

Erik Pesonen

RUSKEAN RASVAN AKTIVITEETTI DIAGNOSTISISSA FDG-PET-TUTKIMUKSISSA
KÄYNEILLÄ POTILAILLA VUOSINA 2010-2016 (FDG-BAT)

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2020

Erik Pesonen

RUSKEAN RASVAN AKTIVITEETTI DIAGNOSTISISSA FDG-PET-TUTKIMUKSISSA
KÄYNEILLÄ POTILAILLA VUOSINA 2010-2016 (FDG-BAT)

Klininen laitos

Kevätlukukausi 2020

Vastuhenkilö: professori Pirjo Nuutila

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

PESONEN, ERIK: Ruskean rasvan aktiviteetti diagnostisissa FDG-PET-tutkimuksissa käyneillä potilailla vuosina 2010-2016 (FDG-BAT)

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 16 s.
Kliininen fysiologia
Maaliskuu 2020

Aineenvaihdunnallisesti aktiivinen ruskea rasvakudos kykenee lämmöntuotantoon energiaa kuluttamalla. Ruskea rasva aktivoituu kylmäältistuksessa ja kylminä vuodenaikoina sekä esimerkiksi ruokailun seurauksena. Tehostunut ruskean rasvan aktiivisuus lisää elimistön perusaineenvaihduntaa ja voi parantaa sokeri- sekä rasva-arvoja. Ruskean rasvan aktiivisuutta stimuloimalla voitaisiin mahdollisesti ennaltaehkäistä ja hoitaa lihavuutta ja sen oheissairauksia.

Tutkimukseni tavoitteena oli verrata ruskean rasvan spontaania aktiivisuutta ulkolämpötilaan sekä selvittää, minkä ajan muutos ulkolämpötilassa korreloi vahvimmin ruskean rasvan aktiviteettiin.

Tutkimuksen aineistona toimivat positroniemissiotomografialla (PET) kuvatut diagnostiset potilaat. Kuvausajankohdiksi valittiin 10/2010–03/2011, 04/2015–09/2015 ja 10/2015–03/2016. Sisäänottokriteereinä oli naissukupuoli ja 18–45 vuoden ikä. Kriteerit täyttäviä kuvauksia oli yhteensä 144 ja kuvattuja potilaita 128. Tutkittavilta mitattiin tietokoneohjelmalla solisluun yläpuolisen alueen fluorodeoksiglukoosin (FDG) kertymien SUV_{max} -arvot. Ulkolämpötilatiedot saatiin Ilmatieteen laitokselta.

Tutkimuksessa 30 kuvauksessa 144:stä (21 %) havaittiin aktiivista ruskeaa rasvaa. Vuoden pituisen ajanjakson (04/2015–03/2016) aikana aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyys (18 %) oli tutkimuksessani korkeampaa kuin vastaavissa lämpimämmissä maissa tehdyissä tutkimuksissa. Lisäksi kuuden lämpimimmän ja kuuden kylmimmän kuukauden ajanjaksojen aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyys oli sekä lämpimän (15 %) että kylmän ajanjakson (23 %) osalta korkeampaa. Kuukausikohtaisen aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyyden ja ulkolämpötilojen välillä ei kuitenkaan havaittu merkittävää korrelaatiota. Havaintojen perusteella voitaneen päätellä, että Suomen kylmä ilmasto lisää aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyyttä.

Asiasanat: ruskea rasva, lihavuus, positroniemissiotomografia

SISÄLLYS

1 JOHDANTO	1
1.1 Ruskean rasvakudoksen merkitys	1
1.2 Ruskeiden rasvasolujen rakenne	2
1.3 Ruskean rasvan fysiologiaa	3
1.4 Tutkimuksen tavoitteet	4
2 AINEISTO JA MENETELMÄT	5
2.1 Kuvantaminen PET-TT-menetelmällä	5
2.2 Tutkimuksen aineisto	5
2.3 Aktiivisen ruskean rasvan määrittäminen	6
2.4 Ulkolämpötila-arvot	6
3 TULOKSET	6
3.1 Aktiivisen ruskean rasvan yleisyys	6
3.2 Aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyys ulkolämpötilan suhteen	7
4 POHDINTA	11
4.1 Tulosten tulkinta	11
4.2 Virhelähteet	12
4.3 Yhteenveto	13
LÄHTEET	14

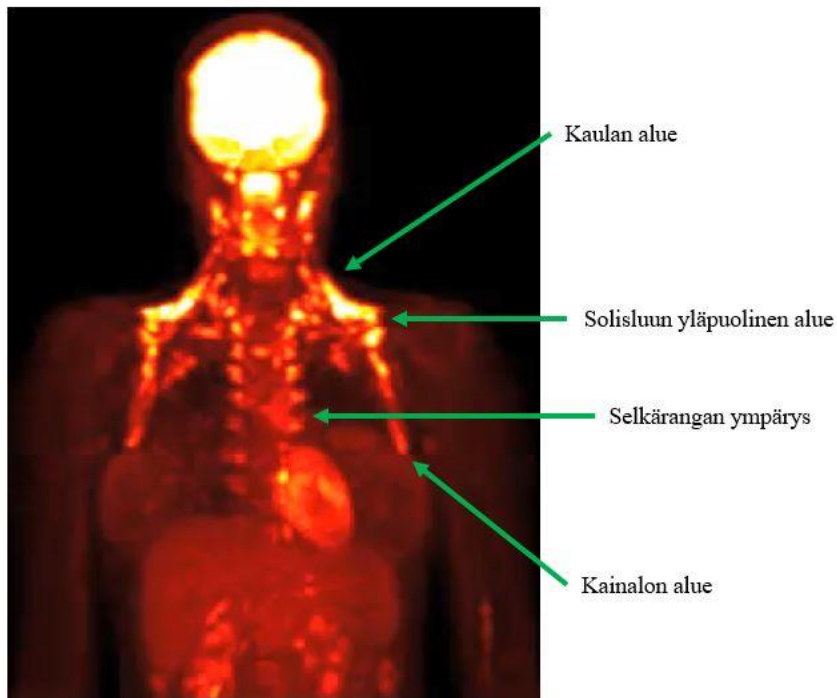
1 JOHDANTO

1.1 Ruskean rasvakudoksen merkitys

Ihmisellä on valkoisen rasvakudoksen lisäksi ruskeaa rasvakudosta. Ruskea rasva on aineenvaihdunnallisesti aktiivista ja se kykenee lämmöntuotantoon polttamalla rasvaa toisin kuin valkoinen rasvakudos, jonka ensisijainen tehtävä on toimia energiavarastona. Virtanen ym. (2009) arvion mukaan ruskean rasvan aktiviteetti voisi vuodessa kuluttaa yhdestä kahteen kilogramman verran energiaa. Ruskean rasvan aktiivisuutta stimuloimalla voitaisiin mahdollisesti tulevaisuudessa ennaltaehkäistä ja hoitaa lihavuutta ja sen oheissairauksia. On olemassa näyttöä siitä, että tehostunut ruskean rasvan aktiivisuus voi parantaa elimistön sokeri- ja rasva-arvoja sekä lisätä elimistön perusaineenvaihduntaa. (Rui 2017, Lahesmaa 2018)

