

**Lannerangan luuston tiheyden ja  
glukoosiaineenvaihdunnan yhteys  
postmenopausaalisilla naisilla**

TYKS PET-keskus  
Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:  
Julius Paronen

1.4.2024  
Turku

Syventävien opintojen kirjallinen työ

**Oppiaine:** Sisätautioppi

**Tekijä:** Julius Paronen

**Otsikko:** Lannerangan luuston tiheyden ja glukoosiaineenvaihdunnan yhteys postmenopausaalisilla naisilla

**Ohjaaja:** LT Aino Latva-Rasku

**Sivumäärä:** 16 sivua

**Päivämäärä:** 1.4.2024

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää luuytimen glukoosinkäytön yhteyttä luuntiheyteen lannerangassa. Lisäksi tutkimuksessa verrattiin DXA-mittausten tuloksia PET/TT-kuvista määritettyihin arvoihin.

Aineistona tutkimuksessa käytettiin DORIAN-projektin tutkimushenkilöitä, jotka olivat postmenopausaalisia naisia. Tutkittavista oli otettu PET/TT-kuvat ja DXA-mittaukset aiemmin. PET/TT-kuvissa oli käytetty merkkiaineena [<sup>18</sup>F]fluorodeoksiglukoosia ja kuvaukset oli tehty hyperinsulineemisen euglykeemisen clampin aikana. PET/TT-kuvista määritettiin glukoosinotto käyttämällä Carimas-ohjelmistoa. Muuttujien välisiä yhteyksiä tutkittiin korrelaatioina.

Nikamien glukoosinoton ja luuntiheyden välillä ei todettu tilastollisesti merkitsevää yhteyttä (P-arvot yli .16), mutta DXA-mittausten ja PET/TT-kuvista määritettyjen luuntiheyksien välillä todettiin korrelaatio (P-arvot alle .001). Todistettu korrelaatio vahvistaa käsitystä siitä, että PET/TT-kuvista määritettyä luuntiheyttä voitaisiin jatkossa käyttää tutkimusaineistoissa, joista DXA-mittauksia ei ole tehty. Luuytimen glukoosinkäytön ja luuntiheyden välistä yhteyttä ei tämän tutkimuksen perusteella voida kieltää, vaan aihe vaatii laajempia tutkimuksia.

**Avainsanat:** Glukoosiaineenvaihdunta, positroniemissiotomografia, luuston tiheys

# Sisällysluettelo

<b>1</b>	<b>Johdanto</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Luun terveys ja glukoosiaineenvaihdunta</b>	<b>2</b>
2.1	Nikaman rakenne ja solut	2
2.2	Luuytimen aineenvaihdunta	3
<b>3</b>	<b>Aineisto ja menetelmät</b>	<b>5</b>
3.1	Tutkimusaineisto	5
3.2	Hyperinsulineeminen euglykeeminen clamp	5
3.3	DXA-mittaus	6
3.4	[ <sup>18</sup> F]FDG-PET-TT	6
3.5	Glukoosin soluunoton mittaaminen	7
3.6	Luuston tiheyden mittaaminen TT-kuvista	8
3.7	Tilastolliset menetelmät	9
<b>4</b>	<b>Tulokset</b>	<b>10</b>
4.1	Carimas-analyysit	10
4.2	Glucose metabolic rate ja HU-arvojen korrelaatiot	11
4.3	T-luku ja HU-arvojen korrelaatiot	11
<b>5</b>	<b>Pohdinta</b>	<b>14</b>
	<b>Lähteet</b>	<b>15</b>

## 1 Johdanto

Tyypin 2 diabetekseen ja insuliiniresistenssiin liittyy useita komplikaatioita kuten valtimotaudit, retinopatia, nefropatia ja neuropatia. Näiden paremmin tunnettujen kohde-elinvaurioiden lisäksi tyypin 2 diabetekseen ja insuliiniresistenssiin liittyy myös jopa 40-70 % suurempi riski luunmurtumiin. Murtuma-alttius näyttää selittyvän muilla tekijöillä kuin luuston tiheydellä, koska tämän on useissa tutkimuksissa todettu olevan keskimääräistä korkeampi tyypin 2 diabetesta sairastavilla. Insuliini vaikuttaa luustossa lisäämällä luuytimen rasvasolujen ja osteoblastien aineenvaihduntaa ja proliferaatiota, kollageenisynteesiä ja vähentämällä osteoklastien aktiivisuutta. Toistaiseksi ei ole kuitenkaan tutkittu, onko luuston tiheyden ja glukoosinkäytön välillä yhteyttä.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, korreloivatko tavallisesta TT-kuvasta tehty luuston tiheysmittaus ja DXA-mittauksen tulos keskenään, sekä korreloiko lannerangan luuytimen insuliiniherkkyys luun tiheyteen. Tutkimushypoteesinamme oli, että TT-kuvausten luustontiheys ja DXA-mittaukset korreloivat. Jos korrelaatiota näiden välillä löytyy, validoisi tämä TT-kuvauksista määritettyjä luustontiheyksiä verrattuna DXA-määrityksiin. Näin ollen jatkossa luuytimen glukoosinkäyttöä ja luuntiheyden yhteyttä voitaisiin tutkia myös aineistoista, joissa DXA-mittauksia ei ole tehty.

Luuytimen glukoosinkäytön ja luuston tiheyden välillä oletuksena oli, että korrelaatiota ei olisi. Mikäli näiden muuttujien välillä todetaan merkittävä yhteys, luuston tiheyden ja luuytimen glukoosiaineenvaihdunnan välistä yhteyttä on tarkoitus tutkia laajemmin aiemmista Turun PET-keskuksessa tehdyistä aineistoista.

## 2 Luun terveys ja glukoosiaineenvaihdunta

Luuytimen insuliiniherkkyydellä voi olla iso merkitys luiden terveydessä<sup>1</sup>.

