



ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ
ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ

Λιπώδης ιστός: σημαντικές νεώτερες γνώσεις

Ευθ. Καπάντας



ORTHO ΒΙΟΤΙΚΗ
Prevention & Antidote

Διευθυντής
Τμήμα: Διαβήτη-Παχυσαρκίας-Μεταβολισμού
Ιδιωτικό Νοσοκομείο Metropolitan
& Ορθοβιοτικής Ιατρικής

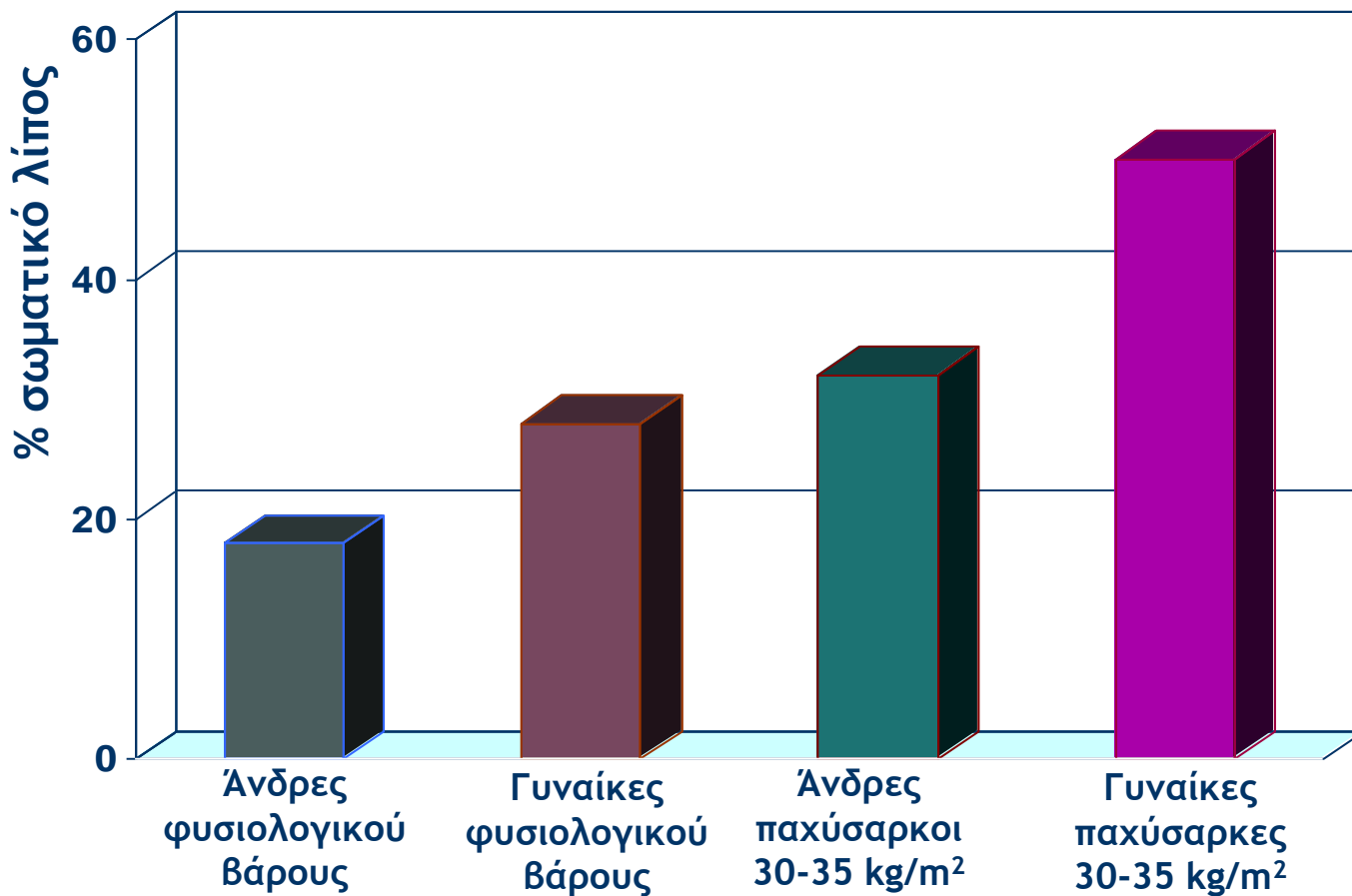


Καπάντας Ε.

ORTHO ΒΙΟΤΙΚΗ
Prevention & Antidote



Ποσοστό σωματικού λίπους σε άνδρες & γυναίκες, φυσιολογικού και αυξημένου σωματικού βάρους



Αριθμός λιποκυττάρων

Φυσιολογικό βάρος:
25 – 30 δισεκατομμύρια

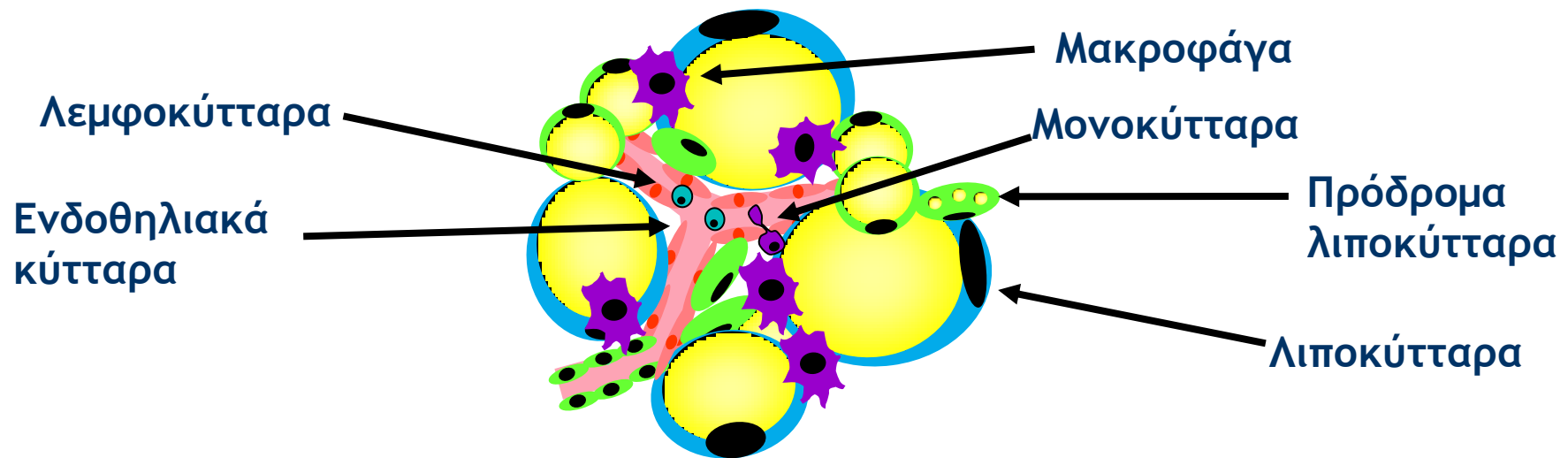
Μέτρια παχυσαρκία:
60-100 δισεκατομμύρια

Νοσογόνος παχυσαρκία:
>300 δισεκατομμύρια

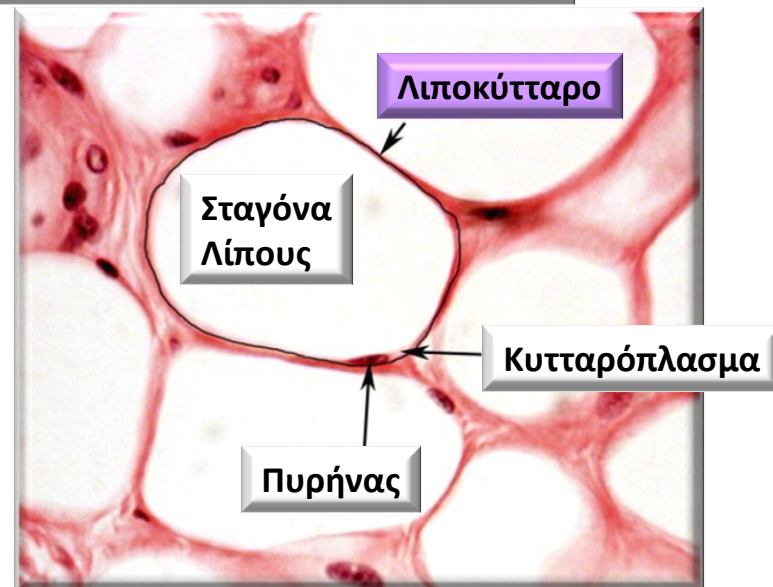
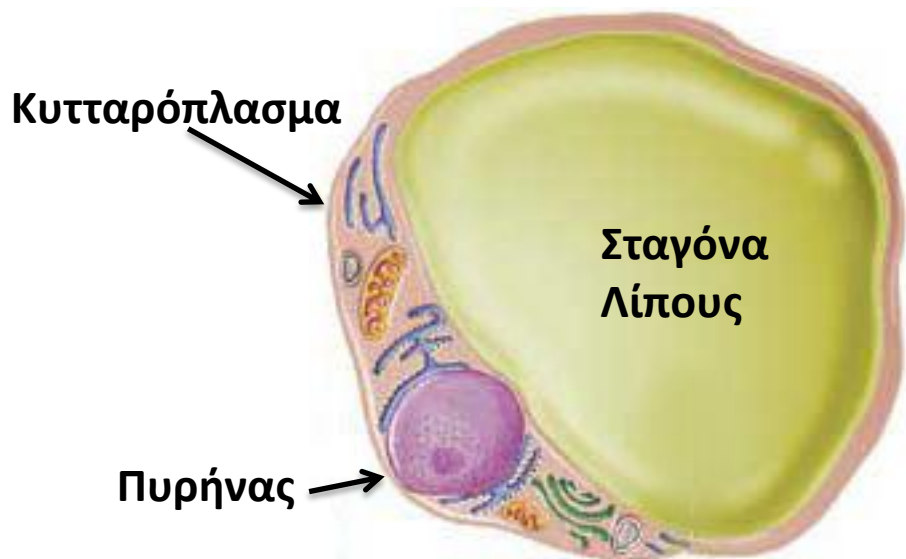
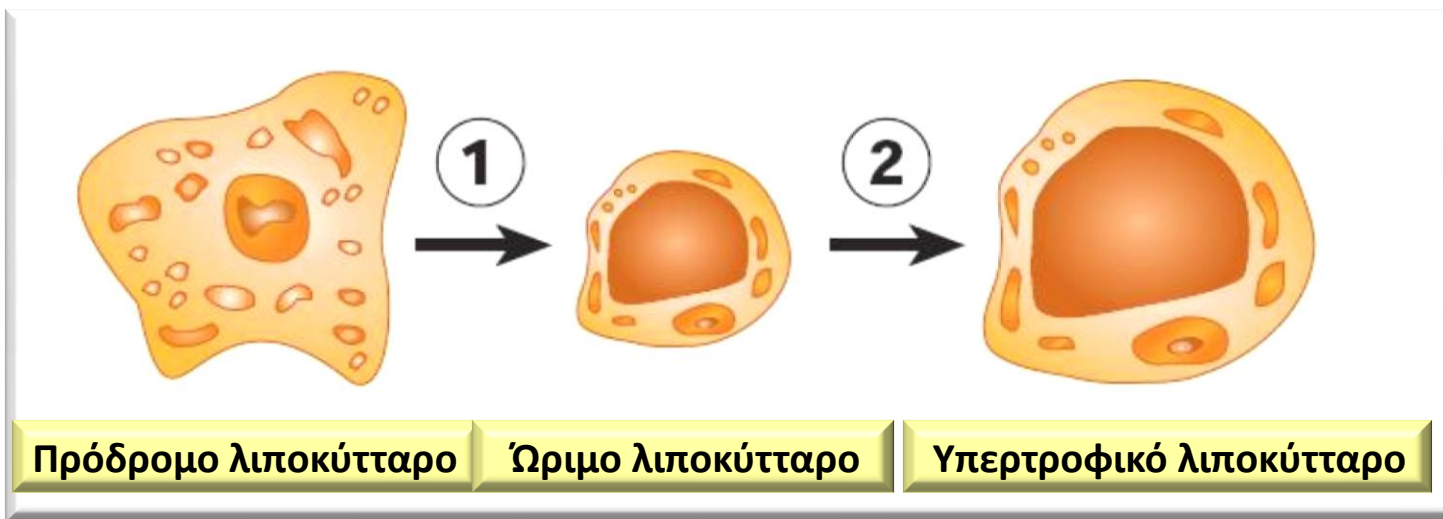


Κυτταρικοί πληθυσμοί εντός του λευκού λιπώδους ιστού

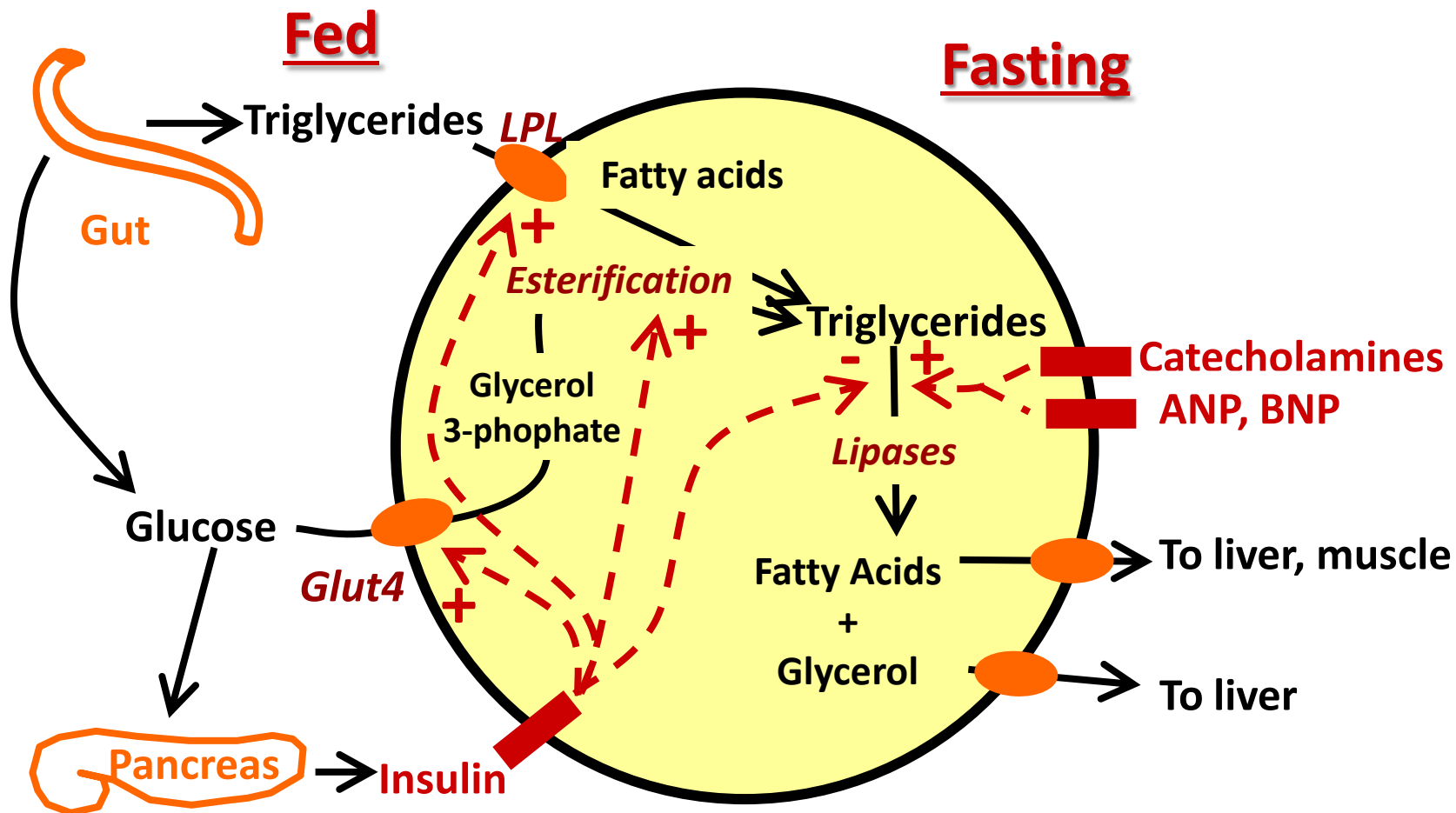
- Λιποκύτταρα ≈30%
- Πρόδρομα λιποκύτταρα & ινοβλάστες
- Ίνες κολλαγόνου
- Αιμοφόρων αγγείων (τοιχώματος & ενδοθηλίου τριχοειδών)
- Κύτταρα ανοσοποιητικού (μονοπύρρηνα, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα)