Vastasyntyneillä ruskeaa rasvaa on suhteellisesti enemmän kuin aikuisilla ja sen tehtävänä on suojata vastasyntyneitä hypotermialta (Rogers 2014). Vastasyntyneillä ruskean rasvan suurin kertymä sijaitsee lapaluiden päällä (Lidell ym. 2013). Ruskean rasvan määrä vähenee lapsuusiässä, jolloin luurankolihasen lihasvärinä alkaa vastata hypotermialta suojautumisesta. Murrosiässä kuitenkin ruskean rasvan määrän ohimenevästi lisääntyy, mikä selittynee murrosiässä tapahtuvien hormonaalisten muutosten vaikutuksella. (Rogers 2014)

Vuonna 2009 varmistui, että myös aikuisilla on kylmässä aktivoituvaa ruskeaa rasvaa (Virtanen ym. 2009, Cypess ym. 2009, van Marken Lichtenbelt ym. 2009). Aikuisilla ruskeaa rasvaa sijaitsee erityisesti kaulalla ja solisluiden yläpuolella. Näiden sijaintien lisäksi ruskeaa rasvaa esiintyy aikuisilla myös kainaloiden seudussa sekä selkärangan, aortan, munuaisten, maksan ja pernan ympärillä. (Cypess ym. 2015) Vallitseva teoria on, että ruskean rasvan yhtenä tehtävänä on lämmittää aivoihin ja muihin tärkeisiin elimiin kiertävää verta. (Lahesmaa 2018). Ruskean rasvan anatominen sijainti ihmiskehossa esitetään kuvassa 1.

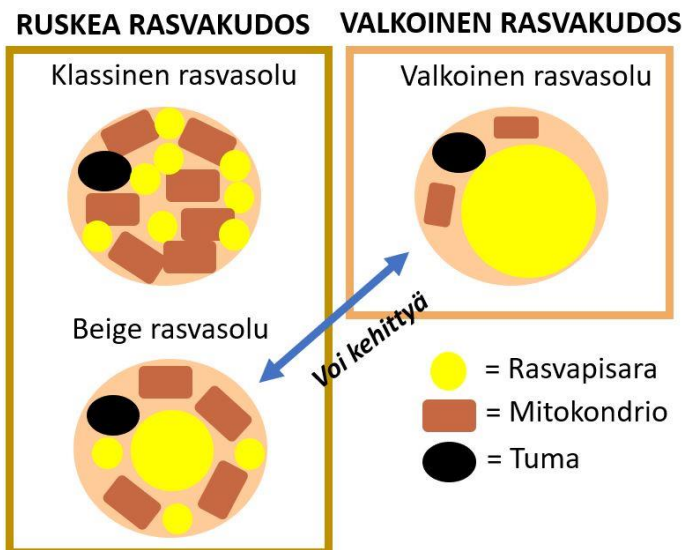


Kuva 1. Aktiivisen ruskean rasvan anatominen sijainti aikuisella PET-kuvassa. Aivot kuluttavat paljon glukoosia, joten ne näkyvät kuvassa korostuneena. Lähde: Turun PET-keskus.

1.2 Ruskeiden rasvasolujen rakenne

Ruskea rasvakudos poikkeaa valkoisesta rasvakudoksesta sekä rakenteeltaan että toiminnaltaan. Valkoisessa rasvasolussa triglyseridit ovat varastoituneena yksittäiseen suureen rasvapisaraan toisin kuin ruskeassa rasvasolussa, joka sisältää useamman pienen rasvapisaran. Ruskealle rasvasolulle on tyypillistä mitokondrioiden suuri määrä, joka aiheuttaa tyypillisen ruskean värityksen (kuva 2). Mitokondriot ilmentävät sisäkalvolla irtikytkijäproteiinia (engl. uncoupling protein 1, UCP-1), joka kykenee katkaisemaan adenosiinitrisfosfaatin (ATP) muodostuksen (Klaus ym. 1991). Tämän seurauksena ruskea rasvasolu tuottaa lämpöä ja kuluttaa energiaa.

Ruskeat rasvasolut voidaan jakaa kahteen solutyyppiin, niin sanottuihin klassisiin vastasyntyneillä todettaviin rasvasoluihin sekä beigeihin rasvasoluihin. Lämpöä tuottavia beigejä rasvasoluja voi aikuisilla kehittyä joko rasvasolun esiasteen kautta tai mahdollisesti myös kypsästä valkoisesta rasvasolusta. Tätä ilmiötä kutsutaan rasvasolujen ruskettumiseksi (engl. browning) (Harms ja Seale 2013). Ruskean rasvan fysiologisia säätelytekijöitä tutkitaan parhaillaan, jotta voitaisiin kehittää keinoja ruskean rasvan aktivoimiseksi.



Kuva 2. Rasvasolujen rakenne. Ruskeille rasvasoluille on tyypillistä mitokondrioiden ja rasvapisaroiden suuri määrä. Valkoisista rasvasoluista voi kehittyä lämpöä tuottavia beigejä rasvasoluja. Kehitystä voi todennäköisesti tapahtua myös toiseen suuntaan, jolloin beige rasvasolu muuttuu takaisin valkoiseksi rasvasoluksi.

1.3 Ruskean rasvan fysiologiaa

Sympaattinen hermosto vastaa ruskean rasvakudoksen aktivoinnista vapauttamalla noradrenaliinia hermosolun ja rasvasolun väliseen synapsirakoon (Smith 1964).

Noradrenaliini lisää ruskeiden rasvasolujen esiasteiden soluproliferaatiota, edistää esiasteiden erilaistumista ruskeiksi rasvasoluiksi, säätelee UCP1-geenin ekspressiota ja inhiboi ruskeiden rasvasolujen apoptoosia (Cannon ja Nedergaard 2004).

Ruskean rasva aktivoituu kylmälämpötiloissa (Virtanen ym. 2009) ja kylminä vuodenaikoina (Cohade ym. 2003, Cypess ym. 2009). Toistuva kylmälämpötiloitus myös lisää aktiivisen ruskean rasvan määrää (Blondin ym. 2014, Yoneshiro ym. 2013, van der Lans ym. 2013).

Myös ruokailu aktivoi ruskeaa rasvaa, minkä ajatellaan selittyvän sympaattisen hermoston aktivoitumisella (U Din ym. 2018, Li ym. 2018). Ruokailun aiheuttama nopea plasman glukoosipitoisuuden nousu aktivoi sympaattista hermostoa. Aktivoituneen sympaattisen hermoston välittämänä verenkiertoon vapautuu insuliinia, joka tehostaa insuliinille herkän ruskean rasvan glukoosin soluunottoa (Orava ym. 2011). Toinen ruokailuun liittyvä ruskean rasvan aktivaatiomekanismi on suolistohormoni sekretiiniin välittämä (Li ym. 2018).

Sekretiniä erittyy suolistosta verenkiertoon ruokailun yhteydessä. Kohdekudoksessa se aktivoi ruskean rasvan lipolyysiä ja lämmöntuotantoa sitoutumalla ruskean rasvasolun sekretiniinireseptoriin. Aivot havaitsevat lämmöntuotannon ja erittävät hypothalamuksesta hormoneja, jotka lisäävät kylläisyyden tunnetta ja näin ollen hillitsevät ruokailua.

Ruskean rasvan esiintyvyydestä voidaan tehdä oletuksia painon perusteella.