Osteoporoosipotilailla on todettu olevan huomattavasti korkeampi luuytimen rasvapitoisuus kuin verrokeilla. Ja luuytimen rasvapitoisuuden muutosten on todettu olevan yhteydessä luun heikkouteen ja nikamamurtumiin.<sup>2</sup> Erityisesti tyypin I diabeteksen on todettu olevan yhteydessä vähentyneeseen luuntiheyteen, kohonneeseen murtumariskiin ja huonompaan murtumien paranemiseen<sup>3</sup>. Insuliinin on todettu vähentävän luun hajottamista elimistössä<sup>4</sup>.

Nikamien ja reisiluiden insuliiniherkkyydessä on mahdollisesti eroja. Liikunta on aiemmassa tutkimuksessa lisännyt insuliiniherkkyyttä reisiluissa, mutta nikamissa insuliiniherkkyys on pysynyt samana interventiosta huolimatta.<sup>1</sup> Ylipaino itsessään vähentää luiden aineenvaihduntaa ja alentaa kehon insuliiniherkkyyttä. Alentuneen insuliiniherkkyyden on vastaavasti todettu olevan yhteydessä matalampaan luuytimen aineenvaihduntaan.<sup>5</sup> Korkeat HbA1c-pitoisuudet veressä on yhdistetty korkeampaan luuytimen rasvapitoisuuteen<sup>2</sup>.

### 2.1 Nikaman rakenne ja solut

Ihmisen selkärangassa on tavallisesti 33 nikamaa. Näistä 24 nikamaa erottaa välilevyt ja ne ovat liikkuvia, loput nikamat ovat fuusioituneina ristiluussa ja häntäluussa. Liikkuvista nikamista seitsemän ovat kaulanikamia (C1-C7, Cervical vertebrae), 12 ovat rintanikamia (Th1-Th12, Thoracic vertebrae) ja viisi ovat lannenikamia (L1-L5, Lumbar vertebrae). Kaulanikamat sijaitsevat kallon ja rintakehän välissä, rintanikamat rintakehän alueella ja lannenikamat rintakehän ja lantion välissä. Tässä tutkimuksessa tutkimme lannenikamia.

Lannenikamien rakenteessa on nikamasolmu (*Corpus vertebrae*), nikamakaaret (*Pediculus arcus vertebrae*, *Lamina arcus vertebrae*), poikkihaarakkeet (*Processus transversus*), nivelhaarakkeet (*Processus articularis superior*, *Processus articularis inferior*) ja okahaarake (*Processus spinosus*). Lannenikaman anteriorisin osa on nikamasolmu, josta posteriorisesti lähtevät kaaret (*Pediculus arcus vertebrae*) yhdistyvät poikkihaarakkeisiin, joiden yhteydessä ovat myös nivelhaarakkeet superiorisesti ja inferiorisesti. Poikkihaarakkeista lähtevät kaaret (*Lamina arcus vertebrae*) kiinnittyvät okahaarakkeeseen, joka on nikaman posteriorisin rakenne.

Luissa on ulkopuolella tiivistä kortikaalista luuta ja sisäpuolella hohkaluuta. Huokoisen hohkaluun luupalkkien välissä on luuydintä. Luiden pinnalla luita ympäröi tiivis sidekudos

periosti. Vastaavasti hohkaluun pintoja ympäröi endosti. Luu muodostuu luusoluista ja soluväliaineesta. Luusoluja ovat osteoblastit, osteosyytit ja osteoklastit. Osteoblastit syntetisoivat soluväliainetta ja säätelevät sen mineralisaatiota. Osteosyytit ovat pääasiassa inaktiivisia osteoblasteja, joita on luun soluväliaineen seassa. Osteoklastit tuhoavat luuta fagosytoosilla ja toimivat näin yhteistyössä osteoblastien kanssa luun uusiutumiseksi ja muokkautumiseksi. Luun soluväliaine on pääosin tyypin I kollageenia ja kalsiumhydroksiapatiittia ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), joka mineralisoi soluväliaineen. Kortikaalinen luukudos muodostuu järjestelmällisesti ns. Haversin kanavien ympärille, niissä kulkee verisuonia, imusuonia ja hermoja. Hohkaluun luupalkit muokkautuvat mekaanisen stressin vaikutuksesta optimaaliseen järjestykseen kestäväksi rasitusta. Hohkaluun ja luuytimen verenkierto tulee hohkaluun pesusienimäisen rakenteen joukossa kulkevista veritiehdyistä. Luuydin muodostuu rasvasoluista ja hematopoeettisista soluista, jotka ovat puna- ja valkosolujen esiasteita.<sup>6</sup>

## 2.2 Luuytimen aineenvaihdunta

Luuydin on merkittävin hematopoeettinen elin ja merkittävä lymfaattinen kudos. Luuydin tuottaa erytrosyyttejä eli punasoluja, verihiutaleita ja valkosoluja kuten granulosityttejä, monosyyttejä ja lymfosyyttejä.<sup>7</sup>

Nuoremmilla ihmisillä luuytimessä on hematopoeettisesti aktiivista punaista luuydintä, mutta ikävuoteen 25 mennessä se on yleensä korvautunut suurimmassa osassa kehoa keltaisella luuytimellä. Keltainen luuydin koostuu rasvasta (80%), vedestä (15%) ja valkuaisaineesta (5%). Punainen luuydin koostuu rasvasta (40%), vedestä (40%) ja valkuaisaineesta (20%).<sup>8</sup> Nikamien luuydin kuitenkin sisältää sekä keltaista että punaista luuydintä<sup>2</sup>. Punaista luuydintä aikuisissa on pään ja vartalon luissa ja putkiluiden päissä<sup>9</sup>.