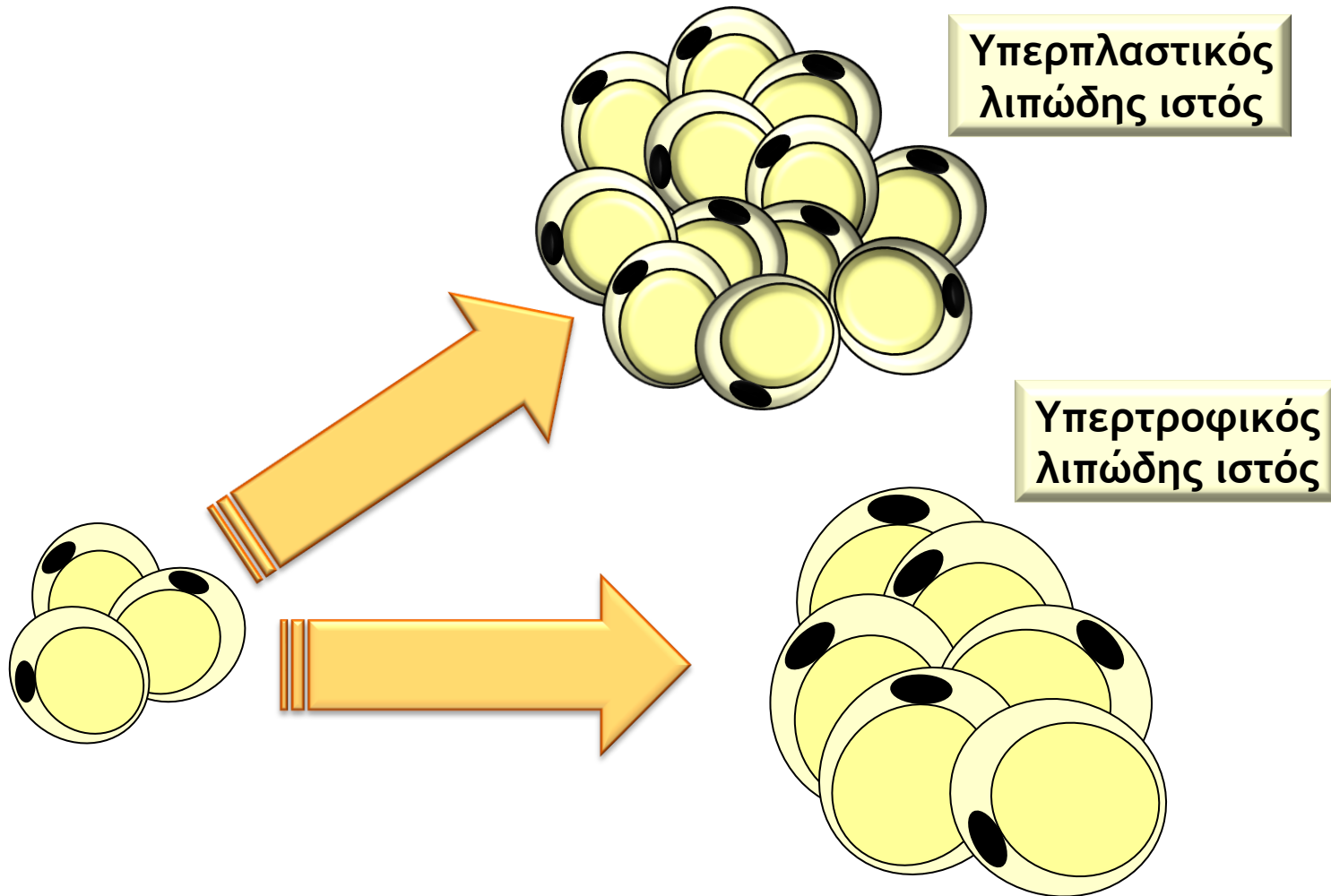
Η εξέλιξη του λιποκυττάρου



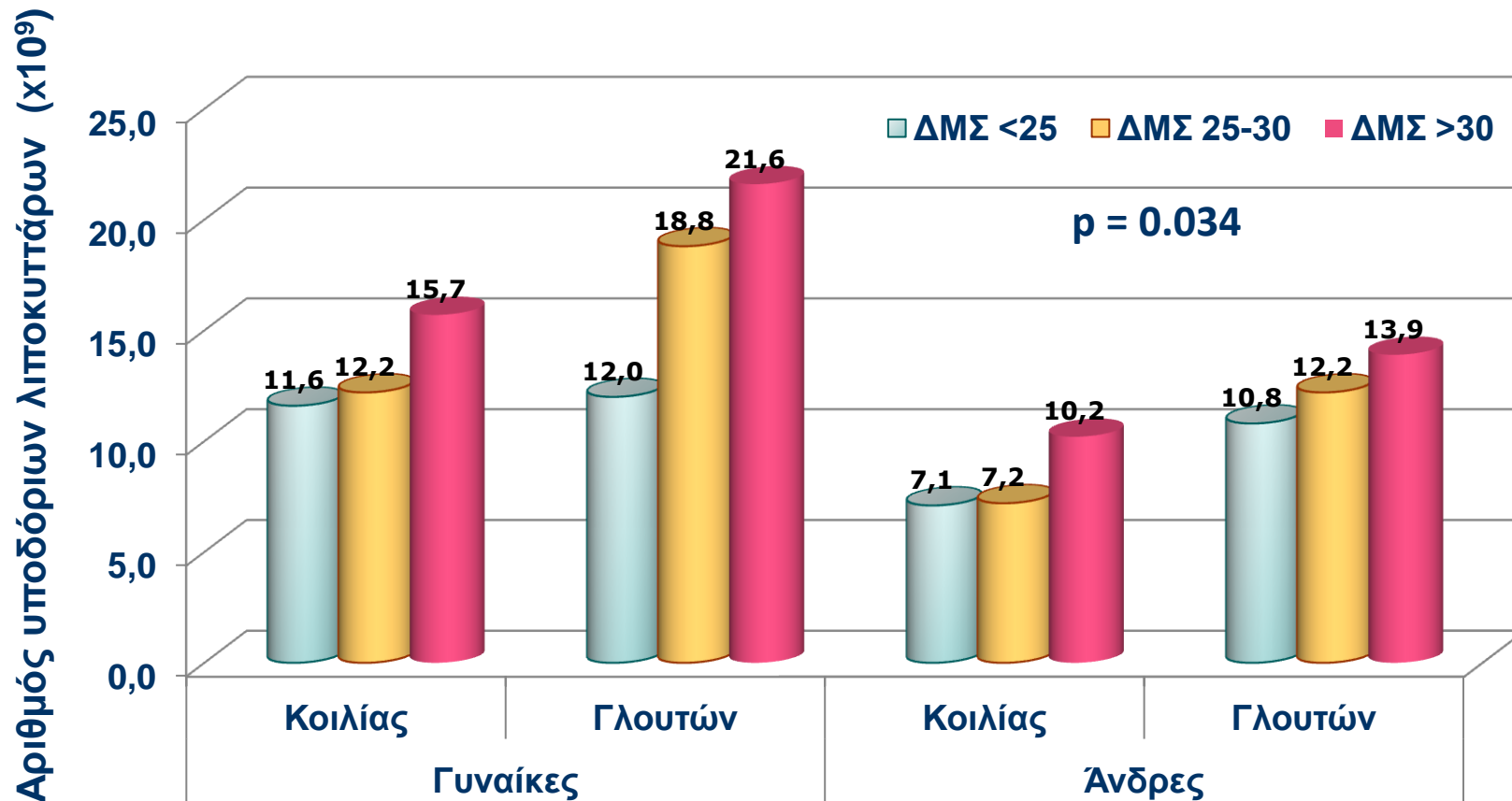
Η ρύθμιση της εναπόθεσης λίπους και της κινητοποίησής του στα ανθρώπινα λευκά λιποκύτταρα



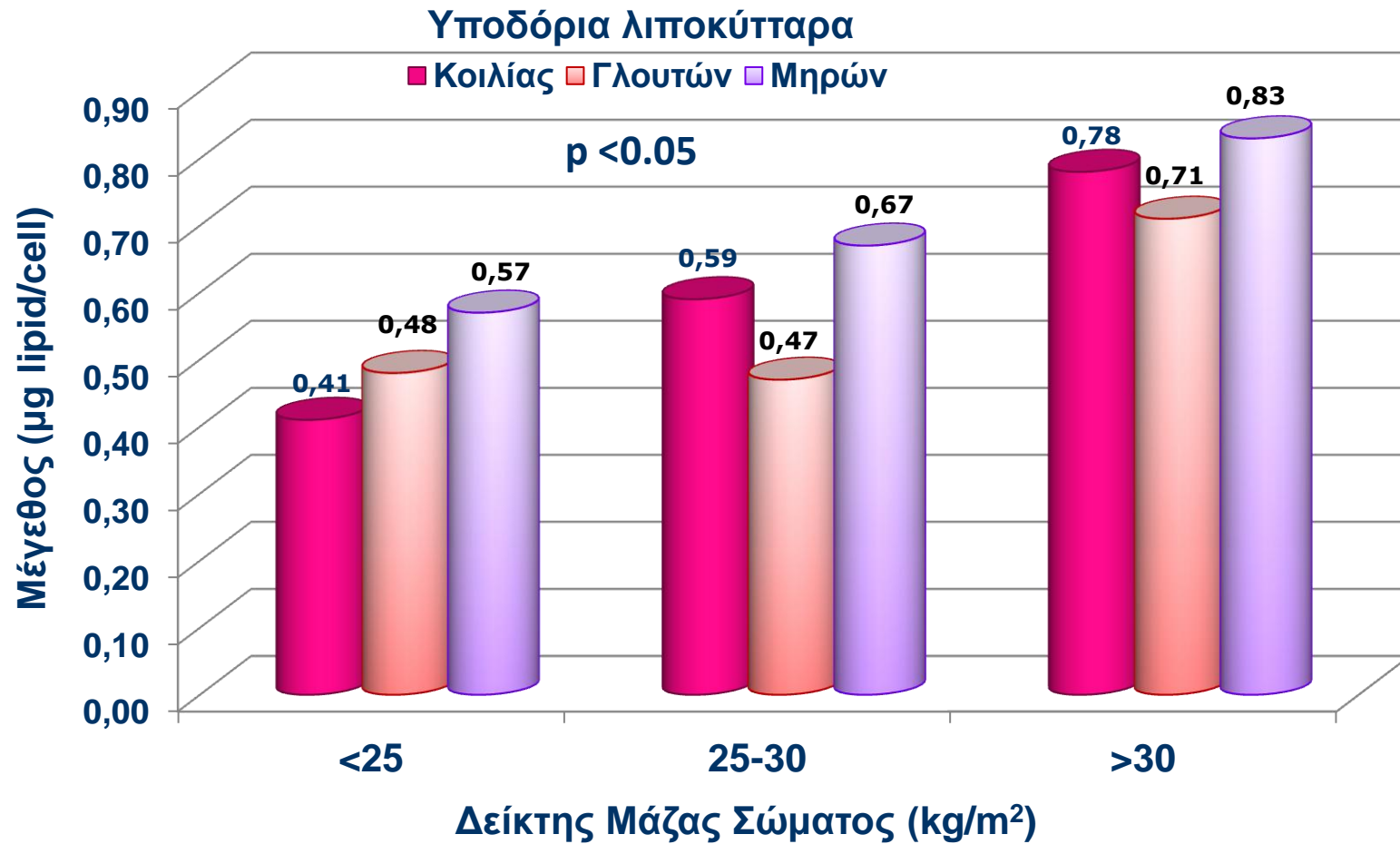
Το θετικό ενεργειακό ισοζύγιο οδηγεί είτε σε αύξηση του αριθμού των λιποκυττάρων είτε σε αύξηση του μεγέθους τους



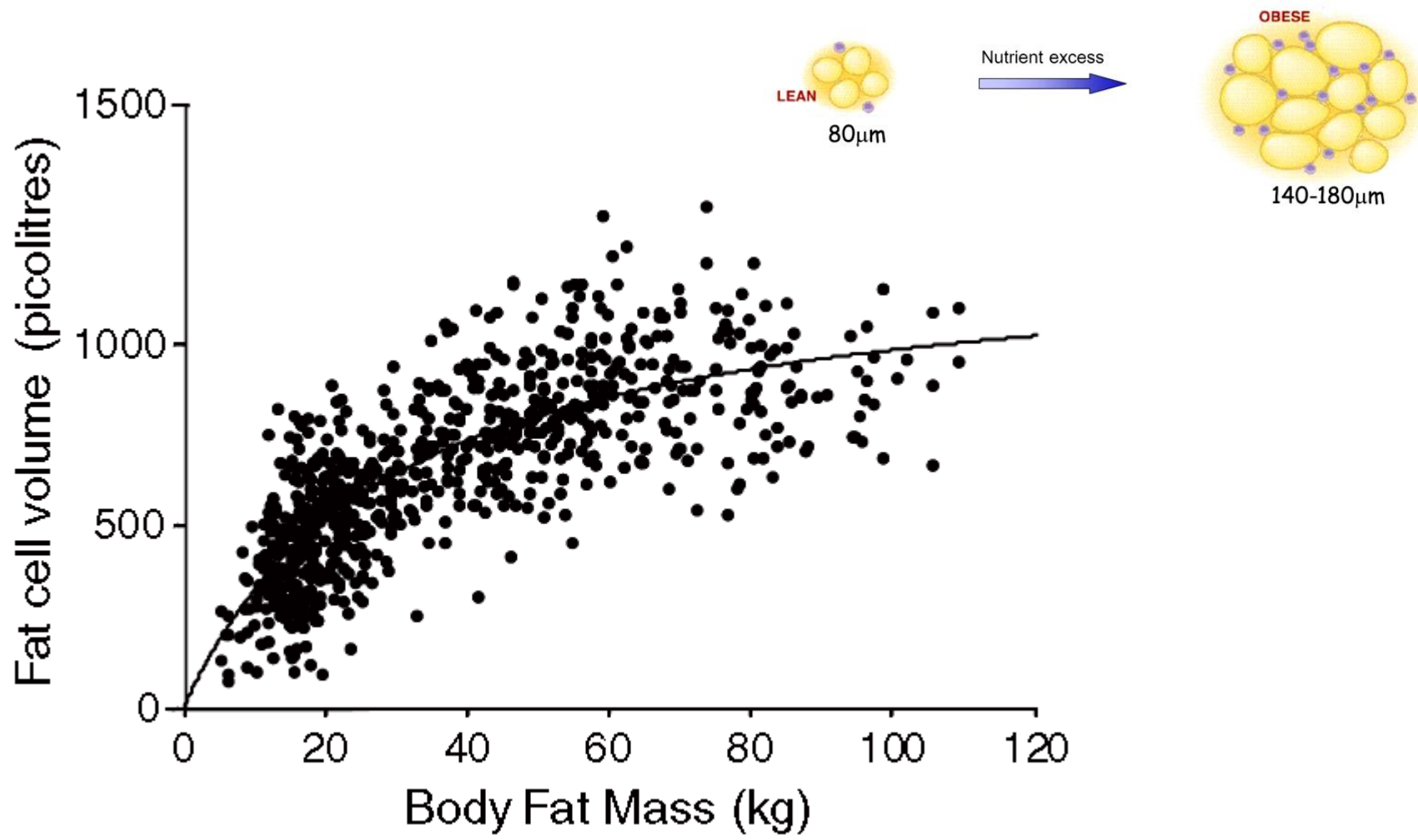
Ο αριθμός των υποδόριων λιποκυττάρων της κοιλιακής χώρας και των γλουτών, ανάλογα το ΔΜΣ



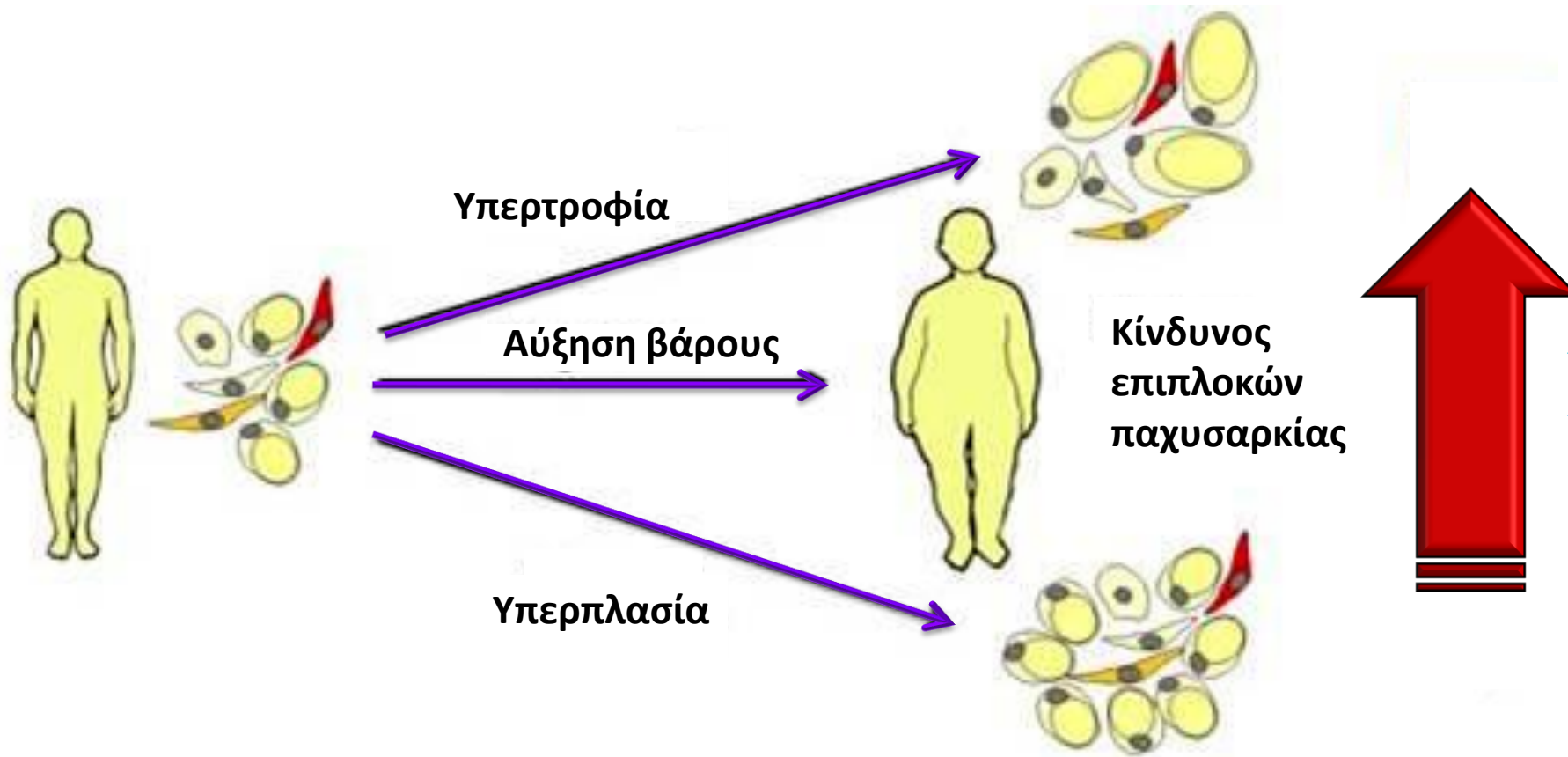
Το μέγεθος των υποδόριων λιποκυττάρων της κοιλιακής χώρας, των γλουτών & των μηρών, ανάλογα το ΔΜΣ



Σχέση μεταξύ του όγκου των λιποκυττάρων και της ποσότητας του σωματικού λίπους



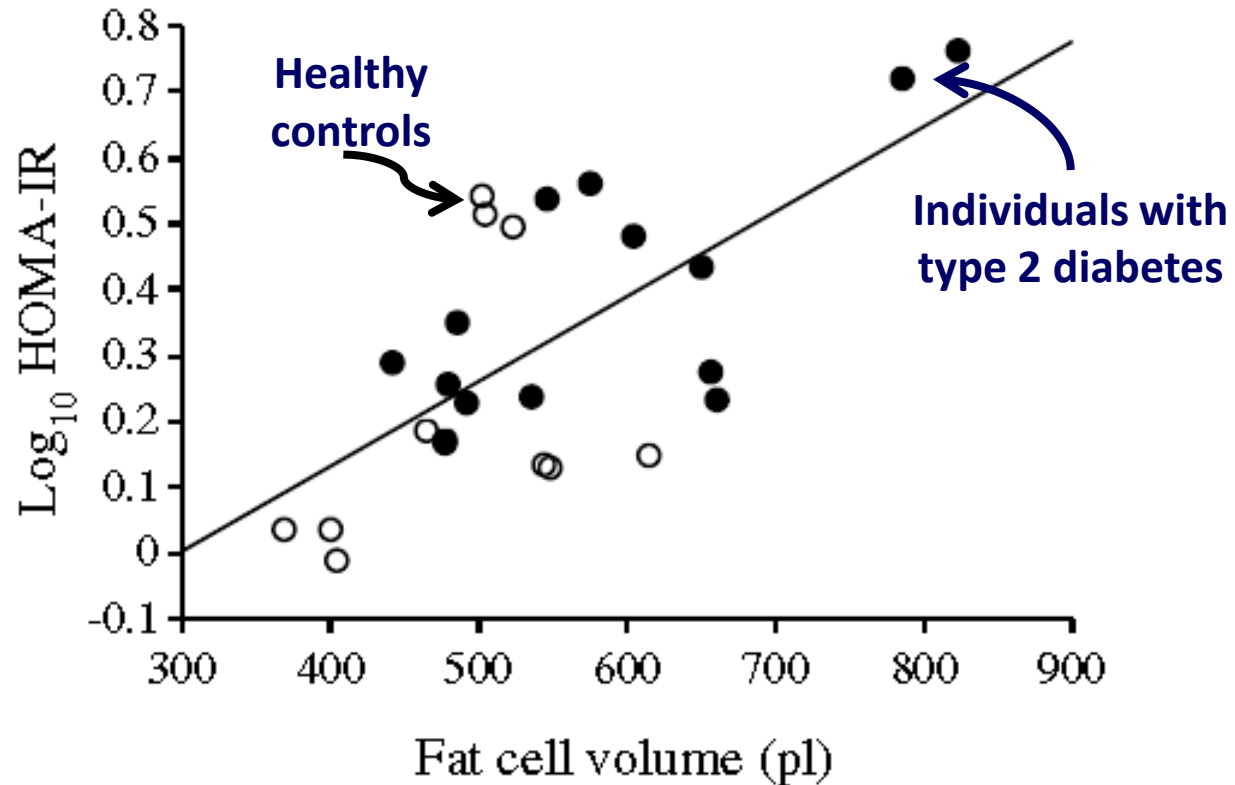
Υπερτροφική και υπερπλαστική μορφή της παχυσαρκίας



