

Sanna Kaye, Sini Heinonen ja Kirsi Pietiläinen

Kaksosten hankinnainen lihavuus

Vertailemalla harvinaisia identtisiä mutta eripainoisia kaksosia voidaan selvittää lihavuuden vaikutusta aineenvaihduntaan DNA-sekvenssin samankaltaisuudesta riippumatta. Hankinnainen lihavuus vaikuttaa epäedullisesti veren rasvoihin, hyytymistekijöiden pitoisuuksiin ja tulehdusvälittäjäaineisiin sekä huonontaa endoteelitoimintaa ja altistaa ateroskleroosille. Tutkimusten perusteella rasvakudos on keskeisessä asemassa siinä, miten lihavuuden havaitut haitalliset aineenvaihdunnan muutokset syntyvät. Hankinnainen lihavuus liittyy rasvakudoksessa mitokondriotoiminnan heikentymiseen ja lievään tulehdukseen sekä insuliiniresistenssiin. Nämä muutokset heikentävät rasvakudoksen laajenemiskapasiteettia, jolloin ylimääräinen rasva alkaa varastoitua muihin kudoksiin, kuten maksaan, haimaan ja lihakseen, ja aiheuttaa aineenvaihdunnan laaja-alaisen häiriötilan. Erityisesti maksaan kertyvä rasva näyttää määrittävän lihavuuden haitallista metaboliaa.

Väestöpohjaiseen aineistoon perustuvissa tutkimuksissa ei voida erottaa geenien ja ympäristön osuutta aineenvaihduntahäiriöiden synnyn taustalla. Vertailemalla piirteitä identtisten ja epäidenttisten kaksosparien välillä saadaan käsitys, kuinka paljon geenit ja ympäristötekijät vaikuttavat tiettyyn ominaisuuteen. Identtiset kaksoset ovat DNA-sekvenssin suhteen toistensa kopioita ja samankaltaisempia keskenään kuin sisarukset tai epäidenttiset kaksosparit. Myös ympäristötekijöiden, kuten kasvatuksen, ruokailutottumusten ja elinympäristön vaikutus kaksosiin on usein samankaltaista lapsuus- ja nuoruusiässä. Täten kaksosvertailussa on mahdollista vakioida myös näiden ympäristötekijöiden vaikutusta.

Lihavuus ja perimä

Ihonalainen rasvakudos on kehon suurin rasvarasto. Tämän lisäksi vähemmän rasvakudosta sijaitsee vatsaontelon sisällä sisäelinten ympärillä viskeraalisesti. Rasvakudoksen sijaintia ja jakaumaa säätelee perimä (1), ja myös sukupuolella on merkitystä (2). Myös lihavuuden liitännäissairauksilla, kuten sydän- ja verisuo-

nitaudeilla ja diabeteksella tunnetaan periytymistaipumus. Piirteiden periytyvyys on monitekijäistä, ja kehon painoa sekä aineenvaihduntaa säätelevien perintötekijöiden geneettisiä varianteja onkin tunnistettu (3). Terveiden kannalta haitalliset riskitekijät, kuten kohonnut verenpaine, hyperlipidemia, lievä tulehdus ja insuliiniresistenssi, kasautuvat monesti samoille henkilöille. Riskitekijöiden kasautumistaipumus voi viitata siihen, että samat geenit vaikuttavat niin lihavuuden kuin eri sydän- ja verisuonitautiriskitekijöidenkin taustalla (4). Erityisesti vyötärolihavuus liittyy keskeisesti yhteisiin riskitekijöihin (5,6). Perinnöllisten tekijöiden vaikutuksen lisäksi lihavuuden ja sen liitännäissairauksien taustalla vaikuttavat ympäristötekijät (7). Yksilölliset elintavat voivat vaikuttaa sairastumisriskiin ja sairauden vaikeuteen.

Rasvakudoksen toiminta muuttuu lihavuuden vaikutuksesta

Lihavuuteen liittyvien aineenvaihdunnan häiriöiden mekanismit ovat monimutkaisia ja vaikuttavat monien elinjärjestelmien kautta. Erityi-

sesti rasvakudos ja sen toiminta ovat lihavuuden ja sen liitännäissairauksien kehittymisen osalta keskeisessä asemassa (8). Rasvakudoksen merkitys koko kehon aineenvaihdunnalle tunnetaan yhä paremmin. Energiatasapainon ollessa positiivinen terve rasvakudos pystyy laajenemaan kasvattamalla rasvasolujen kokoa (hypertrofia) sekä rekrytoimalla uusia rasvasoluja (hyperplasia) energian varastointia varten (8,9).

Rasvakudoksen erittämät hormonit. Rasvakudoksen erittämällä hormoneilla on tärkeä rooli energiatasapainon säätelyssä (10). Rasvakudos esimerkiksi syntetisoi triglyseridien varastointiin vaikuttavia lipogeenisiä ja energian vapauttamiseen tarvittavia lipolyttisiä entsyymejä (11). Rasvakudos myös erittää lukuisia muita hormoneja ja välittäjäaineita, tunnetuimpien joukossa leptiini ja adiponektiini, joilla on vaikutusta koko kehon aineenvaihduntaan (12). Rasvasolun eli adiposyytin aineenvaihduntaansa tarvitsema energia tuotetaan glukoosista, rasvahapoista ja aminohapoista solun mitokondrioissa (13). Jopa 8 % tuman geeneistä koodaa mitokondrioon liittyviä proteiineja, mikä kuvastaa mitokondrioiden keskeistä asemaa solun aineenvaihdunnassa (14). Insuliinilla onkin tärkeä merkitys rasvakudoksessa, jotta glukoosi siirtyy solun sisälle mitokondrioiden energianlähteeksi ja adiponektiini puolestaan lisää kudoksen herkkyyttä insuliinille.