Solujen esiasteiden eli kantasolujen lisääntymistä ja erilaistumista ohjaavat monet tekijät kuten sytokiinit, kasvutekijät, hormonit ja transkription säätelijät. Luuytimen solut tuottavat monia parakriinisiä ja autokriinisiä säätelytekijöitä.<sup>10</sup> Luuytimen rasvasolut eli adiposyytit osallistuvat aktiivisesti hematopoesin säätelyyn solu-soluvälitteisesti sekä erittämällä sytokiineja ja kasvutekijöitä<sup>11</sup>. Vastaavasti luusolujen erittämällä kasvutekijöillä voi olla vaikutusta hematopoesiin luuytimessä<sup>10</sup>. Luuytimen rasvakudoksella on myös merkittävä rooli koko kehon energia-aineenvaihdunnassa, erityisesti lipidien synteessin, varastoinnin ja vapauttamisen kautta. Lipogeneesiä eli rasvasolukon muodostumista ja lipolyysiä eli rasvasolukon hajoamista säätelevät metaboliset signaalintireitit, joissa on osatekijänä

esimerkiksi insuliini. On osoitettu, että luuytimen adiposyytit eroavat ekstramedullaarisista eli luuytimen ulkopuolisista rasvasoluista lipidikoostumuksen ja lipolyyttisten tapahtumaketjujen osalta. Tällä voi olla vaikutusta ympäröiviin kantasoluihin ja kykyyn varastoida energiaa.<sup>11</sup>

Glukoosi on osteoblasteille tärkeä energianlähde. Pääasiassa osteoblastit metaboloivat hapensaataavuudesta riippumatta glukoosia laktaatiksi, mitä kutsutaan aerobiseksi glykolyysiksi. Osteoklastit hyödyntävät tämän prosessin lisäksi oksidatiivista fosforylaatiota. Osteosyyttien energia-aineenvaihdunnasta ei ole yhtä selvää tietoa, mutta on mahdollista, että myös osteosyytit metaboloivat glukoosia laktaatiksi. Hyperglykemian on todettu vähentävän osteoklastien erilaistumista ja toimintaa, mutta diabeteksen yhteydessä esiintyvä asidoottisuus luuytimessä mahdollisesti lisää osteoklastien aktiivisuutta. Tämän lisäksi voi olla, että hyperglykemiaan liittyvät aineenvaihduntatuotteet lisäävät osteoklastien aktiivisuutta ja vähentävät osteoblastien erilaistumista. Ei ole kuitenkaan selvää, onko osteoblastien ja osteoklastien toiminta tällaista *in vivo* ja millainen vaikutus näillä muutoksilla on luiden terveyteen.<sup>3</sup>

Nikamien on todettu [<sup>18</sup>F]FDG-kuvauksella käyttävän eniten glukoosia verrattuna muuhun luustoon. Seuraavaksi eniten glukoosia kyseisessä tutkimuksessa todettiin käyttävän kallo ja lantio. Vähiten glukoosia tutkimuksessa käyttivät raajojen luut.<sup>12</sup> Toisessa tutkimuksessa verrattiin glukoosinkäyttöä rintanikamien, lannenikamien ja reisiluun luuytimissä.

Tutkimuksessa todettiin lannenikaman luuytimen käyttävän huomattavasti enemmän glukoosia kuin rintanikaman luuydin. Reisiluun luuydin sen sijaan käytti nikamiin verrattuna huomattavasti vähemmän glukoosia.<sup>9</sup>

### 3 Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksessa käytettiin aineistona tutkimushenkilöitä DORIAN-projektista (Developmental ORIGins of healthy and unhealthy AgeiNg). Osana vuosina 2012–2013 tehtyä DORIAN-projektia elimistön glukoosiaineenvaihduntaa, insuliiniherkkyyttä ja luuston tiheyttä mitattiin postmenopausaalisilla naispuolisilla tutkittavilla.<sup>1, 13</sup> Tutkimukset suoritettiin Turun yliopistollisessa keskussairaalassa PET-keskuksessa.

#### 3.1 Tutkimusaineisto

Tutkittavat on rekrytoitu Folkhälsanin tutkimuskeskuksessa Helsingissä 21.5.2012–4.12.2013. Alun perin tutkittavat ovat olleet osa Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). HBCS:n 13345 tutkittavaa ovat syntyneet vuosina 1934–1944. Tästä ryhmästä muodostetusta 2003 tutkittavan alaryhmästä 46 suostui osallistumaan DORIAN-projektiin. Suostumuksen antaneet olivat 68–78-vuotiaita naisia.<sup>1</sup>

Tutkittavat jaettiin hauraiden ja ei-hauraiden ryhmiin. Ei-hauraiden ryhmä toimi kontrolliryhmänä. Jaottelu tapahtui puristusvoiman perusteella. Hauraiden ryhmään valikoituivat ne, joiden puristusvoima oli alle koko populaation mediaanin, kun taas ei-hauraiden ryhmässä puristusvoima oli yli koko populaation mediaanin. Rekrytointiprosessissa suljettiin pois yksilöt, joilla oli insuliinihoitoinen diabetes tai paastosokeriarvo yli 7 mmol/l viimeisen käynnin yhteydessä rekrytointiprosessissa. Lisäksi suljettiin pois yksilöt, jotka tupakoivat, joilla oli insuliiniherkkyyteen vaikuttavia komorbiditeetteja tai joilla oli vasta-aiheita osallistua liikuntainterventioon tai magneettikuvaukseen.<sup>13</sup>

Ennen PET/CT-kuvauksia tutkittavat paastosivat yön yli 12 tuntia. Rasvaprosentti määritettiin käyttäen bioelektronista impedanssivaakaa. Tutkittaville asetettiin laskimokanyylit kummankin käden *vena mediana cubitiin*, oikeaan käteen nesteytystä ja verikokeita varten, ja vasempaan käteen glukoosin, insuliinin ja [<sup>18</sup>F]FDG-merkkiaineen antoon.<sup>13</sup> Näitä kanyyleja käyttäen tutkittavilla oli hyperinsulineeminen euglykeeminen clamp tutkimuksen ajan<sup>13, 14</sup>. Tutkittavat siirrettiin 40–50 minuutin kuluttua infuusion aloituksesta PET/CT-kuvauslaitteeseen, kun tasainen glukoosipitoisuus veressä oli saavutettu<sup>13</sup>.

#### 3.2 Hyperinsulineeminen euglykeeminen clamp

Hyperinsulineeminen euglykeeminen clamp on tutkimustekniikka, jossa tutkittavaan infusoidaan samanaikaisesti glukoosia ja insuliinia laskimokanyylien kautta.