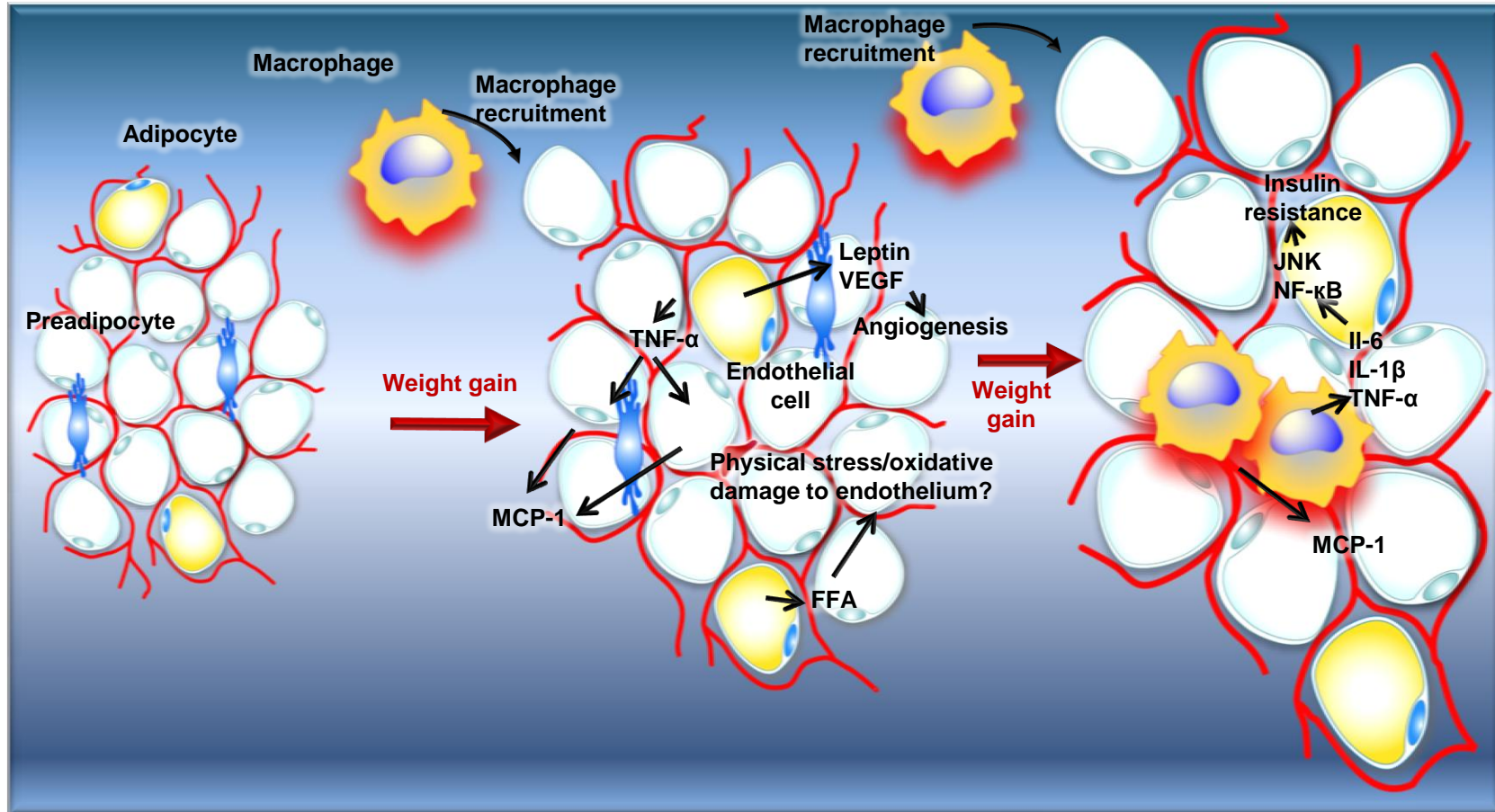
Κλινικά ευρήματα γυναικών με Υπερπλασία ή Υπερτροφία λιποκυττάρων

| Παράμετροι | Υπερπλασία (n=254) | Υπερτροφία (n=218) | p |
|--|-----------------------|-----------------------|---------|
| Ηλικία (έτη) | 38 ± 10 | 40 ± 11 | 0.01 |
| Περίμετρος Μέσης (cm) | 100 ± 22 | 105 ± 19 | 0.01 |
| Waist-to-Hip Ratio | 0.895 ± 0.085 | 0.924 ± 0.098 | 0.0005 |
| Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²) | 32.5 ± 9.4 | 33.1 ± 8.1 | 0.37 |
| Γλυκόζη (mmol/l) | 5.2 ± 1.4 | 5.4 ± 1.0 | 0.12 |
| Ινσουλίνη (mU/l) | 10.1 ± 7.8 | 13.0 ± 7.7 | <0.0001 |
| HOMA-R index | 0.25 ± 0.33 | 0.42 ± 0.29 | <0.0001 |
| Χοληστερόλη (mmol/l) | 4.9 ± 1.0 | 5.1 ± 1.1 | 0.033 |
| HDL-χοληστερόλη (mmol/l) | 1.40 ± 0.39 | 1.28 ± 0.36 | 0.001 |
| Τριγλυκερίδια (mmol/l) | 1.2 ± 0.8 | 1.5 ± 0.8 | 0.002 |
| Όγκος λιποκυττάρου (pl) | 555 ± 224 | 825 ± 209 | <0.0001 |
| Αριθμός λιποκυττάρων (x10 ¹⁰) | 7.9 ± 2.8 | 5.3 ± 1.7 | <0.0001 |

Σχέση μεταξύ του μεγέθους των λευκών λιποκυττάρων και της ινσουλινοαντίστασης



Η παχυσαρκία συνοδεύεται από διήθηση του λιπώδους ιστού με μακροφάγα, υποξία, φλεγμονή και ινσουλινοαντίσταση

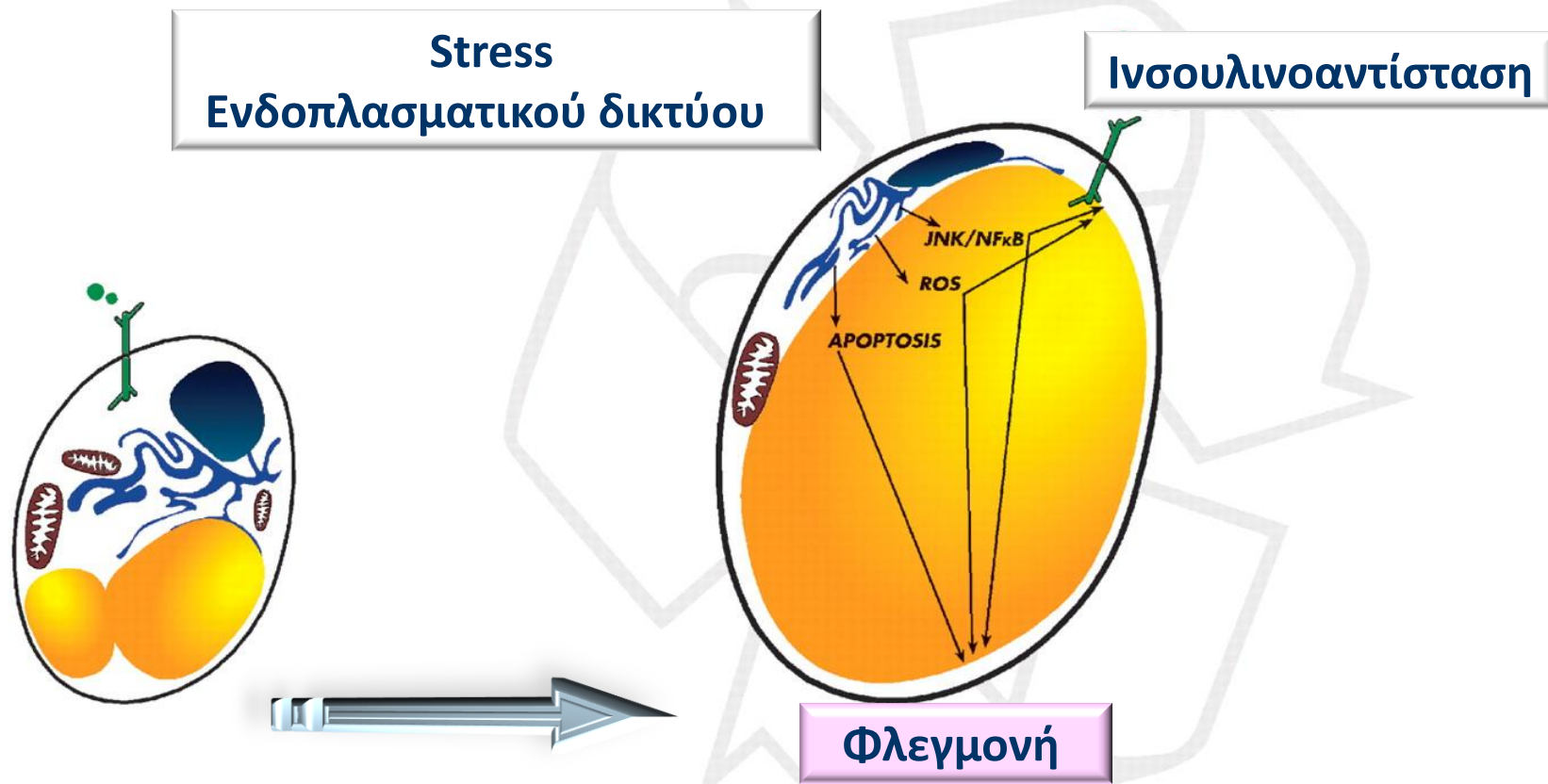


FFA: free fatty acids
 IL-1β: interleukin-1β
 IL-6: interleukin-6
 JNK: jun N-terminal kinase

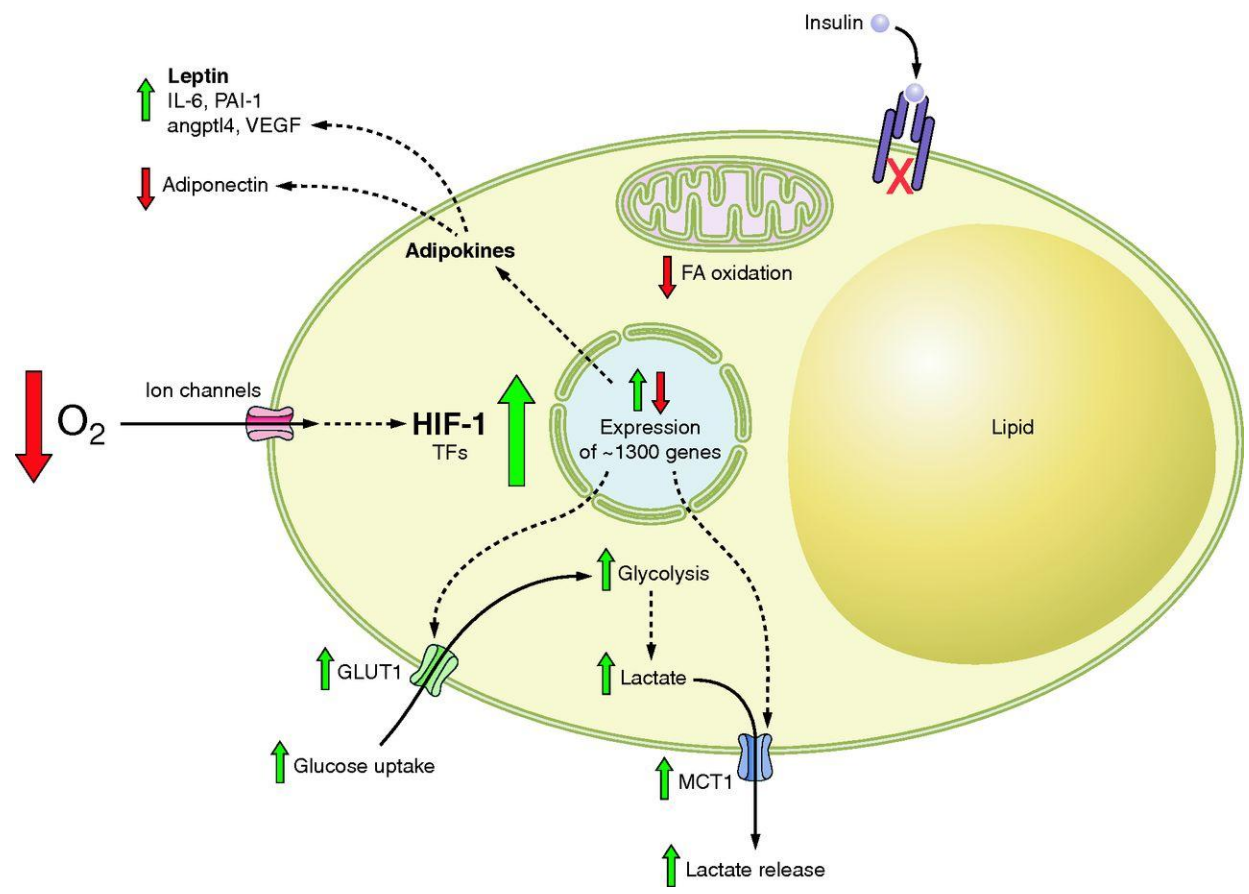
MCP-1: monocyte chemotactic protein-1
 NF-κB: nuclear factor-κB
 TNF-α: tumor necrosis factor-α
 VEGF: vascular endothelial growth factor



Η αύξηση του μεγέθους του λιποκυττάρου, συνοδεύεται με stress του ενδοπλασματικού δικτύου & ινσουλινοαντίσταση



Σχηματικά η επίδραση της υποξίας στις βασικές λειτουργίες των λευκών λιποκυττάρων

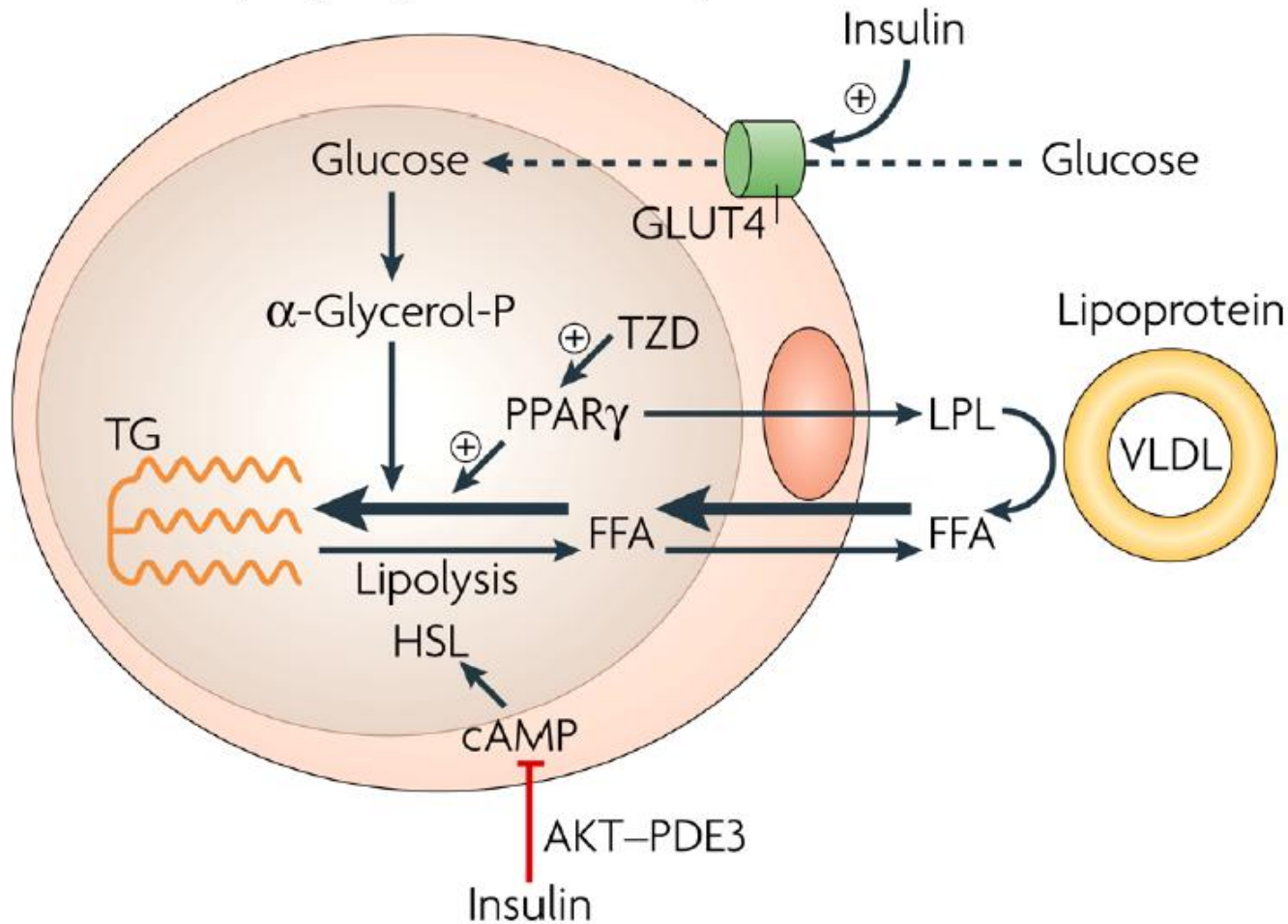


HIF-1: hypoxia-inducible factor 1



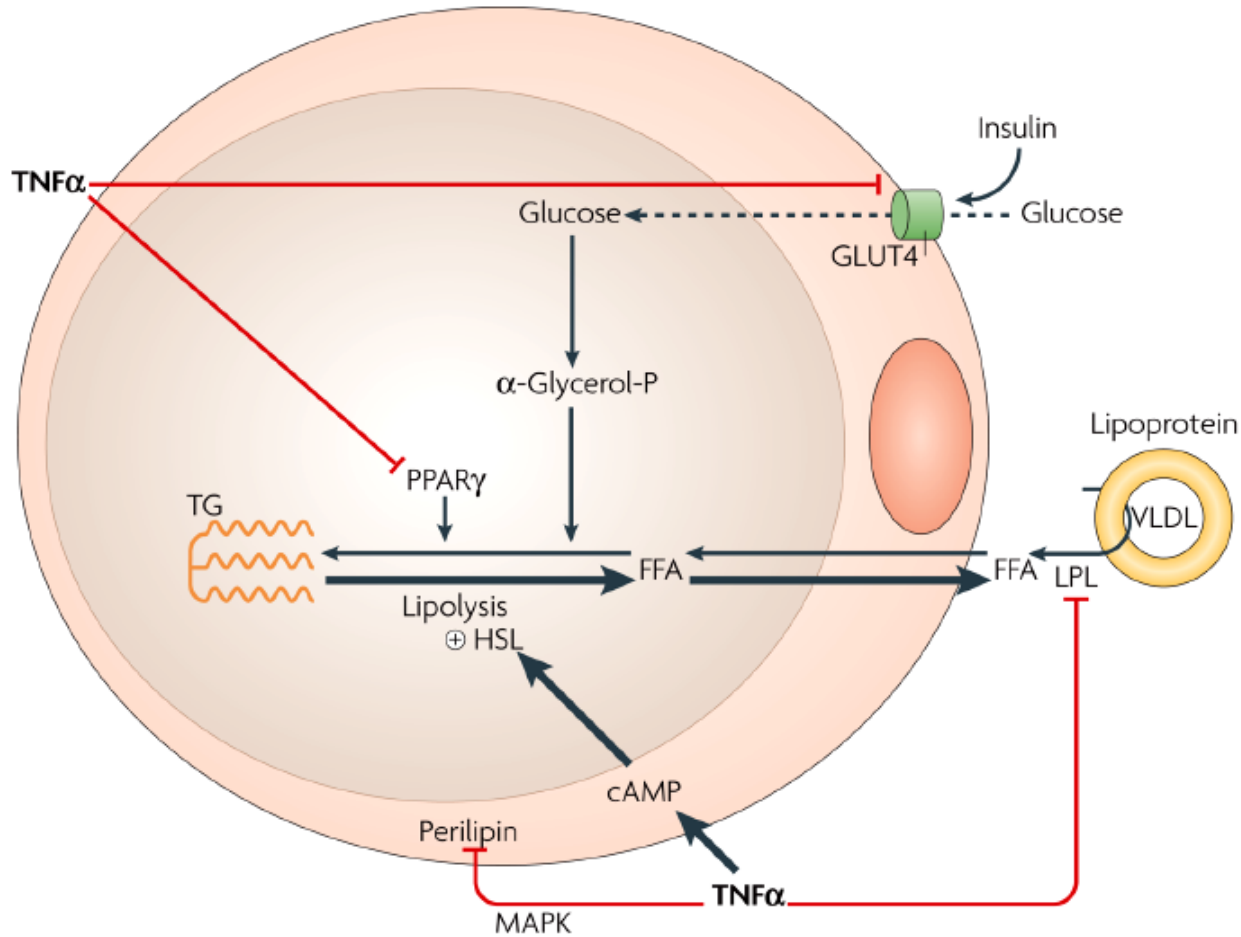
Στα φυσιολογικά λευκά λιποκύτταρα η ινσουλίνη ευοδώνει την εστεροποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων

a Small adipocyte (lean condition)