Lihavuuden vaikutukset. Lihavuudessa rasvasolun stressiä ja tulehdusta välittävät signaalit aktivoituvat (8,11). Rasvakudoksen lievän tulehduksen merkinä makrofagien määrä kasvaa ja tulehdusvälittäjäaineiden erityis lisääntyy (8,11). Tulehdus ja rasvakudoksen insuliiniresistenssi liittyvät läheisesti toisiinsa. Tulehdusreaktio heikentää edelleen glukoosinottoa rasvasoluun sekä mitokondrioiden toimintaa (13). Kun ihonalaisrasvakudoksen rasvasolujen energianvarastointikapasiteetti on häiriintynyt, triglyseridejä varastoidaan viskeraaliseen rasvakudokseen sekä rasvakudoksen ulkopuolelle ektooppisesti esimerkiksi hepatosyytteihin ja lihassoluihin (15). Tiedetään, että lihavuudessa nimenomaan ektooppinen rasvakudos liittyy keskeisesti aineenvaihdunnan ongelmiin, insuliiniresistenssiin maksassa, epäedullisiin muutoksiin lipoproteiiniaineenvaihdunnassa ja

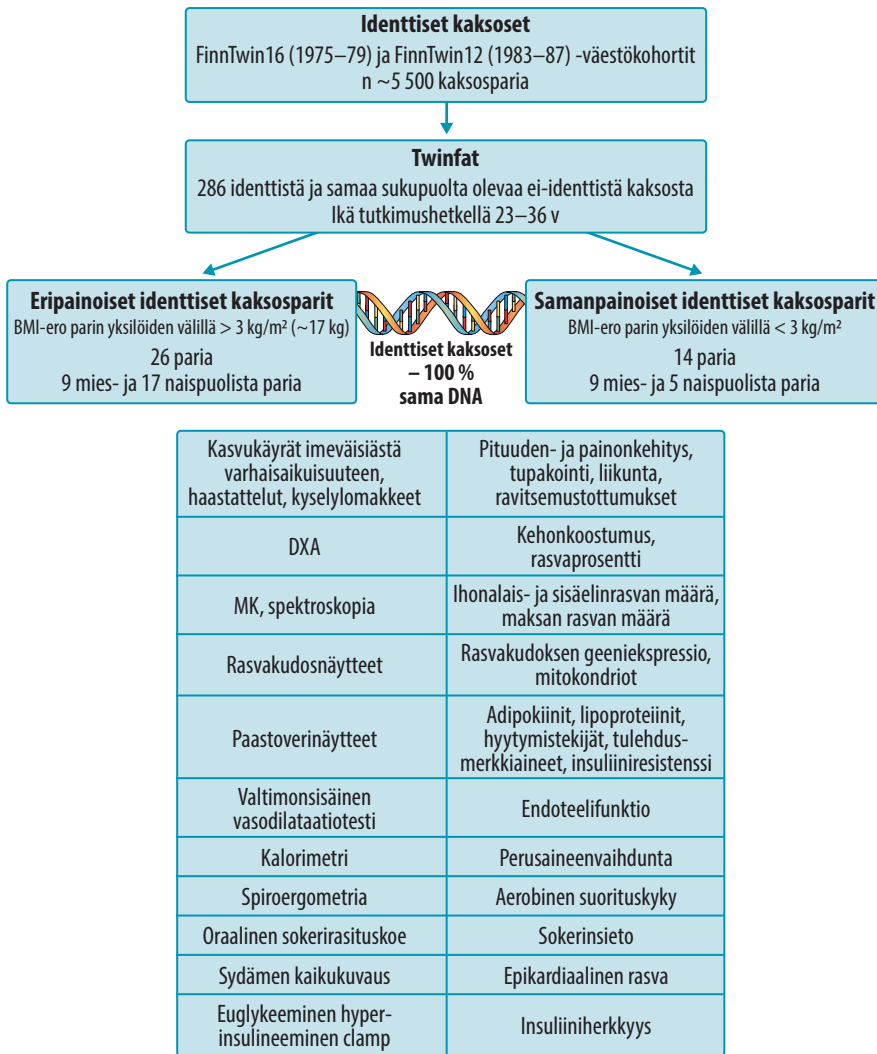
heikentyneeseen insuliiniherkkyyteen lihaskudoksessa (6).

Aiemmin ei ole kuvattu, kuinka paljon aineenvaihdunta ja rasvakudoksen toiminta muuttuvat molekyyylitasolla ympäristötekijän eli lihavuuden vaikutuksesta. Kun verrataan eripainoisia identtisiä kaksosyksilöitä toisiinsa ja tutkitaan eroja kaksosparikkien kehon koostumuksessa ja veren biomerkkiaineissa, voidaan selvittää, millaisia aineenvaihdunnan muutoksia hankinnainen lihavuus aiheuttaa geneettisistä tekijöistä riippumatta. Aiemmin ei ole ollut tiedossa, kuinka paljon rasvasolujen koosta ja rasvakudoksen kyvystä kasvattaa solujensa määrää on perimän säätelystä. Myöskään ei ole tiedetty, missä määrin perimällä on vaikutusta rasvakudoksen energia-aineenvaihduntaan ja mitokondrioiden toimintaan lihavuuden yhteydessä.