Infuusionopeuksia säätämällä saavutetaan tasapaino, jossa plasman glukoositaso pysyy vakiona ja normaalirajoissa. Tällöin glukoosi-infuusion nopeus ja kudosten glukoosin soluunotto eli metabolia vastaavat toisiaan. Tätä tietoa käyttäen voidaan arvioida kehon kudosten insuliiniherkkyyttä. Clamp toteutetaan ensin nostamalla plasman insuliinitaso akuutisti korkealle tasolle ja sitten pitämään se vakiotasolla. Hypoglykemian välttämiseksi insuliinitason noston jälkeen aloitetaan glukoosi-infuusio neljän minuutin jälkeen. Tämän jälkeen aloitetaan tasapainon hakeminen glukoosi-infuusionopeutta säätämällä. Plasmasta kerätään glukoosinäytteitä tasaisin väliajoin.<sup>14</sup>

### 3.3 DXA-mittaus

DXA (Dual x-ray absorptiometry) on mittausmenetelmä, jolla voidaan määrittää aineen massa ja koostumus, näin ollen sitä käytetään kehonkoostumuksen määrittämiseen<sup>15</sup>. Menetelmänä DXA perustuu kahden eri energiatason röntgensäteiden kulkemiseen kehon läpi.

Röntgenlähteestä lähtee korkean ja matalan energiatason säteitä, jotka vaimenevat kulkiessaan kudosten läpi. Pienen tiheyden kudokset vaimentavat säteitä vähemmän kuin suuren tiheyden kudokset. Esimerkiksi pehmytkudoksen läpi kulkeva säteily vaimenee vähemmän kuin luun läpi kulkeva.<sup>16</sup> Postmenopausaalisilla naisilla luuntiheysarvot suhteutetaan 20-40 vuotiaiden aikuisten arvoihin, jolloin saadaan T-luku eli poikkeama (SD)<sup>17</sup>. DXA-mittaukset ovat keskeisiä osteoporoosin diagnosoinnissa ja seurannassa<sup>16</sup>.

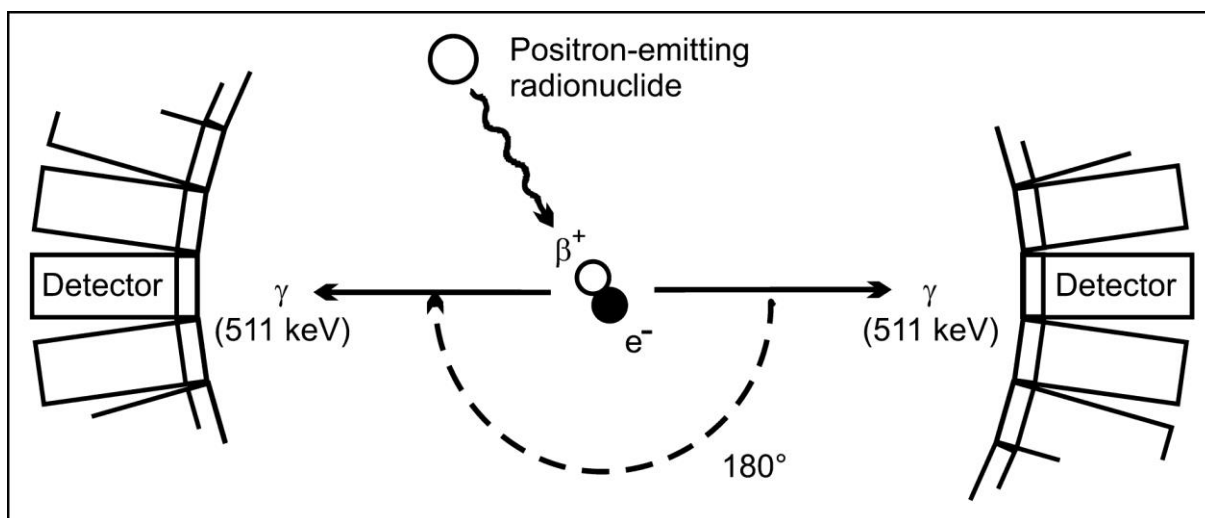
### 3.4 [<sup>18</sup>F]FDG-PET-TT

PET-kuvantaminen (Positroniemissiotomografia) on monivaiheinen prosessi, joka alkaa positroneja säteilevän merkkiaineen valinnalla. Valittu merkkiaine annostellaan tutkittavaan ja sitten merkkiaineen levinneisyys kehossa kuvannetaan.<sup>18</sup> Tässä tutkimuksessa merkkiaineena toimii [<sup>18</sup>F]fluorodeoksiglukoosi ([<sup>18</sup>F]FDG). [<sup>18</sup>F]FDG:n soluunotto kudoksissa mallintaa kudoksen glukoosin soluunottoa, joka korreloi tietyn tyyppisten kudometabolioiden kanssa. Kun [<sup>18</sup>F]FDG:tä annetaan laskimonsisäisesti, leviää se nopeasti ympäri kehoa. Optimaaliset PET-kuvat saadaan yleisesti 30-40 minuutin jälkeen injektioista.<sup>19</sup> Kuvassa 1. esitetään miten merkkiaineesta emittoitunut positroni (Positron-emitting radionuclide, positiivisesti latautunut beta-partikkeli,  $\beta^+$ ) kohtaa elektronin ( $e^-$ ) ja hajoaa kahdeksi fotoniksi. Näillä fotoneilla on 511 keV:n energia ja ne emittoituvat vastakkaisiin suuntiin. Kuvassa tunnistimet (Detector) ovat PET-kameran osia. PET-kamerassa tunnistimet ovat tutkittavan ympärillä kehässä. Kun

vastakkaiset tunnistimet rekisteröivät lyhyen ajan sisällä fotonit, rekisteröi PET-kamera tämän positronin hajoamisenä tietyllä alueella.<sup>20</sup>