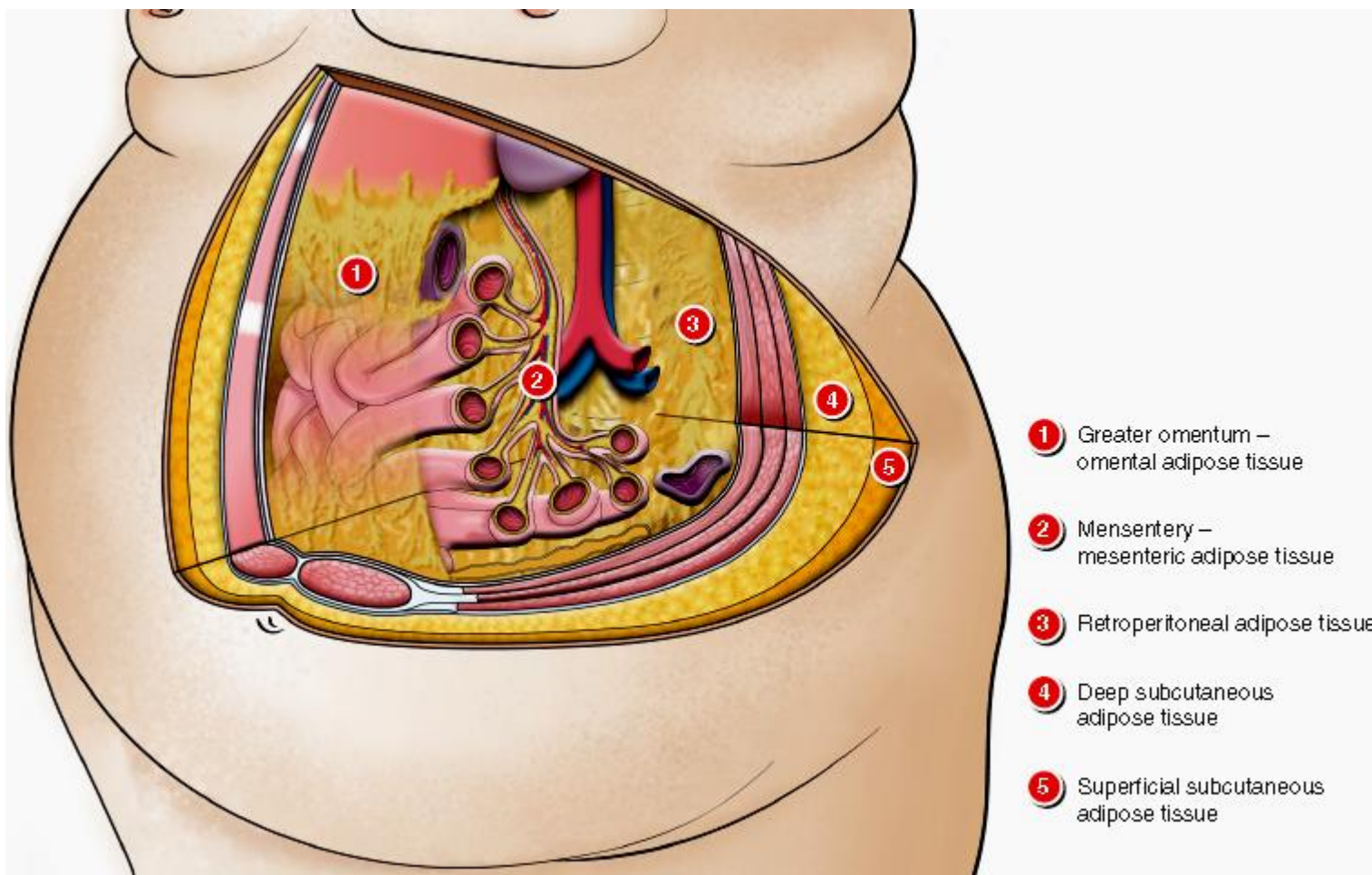


Στα μεγενθυμένα λευκά λιποκύτταρα, ο TNFα αυξάνει τη λιπόλυση & την απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων

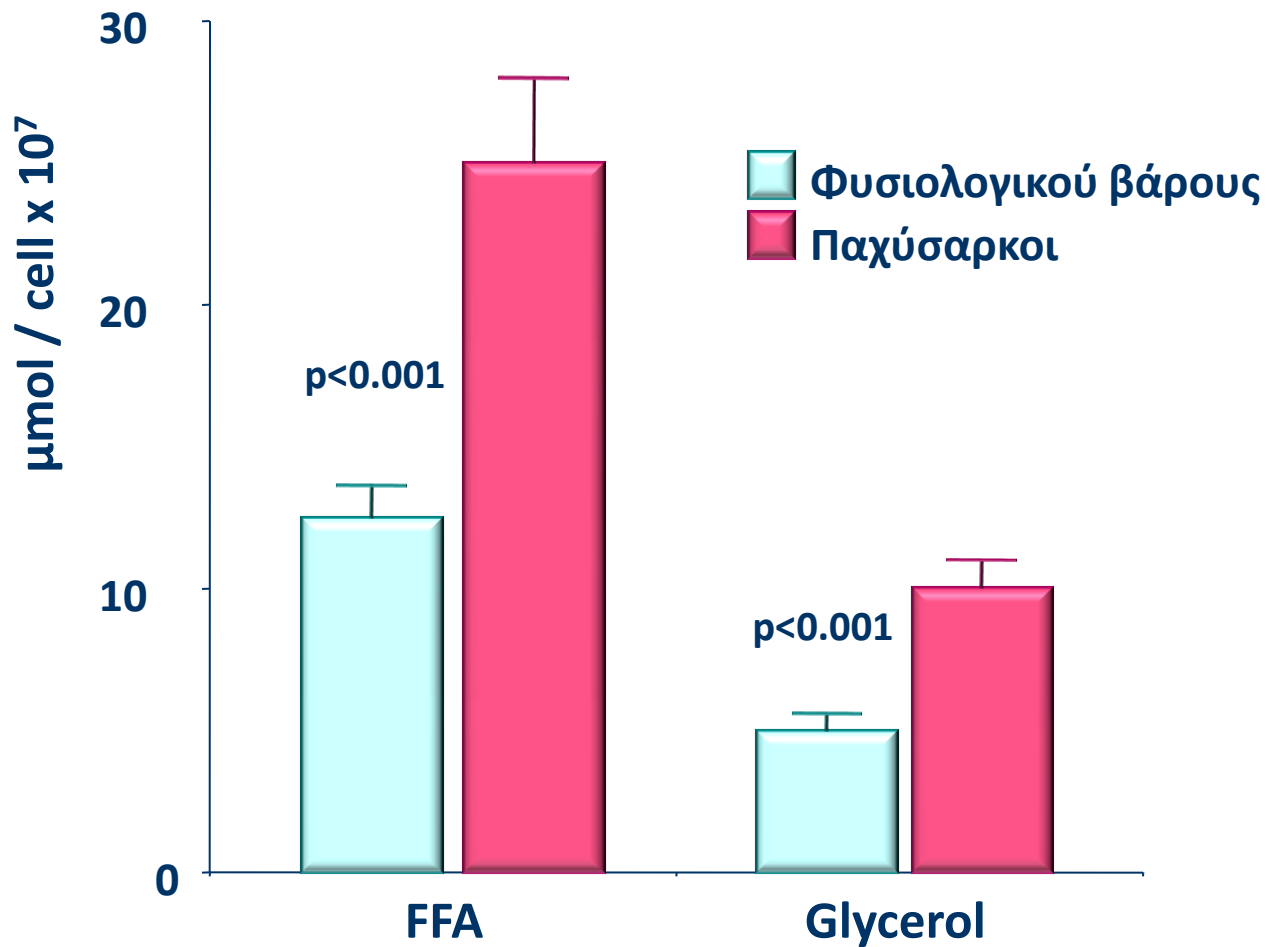
b Enlarged adipocyte (obese condition)



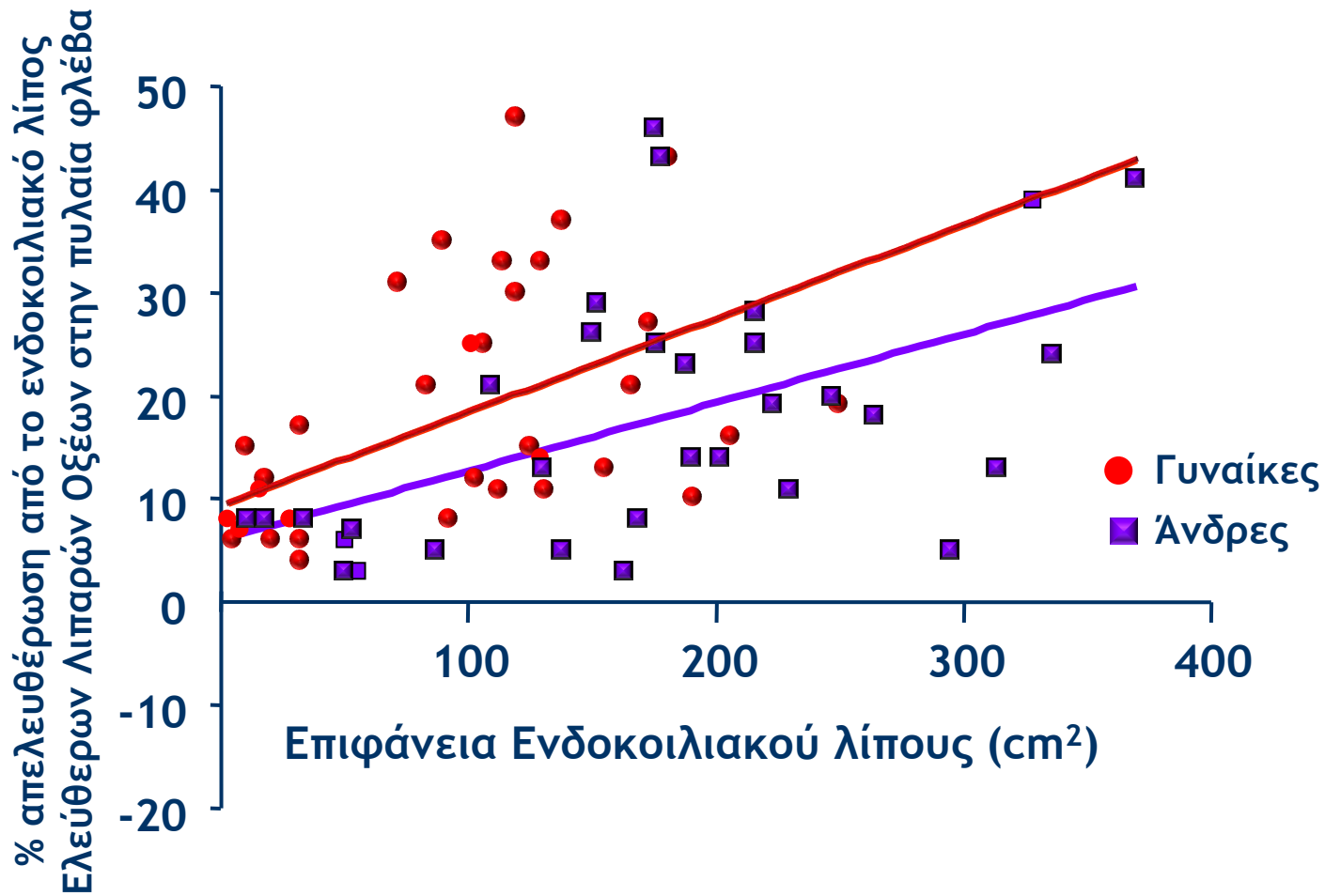
Τοπογραφία του ενδοκοιλιακού λίπους



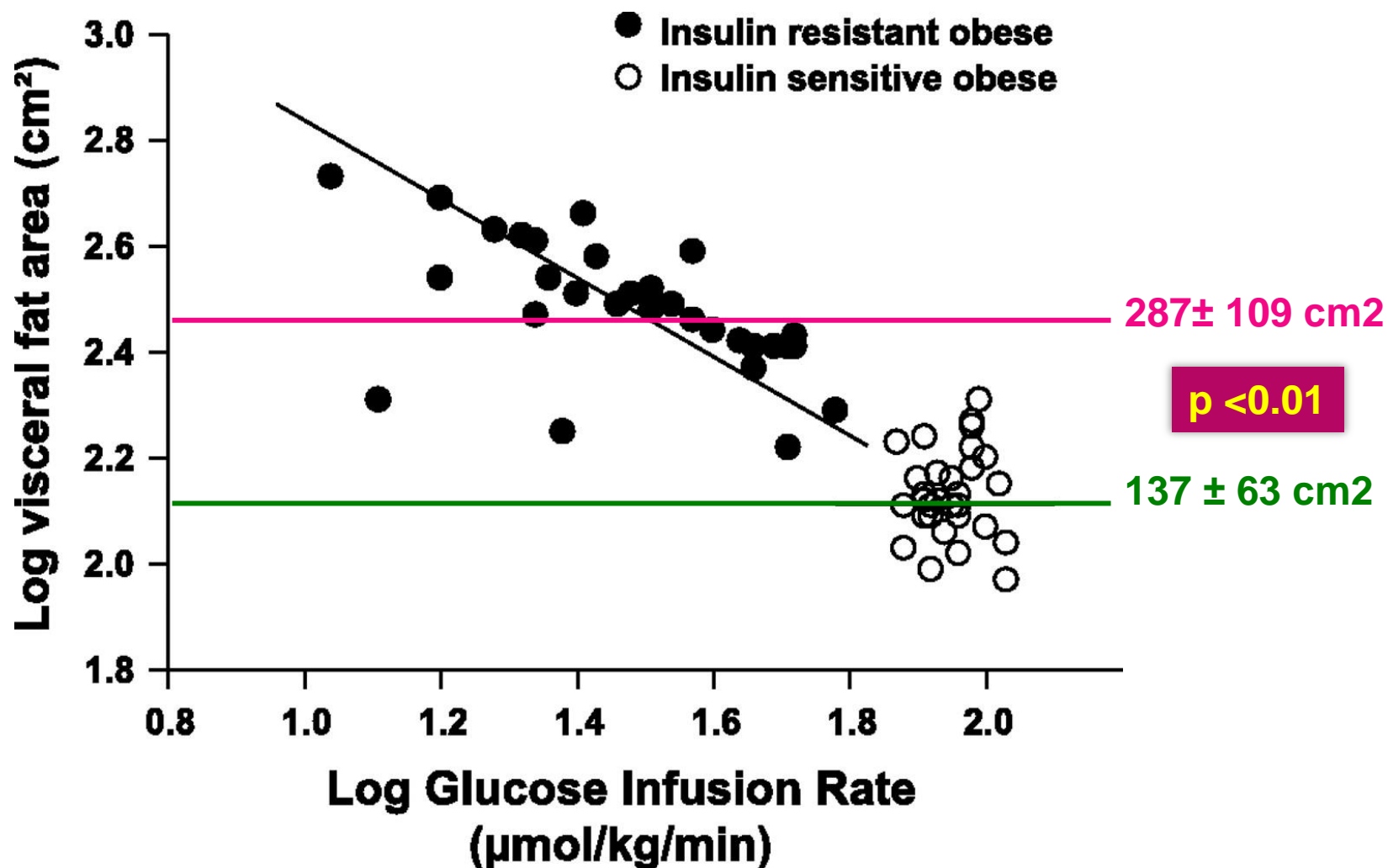
Λιπόλυση προκαλούμενη με νοραδρεναλίνη από τα ενδοκοιλιακά λιποκύτταρα



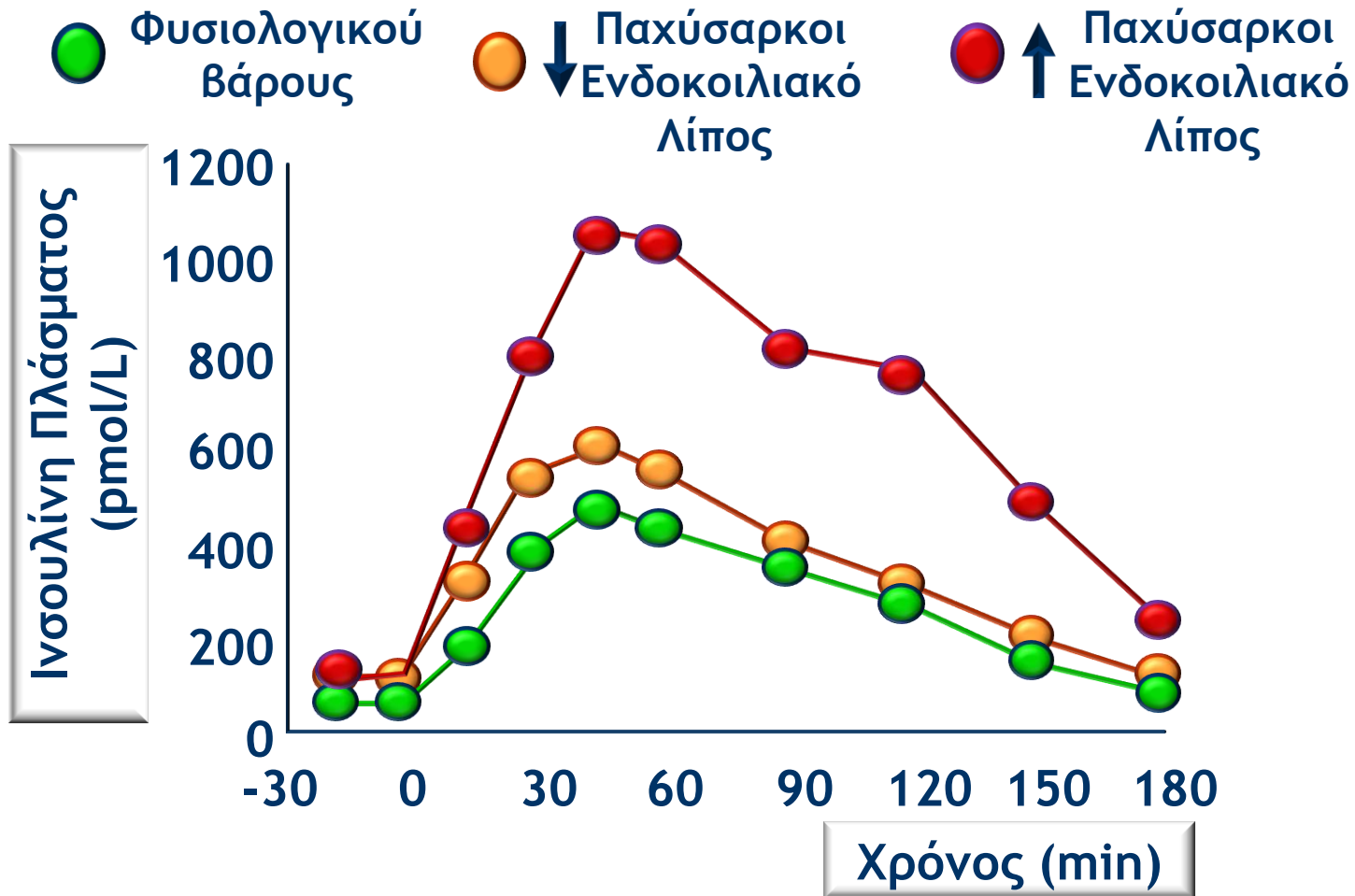
Αυξημένο ενδοκοιλιακό λίπος αυξάνει την ηπατική έκθεση σε Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα



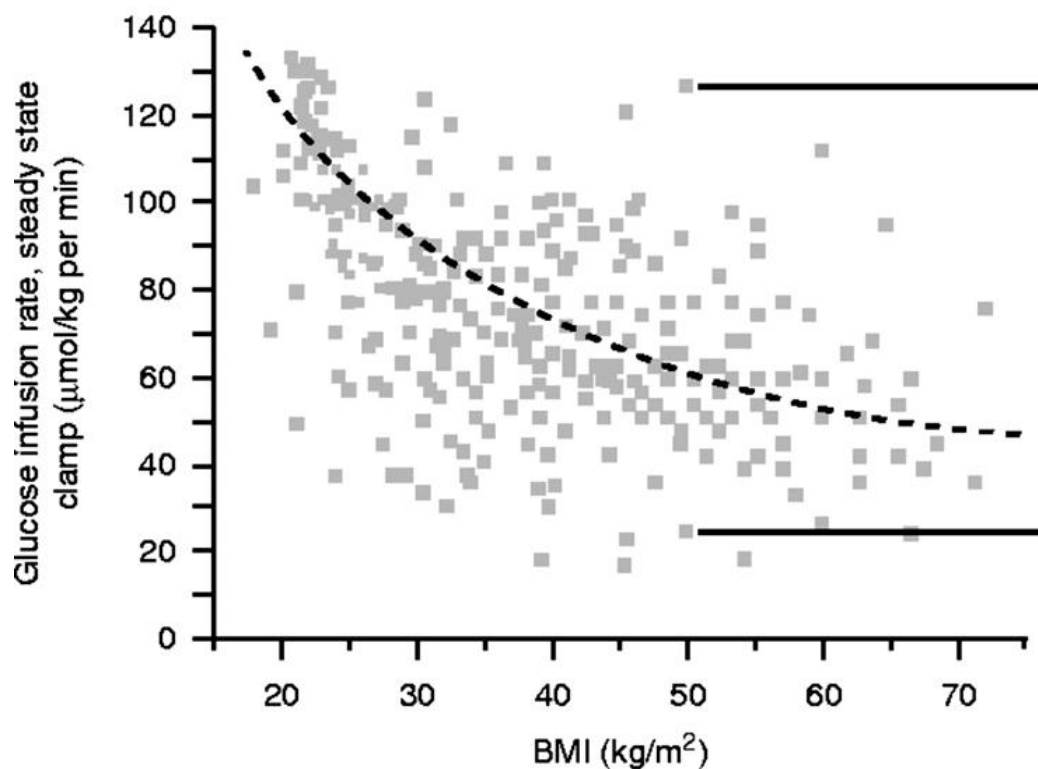
Σχέση μεταξύ του μεγέθους της επιφάνειας του ενδοκοιλιακού λίπους & της ινσουλινοαντίστασης



Το αυξημένο ενδοκοιλιακό λίπος προκαλεί Ινσουλινοαντίσταση & Υπερινσουλαιμία



Όλοι οι παχύσαρκοι δεν έχουν την ίδια ινσουλινοαντίσταση και τα ίδια μεταβολικά προβλήματα



BMI: 50.0 kg/m^2
FPG: 5.1 mmol/l
HbA1c: 5.4%
HDL: 1.27 mmol/l
TG: 1.51 mmol/l
BP: $129/78 \text{ mmHg}$



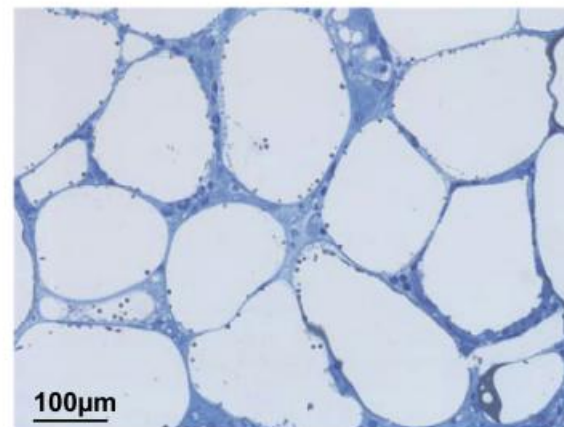
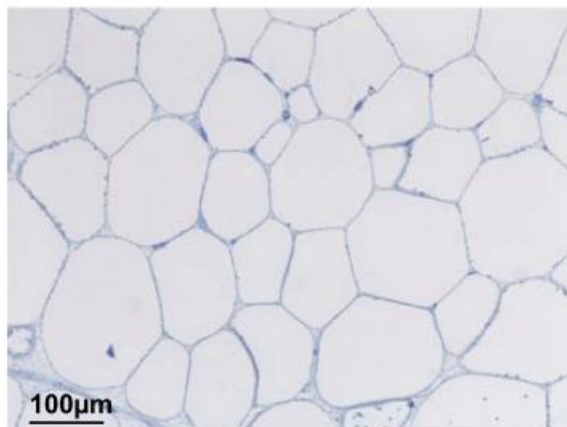
BMI: 50.0 kg/m^2
FPG: 5.8 mmol/l
HbA1c: 5.9%
HDL: 0.83 mmol/l
TG: 1.96 mmol/l
BP: $136/84 \text{ mmHg}$

Χαρακτηριστικές εικόνες ατόμων με νοσογόνο παχυσαρκία και με διαφορετική ινσουλινοευαισθησία & η ιστολογική εικόνα του επιπλοϊκού τους λιπώδους ιστού

Insulin sensitive



Insulin resistant

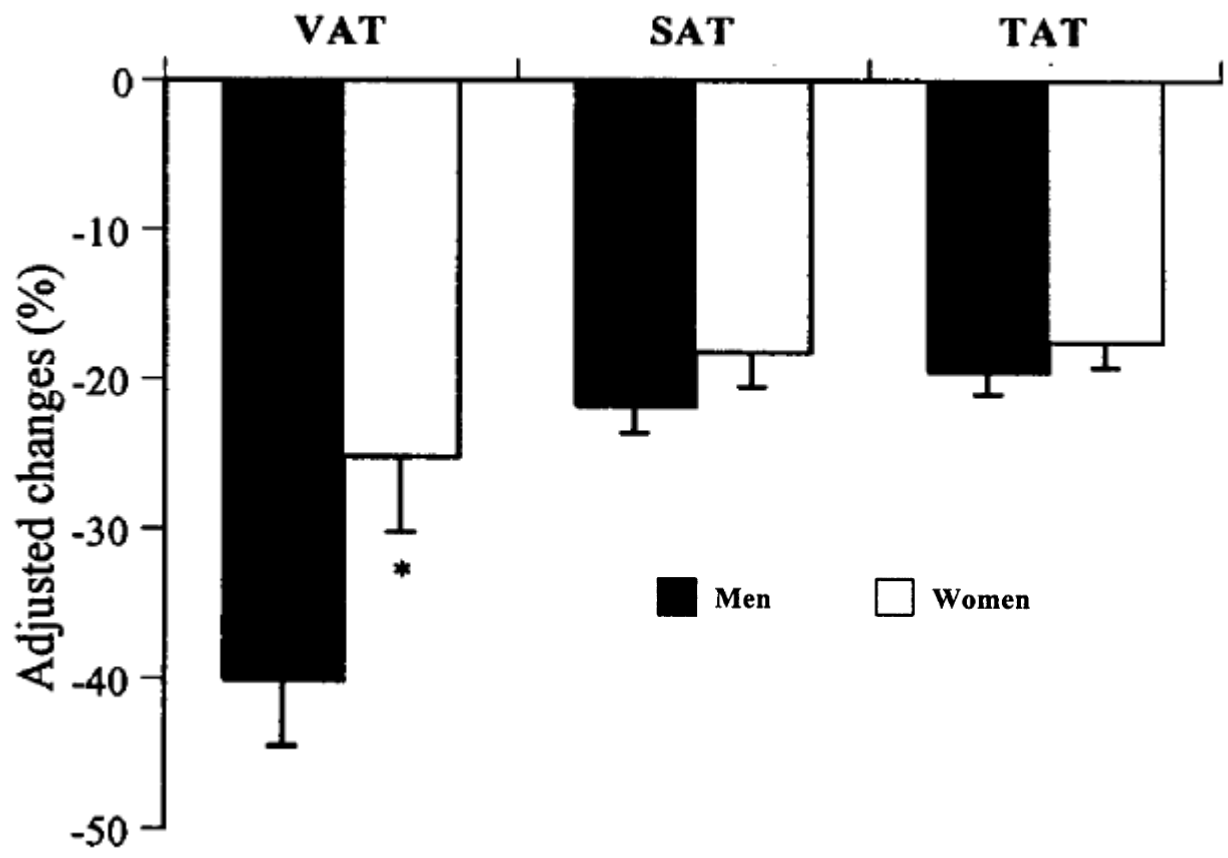


528 pl
972 pl

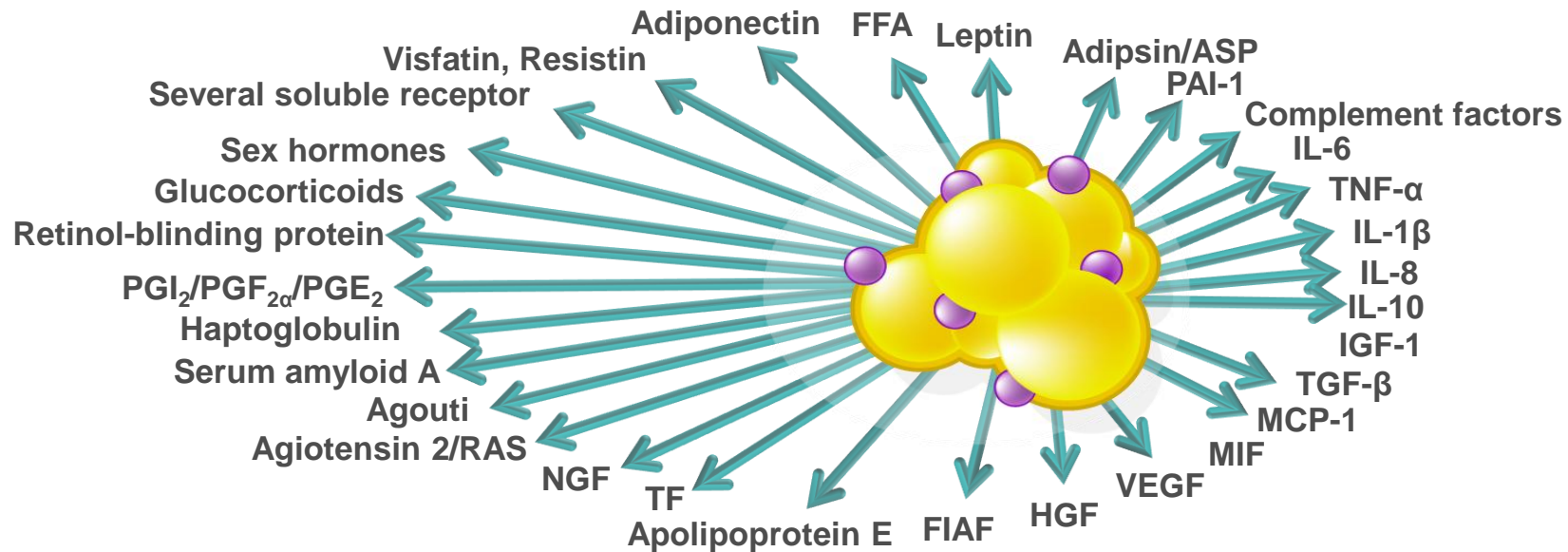
Mean adipocyte volume
Maximal adipocyte volume

715 pl
1240 pl

Η απώλεια βάρους προκαλεί σημαντικότερη μείωση του σπλαχνικού λίπους σε σχέση με το λίπος άλλων θέσεων



Η ενδοκρινική λειτουργία του λευκού λιπώδους ιστού



Επεξηγήσεις:

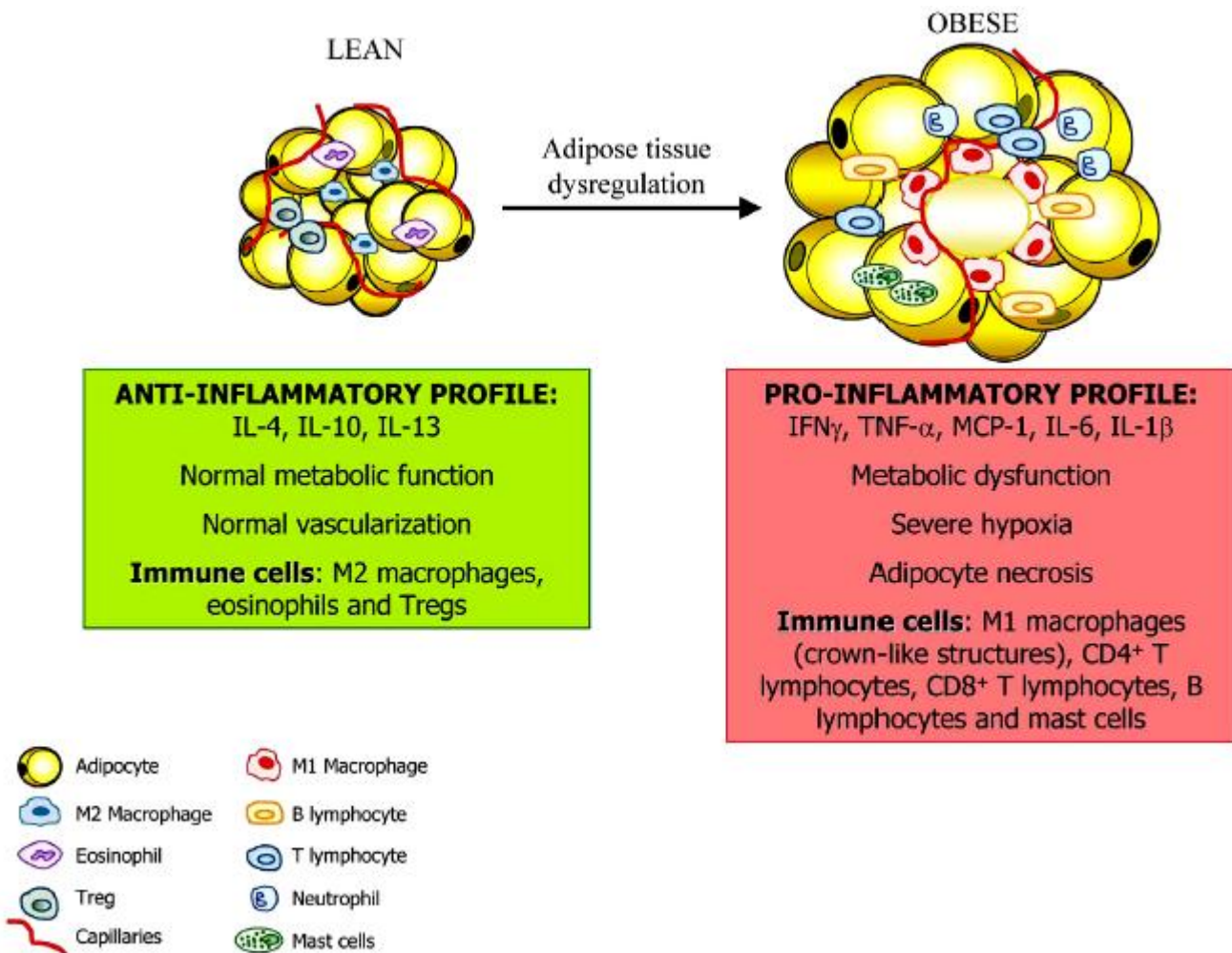
ASP= Acylation-stimulating protein
 FFA= Free fatty acid
 FIAF= Fasting-induced adipose factor
 HGF= Hepatocyte growth factor
 IGF-1 = Insulin-like growth factor-1
 IL= Interleukin

MCP-1= Monocyte chemoattractant protein-1
 MIF= Macrophage migration inhibitory factor
 NGF= Nerve growth factor
 PAI-1= Plasminogen activator inhibitor-1
 PGE₂= Prostaglandin E₂
 PGF_{2α}= 8-iso-prostaglandin F_{2α}

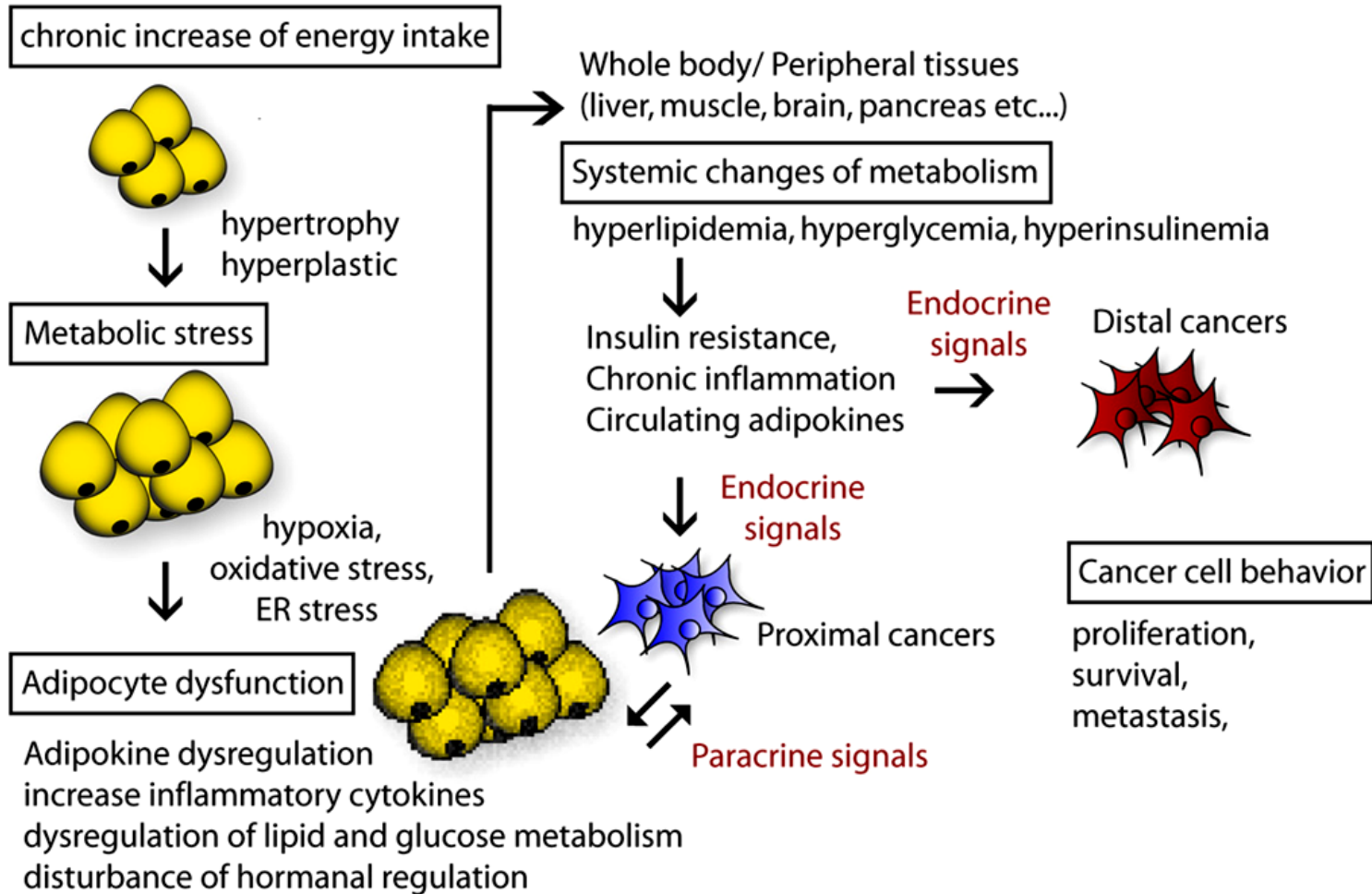
PGI₂= Prostaglandin I₂
 RAS= Renin-angiotensin system
 TF= Tissue factor
 TGF-β= Transforming growth factor-β
 TNF-α= Tumor necrosis factor-α
 VEGF= Vascular endothelial growth factor



