

Vladimir Heiskanen ja Eija Pirinen

Mitokondrioiden toimintahäiriö aineenvaihduntasairauksissa – tulevatko B₃-vitamiinit aikanaan avuksi?

Viime vuosina on julkaistu uusia havaintoja mitokondrioiden toimintahäiriöistä yhtenä osana lihavuuden ja sen liitännäissairauksien patofysiologista profiilia. Mitokondrioiden määrän, toiminnan ja rakenteen muutokset liittyvät sairaustilojen syntymiseen, ja mitokondriot todennäköisesti myötävaikuttavat aineenvaihdunnan häiriöiden kehittämisessä. Koe-eläimillä näitä muutoksia on onnistuttu ehkäisemään aktivoimalla solusisäisiä sirtuiiniensyymejä (SIRT1–7), jotka säätelevät solussa laajasti mitokondrioiden toimintaa, tulehdusprosesseja ja antioksidanttipuolustusta muokkaamalla proteiinien aktiivisuutta ja geenien luentaa. B₃-vitamiinien on havaittu lisäävän sirtuiinien substraattina toimivan nikotiiniamidiadeniininidinukleotidin (NAD⁺) pitoisuutta solun sisällä, mikä on sirtuiinien aktiivisuutta lisäämällä parantanut terveyttä lihavuuden, diabeteksen sekä muiden kroonisten aineenvaihduntasairauksien eläinmalleissa. B₃-vitamiinien vaikutuksia näihin sairauksiin arvioidaan myös käynnissä olevissa kliinisissä tutkimuksissa. Ensimmäisten kliinisten kokeiden perusteella B₃-vitamiinien vaikutukset ihmisillä ovat lupaavia mutta kokonaisvaikutukset ovat vielä epäselvät.

Lihavuus on nopeasti yleistyneenä ja kroonistuvana tautina yksi merkittävimmistä kansanterveysongelmistamme. Viime vuosikymmenien muutokset ruokaympäristössämme ovat johtaneet lihavuuden esiintyvyyden tasaiseen lisääntymiseen (1). Työikäisessä väestössä ylipainon (painoindeksi vähintään 25 kg/m²) esiintyvyys on 68 % ja lihavuuden (painoindeksi vähintään 30 kg/m²) puolestaan 27 % (2).

Normaalipainoisella ihmisellä ravinnosta peräisin olevan kehonrasvan tärkeimpänä varastona toimii ihonalainen rasvakudos, mutta lihavuudessa rasvaa alkaa kertyä merkittävästi muuallekin kuin varsinaiseen rasvakudokseen, erityisesti vatsan alueelle ja sisäelimiin sisäelinsyönteiksi. Tämä erityisen haitallinen rasva häiriinnyttää sisäelinten toimintaa ja altistaa metabolisen oireyhtymän kehittymiselle. Metaboliseen oireyhtymään liittyy yksilön sokerinsiedon, verenpaineen ja veren lipidien muutoksia (**INTERNETTAULUKKO 1**). Se lisää vuorostaan kroonisten sairauksien, kuten sydän- ja verisuonitautien, tyyppin 2 diabeteksen, maksasairauksien ja munuaisten vajaatoiminnan riskiä (3,4).

Lihavuudessa ja sen useimmissa liitännäissairauksissa on havaittu solujen ja kudosten toiminnan heikkenemistä, mikä ilmenee mitokondrioiden toimintahäiriöinä (mitochondrial dysfunction), oksidatiivisena stressinä, systeemisena lievänä tulehdusena sekä energia-aineenvaihdunnan signaalintireittien aktiivisuuden muutoksina. Näiden mekanismien väliset vuorovaikutussuhteet tunnetaan vielä puutteellisesti, mutta on saatu viitettä siitä, että ne ovat aktiivisessa vuorovaikutuksessa keskenään. Tällöin esimerkiksi tulehdus ja oksidatiivinen stressi voivat edistää mitokondrioiden toimintahäiriöitä, jotka puolestaan voivat ruokkia tulehdusprosesseja ja oksidatiivista stressiä (5,6).

Mitokondrioiden toiminta ja niiden häiriöt

Mitokondriot ovat todennäköisesti olleet eliökunnan varhaishistoriassa bakteereja, jotka ovat jääneet elämään endosymbioottista elämää aitotumallisten solujen kanssa. Mitokondrioilla on yhä bakteerien ominaisuuksia: niiden perimä koostuu rengasmaisesta kromosomista, ne

jakautuvat itsenäisesti ja valmistavat osan rakenteistaan. Ensimmäiset löydökset mitokondrioihin viittaavista soluelimistä raportoitiin vuonna 1840. Aluksi niitä kutsuttiin bioblasteiksi, mutta myöhemmin termi mitokondrio vakiintui yleiseen käyttöön.

Mitokondrioiden tunnetuin tehtävä on osallistua soluhengitykseen, jossa ravinnosta saatavat energialähteet (glukoosi, rasvahapot, aminohapot) muuntuvat soluille käyttökelpoiseen energiamuotoon adenosiinifosfaatiksi (ATP). Soluhengityksen tapahtumaketjun loppulla, oksidatiivisessa fosforylaatioissa, elektronien siirtyminen mitokondrion sisäkalvon entsyymikompleksien I–IV kautta hapelle vapauttaa energiaa, jonka avulla kompleksit I, III ja IV pumppaavat protoneja mitokondrioiden välitilaan. Tämä saa aikaan kalvopotentialin, jota hyödyntämällä ATP-syntaasi fosforyloi adenosinidifosfaatin (ADP) ATP:ksi (KUVA 1).

