-Navarro A, Peyrou M, Villarroya J, Giralt M. The Lives and Times of Brown Adipokines. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(12):855-867.
33. U Din M, Saari T, Raiko J, et al. Postprandial Oxidative Metabolism of Human Brown Fat Indicates Thermogenesis. *Cell Metab.* 2018;28(2):207-216.e3.
34. Li Y, Schnabl K, Gabler SM et al. Secretin-activated brown fat mediates prandial thermogenesis to induce satiation. *Cell* 2018;175: 1561 - 74.
35. Orava J, Nuutila P, Lidell ME, et al. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metab.* 2011;14(2):272-279.
36. Chondronikola M, Volpi E, Børsheim E, et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes.* 2014;63(12):4089-4099.
37. Broeders EP, Nascimento EB, Havekes B. The bile acid chenodeoxycholic acid increases human brown adipose tissue activity. *Cell Metab* 2015;22:418 - 26.
38. Orava J, Nuutila P, Nojonen T, et al. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(11):2279-2287.

39. Li Y, Schnabl K, Gabler SM, et al. Secretin-Activated Brown Fat Mediates Prandial Thermogenesis to Induce Satiation. *Cell*. 2018;175(6):1561-1574.e12.
40. Chondronikola M, Porter C, Malagaris I, Nella AA, Sidossis LS. 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(1):33-40.
41. Raiko J, Orava J, Savisto N, Virtanen KA. High Brown Fat Activity Correlates With Cardiovascular Risk Factor Levels Cross-Sectionally and Subclinical Atherosclerosis at 5-Year Follow-Up. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(5):1289-1295.
42. Lahesmaa, M., Oikonen, V., Helin, S. et al. Regulation of human brown adipose tissue by adenosine and A_{2A} receptors – studies with [¹⁵O]H₂O and [¹¹C]TMSX PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **46**, 743–750 (2019).
43. Villarroya F, Gavaldà-Navarro A, Peyrou M, Villarroya J, Giralt M. The Lives and Times of Brown Adipokines. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(12):855-867.
44. Martins, Fabiane Ferreira, Souza-Mello, Vanessa, Aguila, Marcia Barbosa and Mandarim-de-Lacerda, Carlos Alberto. Brown adipose tissue as an endocrine organ: updates on the emerging role of batokines. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, vol. 44, no. 2, 2023, pp. 219-227.
45. Bredella MA, Fazeli PK, Freedman LM, et al. Young women with cold-activated brown adipose tissue have higher bone mineral density and lower Pref-1 than women without brown adipose tissue: a study in women with anorexia nervosa, women recovered from anorexia nervosa, and normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):E584-E590.
46. Pasanisi F, Pace L, Fonti R, et al. Evidence of brown fat activity in constitutional leanness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1214-1218.
47. Kalinovich AV, de Jong JM, Cannon B, Nedergaard J. UCP1 in adipose tissues: two steps to full browning. *Biochimie*. 2017;134:127-137.
48. Muzik O, Mangner TJ, Granneman JG. Assessment of oxidative metabolism in brown fat using PET imaging. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:15. Published 2012 Feb 8.
49. 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(4):523-531.

50. Muzik O, Mangner TJ, Leonard WR, Kumar A, Granneman JG. Sympathetic Innervation of Cold-Activated Brown and White Fat in Lean Young Adults. *J Nucl Med.* 2017;58(5):799-806.
51. Ouellet V, Labbé SM, Blondin DP, et al. Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *J Clin Invest.* 2012;122(2):545-552.
52. van der Lans AA, Wierts R, Vosselman MJ, Schrauwen P, Brans B, van Marken Lichtenbelt WD. Cold-activated brown adipose tissue in human adults: methodological issues. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;307(2):R103-R113.
53. Labbé SM, Caron A, Bakan I, et al. In vivo measurement of energy substrate contribution to cold-induced brown adipose tissue thermogenesis. *FASEB J.* 2015;29(5):2046-2058.
54. Blondin DP, Labbé SM, Noll C, et al. Selective Impairment of Glucose but Not Fatty Acid or Oxidative Metabolism in Brown Adipose Tissue of Subjects With Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2015;64(7):2388-2397.
55. Blondin DP, Tingelstad HC, Noll C, et al. Dietary fatty acid metabolism of brown adipose tissue in cold-acclimated men. *Nat Commun.* 2017;8:14146. Published 2017 Jan 30.
56. U-Din M, de Mello VD, Tuomainen M, et al. Cold-stimulated brown adipose tissue activation is related to changes in serum metabolites relevant to NAD⁺ metabolism in humans. *Cell Rep.* 2023;42(9):113131.
57. Dadson P, Hannukainen JC, Din MU, et al. Brown adipose tissue lipid metabolism in morbid obesity: Effect of bariatric surgery-induced weight loss. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(5):1280-1288.
58. Lundström E, Andersson J, Engström M, et al. PET/MRI of glucose metabolic rate, lipid content and perfusion in human brown adipose tissue. *Sci Rep.* 2021;11(1):14955. Published 2021 Jul 22.
59. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237(3):E214-E223.
60. Johansson E, Lubberink M, Heurling K, et al. Whole-Body Imaging of Tissue-specific Insulin Sensitivity and Body Composition by Using an Integrated PET/MR System: A Feasibility Study. *Radiology.* 2018;286(1):271-278.

61. Oikonen V. Fractional uptake rate (FUR). Turku PET centre. 2024
http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/model_fur.html
62. Virtanen KA, Peltoniemi P, Marjamäki P, et al. Human adipose tissue glucose uptake determined using [(18)F]-fluoro-deoxy-glucose ([18F]FDG) and PET in combination with microdialysis. *Diabetologia*. 2001;44(12):2171-2179.
63. Verel I, Visser GW, van Dongen GA. The promise of immuno-PET in radioimmunotherapy. *J Nucl Med*. 2005;46 Suppl 1:164S-71S.
64. Iozzo P, Gastaldelli A, Järvisalo MJ, et al. 18F-FDG assessment of glucose disposal and production rates during fasting and insulin stimulation: a validation study. *J Nucl Med*. 2006;47(6):1016-1022.