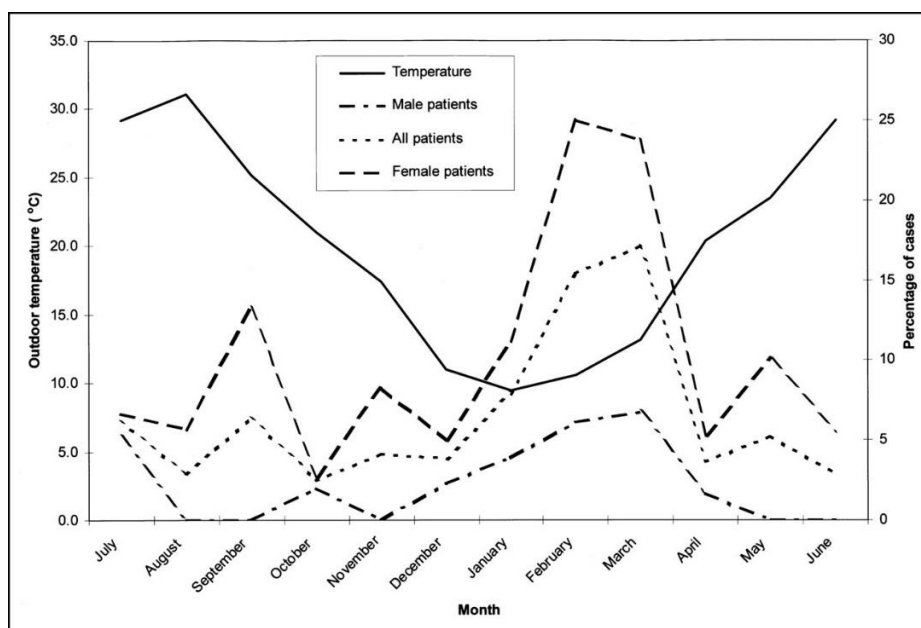
Ruumiinrakenteeltaan hoikilla ihmisillä on lihavia todennäköisemmin aktiivista ruskeaa rasvaa (Saito ym. 2009). Aktiivisen ruskean rasvan todennäköisyyttä lisäävät lisäksi naissukupuoli (Cypess ym. 2009, Orava ym. 2013) ja nuori ikä (Yoneshiro ym. 2011).

Lihavilla henkilöillä joko todetaan ruskeaa rasvaa vähemmän tai sen kyky aktivoitua kylmäaltistuksen ja insuliinin vaikutuksesta on alentunut (Orava ym. 2013).

Lihavuusleikkauksilla on kuitenkin kyetty lisäämään koehenkilöiden ruskean rasvan aktiivisuutta (Vijgen ym. 2012). Ravitsemusohjauksen ja liikunnan ohella ruskean rasvan aktiivisuuden tehostamisesta olisi hyötyä painonhallinnassa etenkin painonpudotuksen jälkeen, jolloin tulisi pyrkiä pysymään saavutetussa painossa.

1.4 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimukseni tavoitteena oli verrata ruskean rasvan spontaania aktiivisuutta ulkolämpötilaan sekä selvittää, minkä ajan muutos ulkolämpötilassa korreloi vahvimmin ruskean rasvan aktiiviteettiin. Cohaden ja työtovereiden (2003) USA:n Baltimoressa tehdyssä tutkimuksessa diagnostisissa PET-tutkimuksissa käyneiden naisten aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyys oli korkeinta kevättalven kylminä kuukausina helmi- ja maaliskuussa (kuva 3). Näinä kuukausina saavutettiin 25 %:n esiintyvyyshuippu ulkolämpötilan ollessa noin +10 °C. Cohade ym. (2003) havaitsivat myös, että kuvauspäivää edeltäneen kuukauden ulkolämpötilalla oli aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyyteen suurempi korrelaatio ($r = -0,62$) kuin kuvauspäivän kuukaudella.



Kuva 3. Aktiivisen ruskean rasvan kuukausikohtainen esiintyvyys ulkolämpötilaan suhteen. Lähde: Cohade ym. 2003.

Edellä mainittuun tutkimukseen verraten tavoitteena oli selvittää, olisiko tässä tutkimuksessa aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyys korkeampaa Suomessa vallitsevien kylmempien ulkolämpötilojen takia.

Turun PET-keskuksessa tehtiin vuonna 2019 tutkimus, jossa selvitettiin liikunnan vaikutuksia ruskean rasvan aktiivisuuteen. Tutkimuksessa Motiani ym. (2019) osoittivat, että normaalipainoisista ja terveistä nuorista miehistä koostuvassa pienessä tutkimusaineistossa ulkolämpötilan ja ruskean rasvan aktiivisuuden välillä oli negatiivinen korrelaatio. Tutkimukseni tavoitteena oli selvittää, todettaisiinko vastaava korrelaatio sairailta naispuolisilla tutkittavilla, joiden BMI:tä ei huomioitaisi.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

2.1 Kuvantaminen PET-TT-menetelmällä

Ruskean rasvan olemassaoloa ja aineenvaihduntaa voidaan tutkia positroniemissiotomografialla (PET-kuvaus). Kuvauksessa verenkiertoon injisoidaan positroneja säteilevällä isotoopilla leimattu radiolääkeaine, joka siirtyy verenkierrosta kudoksiin. Kudoksessa positroni yhdistyy kudoksen elektroniin. Tällöin molemmat hiukkaset häviävät ja syntyy kaksi korkeaenergistä gammakvanttia, jotka PET-kameran ilmaisimet havaitsevat. (Korpela 2004) PET-kuvantamista hyödynnetään kliinisessä lääketieteessä tyypillisesti eri syöpätautien diagnostiikassa, levinneisyystutkimuksissa ja taudin seurannassa.

Ruskeaa rasvaa kuvannettaessa merkkiaineena käytetään tyypillisesti [^{18}F]-leimattua fluorodeoksiglukoosia (^{18}F -FDG). Yhdistämällä PET-kuvaus ja tietokonetomografia (PET-TT) saadaan FDG-aktiivisuuskertymille määritettyä tarkka anatominen sijainti. Kliinisessä syöpädiagnostiikassa käytetään standardoitua kertymäarvoa (standardized uptake value, SUV) kudoksen glukoosinkulutuksen mittaamiseen. SUV-arvoa on käytetty myös ruskean rasvan aktiivisuuden määrittämiseen takautuvasti kliinisistä aineistoista tehdyissä raporteissa. SUV-arvo saadaan jakamalla kohdekudoksen radioaktiivisuus (kBq/ml) injektoidun radiolääkeaineen annoksen (MBq) ja tutkittavan painon (kg) osamäärällä (Cypess ym. 2014).

2.2 Tutkimuksen aineisto

Tutkimukseni aineistoiksi valittiin Turun PET-keskuksessa FDG-merkkiaineella PET-TT-kuvauksella kuvatut potilaat, jotka olivat naisia sekä iältään 18–45-vuotiaita. Kuvausindikaationa oli tyypillisesti jokin syöpä tai syöpäepäily, mutta kuvattujen joukossa oli myös sarkoidoosin, vaskuliitin tai infektiopesäkkeen paikantamiseksi kuvattuja potilaita.