Energiantuotannon lisäksi mitokondriot osallistuvat muun muassa aminohappojen, rasva-aineiden, happiradikaalien, rauta-rikkiklustereiden, hemin, steroidien ja lämmön tuotantoon. Niillä on myös tärkeä rooli kalsiumionien varastoinnissa, solunsisäisessä signaloinnissa sekä tuman geenien ja histonien luennan, ohjelmoituneen solukuoleman ja immuunivasteen säätelyssä.

Mitokondriot esiintyvät soluissa runsaslukuisina verkostoina. Niiden toimintaa voidaan kuvailla dynaamiseksi, sillä mitokondriot lisääntyvät määrällisesti, kasvavat, fuusioituvat ja jakautuvat hallitusti solunsisäisten signaalien ohjaamina (KUVA 1). Mitokondrioihin kohdistuu solussa myös aktiivista laadunvalvontaa vioittuneiden mitokondrioiden siivoamiseksi (7).

Mitokondrioiden määrää, muotoa, toimintoja ja aineenvaihduntaa sekä niihin liittyvää signalointia voidaan mitata eri tavoilla. Useimmissa menetelmissä tarvitaan potilaalta kudoksenäyte, jota voidaan analysoida laboratoriossa muun muassa suuren resoluution respirometrilla ja histologisesti sekä erilaisilla molekyylibiologisilla määrittystekniikoilla. Ihmissolunäytteiden kykyä kuluttaa happea ja tuottaa energiaa mitokondriaalisen soluhengityksen keinoin erilaisissa olosuhteissa voidaan lisäksi mitata soluviljelmissä.

Erityisesti 2000-luvulla on julkaistu yhä enemmän tutkimustuloksia potilaiden mitokondrioiden toiminnan muuntumisesta yleisten kroonisten sairaustilojen yhteydessä. Tämän myötä mitokondrioiden toimintahäiriöistä on tullut osa monien sairauksien patofysiologista profilia (8).

Mitokondrioiden toimintahäiriöille ei toistaiseksi ole yksiselitteistä määritelmää, vaan termiä on käytetty harkinnanvaraisesti, kun sairauksien yhteydessä on tehty havaintoja kudosten heikentyneestä soluhengityskapasiteetista ja elektronisiirtoketjun aktiivisuudesta tai muutoksista mitokondrioiden määrässä, rakenteessa, laadunvalvonnassa ja energia-aineenvaihdunnan säätelyyn liittyvissä solun signalointireiteissä. Näihin liittyviä havaintoja on tehty ihmisten metabolisten sairauksien yhteydessä (KUVA 2) (9–17).

Sirtuiinit mitokondrioiden toiminnan aktivoijina

Mitokondrioiden toiminnan parantamista on tutkittu viime vuosina etenevässä määrin keinona parantaa elimistön toimintaa aineenvaihdunnallisissa sairauksissa. Eläinkokeista on raportoitu suuri määrä suotuisia tuloksia eri elinjärjestelmien sairauksien osalta, mutta näyttö ihmiskokeista on toistaiseksi niukkaa (8).

Koe-eläinkokeiden perusteella yksi lupaavimmista tavoista tehostaa mitokondrioiden toimintaa on solunsisäisten sirtuiinientsyymien aktivointi. Sirtuiinit (SIRT1–7) ovat monitoimisia entsyymejä, jotka säätelevät solussa laajasti entsyymien aktiivisuutta ja geenien luentaa. Niiden on havaittu aktivoivan erityisesti kalorivajeen ja liikunnan yhteydessä solun signalointireittejä, jotka edistävät mitokondrioiden biogeneesiä ja toimintaa, lisäävät solujen energia-aineenvaihduntaa, vähentävät tulehdusta ja aktivoivat solun antioksidanttijärjestelmää (KUVA 3) (18). Sirtuiinit käyttävät katalysoimisessaan deasetyylatioreaktioissa substraattina nikotiiniamidiadeniininidinkleotidiä (NAD⁺), joten sirtuiinien aktiivisuus solussa riippuu solunsisäisen NAD⁺:n saatavuudesta. Solunsisäisten NAD⁺-pitoisuuksien suurentamista on täten tutkittu keinona lisätä sirtuiinien aktiivisuutta solussa (19).

NAD⁺ sirtuiinien substraattina

NAD⁺ on muun muassa solulimassa, tumassa ja mitokondrioissa esiintyvä molekyyli, jonka keskeinen merkitys sitruunahappokierron hapetus-pelkistysreaktioissa ja elektroninsiirtoketjun reaktioiden yhdistäjänä tunnistettiin 1940-luvulla. Sirtuiinutkimuksen käynnistyttyä 2000-luvun alussa NAD⁺ sai uuden merkityksen sirtuiinien substraattina (20).

Solut valmistavat NAD⁺:a suoraan ravinnosta saatavasta tryptofaanista ja B₃-vitamiinien eri muodoista sekä kierrättävät jo kertaalleen kulutettua NAD⁺:a niin kutsutun salvage-reitin kautta (KUVA 4). Solun NAD⁺-pitoisuuksia kuluttavat pääasiassa sirtuiinit sekä poly-ADP-riboosipolymeraasi (PARP)- ja CD38-entsyymit. Ikääntymisen ja kaloriylimäärän on havaittu vähentävän salvage-reitin aktiivisuutta sekä lisäävän NAD⁺:a kuluttavien entsyymien aktiivisuutta, mikä pienentää solun NAD⁺-kokonaispitoisuutta.

