

Roosa Lappalainen

SUKUPUOLEN VAIKUTUS INSULIINIHERKKYYTEEN,
INSULIINIERITYKSEEN JA INSULIINIPUHDISTUMAAN

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Syyslukukausi 2024

Roosa Lappalainen

SUKUPUOLEN VAIKUTUS INSULIINIHERKKYYTEEN,
INSULIINIERITYKSEEN JA INSULIINIPUHDISTUMAAN

PET-keskus

Syyslukukausi 2024

Vastuhenkilö: Pirjo Nuutila, Miikka Honka

TURUN YLIOPISTO
Lääketieteellinen tiedekunta

LAPPALAINEN, ROOSA: Sukupuolen vaikutus insuliiniherkkyyteen,
insuliinieritykseen ja insuliinipuhdistumaan

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 26 s., 5 liites.

Sisätautioppi
Syyskuu 2024

Glukoosiaineenvaihdunnasta ja sen häiriöistä on julkaistu hyvin paljon tutkimuksia, mutta sukupuolen vaikutus häiriöiden taustalla on jäänyt vähemmälle huomiolle. Sukupuolella tiedetään kuitenkin olevan vaikutusta glukoosiaineenvaihduntaan, ja sukupuolten välisillä eroilla voi olla vaikutusta esimerkiksi glukoosiaineenvaihdunnan häiriöiden, kuten tyypin 2 diabeteksen synnyssä. Tämän tutkimuksen tarkoituksena olikin selvittää sukupuolen vaikutuksia muun muassa haiman insuliinieritykseen, kudosten insuliiniherkkyyteen sekä insuliinipuhdistumaan.

Tutkimusaineistona hyödynnettiin valmiiksi kerättyä dataa CMgene-tutkimuksesta. Tutkimuksen kohteena oli 869 vapaaehtoista, jotka ovat aiemmin osallistuneet Turun PET-keskuksen tutkimuksiin. Heille oli tehty yön yli kestäneen paaston jälkeen yhdistetty euglykeeminen hyperinsulineeminen clamp- ^{18}F FDG-PET-tutkimus, jonka aikana heiltä oli mitattu muun muassa endogeeninen glukoosintuotto (EGP), maksan, luurankolihaksen, aivojen, vyötärön subkutaanirasvan ja koko kehon kudosten glukoosinotto (GU), insuliinipuhdistuma sekä vapaiden rasvahappojen pitoisuuden ja insuliinipitoisuuden perusteella laskettu antilipolyttinen indeksi, ja/ tai usean aikapisteen sokerirasituskoete (OGTT), josta oli mallinnettu insuliiniherkkyyttä sekä insuliinin eritystä ja puhdistumaa.

Clamp-tutkimuksessa naisilla todettiin luurankolihasten ja koko kehon glukoosinoton olevan suurempaa kuin miehillä. Myös perifeerinen insuliinipuhdistuma oli clamp-tutkimuksen aikana naisilla suurempaa, mutta OGTT-tutkimuksen aikana mitatussa maksan insuliinipuhdistumassa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa sukupuolten välillä. Myöskään maksan glukoosinotossa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa, mutta miehillä endogeeninen glukoosintuotto oli suurempaa. Naisilla OGTT-tutkimuksen aikana mitattu beetasolujen glukoosiherkkyys oli parempi kuin miehillä, joten naisilla siis veren insuliinipitoisuus nousee korkeammaksi suhteessa veren glukoosipitoisuuteen. Yhteenvetona naisilla insuliiniherkkyys on parempi kuin miehillä, ja samoin insuliinieritys on veren glukoosipitoisuuteen nähden suurempaa. Lisäksi perifeerinen insuliinipuhdistuma on naisilla tehokkaampaa kuin miehillä, mutta kudoksohtaisen insuliinipuhdistuman erittelyyn tarvitaan vielä lisää tutkimuksia.

Avainsanat: insuliiniherkkyys, insuliinieritys, insuliinipuhdistuma, sukupuoli

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
2 GLUKOOSIAINEENVAIHDUNTA	1
2.1 Glukoosiaineenvaihdunta eri elinten näkökulmasta	2
2.1.1 Maksa	2
2.1.2 Munuaiset.....	3
2.1.3 Luurankolihakset.....	4
2.1.4 Rasvakudos	4
2.1.5 Haima	4
2.2 Aineenvaihduntaan osallistuvat hormonit.....	5
2.2.1 Insuliini	5
2.2.1.1 Synteesi ja erityys	5
2.2.1.2 Vaikutukset elimistössä.....	6
2.2.1.3 Insuliinipuhdistuma.....	6
2.2.2 Glukagoni.....	7
2.2.2.1 Synteesi ja erityys	7
2.2.2.2 Vaikutukset elimistössä.....	7
2.2.3 Inkretiinit.....	8
2.2.3.1 GLP-1.....	8
2.2.3.2 GIP	9
2.3 Glukoosiaineenvaihdunnan häiriöt	9
2.4 Sukupuolen vaikutus glukoosiaineenvaihduntaan	10
2.4.1 Vaikutus veren glukoosipitoisuuteen	10
2.4.2 Vaikutus insuliiniherkkyyteen	11
2.4.3 Vaikutus insuliinieritykseen ja -puhdistumaan	12
3 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA HYPOTEESIT	13
4 AINEISTO JA MENETELMÄT	13
4.1 Tutkittavat	13
4.2 Menetelmät.....	13
5 TULOKSET	15
6 POHDINTA	16
LÄHTEET.....	19
LIITTEET	27

1 JOHDANTO

Glukoosiaineenvaihdunnasta ja sen häiriöistä on julkaistu hyvin paljon tutkimuksia, mutta sukupuolen vaikutus häiriöiden taustalla on jäänyt vähemmälle huomiolle. Myös sukupuolella tiedetään kuitenkin olevan vaikutusta glukoosiaineenvaihduntaan. Naisilla esimerkiksi insuliinin aikaansaama luurankolihasen glukoosinotto ja siten perifeerinen insuliiniherkkyys näyttäisi olevan parempi kuin miehillä (Nuutila ym. 1995a; Honka ym. 2018). Naisilla vaikuttaisi myös olevan miehiä parempi kyky kompensoida heikentyntä insuliiniherkkyttä lisäämällä haiman beetasolujen insuliinituotantoa (Succurro ym. 2022), ja haiman insuliinierityksen on havaittu olevan naisilla glukoositasoon nähden voimakkaampaa kuin miehillä (Williams ym. 2003; Basu ym. 2006; Horie ym. 2018).

Sukupuolten välisillä eroilla voi olla vaikutusta esimerkiksi glukoosiaineenvaihdunnan häiriöiden, kuten tyypin 2 diabeteksen synnyssä. Miehillä esimerkiksi paastoglukoosiarvon on havaittu olevan poikkeavan korkea naisia useammin, kun taas naisilla on miehiä yleisemmin heikentynyt glukoosinsieto (The DECODE Study Group 2003; Festa ym. 2004). Näitä eroja voisi olla mahdollista jatkossa hyödyntää glukoosiaineenvaihduntasairauksien diagnostiikassa ja niiden yksilöllisessä hoidossa. Erojen syytä ei kuitenkaan vielä tarkkaan tunneta ja lisää tutkimuksia aiheesta tarvitaan.

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on selvittää sukupuolen vaikutuksia muun muassa haiman insuliinieritykseen, kudosten insuliiniherkkyteen sekä insuliinipuhdistumaan. Tutkimuksen kohteena on 869 vapaaehtoista, jotka ovat aiemmin osallistuneet Turun PET-keskuksen tutkimuksiin. Heille on tehty yön yli kestäneen paaston jälkeen euglykeeminen hyperinsulineeminen clamp-^[18F]FDG-PET-tutkimus, jonka aikana heiltä on mitattu muun muassa endogeeninen glukoosintuotto (EGP), maksan, luurankolihasen, aivojen, vyötärön subkutaanirasvan ja koko kehon kudosten glukoosinotto (GU), insuliinipuhdistuma sekä vapaiden rasvahappojen pitoisuuden ja insuliinipitoisuuden perusteella laskettu antilipolyttinen indeksi (Honka ym. 2018). Osalle on tehty myös usean aikapisteen sokerirasituskoet (OGTT), josta on mallinnettu insuliiniherkkyttä sekä insuliinin eritystä ja puhdistumaa (Mari ym. 2002).

2 GLUKOOSIAINEENVAIHDUNTA

Glukoosi on erityisesti aivojen tärkein energianlähde. Aivot ja keskushermosto käyttävät energianlähteenään lähes yksinomaan veren glukoosia, ja ne pystyvät hyödyntämään vain hyvin pienissä määrin muita ravintoaineita, kuten laktaattia (van Hall ym. 2009) ja ketoaineita (Owen ym.

1967). Ne eivät myöskään kykene varastoimaan glukoosia, joten tasainen veren glukoosipitoisuus ympäri vuorokauden on välttämätön ihmisen selviämisen kannalta. Normaali veren glukoosipitoisuus on 4–6 mmol/l, mikä vastaa noin 4 g:aa glukoosia koko verenkierrossa. Yksinään keskushermosto kuluttaa tämän määrän glukoosia jo alle tunnissa, joten elimistö ylläpitää tasaista verenkierron glukoosipitoisuutta vapauttamalla jatkuvasti verenkiertoon lisää glukoosia usealla tarkoin säädellyillä mekanismeilla. Vastaavasti glukoosipitoisen aterian jälkeen elimistö huolehtii, ettei veren glukoosipitoisuus nouse haitallisen korkeaksi.

Solut tuottavat glukoosista energiaa ensin glykolyysillä eli hajottamalla glukoosin kahdeksi pyruvaatiksi. Samalla muodostuu kaksi adenosiinitrifosfaattimolekyyliä (ATP), joiden fosfaattisidoksiin varastoitunutta energiaa solut pystyvät hyödyntämään energianlähteenään. Mikäli solussa on riittävästi happea saatavilla, siirtyy pyruvaatti solun mitokondrioon, jossa yhdestä glukoosimolekyylistä voi sitruunahappokierroksi kutsutussa tapahtumaketjussa syntyä jopa 38 ATP-molekyyliä. Mikäli happea taas ei ole riittävästi saatavilla, muodostuu pyruvaatista maitohappokäymisellä laktaattia, joka myöhemmin vapautuu verenkiertoon. Samoin tumattomat solut, kuten punasolut, tuottavat energiaa muuttamalla glukoosia laktaatiksi. Verenkierrosta laktaatti päätyy maksaan ja munuaisiin, jotka tuottavat siitä jälleen glukoosia. Tätä glukoneogeneesiksi kutsuttua tapahtumaa käsitellään enemmän myöhemmissä luvuissa.

Mikäli elimistön säätelyjärjestelmä pettää ja veren glukoosipitoisuus on alle 3,0 mmol/l, puhutaan hypoglykemiasta. Tähän liittyy oireita, jotka tyypillisesti häviävät glukoosipitoisuuden korjaantuessa. Osalle oireita voi ilmetä jo korkeammilla veren glukoosipitoisuuksilla ja puolestaan esim. osalla diabeetikoista oireita saattaa ilmetä vasta hyvinkin myöhään. Tyypillisimpiä hypoglykemian ensioireita ovat muun muassa levottomuus, sydämen tykytys, vapina, hikoilu, ärtyneisyys, päänsärky, väsymys sekä myöhemmin sekavuus, kouristelut ja kooma. Nämä oireet ovat seurausta erityisesti aivojen glukoosinpuutteesta. Mikäli hypoglykemiaa ei korjata, se voi pahimmillaan johtaa pysyvään aivovaurioon ja jopa kuolemaan. Jotta veren glukoosipitoisuus pysyisi tasaisena, sen säätelyyn osallistuu useita eri elinjärjestelmiä.

2.1 Glukoosiaineenvaihdunta eri elinten näkökulmasta

2.1.1 Maksa

Maksa on yksi merkittävimmistä veren glukoositasapainon säätelyyn osallistuvista elimistä, sillä se pystyy sekä varastoimaan glukoosia että vapauttamaan sitä tarpeen tullen lisää verenkiertoon. Aterian jälkeen ravinnosta saatu glukoosi päätyy ensin suolistosta porttilaskimoon, josta osa glukoosista jatkaa systeemiverenkiertoon ja osa päätyy maksasoluihin. Soluissa glukokinaasi

fosforyloi glukoosin glukoosi-6-fosfaatiksi (G6P), joka ei pääse solusta ulos sellaisenaan. Fosforylaatio alentaa solunsisäisen vapaan glukoosin konsentraatiota, jolloin lisää glukoosia virtaa verenkierrosta matalamman konsentraation suuntaan soluihin.

Lisääntynyt glukoosipitoisuus käynnistää glykogeneesin, jolloin maksasolut alkavat tuottamaan glukoosista sen varastomuotoa, glykogeneeniä. Se on monihaarainen polysakkaridi, jota voi varastoitua maksaan noin 100 g. Mikäli glukoosia on runsaasti saatavilla, syntyy siitä myös triglyseridejä, jotka varastoituvat maksaan.

Paaston sekä liikuntasuorituksen aikana maksa vapauttaa glukoosia verenkiertoon glykogenolyysillä eli pilkkomalla glykogeneeniä glukoosiksi. Glykogenivarastot kuluvat loppuun noin vuorokauden kestäväen paaston aikana. Varastojen vähentyessä maksa pystyy tuottamaan glukoosia myös muista raaka-aineista, kuten laktaatista, pyruvaatista, aminohapoista ja vapaista rasvahapoista. Tapahtumaa kutsutaan glukoneogeneesiksi. Nämä raaka-aineet voivat olla joko maksan tuottamia tai peräisin verenkierrosta. Yön yli kestäneen paaston jälkeen noin 50 % maksan glukoosintuotosta tapahtuu glykogenolyysillä ja loput 50 % glukoneogeneesillä. Paaston pidentyessä glukoneogeneesin osuus kasvaa. (Landau ym. 1996). Jotta glukoosintuotossa syntyvä glukoosi-6-fosfaatti voi vapautua verenkiertoon, tulee se ensin muuttua glukoosiksi glukoosi-6-fosfaatin avulla. Tätä entsyymiä on riittävästi vain maksassa ja munuaisissa, joten ne ovat ainoat elimet, jotka kykenevät vapauttamaan glukoosia verenkiertoon glukoneogeneesin avulla (Gerich 2010).

2.1.2 Munuaiset

Munuaiset osallistuvat glukoosiaineenvaihduntaan kolmella mekanismilla. Ne ottavat glukoosia verenkierrosta omaan energiantarpeeseensa, tuottavat glukoosia verenkiertoon glukoneogeneesillä sekä reabsorboivat glukoosia alkuvirtsasta takaisin verenkiertoon (Gerich 2010). Terveellä ihmisellä käytännössä kaikki glukoosi absorboituu alkuvirtsasta eikä virtsaan päädy glukoosia.