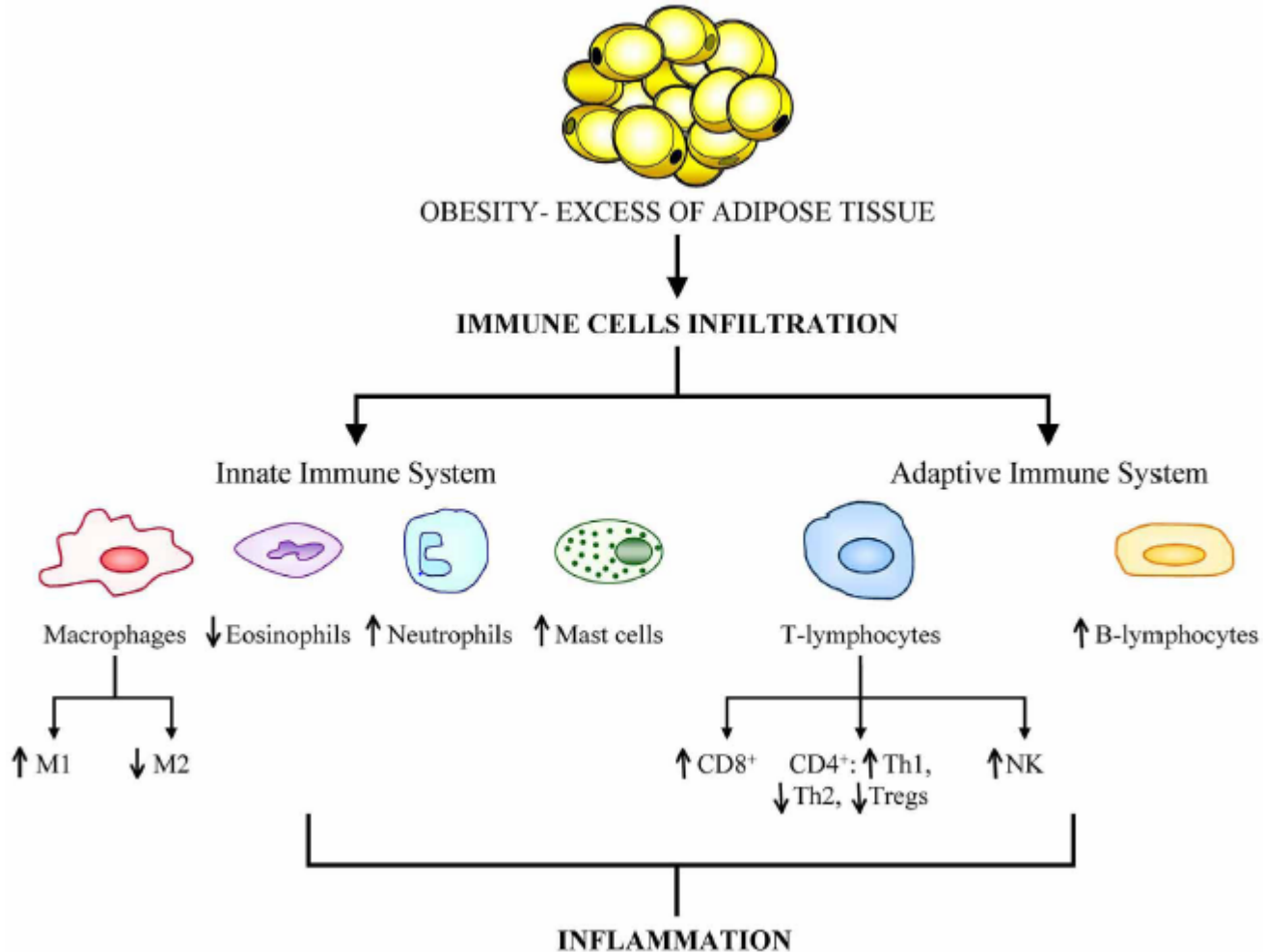
Ο λευκός λιπώδης ιστός αποτελεί ενεργό ενδοκρινές όργανο, με μεταβαλλόμενη όμως εκκριτική λειτουργία



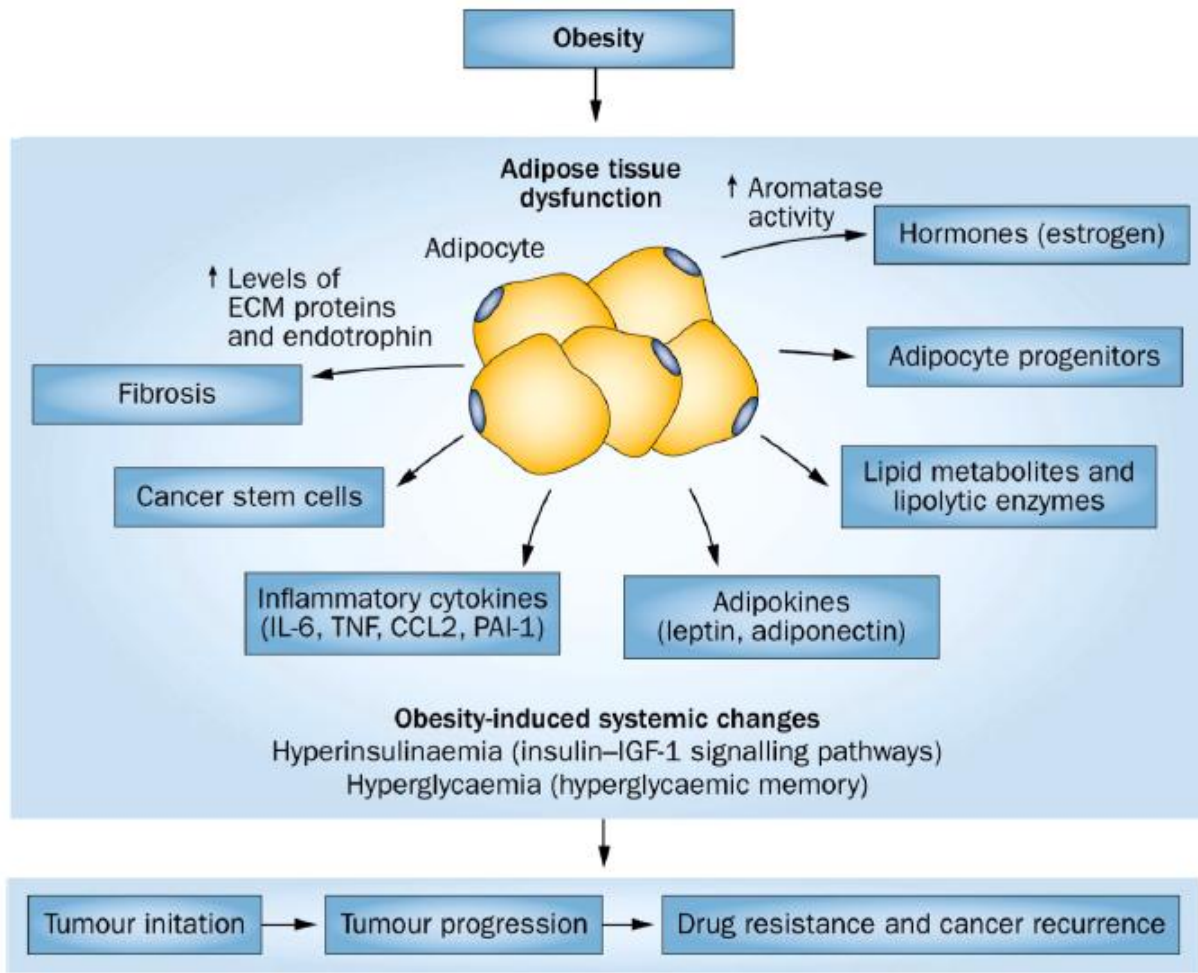
Ενδοκρινικές αλληλεπιδράσεις (συστηματικές επιδράσεις) των λευκών λιποκυττάρων με τα καρκινικά κύτταρα



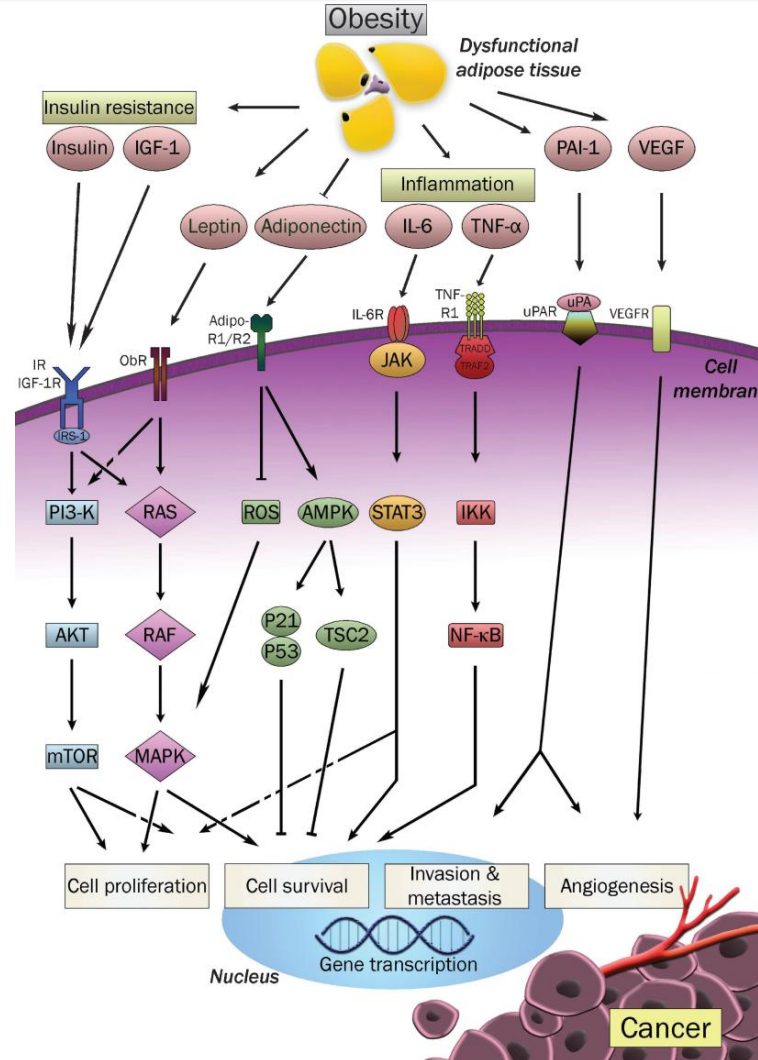
Η παχυσαρκία συνδέεται με μεγάλη διείσδυση και στα δύο ανοσολογικά συστήματα και η εκτροπή αυτή σχετίζεται με την ανάπτυξη καρκίνου



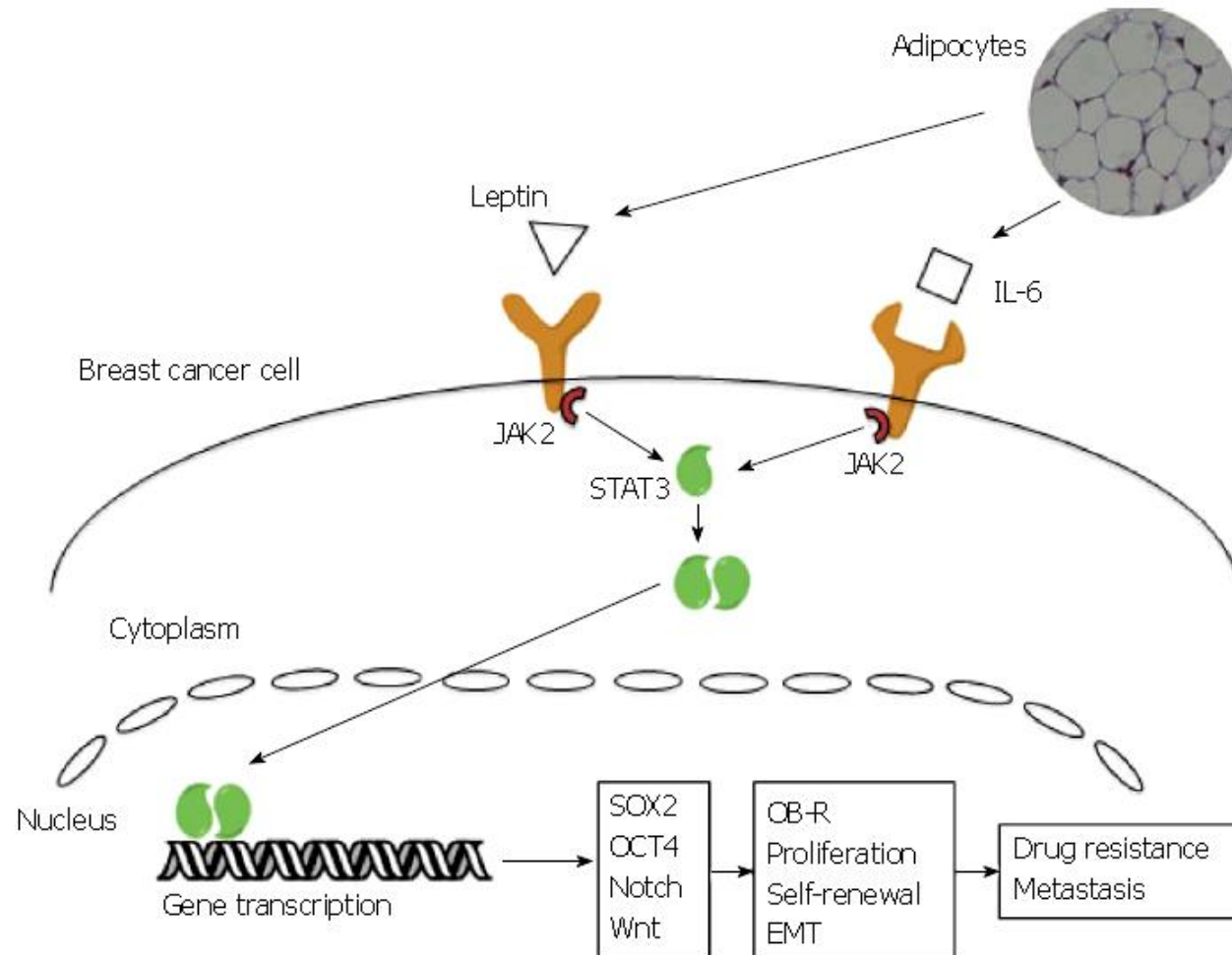
Η παχυσαρκία συνοδεύεται από δυσλειτουργία του λευκού λιπώδους ιστού, η οποία έχει ως επίπτωση την έναρξη, εξέλιξη και υποτροπή του όγκου



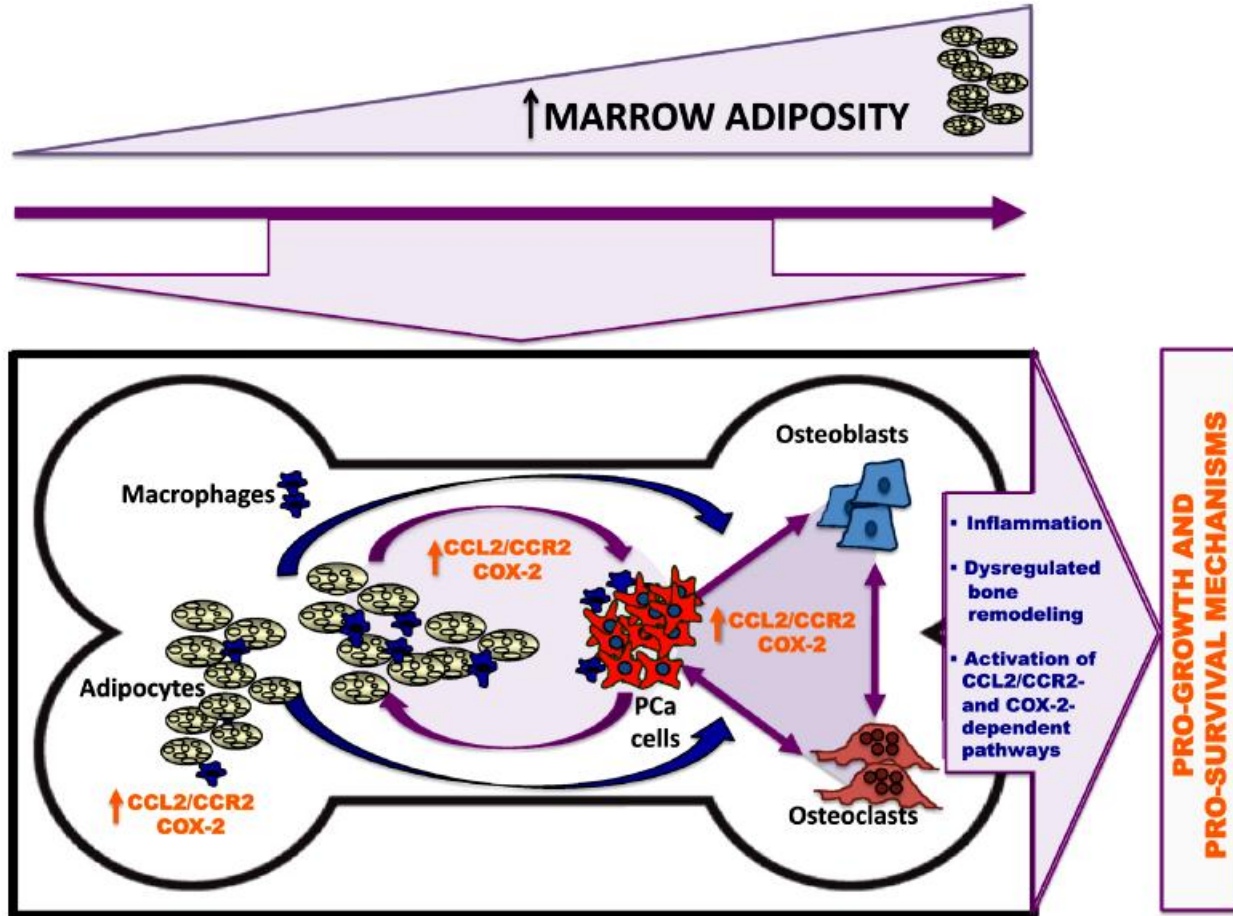
Πιθανά μονοπάτια παθοφυσιολογίας που συνδέουν άμεσα την παχυσαρκία με τον καρκίνο