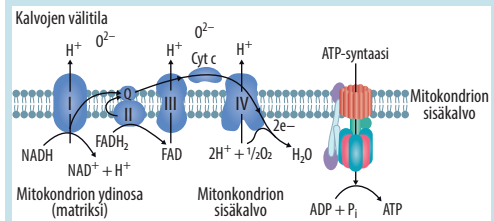
Koe-eläimien pienentyneiden NAD⁺-pitoisuuksien on todettu liittyvän läheisesti sairastiloissa esiintyviin mitokondrioiden toimintahäiriöihin sekä esiintyvän lihavuuden ja liitännäissairauksien eläinmalleissa (muun muassa diabetes, rasvamaksa, kardiomyopatia). Ihmisten NAD⁺-biosynteesigeenien luennan vähenemistä sekä NAD⁺:a hajottavien entsyymien määrän lisääntymistä on havaittu lihavien terveiden henkilöiden ihonalaisessa rasvakudoksessa (10). Uusien tutkimusten perusteella NAD⁺:n puutetta voi esiintyä ihmisillä myös lihastautien kuten sarkopenian ja mitokondriaalisen myopatian yhteydessä (21,22).

Sirtuiinien aktivointi elintavoilla ja farmakologisesti

Elintavat. Ruokavalion sekä monien kalori- rajoituksen ja liikunnan suotuisien metabolisten vaikutusten on havaittu olevan riippuvaisia sirtuiinien aktivaatiosta. Kaloriensaannin hillitseminen muokkaa solusignaalointia mitokondrioiden toimintaa tukevaan ja tulehdussignaalointia hillitsevään suuntaan ja on pidentänyt reesus- apinoiden tervettä elinikää (23,24). Ravinnon kasviperäiset polyfenolihdisteet saattavat myös

Mitokondrion energiantuotanto

Oksidatiivinen fosforylaatio: Adenosiniitri-fosfaatin (ATP) muodostaminen solun energianlähteeksi. Sitruuna- happokierrossa nikotiinihappo- amidiadeniinidinukleotidin (NAD⁺) pelkistynyt muoto (NADH) ja flaviini- adeniinidinukleotidin (FAD) hydrokionimuodolle (FADH₂) siirtyneitä elektroneja siirretään kompleksien I–IV kautta molekulaariselle hapelle. Tämä vapauttaa energiaa, jonka avulla kompleksit I, III ja IV pumppaavat protonoja mitokondrioiden välitilaan, mikä johtaa protonigradientin muodostumiseen mitokondrion välitilan ja ydinosa- välille. ATP-syntaasi- entsyymi fosforyloi adenosiniifosfaatin (ADP) suurienergisemmäksi ATP:ksi hyödyntämällä muodostunutta protonigradienttia. Elektroninsiirtoketjun sivutuotteena syntyy reaktiivista happiyhdistettä superoksidia, joka toimii fysiologisesti signaalintomolekyylinä mutta voi myös vaurioittaa mitokondrion DNA:ta.



Mitokondrioiden määrän ja laadun säätely

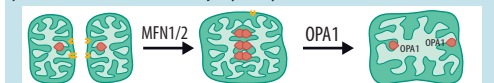
Biogeneesi: Mitokondrioiden määrän tai massan kasvattaminen ja siten oksidatiivisen kapasiteetin lisääminen solun sisällä. Mitokondrioiden biogeneesin tärkeimpinä säätelijöinä pidetään peroksisomiproliferaattorin aktivoiman reseptori gammaan koaktivaattori 1 alfa (PGC-1α) ja nukleaarista reseptori korepressor 1:tä (NCoR1), jotka säätelävät solun tumassa biogeneesiin osallistuvien geenien luentaa.



Mitofagia: Voittuneiden mitokondrioiden poisto autofagosomin ja lysosomin avulla.



Fuusio: Kahden mitokondrion yhdistyminen yhdeksi suuremmaksi yksiköksi. Fuusiossa mitofusiini (MFN1 ja MFN2) säätelävät sisäkalvojen yhdistymistä, kun taas OPA1 (dynamiinin kaltainen 120 kDa:n proteiini) puolestaan säätelää ulkokalvojen yhdistymistä.



















Fissio: Yhden mitokondrion kuroutuminen pienemmiksi tytäryksiköiksi. Keskeisenä fissiota säätelävänä proteiininä pidetään solulimassa sijaitsevaa DRP1:tä (dynamiinin kaltainen proteiini 1).



KUVA 1. Mitokondrioiden oksidatiivinen fosforylaatio sekä määrän ja laadun säätelytoimintoja.

tehostaa näitä vaikutuksia sekä selittää oliivi- öljyä ja pähkinöitä sisältävän Välimeren ruoka- valion havaittuja suotuisia vaikutuksia sydän- sairauksien ja diabeteksen ilmaantuvuuteen (25,26). Liikunnan tiedetään vaikuttavan mito- kondrioiden välityksellä suotuisasti metaboli- seen terveyteen erityisesti luustoliha- ksissa (27).