Munuaisen ydin on riippuvainen glukoosista, joten paaston aikana munuaiset käyttävät noin 10 % koko elimistön glukoositarpeesta. Tämä tarkoittaa vuorokaudessa noin 25–35 g:aa glukoosia. Ytimissä happea on hyvin rajallisesti, joten ne tuottavat energiaa lähinnä anaerobisesti maitohappokäymisellä. Sivutuotteena syntyvää laktaattia voidaan myöhemmin käyttää glukoneogeneesin raaka-aineena. Munuaisen kuori ei puolestaan juurikaan käytä glukoosia, vaan se tuottaa energiaa erityisesti vapaiden rasvahappojen oksidaatiolla. (Gerich 2010).

Paaston aikana munuaiset ja maksa tuottavat kutakuinkin yhtä paljon glukoosia glukoneogeneesillä. Yön yli kestäneen paaston jälkeen verenkiertoon vapautuvasta glukoosista kuitenkin vain noin 20–25 % on peräisin munuaisista, sillä maksa vapauttaa glukoosia vielä myös glykogenolyysillä.

(Gerich 2010; Stumvoll ym. 1998). Näin ollen munuaisilla on käytännössä paljon pienempi merkitys glukoosin tuottajana kuin maksalla.

Toisin kuin maksan, munuaisten glukoosintuotto ei vähene aterian jälkeen, vaan se jopa kaksinkertaistuu. Se kattaa tällöin noin 60 % kaikesta elimistön endogeenisestä glukoosintuotosta. On esitetty, että tämä osaltaan mahdollistaisi maksan glukoosintuoton vähenemisen ja siten tehokkaamman aterianjälkeisen glykogeenin. (Meyer ym. 2002).

2.1.3 Luurankolihakset

Aterian jälkeen luurankolihakset ottavat noin 25 % verenkierrossa olevasta glukoosista (Meyer ym. 2002), josta ne käyttävät osan heti ja varastoivat osan glykogeeninä. Yhteensä glykogeeniä voi varastoitua lihaksiin noin 400 g. Toisin kuin maksa, lihakset eivät pysty vapauttamaan glykogeenivarastojaan verenkiertoon, sillä näissä soluissa ei ole glukoosi-6-fosfataasia. Ne käyttävätkin glykogeeniä omana energianlähteenään esimerkiksi liikuntasuorituksen aikana, jolloin lihassolujen energiantarve jopa monikymmenkertaistuu. Voimakkaan rasituksen yhteydessä sivutuotteena syntyy jälleen laktaattia, jota maksa ja munuaiset voivat hyödyntää glukoneogeenin raaka-aineena. Lisäksi lihakset voivat veren glukoosipitoisuuden laskiessa vapauttaa verenkiertoon aminohappoja glukoneogeenin raaka-aineeksi.

2.1.4 Rasvakudos

Aterian jälkeen rasvasoluihin päätynyt glukoosi hajoaa glyseroliksi ja siihen liittyy kolme rasvahappoketjua, jolloin syntyy rasvojen varastomuotoa, triglyseridiä. Paaston tai liikuntasuorituksen aikana rasvasolut hajottavat varastoitunutta triglyseridiä lipolyysillä, jolloin verenkiertoon vapautuu vapaita rasvahappoja ja glyserolia. Ne toimivat merkittävänä energianlähteenä muun muassa luurankolihaksissa ja sydämessä. Lisäksi rasvahappojen β -oksidatiossa eli hapettumisessa syntyy ketoaineita, joita voidaan myös hyödyntää joko suoraan energianlähteenä tai glukoneogeenin raaka-aineena.

2.1.5 Haima

Haima on maksan ohella yksi tärkeimmistä glukoosiaineenvaihduntaan osallistuvista elimistä, sillä se säätelee glukoosiaineenvaihdunnan kannalta merkittävimpien hormonien, insuliinin ja glukagonin, eritystä. Glukagonia erittyy haiman Langerhansin saarekkeiden alfasoluista ja insuliinia beetasoluista. Haima saa verenkiertonsa pernavaltimon kautta, joten haiman verenkierron glukoosipitoisuus vastaa systeemiverenkierron glukoosipitoisuutta (Rorsman & Ashcroft 2018). Näin ollen haima aistii systeemiverenkierron glukoosipitoisuuden muutoksen, ja glukoosipitoisuuden noustessa se lisää insuliinin eritystä ja vastaavasti glukoosipitoisuuden

laskiessa tehostaa glukagonin eritystä. Näiden hormonien toimintaa käsitellään tarkemmin seuraavassa luvussa.

2.2 Aineenvaihduntaan osallistuvat hormonit

2.2.1 Insuliini

Insuliini on merkittävin glukoosiaineenvaihduntaan osallistuva hormoni. Se muun muassa tehostaa glukoosin soluunottoa ja on siten ainut hormoni, joka kykenee suoraan laskemaan veren glukoosipitoisuutta. Insuliinin erityksen häiriintyessä veren glukoosipitoisuus nouseekin herkästi poikkeavan korkeaksi.

2.2.1.1 Synteesi ja erityys

Insuliinia koodaavaa geeniä ilmentyy lähinnä haiman Langerhansin saarekkeiden keskiosissa olevissa β -soluissa. Ne ovat saarekkeiden merkittävin soluryhmä ja muodostavat noin 60–80 % saarekkeiden solumassasta. Geeni koodaa preproinsuliinia, josta muodostuu ensin insuliinin esiastetta, proinsuliinia. Se koostuu varsinaisen insuliinin A- ja B-ketjuista sekä C-peptidistä ja näitä yhdistävistä kahdesta aminohappoparista. A-ketju muodostuu 21:stä ja B-ketju 30 aminohaposta. B-ketjun aminohapot 21–25 sitoutuvat insuliinireseptoriin. Esiasteen kypsyessä C-molekyyli irtoaa ja A- ja B-ketjut yhdistyvät toisiinsa rikkiatomisilloilla. Muodostunut insuliini sekä C-peptidi varastoituvat soluliman eritysrakkuloihin, jotka kulkeutuvat lähelle solukalvoa odottamaan insuliinin eritystä. Lopulta verenkiertoon vapautuu yhtä paljon varsinaista insuliinia ja C-molekyyliä, joten haiman erittämän insuliinin määrää voidaan mitata epäsuorasti mittaamalla C-peptidin pitoisuutta.

Insuliinia erittyy varastorakkuloista jatkuvasti pieniä määriä. Eritys ei ole tasaista, vaan tapahtuu muutaman minuutin välein sysäyksinä. Erityksen määrään vaikuttavat muun muassa vuorokauden aika, liikunnan määrä sekä elimistön stressireaktiot. Verenkierrrossa insuliinin puoliintumisaika on noin 4–6 minuuttia (Duckworth ym. 1998), joten insuliinin eritystä säätelemällä saadaan hyvin nopeita muutoksia aikaan veren glukoosipitoisuudessa.

Veren glukoosipitoisuus on merkittävin insuliinin eritysnopeutta säätelevä tekijä (Otonkoski 1998). Aterian jälkeen insuliinia erittyy kaksivaiheisesti. Ensimmäinen vaihe tapahtuu nopeasti veren ja siten beetasolujen glukoosipitoisuuden noustessa, ja se perustuu jo solukalvoon kiinnittyneiden insuliinin varastorakkuloiden erittämiseen (Otonkoski 1998). Beetasoluihin glukoosi pääsee insuliinista riippumattomien GLUT1- ja GLUT2-proteiinien (glukoosinkuljettajaproteiini 1 ja 2) välityksellä. Solut tuottavat glukoosista glykolyysillä ATP-molekyyliä. Soluliman lisääntyneen ATP-molekyyli-pitoisuuden seurauksena ATP:lle herkät kaliumkanavat (K-ATP-kanavat)

sulkeutuvat, mikä johtaa solukalvon depolarisaatioon. Tämä puolestaan saa aikaan jänniteherkkien kalsiumkanavien avautumisen, jolloin solulimaan virtaa lisää kalsiumioneja. Näiden vaikutuksesta insuliinia sisältäviä rakkuloita erittyy, ja verenkiertoon vapautuu lisää insuliinia. Tämä nopea insuliinin erityksen vaihe kestää noin 10 minuuttia ja sitä seuraa useamman tunnin kestävä hitaampi insuliinin erityksen toinen vaihe, jossa uusia eritysrakkuloita kulkeutuu solukalvolle ja erittyy solusta. Tässä vaiheessa insuliinin erityks on selvästi vähäisempää, mutta kuitenkin noin 10-kertaista verrattuna perustason insuliinin eritykseen. (Rorsman ja Ashcroft 2018).

2.2.1.2 Vaikutukset elimistössä

Insuliinin tärkein tehtävä on estää veren glukoosipitoisuuden liiallinen nousu muun muassa tehostamalla kudosten glukoosinottoa. Insuliini vaikuttaa sitoutumalla solukalvon insuliinireseptoreihin, joita ilmentyy lähes kaikissa soluissa.

Beetasoluista insuliini kulkeutuu ensimmäisenä porttilaskimon kautta maksaan, jossa osa insuliinista eliminoituu heti ja osa päätyy perifeeriseen verenkiertoon. Maksaan glukoosi pääsee insuliinista riippumatta GLUT2-proteiinien välityksellä, mutta insuliinia tarvitaan tehostamaan maksan glykogeneesiä ja siten glukoosin varastoitumista. Lisäksi insuliini estää glykogenolyysiä ja glukoneogeneesiä ja siten estää maksaa vapauttamasta tarpeettomasti lisää glukoosia verenkiertoon.

Poikkijuovaisissa lihassoluissa ja rasvasoluissa insuliinia tarvitaan glukoosin soluunotossa, sillä glukoosin kulkeutuminen soluihin on riippuvaista solukalvon GLUT4-proteiineista. Insuliinin sitoutuminen solukalvon reseptoriin saa aikaan solunsisäisten GLUT4-proteiinien siirtymisen solukalvolle, jolloin glukoosi pääsee virtaamaan soluun (Charron ym. 1989). Kuten maksasoluissa, myös luurankoliassoluissa insuliini tehostaa glukoosin varastoitumista glykokeeniksi.

Rasvasoluissa insuliini puolestaan saa aikaan lipogeneesin eli glukoosin varastoitumisen triglyserideiksi. Lisäksi insuliini estää triglyseridiä pilkkovan lipaasiensyömin toimintaa, jolloin rasvahappojen vapautuminen verenkiertoon estyy.

Myös aivoihin glukoosi pääsee insuliinista riippumattomien GLUT1-proteiinien avulla. Aivoissa on kuitenkin runsaasti insuliinireseptoreja, jotka vaikuttavat muun muassa ruokahalua hillitsevästi (Brüning ym. 2000).

2.2.1.3 Insuliinipuhdistuma

Jotta verensokeri ei laskisi liian alas, tulee myös verenkierron insuliinipitoisuuden laskea glukoosipitoisuuden laskiessa. Tästä elimistö huolehtii sekä vähentämällä insuliinin synteesiä että eliminoimalla insuliinia verenkierrosta. Kaikki insuliiniherkät kudokset osallistuvat insuliinin eliminaatioon, mutta suurin osa insuliinin puhdistumasta tapahtuu maksassa (Duckworth ym. 1988).

Kuten yllä on mainittu, haiman tuottama insuliini päätyy ensin porttilaskimon kautta maksaan, jossa jo noin puolet insuliinista eliminoituu heti (Najjar ja Perdomo 2019; Bergman ym. 2022).

Jäljelle jäänyt insuliini päätyy systeemiseen verenkiertoon, ja lopulta noin puolet perifeerisestä insuliinin puhdistumasta tapahtuu munuaisissa (Duckworth ym. 1998) ja osa uudelleen maksassa. Maksan ja munuaisten jälkeen luurankolihakset ovat merkittävin insuliinin puhdistumaan osallistuva kudos (Duckworth ym. 1998).

2.2.2 Glukagoni

Toinen merkittävä glukoosiaineenvaihduntaan osallistuva hormoni on glukagoni, joka toimii insuliinin vastavaikuttajana. Sen tehtävänä on vapauttaa glukoosia verenkiertoon ja siten muun muassa estää elimistölle hengenvaarallisen hypoglykemian syntyminen.

2.2.2.1 Synteesi ja erityys

Glukagonia erittyy pääasiassa haiman Langerhansin saarekkeiden α -soluista sekä mahdollisesti myös suolen limakalvon L-soluista (Lund ym. 2015). Geeni koodaa hormonin esimuotoa, preproglukagonia, josta solut voivat tuottaa varsinaista glukagonia sekä kahta glukagonin kaltaista peptidiä (GLP-1 ja GLP-2) (Heinrich ym. 1984).

Glukagonia erittyy jatkuvasti pieniä määriä, ja myös glukagonin erityys on sysäyksittäistä (Scheen ja Lefèbvre 2023). Koska glukagonin pääsääntöinen tehtävä on nostaa veren glukoosipitoisuutta, tulee sen erityksen olla vähäistä glukoosipitoisuuden ollessa korkea. Lisääntynyt glukoosi saa aikaan alfasoluissa K-ATP-kanavien sulkeutumisen ja siten solukalvon depolarisaation. Alfasoluissa tämä kuitenkin johtaa kalsiumkanavien sulkeutumiseen ja siten glukagonin erityksen vähentymiseen. (Walker ym. 2011). Lisäksi insuliini estää glukagonin eritystä, mutta tämän tarkkaa mekanismia ei vielä tunneta (Andersen ja Holst 2022). Veren glukoosipitoisuuden laskiessa glukoosin ja insuliinin inhiboiva vaikutus väistyy, jolloin glukagonin erityys lisääntyy (Ramnanan ym. 2011).

2.2.2.2 Vaikutukset elimistössä

Kuten insuliini, myös glukagoni päätyy haimasta ensin porttilaskimon kautta maksaan, jossa suurin osa sen vaikutuksista tapahtuu. Glukagoni sitoutuu solukalvon glukagonireseptoriin, joita ilmentyy lähinnä maksassa ja munuaisissa (Ramnanan ym. 2011; Scheen ja Lefèbvre 2023), mutta myös pieniä määriä muun muassa sydämessä, haimassa, rasvakudoksessa ja suolistossa (Scheen ja Lefèbvre 2023).

Veren glukoosipitoisuuden laskiessa glukagoni lisää maksan endogeenista glukoosintuottoa tehostamalla glykogenolyysiä ja glukoneogeneesiä (Scheen ja Lefèbvre 2023). Samalla se estää

maksan glukoosinottoa sekä glykogeneesiä (Ramnanan ym. 2011). Näin ollen glukagonin vaikutuksesta maksa vapauttaa aterian jälkeen keräämiään glukoosivarastoja verenkiertoon muiden kudosten saataville. Aluksi veren glukoosipitoisuuden laskiessa glukagoni tehostaa nimenomaan glykogenolyysiä, ja glukoneogeenin merkitys kasvaa vasta paaston pidentyessä. (Ramnanan ym. 2011).