Τα λιποκύτταρα εκκρίνουν λεπτίνη & ιντερλευκίνη-6, που ασκούν παρακρινική δράση στα γειτονικά νεοπλασματικά κύτταρα του μαστού

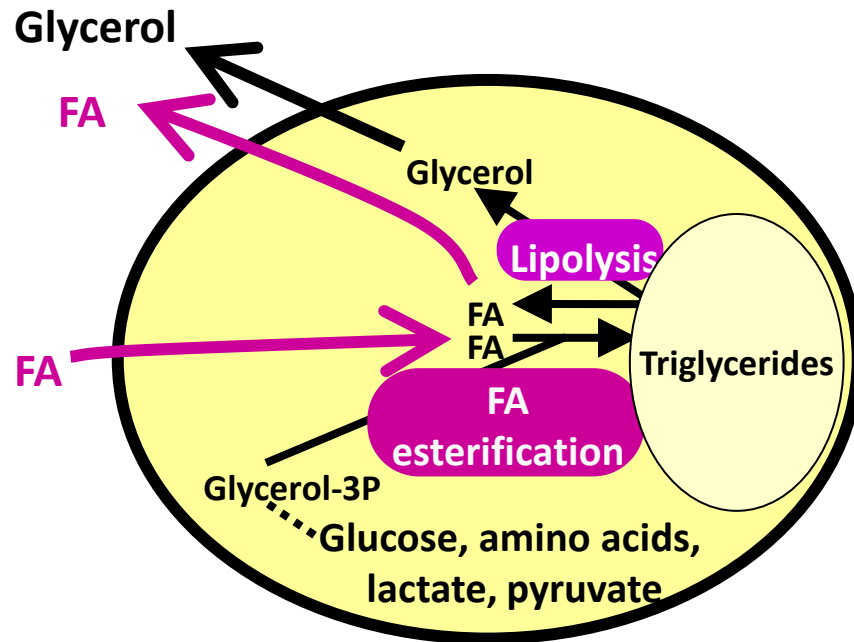


Μοντέλο όπου ο λευκός λιπώδης ιστός προκαλεί φλεγμονή και επιπτώσεις στην εξέλιξη των μεταστάσεων στα οστά

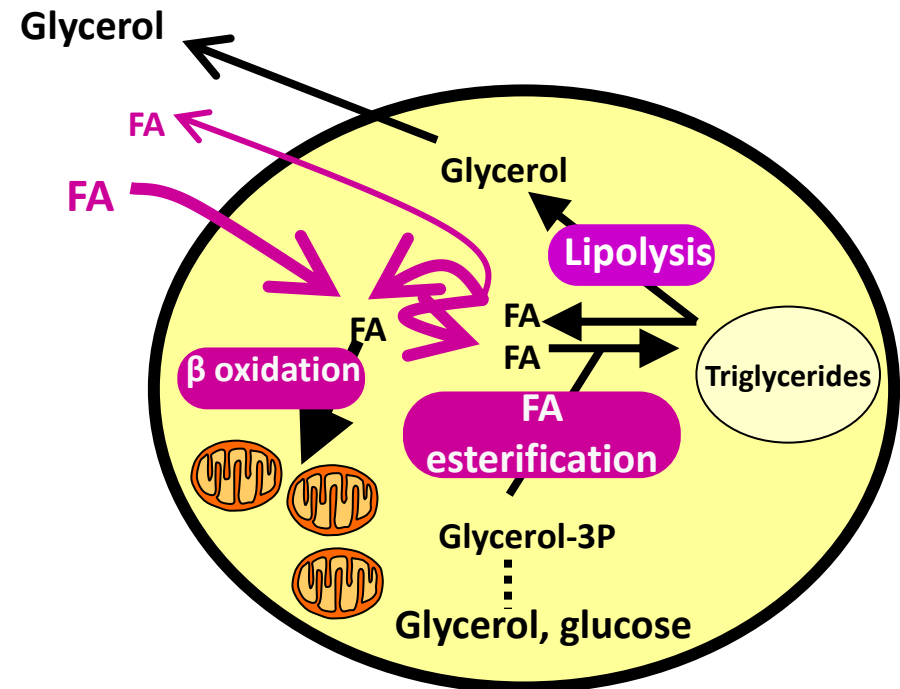


Διαφορές μεταξύ των λευκών και φαιών λιποκυττάρων, στην πορεία μεταβολισμού των λιπαρών οξέων

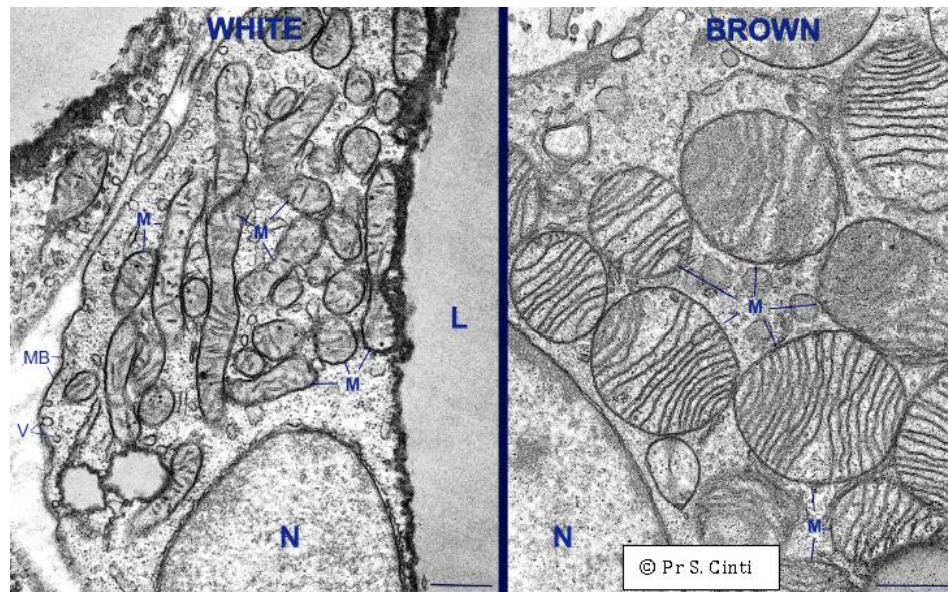
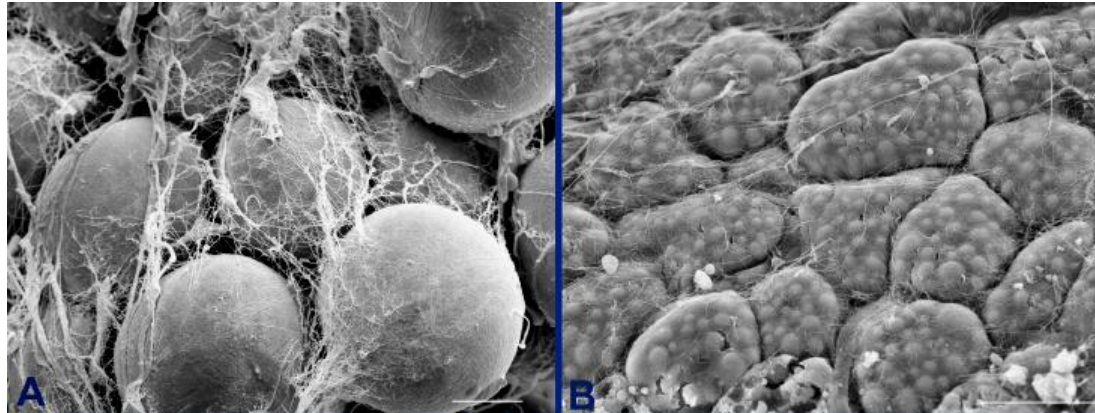
Λευκό λιποκύτταρο



Φαιό λιποκύτταρο



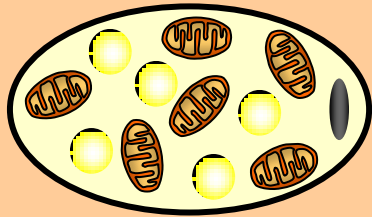
Ο λευκός και ο φαιός λιπώδης ιστός, όπως φαίνονται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο



M: mitochondria
N: nucleus
L: lipid droplet
V: pinocytotic vesicles
MB: external basal membrane

Χαρακτηριστικά των λευκών και φαιών λιποκυττάρων

Brown adipocyte



Multilocular adipocyte

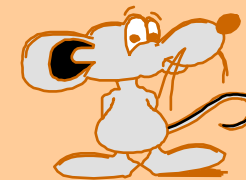
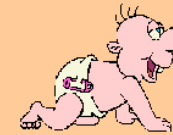
Lipid storage and mobilization (+)

Mitochondria (+++)

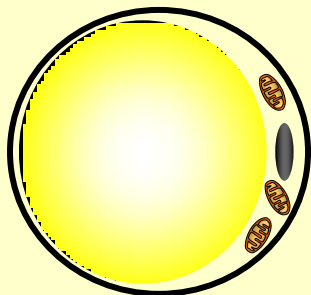
Fatty acid oxidation (+++)

Respiratory chain (+++)

UCP1 (+++)



White adipocyte



Unilocular adipocyte (→ 200μm)

Lipid storage and mobilization (+++)

Mitochondria (+)

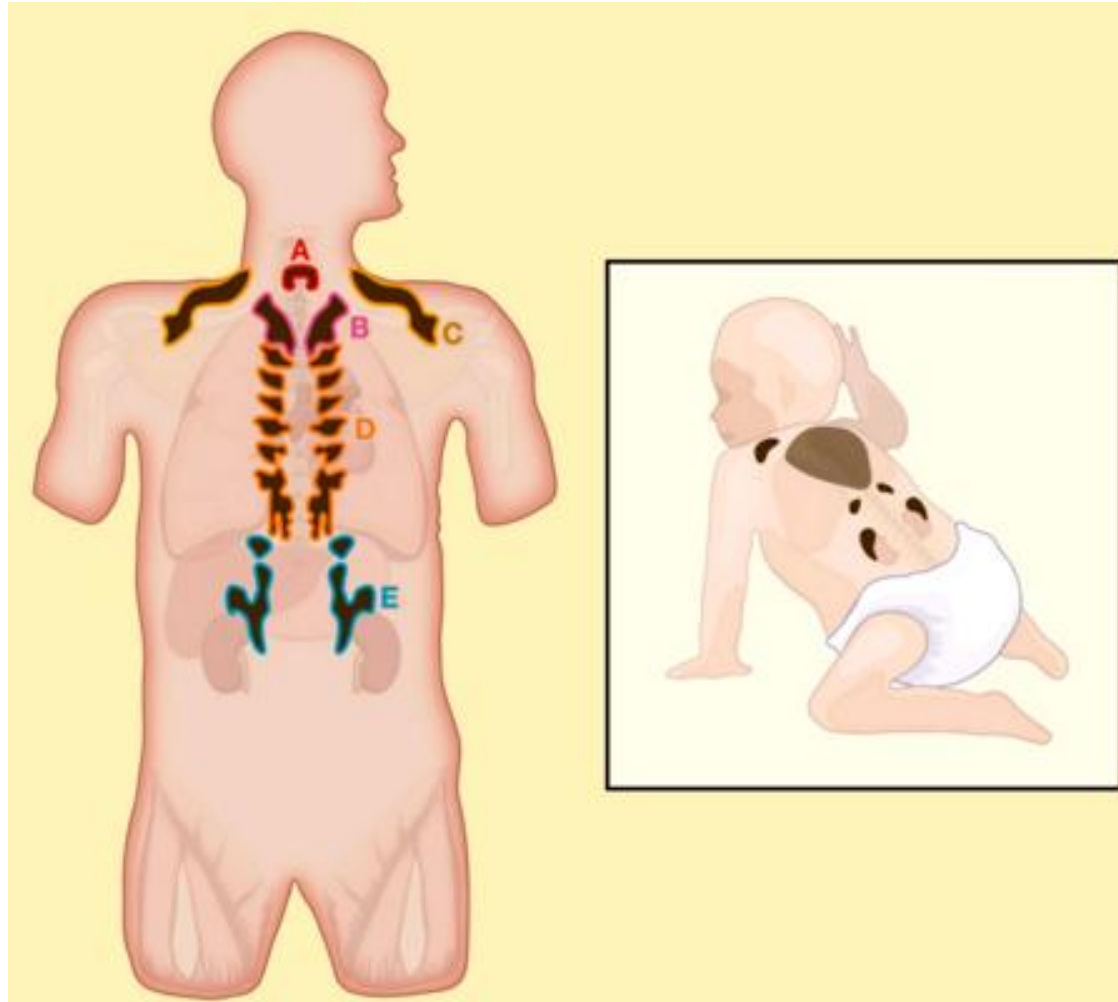
Fatty acid oxidation (+)

Respiratory chain (+)

UCP1 (0)

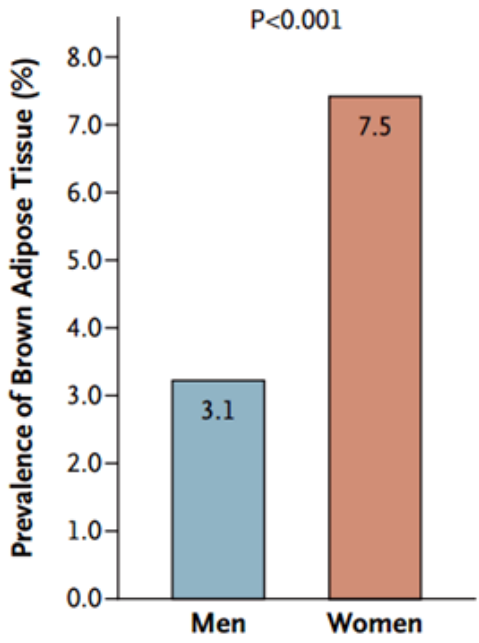


Σημεία εναπόθεσης φαιών λιποκυττάρων

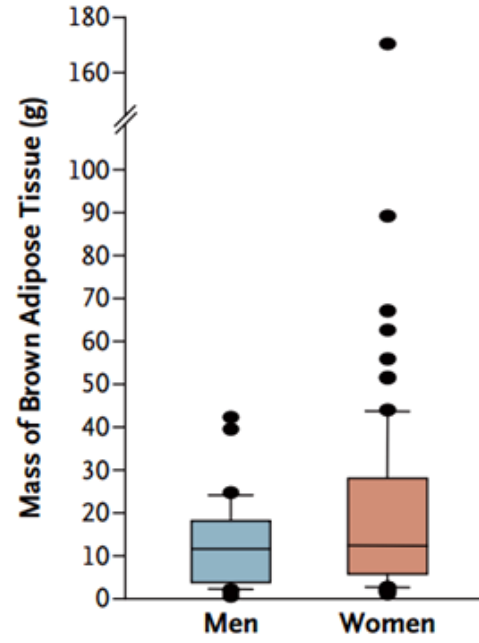


Επιπολασμός, ποσότητα & δραστηριότητα του φαιού λιπώδους ιστού, σε άνδρες και γυναίκες