Lihavuus (9–12)	Tyypin 2 diabetes (9,10,13,14)
 <ul style="list-style-type: none"> ↓ Mitokondrioiden koko ↓ Elektroninsiirtoketjun aktiivisuus ↓ Mitokondrioiden fuusiokapasiteetti  <ul style="list-style-type: none"> ↓ Mitokondrioiden määrä¹ ↓ Useiden mitokondrioiden toimintaa ja biogeneesiä säätelevien geenien luenta 	 <ul style="list-style-type: none"> ↓ Mitokondrioiden määrä¹, tiheys, koko ja lepoaktiivisuus ↓ Maksimaalinen mitokondriaalinen hapenkulutus ↑ Reaktiiviset happiyhdisteet  <ul style="list-style-type: none"> ↓ Mitokondrioiden määrä¹ ↓ Elektroninsiirtoketjun geenien luenta  <ul style="list-style-type: none"> ↓ Elektroninsiirtoketjun kompleksien I–III aktiivisuus ↑ Reaktiiviset happiyhdisteet
Rasvamaksa ja rasvamaksatulehdus (9)	Diabeteksen munuaissairaus (15)
 <p>Rasvamaksatauti (NAFLD)</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ Normaaliirakenteiset mitokondriot ↓ Mitofagia ↓ Mitokondrioiden määrä¹ ↑ Mitokondriogeenien luenta ↑ Mitokondriaalinen energiantuotanto ja irtikytkeä (hypermetabolia)  <p>Alkoholiin liittyvän rasvamaksatulehdus (NASH)</p> <ul style="list-style-type: none"> ↓ Mitokondriaalinen energiantuotanto ↑ Reaktiiviset happiyhdisteet ↔ Mitokondrioiden määrä 	 <ul style="list-style-type: none"> ↓ Mitokondrioiden määrä¹ ↑ Mitokondriaalisen DNA:n vaurioiden määrä ↑ Mitokondrioiden fragmentaatio munuaistiehyissä
Valtimotaudit (16,17)	
 <ul style="list-style-type: none"> ↓ Mitokondrioiden määrä¹ ↓ Mitokondriaalinen hapenkulutus ↓ Maksimaalinen mitokondriaalinen hapenkulutus  <ul style="list-style-type: none"> ↓ Elektroninsiirtoketjun kompleksien I–III aktiivisuus ↑ Mitokondriaalisen DNA:n vaurioiden määrä 	
<p>Symbolit</p>  Luustolihas  Ihonalainen rasvakudos  Sydän  Maksa  Munuainen  Valtimoplakki	
<p>↓ Vähenee ↑ Lisääntyy ↔ Ei muutu</p>	

¹Mitokondriaalisen DNA:n kopiomäärä tai läpäisyelektronimikroskopialla määritetty mitokondrioiden määrä

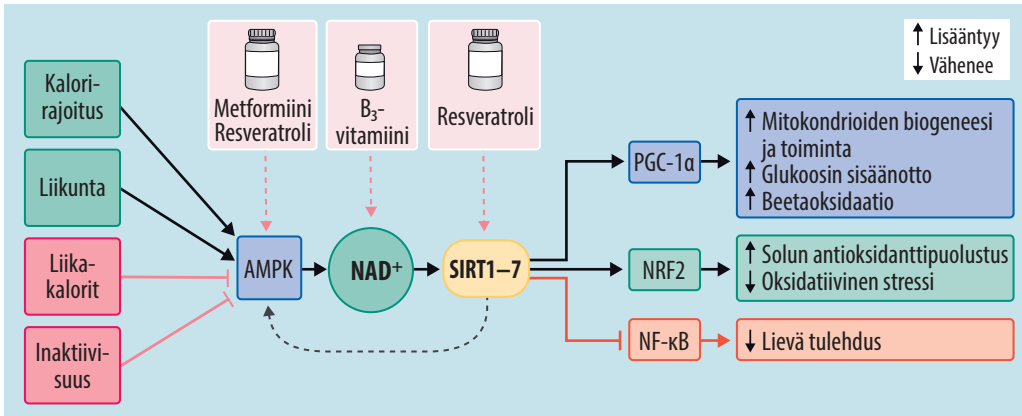
KUVA 2. Mitokondrioiden toiminnan muutoksia lihavuuden ja sen liitännäissairauksien yhteydessä (9–17).

Sirtuiinien lääkkeellinen aktivointi. Tiettyjen lääkeaineiden on havaittu vaikuttavan sirtuiineihin liittyviin signaalintireitteihin samankaltaisella tavalla kuin kalorivajeen tai liikunnan (28). Nykyisin käytössä olevista lääkkeistä muun muassa metformiinin on havaittu kokeellisissa tutkimuksissa vaikuttavan AMPK-signalointireitin välityksellä sirtuiinien aktiivisuuteen.

NAD⁺:n esiasteet. Solunsisäisten NAD⁺-pitoisuuksien lisäämiseksi voidaan käyttää NAD⁺:n synteesireittien esiastemolekyylejä, joihin lukeutuvat B₃-vitamiinin muodot niiasiini eli nikotiinihappo (NA), nikotiiniamidi (NAM) sekä nikotiiniamidiribosidi (NR). Näiden lisäksi NAD⁺:n esiasteisiin luetaan salvage-

biosynteesireitin välituote, nikotiiniamidimononukleotidi (NMN) (KUVA 4).

B₃-vitamiinia saadaan ravinnosta. Sen tärkeitä lähteitä ovat muun muassa vihreät lehtivihannekset, liha, kala, täysjyvävilja ja maitotuotteet. B₃-vitamiinin puute aiheuttaa ihmisille pellagraa, jossa ensisijaisina oireina esiintyy ihottumaa, ripulia ja henkistä tylsistymistä. Aikuisten päivittäinen B₃-vitamiinin saantisuositus on noin 15–20 mg. Elimistön NAD⁺-pitoisuuksien farmakologiseen suurentamiseen käytetty määrä on kuitenkin huomattavasti päivittäistä saantisuositusta suurempi, useissa tutkimuksissa 500–1 000 mg. Metabolisen terveyden kannalta optimaalista annosta ei kuitenkaan vielä tunneta.