Samoin liikuntasuorituksen aikana glukagoni ylläpitää riittävää veren glukoosipitoisuutta, jotta luurankolihakset saavat riittävästi glukoosia kattamaan lisääntyneen kulutuksen. Glukagoni ei vaikuta suoraan lihaksiin, sillä niissä ei ole glukagonireseptoreja, vaan sen vaikutus välittyy epäsuorasti nimenomaan lisäämällä maksan glukoosintuottoa (Ramnanan ym. 2011).

Rasvakudoksessa glukagonireseptoreja ilmenee vain vähän. Toisin kuin muualla, rasvakudoksessa glukagoni ei toimi insuliinin vastavaikuttajana, vaan ennemminkin tehostaa rasvakudoksen glukoosinottoa. Fysiologisilla pitoisuuksilla glukagonin vaikutus rasvakudokseen on kuitenkin hyvin pieni. (Pereira ym. 2020).

2.2.3 Inkretiinit

Glukoosi yksinään ei tehosta riittävästi insuliinin eritystä aterian jälkeen, vaan suun kautta nautittu glukoosi saa aikaan huomattavasti suuremman plasman insuliinipitoisuuden kuin yhtä suuri annos suonensisäisesti annosteltua glukoosia (Elrick ym. 1964). Tämä niin sanottu inkretiinivaikutus on seurausta suun kautta nautitun ravinnon aikaansaamasta suolistohormonien eli inkretiinien lisääntyneestä erityksestä. Näistä merkittävimpiä ovat GLP-1 (glucagon-like peptide 1) ja GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide). Niitä alkaa erittyä ohutsuoletta nautitun aterian jälkeen, jolloin ne lisäävät insuliinin eritystä jo ennakoivasti ennen, kuin kaikki aterian glukoosi on imeytynyt suoletta verenkiertoon.

2.2.3.1 GLP-1

Aterian ravintoaineiden, kuten glukoosin, vaikutuksesta GLP-1-hormonin erityks lisääntyy suoliston limakalvon L-soluista, joista suurin osa sijaitsee ileumin loppupäässä sekä paksusuolella (Eissele ym. 1992; Drucker 2001). Kuten glukagoni, myös GLP-1-hormoni muodostuu niiden esiasteesta, preproglukagonista (Heinrich ym. 1984). GLP-1 sitoutuu solukalvon reseptoriin, joita ilmenee haimassa, keuhkoissa, aivoissa, munuaisissa, mahalaukussa ja sydämessä. Maksassa tai luurankolihaksissa GLP-1-reseptoreja ei näyttäisi olevan. (Wei j Mojsov 1995; Pyke ym. 2014).

Jo suolistossa GLP-1 hidastaa ravintoaineiden imeytymistä sekä luo kylläisyyden tunteen ja siten hillitsee aterianjälkeistä veren glukoosipitoisuuden nousua (Gutniak ym. 1992; Nauck ym. 1997; Gutzwiller ym. 1999; Drucker 2001). Verenkierrosta GLP-1 sitoutuu haiman β -solujen solukalvon

reseptoreihin, mikä tehostaa glukoosin aikaansaamaa insuliinin eritystä. Lisäksi GLP-1 estää glukagonin eritystä. (Gutniak ym. 1992; Scheen ja Lefèbvre 2023).

2.2.3.2 GIP

Ravintoaineiden vaikutuksesta GIP-hormonia erittyy suoliston limakalvon K-soluista, joita on lähinnä duodenumissa ja jejunumissa (Buffa ym. 1975). GIP-reseptoreja ilmenee muun muassa haimassa, rasvakudoksessa, mahalaukussa, suolistossa, munuaisissa ja keuhkoissa (Usdin ym. 1993).

Myös GIP tehostaa beetasoluissa glukoosin aikaansaamaa insuliinin eritystä (Dupre ym. 1973; Elahi ym. 1979; Vilsbøll ym. 2003). Vaikutus on sitä suurempi, mitä korkeampi veren glukoosipitoisuus on (Elahi ym. 1979). Toisin kuin GLP-1, GIP ei inhiboi glukagonin eritystä (Elahi ym. 1979; Vilsbøll ym. 2003).

2.3 Glukoosiaineenvaihdunnan häiriöt

Kun elimistö saa ravinnon mukana liikaa energiaa suhteessa elimistön tarpeisiin, se alkaa varastoitua triglyseridinä elimistön luonnollisen rasvakudoksen lisäksi myös sisäelimiin, kuten maksaan ja haimaan, sekä luurankolihasiin. Kudoksiin kertyvä rasva häiritsee solujen normaalia toimintaa ja heikentää kudosten insuliiniherkkyyttä.

Maksassa insuliiniresistenssi saa aikaan veren glukoosipitoisuuteen nähden epätarkoituksenmukaisen endogeenisen glukoosintuoton lisääntymisen, jolloin sekä aterianjälkeinen että paastonaikainen glukoosipitoisuus nousevat. Myöskään muut kudokset, kuten luurankolihakset, eivät pysty insuliiniresistenssin vuoksi hyödyntämään veren glukoosia normaaliin tapaan, mikä pahentaa hyperglykemiaa entisestään. Rasvakudoksessa insuliiniresistenssi johtaa lisääntyneeseen lipolyysiin ja siten vapaiden rasvahappojen erittymiseen verenkiertoon. Verenkierrosta vapaat rasvahapot päätyvät jälleen muihin kudoksiin, jolloin syntyy jatkuva insuliiniresistenssiä pahentava kierre.

Alkuun haima pystyy kompensoimaan kudosten insuliiniresistenssiä erittämällä verenkiertoon lisää insuliinia, jolloin veren glukoosipitoisuus pysyy lähes normaalina. Vähitellen haiman kompensointiokyky kuitenkin ylittyy, ja aterianjälkeinen insuliinierityksen ensimmäinen nopea vaihe jää pois, mikä johtaa kohonneeseen aterianjälkeiseen glukoosipitoisuuteen. Insuliiniresistenssin jatkuessa pitkään haiman insuliinituotanto vähitellen myös hiipuu, mikä johtaa todelliseen insuliinin puutokseen.

Kun paastonaikainen glukoosipitoisuus on yli normaalin, mutta vielä alle 7,0 mmol/l, puhutaan kohonneesta paastonaikaisesta glukoosipitoisuudesta (IFG, impaired fasting glucose). Vastaavasti heikentynyt glukoosinsieto (IGT, impaired glucose tolerance) tarkoittaa glukoosirasituskokeessa (OGTT, oral glucose tolerance test) 2 tunnin glukoosiarvon nousua välille 7,8–11,0 mmol/l. Mikäli henkilöllä on IFG ja/ tai IGT, on kyseessä prediabetes. Tähän viittaa myös HbA1c:n (glykolysoitunut hemoglobiini) arvo 42–48 mmol/l. Varsinaisessa tyypin 2 diabeteksessä joko paastoglukoosi on vähintään 7,0 mmol/l, 2 h glukoosiarvo on yli 11,0 mmol/l tai HbA1c on vähintään 48 mmol/l. Diabetes voi johtua myös muun muassa autoimmuunitulehduksen aiheuttamasta beetasolujen tuhosta (tyypin 1 diabetes) tai geenimutaation aiheuttamasta puutteellisesta insuliinierityksestä (MODY-diabetes), mutta tässä tutkimuksessa keskitytään nimenomaan tyypin 2 diabetekseen.

2.4 Sukupuolen vaikutus glukoosiaineenvaihduntaan

2.4.1 Vaikutus veren glukoosipitoisuuteen

Myös sukupuolella tiedetään olevan vaikutusta glukoosiaineenvaihduntaan. Ikävakioitu plasman paastoglukoosiarvo on naisilla miehiä matalampi, kun taas OGTT:ssa 2 tunnin glukoosiarvo on naisilla korkeampi miehiin verrattuna (Williams ym. 2003; Sicree ym. 2008; Anderwald ym. 2011). Vastaavat erot korostuvat prediabeteksessa, sillä miehillä paastoglukoosiarvo on poikkeava naisia useammin, kun taas naisilla on miehiä yleisemmin heikentynyt glukoosinsieto (The DECODE Study Group 2003; Festa ym. 2004). Erojen selittämiseksi on esitetty useita teorioita ja tulokset ovat osin ristiriitaisia.

Erojen on esitetty johtuvan muun muassa siitä, että naiset ovat keskimäärin miehiä lyhyempiä. Kun myös pituuserot otetaan huomioon, on naisilla 2 tunnin glukoosiarvo jopa matalampi kuin miehillä (Basu ym. 2006). Pituudesta johtuvat erot saattavat osin selittyä sillä, että OGTT:n aikana kaikki saavat 75 g glukoosia riippumatta kehon koosta, jolloin pienikokoiset ihmiset saavat suhteessa enemmän glukoosia. Vastaavaa eroa ei siis välttämättä esiinny normaalin, kehon kokoon suhteutetun aterian jälkeen. Pituus ei esimerkiksi selitä sukupuolten välisiä eroja pitkän aikavälin glukoosivaihteluja kuvaavissa HbA1c-arvoissa, mikä tukee tätä väitettä. (Sicree ym. 2008). Lisäksi Anderwald ym. (2011) havaitsivat naisilla glukoosin imeytyvän suolistosta hitaammin kuin pidemmällä miehillä, jolloin OGTT:n ensimmäisen tunnin aikana naisilla myös glukoosin stimuloima insuliinin erityis on vähäisempää. Naisten korkeampi 2 tunnin glukoosiarvo saattaa siis johtua osin insuliinipitoisuuden hitaammasta noususta OGTT:n alussa ja siten myöhäisemmästä glukoosin soluunotosta (Anderwald ym. 2011).

Vaikka pituuserot huomioidaan, nousee naisilla plasman glukoosipitoisuus OGTT:n aikana suhteessa enemmän kuin miehillä, mikä viittaisi naisten huonompaan glukoosinsietoon (Williams ym. 2003; Basu ym. 2006). Kun tutkittiin vain henkilöitä, joilla oli normaali glukoosinsieto, oli miehillä jopa korkeammat 2 tunnin glukoosiarvot kuin naisilla. Vastaavaa eroa ei kuitenkaan havaittu heillä, joilla glukoosinsieto oli heikentynyt. (Succurro ym. 2022). Tarkan mekanismin selittämiseen tarvitaankin siis vielä lisää tutkimusta.

Paastoglukoosi-arvoissa havaitut erot saattavat puolestaan osin selittyä sillä, että paastonaikainen endogeeninen glukoosintuotto (EGP, endogenous glucose production) on naisilla vähäisempää miehiin verrattuna (Anderwald ym. 2011). Lisäksi paastonaikainen glukoosin puhdistuma on naisilla korkeampi (Clausen ym. 1996).

2.4.2 Vaikutus insuliiniherkkyyteen

Eroilla kudskohtaisessa insuliiniherkkyydessä ja insuliinin puhdistumassa voi olla vaikutusta glykeemiseen kontrolliin. Naisilla insuliinin aikaansaama luurankolihasen glukoosinotto näyttäisi olevan suurempaa miehiin verrattuna (Nuutila ym. 1995a). Koska sekä naisilla että miehillä luurankolihasen glukoosinotto korreloi vahvasti koko kehon glukoosinottoon (Honka ym. 2018), viittaisi naisten parempi luurankolihasen glukoosinotto myös koko kehon suurempaan glukoosinottoon ja siten parempaan insuliiniherkkyyteen (Nuutila ym. 1995a; Honka ym. 2018).

Perifeerinen insuliiniherkkyys on naisilla miehiä parempi, vaikka miehillä on enemmän insuliinireseptoreja kuin naisilla (Borissova ym. 2005). Iän myötä naisilla insuliinireseptorien määrä lisääntyy ja miehillä vähenee, ja samalla naisilla perifeerinen insuliiniherkkyys huononee enemmän suhteessa miehiin. Reseptorien määrän muutos saattaa johtua naisilla vaihdevuosien jälkeen lisääntyvästä androgeenien määrästä ja miehillä puolestaan androgeenien vähentymisestä iän myötä (Borissova ym. 2005). Sukupuolihormonien erilainen pitoisuus saattaa siis myös selittää sukupuolten välisiä eroja insuliiniherkkyydessä ja siten glukoosiaineenvaihdunnassa.

Samoin rasvakudoksen insuliiniherkkyydessä on eroja sukupuolten välillä, ja miehet vaikuttaisivat olevan herkempiä lipidien aikaansaatulle insuliiniresistenssille (Høeg ym. 2010). Miehillä sekä subkutaanirasvan että viskeraalirasvan lisääntyminen pahentaa insuliiniresistenssiä, kun taas naisilla erityisesti vatsan viskeraalirasvan määrällä on merkitystä (de Mutsert ym. 2018). Lisäksi naisilla lipolyysi vähenee insuliinin vaikutuksesta enemmän kuin miehillä (Honka ym. 2018), mutta tämä saattaa selittyä eroilla rasvakudoksen jakaumassa (Guo ym. 1999).

Naisilla dispositioindeksi eli insuliiniherkkyyden ja beetasolujen funktion tulo on suurempi kuin miehillä, joten naisilla on miehiä parempi kyky kompensoida heikentynyttä insuliiniherkkyyttä

lisäämällä haiman beetasolujen insuliinituotantoa. Naisilla siis koko kehon insuliiniherkkyyden tulisi heikentyä paljon enemmän miehiin verrattuna, jotta heidän glukoosinsietonsa heikkenisi samassa suhteessa. Naisilla, joilla on heikentynyt glukoosinsieto, onkin suhteessa enemmän insuliiniresistenssiä aiheuttavaa viskeraalirasvaa kuin miehillä, joiden glukoosinsieto on heikentynyt yhtä paljon. (Succurro ym. 2022). Naisilla myös glukoosin kyky stimuloida omaa soluunottoaan ja vähentää omaa tuotantoaan vaikuttaisi olevan parempi kuin miehillä, mikä osaltaan myös auttaa kompensoimaan heikentynyttä insuliiniherkkyyttä (Clausen ym. 1996).

2.4.3 Vaikutus insuliinieritykseen ja -puhdistumaan

Jensen ym. (2012) raportoivat, että naisilla koko kehon insuliinipuhdistuma on suurempi miehiin verrattuna, kun taas miehillä suurempi osa insuliinipuhdistumasta tapahtuu sisäelimien, kuten maksan ja munuaisten kautta. Erojen syy on vielä epäselvä. Koska naisilla on suhteessa miehiin vähemmän lihasmassaa, luurankoli hasten insuliinipuhdistuma tuskin selittää naisten suurempaa koko kehon insuliinipuhdistumaa (Jensen ym. 2012).

Haiman insuliinierityksen on havaittu olevan naisilla glukoositasoon nähden voimakkaampaa verrattuna miehiin, jolloin naisilla aterianjälkeinen insuliinipitoisuus on korkeampi kuin miehillä (Williams ym. 2003; Basu ym. 2006; Horie ym. 2018). Myös in vitro kerätyissä beetasoluissa glukoosin aikaansaaman insuliinierityksen on havaittu olevan naisilla suurempaa. Beetasolujen määrässä ei havaittu eroa sukupuolten välillä, joten erot selittyvät todennäköisemmin beetasolujen erilaisella toiminnalla, kuten apeliinihormonia koodittavan APLN-geenin ekspressiolla. (Hall ym. 2014). Apeliini mm. inhiboi beetasoluissa glukoosin aikaansaamaa insuliinieritystä (Ringström ym. 2010). Miehillä ALPN-geeniä ilmentyy beetasoluissa enemmän kuin naisilla, mikä voisi selittää miesten vähäisempää insuliinin eritystä. ALPN-geenin hiljentäminen johti kloonatuissa beetasoluissa lisääntyneeseen glukoosin stimuloimaan insuliinin eritykseen, mikä tukee tätä väitettä. (Hall ym. 2014).