Kuvausten ajankohdiksi valittiin kolme puolen vuoden ajanjaksoa, joista kaksi oli ulkolämpötiloiltaan kylmiä ja yksi lämmin. Kuvausten ajanjaksot olivat: 1) 10/2010–03/2011 (39 kuvausta), 2) 04/2015–09/2015 (54 kuvausta) ja 3) 10/2015–03/2016 (51 kuvausta). Kuvauksista kaksi jätettiin tutkimuksesta pois, sillä yhdestä ei ollut PET-dataa käytettävissä ja toinen kuvauksista oli liian heikkolaatuinen tulkittavaksi. Edellä mainitut kriteerit täyttäviä kuvauksia oli yhteensä 144 ja kuvattuja potilaita 128. Tutkittavien keski-ikä oli 35,4 vuotta ($SD \pm 7,6$ v).

2.3 Aktiivisen ruskean rasvan määrittäminen

Tutkittavilta määritettiin solisluun yläpuolisen alueen ja kaulan alueen FDG-kertymien eniten aktiivisuutta osoittavan vokselin SUV-arvo eli SUV_{max} -arvo. Määrittämiseen käytettiin Carimas 2.9-tietokoneohjelmaa (www.turkupetcentre.fi/carimas). PET-TT-kuvasta nähtävien FDG-kertymien kvantitatiivista mittaamista varten piirrettiin silmämääräisesti mielenkiintoalue (region of interest, ROI). Chen ym. (2016) asiantuntijajaneelin tekemän suosituksen mukaisesti aktiivisen ruskean rasvan raja-arvoksi asetettiin $SUV_{max} \geq 1,5$.

2.4 Ulkolämpötila-arvot

Tiedot ulkolämpötiloista saatiin Ilmatieteen laitokselta. Keskimääräiset lämpötilat eri ajanjaksoina olivat $-3,1$ °C (10/2010–03/2011), $+12,4$ °C (04/2015–09/2015) ja $+0,9$ °C (10/2015–03/2016). Kuvauspäivien lämpötilaa vaihteli -19 °C:sta $+10$ °C:seen (10/2010–03/2011), $+2,8$ °C:sta $+21,5$ °C:seen (04/2015–09/2015) sekä $-23,3$ °C:sta $+13,7$ °C:seen (10/2015–03/2016).

3 TULOKSET

3.1 Aktiivisen ruskean rasvan yleisyys

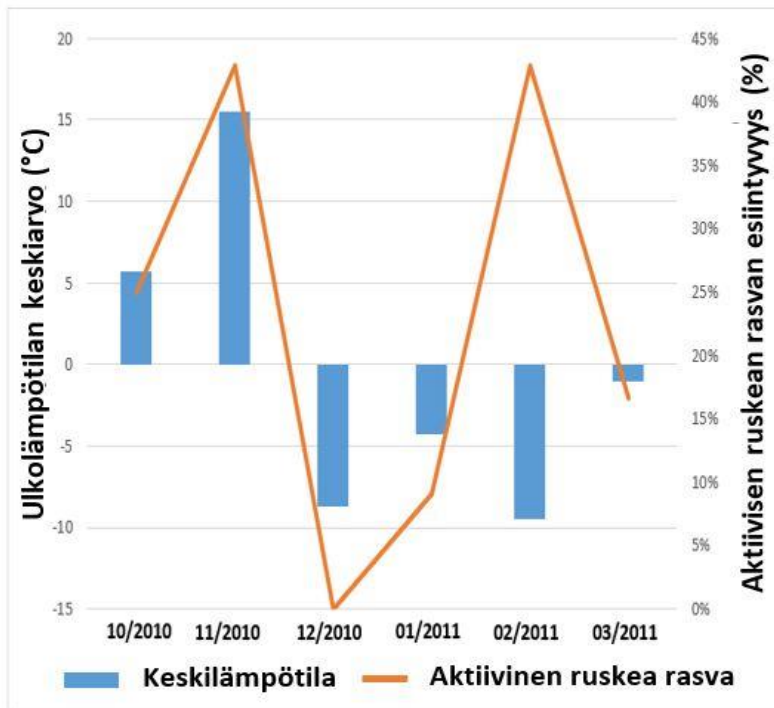
Tutkimuksessa 30 kuvauksessa 144:stä (21 %) havaittiin aktiivista ruskeaa rasvaa. Tutkittavia, joilla oli aktiivista ruskeaa rasvaa, oli 29, joista yhdellä mitattiin kahdella eri kuvauskerralla aktiivista ruskeaa rasvaa. Aktiivista ruskeaa rasvaa ilmentäneistä tutkittavista kolmella mitattiin yhdellä kuvauskerralla ruskean rasvan aktiviteettia, mutta toisella kuvauskerralla aktiviteettia ei havaittu. Aktiivista ruskeaa rasvaa ilmentäneiden tutkittavien keski-ikä oli hieman alhaisempi kuin tutkittavilla, jotka eivät ilmentäneet aktiivista ruskeaa rasvaa ($34,3 \pm 6,7$ v ja $35,4 \pm 7,9$ v).

Aktiivista ruskeaa rasvaa ilmentäneiden tutkittavien PET-TT-kuvantamisen kuvantamisindikaatioita olivat gynekologiset syövät (9 tutkittavaa), lymfoomat (9 tutkittavaa), ruoansulatuskanavan ja vatsaontelon elinten syövät (3 tutkittavaa) sekä pään ja kaulan alueen syövät (3 tutkittavaa). Muut kuvantamisindikaatiot aktiivista ruskeaa rasvaa ilmentäneillä tutkittavilla olivat rintasyöpä, keuhkomuutoksen pahanlaatuisuuden arviointi, primaarituumorin paikantaminen, maligniteettiepäily, sydäntahdistinongelma / infektioiden epäily sekä pitkittyneen kuumeilun takia tehty kuvantaminen infektiofokuksen paikantamiseksi.