TT-kuvantaminen (Tietokonetomografia) hyödyntää röntgensäteilyä kuten röntgenkuvat. TT-kuvauksessa tutkittavan läpi kulkee röntgensäteitä keilan muodossa. TT-laite rekisteröi tutkittavan läpi kulkeutuneet säteet vastakkaiselta puolelta, ja tietokone laskee ja muodostaa näistä leikkeistä saadusta tiedosta kuvan. Moderneissa TT-laitteissa röntgensäteiden lähde pyörii tutkittavan ympäri samanaikaisesti, kun tutkimuspöytä liikkuu. TT-kuvissa on yleisesti esitetty samat neljä eri kontrastia kuten röntgenkuvissa – ilma on mustaa, rasva on harmaata, pehmytkudokset ovat vaaleita ja luu on valkoista. Koska TT-kuvista voidaan määrittää kudoksen absorboiman röntgensäteilyn määrä, voidaan kuvista määrittää tietyn kudoksen tiheys. Tiheys esitetään Hounsfieldin yksiköinä (HU, Hounsfield Unit). Veden tiheys Hounsfieldin yksikköinä on nolla.<sup>21</sup>

PET-TT-kuvauksessa (Positroniemissiotomografia-tietokonetomografia) yhdistetään PET-laite ja TT-laite, jolloin kaksi kuvausmodaliteettia suoritetaan yhdessä. Tämä mahdollistaa toiminnallisen ja anatomian samanaikaisen kuvantamisen tarkasti kohdistettuna. Toinen hyöty yhdistetystä kuvantamisesta on TT-kuvauksella saatu attenuaatiotieto, jolloin PET-kuvantamiseen käytetty aika on lyhyempi ja saadut kuvat ovat tarkempia.<sup>18</sup>



Kuva 1. PET-kameran toiminta.<sup>20</sup>

### 3.5 Glukoosin soluuton mittaaminen

Lannerangan luuytimen [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-kertymä mitattiin piirtämällä Carimas-ohjelmalla (versio 2.10, Turku PET Centre, Finland) L2-nikamaan kolmiulotteinen alue välttämällä tiiviimpää

kortikaalista luuta. Kudosten [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-kertymää verrattiin verenkierrassa koko kuvauksen aikana olleeseen merkkiainepitoisuuteen graafisella analyysillä<sup>22</sup>. Luuytimen glukoosin soluunottoa laskettaessa otettiin huomioon myös erikseen laboratoriossa määritetty plasman glukoositaso. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG-kertymää kuvastamaan käytettiin Glucose metabolic rate -suuretta (GMR), joka laskettiin kaavalla:

$$\text{Glucose metabolic rate} = \text{Glukoosin keskiarvo veressä} \times \text{FUR} \times 100.$$

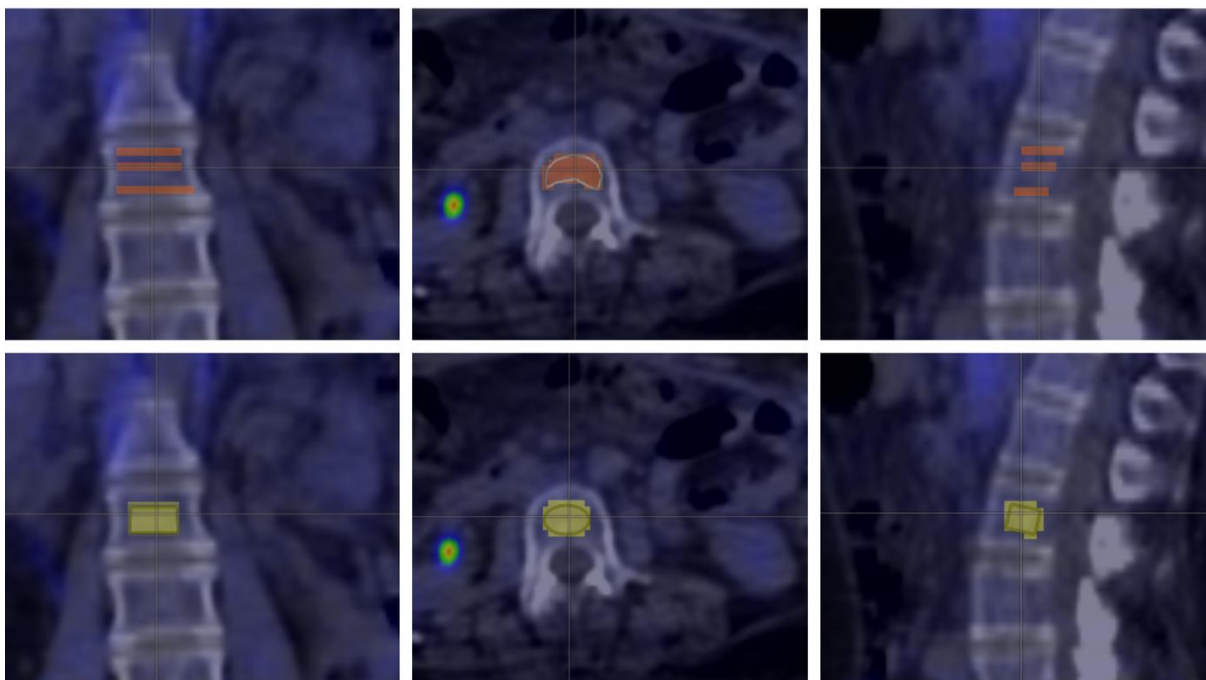
FUR (Fractional uptake rate) on PET-kuvausten analysoinnissa käytettävä suure. FUR lasketaan kudoksen aktiivisuuden ja plasman aktiivisuuden integraalin suhteena tietyllä aikavälillä. FUR:n määrittämiseen käytettävä kaava on:

$$\text{FUR} = \frac{C_T(T)}{\int_0^T C_P(t) dt}.$$

Kaavassa  $C_T$  kuvastaa kudoksen aktiivisuutta,  $C_P$  plasman aktiivisuutta ja  $T$  aikaa.<sup>23</sup> Luuytimelle ei ole määritetty [ $^{18}\text{F}$ ]FDG:n ja glukoosin soluunottonopeuksien välistä eroa korjaavaa vakiota (LC, lumped constant), jota käytetään usein muiden kudosten kohdalla.

