

Lauri Nummenmaa ja Pirjo Nuutila

Lihavuusleikkaus parantaa aivojen terveyttä

Aivot säätelevät ruokahalua keskitetysti muun elimistön kanssa, mutta lihavuus ja ylensyöminen vaikuttavat monella tavalla kielteisesti aivoihin. Muutokset näkyvät niin aivokudoksen atrofiana, aineenvaihdunnan muutoksina kuin mielihyvää ja nautintoa säätelevien välittäjäaineiden vähenemisenäkin. Nämä muutokset liittyvät paitsi lisääntyneeseen ruokahaluun, myös kognitiivisten kykyjen heikentymiseen ja mielialan huonontumiseen. Lihavuusleikkaus korjaa tehokkaasti lihavuuden aiheuttamia aivojen rakenteellisia ja toiminnallisia muutoksia ja voi siten edistää aivojen terveyttä sekä ihmisen toimintakykyä pitkälle tulevaisuuteen.

Ruokahalun säätely on monimutkainen metabolinen ja neurohormonaalinen prosessi. Aivojen hypotalamuksen, tyvitumakkeiden, mantelitumakkeen ja otsalohkon muodostama radasto yhdistelee jatkuvasti tietoa kehon aineenvaihdunnasta sekä ulkoisista yllykkeistä ohjatakseen syömistä ja ruokahalua. Aivojen ja aistien ”ruokayliherkkyyden” ansios- ta pelkkä vastaleivottujen keksien tuoksu tai mainoskuvan herkullinen pizza saattaa saada meidät himoitsemaan ruokaa, vaikka olisimme metabolisesti täysin kylläisiä (1).

Lihavuuden vaikutus aivoihin on tärkeää paitsi aivojen terveyden näkökulmasta, myös ruokahalun keskushermostollisen säätelyn ymmärtämiseksi. Aivojen ja lihavuuden välinen suhde on kaksisuuntainen: aivot saavat meidät himoitsemaan ruokaa, mutta lihominen aiheuttaa aivoissa toiminnallisia ja rakenteellisia muutoksia. Lihavuuteen liittyvät keskushermoston toiminnan muutokset saattavat altistaa ylensyömiselle ja lihomiselle, ja ruokahalun säätelyn neurobiologian ymmärtäminen voi avata uusia mahdollisuuksia lihavuuden hoitoon.

Poikittaistutkimusten avulla ei kuitenkaan saada selville, ovatko lihavuuteen liittyvät aivojen muutokset lihavuuden syy vai seuraus. Pitkien etenevien tutkimuksien toteuttaminen on vaativaa, ja kliiniset kokeet, joissa ihmisiä

yritetään lihottaa, ovat eettisestä näkökulmasta kyseenalaisia. Lihavuusleikkaus on ainutlaatuisen vaihtoehto lihomisen ja aivojen terveyden syy-suhteiden selvittämiseksi. Sen avulla on saatu selville, että monet lihavien aivoissa esiintyvät muutokset ovat lihomisen seuraus eivätkä syy, koska muutokset korjautuvat leikkauksen ja painon vähenemisen myötä.

Aivojen rakenne

Lihavuus on merkittävä riski aivojen terveydelle. Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että aivojen valkean ja harmaan aineen kudoksen määrä on lihavilla vähäisempää kuin normaalipainoisilla (KUVA A). Muutoksia havaitaan erityisesti otsalohkon etuosan alueilla, jotka osallistuvat tunteiden säätelyyn ja toiminnanohjaukseen (2). Näiden alueiden rakenteen ja toiminnan muutokset lihomisen myötä voivat entisestään heikentää kykyä hillitä syömiseen liittyviä impulsseja. Tällaiset aivojen rakenteen muutokset ovat lihavuuden seurauksia eivätkä syitä. Lihavuusleikkaus nimittäin korjaa sekä valkean että harmaan aineen muutokset normaaleiksi nopeasti – jo kuuden kuukauden kuluttua leikkauksesta aivojen harmaan ja valkean aineen tilanne oli merkittävästi parempi kuin ennen leikkausta (3).

Kudosmuutoksia aiheuttava mekanismi liittyy todennäköisesti lihavuuden aiheuttamaan lievään tulehduksen, lisääntyneen rasvakudoksen erittämiin tulehdusta lisääviin sytokiineihin sekä kardiovaskulaariin muutoksiin, kuten kohonneen verenpaineen vaikutuksiin valkean ja harmaan aineen kudokseen (4,5). Lihavuuden hoito on tärkeää aivojen terveyden kannalta, koska lihavuuden vaikutukset aivojen rakenteeseen kertautuvat. Etenevissä tutkimuksissa on huomattu, että lihavuus keski-ikässä ennustaa aivojen harmaan aineen määrän vähenemistä vanhuudessa (6).

Aivojen välittäjäaineet ja aineenvaihdunta

Keskiaivojen välittäjäaineeseen dopamiiniin perustuvat radastot säätelevät paitsi liiketoimintoja, myös motivaatiota ja mielihyvää. Tyvitumakkeiden dopamiinitoiminnan heikkeneminen on lukuisten riippuvuushäiriöiden tunnusmerkki, mutta ihmistutkimuksissa lihavuuteen ei ole liittynyt selviä dopamiinitoiminnan muutoksia (7,8). Tältä kannalta lihavuus ei siis muistuta riippuvuushäiriötä, vaikka käyttäytymisen tasolla ylensyöminen voi saada riippuvuuskaltaisia piirteitä.

Positroniemissiotomografia (PET) -tutkimukset kuitenkin osoittavat, että mielihyvän kokemuksien tuottamiseen osallistuvien opioidireseptorien määrä on lihavilla potilailla vähentynyt (8,9). Syöminen vapauttaa aivoissa endogeenisiä opioideja, jolloin elimistö kompensoi keskushermostossa toistuvaa opioidien erittymistä vähentämällä reseptorien määrää (10). Tämä voi johtaa itseään vahvistavaan kehään, jos nautinnon saaminen syömisestä edellyttää pienentyneiden opioidipitoisuuksien vuoksi yhä suurempia, rasvaisempia ja makeampia annoksia.

Sekä lihavuusleikkaus että ruokavalioon perustuva laihduttaminen palauttavat opioidireseptorien määrän normaaliksi, leikkaus jo kuuden kuukauden kuluessa (KUVA B) (11,12). Tässä vaiheessa potilaiden paino on tyypillisesti vähentynyt noin 15 kiloa ja he ovat vielä selvästi lihavia. Vertailun vuoksi lopullinen leikkauksen aiheuttama painon väheneminen on

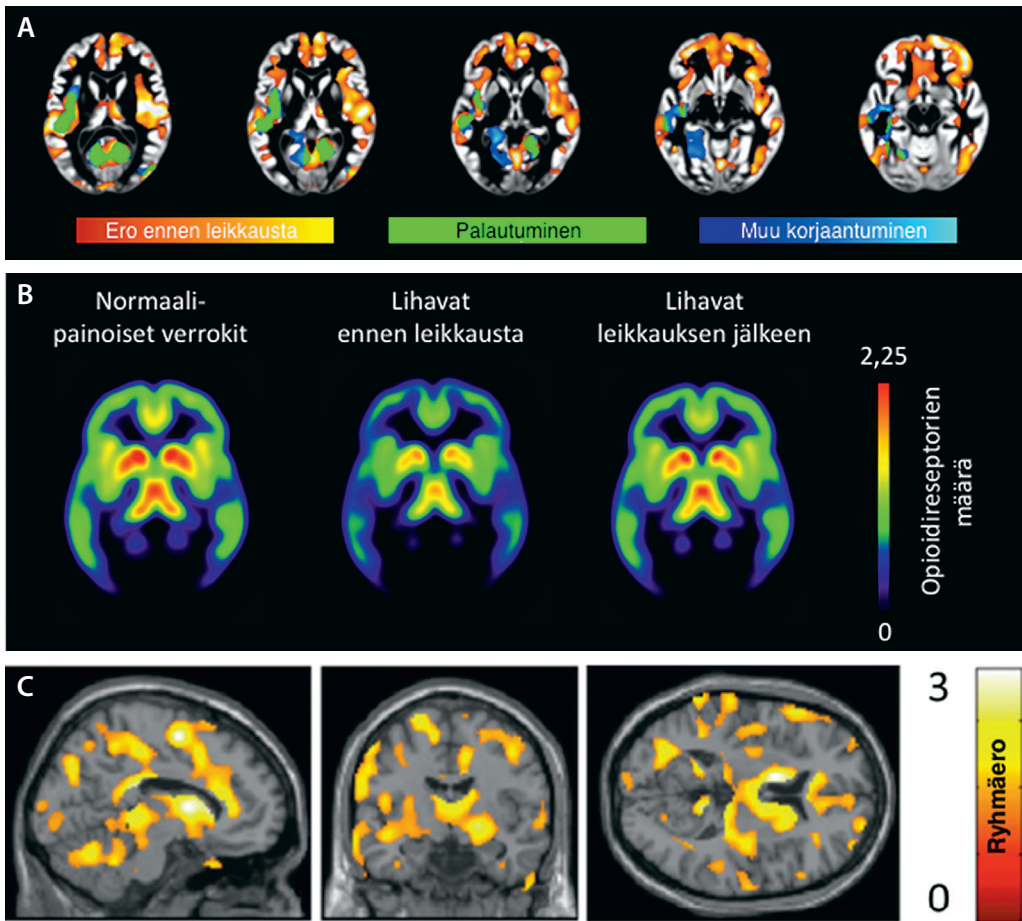
tyypillisesti 38,5 kg eli 55 % liikapainosta (13). Muutokset aiheutuvat todennäköisesti syömistottumusten muutoksesta eivätkä painosta tai rasvaprosentista. Esimerkiksi huomattavasti vähemmän lihavilla ahmimishäiriöisillä potilailla havaitaan samanlaisia opioiditoiminnan muutoksia (14).

Lihavuus ja insuliiniresistenssi muuttavat myös aivojen glukoosinkäyttöä. Normaalipainoisilla terveillä ihmisillä insuliini ei käytännössä vaikuta aivojen glukoosinkäyttöön, kun taas lihavien insuliiniresistenttien henkilöiden aivojen glukoosinkulutus on paradoksaalisesti lisääntynyt insuliinistimulaation vaikutuksesta (KUVA C) (14,15). Eläinkokeet viittaavat siihen, että glukoosinkäytön lisääntyminen johtuu aivojen mikrogliasolujen aktivoitumisesta ja astroosytoosista. PET:tä apuna käyttämällä on todettu, että lihavilla henkilöillä insuliinivaikutuksen aikana todettu aivojen glukoosinkäytön lisääntyminen liittyy maksan glukoneogeneesin suppression heikentymiseen (17). Lihavuusleikkaus kuitenkin normalisoi aivojen glukoosinkäytön ja vähentää maksan glukoneogeneesiä (15).

Kognitio, mieliala ja lihavuusleikkaus

Lihavuus ja aineenvaihduntasairaudet ovat järjestelmällisesti yhteydessä sekä lievään kognitiivisten toimintojen heikkenemiseen että dementiaan, joten lihavuusleikkauksella voidaan ehkäistä myös myöhäisen aikuisuuden ja vanhuusiän kognitiivisen toiminnan muutoksia (4). Lihavuusleikkaus parantaa muistia ja toiminnanohjausta kuitenkin välittömästäkin (18). Kognitiivisen toimintakyvyn paraneminen voi entisestään parantaa leikkauksen kerrannaisvaikutuksia, sillä hyvä kognitiivinen suorituskyky liittyy esimerkiksi vähäisempään sairastavuuteen ja pidempään elinikään sekä pienentää riskiä kuolla syöpään tai sydän- ja verisuonitauteihin (19,20).

Lihavuus on myös merkittävä mielialahäiriöiden riskitekijä, ja mielialahäiriöt ovat yleisiä lihavuusleikkaushoitoa vaativilla potilailla (21). Leikkaus lievittää masennusoireita ja muita mielialahäiriötä valtaosalla potilaista,



KUVA. Lihavuuden aiheuttamia muutoksia aivoissa. Lihavuusleikkauksen jälkeen aivot palautuvat nopeasti kohti normaalitilaa. **A)** Tilastolliset kartat alueista (47 potilasta, 29 verrokkia), joilla lihaviin potilaiden aivojen harmaan aineen kudoksen tiheys on pienentynyt. Punainen väriskaala kuvaa tilastollisen vaikutuksen voimakkuutta (t-arvot). Kudus tihenee leikkauksen jälkeen paitsi alueilla, joilla se on alun perin ollut harventunut (vihreä värikartta), myös muilla alueilla (sininen värikartta) (3). **B)** Keskimääräinen opioidireseptorien tiheys (ilmaistu merkkiaineen sitoutumispotentiaalina, BP_{ND}) 16 lihavalla potilaalla ja 14 terveellä verrokillä. Lihavuus liittyy aivojen opioidireseptorimäärän vähenemiseen, joka kuitenkin korjautuu leikkauksen jälkeen (11). **C)** Tilastolliset kartat alueista, joilla insuliini lisää liikalihaviin potilaiden mutta ei verrokkien aivojen glukoosinkäyttöä (22 potilasta, 7 verrokkia). Värikartta ilmoittaa tilastollisen vaikutuksen voimakkuuden (t-arvot) (15). Näiden alueiden glukoosinkulutus normalisoituu leikkauksen jälkeen.

todennäköisesti siksi, että elintapamuutokset ja laihtuminen normalisoivat aivojen välittäjäainetoiminnan tunteita ja mielialaa säätelevissä radastoissa (11). Lihavuusleikkaus voi kuitenkin myös lisätä masennuksen pahenemisen riskiä, mikä johtuu esimerkiksi epärealistista leikkaukseen liittyvistä odotuksista tai painon lisääntymisestä leikkauksen jälkeen. Mielialan seuranta leikkauksen jälkeen onkin tärkeää (Kontinen ja Peltonen tässä numerossa).

Lopuksi

Aivot ja keho ovat tiukassa yhteydessä toisiinsa, ja lihavuus aiheuttaa sekä aivojen rakenteen että toiminnan muutoksia. Erityisesti mielihyvää, tunteita ja ruokahalua säätelevien radastojen muuttuminen lihavuuden myötä selittää, miksi laihduttaminen ja itsekontrolli ovat niin vaikeita. Lihavuusleikkauksella voidaan tehokkaasti hoitaa myös aivoperäisiä lihavuuden

Ydinasiat

- ▶ Aivot säätelevät keskitetysti syömistä, ja aivotoiminnan muutokset voivat altistaa lihomiselle.
- ▶ Lihominen aiheuttaa aivoissa atrofiaa sekä välittäjäainetoiminnan ja glukoosiaineenvaihdunnan muutoksia.
- ▶ Nämä muutokset voivat vaikuttaa syömiseen ja lisätä entisestään ylensyömisalttiutta.
- ▶ Lihavuusleikkaus korjaa nopeasti aivojen rakenteeseen ja toimintaan liittyvät muutokset ja parantaa siten myös aivojen terveyttä ja kognitiivista toimintakykyä.

liitännäissairauksia. Lihavuusleikkauksia voidaan tehdä useammalla tekniikalla – yleisimpiä ovat mahalaukun ohitus- ja kavennusleikkaus. Keskushermoston muutoksia tarkastelevia, eri leikkaustyyppisiä vertailevia tutkimuksia ei valitettavasti vielä ole riittävästi, jotta tuloksia voitaisiin eritellä leikkaustyyppien mukaan.

Lihavuuteen liittyvän kognition heikkenemisen ja mielialahäiriöiden tunnistaminen on tärkeää arvioitaessa lihavan potilaan soveltuvuutta lihavuuskirurgiseen hoitoon. Kognition ja mielialan paranemisella on laajoja vaikutuksia terveyteen ja toimintakykyyn. Toistaiseksi ei vielä tiedetä tarkkaan, mitkä lihomiseen liittyvät tekijät rasittavat aivoja. Ihmisen neuroinflammation kuvantaminen, tarkemmat synapsitaation tutkimukset sekä aivojen ja kehon välisten neuronaalisten ja hormonaalisten viestintämekanismien tutkiminen tarkentavat lihavuuden aivoissa aiheuttamia solumuutoksia sekä niiden syntymekanismeja. ■

LAURI NUMMENMAA, FT, apulaisprofessori
Turun PET-keskus ja psykologian laitos, Turun yliopisto

PIRJO NUUTILA, LT, professori, ylilääkäri
Turun yliopisto, Tyks, endokrinologian vastuualue

SIDONNAISUUDET

Lauri Nummenmaa: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion Oyj)

Pirjo Nuutila: Apuraha (Astra-Zeneca, tutkimusrahoitus sopimus), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (Suomen MSD), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Suomen MSD, Astra-Zeneca)

VASTUUTOIMITTAJA
Ville Sallinen

SUMMARY

Bariatric surgery improves brain structure and function

Mammalian brain controls appetite by integrating homeostatic signals from the periphery. Overeating has, however, numerous adverse effects on the brain ranging from receptor-level changes to grey and white matter atrophy and alterations in glucose metabolism, and are profound in brain regions controlling appetite, hedonic, and executive functioning. Consequently, obesity is also associated with lowered cognitive capacity and lowered mood. Bariatric surgery effectively restores the brain's molecular alterations and structural integrity, and also normalizes glucose metabolism. Accordingly, bariatric surgery and concomitant weight loss can promote health and cognitive and affective well-being both in the short and long term.

KIRJALLISUUTTA

1. Berridge KC. 'Liking' and 'wanting' food rewards: brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav* 2009; 97:537–50.
2. García-García I, Michaud A, Dadar M, ym. Neuroanatomical differences in obesity: meta-analytic findings and their validation in an independent dataset. *Int J Obes (Lond)* 2019;43:943–51.
3. Tuulari JJ, Karlsson HK, Antikainen O, ym. Bariatric surgery induces white and grey matter density recovery in the morbidly obese: a voxel-based morphometric study. *Hum Brain Mapp* 2016;37:3745–56.
4. Nguyen JCD, Killcross AS, Jenkins TA. Obesity and cognitive decline: role of inflammation and vascular changes. *Front Neurosci* 2014;8:375.
5. Karlsson HK, Tuulari JJ, Hirvonen J, ym. Obesity is associated with white matter atrophy: a combined diffusion tensor imaging and voxel-based morphometric study. *Obesity (Silver Spring)* 2013;21:2530–7.
6. Bobb JF, Schwartz BS, Davatzikos C, ym. Cross-sectional and longitudinal association of body mass index and brain volume. *Hum Brain Mapp* 2014;35:75–88.
7. Ziauddeen H, Farooqi IS, Fletcher PC. Obesity and the brain: how convincing is the addiction model? *Nat Rev Neurosci* 2012;13:279–86.
8. Karlsson HK, Tuominen L, Tuulari JJ, ym. Obesity is associated with decreased μ -opioid but unaltered dopamine D2 receptor availability in the brain. *J Neurosci* 2015;35:3959–65.
9. Nummenmaa L, Tuominen LJ. Opioid system and human emotions. *Br J Pharmacol* 2018;175:2737–49.
10. Tuulari JJ, Tuominen L, de Boer FE, ym. Feeding releases endogenous opioids in humans. *J Neurosci* 2017;37:8284–91.
11. Karlsson HK, Tuominen L, Tuulari JJ, ym. Weight loss after bariatric surgery normalizes brain opioid receptors in morbid obesity. *Mol Psychiatr* 2016;21:1057–62.
12. Burghardt PR, Rothberg AE, Dykhuis KE, ym. Endogenous opioid mechanisms are implicated in obesity and weight loss in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3193–201.
13. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, ym. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009;122:248–56.e245.
14. Majuri J, Joutsa J, Johansson J, ym. Dopamine and opioid neurotransmission in behavioral addictions: a comparative pet study in pathological gambling and binge eating. *Neuropsychopharmacol* 2016:1–9.
15. Tuulari JJ, Karlsson HK, Hirvonen J, ym. Weight loss after bariatric surgery reverses insulin-induced increases in brain glucose metabolism of the morbidly obese. *Diabetes* 2013;62:2747–51.
16. Hirvonen J, Virtanen KA, Nummenmaa L, ym. Effects of insulin on brain glucose metabolism in impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2011;60:443.
17. Rebelos E, Immonen H, Bucci M, ym. Brain glucose uptake is associated with endogenous glucose production in obese patients before and after bariatric surgery and predicts metabolic outcome at follow-up. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21:218–26.
18. Handley JD, Williams DM, Caplin S, ym. Changes in cognitive function following bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg* 2016;26:2530–7.
19. Gottfredson LS, Deary IJ. Intelligence predicts health and longevity, but why? *Curr Direct Psychol Sci* 2004;1:1–4.
20. Christensen GT, Mortensen EL, Christensen K, ym. Intelligence in young adulthood and cause-specific mortality in the Danish conscription database – a cohort study of 728,160 men. *Intelligence* 2016;59:64–71.
21. Switzer NJ, Debru E, Church N, ym. The impact of bariatric surgery on depression: a review. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2016;10:12.