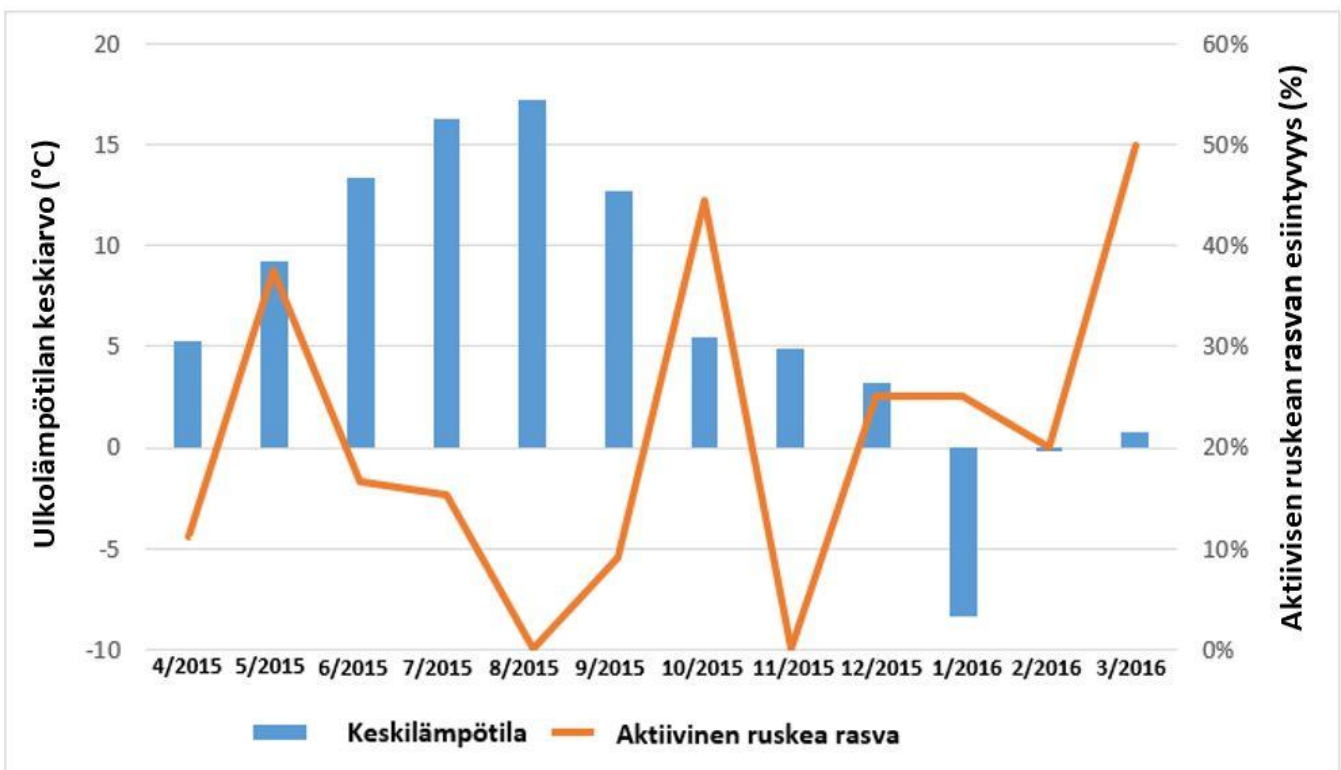
3.2 Aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyys ulkolämpötilan suhteen

Tarkastellessa esiintyvyyttä kuuden kuukauden ajanjaksoissa, havaittiin että kylminä ajanjaksoina aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyys oli korkeampi: 10/2010–03/2011 26 % (13/51) sekä 10/2015–03/2016 23 % (9/39), ja lämpimänä ajanjaksona 04/2015–09/2015 matalampi 15 % (8/54). Yhden vuoden aikana (04/2015–03/2016) todettu esiintyvyys oli 18 % (17/93). Kaikkien edellä mainittujen ajanjaksojen esiintyvyydet olivat korkeampia kuin vastaavien ajanjaksojen esiintyvyydet Cohaden ym. (2003) tutkimuksessa.

Ajanjaksolla 1 (10/2010–03/2011) aktiivisen ruskean rasvan kohonnut esiintyvyys liittyi kylmään ulkolämpötilaan kuukausina 10/2010, 02/2011 ja 03/2011. Ajanjakson muina kuukausina vastaavaa assosiaatiota ei kuitenkaan havaittu. Ajanjaksoilla 2 (04/2015–09/2015) ja 3 (10/2015–03/2016) aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyys liittyi ulkolämpötilaan kuukausina 05–10/2015 ja 12–03/2016, mutta muina kuukausina vastaavaa assosiaatiota ei havaittu. Aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyys kuukausikohtaisen ulkolämpötilan suhteen esitetään kuvassa 4 ja taulukossa 1.



Kuva 4A. Aktiivisen ruskean rasvan kuukausikohtainen esiintyvyys lämpötilan suhteen ajanjaksona 10/2010–3/2011 (ajanjakso 1).



Kuva 4B. Aktiivisen ruskean rasvan kuukausikohtainen esiintyvyys lämpötilan suhteen ajanjaksona 4/2015–3/2016 (ajanjaksot 2–3).

Taulukko 1. Aktiivisen ruskean rasvan kuukausikohtainen esiintyvyys. Suluissa tutkittavien lukumäärä.

1A. Kuukausikohtainen esiintyvyys ajanjaksona 10/2010–3/2011

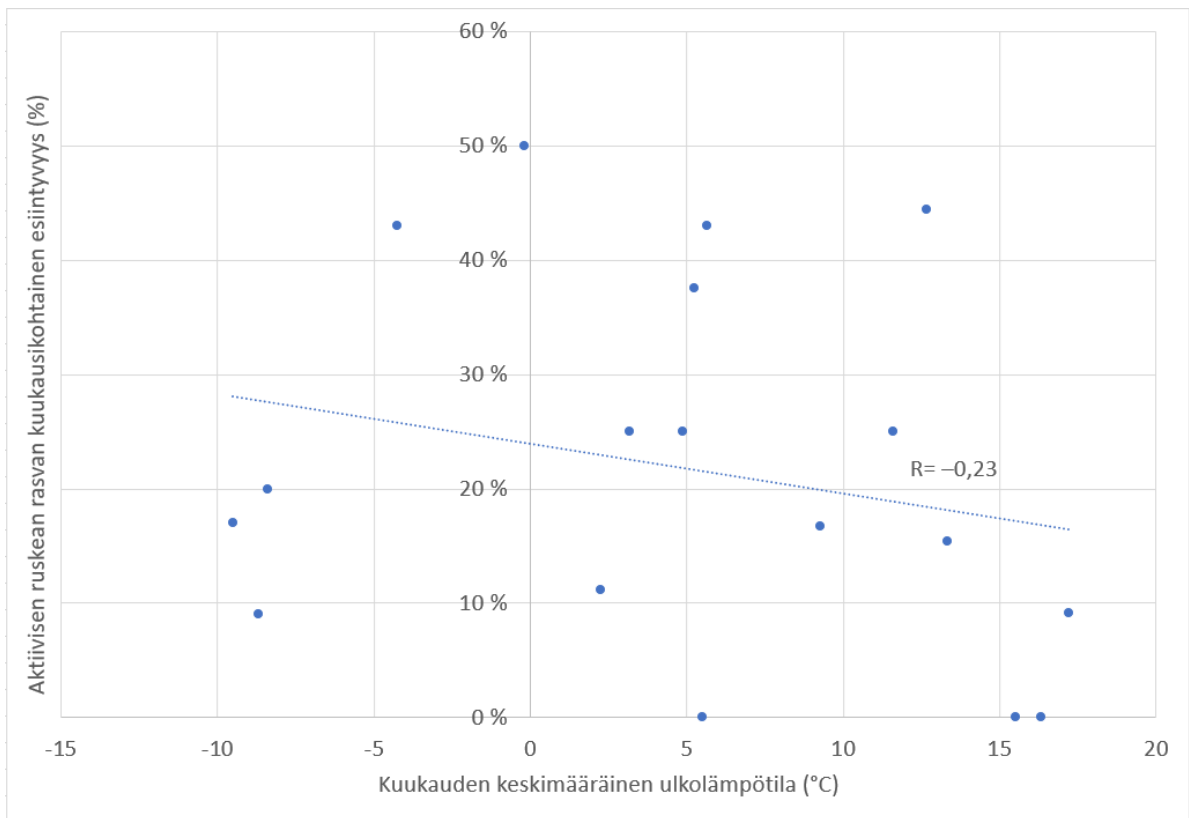
Kuukausi	Aktiivisen ruskean rasvan osuus
Lokakuu 2010	25,0% (1/4)
Marraskuu 2010	43,0% (3/7)
Joulukuu 2010	0,0% (0/4)
Tammikuu 2011	9,0% (1/11)
Helmikuu 2011	43,0% (3/7)
Maaliskuu 2011	17,0% (1/6)