### 3.6 Luuston tiheyden mittaaminen TT-kuvista

L2-nikaman tiheys määritettiin PET/TT-kuvauksen aikana tehdystä TT-kuvauksesta. Luuston tiheys mitattiin kolmesta kaksiulotteisesta tasosta: nikaman keskiosasta sekä ylempää ja alemmaa päätelevyä lähinnä olevasta hohkaluusta. Tämä on esitetty kuvassa 2 ylärivissä, jossa näkyy kaksiulotteiset tasot etukuvassa, horisontaalikuvasa ja sivukuvasa. Lisäksi luuston tiheys määritettiin samasta kolmiulotteisesta sylinterimuodosta kuin glukoosiainenvaihdunta. Kuvassa 2 esitetään myös sylinteri, joka nähdään alarivissä etukuvassa, horisontaalikuvasa ja sivukuvasa. Määritykset tehtiin Carimas-ohjelmistolla. DXA-mittausten tulokset (T-luku) oli analysoitu jo aiemmin.



Kuva 2. PET/CT kuviin Carimas-ohjelmistossa L2-nikamaan piirretyt kaksiulotteiset tasot (yläriivi) ja kolmiulotteinen sylinteri (alarivi).

### 3.7 Tilastolliset menetelmät

Kuva-analyysien tulokset analysoitiin SPSS-ohjelmalla (IBM SPSS Statistics, versio 29.0.2.0). Normaalijakaumat todettiin käyttäen Shapiro–Wilkin testiä. T-lukuarvoihin tehtiin Ln-logaritmimuunnos normaalijakauman saavuttamiseksi. T-luvut olivat kaikki negatiivisia arvoja, joten ne muutettiin positiivisiksi arvoiksi logaritmimuunnoksen mahdollistamiseksi. Muunnos tehtiin summaamalla T-lukuihin arvo 5, jolloin kaikki T-luvut olivat arvoltaan yli nollan. Muut muuttujat olivat normaalisti jakautuvia. Muuttujien välistä korrelaatiota tutkittiin käyttäen Pearsonin korrelaatiokerrointa.

## 4 Tulokset

Aineistossa oli 49 postmenopausaalista naispuolista tutkittavaa, joista viisi suljettiin tutkimuksen ulkopuolelle analyysien yhteydessä todetun lannerangan nikamien vinouden tai luhistuneisuuden takia. Tutkittujen iän keskiarvo oli 72 (SD 3) vuotta. Kuudella tutkittavista oli todettu osteoporoosi ennen tutkimusta. Tutkittavien kuvailevat muuttujat esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1. Tutkimusaineisto.

Muuttuja	Keskiarvo	Keskihajonta
Ikä (vuosia)	71,7	3,0
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,3	4,7
Rasvaprocentti (%)	40,0	5,9
Vyötärö (cm)	92,1	11,5
Lantio (cm)	101,8	10,9
Paastosokeri (mmol/l)	6,1	0,8

### 4.1 Carimas-analyysit

Taulukossa 2 esitetään Carimas-analyysien tulokset. T-luku oli määritetty eri nikamista vastaavasti L1-L2 (6), L1-L3 (23), L2 (1), L2-L3 (4), L3-L4 (1) ja L4 (2). Seitsemältä tutkittavalta puuttui T-luku. PET/TT-kuvista analysoitiin eri nikamia vastaavasti L1 (4), L2 (36), L3 (3) ja L4 (2). Tutkittavien BMI:tä, rasvaprocenttia, vyötärön ympärysmittaa, lantion ympärysmittaa ja paastosokeria verrattiin tilastollisesti taulukossa 2 esitettäviin muuttujiin. Tilastollisesti merkitseviä korrelaatioita ei muuttujien välillä ollut.

Taulukko 2. Tulokset.

Muuttuja	Keskiarvo	Keskihajonta	Mediaani
Glukoosin keskiarvo veressä mittauksen aikana (mmol/l)	5,14	0,483	5,10
FUR	0,0116	0,00231	0,0113
Nikaman yläosan tiheys (HU)	90,5	30,0	92,7
Nikaman keskiosan tiheys (HU)	95,6	33,2	90,6
Nikaman alaosan tiheys (HU)	86,6	30,2	80,4
Nikaman tiheys sylinteristä (HU)	93,1	30,0	87,1
Glucose metabolic rate	5,96	1,24	5,85
T-luku	-2,40	1,79	-2,96

#### 4.2 Glucose metabolic rate ja HU-arvojen korrelaatiot

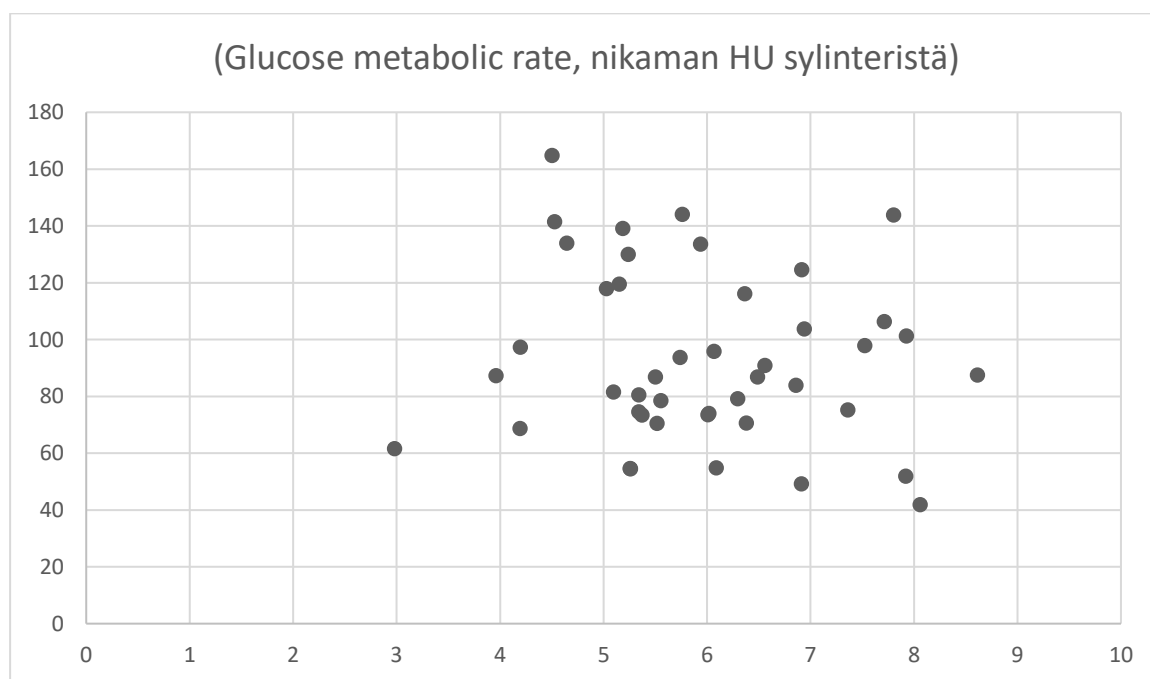
Taulukossa 3 esitetään luuntiheysmittauksien ja GMR:n väliset tilastolliset korrelaatiot. GMR:n ja mittaamiemme nikamien luuntiheyksien välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä korrelaatioita. T-luvun ja GMR:n välillä ei myöskään ollut tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota. Kuvassa 3 esitetään näiden kahden suureen arvot sirontakuviassa, josta nähdään visuaalisesti korreloimattomuus.