KUVA 3. Nikotiiniamidiadeniinidinukleotidi-sirtuiini (NAD⁺-SIRT) -reitti. NAD⁺-pitoisuuksien suurentuessa sirtuiinit lisäävät kofaktori PGC1α:n välityksellä mitokondrioproteiineja koodaavien geenien luentaa solun tumassa. Transkriptiotekijä NF-κB:n deasetylointia puolestaan voi hillitä tulehdussignaalointia, ja NRF2-proteiinin deasetylointia lisää oksidatiivisen stressin puolustukseen osallistuvien geenien luentaa tumassa (19).

AMPK = adenosiinimonofosfaattiriippuvainen proteiiniokinaasi, NF-κB = nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NRF2 = Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 PGC-1α = peroksisomiproliferaattorin aktivoiman reseptori gammaan koaktivaattori 1 alfa

NAD⁺:n esiasteet lihavuuden ja sen liitännäissairauksien ehkäisyssä ja hoidossa

Prekliinisissä tutkimuksissa NAD⁺:n esiasteiden on havaittu pidentävän koe-eläinten tervettä elinikää, minkä lisäksi vaikutuksia sairauksien eläinmalleihin on tutkittu runsaasti (19) (**INTERNETTAULUKKO 2**). NAD⁺:n esiasteet ovat lisänneet koe-eläinten NAD⁺-pitoisuuksia sekä suojaaneet eläimiä sisäelinsairauksilta ja lihavuuteen liittyviltä muutoksilta, esimerkiksi insuliiniresistenssiltä, tulehdusta lisääviltä muutoksilta, oksidatiiviselta stressiltä, maksan rasvoittumiselta ja haiman toiminnan heikkenemiseltä (**INTERNETTAULUKKO 2**).

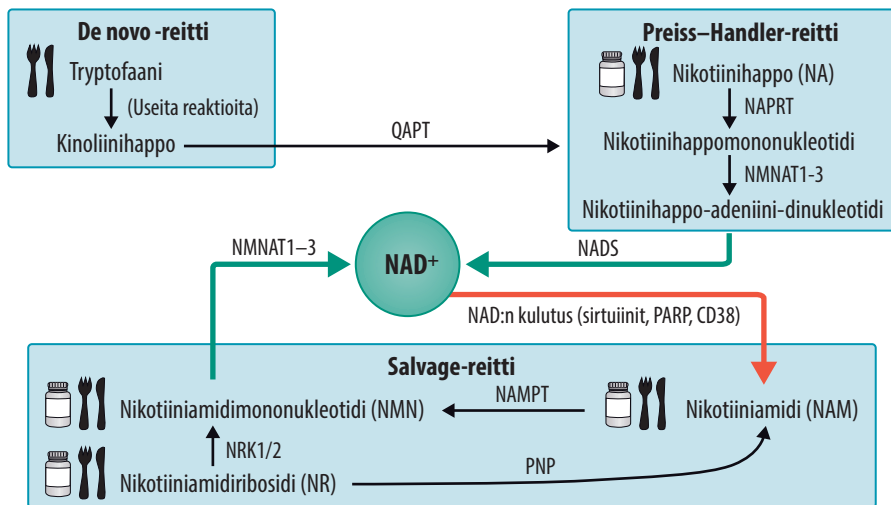
NAD⁺:n esiasteet kliinisissä tutkimuksissa

NAD⁺:n esiasteiden vaikutuksia ihmisiin tutkitaan kiivaasti eri sairauksien osalta. Useita uusia kliinisiä tutkimuksia onkin tekeillä eri puolilla maailmaa, myös omassa yksikössämme (**INTERNETTAULUKKO 3**).

Niasiini. B₃-vitamiineihin kuuluva niasiini eli nikotiinihappo on ollut pitkään kliinisen tutkimuksen kohteena muun muassa lipidiaineenvaihduntaan kohdistuvien suotuisien vai-

kutustensa vuoksi. Sen vaikutusten on ajateltu välittyvän pitkälti niasiinireseptorin (HCA2/GPR109A) kautta. Tämä reseptori aiheuttaa niasiinille tyypillisen ikävän, joskin haitattoman ihon kuumotuksena ja punoituksena ilmenevän lehadusoireen (flushing) laajentamalla ääreisverisuonia prostaglandiinin välityksellä. Sitten on saatu näyttöä siitä, että osa niasiinin vaikutuksista liittyy NAD⁺-pitoisuuksien täydentämiseen ja mitokondrioiden lisääntymiseen (29,30). Äskettäisessä kliinisessä kokeessamme suurena gramman päiväannoksena annettu niasiini yhdistyi systeemisten NAD⁺-pitoisuuksien, luustolihasen mitokondrioiden määrän ja lihasten suorituskyvyn lisääntymiseen niin terveillä henkilöillä kuin mitokondriaalista myopatiaa sairastavilla potilaillakin (22).

Niasiinia on tutkittu erityisesti sydän- ja verisuonitautien yhteydessä, sillä se sekä pienentää LDL-kolesteroli- ja triglyseridipitoisuuksia että suurentaa tehokkaasti HDL-kolesteroli-pitoisuutta (31). Statiinien lisälääkityksenä niasiini vaikutti ensimmäisten kliinisten tutkimusten valossa vähentävän sydänkuolleisuutta huomattavasti. Jatkotutkimuksissa hyötyä ei kuitenkaan yllättäen enää havaittu statiinilääkityksen rinnalla, minkä vuoksi niasiinin käytöstä valtimotautitapahtumien ehkäisyssä on pääosin luovuttu (32).