1B. Kuukausikohtainen esiintyvyys ajanjaksona 4/2015–3/2016

Kuukausi	Aktiivisen ruskean rasvan osuus
Huhtikuu 2015	11,1% (1/9)
Toukokuu 2015	37,5% (3/8)
Kesäkuu 2015	16,7% (1/6)
Heinäkuu 2015	15,4% (2/13)
Elokuu 2015	0,0% (0/7)
Syyskuu 2015	9,1% (1/11)
Lokakuu 2015	44,4% (4/9)
Marraskuu 2015	0,0% (0/10)
Joulukuu 2015	25,0% (2/8)
Tammikuu 2016	25,0% (2/8)
Helmikuu 2016	20,0% (2/10)
Maaliskuu 2016	50,0% (3/6)

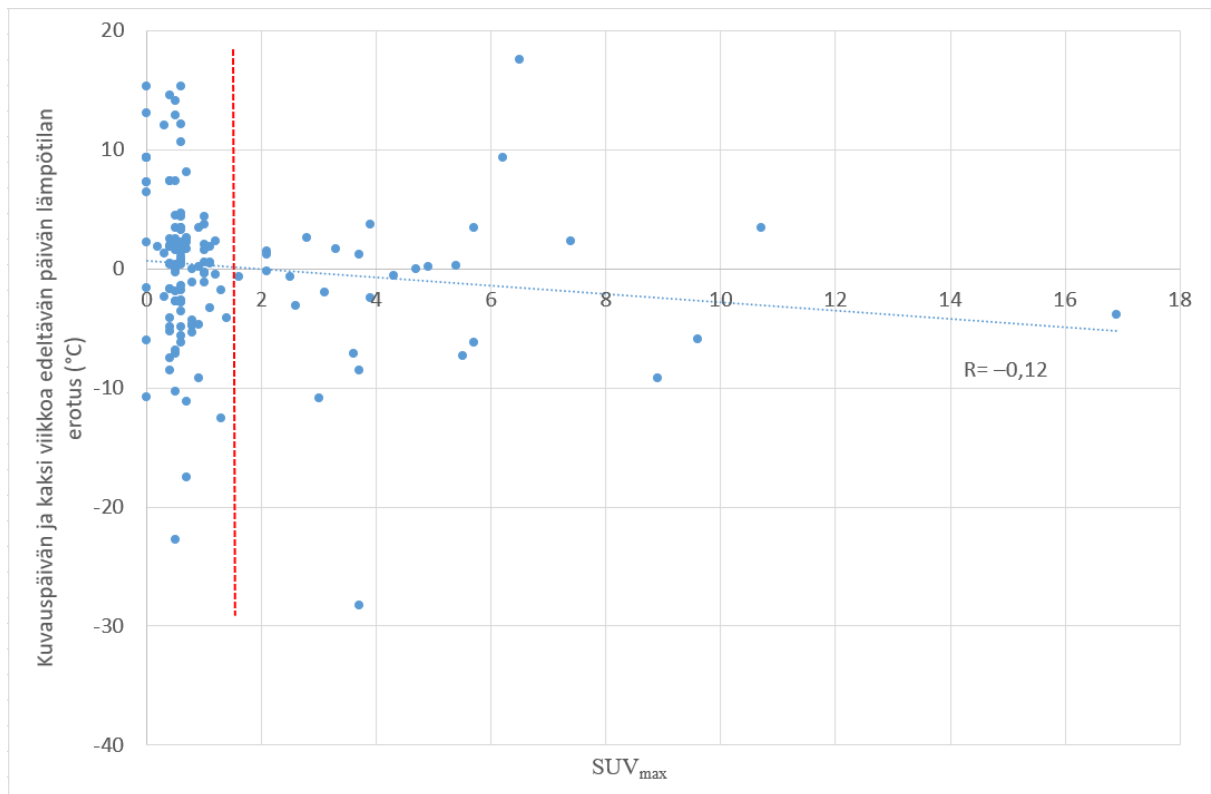
Ruskean rasvan aktiivisuus oli korkeinta maaliskuussa 2016, jolloin aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyys oli 50 %. Korkea, yli 25 %:n esiintyvyys todettiin myös marraskuussa 2010 (43 %), helmikuussa 2011 (43 %), toukokuussa 2015 (38 %) ja lokakuussa 2015 (44 %). Ruskean rasvan aktiivisuus oli matalinta joulukuussa 2010, elokuussa 2015 ja marraskuussa 2015, jolloin esiintyvyys oli 0 %. Matalaa, alle 15 %:n esiintyvyyttä todettiin myös tammikuussa 2011, huhtikuussa 2015 ja syyskuussa 2015.

Tutkimuksessa selvitettiin aktiivisen ruskean esiintyvyyden sekä kuvauspäivän kuukauden, että kuvauspäivää edeltäneen kuukauden keskimääräisen ulkolämpötilan korrelaatio (kuva 5). Kummankaan asetelman keskilämpötila ei korreloinut merkittävästi aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyyteen, mutta korrelaatio oli kuitenkin vahvempi verrattaessa esiintyvyyttä edeltäneen kuukauden keskilämpötilaan ($r = -0,23$).



Kuva 5. Kuukausikohtaisen aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyyden ja kuvauspäivää edeltäneen kuukauden keskimääräisen ulkolämpötilan korrelaatio.

Tutkimuksessa selvitettiin myös, minkä ajan ulkolämpötilan keskiarvo tai muutos ulkolämpötilassa korreloi vahvimmin SUV_{max} -arvoon (kuva 6). Ruskean rasvan aktiivisuutta kuvaavaa SUV_{max} -arvoa verrattiin 1) kuvauspäivää edeltävän kahden viikon keskimääräiseen lämpötilaan, 2) kuvauspäivää edeltävän viikon ja sitä seuraavan viikon keskimääräiseen lämpötilaan, 3) kuvauspäivän ja kaksi viikkoa edeltävän päivän lämpötilan erotukseen sekä 4) kuvauspäivää edeltävän viikon ja sitä viikkoa edeltäneen viikon keskimääräisen lämpötilan erotukseen. Missään neljästä asetelmasta ei todettu merkittävää korrelaatiota, mutta korrelaatiokäyrä oli jokaisessa asetelmassa kuitenkin laskeva. Asetelmassa 3 korrelaatio oli vahvin, $r = -0,12$.



Kuva 6. SUV_{max}-arvon sekä kuvauspäivän ja kaksi viikkoa edeltävän päivän lämpötilan erotuksen korrelaatio. Punainen katkoviiva osoittaa aktiivisen ruskean rasvan SUV_{max}-raja-arvoa 1,5.