#### 4.3 T-luku ja HU-arvojen korrelaatiot

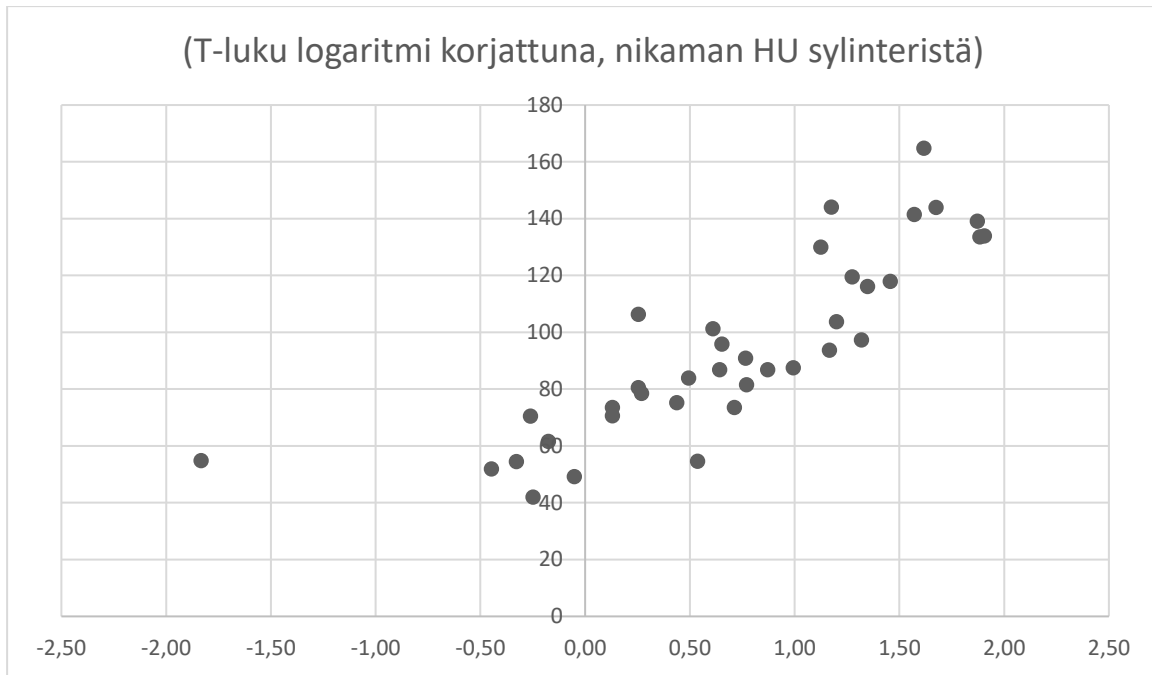
T-luku ja mittaamiemme nikamien luuntiheyksien välillä todettiin tilastollisesti merkitsevä positiivinen korrelaatio. Korrelaatiokertoimet ja P-arvot muuttujien välillä esitetään taulukossa 3. Mitä korkeampi luuntiheys aiemmin määritetyssä T-luvussa oli saatu, sitä korkeampi luuntiheys saatiin myös mitatuissa luuntiheyksissä nikaman yläosassa, keskiosassa, alaosassa ja sylinterin muotoisessa mittauksessa. Kuvassa 4 nähdään näiden suureiden korreloivan myös visuaalisesti sirontakuviassa.

Taulukko 3. Korrelaatiot.

Luuntiheyden mittaus	Muuttuja	Korrelaatiokerroin	P-arvo
Nikaman yläosan tiheys (HU)	Glucose metabolic rate	-0,043	0,781
Nikaman yläosan tiheys (HU)	T-luku	0,824	<0,001
Nikaman keskiosan tiheys (HU)	Glucose metabolic rate	-0,217	0,158
Nikaman keskiosan tiheys (HU)	T-luku	0,790	<0,001
Nikaman alaosan tiheys (HU)	Glucose metabolic rate	-0,067	0,666
Nikaman alaosan tiheys (HU)	T-luku	0,766	<0,001
Nikaman tiheys sylinteristä (HU)	Glucose metabolic rate	-0,128	0,408
Nikaman tiheys sylinteristä (HU)	T-luku	0,836	<0,001
T-luku	Glucose metabolic rate	-0,193	0,252



Kuva 3. Glucose metabolic raten suhde nikaman HU:seen sylinteristä.



Kuva 4. T-luku arvo logaritmikorjattuna suhteessa nikaman HU:seen sylinteristä

## 5 Pohdinta

Tutkimushypoteesin mukaisesti nikamien luuntiheysmittausten arvot suhteessa glukoosinkäyttöön eivät korreloineet ja aiemmin toteutetut DXA-mittaukset korreloivat tutkimuksessa tehtyjen PET/TT-kuvista määritettyjen luuntiheysarvojen kanssa. Korrelaatio toteutui tilastollisesti merkitsevästi kaikissa mittauskohdissa – kolmessa kaksikulotteisessa tasossa ja sylinterin muotoisessa mittauksessa. DXA-mittausten tulosten korreloiminen PET/TT-kuvista määritettyjen mittausten kanssa viittaa siihen, että jatkossa olisi mahdollista toteuttaa tutkimuksia myös aineistoista, joissa ei ole DXA-dataa saatavilla. DORIAN-projekti on yksi harvoista aineistoista, joissa DXA on tehty PET/TT-kuvien lisäksi. Näin ollen tutkimuksen löydökset validoivat PET/TT-kuvien käyttöä DXA:n sijasta luuntiheyden mittarina, mikä vahvistaa mahdollisuutta tutkia luuytimen glukoosinkäyttöä ja luuntiheyttä myös muista aineistoista.