KUVA 4. Nikotiiniamidiadeniini-dinukleotidin (NAD⁺) biosynteesireitit soluissa. Soluilla on kolme keskeistä synteesireittiä NAD⁺:lle. Ravinnon tryptofaania ja nikotiinihappoa voidaan muuntaa NAD⁺:ksi de novo- ja Preiss-Handler-reittien kautta. Kolmantena on niin sanottu salvage-reitti, jonka kautta solu valmistaa NAD⁺:a sen hajoamistuote nikotiiniamidista ikään kuin kierrättämällä.

NAD⁺ = nikotiiniamidiadeniini-dinukleotidi; NADS = nikotiinihappo-adeniini-nukleotidisyntaasi; NAMPT = nikotiiniamidi-fosforibosyyli-transferaasi; NAPRT = nikotiinaatti-fosforibosyyli-transferaasi; NMNAT = nikotiiniamidi-mononukleotidi-adenylyyli-transferaasi; NRK = nikotiiniamidiribosidi-kinaasi; PARP = poly-ADP-riboosipolyme-raasi; PNP = puriini-nukleosidi-fosforylaasi; QAPT = kinoliinihappo-fosforibosyyli-transferaasi

Niasiini voi vähentää maksan rasvapitoisuutta ja systeemistä tulehdusta (22,29,33). Toisaalta sen käyttöön saattaa liittyä suurentunut diabeteksen, ruoansulatuskanavan oireiden sekä tuki- ja liikuntaelämistön oireiden riski (34–36). Niasiinin käytön kokonaisvaikutukset eri potilasryhmissä ovat nykytiedon puitteissa vielä epäselvät.

Nikotiiniamidi. Toisin kuin niasiinin, nikotiiniamidin ei ole havaittu parantavan veren lipidiarvoja eikä aiheuttavan lehdusoireita ihmisille, koska se ei sitoudu niasiinireseptoriin (HCA2/GPR109A). Nikotiiniamidin on havaittu suurentavan koe-eläinten NAD⁺-pitoisuuksia, mutta sen sirtuiinivälitteiset vaikutukset ovat kokonaisuudessaan epäselviä, sillä sen on raportoitu myös estävän sirtuiinien toimintaa soluissa (20).

Nikotiiniamidin lääkkeellisestä käytöstä aineenvaihdunta- ja aivosairauksien eläinmalleissa on useita satoja tieteellisiä julkaisuja, mutta ihmisnäyttöä on kertynyt niukasti. Suurimmat kliiniset tutkimukset koskivat tyypin I diabeteksen ehkäisyä, mutta tulokset eivät ole antaneet viitettä suojaavasta vaikutuksesta (37).

Nikotiiniamidin on havaittu suurentavan veren NAD⁺-pitoisuuksia ja pienentävän veren laktaattipitoisuutta, mitokondrioiden toimintahäiriön indikaattoria, yksittäisellä MELAS-mitokondriotautipitoilla (38).

Nikotiiniamidiribosidin on todettu suurentavan veren NAD⁺-pitoisuuksia ja olevan turvallinen sekä hyvin siedetty isoina gramman annoksina (39,40). Solukokeiden perusteella on myös havaittu, että nikotiiniamidiribosidi, kuten nikotiiniamidi, ei sitoudu niasiinireseptoriin (HCA2/GPR109A) eikä siten aiheuta niasiinille tyypillistä lehdusoiretta (29).

Nikotiiniamidiribosidi saattaa alentaa verenpainetta ja parantaa terveiden henkilöiden valtimoterveyttä sekä hillitää lievää tulehdusta (39,41). Viimeaikaisessa satunnaistettussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa se ei kuitenkaan vaikuttanut terveiden lihaviin miesten kehonkoostumukseen, lipidiarvoihin tai insuliiniherkkyyteen 12 viikon tutkimusjakson aikana (42). Samankaltaisessa tutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia myöskään luustolihas-ten mitokondrioiden määrään tai toimintaan (43).

Nikotiiniamidimononukleotidin kuten muidenkin NAD⁺:n esiasteiden käytöstä on julkaistu lupaavia eläinkokeita eri sairausmallien hoidossa (**INTERNETTAULUKKO 2**) (44). Toistaiseksi ainoa nikotiiniamidimononukleotidista tehty ihmistutkimus antoi viitettä kerta-annoksen (100–500 mg) turvallisuudesta terveille miehille (45).

Lopuksi

Mitokondrioiden toimintahäiriöiden tunnistaminen osaksi metabolisten sairaustilojen patofysiologiaa ja NAD⁺-sirtuiinireitin löytäminen merkittäväksi solufysiologian säätelijäksi ovat avartaneet lääketieteellisen yhteisön ymmärrystä aineenvaihduntasairauksista sekä mahdollistaneet uusien hoitokeinojen kehittämisen näihin sairauksiin.

Ihmisten mitokondrioiden aktivointiin on kuitenkin nykyisin hyvin vähän työkaluja. Käytettävissä olevat keinot rajoittuvat liikunta- ja elintapainterventioihin. Mitokondrioita aktivoivien yhdisteiden tunnistamiseen ja kehittämiseen panostetaan parhaillaan aineenvaihduntatutkimuksessa.