4 POHDINTA

4.1 Tulosten tulkinta

Tarkasteltaessa aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyyttä kuuden kuukauden ajanjaksoissa havaittiin, että aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyys liittyi vuodenaikaan sopivaan ulkolämpötilaan. Kylminä ajanjaksoina esiintyvyys oli korkeaa ja lämpimänä ajanjaksona matalampaa. Vuoden (04/2015–03/2016) aikana todettava aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyys oli tutkimuksessani Cohaden ym. (2003) tutkimusta korkeampaa (18 % ja 11 %). Lisäksi, kun vuoden ajanjaksot pilkottiin kahdeksi kuuden lämpimimmän ja kuuden kylmimmän kuukauden mittaiseksi ajanjaksoksi, havaittiin että tutkimuksessani aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyys oli sekä lämpimän (15 % ja 7 %) että kylmän ajanjakson (23 % ja 13 %) osalta korkeampaa. Havaintojen perusteella voitaneen päätellä, että Suomen kylmä ilmasto lisää aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyyttä.

Toisaalta tutkimuksessani aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyys liittyi ulkolämpötilaan vain osassa kuukausia. Aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyydessä todettiin paradoksaalisesti runsasta vaihtelua peräkkäisinä kuukausina lämpötilan pysyessä lähes samana, esimerkiksi

10–11/2015, jolloin esiintyvyys putosi 44 %:sta 0 %:iin. Lisäksi yllättäen esiintyvyys oli 0 % kylminä kuukausina joulukuussa 2010 ja marraskuussa 2015. Yllättävää oli myös korkea esiintyvyys toukokuussa 2015 (38 %). Aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyyden ja kuvauspäivän kuukauden tai kuvauspäivää edeltäneen kuukauden keskimääräisen ulkolämpötilan välillä ei havaittu korrelaatiota.

Vertaamalla SUV_{max} -arvoa eri ajanjaksojen lämpötilaan tai lämpötilan muutokseen saatiin suurempi ja sitä kautta luotettavampi data arvioitavaksi, mutta tälläkään menetelmällä ei todettu korrelaatiota. Luultavasti numeerista SUV_{max} -arvoa ei voida luotettavasti käyttää aktiivisen ruskean rasvan analyysiin, vaan tulisi käyttää kyllä/ei -periaatteeseen perustuvaa aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyyttä.

Vaikka merkittävää korrelaatiota ei todettu kuukausikohtaisessa vertailussa aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyyden ja ulkolämpötilan välillä, eikä myöskään SUV_{max} -arvon ja ulkolämpötilan välillä, korrelaatiokäyrä oli jokaisessa asetelmassa laskeva. Havainnosta voitaneen päätellä, että taustalla on silti negatiivinen korrelaatio aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyyden ja ulkolämpötilan välillä, vaikka sitä ei kyseisissä asetelmissä saatu selvästi todennettua.

Aikaisemmasta tutkimusnäytöstä poiketen aktiivista ruskeaa rasvaa ilmentäneiden tutkittavien keski-ikä ei ollut merkittävästi alhaisempi kuin tutkittavien, jotka eivät ilmentäneet aktiivista ruskeaa rasvaa. Tulokseen on saattanut vaikuttaa pienen otoksen lisäksi se, että syöpään sairastumisen todennäköisyyttä lisää korkea ikä, sillä syöpätaudit lisäävät ruskean rasvan aktiivisuutta (Bos ym. 2019). Yleisimmät kuvantamisindikaatiot aktiivista ruskeaa rasvaa ilmentäneillä olivat gynekologiset syövät ja lymfoomat. Ei ole olemassa kuitenkaan näyttöä siitä, että ruskean rasvan aktiivisuus tehostuisi näissä syöpätyypeissä muita syöpiä enemmän. Kolmella tutkittavaa mitattiin yhdellä kuvauskerralla ruskean rasvan aktiviteettia, mutta toisella kuvauskerralla aktiviteettia ei havaittu. Näiden tutkittavien osalta ruskean rasvan aktiivisuus ei liittynyt kuvausajankohdan lämpötilaan. Kaikki kolme tutkittavaa sairastivat lymfoomaa.

4.2 Virhelähteet

Ulkolämpötilan vaikutusta ei voitu luotettavasti arvioida yksilökohtaisesti, sillä vain 14 tutkittavalla oli useampi kuin yksi kuvauskerta. Tutkittavien yksilöllinen variaatio siis hankaloitti aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyyden tulkitsemista. Kylmyydelle altistuminen oli vaihtelevaa, sillä ulkona vietettyä aikaa ja vaateetusta ei ollut vakioitu. Lisäksi on huomioitava, että ruskean rasvan aktiivisuus on saattanut olla kohonnutta sympaattisen

hermoston aktivaation takia, sillä syövän vuoksi kuvannetut potilaat ovat oletettavasti jännittäneet kuvantamista. Koska osa tutkittavien PET-TT-kuvauksista oli tehty jonkin syövän tai syöpäepäilyn vuoksi, on otettava huomioon myös se, että syöpäpotilaiden ruskea rasva on aktiivisempaa kuin terveiden (Bos ym. 2019).

Yksittäisen kuukausien esiintyvyyden runsasta vaihtelua on saattanut aiheuttaa pieni potilasaineisto, tutkittavien perustaudeista johtuva ruskean rasvan metabolian muutos sekä tutkittavien vaihteleva BMI, jota tutkimuksessa ei huomioidu. Esiintyvyyden runsas vaihtelu todennäköisesti selittää sen, miksi korrelaatiota ei havaittu kuukausikohtaisessa aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyyden ja ulkolämpötilan vertailussa. Sen sijaan kuuden kuukauden ajanjaksojen esiintyvyys assosioitui johdonmukaisesti ulkolämpötilaan, mikä tukee edellä mainittua päätelmää siitä, että pieni potilasaineisto ja aktiivisen ruskean rasvan runsas vaihtelu esiintyvyydessä sekoittivat kuukausikohtaista korrelaatioanalyysiä.

Ruskean rasvan tieteellisissä tutkimuksissa suositellaan ensisijaisesti käytettäväksi kvantitatiivista Gjedden–Patlakin mallia (Gjedde 1982, Patlak ym. 1983), jolla voidaan tarkasti määrittää kudoksen glukoosin otto (Lahesmaa 2018). Syöpädiagnostiikassa käytetään yksinkertaisempaa menetelmää, jossa kerätään kuvausalue noin 10 minuutin kuluttua radiolääkeaineen injektioista. Ruskean rasvan aktiivisuuden määrittämiseksi tutkimuksessani käytetty SUV_{max} -arvo on siis Gjedden–Patlakin mallia alttiimpi virhelähteille, joita voivat olla muun muassa elimistön metabolian tilanne tai lihasten jännittäminen.

4.3 Yhteenveto

Tutkimukseni osoittaa, että aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyyden ja ulkolämpötilan suhteen todettiin assosiaatio myös diagnostisissa PET-TT-tutkimuksissa käyneillä potilailla, kun tarkasteltiin esiintyvyyttä kuuden kuukauden ajanjaksoissa. Tutkimuksen perusteella vaikuttaisi siltä, että Suomen kylmän ilmaston takia aktiivisen ruskean rasvan esiintyvyys on täällä korkeampaa verrattuna vastaaviin muissa maissa tehtyihin tutkimuksiin. Ruskeasta rasvasta saatava hyöty painonhallinnan sekä rasva- ja sokeriaineenvaihdunnan kannalta saattaisi näin ollen olla suurempi Suomessa ja muissa pohjoisissa maissa.