Osassa tutkimuksista on havaittu naisilla korkeampi paastonaikainen insuliinipitoisuus miehiin verrattuna (Nuutila ym. 1995; Williams ym. 2003), mutta ei kaikissa (Basu ym. 2006).

Paastonaikainen insuliinipitoisuus kuvastaa kuitenkin huonosti haiman kykyä erittää insuliinia, sillä insuliiniresistenssin kehittyessä myös insuliinipuhdistuma heikkenee. Näin ollen sama insuliini jää kiertämään elimistöön paaston ajaksi, eikä haima tuota välttämättä insuliinia juurikaan.

Paastoinsuliinin mittausta voi siis yliarvioida paastonaikaisen insuliinierityksen erityisesti heillä, joilla glukoosinsieto on heikentynyt. (Ferrannini ja Mari 2004).

3 TUTKIMUKSEN TARKOITUS JA HYPOTEESIT

Glukoosiaineenvaihdunnasta ja sen häiriöistä on viime aikoina julkaistu hyvin paljon tutkimuksia, mutta sukupuolen vaikutuksesta glukoosiaineenvaihduntaan on vain vähän tietoa. Tämän tutkimuksen tarkoituksena olikin selvittää, miten sukupuoli vaikuttaa muun muassa haiman insuliinieritykseen, kudosten insuliiniherkkyyteen sekä insuliinipuhdistumaan.

Aikaisemman tutkimuksen mukaan naisilla insuliinin aikaansaama luurankolihashasten glukoosinotto on suurempaa kuin miehillä (Nuutila ym. 1995a), joten hypoteesina oli saada myös vastaava tulos tästä tutkimuksesta. Oletuksena oli myös, että naisten koko kehon glukoosinotto ja siten koko kehon insuliiniherkkyys olisi parempi kuin miehillä (Nuutila ym. 1995a; Honka ym. 2018). Nuutilan ym. aineistossa oli vain 16 (7 naista ja 9 miestä) noin 30-vuotiasta tervettä normaalipainoista henkilöä, joten tarkoitus oli nyt selvittää asiaa huomattavasti monipuolisemmassa suuressa aineistossa. Honkan ym. julkaisussa puolestaan sukupuolten välistä eroa ei oltu tulosten kuvaamisessa vakioitu taustamuuttujien suhteen, mutta tässä tutkimuksessa myös ne on otettu huomioon.

4 AINEISTO JA MENETELMÄT

4.1 Tutkittavat

Tutkimusaineistona hyödynnettiin valmiiksi kerättyä dataa CMgene-tutkimuksesta. Tutkimuksen kohteena oli 869 vapaaehtoista, jotka olivat aiemmin osallistuneet Turun PET-keskuksen tutkimuksiin. Heistä naisia oli 371 (43 %) ja miehiä 498 (57 %). Koko ryhmän keski-ikä oli 46 vuotta (SD 15,5; vaihteluväli 18–79), naisten 50 (SD 13,8; vaihteluväli 19–79) ja miesten 42 (SD 15,9; vaihteluväli 18–75). Naiset olivat vanhempia kuin miehet ($p < 0,001$). Naisista tyypin 2 diabeetikkoja oli 80 (21,6 %) ja miehistä 96 (19,3 %). Tyypin 1 diabeetikkoja tutkimuksessa ei ollut. Tutkittavien painoindeksin (BMI) mediaani oli 27,3 (Q1 23,7; Q3 32,5), naisilla 29,2 (Q1 23,5; Q3 37,2) ja miehillä 26,4 (Q1 23,7; Q3 30,2). Naisten BMI oli tilastollisesti merkitsevästi miehiä korkeampi ($p < 0,001$). Tutkittavien taustatietoja esitellään tarkemmin liitteissä (kuvat 1–5).

4.2 Menetelmät

Suurelle osalle tutkittavista tehtiin euglykeeminen hyperinsulineeminen clamp-tutkimus ja tämän yhteydessä PET-kuvantaminen. PET-kuvantamisessa eli positroniemissiotomografiassa hyödynnetään laskimoon annosteltavaa säteilevää merkkiainetta, josta vapautuvan säteilyn PET-kameran kehällä sijaitsevat anturit havaitsevat. Mitatun säteilyn määrän ja lähtöpaikan perusteella voidaan laskea käytetyn merkkiaineen pitoisuutta kiinnostuksen kohteena olevissa kudoksissa. Kuvien tulkinnan apuna hyödynnetään potilaasta samanaikaisesti otettuja TT- tai MRI-kuvia.

Menetelmän avulla saadaan mitattua huomattavasti tarkempia kudiskohtaisia pitoisuuksia kuin esimerkiksi pelkästään laskimo- ja valtimoverinäytteitä analysoimalla ja pystytään mittaamaan myös sisäelinten aineenvaihduntaa kajoamattomasti. Tässä tutkimuksessa merkkiaineena käytettiin ^{18}F -fluorodeoksiglukoosia (^{18}F -FDG), jonka avulla mitattiin eri kudosten glukoosinottoa.

Tutkimukset suoritettiin yön yli kestäneen paaston jälkeen. Edeltävästi tutkittavia kehoitettiin välttämään kofeiinin ja alkoholin nauttimista 12 tunnin ajan sekä voimakasta fyysistä aktiivisuutta 24 tunnin ajan. Tutkittavat olivat koko tutkimuksen ajan selkääasennossa. Ennen tutkimusta heille asetettiin toisen käsivarren kyynärtaipeen välilaskimoon kanyyli glukoosin, insuliinin ja ^{18}F -FDG annostelua varten. Lisäksi toisen käsivarren vartinävaltimoon tai kyynärtaipeen välilaskimoon asetettiin kanyyli näytteenottoa varten. Mikäli käytettiin laskimoa, lämmitettiin käsivartta lämpötyynyllä, jotta näyte vastaisi enemmän valtimoverta. (Honka ym. 2018). Laskimon kautta annosteltiin insuliinia ensin neljän minuutin ajan $120 \text{ mU/ kehon pinta-ala m}^2/\text{ min}$, sitten kolmen minuutin ajan $80 \text{ mU/ kehon pinta-ala m}^2/\text{ min}$ ja tämän jälkeen tasaisella nopeudella $40 \text{ mU/ kehon pinta-ala m}^2/\text{ min}$. Plasman glukoosipitoisuus mitattiin verinäytteestä 5–10 minuutin välein, ja tämän perusteella glukoosin annostelua säädettiin siten, että plasman glukoosipitoisuus saatiin euglykemiseksi (noin 5 mmol/l). (DeFronzo ym. 1979). Euglykemia saavutettiin keskimäärin tunnin kuluttua tutkimuksen alusta, ja tasaisen glukoosipitoisuuden saavuttamisen jälkeen koko kehon kudosten glukoosinotto (GU) laskettiin kolmen 20 minuutin jakson keskiarvona (Honka ym. 2018).

Kudiskohtaiset GU:t määritettiin ^{18}F -FDG:n avulla. Keskimäärin 80 min kuluttua tutkimuksen alusta laskimokanyyliin annosteltiin ^{18}F -FDG:a, ja tämän jälkeen suoritettiin PET-kuvantamiset. Saatuihin PET-kuviin piirrettiin eri kudosten kiinnostuksen kohteena olevat alueet, joiden perusteella laskettiin kudiskohtainen ^{18}F -FDG:n solunotto. Alueiden piirtämisen apuna hyödynnettiin tutkituista otettuja MRI- tai TT-kuvia. Saatujen tulosten avulla laskettiin maksan, luurankolihasen, aivojen ja vyötärön subkutaanirasvan GU. Luurankolihasen glukoosinotto mitattiin nelikulmaisesta reisilihaksesta sen suuren koon vuoksi. (Honka ym. 2018).

Endogeeninen glukoosintuotto (EGP) laskettiin laskimoon infusoidun glukoosin sekä glukoosipuhdistuman erotuksen avulla. Glukoosipuhdistuma määriteltiin ^{18}F -FDG:n puhdistuman avulla (Iozzo ym. 2006). Lisäksi tutkimuksen aikana mitattiin perifeeristä insuliinipuhdistumaa sekä plasman vapaiden rasvahappojen pitoisuuden ja insuliinipitoisuuden perusteella laskettu antilipolyttinen indeksi (Rydén ym. 2020).

Osalle tutkittavista oli tehty myös yön yli kestäneen paaston jälkeen usean aikapisteen sokerirasituskoeh (OGTT). Sokerirasituskokeessa tutkittavat joivat 75 g:aa glukoosia sisältävän liuoksen, jonka jälkeen verinäytteistä mitattiin glukoosin, insuliinin ja C-peptidin pitoisuudet 0, 30, 60, 90 ja 120 min kuluttua. Tulosten perusteella mallinnettiin insuliiniherkkyyttä, insuliinin eritystä ja maksan insuliinipuhdistumaa (Mari ym. 2002).

Tilastolliset testit tehtiin IBM SPSS Statistics 27 -ohjelmistolla. Naisten ja miesten ikää ja painoindeksiä vertailtiin Mann-Whitney U -testillä. Muut vertailut sukupuolten välillä tehtiin regressioanalyysillä. Vakioivina tekijöinä käytettiin kaikissa ikää, painoindeksiä (BMI) ja diabetesstatusta. P-arvot määriteltiin 1000:lla satunnaistetulla bootstrap-otoksella. Tutkittaville muuttujille laskettiin vakioidut keskiarvot ANCOVA:lla. P-arvoja $\leq 0,05$ pidettiin tilastollisesti merkitsevinä.

5 TULOKSET

Tulokset ovat esitettynä taulukossa 1. Kun ikä, BMI ja diabetesstatus vakioitiin, oli naisilla koko kehon kudosten glukoosinotto clamp-tutkimuksen aikana suurempi kuin miehillä. Samoin aivojen, vyötärön subkutaanirasvakudoksen sekä luurankolihasien glukoosinotto oli naisilla suurempaa. Maksan glukoosinotossa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa.

Miehillä vakioitu endogeeninen glukoosintuotto pysyi tutkimuksen aikana suurempana kuin naisilla. Miehillä myös antilipolyttinen indeksi oli suurempi.

Naisilla beetasolujen glukoosiherkkyys oli parempi. Perifeerinen insuliinipuhdistuma oli naisilla parempi. Maksan insuliinipuhdistumassa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa.

Korrelaatiotarkastelun perusteella koko kehon ja aivojen glukoosinotto sekä perifeerinen insuliinipuhdistuma vähenivät iän myötä molemmilla sukupuolilla, kun analyysissä vakioitiin BMI ja diabetesstatus (liitteen kuva 5). Endogeeninen glukoosintuotto lisääntyi miehillä ja maksan glukoosinotto naisilla iän myötä (liitteen kuva 5).

Taulukko 1

	N			Vakioidut keskiarvot		
	Miehet	Naiset	Yhteensä	Miehet	Naiset	P-arvo
Koko kehon GU ($\mu\text{mol}/\text{kehon paino}$ kg/min)	386	267	653	20,09 (19,23; 21,04)	23,33 (22,08; 24,66)	0,002
Luurankolihasen GU ($\mu\text{mol}/\text{kudos}$ kg/min)	362	222	584	27,99 (26,42; 29,65)	36,14 (33,57; 38,90)	< 0,001
Vyötärön subkutaanirasvan GU ($\mu\text{mol}/\text{kudos}$ kg/min)	198	130	328	8,89 (8,26; 9,57)	10,54 (9,62; 11,56)	0,009
Aivojen GU ($\mu\text{mol}/\text{kudos}$ 100 g/min)	60	130	190	22,38 (21,00; 23,77)	24,07 (23,13; 25,01)	0,048
Maksan GU ($\mu\text{mol}/\text{kudos}$ l/min)	257	193	450	19,86 (18,79; 20,94)	20,99 (19,72; 22,34)	0,188
Endogeeninen glukoosintuotto ($\mu\text{mol}/\text{kehon paino}$ kg/min)	156	142	298	4,31 (3,18; 5,44)	1,64 (0,45; 2,83)	0,001
Antilipolyttinen indeksi	328	216	544	7,21 (6,68; 7,78)	4,15 (3,78; 4,57)	0,001
Beetasolujen glukoosiherkkyys ($\text{pmol min}^{-1} \text{m}^{-2}$ [$\text{mmol}/\text{l}]^{-1}$)	176	147	323	85,11 (78,70; 91,83)	100,00 (91,83; 108,89)	0,009
Maksan insuliinipuhdistuma ($\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$)	183	170	353	1,23 (1,17; 1,29)	1,30 (1,24; 1,36)	0,088
Perifeerinen insuliinipuhdistuma ($\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$)	349	222	571	0,56 (0,54; 0,57)	0,58 (0,57; 0,60)	0,023

Keskiarvot (95 % luottamusväli). Vakioivina tekijöinä ikä, BMI ja diabetesstatus.

6 POHDINTA

Glukoosiaineenvaihdunnasta ja sen häiriöistä on julkaistu hyvin paljon tutkimuksia, mutta sukupuolen vaikutus häiriöiden taustalla on jäänyt vähemmälle huomiolle. Tämän tutkimuksen tarkoituksena olikin selvittää sukupuolen vaikutuksia muun muassa haiman insuliinieritykseen, kudosten insuliiniherkkyyteen sekä insuliinipuhdistumaan. Tutkimuksen kohteena oli 869

vapaaehtoista, jotka olivat aiemmin osallistuneet Turun PET-keskuksen tutkimuksiin. Heille oli tehty yön yli kestäneen paaston jälkeen yhdistetty euglykeeminen hyperinsulineeminen clamp- [¹⁸F]FDG-PET-tutkimus ja/ tai usean aikapisteen sokerirasituskoet (OGTT). Tutkimusaineisto oli poikkeuksellisen suuri, eikä vastaavia PET-tutkimuksia ole aiemmin tehty näin suurelle aineistolle.

Clamp-tutkimuksessa naisilla todettiin luurankoli hasten ja koko kehon glukoosinoton olevan suurempaa kuin miehillä. Tulos oli hypoteesien mukainen (Nuutila ym. 1995a; Honka ym. 2018). Suun kautta nautitun aterian jälkeen luurankoli hakset ottavat noin 25 % verenkierrossa olevasta glukoosista (Meyer ym. 2002), mutta hyperinsulineemisen clamp-tutkimuksen aikana tämä osuus on huomattavasti suurempi (DeFronzo 2009), jolloin luurankoli hakset kattavat suuren osan perifeerisestä glukoosinotosta. Koska luurankoli hasten glukoosinotto on insuliinista riippuvaista, näyttäisi naisilla myös perifeerinen insuliiniherkkyys olevan miehiä parempi. Myös tämä on linjassa aiempien tutkimusten kanssa (Borissova ym. 2005).