B₃-vitamiinit ovat lupaavia mitokondrioiden työkaluja, ja niiden tiedetään olevan varsin turvallisia ihmisille isoina annoksina 1 000 mg:aan saakka, mutta tutkimusta kaivataan erityisesti patofysiologisista tiloista. Käynnissä olevista useista kliinisistä B₃-vitamiinitutkimuksista saadaan tulevaisuudessa lisätietoa siitä, voisivatko nämä vitamiinit auttaa

Ydinasiat

- ▶ Aineenvaihduntasairauksiin liittyy mitokondrioiden toiminnan, määrän ja rakenteen haitallisia muutoksia.
- ▶ Mitokondrioiden määrää voidaan lisätä ja toimintaa tehostaa aktivoimalla sirtuiinientsyymejä.
- ▶ Sirtuiinit käyttävät substraattina NAD⁺:a, joten niiden aktiivisuus solussa on riippuvainen solunsisäisestä NAD⁺-pitoisuudesta.
- ▶ Ravinnosta saatavia B₃-vitamiineja niasiinia eli nikotiinihappoa, nikotiiniamidia ja nikotiiniamidiribosidia sekä aminohappo tryptofaania käytetään NAD⁺:n valmistamiseen soluissa.
- ▶ Ravintolisänä annettu nikotiiniamidiribosidi on prekliinisissä tutkimuksissa vaikuttanut suotuisasti moniin aineenvaihduntasairauksiin.

ihmisten kroonisten sairauksien ehkäisyssä ja hoidossa (**INTERNETTAULUKKO 3**).

Tulevaisuudessa on tarpeen selvittää sitä, miten eri B₃-vitamiinimuodot parantavat NAD⁺-pitoisuuksia eri ihmiskudoksissa sekä sitä, millä B₃-vitamiiniannoksella voidaan ylläpitää solujen toiminnan kannalta edullista NAD⁺-pitoisuutta ja ehkäistä ihmisen ikääntymiseen liittyvää NAD⁺-pitoisuuksien pienenemistä. ■

SUMMARY

Mitochondrial dysfunction in metabolic disease – will vitamin B3s come to the aid?

In recent years, studies on obesity and its related metabolic diseases have produced novel findings suggesting that mitochondrial dysfunction is part of the pathophysiological profile in these diseases. Disturbances in mitochondrial number, function and structure are linked with the development of disease conditions and they likely promote deterioration of whole-body metabolism. In animal models, metabolic complications have been successfully alleviated by the activation of intracellular sirtuin enzymes (SIRT1-7), which regulate mitochondrial function, inflammatory processes and antioxidant defences within the cell by regulation of protein activity and gene expression. Supplementation with vitamin B3s has been shown to increase intracellular levels of NAD⁺ and improve metabolic health in animal models of obesity, diabetes and other chronic diseases via sirtuin-dependent mechanisms. Lately, multiple clinical trials have been launched to investigate the potentially beneficial effects of vitamin B3s on chronic diseases in humans.