Tutkimusaineistoon liittyvien sekoittavien tekijöiden ja pienen otoksen takia korrelaatiota ei kuitenkaan havaittu yksittäisten kuukausien osalta. On mahdollista, että matalan aktiiviteetin kuukausina kuvattavina on ollut ylipainoisia potilaita, joilla ei ole ollut aktivoituvissa olevaa ruskeaa rasvaa. Mikäli aktiivisen ruskean rasvan ja ulkolämpötilan välistä yhteyttä tutkittaisiin luotettavammin, tulisi yhteyttä tutkia prospektiivisessä tutkimusasetelmassa Gjedden–Patlakin mallia hyödyntäen.

LÄHTEET

- Bhatt PS, Dhillo WS, Salem V. Human brown adipose tissue-function and therapeutic potential in metabolic disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2017;37:1–9.
- Blondin DP, Labbé SM, Tingelstad HC, Noll C, Kunach M, Phoenix S, Guérin B, Turcotte EE, Carpentier AC, Richard D, Haman F. Increased brown adipose tissue oxidative capacity in cold-acclimated humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):E438–E446.
- Bos SA, Gill CM, Martinez-Salazar EL, Torriani M, Bredella MA. Preliminary investigation of brown adipose tissue assessed by PET/CT and cancer activity. *Skeletal Radiol*. 2019;48(3):413–419.
- Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Höjlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463–468.
- Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev*. 2004;84(1):277–359.
- Chen KY, Cypess AM, Laughlin MR, Haft CR, Hu HH, Bredella MA, Enerbäck S, Kinahan PE, Lichtenbelt Wv, Lin FI, Sunderland JJ, Virtanen KA, Wahl RL. Brown Adipose Reporting Criteria in Imaging Studies (BARCIST 1.0): Recommendations for Standardized FDG-PET/CT Experiments in Humans. *Cell Metab*. 2016;24(2):210–222.
- Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL. "USA-Fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med*. 2003;44(8):1267–1270.
- Cypess AM, Haft CR, Laughlin MR, Hu HH. Brown fat in humans: consensus points and experimental guidelines. *Cell Metab*. 2014;20(3):408–415.
- Cypess AM, Weiner LS, Roberts-Toler C, Franquet Elía E, Kessler SH, Kahn PA, English J, Chatman K, Trauger SA, Doria A, Kolodny GM. Activation of human brown adipose tissue by a β 3-adrenergic receptor agonist. *Cell Metab*. 2015;21(1):33–38.
- Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, Kuo FC, Palmer EL, Tseng YH, Doria A, Kolodny GM, Kahn CR. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med*. 2009;360(15):1509–1517.
- Gjedde A. Calculation of cerebral glucose phosphorylation from brain uptake of glucose analogs in vivo: a re-examination. *Brain Res*. 1982;257(2):237–274.
- Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med*. 2013;19(10):1252–1263.
- Klaus S, Casteilla L, Bouillaud F, Ricquier D. The uncoupling protein UCP: a membraneous mitochondrial ion carrier exclusively expressed in brown adipose tissue. *Int J Biochem*. 1991;23(9):791-801.
- Korpela H. *Isotooppiläketiede* 2004.
- Lahesmaa M. Endogenous regulation of brown adipose tissue in humans. *Turku, Turun yliopisto*. 2018.
- Lean ME. Brown adipose tissue in humans. *Proc Nutr Soc*. 1989;48(2):243–256.
- Li Y, Schnabl K, Gabler SM, Willershäuser M, Reber J, Karlas A, Laurila S, Lahesmaa M, U Din M, Bast-Habersbrunner A, Virtanen KA, Fromme T, Bolze F,

- O'Farrell LS, Alsina-Fernandez J, Coskun T, Ntziachristos V, Nuutila P, Klingenspor M. Secretin-Activated Brown Fat Mediates Prandial Thermogenesis to Induce Satiation. *Cell*. 2018;175(6):1561–1574.e12.
- Lidell ME, Betz MJ, Dahlqvist Leinhard O, Heglind M, Elander L, Slawik M, Mussack T, Nilsson D, Romu T, Nuutila P, Virtanen KA, Beuschlein F, Persson A, Borga M, Enerbäck S. Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat Med*. 2013; 19:631-4.
 - Motiani P, Teuho J, Saari T, Virtanen KA, Honkala SM, Middelbeek RJ, Goodyear LJ, Eskola O, Andersson J, Löyttyniemi E, Hannukainen JC, Nuutila P. Exercise training alters lipoprotein particles independent of brown adipose tissue metabolic activity. *Obes Sci Pract*. 2019;5(3):258–272.
 - Orava J, Nuutila P, Lidell ME, Oikonen V, Noponen T, Viljanen T, Scheinin M, Taittonen M, Niemi T, Enerbäck S, Virtanen KA. Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin. *Cell Metab*. 2011;14(2):272–279.
 - Orava J, Nuutila P, Noponen T, Parkkola R, Viljanen T, Enerbäck S, Rissanen A, Pietiläinen KH, Virtanen KA. Blunted metabolic responses to cold and insulin stimulation in brown adipose tissue of obese humans. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(11):2279–2287.
 - Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1983;3(1):1–7.
 - Rogers NH. Brown adipose tissue during puberty and with aging. *Ann Med*. 2015;47(2):142–149.
 - Rui L. Brown and Beige Adipose Tissues in Health and Disease. *Compr Physiol*. 2017;7(4):1281–1306.
 - Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, Watanabe K, Yoneshiro T, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T, Miyagawa M, Kameya T, Nakada K, Kawai Y, Tsujisaki M. High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*. 2009;58(7):1526–1531.
 - SMITH RE. THERMOREGULATORY AND ADAPTIVE BEHAVIOR OF BROWN ADIPOSE TISSUE. *Science*. 1964;146(3652):1686–1689.
 - U Din M, Saari T, Raiko J, Kudomi N, Maurer SF, Lahesmaa M, Fromme T, Amri EZ, Klingenspor M, Solin O, Nuutila P, Virtanen KA. Postprandial Oxidative Metabolism of Human Brown Fat Indicates Thermogenesis. *Cell Metab*. 2018;28(2):207–216.e3.
 - van der Lans AA, Hoeks J, Brans B, Vijgen GH, Visser MG, Vosselman MJ, Hansen J, Jörgensen JA, Wu J, Mottaghy FM, Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest*. 2013;123(8):3395–3403.
 - van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND, Schrauwen P, Teule GJ. Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*. 2009 Apr 9;360(15):1500-8. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Apr 30;360(18):1917.
 - Vijgen GH, Bouvy ND, Teule GJ, Brans B, Hoeks J, Schrauwen P, van Marken Lichtenbelt WD. Increase in brown adipose tissue activity after weight loss in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):E1229–E1233.

- Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, Heglind M, Westergren R, Niemi T, Taittonen M, Laine J, Savisto NJ, Enerbäck S, Nuutila P. Functional brown adipose tissue in healthy adults [published correction appears in N Engl J Med. 2009 Sep 10;361(11):1123]. N Engl J Med. 2009;360(15):1518–1525.
- Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Okamatsu-Ogura Y, Kameya T, Kawai Y, Miyagawa M, Tsujisaki M, Saito M. Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. Obesity (Silver Spring). 2011;19(9):1755–1760.
- Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kayahara T, Kameya T, Kawai Y, Iwanaga T, Saito M. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. J Clin Invest. 2013;123(8):3404–3408.