Miehillä veren insuliinipitoisuuden ja vapaiden rasvahappojen pitoisuuden tulona laskettu antilipolyyttinen indeksi oli korkeampi kuin naisilla. Se kuvastaa insuliinin antilipolyyttistä vaikutusta eli kykyä vähentää rasvakudoksen lipolyysiä ja siten estää vapaiden rasvahappojen vapautumista verenkiertoon. Korkeampi antilipolyyttinen indeksi viittaa siis heikompaan rasvakudoksen insuliiniherkkyteen ja siten myös heikompaan perifeeriseen insuliiniherkkyteen. Havaintoa tukee clamp-tutkimuksen aikana naisilla mitattu suurempi insuliinin aikaansaama rasvakudoksen glukoosinotto. Vastaavasti Arner ym. (2024) havaitsivat tuoreessa tutkimuksessaan miehillä rasvakudoksen insuliiniherkkyden olevan heikompi naisiin verrattuna.

Maksan glukoosinotossa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa sukupuolten välillä, joten maksan insuliiniherkkydessä ei vaikuttaisi olevan eroa naisten ja miesten välillä. Miehillä kuitenkin EGP pysyi clamp-tutkimuksen aikana suurempana kuin naisilla. Koska EGP on laskettu laskimoon infusoidun glukoosin sekä glukoosipuhdistuman erotuksen avulla, ei se suoraan erittele, mistä kudoksesta tuotettu glukoosi on peräisin. Clamp-tutkimuksen aikana glukoneogeenin substraatteja on normaalia vähemmän saatavilla, koska insuliini estää rasvan lipolyysiä ja lihasten proteolyysiä (Chung ym. 2015). Toisaalta insuliini stimuloi glykogeneesiä ja siten estää glukoosin vapautumista maksan glykogeenistä verenkiertoon. Siten maksasta ja munuaisista vapautuvan glukoosin määrä riippuu insuliinin suorista ja epäsuorista vaikutuksissa, mutta maksan osuus on kokonaisuutena suurempi, koska munuaiset pystyvät tuottamaan glukoosia vain glukoneogeenisillä (Chung ym. 2015). Näin ollen miesten korkeampi EGP viittäisi maksan insuliiniherkkyden olevan miehillä heikompi. Erot EGP:ssa saattavat kuitenkin osittain selittyä miesten huonommalla antilipolyyttisellä indeksillä, sillä miehillä rasvakudos vapauttaa verenkiertoon enemmän vapaita

rasvahappoja glukoneogeneesin raaka-aineeksi. Väitettä tukee tutkimusaineistossa havaittu korrelaatio antilipolyttisen indeksin ja EGP:n välillä. Lisäksi miehillä EGP lisääntyi iän myötä, kun taas naisilla yhteys ikään oli vähäinen.

OGTT-tutkimuksen aikana mitatussa maksan insuliinipuhdistumassa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa sukupuolten välillä, kun taas perifeerinen insuliinipuhdistuma oli clamp-tutkimuksen aikana naisilla suurempaa. Perifeerinen insuliinipuhdistuma väheni iän myötä molemmilla sukupuolilla. Tutkimuksessa ei tarkemmin määritelty perifeerisen insuliinipuhdistuman kudostyyppejä, mutta perifeerisestä insuliinipuhdistumasta noin puolet tapahtuu munuaisissa ja tämän jälkeen merkittävin osa luurankolihasissa (Duckworth ym. 1988). Tulokset ovat osin linjassa Jensenin ja kumppaneiden (2012) aiemman tutkimuksen kanssa, jonka mukaan naisilla koko kehon insuliinipuhdistuma on suurempaa miehiin verrattuna. He raportoivat miehillä suuremman osan insuliinipuhdistumasta tapahtuvan sisäelinten, kuten maksan ja munuaisten kautta, mutta eivät tarkemmin eritelleet kudostyyppejä insuliinipuhdistumasta. Onkin vielä epäselvää, mistä naisten suurempi perifeerinen insuliinipuhdistuma johtuu. Naisten luurankolihasien insuliinipuhdistuma tuskin selittää eroja, sillä naisilla on suhteessa vähemmän lihasmassaa (Jensen ym. 2012). Erojen selvittämiseksi tulisikin jatkossa tutkia kudostyyppejä insuliinipuhdistumasta esimerkiksi fluori-18:llä merkityn insuliinin avulla (Kim ym. 2014).

Naisilla OGTT-tutkimuksen aikana mitattu beetasolujen glukoosiherkkyys oli parempi kuin miehillä. Se kuvastaa beetasolujen kykyä tehostaa insuliinin eritystä veren glukoosipitoisuuden noustessa, jolloin naisilla siis veren insuliinipitoisuus nousee korkeammaksi suhteessa veren glukoosipitoisuuteen. Vastaavaa on havaittu myös aiemmissa tutkimuksissa (Williams ym. 2003; Basu ym. 2006; Horie ym. 2018).

Naisilla kuitenkin OGTT:n 2 tunnin glukoosiarvon on havaittu olevan korkeampi miehiin verrattuna (Williams ym. 2003; Sicree ym. 2008; Anderwald ym. 2011), mikä puolestaan viittaisi huonompaan glukoosinsietoon. Anderwald ym. (2011) havaitsivat naisilla glukoosin imeytyvän suolistosta hitaammin kuin miehillä, jolloin OGTT:n ensimmäisen tunnin aikana naisilla myös glukoosin stimuloima insuliinin erityks petyisi alhaisempaan. Korkeampi 2 tunnin glukoosiarvo saattaisi siis johtua osin insuliinipitoisuuden hitaammasta noususta OGTT:n alussa ja siten myöhäisemmästä glukoosin soluunotosta (Anderwald ym. 2011). Koska inkretiinihormonit vaikuttavat suun kautta nautitun glukoosin imeytymiseen sekä glukoosin aikaansaamaan plasman insuliinipitoisuuteen (Elrick ym. 1964), saattavat erot johtua myös erilaisesta inkretiini vaikutuksesta sukupuolten välillä. Näitä mekanismeja tulisikin jatkossa tutkia tarkemmin.

Yhteenvetona naisten koko kehon insuliiniherkkyys vaikuttaisi olevan parempi kuin miehillä. Myös insuliinieritys on naisilla veren glukoosipitoisuuteen nähden suurempaa. Lisäksi perifeerinen insuliinipuhdistuma on naisilla tehokkaampaa kuin miehillä, mutta kudskohtaisen insuliinipuhdistuman erittelyyn tarvitaan vielä lisää tutkimuksia. Nykyinen tutkimusasettelu sisältää myös joitakin puutteita. Tutkittavat naiset olivat vanhempia kuin miehet, ja lisäksi heidän BMI oli korkeampi. Erot pyrittiin minimoimaan käyttämällä näitä vakioivina tekijöinä, mutta valikoidusta aineistosta johtuvia eroja ei pystytä täysin poissulkemaan. Tutkimuksessa ei myöskään huomioitu veren glukagoni- tai inkretiinipitoisuuksia, jotka saattavat myös selittää eroja sukupuolten välillä. Jatkotutkimuksia voisikin kohdistaa näiden erojen selvittämiseen.

LÄHTEET

Andersen, D.B. & Holst, J.J. 2022. Peptides in the regulation of glucagon secretion. *Peptides*, 148, s. 170683.

Anderwald, C., Gastaldelli, A., Tura, A., Krebs, M., Promintzer-Schifferl, M., Kautzky-Willer, A., Stadler, M., DeFronzo, R.A., Pacini, G. & Bischof, M.G. 2011. Mechanism and Effects of Glucose Absorption during an Oral Glucose Tolerance Test Among Females and Males. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96, 2, s. 515–524.

Arner, P., Viguerie, N., Massier, L., Rydén, M., Astrup, A., Blaak, E., Langin, D. & Andersson, D.P. 2024. Sex differences in adipose insulin resistance are linked to obesity, lipolysis and insulin receptor substrate 1. *International Journal of Obesity*, s. 1–7.

Basu, R., Dalla Man, C., Campioni, M., Basu, A., Klee, G., Toffolo, G., Cobelli, C. & Rizza, R.A. 2006. Effects of Age and Sex on Postprandial Glucose Metabolism : Differences in Glucose Turnover, Insulin Secretion, Insulin Action, and Hepatic Insulin Extraction. *Diabetes*, 55, 7, s. 2001–2014.

Bergman, R.N., Kabir, M. & Ader, M. 2022. The Physiology of Insulin Clearance. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 3, s. 1826.

Borissova, A.-M., Tankova, T., Kirilov, G. & Koev, D. 2005. Gender-dependent effect of ageing on peripheral insulin action. *International Journal of Clinical Practice*, 59, 4, s. 422–426.

Brüning, J.C., Gautam, D., Burks, D.J., Gillette, J., Schubert, M., Orban, P.C., Klein, R., Krone, W., Müller-Wieland, D. & Kahn, C.R. 2000. Role of Brain Insulin Receptor in Control of Body Weight and Reproduction. *Science*, 289, 5487, s. 2122–2125.

Buffa, R., Polak, J.M., Pearse, A.G., Solcia, E., Grimelius, L. & Capella, C. 1975. Identification of the intestinal cell storing gastric inhibitory peptide. *Histochemistry*, 43, 3, s. 249–255.

Charron, M.J., Brosius, F.C., Alper, S.L. & Lodish, H.F. 1989. A glucose transport protein expressed predominately in insulin-responsive tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86, 8, s. 2535–2539.

Chung, S.T., Chacko, S.K., Sunehag, A.L. & Haymond, M.W. 2015. Measurements of Gluconeogenesis and Glycogenolysis: A Methodological Review. *Diabetes*, 64, 12, s. 3996–4010.

Clausen, J.O., Borch-Johnsen, K., Ibsen, H., Bergman, R.N., Hougaard, P., Winther, K. & Pedersen, O. 1996. Insulin sensitivity index, acute insulin response, and glucose effectiveness in a population-based sample of 380 young healthy Caucasians. Analysis of the impact of gender, body fat, physical fitness, and life-style factors. *Journal of Clinical Investigation*, 98, 5, s. 1195–1209.

Dadson, P., Ferrannini, E., Landini, L., Hannukainen, J.C., Kalliokoski, K.K., Vaittinen, M., Honka, H., Karlsson, H.K., Tuulari, J.J., Soinio, M., Salminen, P., Parkkola, R., Pihlajamäki, J., Iozzo, P. & Nuutila, P. 2017. Fatty acid uptake and blood flow in adipose tissue compartments of morbidly obese subjects with or without type 2 diabetes: effects of bariatric surgery. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 313, 2, s. E175–E182.

Dadson, P., Landini, L., Helmiö, M., Hannukainen, J.C., Immonen, H., Honka, M.-J., Bucci, M., Savisto, N., Soinio, M., Salminen, P., Parkkola, R., Pihlajamäki, J., Iozzo, P., Ferrannini, E. & Nuutila, P. 2016. Effect of Bariatric Surgery on Adipose Tissue Glucose Metabolism in Different Depots in Patients With or Without Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 39, 2, s. 292–299.

DeFronzo, R.A. 2009. From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 58, 4, s. 773–795.

DeFronzo, R.A., Tobin, J.D. & Andres, R. 1979. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 237, 3, s. E214.

Drucker, D.J. 2001. Minireview: The Glucagon-Like Peptides. *Endocrinology*, 142, 2, s. 521–527.

Duckworth, W.C., Bennett, R.G. & Hamel, F.G. 1998. Insulin Degradation: Progress and Potential*. *Endocrine Reviews*, 19, 5, s. 608–624.

Duckworth, W.C., Hamel, F.G. & Peavy, D.E. 1988. Hepatic metabolism of insulin. *The American Journal of Medicine*, 85, 5, Supplement 1, s. 71–76.

Dupre, J., Ross, S.A., Watson, D. & Brown, J.C. 1973. STIMULATION OF INSULIN SECRETION BY GASTRIC INHIBITORY POLYPEPTIDE IN MAN.1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 37, 5, s. 826–828.

Eissele, R., Göke, R., Willemer, S., Harthus, H.P., Vermeer, H., Arnold, R. & Göke, B. 1992. Glucagon-like peptide-1 cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rat, pig and man. *European Journal of Clinical Investigation*, 22, 4, s. 283–291.

Elahi, D., Andersen, D.K., Brown, J.C., Debas, H.T., Hershcopf, R.J., Raizes, G.S., Tobin, J.D. & Andres, R. 1979. Pancreatic alpha- and beta-cell responses to GIP infusion in normal man. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 237, 2, s. E185.

Elrick, H., Stimmler, L., Hlad, C.J. & Arai, Y. 1964. Plasma Insulin Response to Oral and Intravenous Glucose Administration1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 24, 10, s. 1076–1082.

Ferrannini, E. & Mari, A. 2004. Beta cell function and its relation to insulin action in humans: a critical appraisal. *Diabetologia*, 47, 5, s. 943–956.