Oma aineisto

Suomalaisen kaksosrekisteriaineiston FinnTwin12- ja FinnTwin16-väestökohortteihin pohjautuvassa TwinFat-tutkimuksessa on tutkittu lihavuuden aikaansaamia varhaisia aineenvaihdunnan muutoksia nuorilla ja terveillä identtisillä sekä epäidenttisillä kaksospareilla (16) (KUVA 1). Aineistosta kutsuttiin kattaviin aineenvaihduntatutkimuksiin kaksospareja, jotka olivat ilmoittaneet parin väliseksi painoeroksi yli 3 painoindeksiyksikköä (kg/m^2). Aineiston keruu aloitettiin vuosituhannen alussa, jonka jälkeen ensimmäisiä tuloksia raportoitiin. Ensimmäisen vaiheen (vuodet 2002–2003) aineisto koostui 14 eripainoisesta (painoindeksiero yli $3 \text{ kg}/\text{m}^2$) ja 9 samanpainoisesta (painoindeksiero alle $3 \text{ kg}/\text{m}^2$) identtisestä kaksosparista. Eripainoisten keskimääräinen painoero oli 15 kg. Myöhemmin aineistoa täydennettiin ja toisen vaiheen aineistossa (vuodet 2008–2011) mukana oli 26 eripainoista identtistä kaksosparia, joilla oli painoeroa keskimäärin 17 kg. Heidän vertailuryhmänsä muodosti 14 samanpainoista identtistä kaksosparia (kymmenen paria ensimmäisessä vaiheessa, 14 paria toisessa vaiheessa).

Tutkimushetkellä kaksokset olivat pääasiassa aineenvaihdunnaltaan terveitä. Kaksosten pai-



KUVA 1. Väestöpohjaisessa identtisten kaksosparien tutkimusaineistossa vertailtiin kaksosparin yksilöiden välistä eroja ja yhtäläisyyksiä kehonkoostumuksessa ja aineenvaihdunnassa.

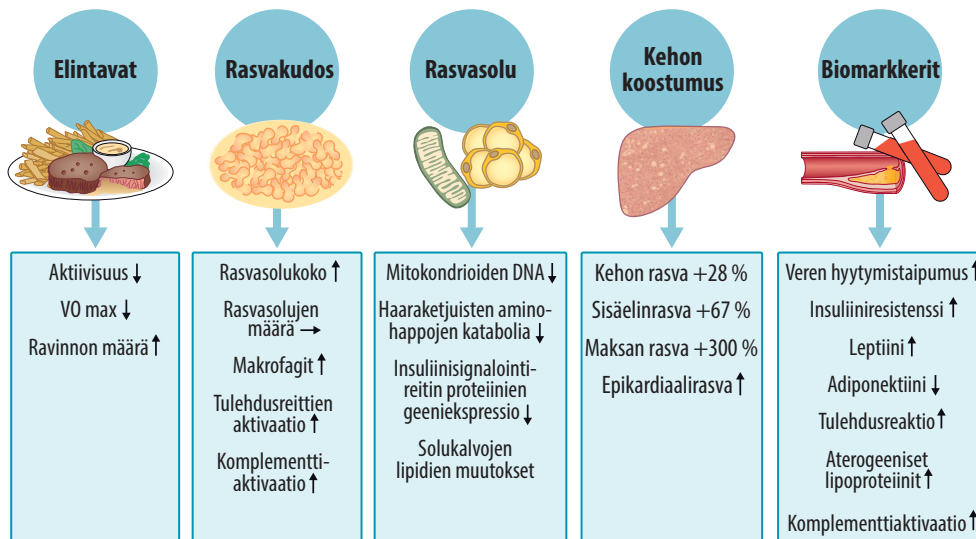
BMI = painoindeksi, DXA = kaksienenergiainen röntgenabsorptiomenetelmä, Euglykeeminen hyperinsulineeminen clamp = insuliiniherkyyttä kuvaava tutkimus, MK = magneettikuvaus

noero oli lähtenyt kehittymään jo teini-iässä, viimeistään 18-vuotiaana (16,17), ja sitä edelsivät muutokset liikuntatottumuksissa. Tutkimushetkellä kaksosten liikunnallinen aktiivisuus ei selittänyt heidän nykyistä painoeroaan (18). Tutkimuksissa painavampaa ja hoikempaa kaksosparin henkilöä verrattiin toisiinsa niin kudostasolla geenien ilmentymisen ja epigenetiikan suhteen kuin lukuisilla eri kliinisillä aineenvaihdunnan mittareilla (KUVA 1). Tutkimuksissa selvitettiin hankinnaisen painoeron vaikutusta kehon koostumukseen, insuliinire-

sistenssiin, rasva- ja glukoosiaineenvaihduntaan, veren lipidiprofiiliin ja hyytymistekijöihin sekä mitokondrioiden toimintaan ja tulehdukseen rasvakudoksessa.