Tutkimuksen aineisto ei ollut kovin laaja ja aineisto muodostui tietyn tyyppisestä populaatiosta, joten tämän tutkimuksen perusteella ei luuntiheyden ja luuytimen glukoosinkäytön yhteyttä voida sulkea pois. Tätä yhteyttä tulee jatkossa tutkia vielä isommista aineistoista ja erilaista tutkimushenkilöistä muodostuvista aineistoista tarkempien tulosten saamiseksi. On mahdollista, että yksi osteoporoosin osatekijä olisi luuytimen aineenvaihdunnan häiriintyminen. Luuytimen aineenvaihdunnan merkitys kehon aineenvaihdunnassa ja erilaisten sairauksien osana on vielä epäselvä. Vastaavasti metabolisten sairauksien kuten diabeteksen vaikutus luiden terveyteen ja toimintaan vaatii vielä lisää tutkimista.

## Lähteet

1. Huovinen V, Bucci M, Lipponen H, Kiviranta R, Sandboge S, Raiko J, et al. Femoral Bone Marrow Insulin Sensitivity Is Increased by Resistance Training in Elderly Female Offspring of Overweight and Obese Mothers. *Stepro NK, editor. PLOS ONE.* 2016 Sep 26;11(9):e0163723.
2. Sollmann N, Dieckmeyer M, Schlaeger S, Rohrmeier A, Syvaeri J, Diefenbach MN, et al. Associations Between Lumbar Vertebral Bone Marrow and Paraspinal Muscle Fat Compositions—An Investigation by Chemical Shift Encoding-Based Water-Fat MRI. *Frontiers in Endocrinology.* 2018 Sep 28;9.
3. Karner CM, Long F. Glucose metabolism in bone. *Bone.* 2018 Oct;115:2–7.
4. Kivaska K, Heliövaara M, Ebeling P, Bucci M, Huovinen V, Kalervo Väänänen H, et al. The effects of acute hyperinsulinemia on bone metabolism. *Endocrine Connections.* 2015 Sep;4(3):155–62.
5. Ojala R, Jaakko Hentilä, Lietzén MS, Milja Arponen, Heiskanen MA, Honkala SM, et al. Bone marrow metabolism is affected by body weight and response to exercise training varies according to anatomical location. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2023 Oct 11;26(1):251–61.
6. Young B, Woodford P, O’Dowd G, Wheater PR. *Wheater’s functional histology : a text and colour atlas.* 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2014.
7. Travlos GS. Normal Structure, Function, and Histology of the Bone Marrow. *Toxicologic Pathology.* 2006 Aug;34(5):548–65.
8. Hashmi SS, Seifert KD, Massoud TF. Thoracic and Lumbosacral Spine Anatomy. *Neuroimaging Clinics of North America [Internet].* 2022 Nov 1;32(4):889–902.
9. Ojala R, Motiani KK, Kivaska KK, Arponen M, Eskelinen JJ, Virtanen KA, et al. Bone Marrow Metabolism Is Impaired in Insulin Resistance and Improves After Exercise Training. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020 Aug 12;105(12):e4290–303.
10. Compston J. Bone marrow and bone: a functional unit. *Journal of Endocrinology.* 2002 Jun 1;173(3):387–94.
11. Tencerova M, Ferencakova M, Kassem M. Bone marrow adipose tissue: Role in bone remodeling and energy metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021 May;101545.

12. Lu W, Duan Y, Li K, Qiu J, Cheng Z. Glucose uptake and distribution across the human skeleton using state-of-the-art total-body PET/CT. *Bone Research*. 2023 Jul 6;11(1).
13. Bucci M, Huovinen V, Guzzardi MA, Koskinen S, Raiko JR, Lipponen H, et al. Resistance training improves skeletal muscle insulin sensitivity in elderly offspring of overweight and obese mothers. *Diabetologia* [Internet]. 2016 Jan 1;59(1):77–86.
14. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1979 Sep 1;237(3):E214.
15. Kelly TL, Berger N, Richardson TL. DXA body composition: theory and practice. *Applied Radiation and Isotopes*. 1998 May;49(5-6):511–3.
16. Bazzocchi A, Ponti F, Albisinni U, Battista G, Guglielmi G. DXA: Technical aspects and application. *European Journal of Radiology* [Internet]. 2016 Aug;85(8):1481–92.
17. Uusitalo A. ”DXA-luuntiheyksmittauksen tulkinta” *Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim* 2020;136(9):1029-37
18. Valk, Peter E.. *Positron Emission Tomography : Clinical Practice*. London: Springer, 2006. Print.
19. PubChem. Fludeoxyglucose F-18 [Internet]. pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. Viitattu 22.3.2024, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fludeoxyglucose-F-18>
20. Iris Verel et al. Positron emission, annihilation, and coincidence detection. *J Nucl Med*; 2005;46:164S-71S.
21. Mettler, Fred A, and Fred A. Mettler. *Essentials of Radiology*. 3rd ed. London: Elsevier - Health Sciences Division, 2013.
22. Camici PG, Araujo LI, Spinks TJ, A.A. Lammertsma, Kaski J, Shea M, et al. Increased uptake of 18F-fluorodeoxyglucose in postischemic myocardium of patients with exercise-induced angina. *Circulation*. 1986 Jul 1;74(1):81–8.
23. TPC - FUR [Internet]. www.turkupetcentre.net. [luotu 1.11.2007, päivitetty 3.1.2024]. [http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/model\\_fur.html](http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/model_fur.html)