- Festa, A., D'Agostino, R., Jr., Hanley, A.J.G., Karter, A.J., Saad, M.F. & Haffner, S.M. 2004. Differences in Insulin Resistance in Nondiabetic Subjects With Isolated Impaired Glucose Tolerance or Isolated Impaired Fasting Glucose. *Diabetes*, 53, 6, s. 1549–1555.
- Gerich, J.E. 2010. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabetic Medicine*, 27, 2, s. 136–142.
- Guo, Z., Hensrud, D.D., Johnson, C.M. & Jensen, M.D. 1999. Regional postprandial fatty acid metabolism in different obesity phenotypes. *Diabetes*, 48, 8, s. 1586–1592.
- Gutniak, M., Ørkov, C., Holst, J.J., Ahrén, B. & Efendić, S. 1992. Antidiabetogenic Effect of Glucagon-like Peptide-1 (7–36)amide in Normal Subjects and Patients with Diabetes Mellitus. *New England Journal of Medicine*, 326, 20, s. 1316–1322.
- Gutzwiller, J.-P., Göke, B., Drewe, J., Hildebrand, P., Ketterer, S., Handschin, D., Winterhalder, R., Conen, D. & Beglinger, C. 1999. Glucagon-like peptide-1: a potent regulator of food intake in humans. *Gut*, 44, 1, s. 81–86.
- Hall, E., Volkov, P., Dayeh, T., Esguerra, J.L.S., Salö, S., Eliasson, L., Rönn, T., Bacos, K. & Ling, C. 2014. Sex differences in the genome-wide DNA methylation pattern and impact on gene expression, microRNA levels and insulin secretion in human pancreatic islets. *Genome Biology*, 15, 12, s. 522.
- van Hall, G., Stømstad, M., Rasmussen, P., Jans, Ø., Zaar, M., Gam, C., Quistorff, B., Secher, N.H. & Nielsen, H.B. 2009. Blood Lactate is an Important Energy Source for the Human Brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 29, 6, s. 1121–1129.
- Heinrich, G., Gros, P., Lund, P.K., Bentley, R.C. & Habener, J.F. 1984. Pre-proglucagon messenger ribonucleic acid: nucleotide and encoded amino acid sequences of the rat pancreatic complementary deoxyribonucleic acid. *Endocrinology*, 115, 6, s. 2176–2181.
- Heiskanen, M.A., Honkala, S.M., Hentilä, J., Ojala, R., Lautamäki, R., Koskensalo, K., Lietzén, M.S., Saunavaara, V., Saunavaara, J., Helmiö, M., Löyttyniemi, E., Nummenmaa, L., Collado, M.C., Malm, T., Lahti, L., Pietiläinen, K.H., Kaprio, J., Rinne, J.O. & Hannukainen, J.C. 2021. Systemic cross-talk between brain, gut, and peripheral tissues in glucose homeostasis: effects of exercise training (CROSSYS). Exercise training intervention in monozygotic twins discordant for body weight. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 13, 1, s. 16.
- Hirvonen, J., Virtanen, K.A., Nummenmaa, L., Hannukainen, J.C., Honka, M.-J., Bucci, M., Nesterov, S.V., Parkkola, R., Rinne, J., Iozzo, P. & Nuutila, P. 2011. Effects of Insulin on Brain Glucose Metabolism in Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes*, 60, 2, s. 443–447.
- Honka, M.-J., Bucci, M., Andersson, J., Huovinen, V., Guzzardi, M.A., Sandboge, S., Savisto, N., Salonen, M.K., Badaeu, R.M., Parkkola, R., Kullberg, J., Iozzo, P., Eriksson, J.G. & Nuutila, P. 2016. Resistance training enhances insulin suppression of endogenous glucose production in elderly women. *Journal of Applied Physiology*, 120, 6, s. 633–639.
- Honka, M.-J., Latva-Rasku, A., Bucci, M., Virtanen, K.A., Hannukainen, J.C., Kalliokoski, K.K. & Nuutila, P. 2018. Insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle, adipose tissue and liver: a positron emission tomography study. *European Journal of Endocrinology*, 178, 5, s. 523–531.

- Horie, I., Abiru, N., Eto, M., Sako, A., Akeshima, J., Nakao, T., Nakashima, Y., Niri, T., Ito, A., Nozaki, A., Haraguchi, A., Akazawa, S., Mori, Y., Ando, T. & Kawakami, A. 2018. Sex differences in insulin and glucagon responses for glucose homeostasis in young healthy Japanese adults. *Journal of Diabetes Investigation*, 9, 6, s. 1283–1287.
- Høeg, L.D., Sjøberg, K.A., Jeppesen, J., Jensen, T.E., Frøsig, C., Birk, J.B., Bisiani, B., Hiscock, N., Pilegaard, H., Wojtaszewski, J.F.P., Richter, E.A. & Kiens, B. 2010. Lipid-Induced Insulin Resistance Affects Women Less Than Men and Is Not Accompanied by Inflammation or Impaired Proximal Insulin Signaling. *Diabetes*, 60, 1, s. 64–73.
- Iozzo, P., Gastaldelli, A., Jarvisalo, M.J., Kiss, J., Borra, R., Buzzigoli, E., Viljanen, A., Naum, G., Viljanen, T., Oikonen, V., Knuuti, J., Savunen, T., Salvadori, P.A., Ferrannini, E. & Nuutila, P. 2006. 18F-FDG Assessment of Glucose Disposal and Production Rates During Fasting and Insulin Stimulation: A Validation Study. *Journal of Nuclear Medicine*, 47, 6, s. 1016–1022.
- Jensen, M.D., Nielsen, S., Gupta, N., Basu, R. & Rizza, R.A. 2012. Insulin clearance is different in men and women. *Metabolism*, 61, 4, s. 525–530.
- Kim, D.H., Blacker, M. & Valliant, J.F. 2014. Preparation and Evaluation of Fluorine-18-Labeled Insulin as a Molecular Imaging Probe for Studying Insulin Receptor Expression in Tumors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 57, 9, s. 3678–3686.
- Koffert, J., Honka, H., Teuvo, J., Kauhanen, S., Hurme, S., Parkkola, R., Oikonen, V., Mari, A., Lindqvist, A., Wierup, N., Groop, L. & Nuutila, P. 2017. Effects of meal and incretins in the regulation of splanchnic blood flow. *Endocrine Connections*, 6, 3, s. 179–187.
- Lahesmaa, M., Eriksson, O., Gnad, T., Oikonen, V., Bucci, M., Hirvonen, J., Koskensalo, K., Teuvo, J., Niemi, T., Taittonen, M., Lahdenpohja, S., U Din, M., Haaparanta-Solin, M., Pfeifer, A., Virtanen, K.A. & Nuutila, P. 2018. Cannabinoid Type 1 Receptors Are Upregulated During Acute Activation of Brown Adipose Tissue. *Diabetes*, 67, 7, s. 1226–1236.
- Lahesmaa, M., Oikonen, V., Helin, S., Luoto, P., U Din, M., Pfeifer, A., Nuutila, P. & Virtanen, K.A. 2019. Regulation of human brown adipose tissue by adenosine and A2A receptors – studies with [15O]H₂O and [11C]TMSX PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 46, 3, s. 743–750. URL: <https://doi.org/10.1007/s00259-018-4120-2>.
- Laine, H., Yki-Jarvinen, H., Kirvela, O., Tolvanen, T., Raitakari, M., Solin, O., Haaparanta, M., Knuuti, J. & Nuutila, P. 1998. Insulin resistance of glucose uptake in skeletal muscle cannot be ameliorated by enhancing endothelium-dependent blood flow in obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, 101, 5, s. 1156–1162. URL: <https://doi.org/10.1172/JCI1065>.
- Landau, B.R., Wahren, J., Chandramouli, V., Schumann, W.C., Ekberg, K. & Kalhan, S.C. 1996. Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. *The Journal of Clinical Investigation*, 98, 2, s. 378–385.
- Latva-Rasku, A., Honka, M.-J., Stančáková, A., Koistinen, H.A., Kuusisto, J., Guan, L., Manning, A.K., Stringham, H., Gloyn, A.L., Lindgren, C.M., T2D-GENES Consortium, Collins, F.S., Mohlke, K.L., Scott, L.J., Karjalainen, T., Nummenmaa, L., Boehnke, M., Nuutila, P. & Laakso, M. 2017. A Partial Loss-of-Function Variant in AKT2 Is Associated With Reduced Insulin-Mediated Glucose Uptake in Multiple Insulin-Sensitive Tissues: A Genotype-Based Callback Positron Emission Tomography Study. *Diabetes*, 67, 2, s. 334–342.

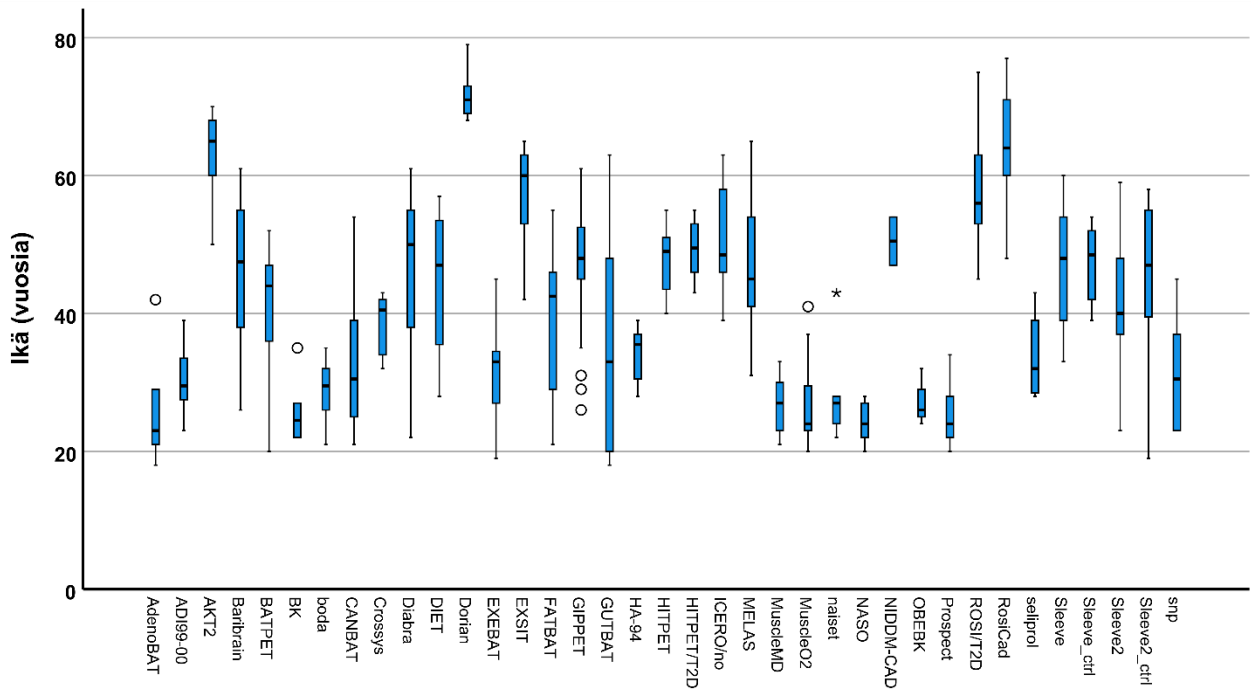
- Laurila, S., Sun, L., Lahesmaa, M., Schnabl, K., Laitinen, K., Klén, R., Li, Y., Balaz, M., Wolfrum, C., Steiger, K., Niemi, T., Taittonen, M., U-Din, M., Välikangas, T., Elo, L.L., Eskola, O., Kirjavainen, A.K., Nummenmaa, L., Virtanen, K.A., Klingenspor, M. & Nuutila, P. 2021. Secretin activates brown fat and induces satiation. *Nature Metabolism*, 3, 6, s. 798–809.
- Lautamäki, R., Airaksinen, K.E.J., Seppänen, M., Toikka, J., Luotolahti, M., Ball, E., Borra, R., Härkönen, R., Iozzo, P., Stewart, M., Knuuti, J. & Nuutila, P. 2005. Rosiglitazone Improves Myocardial Glucose Uptake in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease : A 16-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Diabetes*, 54, 9, s. 2787–2794.
- Lindroos, M.M., Majamaa, K., Tura, A., Mari, A., Kalliokoski, K.K., Taittonen, M.T., Iozzo, P. & Nuutila, P. 2009. m.3243A>G Mutation in Mitochondrial DNA Leads to Decreased Insulin Sensitivity in Skeletal Muscle and to Progressive β -Cell Dysfunction. *Diabetes*, 58, 3, s. 543–549.
- Lund, A., Bagger, J.I., Wewer Albrechtsen, N.J., Christensen, M., Grøndahl, M., Hartmann, B., Mathiesen, E.R., Hansen, C.P., Storkholm, J.H., van Hall, G., Rehfeld, J.F., Hornburg, D., Meissner, F., Mann, M., Larsen, S., Holst, J.J., Vilsbøll, T. & Knop, F.K. 2015. Evidence of Extraprostatic Glucagon Secretion in Man. *Diabetes*, 65, 3, s. 585–597.
- Malmiemi, K., Laine, H., Knuuti, M.J., Ruotsalainen, U., Oikonen, V., Haaparanta, M. & Nuutila, P. 1997. Acute effects of celiprolol on muscle blood flow and insulin sensitivity: studies using [15O]-water, [18F]-fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 52, 1, s. 19–26.
- Mari, A., Schmitz, O., Gastaldelli, A., Oestergaard, T., Nyholm, B. & Ferrannini, E. 2002. Meal and oral glucose tests for assessment of β -cell function: modeling analysis in normal subjects. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 283, 6, s. E1159–E1166.
- Meyer, C., Dostou, J.M., Welle, S.L. & Gerich, J.E. 2002. Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 282, 2, s. E419–E427.
- Motiani, K.K., Savolainen, A.M., Toivanen, J., Eskelinen, J.-J., Yli-Karjanmaa, M., Virtanen, K.A., Saunavaara, V., Heiskanen, M.A., Parkkola, R., Haaparanta-Solin, M., Solin, O., Savisto, N., Löyttyniemi, E., Knuuti, J., Nuutila, P., Kalliokoski, K.K. & Hannukainen, J.C. 2019. Effects of short-term sprint interval and moderate-intensity continuous training on liver fat content, lipoprotein profile, and substrate uptake: a randomized trial. *Journal of Applied Physiology*, 126, 6, s. 1756–1768.
- de Mutsert, R., Gast, K., Widya, R., de Koning, E., Jazet, I., Lamb, H., le Cessie, S., de Roos, A., Smit, J., Rosendaal, F. & den Heijer, M. 2018. Associations of Abdominal Subcutaneous and Visceral Fat with Insulin Resistance and Secretion Differ Between Men and Women: The Netherlands Epidemiology of Obesity Study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 16, 1, s. 54–63.
- Najjar, S.M. & Perdomo, G. 2019. Hepatic Insulin Clearance: Mechanism and Physiology. *Physiology*, 34, 3, s. 198–215.
- Nauck, M.A., Niedereichholz, U., Ettl, R., Holst, J.J., Ørskov, C., Ritzel, R. & Schmiegel, W.H. 1997. Glucagon-like peptide 1 inhibition of gastric emptying outweighs its insulinotropic effects in healthy humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 273, 5, s. E981–E988.