Hankinnainen lihavuus aiheuttaa aineenvaihdunnan laaja-alaisen häiriön

Aineenvaihduntamuutoksissa korostuvat sydän- ja verisuonitautien riskitekijät. Samanpainoisten kaksosparien yksilöiden välillä



KUVA 2. Hankinnaisen lihavuuden aiheuttamat aineenvaihduntamuutokset liittyvät lisääntyneeseen sydän- ja verisuonitautien sekä diabeteksen riskiin perimästä riippumatta.

kehon rasvan määrässä tai jakaumassa ja aineenvaihdunnan markkereiden välillä ei esiintynyt eroja, mikä osoittaa näiden piirteiden olevan vahvasti perimän säätelemiä. **KUVA 2** ja **TAULUKOSSA** esitetään yhteenveto eripainoisten kaksosparikkien välillä havaituista eroista. Verrattuna hoikempaan kaksosyksilöön painavamalla kaksosella oli enemmän sekä ihonalais-, viskeraali- että epikardiaalirasvaa ja erityisesti enemmän maksan rasvaa (19,20). Painavammat kaksosparin yksilöt olivat resistentimpiä insuliinille, ja heillä oli suuremmat plasman leptiinin sekä pienemmät adiponektiinin pitoisuudet (21,22) (**KUVA 2**, **TAULUKKO**). Erityisesti adiponektiinin pienempi pitoisuus oli itsenäisesti yhteydessä endoteelin toimintahäiriön kehittymiseen, geneettisistä tekijöistä riippumatta (23).

Diabeteksen kehittymistä ennakoivien haaraketjuisten aminohappojen (branched chain amino acids, BCAA) pitoisuudet veressä suurenevät lihavuuden vaikutuksesta (**KUVA 2**) (24). Lihavuudessa nähdään aterogeeninen veren kolesteroli-profiili, jossa triglyseridipitoisten VLDL-partikkeleiden, pienten erityisen aterogeenisten LDL-partikkeleiden ja LDL-kolesterolin määrä kasvaa. Samanaikaisesti HDL-partikkeleiden koko ja niiden sisältämän kolesterolin pitoisuus on pienentynyt (24,25) (**KUVA 2**,

TAULUKKO). Aineenvaihdunnan riskiä kuvaavat merkkiaineet korreloivat merkittävästi maksan rasvoittumiseen, keskivartalolihavuuteen, insuliiniresistenssiin ja tulehdukseen (19,24–26). Lantion ja reisien alueelle kertyneen rasvan merkitys on aineenvaihdunnan kannalta suotuisampi (19,24,25). Kaksosaineistossa voitiin ensimmäistä kertaa osoittaa, että aineenvaihdunnan muutokset ovat hankinnaisen lihavuuden aikaansaamia, eivätkä johdu geneettisistä eroista yksilöiden välillä.

Lihavuudessa veren hyytymistäipumus lisääntyy ja liukoisuus vähenee. Kaksosaineistossa havaittiin, että painon kertymisen myötä veren hyytymistäipumusta kuvaavien merkkiaineiden, fibrinogeenin (3,2 vs 3,4 g/l) ja veren hyytymistekijöiden IX (95 % vs 105 %), XI (96 % vs 105 %) ja XII aktiivisuus (100 % vs 108 %) lisääntyy. Lisäksi syntyneen verihyytymän liukenemiseen vaikuttavan plasminogeeniaktivaattorin inhibiittori-1:n (PAI-1) aktiivisuus lisääntyy (4,1 % vs 17,5 %) (27).

Painavimmilla kaksosilla nähdään tulehdusreaktio sekä systeemisesti että paikallisesti rasvakudoksessa. Lihavuudessa rasvakudoksen tulehdusreittien geeniekspression aktivaation ohella herkän CRP:n ja komplementtijärjestelmän komponentti C3a:n pitoisuus suurenee (69,2 vs 77,8 ng/ml) (21,22).

TAULUKKO. Kehonkoostumuksen ja aineenvaihduksen välisiä eroja eripainoisilla identtisillä kaksosilla. Luvut ilmoitettu keskiarvoina tai mediaaneina (75 %:n vaihteluväli).

	Eripainoiset kaksosparit Parin välinen BMI-ero > 3kg/m ²		Samapainoiset kaksosyksilöt Parin välinen BMI-ero < 3 kg/m ²
	9 paria / 17 paria		9 paria / 5 paria
	Hoikempi	Painavampi	
BMI kg/m ²	25,3 ± 0,9	31,3 ± 1,0	26,9 ± 0,7
Paino	75,4 ± 3,5	93,3 ± 4,0	79,3 ± 2,5
Rasva %	32,3 ± 1,8	41,1 ± 1,3	28,9 (24,1–35,3)
Vyötärö cm	80,9 (74,3–94,3)	96,7 (89–110)	88,4 (79,7–94,2)
Subkutaanirasva dm ³	3,2 (2,4–4,9)	5,7 (4,3–8,0)	2,8 (2,4–4,0)
Viskeraalirasva dm ³	0,6 (0,3–0,8)	1,2 (0,7–2,2)	1,0 (0,4–1,5)
Maksan rasva %	0,6 (0,4–1,0)	2,7 (0,6–7,3)	1,0 (0,5–2,0)
Rasvasolujen määrä 10 ¹³	8,4 ± 0,74	8,3 ± 0,60	7,82 ± 0,60
Rasvasolujen koko (pL)	355,6 ± 34	547 ± 59	412,0 ± 46,2
Glukoosi mmol/l	5,2 ± 0,1	5,3 ± 0,1	5,4 ± 0,1
Insuliini mU/l	4,5 (3,2–6,7)	7,5 (4,9–9,9)	5,2 (3,0–6,9)
HOMA IR	1,0 (0,7–1,5)	1,8 (1,0–2,4)	1,3 (0,6–1,7)
Herkkä CRP mg/l	1,0 (0,5–3,9)	1,6 (0,8–6,3)	0,8 (0,3–1,5)
Trigly mmol/l	0,9 (0,6–1,2)	1,1(0,8–1,4)	0,7 (0,6–1,1)
Kol mmol/l	4,4 ± 0,1	4,7 ± 0,2	4,5 ± 0,2
HDL-kol mmol/l	1,6 ± 0,1	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1
Adiponektiini ug/ml	2,8 ± 0,3	2,2 ± 0,2	2,2 ± 0,1
Leptiini	18,9 ± 4,1	34,6 ± 5,5	28,4 ± 10,2