KIRJALLISUUTTA

1. Mustajoki P. Ruokaympäristön muutos selittää pääosan väestöjen lihomisesta. *Duodecim* 2015;131:1345–52.
2. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, ym. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa –FinTerveys 2017 -tutkimus. Helsinki: Terveyden ja hyvinvoinnin laitoksen raportti 4/2018. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-105-8>.
3. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013;93:359–404.
4. Martin-Rodriguez E, Guillen-Grima F, Martí A, ym. Comorbidity associated with obesity in a large population: the APNA study. *Obes Res Clin Pract* 2015;9:435–47.
5. Franceschi C, Garagnani P, Vitale G, ym. Inflammaging and 'Garb-aging'. *Trends Endocrinol Metab* 2017;28:199–212.
6. van Horsen J, van Schaik P, Witte M. Inflammation and mitochondrial dysfunction: a vicious circle in neurodegenerative disorders? *Neurosci Lett* 2017. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.06.050.
7. Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell* 2012;148:1145–59.
8. Sorrentino V, Menzies KJ, Auwerx J. Repairing mitochondrial dysfunction in disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2018;58:353–89.
9. Koliaki C, Roden M. Alterations of mitochondrial function and insulin sensitivity in human obesity and diabetes mellitus. *Annu Rev Nutr* 2016;36:337–67.
10. Jokinen R, Pirnes-Karhu S, Pietiläinen KH, ym. Adipose tissue NAD⁺-homeostasis, sirtuins and poly(ADP-ribose) polymerases -important players in mitochondrial metabolism and metabolic health. *Redox Biol* 2017;12:246–63.
11. Yin X, Lanza IR, Swain JM, ym. Adipocyte mitochondrial function is reduced in human obesity independent of fat cell size. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E209–16.
12. Pietiläinen KH, Naukkarinen J, Rissanen A, ym. Global transcript profiles of fat in monozygotic twins discordant for BMI: pathways behind acquired obesity. *PLoS Med* 2008;5:e51.
13. Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E, ym. Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1891–8.
14. Montaigne D, Marechal X, Coisne A, ym. Myocardial contractile dysfunction is associated with impaired mitochondrial function and dynamics in type 2 diabetic but not in obese patients. *Circulation* 2014;130:554–64.
15. Jiang H, Shao X, Jia S, ym. The mitochondria-targeted metabolic tubular injury in diabetic kidney disease. *Cell Physiol Biochem* 2019;52:156–71.
16. Yu EPK, Reinhold J, Yu H, ym. Mitochondrial respiration is reduced in atherosclerosis, promoting necrotic core formation and reducing relative fibrous cap thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:2322–32.
17. Ait-Aissa K, Blaszkak SC, Beutner G, ym. Mitochondrial oxidative phosphorylation defect in the heart of subjects with coronary artery disease. *Sci Rep* 2019;9:7623.
18. Zhou S, Tang X, Chen HZ. Sirtuins and insulin resistance. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:748.
19. Rajman L, Chwalek K, Sinclair DA. Therapeutic potential of NAD-boosting molecules: the in vivo evidence. *Cell Metab* 2018;27:529–47.
20. Cantó C, Menzies KJ, Auwerx J. NAD(+) metabolism and the control of energy homeostasis: a balancing act between mitochondria and the nucleus. *Cell Metab* 2015;22:31–53.
21. Migliavacca E, Tay SKH, Patel HP, ym. Mitochondrial oxidative capacity and NAD⁺ biosynthesis are reduced in human sarcopenia across ethnicities. *Nat Commun* 2019;10:5808.
22. Pirinen E, Auranen M, Khan NA, ym. Niacin cures systemic NAD⁺ deficiency and improves muscle performance in adult-onset mitochondrial myopathy. *Cell Metab* 2020 (painossa).
23. López-Lluch G, Navas P. Calorie restriction as an intervention in ageing. *J Physiol* 2016;594:2043–60.
24. Le Bourg E. Does calorie restriction in primates increase lifespan? Revisiting studies on macaques (*Macaca mulatta*) and mouse lemurs (*Microcebus murinus*). *Bioessays* 2018;40:e1800111.
25. Teixeira J, Chavarria D, Borges F, ym. Dietary polyphenols and mitochondrial function: role in health and disease. *Curr Med Chem* 2019;26:3376–406.
26. Billingsley HE, Carbone S. The antioxidant potential of the Mediterranean diet in patients at high cardiovascular risk: an in-depth review of the PREDIMED. *Nutr Diabetes* 2018;8:13.
27. Russell AP, Foletta VC, Snow RJ, ym. Skeletal muscle mitochondria: a major player in exercise, health and disease. *Biochim Biophys Acta* 2014;1840:1276–84.
28. Madeo F, Carmona-Gutierrez D, Hofer SJ, ym. Caloric restriction mimetics against age-associated disease: targets, mechanisms, and therapeutic potential. *Cell Metab* 2019;29:592–610.
29. Cantó C, Houtkooper RH, Pirinen E, ym. The NAD(+) precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity. *Cell Metab* 2012;15:838–47.
30. Romani M, Hofer DC, Katsyuba E, ym. Niacin: an old lipid drug in a new NAD⁺ dress. *J Lipid Res* 2019;60:741–6.
31. Adiels M, Chapman MJ, Robillard P. Niacin action in the atherogenic mixed dyslipidemia of metabolic syndrome: Insights from metabolic biomarker profiling and network analysis. *J Clin Lipidol* 2018;12:810–21.
32. Superko HR, Zhao XQ, Hodis HN, ym. Niacin and heart disease prevention: engraving its tombstone is a mistake. *J Clin Lipidol* 2017;11:1309–17.
33. Hu M, Chu WC, Yamashita S, ym. Liver fat reduction with niacin is influenced by DGAT-2 polymorphisms in hypertriglyceridemic patients. *J Lipid Res* 2012;53:802–9.
34. Goldie C, Taylor AJ, Nguyen P, ym. Niacin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2016;102:198–203.
35. Garg A, Sharma A, Krishnamoorthy P, ym. Role of niacin in current clinical practice: a systematic review. *Am J Med* 2017;130:173–87.
36. Goldberg RB, Jacobson TA. Effects of niacin on glucose control in patients with dyslipidemia. *Mayo Clin Proc* 2008;83:470–8.
37. Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, ym. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004;363:925–31.
38. Majamaa K, Rusanen H, Remes AM, ym. Increase of blood NAD⁺ and attenuation of lactacidemia during nicotinamide treatment of a patient with the MELAS syndrome. *Life Sci* 1996;58:691–9.
39. Martens CR, Denman BA, Mazzo MR, ym. Chronic nicotinamide riboside supplementation is well-tolerated and elevates NAD⁺ in healthy middle-aged and older adults. *Nat Commun* 2018;9:1286.
40. Trammell SA, Schmidt MS, Weidemann BJ, ym. Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun* 2016;7:12948.
41. Elhassan YS, Kluckova K, Fletcher RS, ym. Nicotinamide riboside augments the aged human skeletal muscle NAD⁺ metabolome and induces transcriptomic and anti-inflammatory signatures. *Cell Rep* 2019;28:1717–28.
42. Døllnerup OL, Christensen B, Svart M, ym. A randomized placebo-controlled clinical trial of nicotinamide riboside in obese men: safety, insulin-sensitivity, and lipid-mobilizing effects. *Am J Clin Nutr* 2018;108:343–53.
43. Døllnerup OL, Chubanava S, Agerholm M. Nicotinamide riboside does not alter mitochondrial respiration, content or morphology in skeletal muscle from obese and insulin resistant men. *J Physiol* 2020;598:731–54.
44. Poddar SK, Sifat AE, Haque S, ym. Nicotinamide mononucleotide: exploration of diverse therapeutic applications of a potential molecule. *Biomolecules*, julkaistu verkossa 21.1.2019. DOI: 10.3390/biom9010034.
45. Irie J, Inagaki E, Fujita M, ym. Effect of oral administration of nicotinamide mononucleotide on clinical parameters and nicotinamide metabolite levels in healthy Japanese men. *Endocr J* 2020;67:153–60.

VLADIMIR HEISKANEN, HLK

Twitter: @ValtsuH

EJJA PIRINEN, FT, molekyyliiläketieteen dosentti, akatemiutkija

Twitter: @pirinenlab

Kliinisen ja molekulaarisen metabolian yksikkö, tutkimusohjelmayksikkö, Helsingin yliopisto

SIDONNAISUUDET

Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen