

# Ο ρόλος του λιπώδους ιστού

Γιώργος Βαλσαμάκης  
Ενδοκρινολόγος

Επιστημονικός συνεργάτης Ενδοκρινολογικής  
Μονάδας

Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής κλινικής  
Αρεταίειο Νοσοκομείο

# Θέματα συζήτησης

- Α. Ο λιπώδης ιστός
- Β. Το λιποκύτταρο
- Γ. Ο λιπώδης ιστός και ο αυξημένος μεταβολικός κίνδυνος
- Δ. Εκκριτική λειτουργία και αλληλεπιδράσεις του λιποκύτταρου
- Ε. Ο ρόλος του 11βHSD1

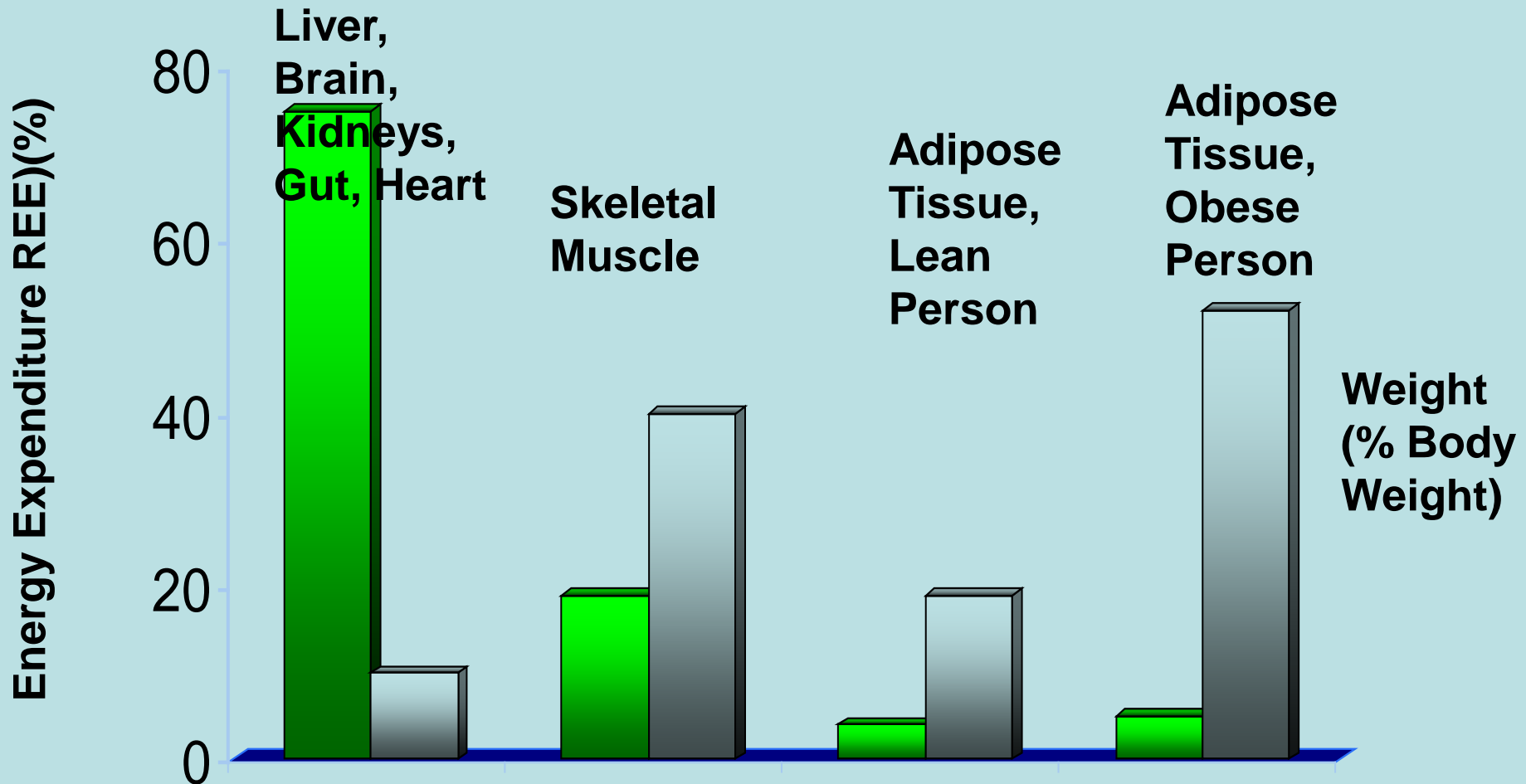
# Κατανάλωση ενέργειας και μάζα

## ΤΩΝ ΙΣΤΩΝ

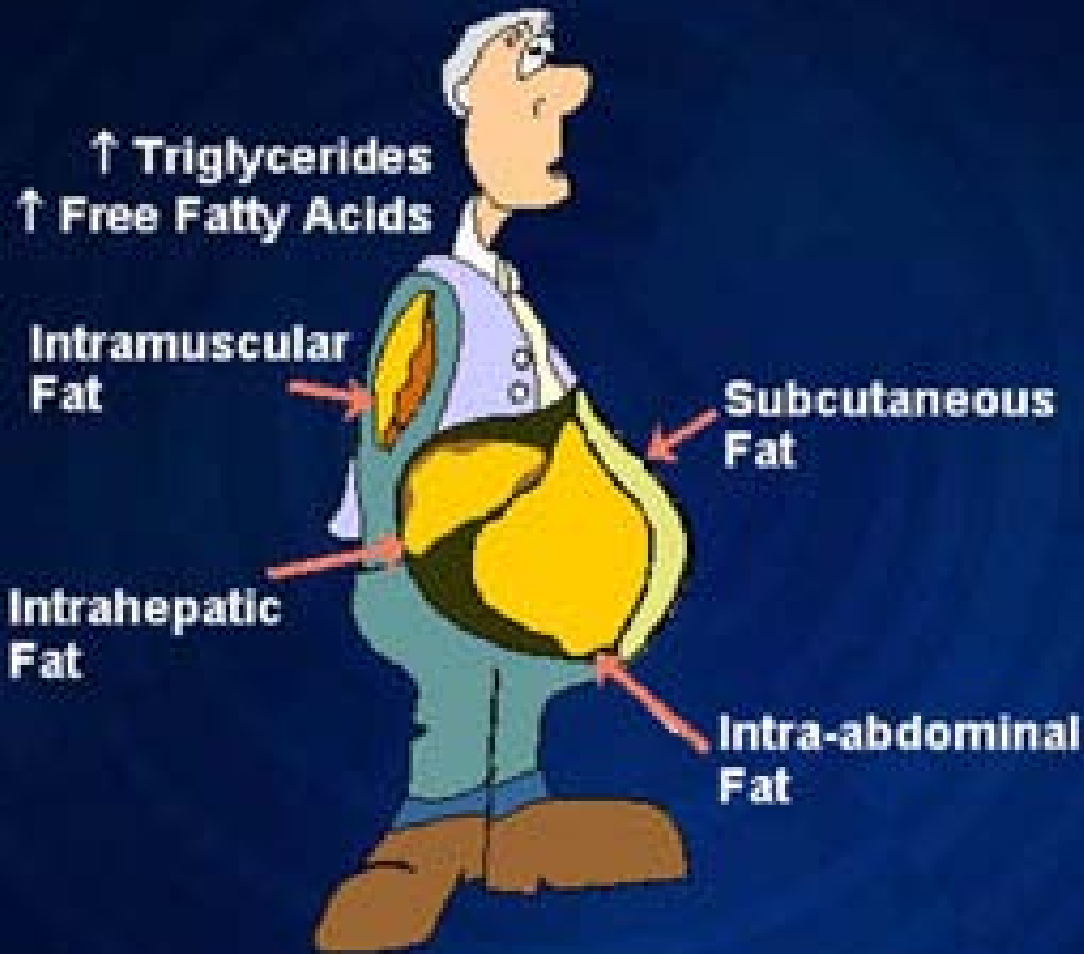
Tissue energy expenditure



Tissue weight



# Central Adiposity



Adapted from DeFronzo RA. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2003;3(suppl 1):S24-S40.

# Variability of VAT Among Obese Subjects

RF-149, Male

Age 40, BMI 54.4

WC: 142 cm

VAT volume: 3162 cm<sup>3</sup>

SAT volume: 9158 cm<sup>3</sup>



RF-107, Female

Age 41, BMI 49.5

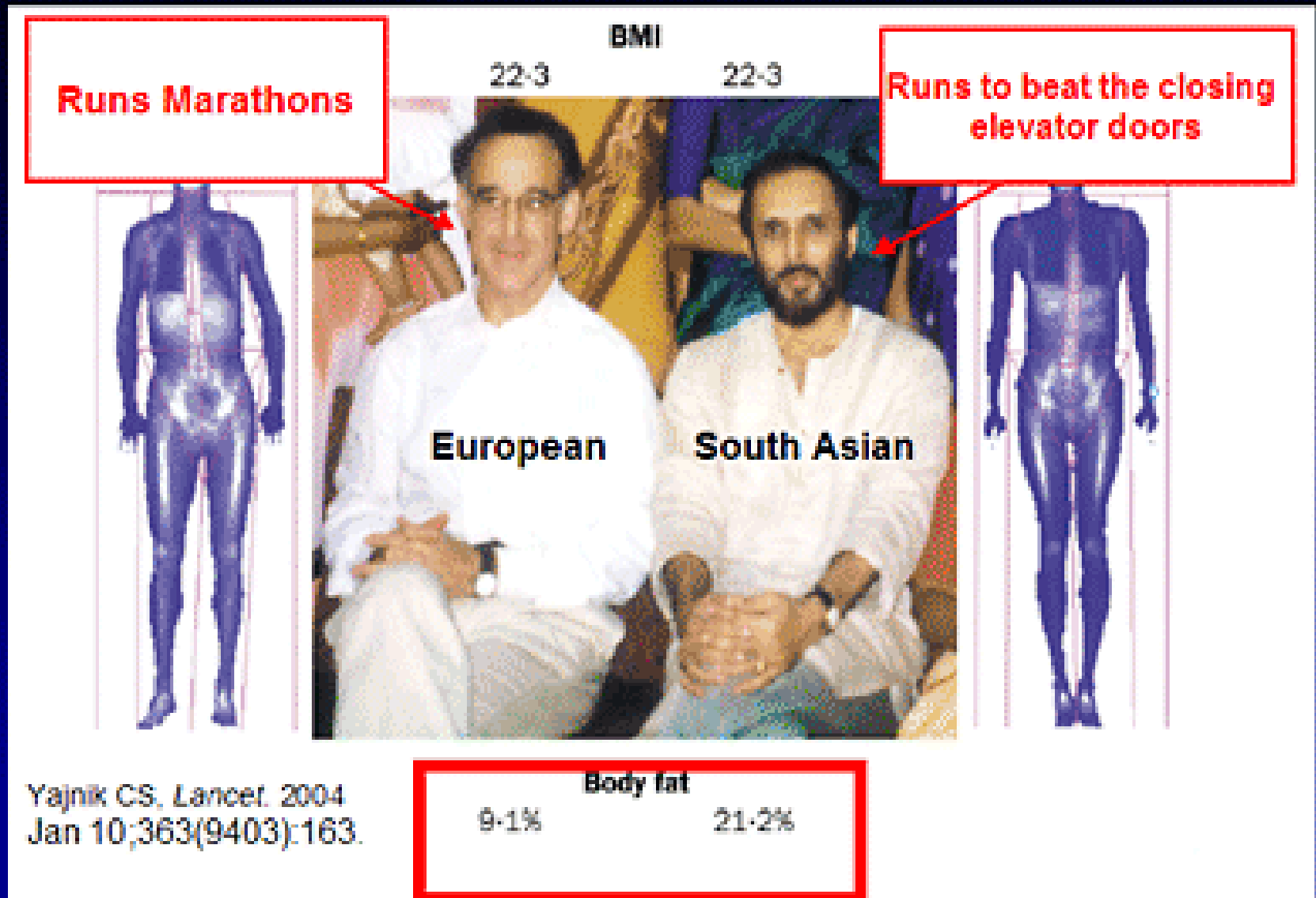
WC: 118 cm

VAT volume: 559 cm<sup>3</sup>

SAT volume: 11,658 cm<sup>3</sup>



# Why Does This Occur?



DXA scan of two individuals with the same BMI but markedly different percent body fat.

- Ο λιπώδης ιστός αποτελείται από
- Α) τα **μικρά** (καλά) και πρόσφατα δημιουργηθέντα-διαφοροποιημένα λιποκύτταρα που εκκρίνουν παράγοντες ινσουλινοευαισθησίας όπως η αντιπονεκτίνη και καθαρίζουν την κυκλοφορία από τα λιπαρά οξέα (fatty acids).
- Β) τα **μεγάλα-ώριμα** λιποκύτταρα με αποθηκευμένα λιπαρά τα οποία εκκρίνουν αυξητικούς παράγοντες και λιποκυττοκίνες συμμετέχοντας στη διεργασία της ινσουλινοαντοχής, της αθηροσκλήρυνσης, της αρτηριακής υπέρτασης και ορισμένων μορφών καρκίνου.
- Γ) τα πρόγονα λιποκύτταρα-ινοβλάστες

- Η περιεκτικότητα του λιπώδους ιστού όσον αφορά στην αναλογία μικρών-μεγάλων λιποκυττάρων στηρίζεται με τα ως τώρα δεδομένα στην ισορροπία ***σύνθεσης μικρών και απόπτωσης μεγάλων*** λιποκυττάρων



# • Nutritional status, stress, physical activity, infection, trauma



• Πρόδρομα μεσεγχυματικά κύτταρα του μυελού

• Hormonal signals induced by the needs of energy homeostasis  
(insulin, IGF1, cortisol, sex steroids, PTHrP, BMP-2 etc)



• Preadipocyte, osteocyte, myocyte



• Preadipocyte proliferation



• PPAR $\gamma$ , RXR

• Adipocyte specific target genes involved in lipid storage  
(fatty acid transport protein-1, lipoprotein lipase etc)

• Vs

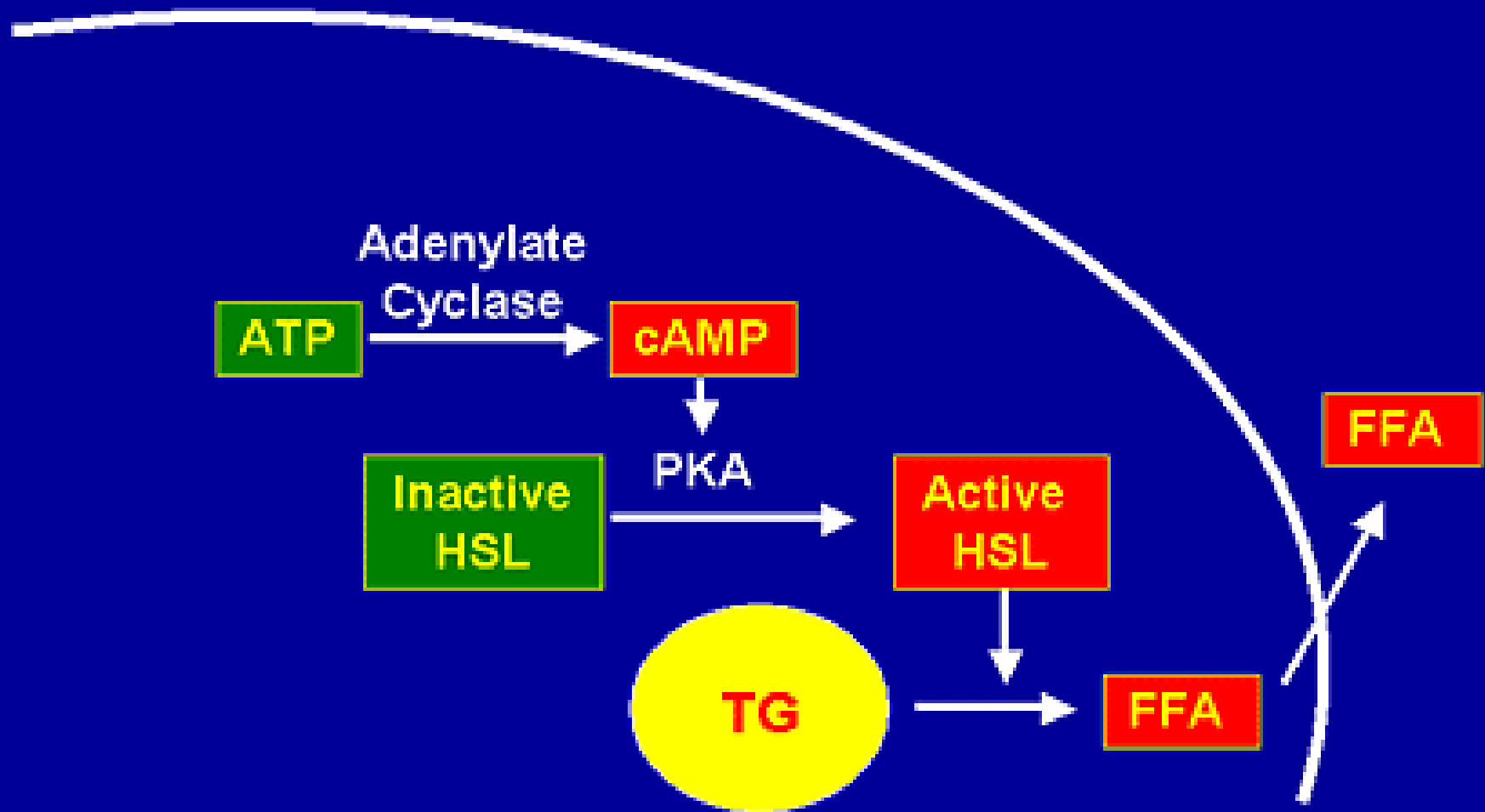
• inhibitors of adipocyte differentiation  
(TGF $\beta$ , TNFalpha, IL1 etc.)

• Terminal differentiation

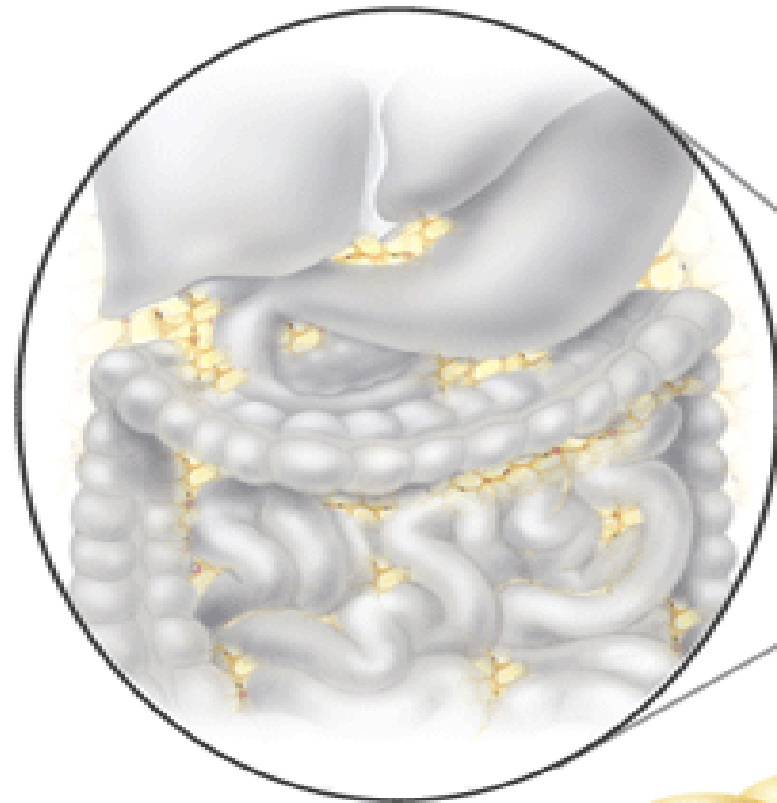


• Adipocyte

# Regulation of Lipolysis in Adipocytes



- Το λιποκύτταρο εκκρίνει τις λιποκυττοκίνες που εκκρίνονται αποκλειστικά ή κατά κυρίαρχο τρόπο από το λιπώδη ιστό, αλλά που κάποιες από αυτές έχει βρεθεί ότι εκφράζονται και εκκρίνονται και από άλλους ιστούς



## Selected adipokines

Leptin

Adiponectin

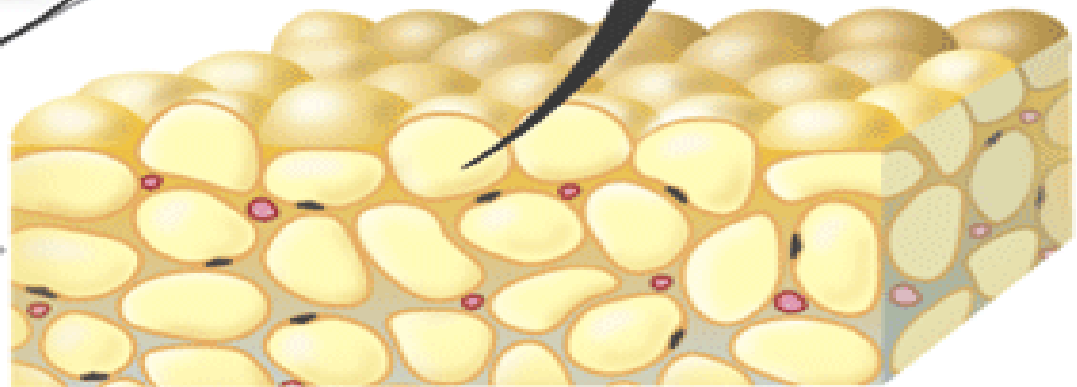
Resistin

TNF- $\alpha$

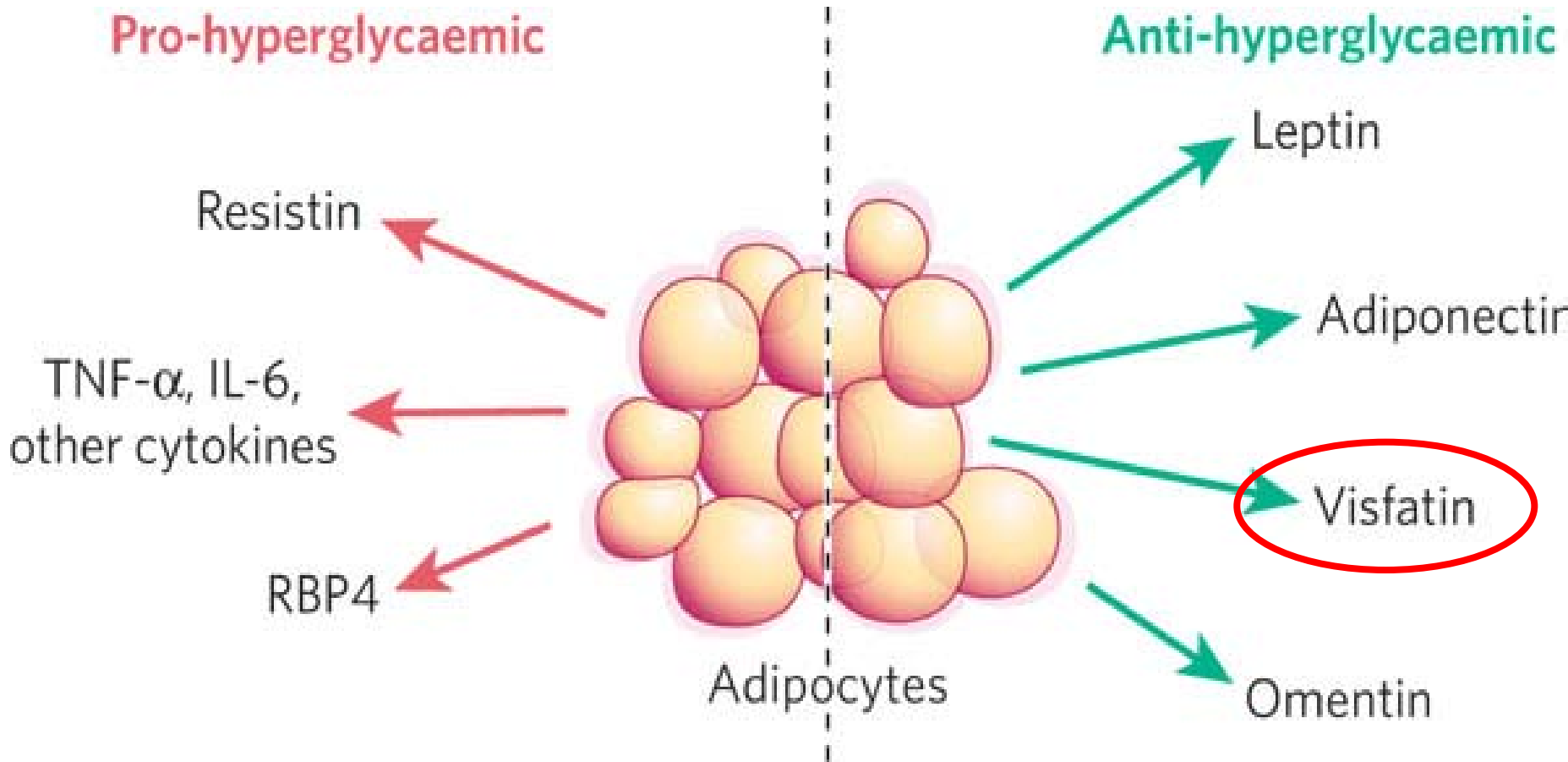
IL-6

**Visfatin**

Preadipocytes

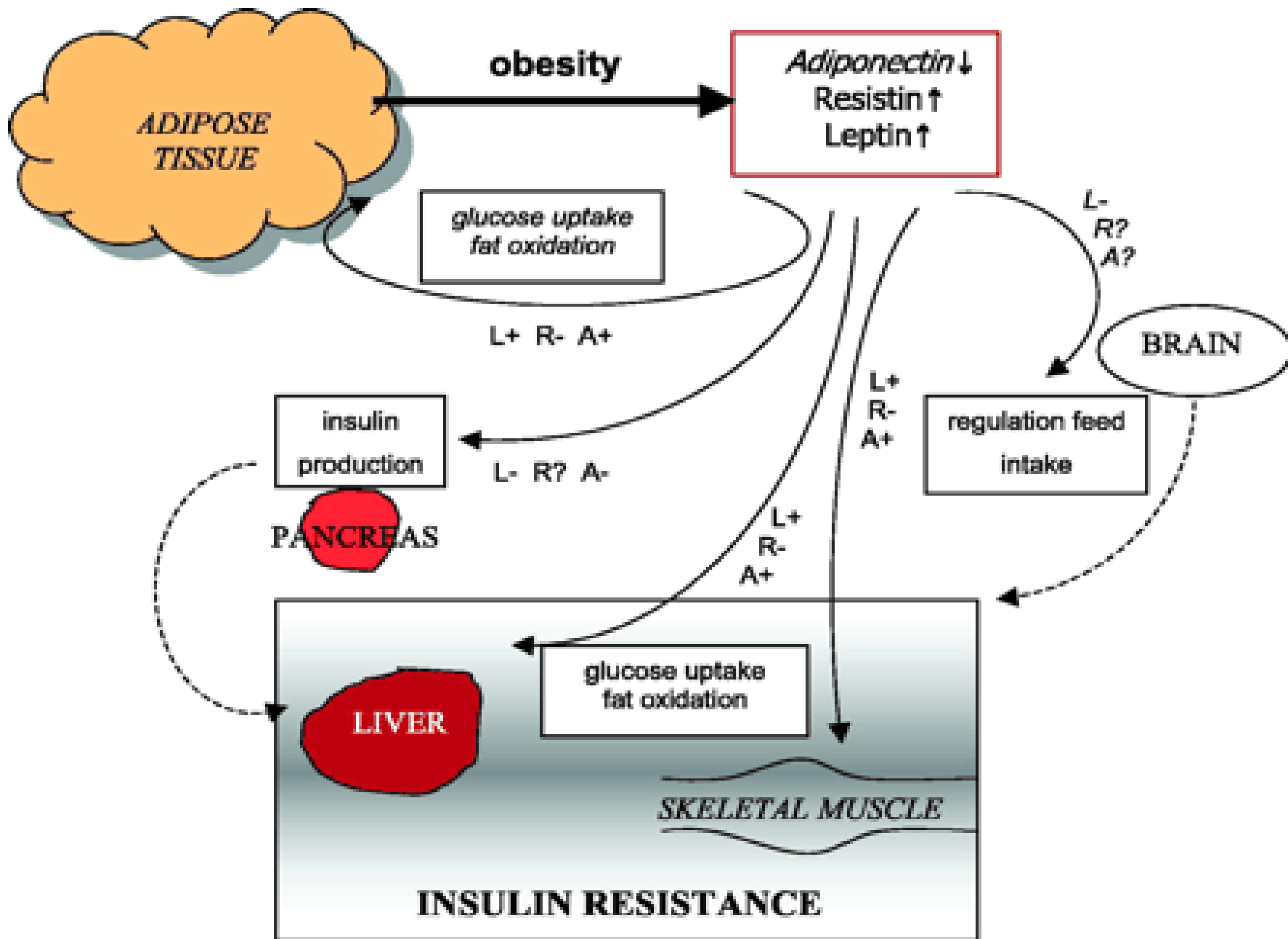


**Mature adipocytes**  
adipose tissue



Adipocytokines	Effects on
LPL	Lipid metabolism
HSL	Lipid metabolism
Perilipin	Lipid metabolism
aP2	Lipid metabolism
CETP	Lipid metabolism
RBP	Lipid metabolism
IL-6	Inflammation, atherosclerosis, insulin resistance
TNF- $\alpha$	Inflammation, atherosclerosis, insulin resistance
Adipsin/ASP	Immune-stress response
Metallothionein	Immune-stress response
Angiotensinogen	Vascular homeostasis
PAI-1	Vascular homeostasis
Adiponectin	Inflammation, atherosclerosis, insulin resistance
PPAR- $\gamma$	Lipid metabolism, inflammation, vascular homeostasis
CRP	Inflammation, atherosclerosis, insulin resistance
IGF-1	Lipid metabolism, insulin resistance
TGF-b	Cell adhesion and migration, growth and differentiation
Monobutylin	Vasodilation of the microvessel
Uncoupling proteins	Energy balance and thermoregulation
Steroid hormones	Lipid metabolism, insulin resistance
Leptin	Food intake, reproduction, angiogenesis, immunity
Resistin	Inflammation, insulin resistance
P450 arom	Lipid metabolism
Apelin	Insulin resistance
Visfatin	Insulin resistance
ZAG	Lipid metabolism, cancer cachexia

Abbreviations: LPL, lipoprotein lipase; HSL, hormone-sensitive lipase; aP2, adipocyte lipid-binding protein; RBP, retinol-binding protein; IGF-1, insulin-like growth factor-1; TGF-b, transforming growth factor-b; PPAR-g, peroxisome proliferator-activated receptor g; ZAG, zinc-a2-glycoprotein.



# Δυσλειτουργία του λιποκυττάρου

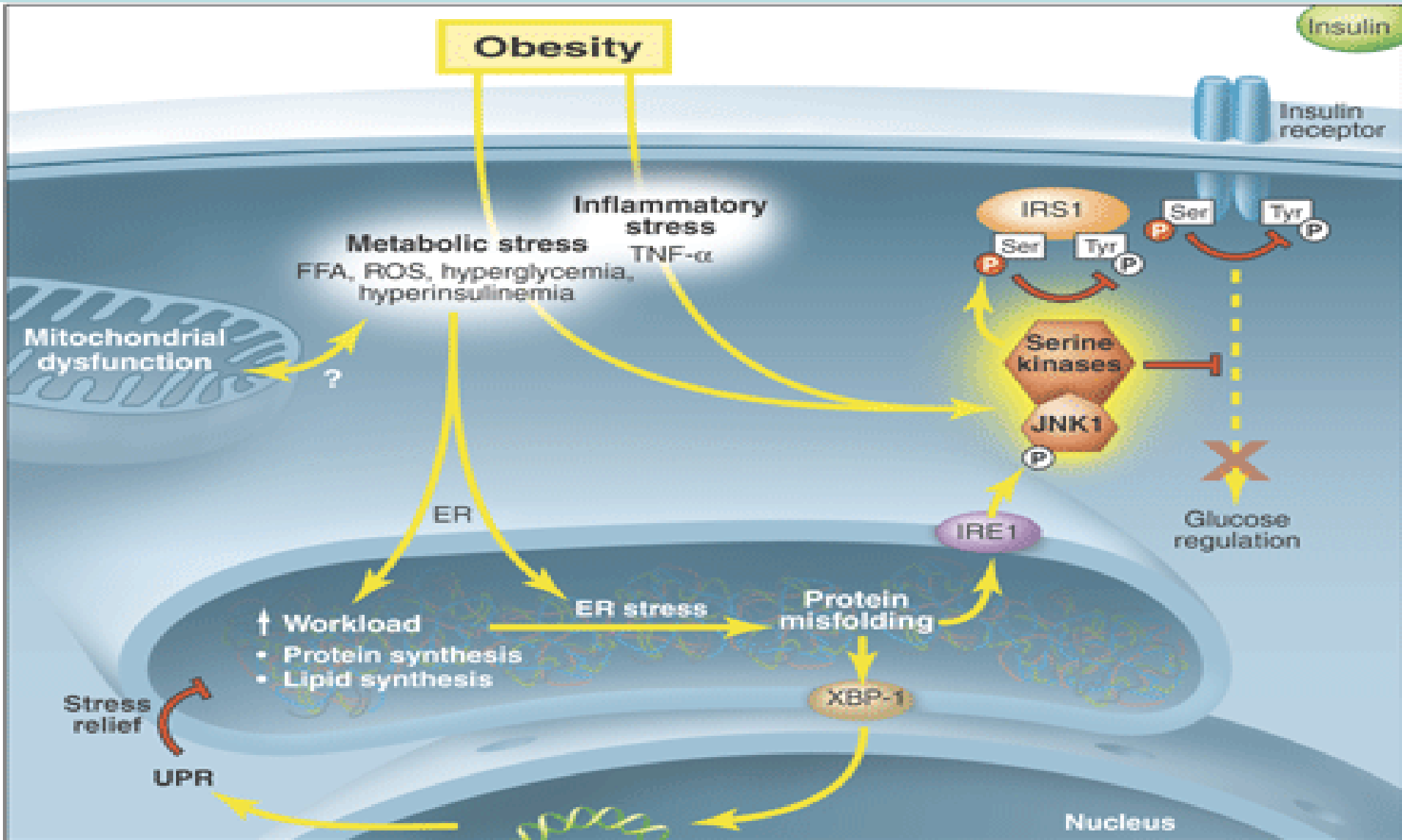
- σε μια χρόνια ενεργειακή ανισσοροπία με πλεόνασμα ενέργειας παρατηρούνται τα φαινόμενα της **υπερπλασίας και-ή υπερτροφίας του λιποκυττάρου** (ανάλογα και με την ηλικία), **στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο** καθώς και **μιτοχονδριακή δυσλειτουργία** του κυττάρου στους ιστούς που ενέχονται στο μεταβολισμό.



# Λιπώδης ιστός και ινσουλινική αντοχή

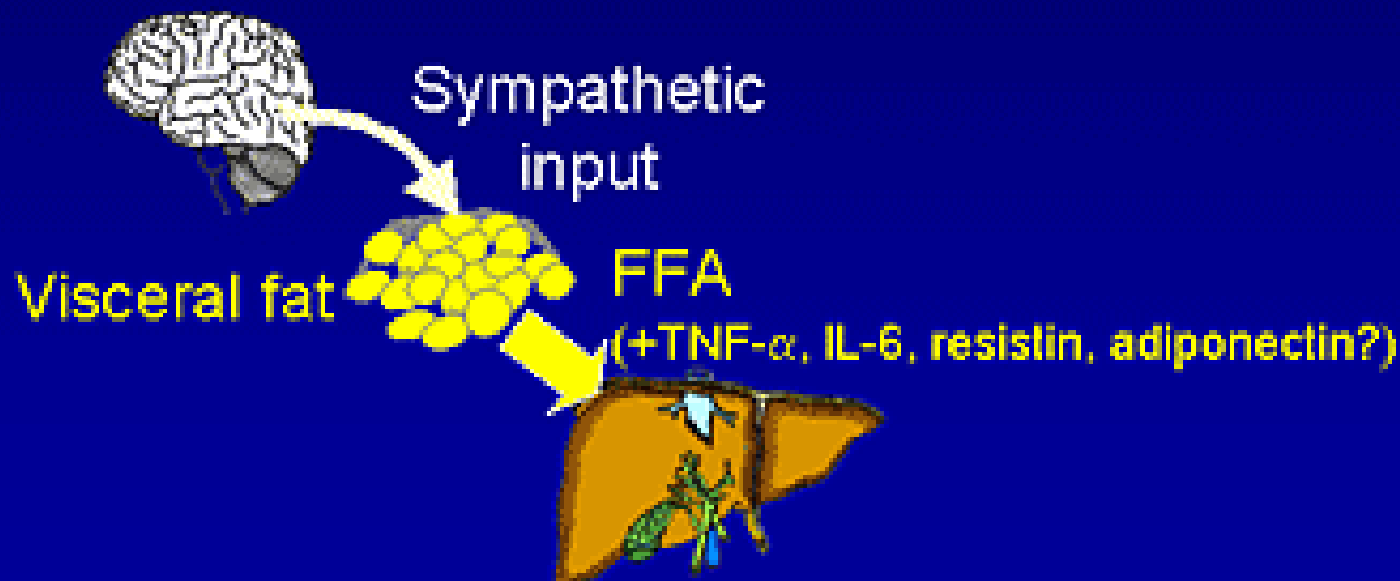
- Αυτές οι διαδικασίες οδηγούν σε αυξημένη, ενδοκυττάρια αλλά και στη συστηματική κυκλοφορία, έκκριση λιποκυττοκινών, ελεύθερων λιπαρών οξέων και προφλεγμονωδών κυττοκινών που προκαλούν δυσλειτουργία στο λιποκύτταρο, στο ήπαρ, στα παγκρεατικά β-κύτταρα, στους μύες, στον καρδιακό ιστό αλλά και στο αγγειακό ενδοθήλιο

# Obese derived cellular glucose derangement



# Flux of FFA to the Liver

- Increased visceral adiposity
- Increased turnover of omental depot
- Extreme insulin resistance of central adipocytes
- Sympathetic activation

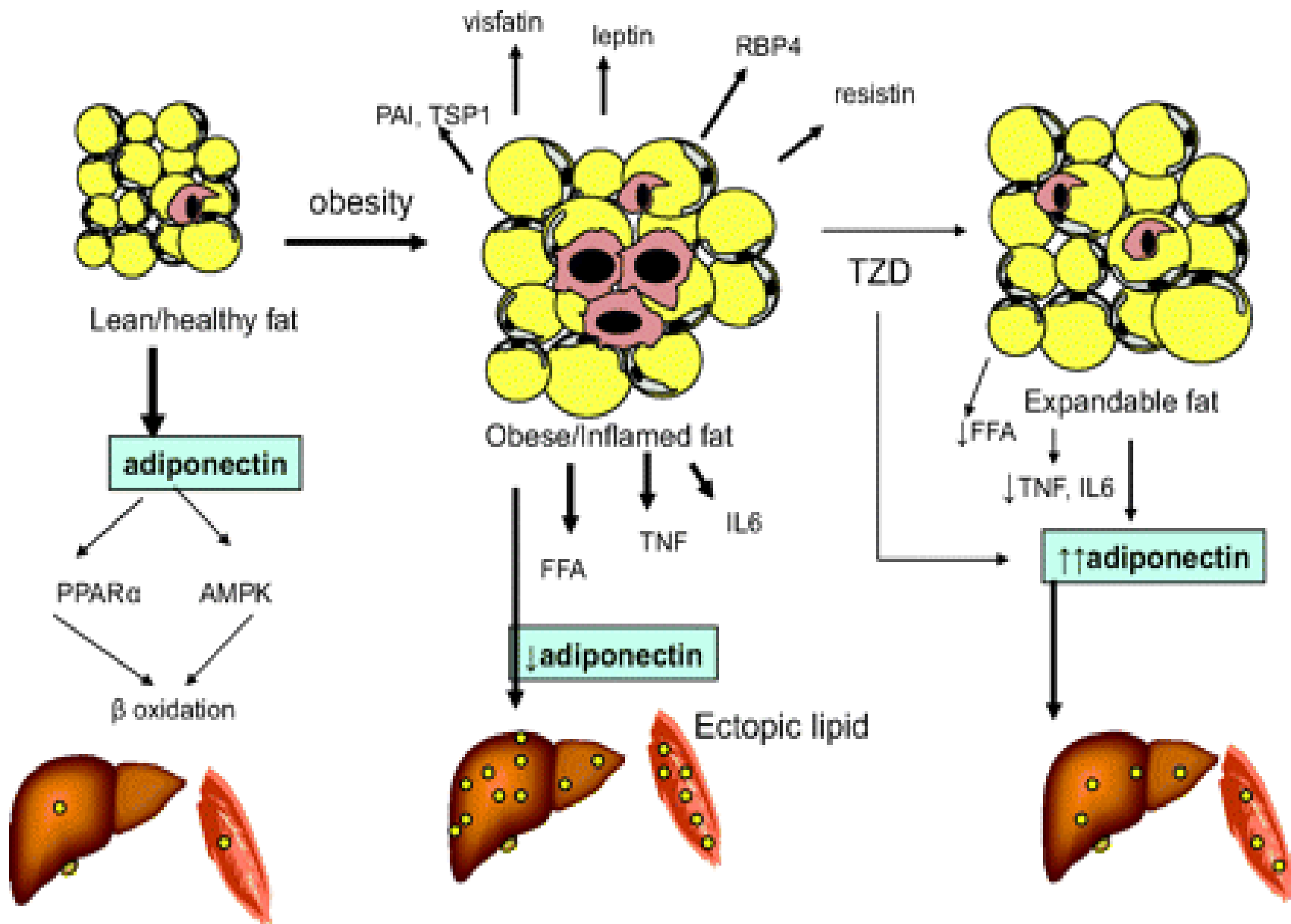


- Χαρακτηριστικά παχύσαρκου με αυξημένο μεταβολικό κίνδυνο

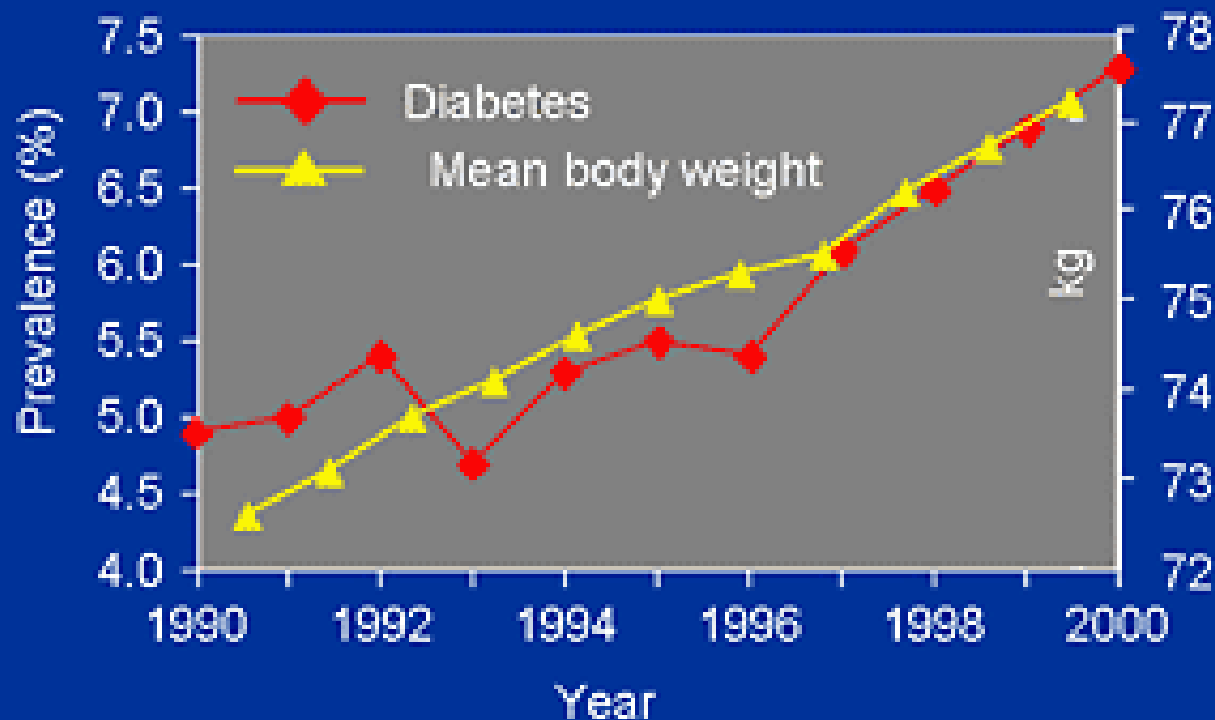
- Αυξημένο ενδοκοιλιακό λίπος
- Διαταραγμένη ισοροπία λιποκυττοκινών (↑CRP, ↑MCP-1, ↓αντιπρονεκτίνη κλπ)
- Υπερτροφία στη μορφολογία του λιποκυττάρου
- Υπερτροφία στην κατανομή του λιπώδους ιστού
- Αυξημένος αριθμός μακροφάγων στο ενδοκοιλιακό λίπος

- Χαρακτηριστικά παχύσαρκου με μειωμένο μεταβολικό κίνδυνο (healthy obese)

- Μειωμένο ενδοκοιλιακό λίπος
- Φυσιολογική συγκέντρωση λιποκυττοκινών ορού
  - Μικρό μέγεθος λιποκυττάρου
- Μικρός αριθμός μακροφάγων πέριξ των λιποκυττάρων
  - Υπερπλασία στην κατανομή του λιπώδους ιστού

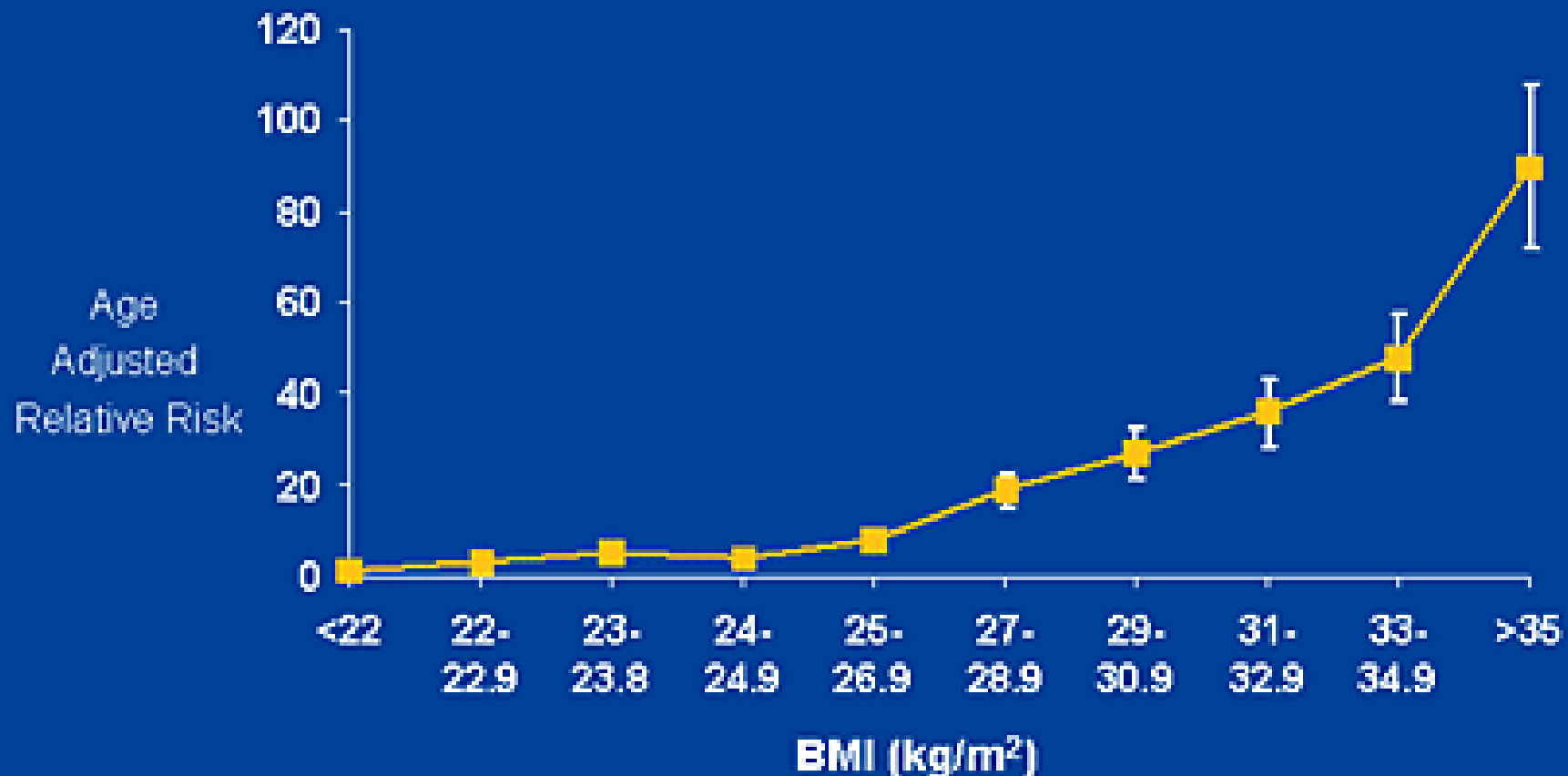


# Diabetes and Obesity in the United States



- Prevalence of obesity, increased by 61% since 1991
- More than 50% of US adults are overweight
- Only 43% of obese persons advised to lose weight during checkups
- BMI and weight gain major risk factors for diabetes

# Link Between Obesity and Type 2 Diabetes: Nurses Health Study

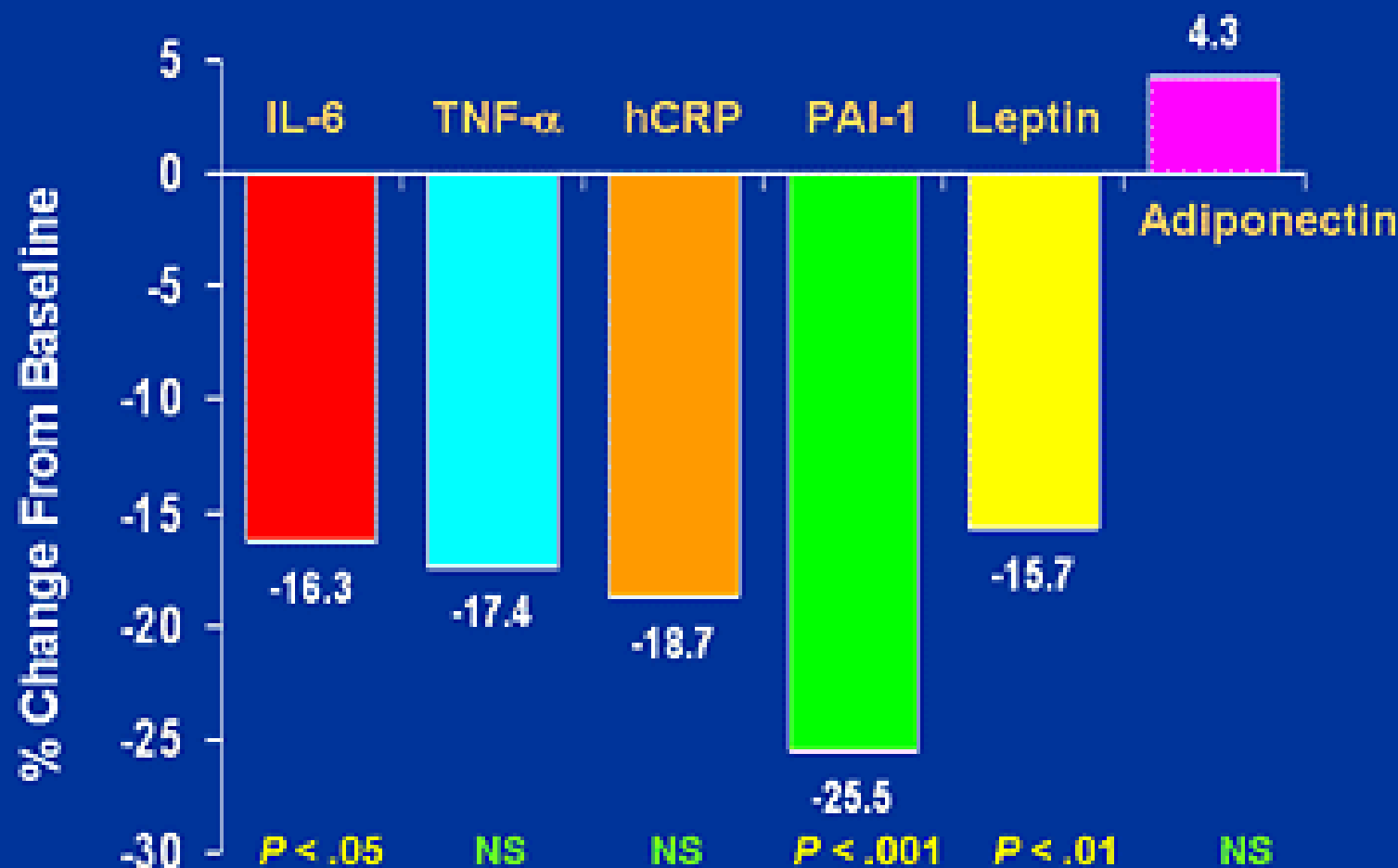


BMI = body mass index.

Adapted from Colditz GA, et al. *Ann Intern Med*. 1995;122:481-486.



# Effects of 6 Months of Weight Reduction through diet and exercise on plasma cytokines and key markers of inflammation in obese subjects with insulin resistance



# IDF Criteria of the Metabolic Syndrome

Similar to the AHA/NHLBI except required waist circumference and lower thresholds for abdominal obesity

- High waist circumference
  - Plus any two of
- ↑ Triglycerides ( $\geq 1.7$  mmol/L [150 mg/dL])
- ↓ HDL cholesterol
  - Men  $< 1.0$  mmol/L (40 mg/dL)
  - Women  $< 1.3$  mmol/L (50 mg/dL)
- ↑ Blood pressure  $\geq 130 / \geq 85$  mm Hg
- ↑ FPG ( $\geq 5.6$  mmol/L [100 mg/dL]), or diabetes

# IDF Criteria: Abdominal Obesity and Waist Circumference Thresholds

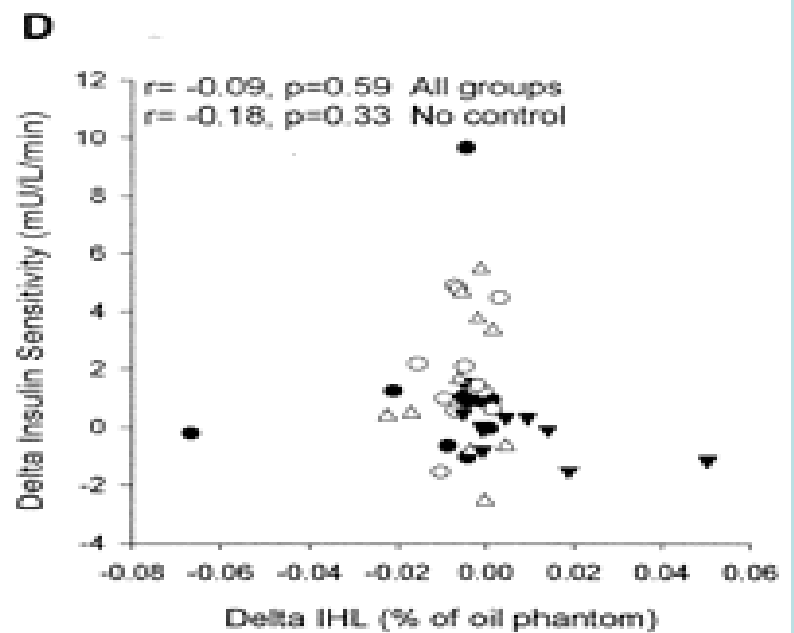
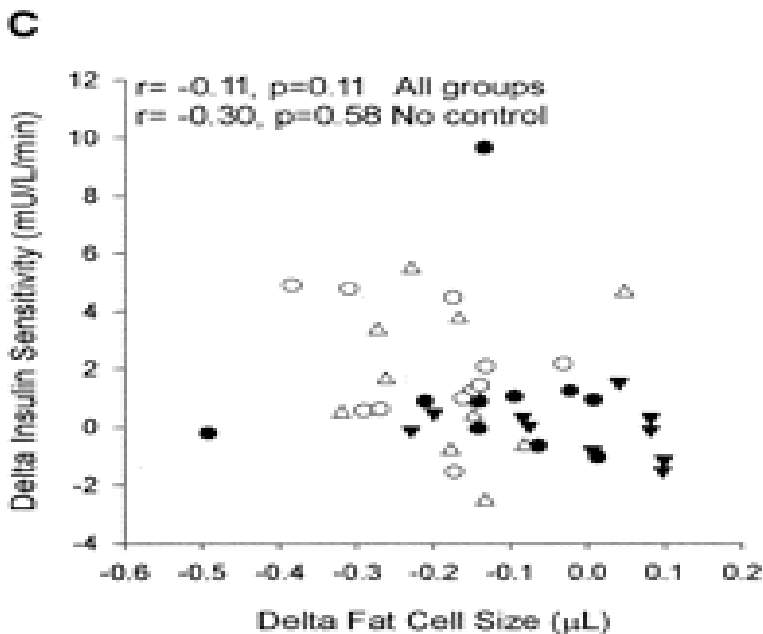
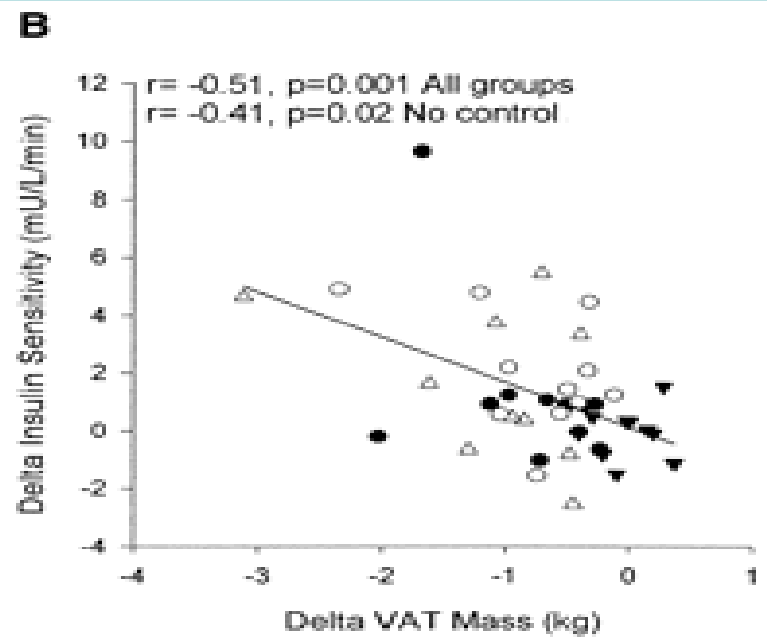
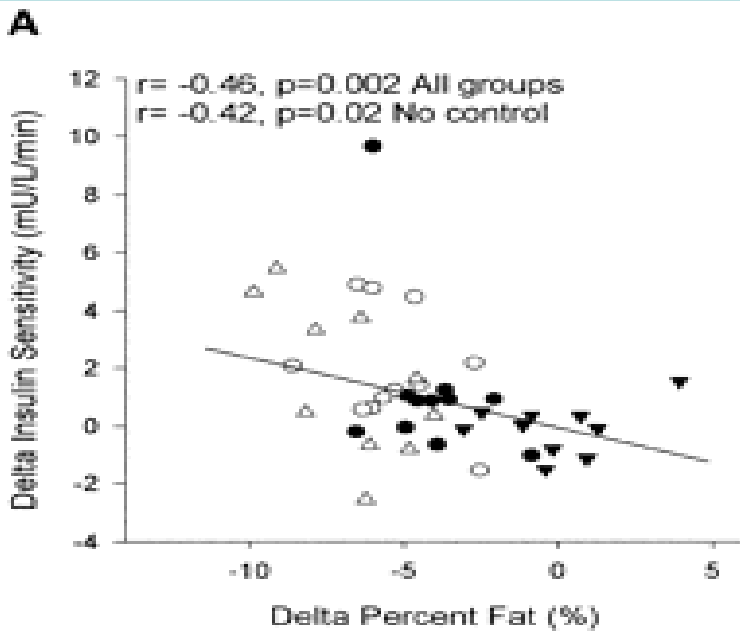
	Men	Women
European	≥94 cm (37.0 in)	≥80 cm (31.5 in)
South Asian	≥90 cm (35.4 in)	≥80 cm (31.5 in)
Chinese	≥90 cm (35.4 in)	≥80 cm (31.5 in)
Japanese	≥85 cm (33.5 in)	≥90 cm (35.4 in)

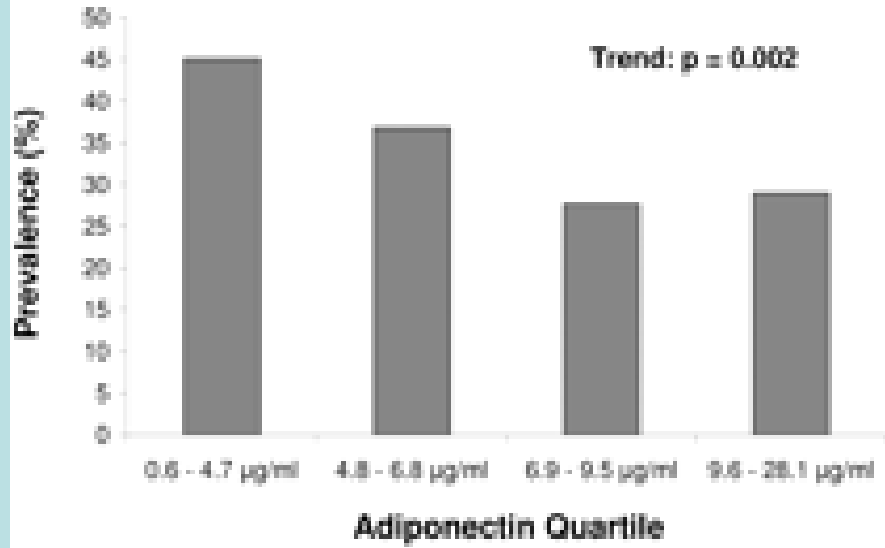
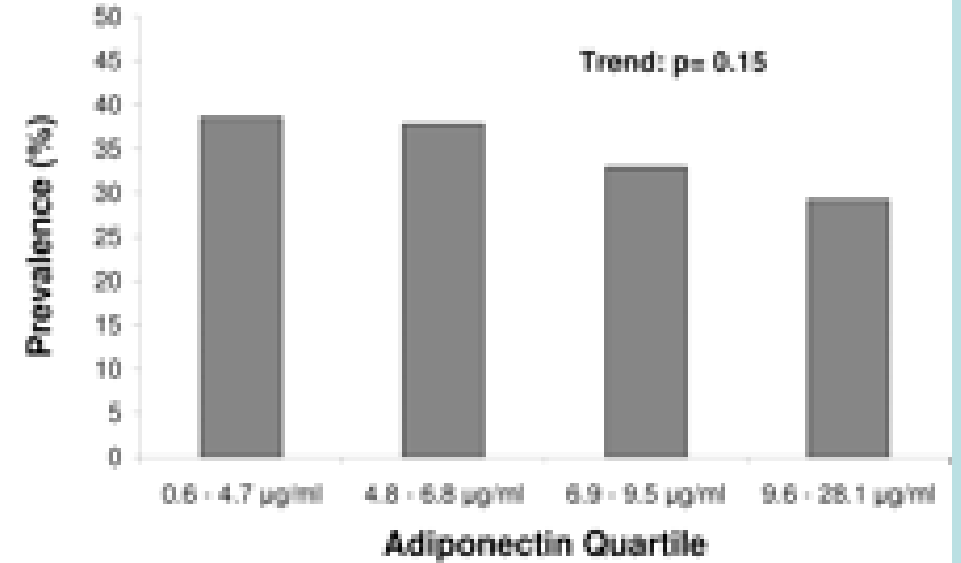
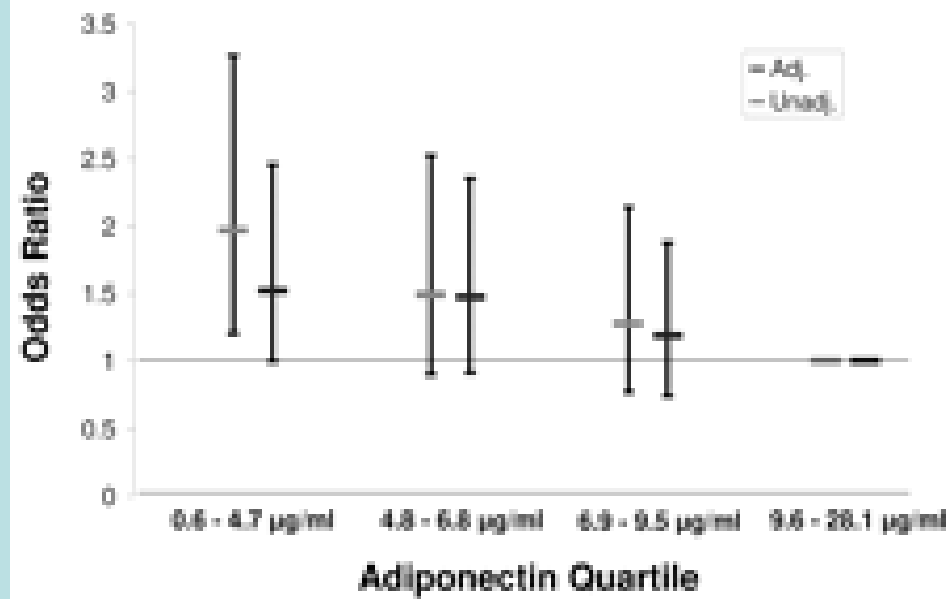
**AHA / NHLBI criteria:** ≥102 cm (≥40 in) in men, ≥88 cm (≥35 in) in women

- Some US adults of non-Asian origin with marginal increases should benefit from lifestyle changes. Lower cutpoints (≥ 90 cm in men and ≥ 80 cm in women) for Asian Americans

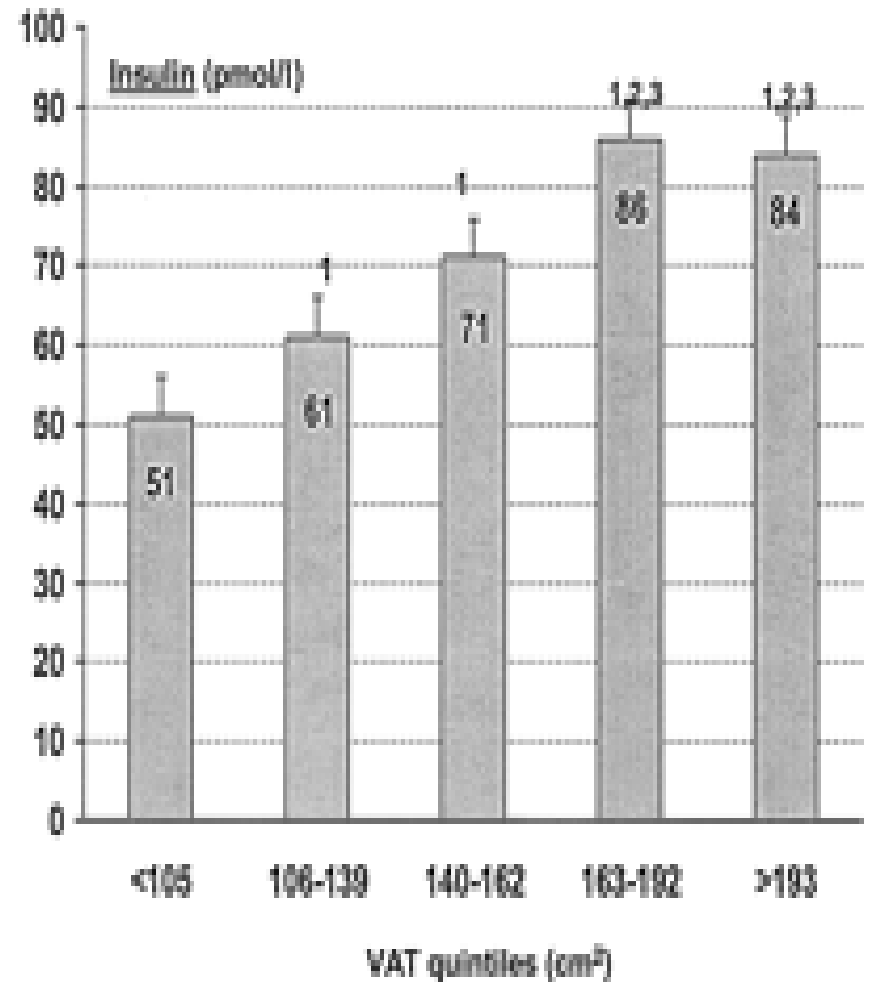
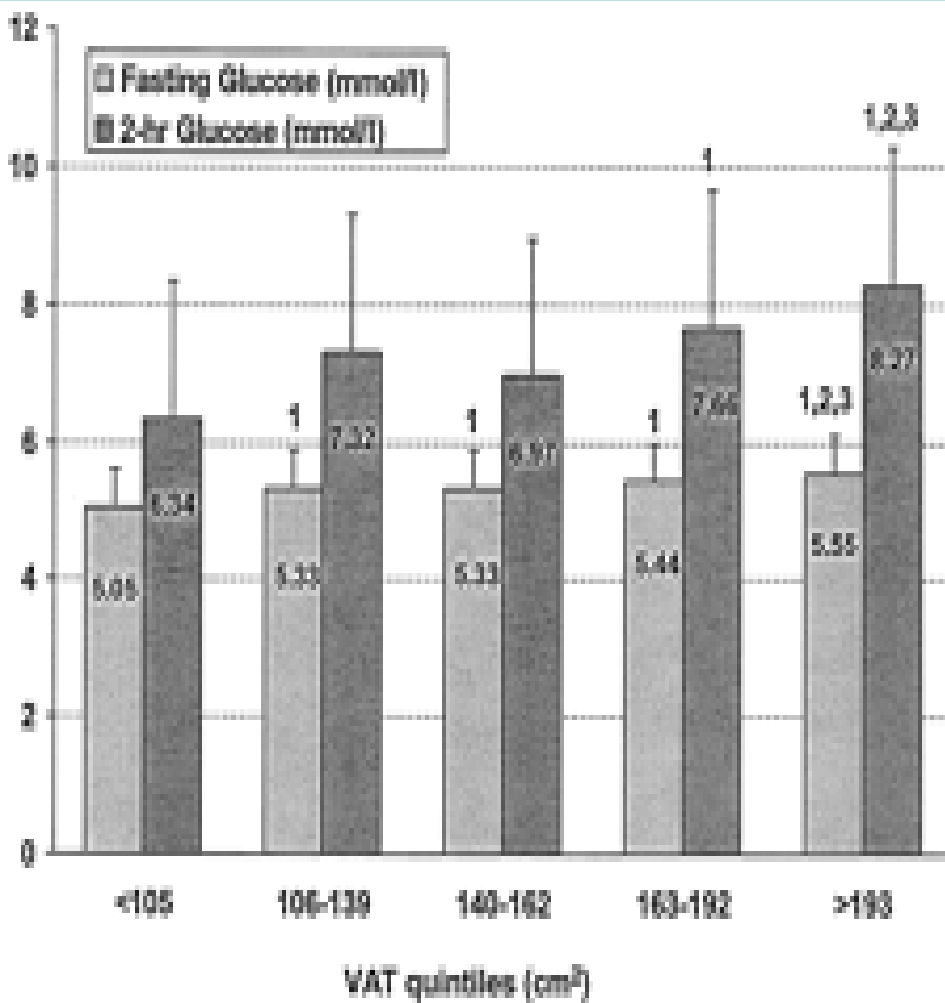
Alberti et al. *Lancet* 2005; 366:1059-1062

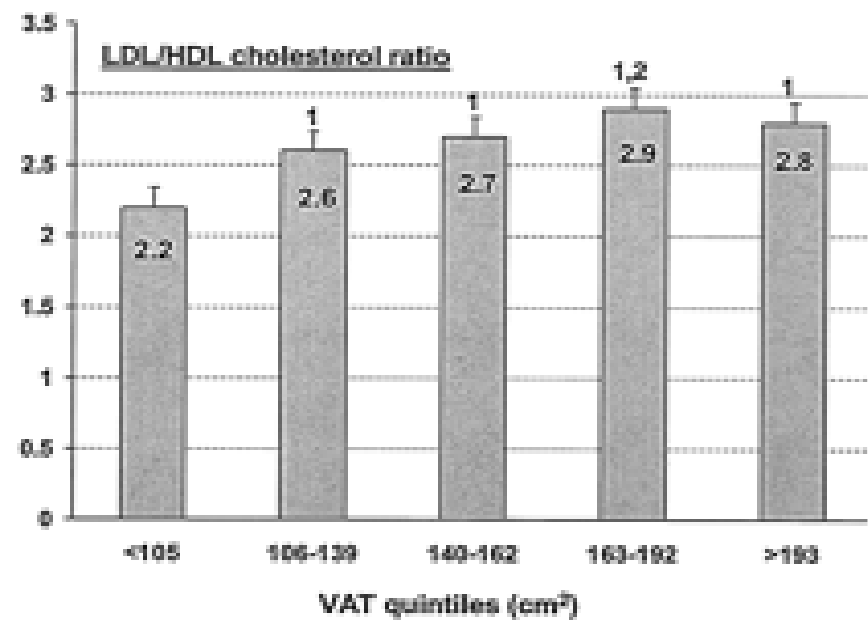
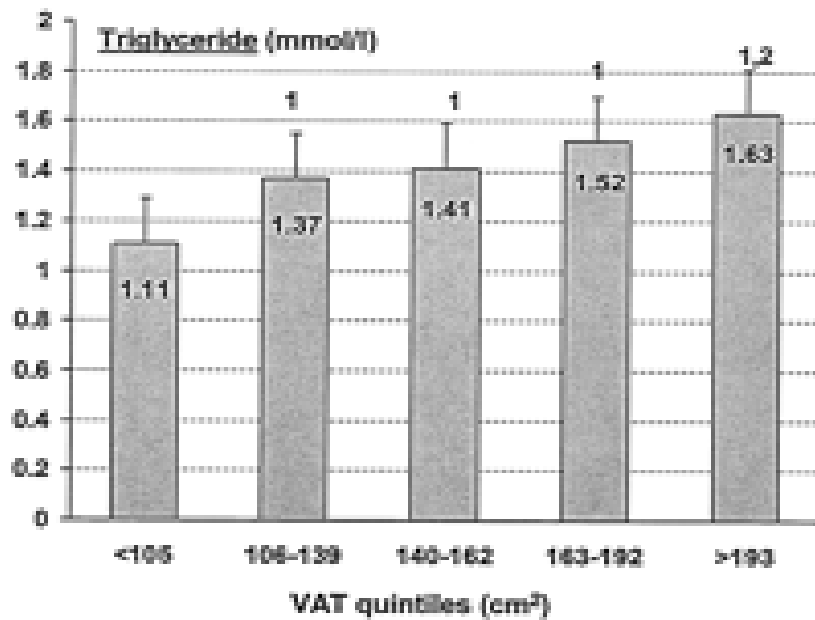
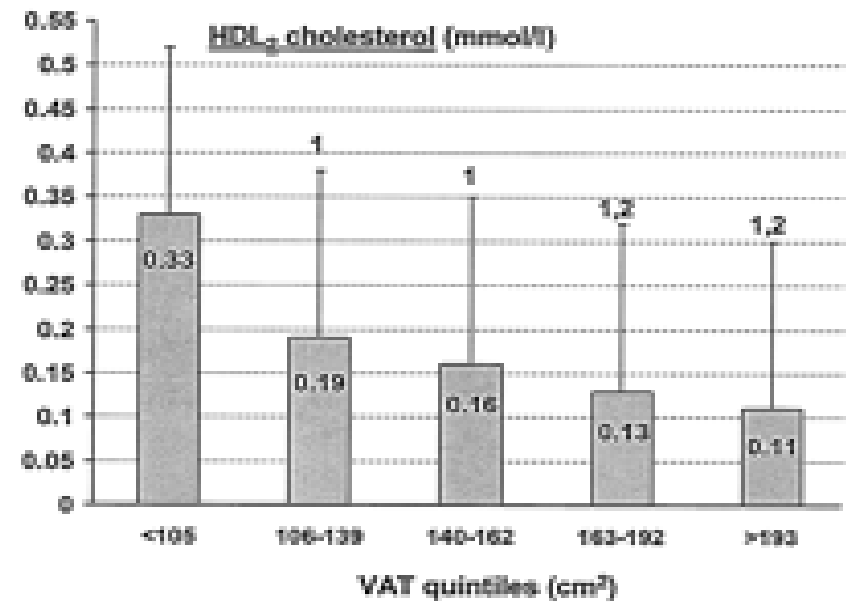
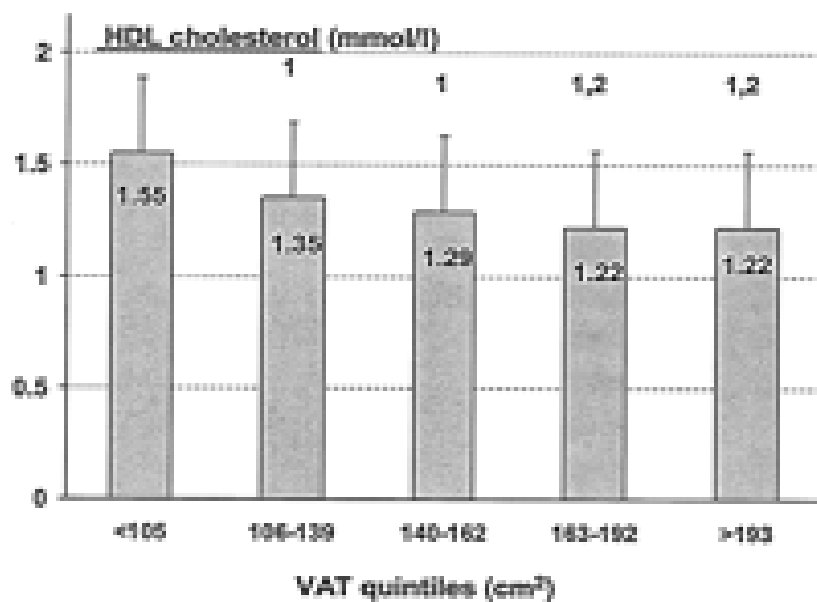
Grundy S et al. *Circulation* 2005;112:2735-2752



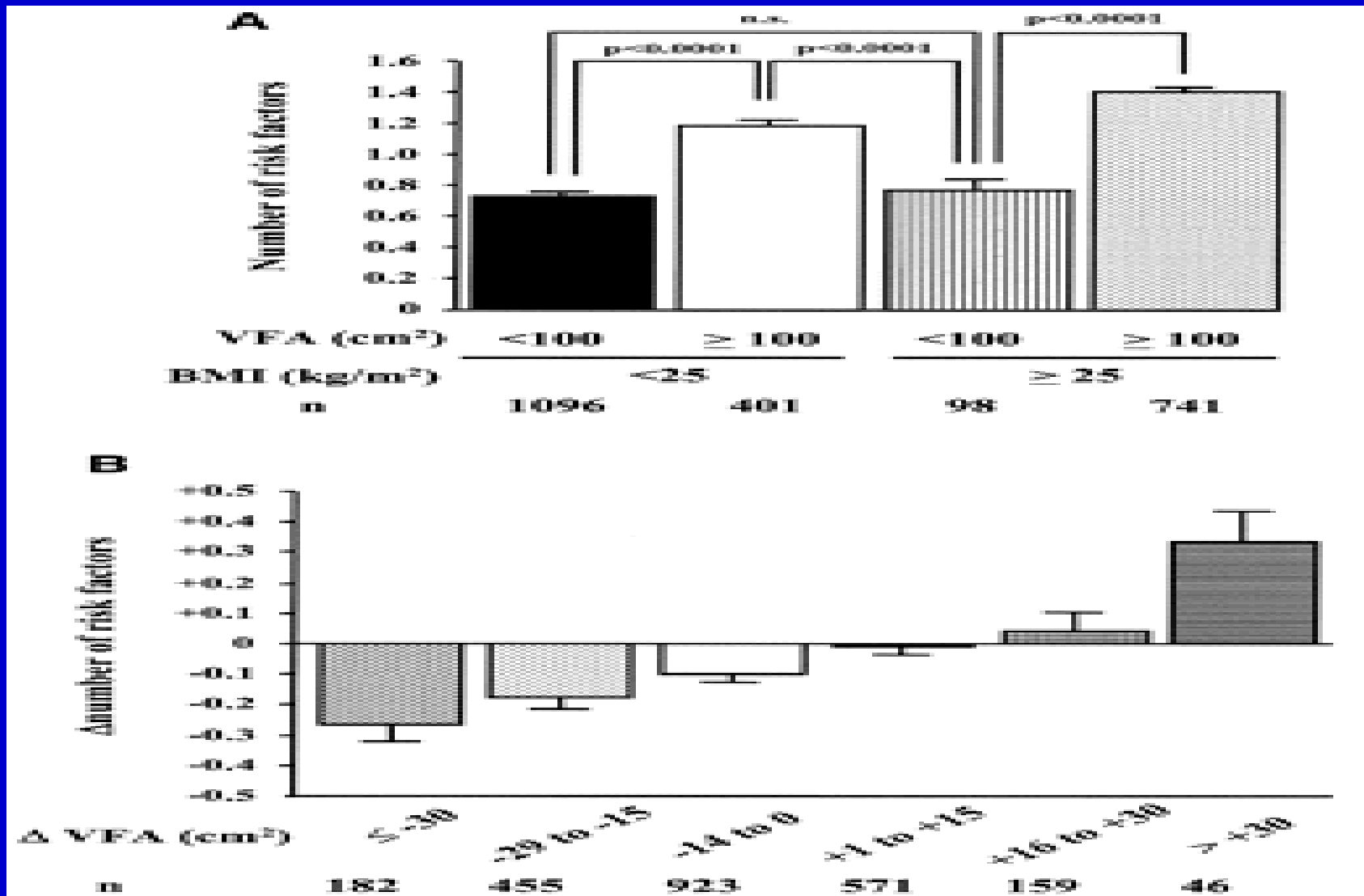
**A** Prevalence of the Metabolic Syndrome (Unadjusted)**B** Prevalence of the Metabolic Syndrome (Adjusted)**C** Odds Ratio for the Metabolic Syndrome