BMI = body mass index, painoindeksi; HOMA IR = homeostatic model assessment-insulin resistance, insuliiniresistenssin mittari; CRP = C-reaktiivinen proteiini; Trigly = triglyderidit; Kol = kolesteroli; HDL = high density lipoprotein

Vastaavasti rasvakudoksessa tulehdukseen liittyvien geenireittien geenien, mukaan lukien komplementtijärjestelmän varhaisiin reitteihin liittyvien tekijöiden, ekspressio lisääntyy (22,28). Muutokset komplementtijärjestelmän geeniekspressiossa rasvakudoksessa näyttävät olevan riippumattomia maksan rasvoittumisen määrästä (29).

Lihavuuden haitallisiin aineenvaihdunta-muutoksiin liittyy keskeisesti maksan rasvoittuminen. Kaksostutkimuksen aineistoa tarkastellessa huomattiin, että maksan rasvapitoisuuden perusteella oli mahdollista erottaa eripainoisista pareista kaksi metabolisesti erilaista lihavuustyyppiä. Toisessa painavammalla ei näytännäköisesti nähtävää karsivan lihavuuden liitännäisongelmista. Tässä ”metabolisesti terveen” lihavuuden ryhmässä (50 % eripainoisista pa-

reista) maksan rasvapitoisuus oli pieni ja rasvakudoksen mitokondrioiden aktiivisuus oli vilkasta sekä tulehdusreaktio vähäinen (19,30). ”Metabolisesti epäterveen” lihavuuden ryhmässä taas maksan rasvapitoisuus suureni nopeasti lihavuuden myötä, mitokondriotoiminta heikkeni ja veren tulehdusmerkkiainepitoisuudet suurenivat (19,30). Erot alkoholin käytössä kaksosparin välillä eivät selittäneet havaittua eroa maksan rasvapitoisuudessa (26). Painavimmilla kaksospareilla haitallisia lipoproteiiniprofiilin muutoksia ilmeni vain, jos maksan rasvapitoisuus oli samanaikaisesti suurentunut (19,25). Maksan rasvoittuminen liittyi myös glukagonin kaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) suolistohormonivasteen vaimenemiseen ja pienimolekulaaristen metaboliittien pitoisuuksien muutoksiin glukosirasitusko-

keen aikana, geneettisistä tekijöistä riippumatta (26,31).

Lihavuudessa rasvakudoksen solukoon kasvu liittyy aineenvaihdunnan haitallisiin muutoksiin. Perimästä riippumatta painavampien kaksosten rasvakudoksesta eristettyjen rasvasolujen läpimitta ja volyymi olivat mikrokooppimittauksissa suurempia kuin hoikemmillä kaksosilla (**TAULUKKO**) (21). Kaksosparin yksilöt olivat painoeroistaan huolimatta rasvasolujen määrän suhteen hyvin samanlaisia, mikä osoittaa, että rasvakudoksen kyky kasvattaa rasvasolujen lukumäärää on geneettisesti säädeltyä (21). Kuitenkin ne painavimmat kaksokset, joiden rasvasolumäärä hoikempaan pariinsa verrattuna oli suurempi (hyperplastinen lihavuus) olivat aineenvaihdunnaltaan terveempiä kuin ne parit, joista painavammalla kokonaisrasvasolumäärä oli sama tai pienempi kuin parikillaan (hypertrofinen eli rasvasolun kokoa kasvattava lihavuus). Ensisijaisesti rasvasolun kokoa kasvattavilla painavilla parikeilla myös maksan rasvapitoisuus oli suuri (19,21) ja veren tulehdusmerkkiainepitoisuudet suurentuneet (19).

Tulehdusreaktio on yhteydessä mitokondrioiden heikentyneeseen toimintaan rasvakudoksessa. Painavampien ja hoikempien kaksosparin yksilöiden välisten geenien ilmentymisen erojen huomattiin keskittyvän heikentyneeseen mitokondriotoimintaan, haaraketjuisten aminohappojen kataboliaan ja lisääntyneeseen tulehdusreaktioon rasvakudoksessa (28,32). Heikentynyt mitokondriotoiminta yhdistyi painavampien kaksosten kehon insuliiniresistenssiin ja lievään tulehdukseen (28,30). Mitä hypertrofisempia rasvasolut olivat, sitä enemmän rasvakudoksen tulehdukseen liittyvät geenireitit aktivoituivat ja mitokondrioihin liittyvät hiljenivät (21). Hankinnaisessa lihavuudessa mitokondrioiden heikentynyt toiminta rasvakudoksessa ilmeni tuman mitokondrioon liittyvien geenien luennan vähentymisenä, mitokondrioiden kopiolumäärän pienenemisenä ja mitokondrion koodaamien omien transkriptien (lähetti-RNA:t) sekä mitokondrion hengitysketjun proteiinien vähentyneinä määrinä (30). Kun rasvasolut eristettiin rasvakudoksesta, niissäkin näkyi mitokondrio-

toimintaa kuvastavien mittareiden vajaatoiminta painavammalla kaksosella (33). Lisäksi rasvasolujen fosfolipidipitoisilla solukalvoilla huomattiin lihavuuden yhteydessä muutoksia, jotka saattavat altistaa lievälle tulehdusreaktiolle houkutellessa makrofagien infiltraatiota rasvakudokseen (34).

Aineenvaihdunnan geenireiteissä nähdään lihavuudessa DNA:n epigeneettisiä muutoksia. Eripainoisten kaksosparien rasvakudoksesta löytyi 26 eri tavalla metyloitunutta geenireittiä (35). Nämä geenireitit liittyivät vähentyneeseen rasvasolujen tuotantoon sekä rasvakudoksen lisääntyneeseen tulehdusreaktioon ja muovautumiseen, ja ne voivat osaltaan selittää havaittuja muutoksia painavammalla kaksosparilla. DNA:n metylaatio kuvaa geenien luennan erilaista säätelyä painavamman ja hoikemman kaksosparin yksilöiden välillä ja näitä muutoksia on kuvattu lihavuuden yhteydessä myös muissa tutkimuksissa (36). Mielenkiintoista oli, että muutoksia veren DNA-metylaatiossa nähtiin vain niillä kaksosilla, joilla maksa oli rasvoittunut (37).

Pohdinta

Eripainoisuus identtisten kaksosten välillä on harvinaista suomalaisissa kaksosrekistereissä. Harvinaisuutta voi selittää se, että painonkehitys on hyvin perinnöllistä. Perimän vaikutusta korostaa myös painoerojen tasoittuminen ajan kuluessa, joka osoitettiin pitkäaikaissurannassa kansainvälisessä kaksosaineistossa (38). Merkitävä seikka on, että myös kehon koostumusta, sisäelinrasvan kertymistä (1) ja rasvamaksan sekä siihen liittyvien aineenvaihduntahäiriöiden (39) kehittymistä säätelee perimä, minä aineistossamme osoittaa samanpainoisten kaksosten piirteiden samankaltaisuus. Hankinnainen lihavuus vaikuttaa ympäristötekijöiden erojen kautta rasvakudoksen toimintaan ja koko kehon aineenvaihduntaan. Lihavuus aiheuttaa epäedullisia muutoksia veren rasvaprofiiliin ja hyytymistekijöihin, insuliiniresistenssiin, mitokondrioiden toimintaan, lievään tulehdusreaktioon sekä verisuonten endoteeli-toimintaan geneettisistä tekijöistä riippumatta.

Ydinasiat

- ▶ Eripainoisia identtisiä kaksosia vertailemalla voidaan vakioda perimän vaikutus ja tutkia ympäristötekijän eli hankinnaisen lihavuuden vaikutusta aineenvaihduntaan.
- ▶ Hankinnainen lihavuus ja kehon rasvan jakauma aiheuttavat aineenvaihdunnan haitallisia muutoksia perimästä riippumatta.
- ▶ Erityisesti maksaan kertynyt rasva liittyy haitallisiin rasva- ja glukoosiaineenvaihdunnan muutoksiin, tulehdusaktiiviteettiin ja rasvakudoksen mitokondrioiden heikentyneeseen toimintaan.

Eroja nähdään jo nuorilla vielä terveillä kaksosilla, joiden lihavuus on kestänyt vasta vähän aikaa. Maksan rasvoittuminen liittyy oleellisesti erityisesti lipoproteiinien, hyytymistekijöiden ja tulehdusvälittäjäaineiden lisääntymiseen lihavuudessa, mikä on ymmärrettävää, sillä näitä tekijöitä syntetisoidaan maksassa.

Kaksosaineistossamme pystyimme tunnistamaan parikkeja, joilla ylipainosta tai lihavuudesta huolimatta maksan rasvapitoisuus ei suurene ja aineenvaihdunta säilyy terveempänä. Niillä yksilöillä, joilla lihavuudesta huolimatta maksan rasvapitoisuus oli pieni, ihonalaisrasvakudoksen tasolla nähtiin merkkejä solujen määrän lisääntymisestä, mikä viittasi kudoksen tehokkaampaan energian varastointiin ja laajenemiskapasiteettiin sekä metabolisesti terveempään lihavuustyyppiin. Rasvakudoksen kyky varastoida energia ihonalaiskudoksen rasvasoluihin liittyy siis keskeisesti lihavuuden aiheuttamiin koko kehon aineenvaihdunnan muutoksiin. Aiemmissä tutkimuksissa on osoitettu, että rasvasolujen vähäinen lisääntymiskapasiteetti ja siitä johtuva lisääntynyt solukoon kasvu lihavuudessa liittyvät huonontuneeseen metaboliseen profiiliin (40,41). Kaksostutkimuksessa osoitettiin, että yksilön geneettinen perimä määrittää rasvakudoksen laajenemiskapasiteettia.

Mitokondriot ovat tärkeitä rasvasolujen erilaistumisessa (13). Havaitimmekin niiden toimintaa kuvastavien geenireittien aktiivisuuden olevan yhteydessä rasvasolujen lisääntyneeseen määrään hankinnaisessa lihavuudessa. Mitokondriotoiminnan heikkeneminen rasvakudoksessa, mikä ilmeni niin geeniekspression kuin hengitysketjun proteiinimäärienkin tasolla, liittyi moneen samanaikaiseen ilmiöön. Keskeinen mitokondrioiden toiminnan vajeeseen liittyvä häiriö rasvakudoksessa oli lievä tulehdus. Toimiessaan huonosti mitokondriot tuottavat enemmän vapaita radikaaleja, jotka hokuttelevat tulehdussoluja rasvakudokseen (9). Muutokset rasvasolun fosfolipidipitoisilla solukalvoilla saattoivat osaltaan myötävaikuttaa makrofagien infiltraatioon ja tulehdusreaktioon (42). Lievän tulehdusreaktion yhteys sydän- ja verisuonitautien sekä diabeteksen patofysiologiaan on tunnettu. Herkän CRP:n ja komplementtiaktivaatiota kuvaavan C3:n suurentuneet pitoisuudet ovat tunnettuja merkkiaineita ja ennustavat sydän- ja verisuonitautitapahtumia sekä diabeteksen kehittymistä. Lisää mekanistisia tutkimuksia tarvitaan rasvakudoksen insuliiniresistenssin ja tulehdusreaktion sekä mitokondriotoiminnan ja tulehduksen välisistä yhteyksistä.

Lopuksi

Kaksostutkimuksen avulla voidaan selvittää geenien ja ympäristön vuorovaikutusta. Eripainoisia kaksospareja vertailemalla voidaan vakioda monien sekoittavien tekijöiden vaikutusta. Näin saadaan selville ne aineenvaihdunnan muutokset, jotka nimenomaan hankinnainen lihavuus aiheuttaa. Merkittäviä ja laajoja aineenvaihdunnan muutoksia nähdään lihavuuden yhteydessä jo nuorilla aikuisilla, ennen kuin merkkejä kliinisistä aineenvaihdunnan sairauksista on todettu. Nämä lihavuuden aikaansaamat aineenvaihduntamuutokset ovat tunnettuja riskitekijöitä niin sydän- ja verisuonitautien kuin tyyppin 2 diabeteksen kehittymiselle. Ylipainon ja lihavuuden hoito liittyykin keskeisesti näiden kansansairauksien ehkäisyyn. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Bouchard C, Tremblay A, Després JP, *ym.* The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990;322:1477–82.
2. Lemieux S, Prud'homme D, Bouchard C, *ym.* Sex differences in the relation of visceral adipose tissue accumulation to total body fatness. *Am J Clin Nutr* 1993;58:463–7.
3. McPherson R. Genome-wide association studies of cardiovascular disease in European and non-European populations. *Curr Genet Med Rep* 2014;2:1–12.
4. Rankinen T, Sarzynski MA, Ghosh S, *ym.* Are there genetic paths common to obesity, cardiovascular disease outcomes, and cardiovascular risk factors? *Circ Res* 2015;116:909–22.
5. Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, *ym.* Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116:39–48.
6. Neeland IJ, Ross R, Després JP, *ym.* Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:715–25.
7. Reddon H, Gueant J, Meyre D. The importance of gene–environment interactions in human obesity. *Clin Sci (Lond)* 2016;130:1571–97.
8. Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav* 2008;94:206–18.
9. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, *ym.* Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 2008;453:783–7.
10. Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, *ym.* The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:827–47.
11. Engin A. Fat cell and fatty acid turnover in obesity. *Adv Exp Med Biol* 2017;960:135–60.
12. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:242–9.
13. de Pauw A, Tejerina S, Raes M, *ym.* Mitochondrial (dys)function in adipocyte (de) differentiation and systemic metabolic alterations. *Cell* 2009;175:927–39.
14. Pagliarini DJ, Calvo SE, Chang B, *ym.* A mitochondrial protein compendium elucidates complex I disease biology. *Cell* 2008;134:112–23.
15. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2002;967:363–78.
16. Naukkarinen J, Rissanen A, Kaprio J, *ym.* Causes and consequences of obesity: the contribution of recent twin studies. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:1017–24.
17. Pietiläinen KH, Rissanen A, Laamanen M, *ym.* Growth patterns in young adult monozygotic twin pairs discordant and concordant for obesity. *Twin Res* 2004;7:421–9.
18. Pietiläinen KH, Kaprio J, Borg P, *ym.* Physical inactivity and obesity: a vicious circle. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:409–14.
19. Naukkarinen J, Heinonen S, Hakkarainen A, *ym.* Characterising metabolically healthy obesity in weight-discordant monozygotic twins. *Diabetologia* 2014;57:167–76.
20. Granér M, Seppälä-Lindroos A, Rissanen A, *ym.* Epicardial fat, cardiac dimensions, and low-grade inflammation in young adult monozygotic twins discordant for obesity. *Am J Cardiol* 2012;109:1295–302.
21. Heinonen S, Saarinen L, Naukkarinen J, *ym.* Adipocyte morphology and implications for metabolic derangements in acquired obesity. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:1423–31.
22. Kaye SM, Lokki AI, Hanttu A, *ym.* Up-regulation of early and downregulation of terminal pathway complement genes in subcutaneous adipose tissue and adipocytes in acquired obesity. *Front Immunol* 2017;8:545.
23. Pietiläinen KH, Bergholm R, Rissanen A, *ym.* Effects of acquired obesity on endothelial function in monozygotic twins. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:826–37.
24. Bogl LH, Kaye SM, Rämö JT, *ym.* Abdominal obesity and circulating metabolites: a twin study approach. *Metabolism* 2016;65:111–21.
25. Kaye SM, Maranghi M, Bogl LH, *ym.* Acquired liver fat is a key determinant of serum lipid alterations in healthy monozygotic twins. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:1815–22.
26. Rämö JT, Kaye SM, Jukarainen S, *ym.* Liver fat and insulin sensitivity define metabolite profiles during a glucose tolerance test in young adult twins. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:220–31.
27. Kaye SM, Pietiläinen K, Kotronen A, *ym.* Obesity-related derangements of coagulation and fibrinolysis: a study of obesity-discordant monozygotic twin pairs. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:88–94.
28. 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.
29. Sahabekhtari N, Saraswat M, Joenväärä S, *ym.* Plasma proteomics analysis reveals dysregulation of complement proteins and inflammation in acquired obesity—a study on rare BMI-discordant monozygotic twin pairs. *Proteomics Clin Appl* 2019;13:e1800173.
30. Heinonen S, Buzkova J, Muniandy M, *ym.* Impaired mitochondrial biogenesis in adipose tissue in acquired obesity. *Diabetes* 2015;64:3135–45.
31. Matikainen N, Bogl LH, Hakkarainen A, *ym.* GLP-1 responses are heritable and blunted in acquired obesity with high liver fat and insulin resistance. *Diabetes Care* 2014;37:242–51.
32. Muniandy M, Heinonen S, Yki-Järvinen H, *ym.* Gene expression profile of subcutaneous adipose tissue in BMI-discordant monozygotic twin pairs unravels molecular and clinical changes associated with sub-types of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:1176–1.
33. Heinonen S, Muniandy M, Buzkova J, *ym.* Mitochondria-related transcriptional signature is downregulated in adipocytes in obesity: a study of young healthy MZ twins. *Diabetologia* 2017;60:169–81.
34. Pietiläinen KH, Rog T, Seppänen-Laakso T, *ym.* Association of lipidome remodeling in the adipocyte membrane with acquired obesity in humans. *PLoS Biol* 2011;9:e1000623.
35. Pietiläinen KH, Ismail K, Järvinen E, *ym.* DNA methylation and gene expression patterns in adipose tissue differ significantly within young adult monozygotic BMI-discordant twin pairs. *Int J Obes* 2016;40:654–61.
36. Samblas M, Milagro FI, Martínez A. DNA methylation markers in obesity, metabolic syndrome, and weight loss. *Epigenetics* 2019;14:421–44.
37. Ollikainen M, Ismail K, Gervin K, *ym.* Genome-wide blood DNA methylation alterations at regulatory elements and heterochromatic regions in monozygotic twins discordant for obesity and liver fat. *Clin Epigenetics* 2015;7:39.
38. van Dongen J, Willemsen G, Heijmans BT, *ym.* Longitudinal weight differences, gene expression and blood biomarkers in BMI-discordant identical twins. *Int J Obes (Lond)* 2015;39:899–909.
39. Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD, *ym.* PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology* 2010;52:904–12.
40. Jernäs M, Palming J, Sjöholm K, *ym.* Separation of human adipocytes by size: hypertrophic fat cells display distinct gene expression. *FASEB J* 2006;20:1540–2.
41. Hoffstedt J, Arner E, Wahrenberg H, *ym.* Regional impact of adipose tissue morphology on the metabolic profile in morbid obesity. *Diabetologia* 2010;53:2496–503.
42. Pietiläinen KH, Rog T, Seppänen-Laakso T, *ym.* Association of lipidome remodeling in the adipocyte membrane with acquired obesity in humans. *PLoS Biol* 2011;9:e1000623.

SUMMARY

Acquired obesity and twin studies

Comparison of obesity-discordant monozygotic (identical) twins elucidates the effect of acquired obesity on metabolism independent of genetic background. Acquired obesity is characterized by an atherogenic lipid profile, insulin resistance, increased activity of coagulation factors and decreased fibrinolytic activity together with low-grade inflammation and poor endothelial function. These changes in metabolism arise from the altered energy storing capacity of subcutaneous adipose tissue including impaired biogenesis and down-regulation of mitochondrial function in adipocytes predisposing to pro-inflammatory and insulin resistance milieu in adipose tissue. When the expansion of subcutaneous adipose tissue is compromised, this results to lipid spill to ectopic tissues such as liver, pancreas and muscle. Especially the accumulation of liver fat leads to unhealthy features in metabolism. In this review, we present results from over the decade of studies in the unique Finnish cohort of obesity-discordant twin pairs.

SANNA KAYE, LT, sisätautien erikoislääkäri

Lihavuustutkimusyksikkö, kliinisen ja molekulaarisen metabolian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Medical Advisor, Sanofi Oy

SINI HEINONEN, LT, sisätauteihin erikoistuva lääkäri, tutkijalääkäri

Lihavuustutkimusyksikkö, kliinisen ja molekulaarisen metabolian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Sisätaudit ja kuntoutus, HUS
Twitter: @HeinonenSini

KIRSI PIETILÄINEN, professori

Lihavuustutkimusyksikkö, kliinisen ja molekulaarisen metabolian tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
Lihavuuskeskus, Vatsakeskus, endokrinologia, HUS
Twitter: @DrPietilainen

VASTUUTOIMITTAJA

Tuomas Mirtti

SIDONNAISUUDET

Kaye Sanna: Luottamustoimet (Suomen Lihavuustutkijat ry:n hallitus)

Heinonen Sini: Apuraha (Orionin tutkimussäätiö, tutkimusapuraha väitöskirjatyötä varten 2014), luottamustoimet (Lääkäriiliton pääkaupunkiseudun paikallisosaston sihteeri 2017-)

Pietiläinen Kirsi: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (MSD, Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca, Navamedic), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (MSD, Novo Nordisk, Sanofi, AstraZeneca), luottamustoimet (Aikuisten lihavuuden Käypä hoito -suosituksen puheenjohtaja)