- Nuutila, P., Knuuti, M.J., Mäki, M., Laine, H., Ruotsalainen, U., Teräs, M., Haaparanta, M., Solin, O. & Yki-Järvinen, H. 1995a. Gender and Insulin Sensitivity in the Heart and in Skeletal Muscles: Studies Using Positron Emission Tomography. *Diabetes*, 44, 1, s. 31–36.
- Nuutila, P., Mäki, M., Laine, H., Knuuti, M.J., Ruotsalainen, U., Luotolahti, M., Haaparanta, M., Solin, O., Jula, A. & Koivisto, V.A. 1995b. Insulin action on heart and skeletal muscle glucose uptake in essential hypertension. *The Journal of Clinical Investigation*, 96, 2, s. 1003–1009.
- Nuutila, P., Peltoniemi, P., Oikonen, V., Larmola, K., Kemppainen, J., Takala, T., Sipilä, H., Oksanen, A., Ruotsalainen, U., Bolli, G.B. & Yki-Järvinen, H. 2000. Enhanced stimulation of glucose uptake by insulin increases exercise-stimulated glucose uptake in skeletal muscle in humans: studies using [15O]O₂, [15O]H₂O, [18F]fluoro-deoxy-glucose, and positron emission tomography. *Diabetes*, 49, 7, s. 1084–1091.
- Nuutila, P., Raitakari, M., Laine, H., Kirvelä, O., Takala, T., Utriainen, T., Mäkimattila, S., Pitkänen, O.P., Ruotsalainen, U., Iida, H., Knuuti, J. & Yki-Järvinen, H. 1996. Role of blood flow in regulating insulin-stimulated glucose uptake in humans. Studies using bradykinin, [15O]water, and [18F]fluoro-deoxy-glucose and positron emission tomography. *The Journal of Clinical Investigation*, 97, 7, s. 1741–1747.
- Orava, J., Nuutila, P., Nojonen, T., Parkkola, R., Viljanen, T., Enerbäck, S., Rissanen, A., Pietiläinen, K.H. & Virtanen, K.A. 2013. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans. *Obesity*, 21, 11, s. 2279–2287.
- Otonkoski, T. 1998. Insuliinin erityys. *Aikakauskirja Duodecim*, 1998, 20, s. 2077-.
- Owen, O.E., Morgan, A.P., Kemp, H.G., Sullivan, J.M., Herrera, M.G. & Cahill, G.F. 1967. Brain Metabolism during Fasting. *The Journal of Clinical Investigation*, 46, 10, s. 1589–1595.
- Pekkarinen, L., Kantonen, T., Rebelos, E., Latva-Rasku, A., Dadson, P., Karjalainen, T., Bucci, M., Kalliokoski, K., Laitinen, K., Houttu, N., Kirjavainen, A.K., Rajander, J., Rönnemaa, T., Nummenmaa, L. & Nuutila, P. 2022. Obesity risk is associated with brain glucose uptake and insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*, 187, 6, s. 917–928.
- Peltoniemi, P., Lönnroth, P., Laine, H., Oikonen, V., Tolvanen, T., Grönroos, T., Strindberg, L., Knuuti, J. & Nuutila, P. 2000. Lumped constant for [18F]fluorodeoxyglucose in skeletal muscles of obese and nonobese humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 279, 5, s. E1122–E1130.
- Pereira, M.J., Thombare, K., Sarsenbayeva, A., Kamble, P.G., Almby, K., Lundqvist, M. & Eriksson, J.W. 2020. Direct effects of glucagon on glucose uptake and lipolysis in human adipocytes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 503, s. 110696.
- Pitkänen, O.-P., Laine, H., Kemppainen, J., Eronen, E., Alanen, A., Raitakari, M., Kirvel, O., Ruotsalainen, U., Knuuti, J., Koivisto, V.A. & Nuutila, P. 1999. Sodium nitroprusside increases human skeletal muscle blood flow, but does not change flow distribution or glucose uptake. *The Journal of Physiology*, 521, 3, s. 729–737.
- Pyke, C., Heller, R.S., Kirk, R.K., Ørskov, C., Reedtz-Runge, S., Kastrup, P., Hvelplund, A., Bardram, L., Calatayud, D. & Knudsen, L.B. 2014. GLP-1 Receptor Localization in Monkey and Human Tissue: Novel Distribution Revealed With Extensively Validated Monoclonal Antibody. *Endocrinology*, 155, 4, s. 1280–1290.

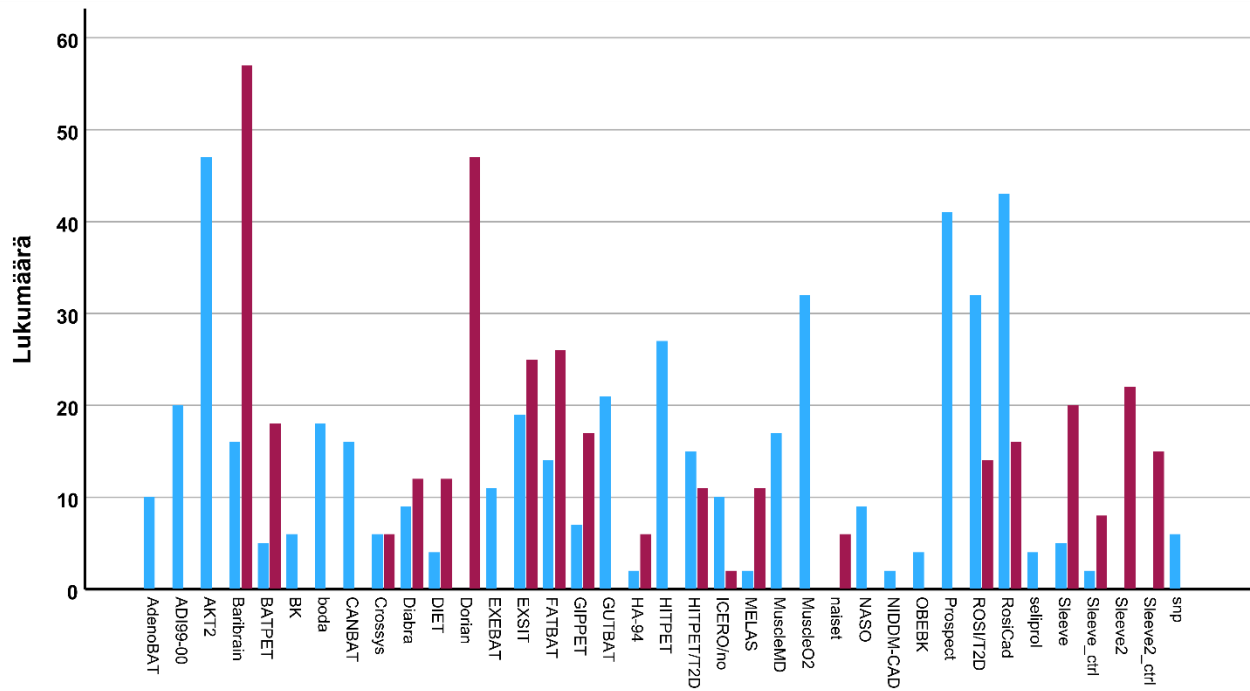
- Ramnanan, C.J., Edgerton, D.S., Kraft, G. & Cherrington, A.D. 2011. Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13, s1, s. 118–125.
- Rebelos, E., Latva-Rasku, A., Koskensalo, K., Pekkarinen, L., Saukko, E., Ihalainen, J., Honka, M.-J., Tuisku, J., Bucci, M., Laurila, S., Rajander, J., Salminen, P., Nummenmaa, L., Jansen, J.F., Ferrannini, E. & Nuutila, P. 2024. Insulin-stimulated brain glucose uptake correlates with brain metabolites in severe obesity: A combined neuroimaging study. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 44, 3, s. 407–418.
- Ringström, C., Nitert, M.D., Bennet, H., Fex, M., Valet, P., Rehfeld, J.F., Friis-Hansen, L. & Wierup, N. 2010. Apelin is a novel islet peptide. *Regulatory Peptides*, 162, 1, s. 44–51.
- Rorsman, P. & Ashcroft, F.M. 2018. Pancreatic β -Cell Electrical Activity and Insulin Secretion: Of Mice and Men. *Physiological Reviews*, 98, 1, s. 117–214.
- Rydén, M., Andersson, D.P. & Arner, P. 2020. Usefulness of surrogate markers to determine insulin action in fat cells. *International Journal of Obesity (2005)*, 44, 12, s. 2436–2443.
- Scheen, A.J. & Lefèbvre, P.J. 2023. Glucagon, from past to present: a century of intensive research and controversies. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 11, 2, s. 129–138.
- Sicree, R.A., Zimmet, P.Z., Dunstan, D.W., Cameron, A.J., Welborn, T.A. & Shaw, J.E. 2008. Differences in height explain gender differences in the response to the oral glucose tolerance test—the AusDiab study. *Diabetic Medicine*, 25, 3, s. 296–302.
- Sjöros, T., Laine, S., Garthwaite, T., Vähä-Ypyä, H., Koivumäki, M., Eskola, O., Löyttyniemi, E., Houttu, N., Laitinen, K., Kalliokoski, K.K., Sievänen, H., Vasankari, T., Knuuti, J. & Heinonen, I.H.A. 2023. The effects of a 6-month intervention aimed to reduce sedentary time on skeletal muscle insulin sensitivity: a randomized controlled trial. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 325, 2, s. E152–E162.
- Stolen, K.Q., Kempainen, J., Kalliokoski, K.K., Hällsten, K., Luotolahti, M., Karanko, H., Lehtikoinen, P., Viljanen, T., Salo, T., Airaksinen, K.E.J., Nuutila, P. & Knuuti, J. 2004. Myocardial perfusion reserve and oxidative metabolism contribute to exercise capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiac Failure*, 10, 2, s. 132–140.
- Stumvoll, M., Meyer, C., Perriello, G., Kreider, M., Welle, S. & Gerich, J. 1998. Human kidney and liver gluconeogenesis: evidence for organ substrate selectivity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 274, 5, s. E817–E826.
- Succurro, E., Marini, M.A., Riccio, A., Fiorentino, T.V., Perticone, M., Sciacqua, A., Andreozzi, F. & Sesti, G. 2022. Sex-differences in insulin sensitivity and insulin secretion in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 194, s. 110185.
- Takala, T.O., Nuutila, P., Knuuti, J., Luotolahti, M. & Yki-Järvinen, H. 1999. Insulin action on heart and skeletal muscle glucose uptake in weight lifters and endurance athletes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 276, 4, s. E706–E711.
- The DECODE Study Group 2003. Age- and Sex-Specific Prevalences of Diabetes and Impaired Glucose Regulation in 13 European Cohorts¹. *Diabetes Care*, 26, 1, s. 61–69.

- U Din, M., Raiko, J., Saari, T., Saunavaara, V., Kudomi, N., Solin, O., Parkkola, R., Nuutila, P. & Virtanen, K.A. 2017. Human Brown Fat Radiodensity Indicates Underlying Tissue Composition and Systemic Metabolic Health. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102, 7, s. 2258–2267.
- Usdin, T.B., Mezey, E., Button, D.C., Brownstein, M.J. & Bonner, T.I. 1993. Gastric inhibitory polypeptide receptor, a member of the secretin-vasoactive intestinal peptide receptor family, is widely distributed in peripheral organs and the brain. *Endocrinology*, 133, 6, s. 2861–2870.
- Viljanen, A.P.M., Lautamäki, R., Järvisalo, M., Parkkola, R., Huupponen, R., Lehtimäki, T., Rönnemaa, T., Raitakari, O.T., Iozzo, P. & Nuutila, P. 2009. Effects of weight loss on visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue blood-flow and insulin-mediated glucose uptake in healthy obese subjects. *Annals of Medicine*, 41, 2, s. 152–160.
- Vilsbøll, T., Krarup, T., Madsbad, S. & Holst, J.J. 2003. Both GLP-1 and GIP are insulinotropic at basal and postprandial glucose levels and contribute nearly equally to the incretin effect of a meal in healthy subjects. *Regulatory Peptides*, 114, 2, s. 115–121.
- Virtanen, K.A., Hällsten, K., Parkkola, R., Janatuinen, T., Lönnqvist, F., Viljanen, T., Rönnemaa, T., Knuuti, J., Huupponen, R., Lönnroth, P. & Nuutila, P. 2003. Differential Effects of Rosiglitazone and Metformin on Adipose Tissue Distribution and Glucose Uptake in Type 2 Diabetic Subjects. *Diabetes*, 52, 2, s. 283–290.
- Virtanen, K.A., Peltoniemi, P., Marjamäki, P., Asola, M., Strindberg, L., Parkkola, R., Huupponen, R., Knuuti, J., Lönnroth, P. & Nuutila, P. 2001. Human adipose tissue glucose uptake determined using [18F]-fluoro-deoxy-glucose ([18F]FDG) and PET in combination with microdialysis. *Diabetologia*, 44, 12, s. 2171–2179.
- Walker, J.N., Ramracheya, R., Zhang, Q., Johnson, P.R.V., Braun, M. & Rorsman, P. 2011. Regulation of glucagon secretion by glucose: paracrine, intrinsic or both? *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13, s1, s. 95–105.
- Wei, Y. & Mojsov, S. 1995. Tissue-specific expression of the human receptor for glucagon-like peptide-I: brain, heart and pancreatic forms have the same deduced amino acid sequences. *FEBS Letters*, 358, 3, s. 219–224.
- Williams, J.W., Zimmet, P.Z., Shaw, J.E., De Courten, M.P., Cameron, A.J., Chitson, P., Tuomilehto, J. & Alberti, K.G.M.M. 2003. Gender differences in the prevalence of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance in Mauritius. Does sex matter? *Diabetic Medicine*, 20, 11, s. 915–920.

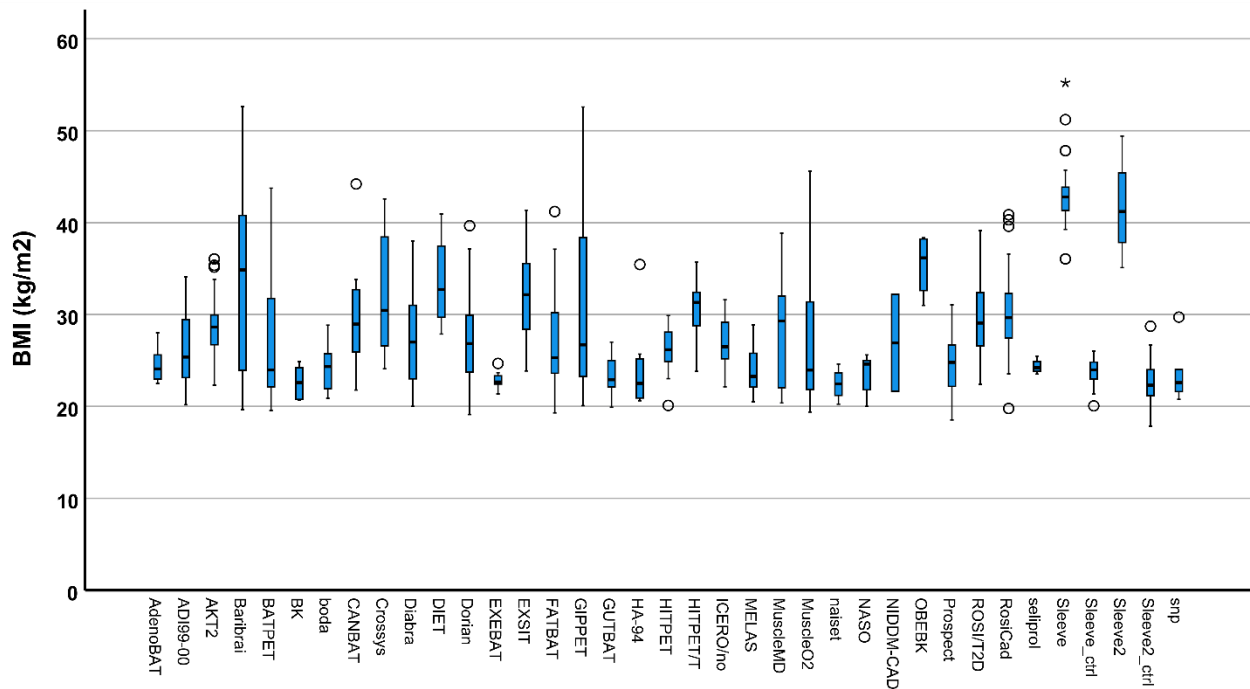
LIITTEET



Kuva 1. Tutkimusryhmien ikäjakauma. AdenoBAT (Lahesmaa ym. 2019), ADI99-00 (Virtanen ym. 2001), AKT2 (Latva-Rasku ym. 2017), BariBrain (Rebelos ym. 2024), BATPET (Orava ym. 2013), BK (Nuutila ym. 1996), boda (Takala ym. 1999), CANBAT (Lahesmaa ym. 2018), Crosssys (Heiskanen ym. 2021), Diabra (Hirvonen ym. 2011), DIET (Viljanen ym. 2009), Dorian (Honka ym. 2016), EXEBAT (Motiani ym. 2019), EXSIT (Sjöros ym. 2023), FATBAT (U Din ym. 2017), GIPPET (Koffert ym. 2017), GUTBAT (Laurila ym. 2021), HA-94 (Nuutila ym. 1995b), HITPET ja HITPET-T2D (Motiani ym. 2019), ICERO (Stolen ym. 2004), MELASctrl (Lindroos ym. 2009), MuscleMD (Peltoniemi ym. 2000), MuscleO2 (Nuutila ym. 2000), naiset (Nuutila ym. 1995a), NASOPET (NCT02933645), NIDDM-CAD, OBEBK (Laine ym. 1998), Prospect (Pekkarinen ym. 2022), Rosi (Virtanen ym. 2003), RosiCAD (Lautamäki ym. 2005), seliprol (Malminiemi ym. 1997), Sleeve ja Sleeve-ctrl (Dadson ym. 2016), Sleeve2 ja Sleeve2-ctrl (Dadson ym. 2017), snp (Pitkänen ym. 1999).

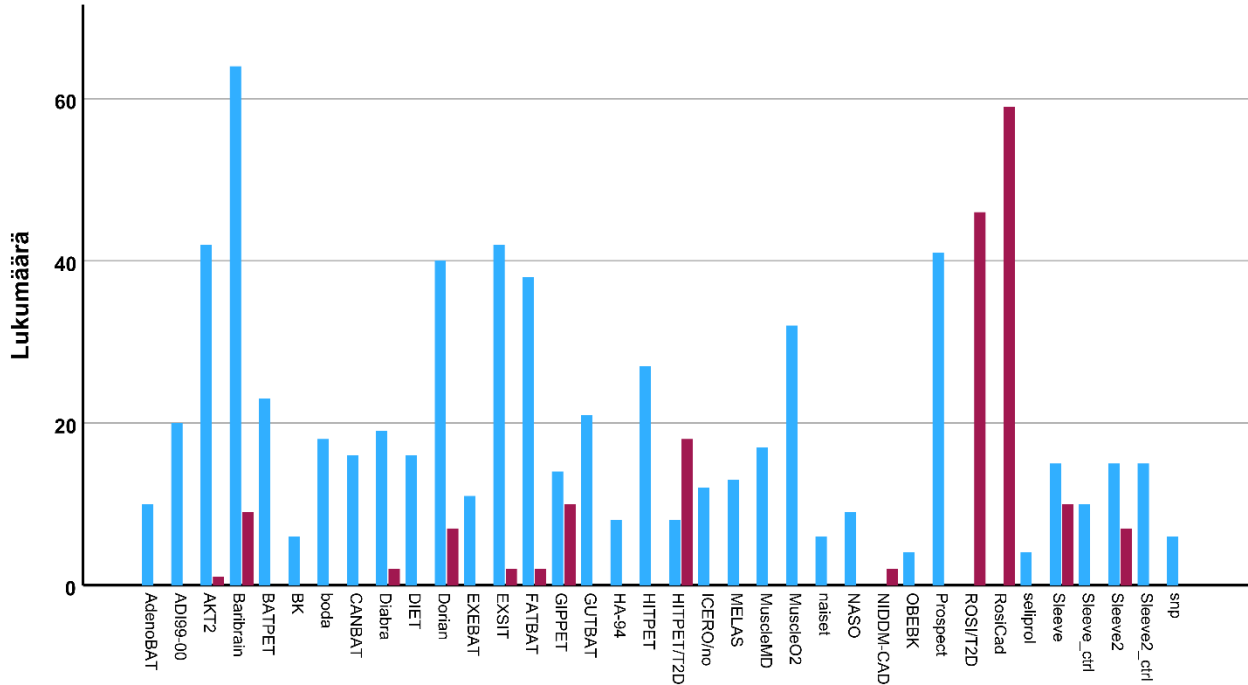


Kuva 2. Tutkimusryhmien sukupuolijakauma. Miehet (sininen), naiset (punainen). AdenoBAT (Lahesmaa ym. 2019), ADI99-00 (Virtanen ym. 2001), AKT2 (Latva-Rasku ym. 2017), BariBrain (Rebelos ym. 2024), BATPET (Orava ym. 2013), BK (Nuutila ym. 1996), boda (Takala ym. 1999), CANBAT (Lahesmaa ym. 2018), Crosssys (Heiskanen ym. 2021), Diabra (Hirvonen ym. 2011), DIET (Viljanen ym. 2009), Dorian (Honka ym. 2016), EXEBAT (Motiani ym. 2019), EXSIT (Sjöros ym. 2023), FATBAT (U Din ym. 2017), GIPPET (Koffert ym. 2017), GUTBAT (Laurila ym. 2021), HA-94 (Nuutila ym. 1995b), HITPET ja HITPET-T2D (Motiani ym. 2019), ICERO (Stolen ym. 2004), MELASctrl (Lindroos ym. 2009), MuscleMD (Peltoniemi ym. 2000), MuscleO2 (Nuutila ym. 2000), naiset (Nuutila ym. 1995a), NASOPET (NCT02933645), NIDDM-CAD, OBEBK (Laine ym. 1998), Prospect (Pekkarinen ym. 2022), Rosi (Virtanen ym. 2003), RosiCAD (Lautamäki ym. 2005), seliprol (Malminiemi ym. 1997), Sleeve ja Sleeve-ctrl (Dadson ym. 2016), Sleeve2 ja Sleeve2-ctrl (Dadson ym. 2017), snp (Pitkänen ym. 1999).

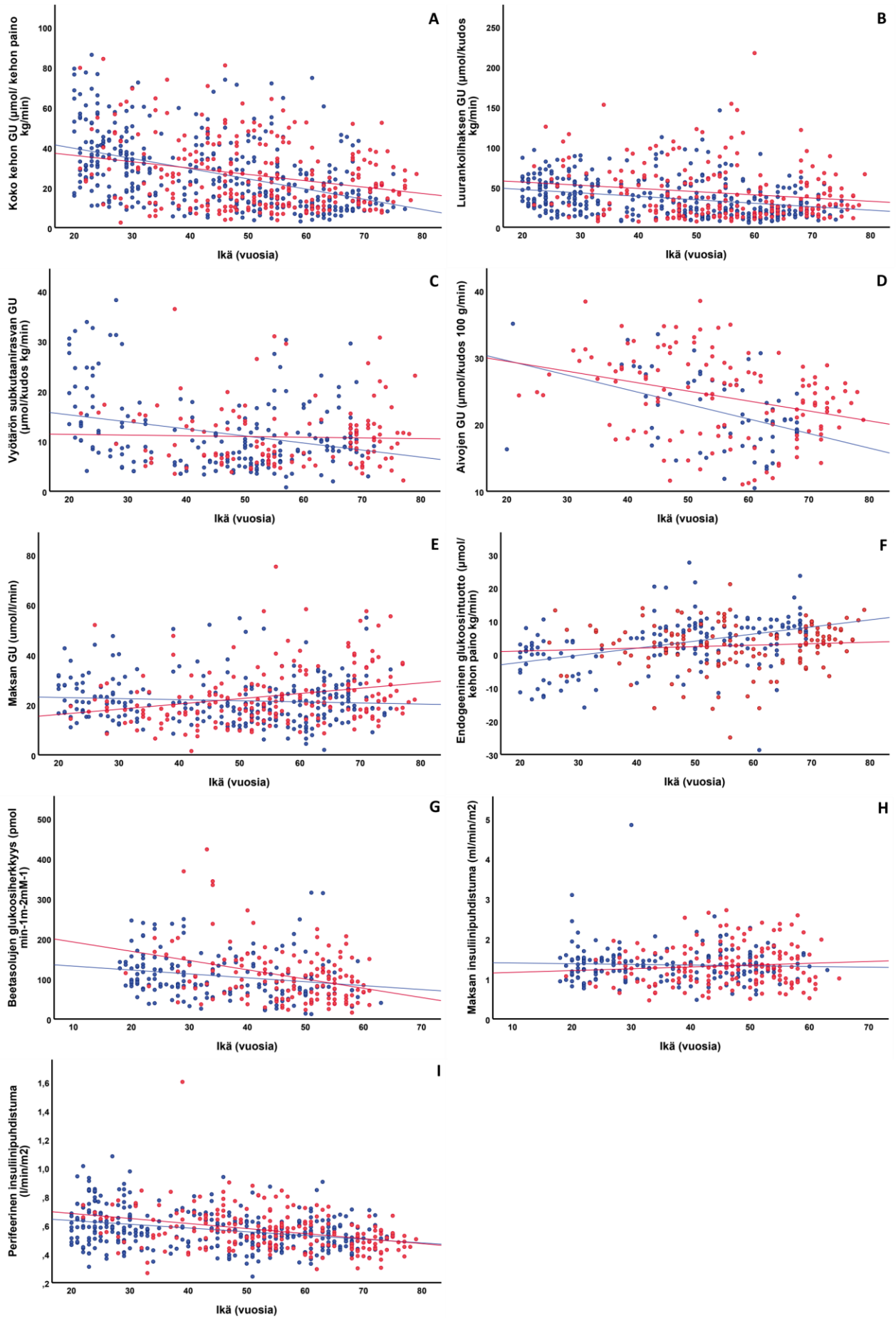


Kuva 3. Tutkimusryhmien BMI-jakauma. AdenoBAT (Lahesmaa ym. 2019), ADI99-00 (Virtanen ym. 2001), AKT2 (Latva-Rasku ym. 2017), BariBrain (Rebelos ym. 2024), BATPET (Orava ym. 2013), BK (Nuutila ym. 1996), boda (Takala ym. 1999), CANBAT

(Lahesmaa ym. 2018), Crosssys (Heiskanen ym. 2021), Diabra (Hirvonen ym. 2011), DIET (Viljanen ym. 2009), Dorian (Honka ym. 2016), EXEBAT (Motiani ym. 2019), EXSIT (Sjöros ym. 2023), FATBAT (U Din ym. 2017), GIPPET (Koffert ym. 2017), GUTBAT (Laurila ym. 2021), HA-94 (Nuutila ym. 1995b), HITPET ja HITPET-T2D (Motiani ym. 2019), ICERO (Stolen ym. 2004), MELASctrl (Lindroos ym. 2009), MuscleMD (Peltoniemi ym. 2000), MuscleO2 (Nuutila ym. 2000), naiset (Nuutila ym. 1995a), NASOPET (NCT02933645), NIDDM-CAD, OBEBK (Laine ym. 1998), Prospect (Pekkarinen ym. 2022), Rosi (Virtanen ym. 2003), RosiCAD (Lautamäki ym. 2005), seliprol (Malminiemi ym. 1997), Sleeve ja Sleeve-ctrl (Dadson ym. 2016), Sleeve2 ja Sleeve2-ctrl (Dadson ym. 2017), snp (Pitkänen ym. 1999)



Kuva 2. Diabeetikoiden määrä tutkimusryhmissä. Ei-diabeetikot (sininen), tyypin 2 diabetes (punainen). AdenoBAT (Lahesmaa ym. 2019), ADI99-00 (Virtanen ym. 2001), AKT2 (Latva-Rasku ym. 2017), BariBrain (Rebelos ym. 2024), BATPET (Orava ym. 2013), BK (Nuutila ym. 1996), boda (Takala ym. 1999), CANBAT (Lahesmaa ym. 2018), Crosssys (Heiskanen ym. 2021), Diabra (Hirvonen ym. 2011), DIET (Viljanen ym. 2009), Dorian (Honka ym. 2016), EXEBAT (Motiani ym. 2019), EXSIT (Sjöros ym. 2023), FATBAT (U Din ym. 2017), GIPPET (Koffert ym. 2017), GUTBAT (Laurila ym. 2021), HA-94 (Nuutila ym. 1995b), HITPET ja HITPET-T2D (Motiani ym. 2019), ICERO (Stolen ym. 2004), MELASctrl (Lindroos ym. 2009), MuscleMD (Peltoniemi ym. 2000), MuscleO2 (Nuutila ym. 2000), naiset (Nuutila ym. 1995a), NASOPET (NCT02933645), NIDDM-CAD, OBEBK (Laine ym. 1998), Prospect (Pekkarinen ym. 2022), Rosi (Virtanen ym. 2003), RosiCAD (Lautamäki ym. 2005), seliprol (Malminiemi ym. 1997), Sleeve ja Sleeve-ctrl (Dadson ym. 2016), Sleeve2 ja Sleeve2-ctrl (Dadson ym. 2017), snp (Pitkänen ym. 1999).



Kuva 3. Iän vaikutus muuttujiin. Miehet (sininen), naiset (punainen). A. Koko kehon glukoosinotto (miehet $\Delta r^2 = 0,027$, $p < 0,001$; naiset $\Delta r^2 = 0,010$, $p = 0,017$), B. Luurankoliuksen glukoosinotto (miehet $\Delta r^2 = 0,005$, $p = 0,080$; naiset $\Delta r^2 = 0,009$, $p = 0,077$), C. Vyötärön subkutaanirasvan glukoosinotto (miehet $\Delta r^2 = 0,001$, $p = 0,654$; naiset $\Delta r^2 = 0,018$, $p = 0,075$), D. Aivojen glukoosinotto (miehet $\Delta r^2 = 0,159$, $p = 0,002$; naiset $\Delta r^2 = 0,122$, $p < 0,001$), E. Maksan glukoosinotto (miehet $\Delta r^2 = 0,07$, $p = 0,169$; naiset $\Delta r^2 = 0,101$, $p < 0,001$), F. Endogeeninen glukoosintuotto (miehet $\Delta r^2 = 0,141$, $p < 0,001$; naiset $\Delta r^2 = 0,011$, $p = 0,573$), G. Beetasolujen glukoosiherkkyys (miehet $\Delta r^2 = 0,012$, $p = 0,108$; naiset $\Delta r^2 = 0,020$, $p = 0,027$), H. Maksan insuliinipuhdistuma (miehet $\Delta r^2 = 0,021$, $p = 0,107$; naiset $\Delta r^2 = 0,017$, $p = 0,044$), I. Perifeerinen insuliinipuhdistuma (miehet $\Delta r^2 = 0,024$, $p = 0,002$, naiset $\Delta r^2 = 0,103$, $p = 0,001$). Δr^2 = selitysosuuden muutos verrattuna koko regressiomalliin (BMI ja diabetesstatus vakioivina tekijöinä).