# Nicklas et al Diab Care 2003





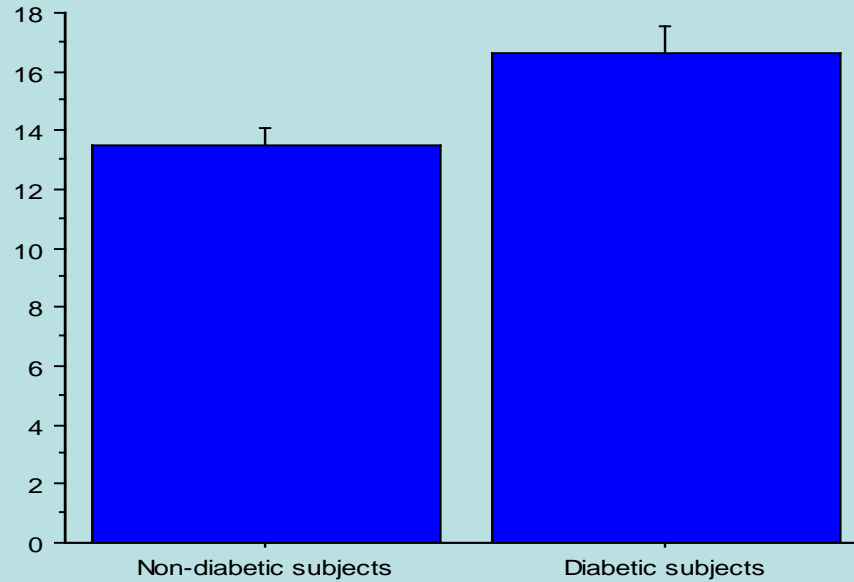
# Okauchi et al Diab Care 2007



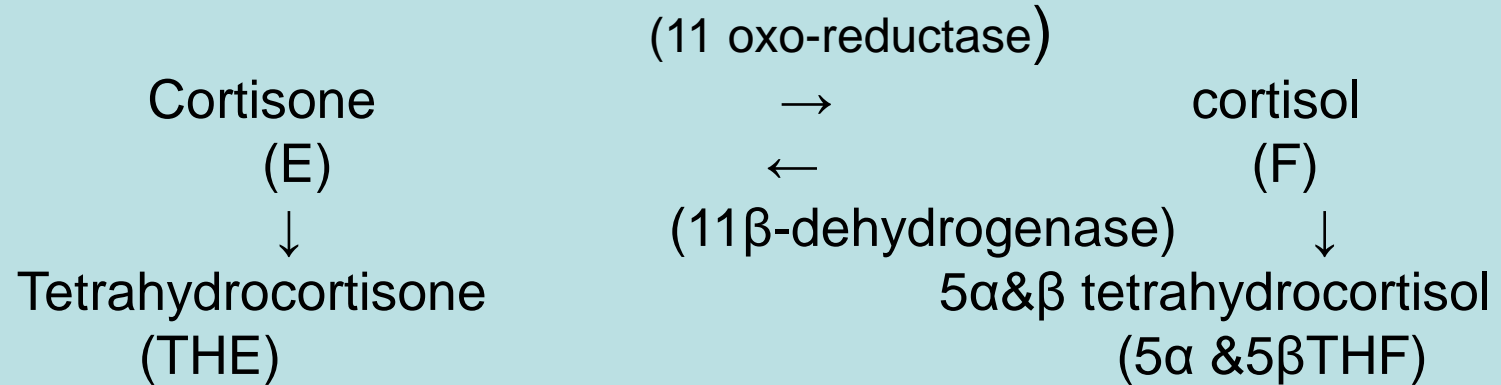


# McTernan PG et al JCEM 2003

## “Increased resistin levels in diabetic subjects”



## Ο ρόλος του 11βHSD



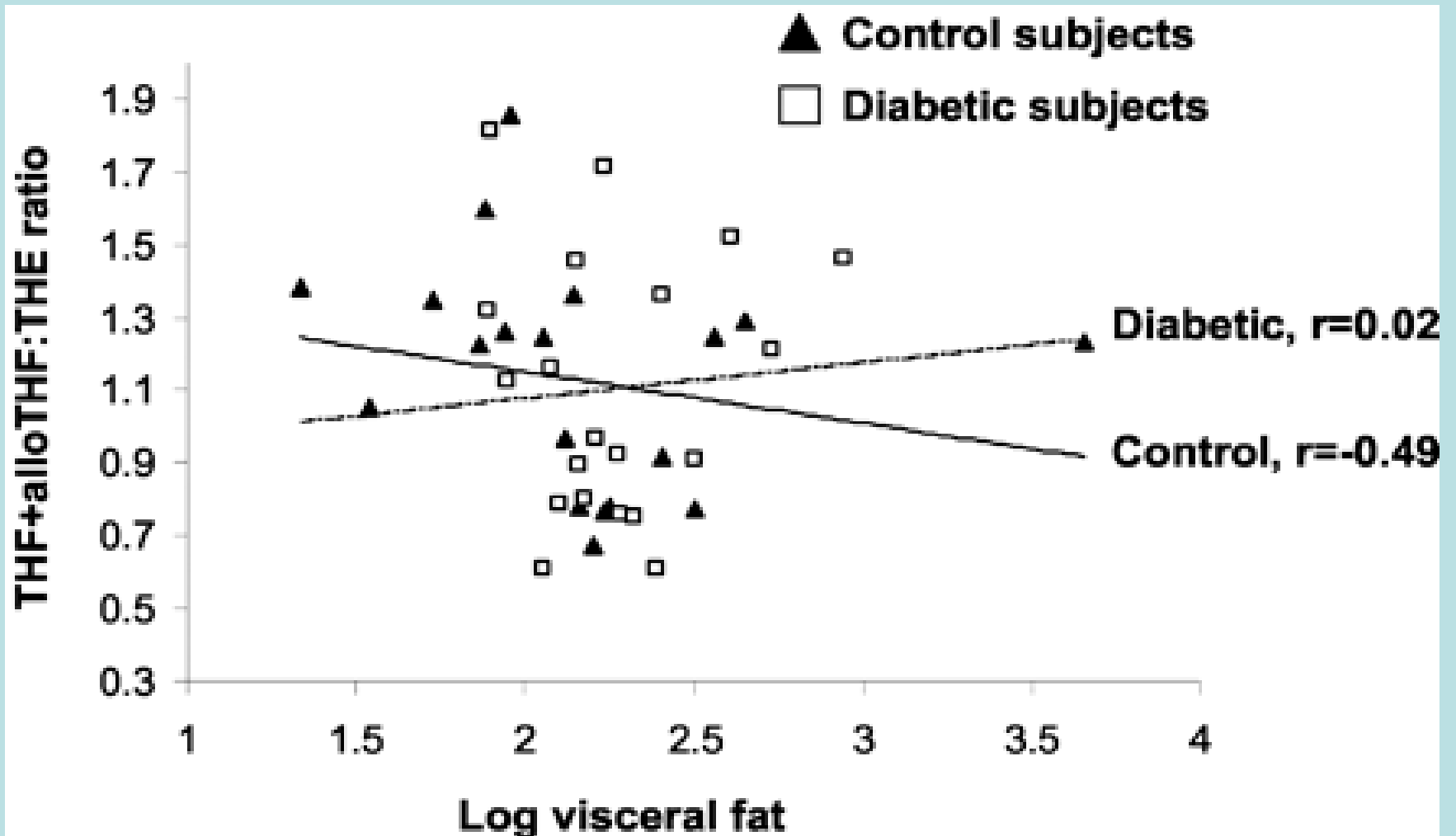
Υπαρχουν 2 ισοενζυμα του 11β HSD, το 11βHSD1 & 11βHSD 2

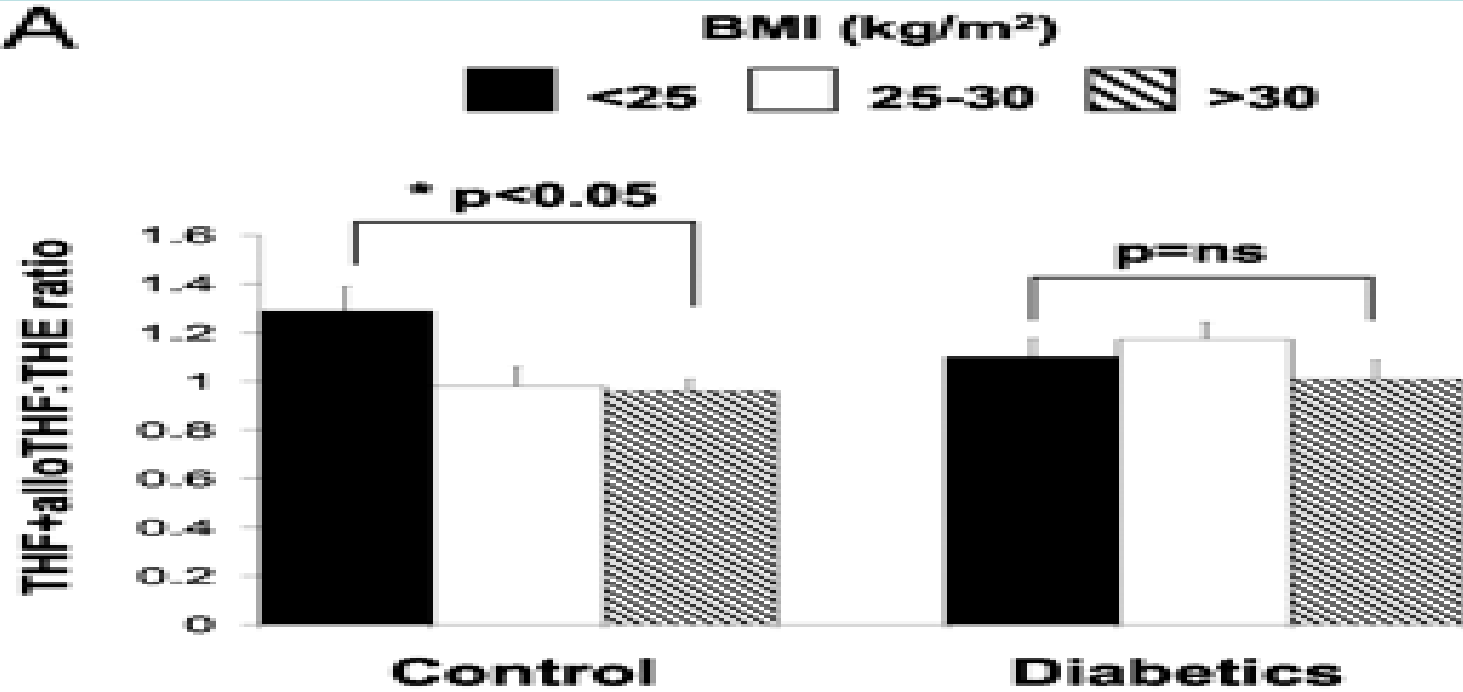
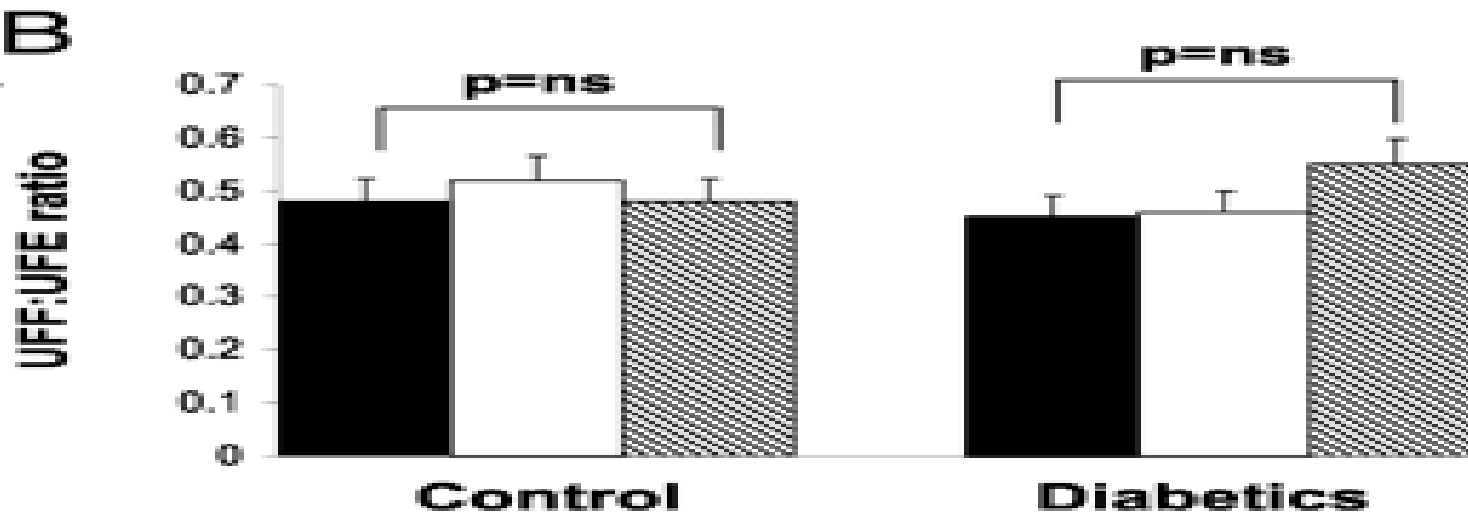
11βHSD1, εκφραζεται στο λιπωδη ιστο και μετατρεπει την μη ενεργη κορτιζονη στην ενεργη κορτιζολη αυξανοντας την ενεργοποιηση των τοπικων υποδοχεων γλυκοκορτικοειδων.

Η reductase δραση είναι μεγαλυτερη στο σπλαχνικο λιπος από ότι στο υποδοριο.

- Μελέτες έχουν δείξει ότι έχει σημασία η τοπική παραγωγή κορτιζόλης μέσω του 11β HSD1 (στο επίπεδο του λιποκυττάρου) στην **ενίσχυση της διαφοροποίησης του λιποκυττάρου και στη μείωση του πολλαπλασιασμού του προ-λιποκυττάρου**

# Valsamakis G et al JCEM 2004



**A****B**

*Σας ευχαριστώ*