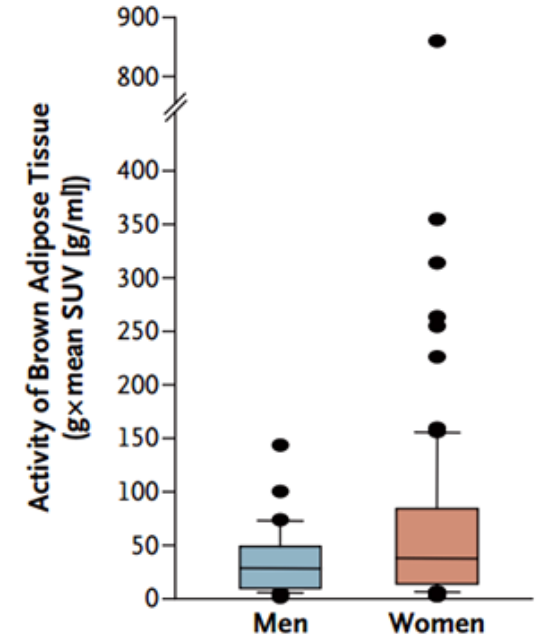
D Prevalence



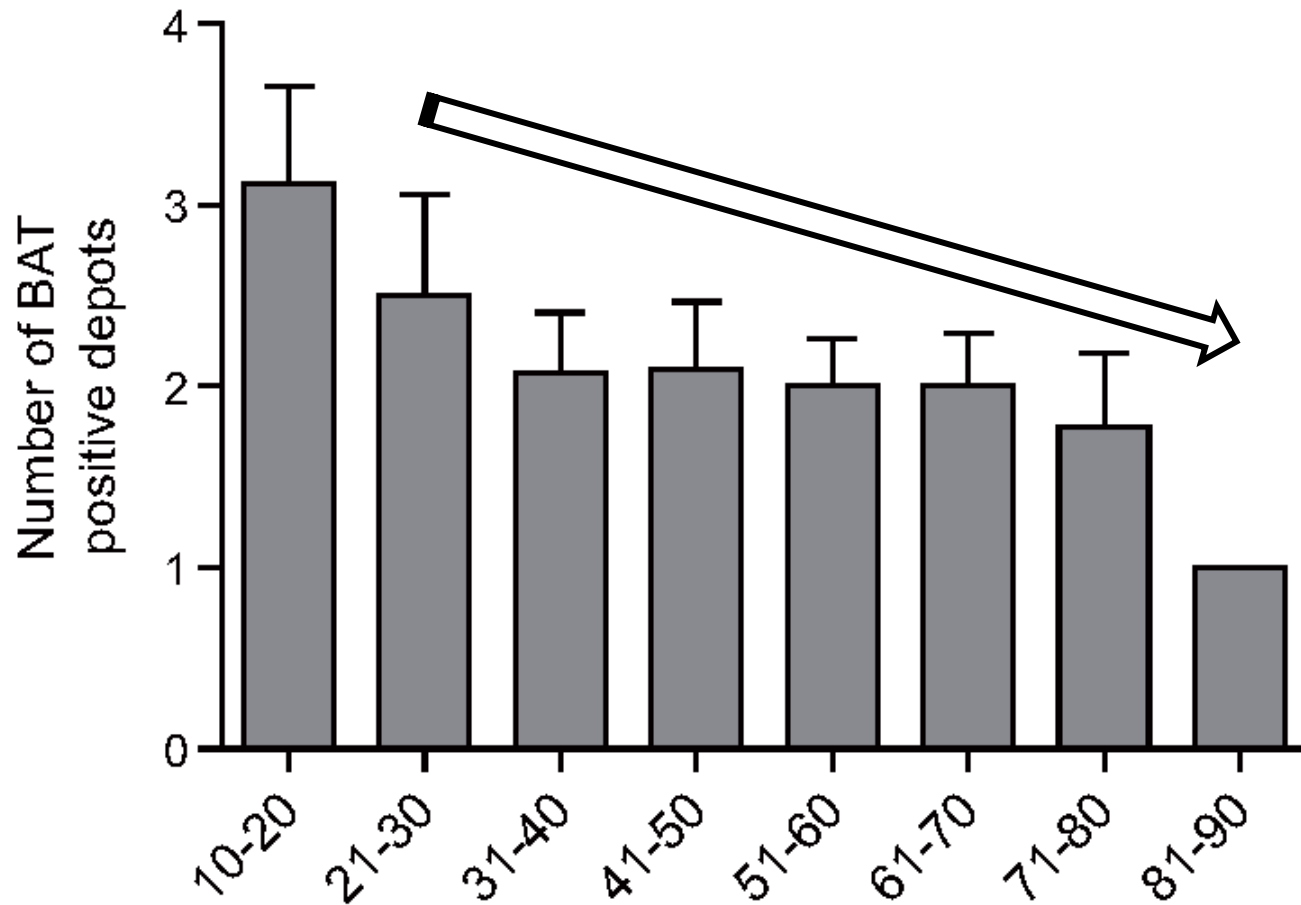
E Mass



F Activity

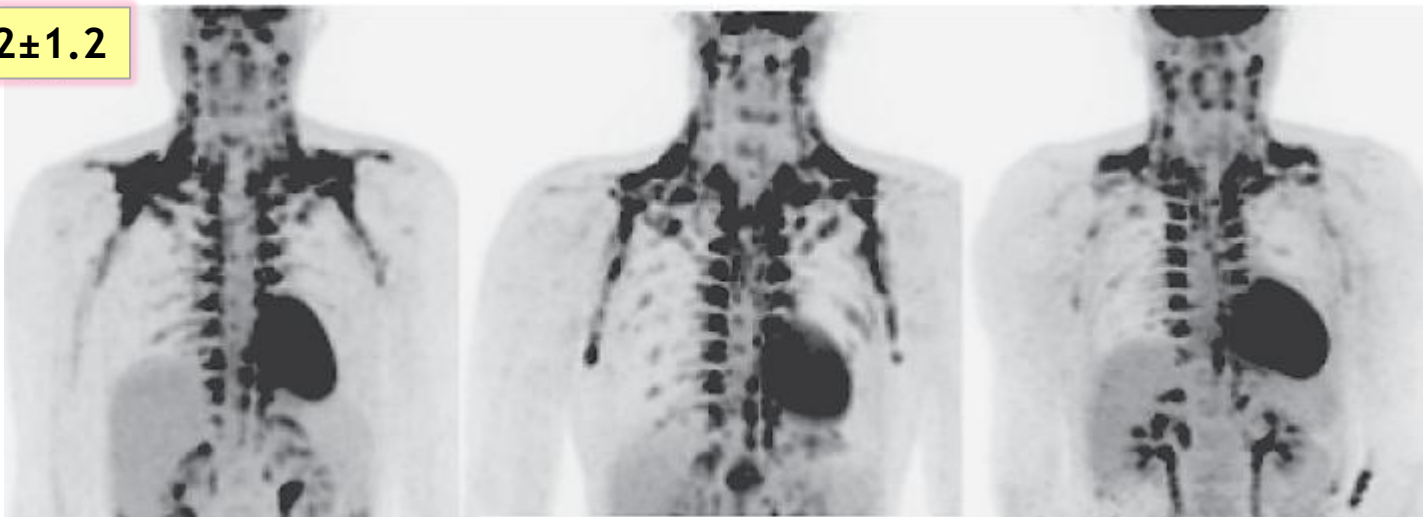


Η επίδραση της ηλικίας στην ύπαρξη φαιού λιπώδους ιστού

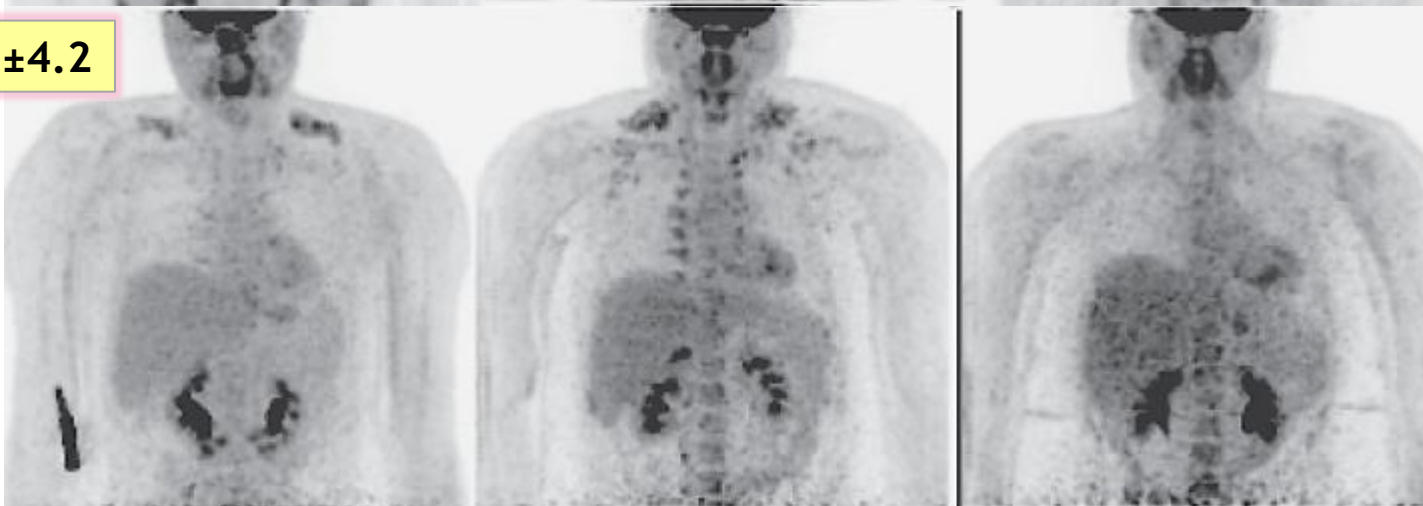


Η επίδραση του σωματικού βάρους στην ύπαρξη φαιού λιπώδους ιστού, όπως εκτιμήθηκε με PET-CT ^{18}F -FDG

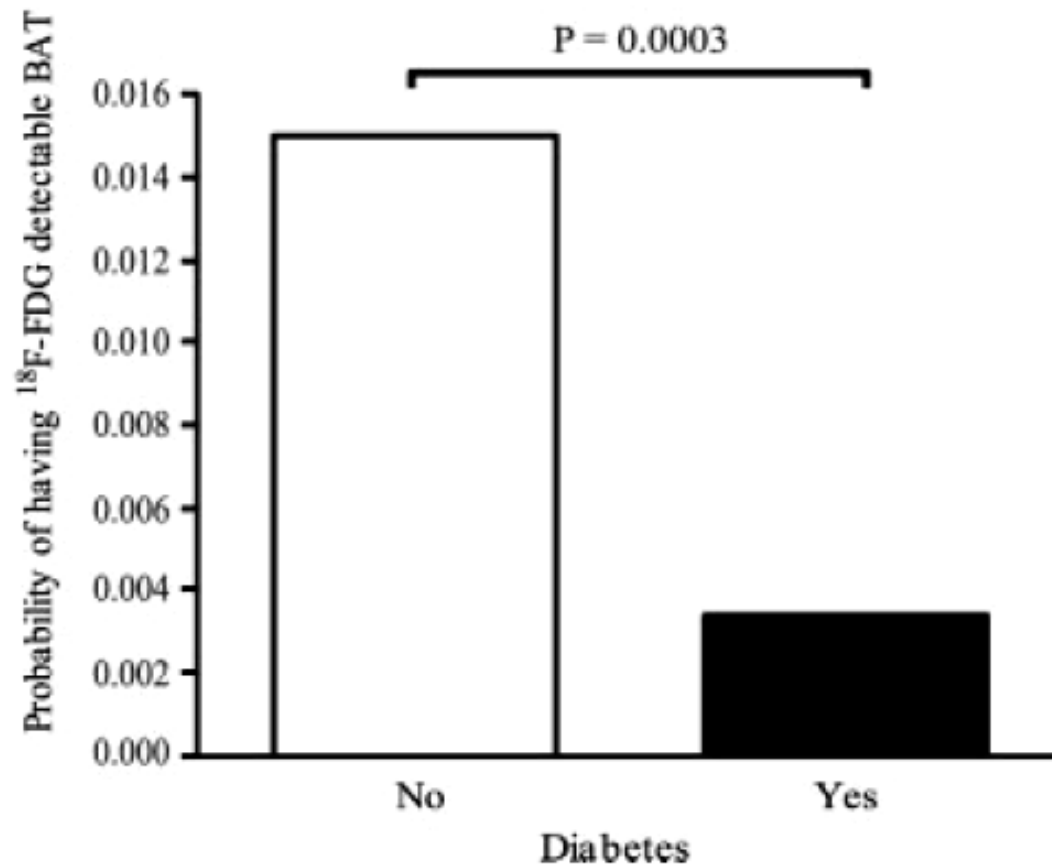
$\Delta\text{M}\Sigma: 23.2 \pm 1.2$



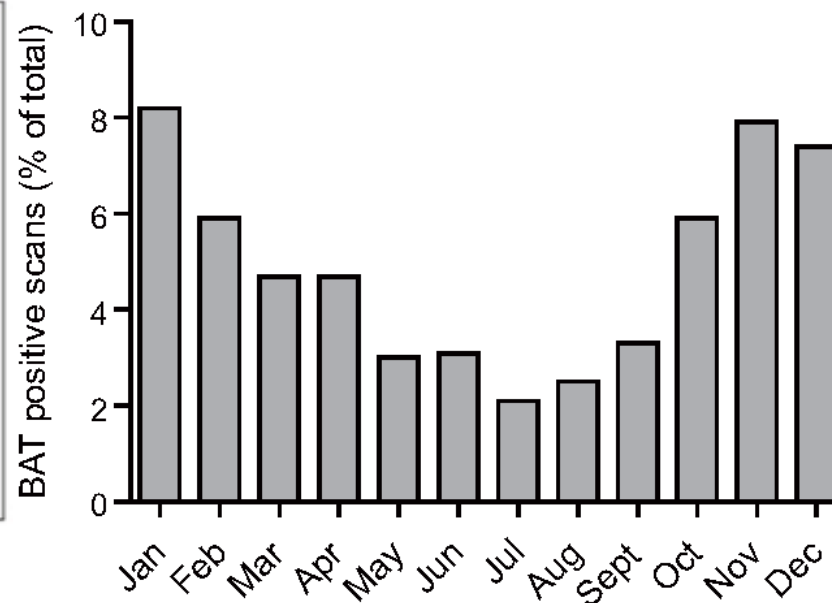
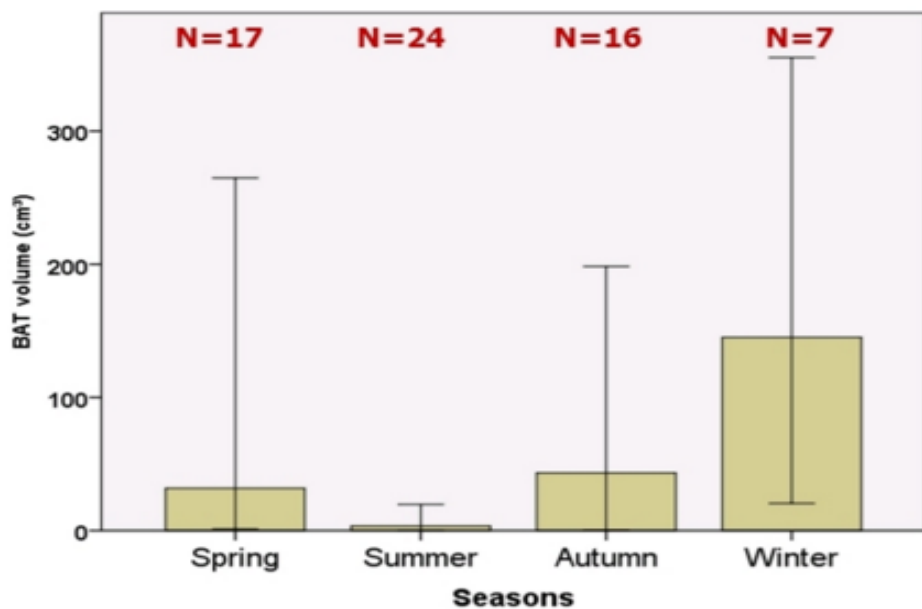
$\Delta\text{M}\Sigma: 30.3 \pm 4.2$



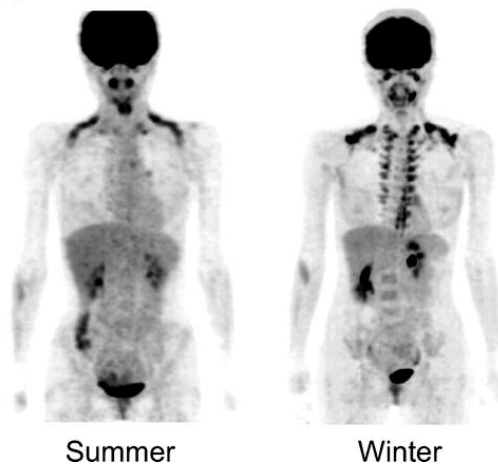
Ο επιπολασμός του ανιχνευόμενου με ^{18}F -FDG φαιού λιπώδους ιστού σε συνάρτηση με την ύπαρξη ή όχι διαβήτη, όπως αξιολογείται με πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης



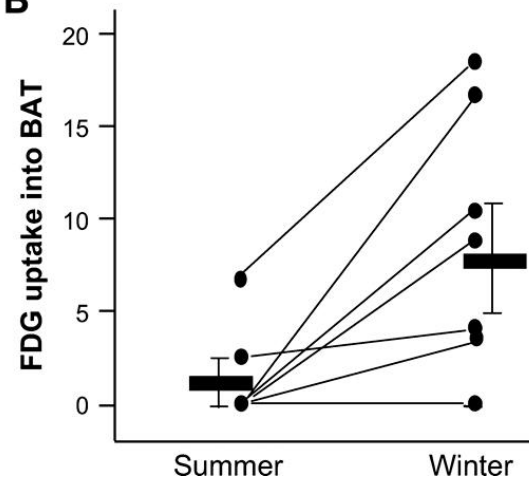
Εποχιακή διακύμανση στην ύπαρξη φαιού λιπώδους ιστού



A



B



Η ενεργοποίηση από το ψύχος του φαιού λιπώδους ιστού σε άτομα φυσιολογικού βάρους

Θερμοκρασία περιβάλλοντος 22°C



Μετά 2 ώρες σε
θερμοκρασία περιβάλλοντος 16°C



Η χαμηλή θερμοκρασία προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας του φαιού λιπώδους ιστού κυρίως στα φυσιολογικού βάρους άτομα & λιγότερο στα υπέρβαρα

**Brown Adipose Tissue Activity
(PET-CT with ^{18}F -FDG)**

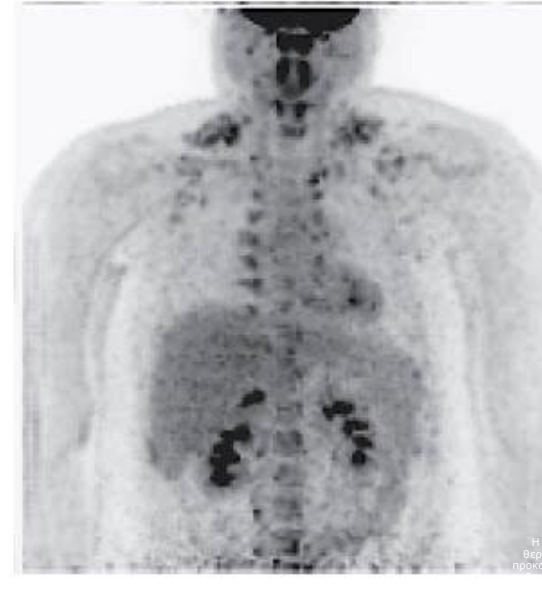
**Lean,
Thermoneutral**



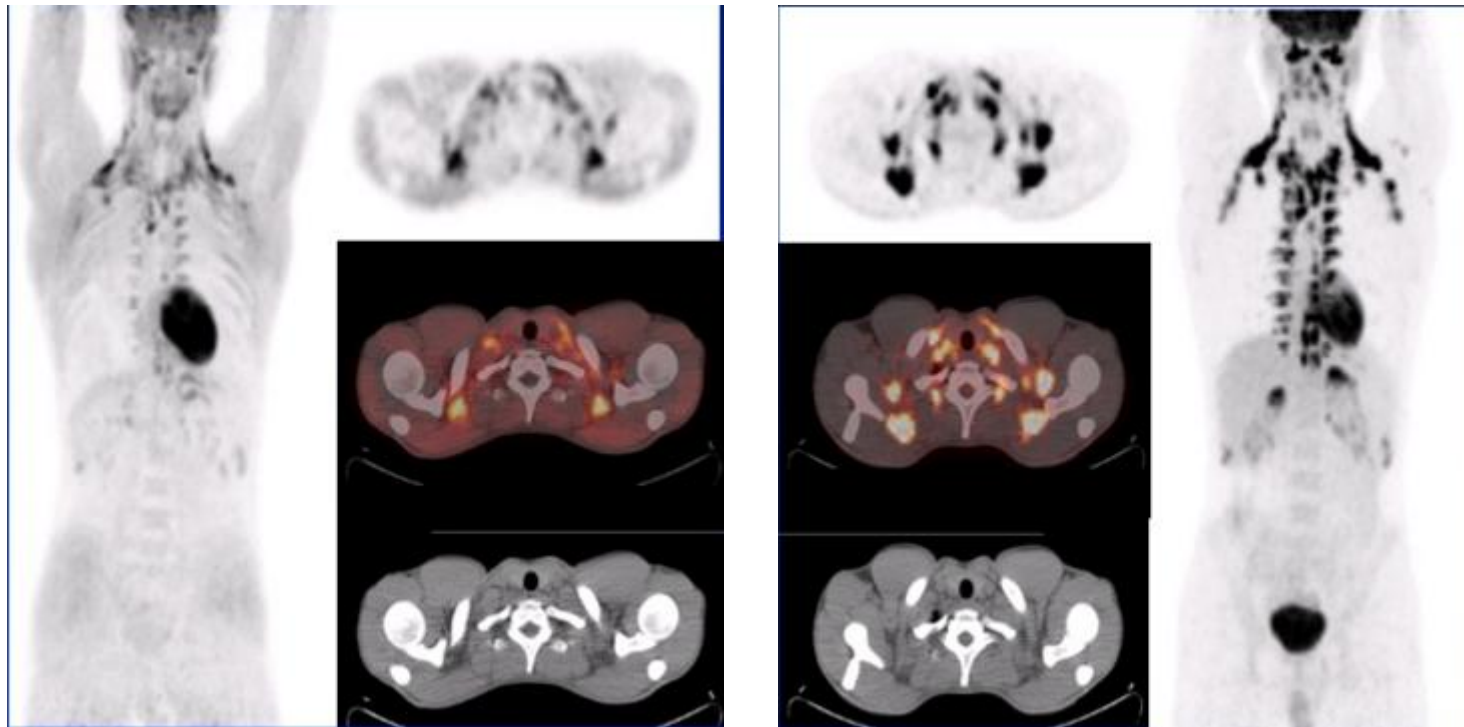
**Lean,
Cold Exposure**



**Overweight,
Cold Exposure**



Η νηστεία αυξάνει τη δραστηριότητα του φαιού λιπώδη ιστού



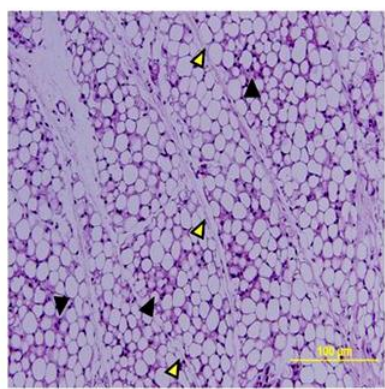
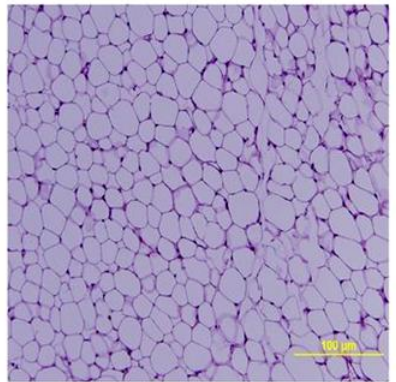
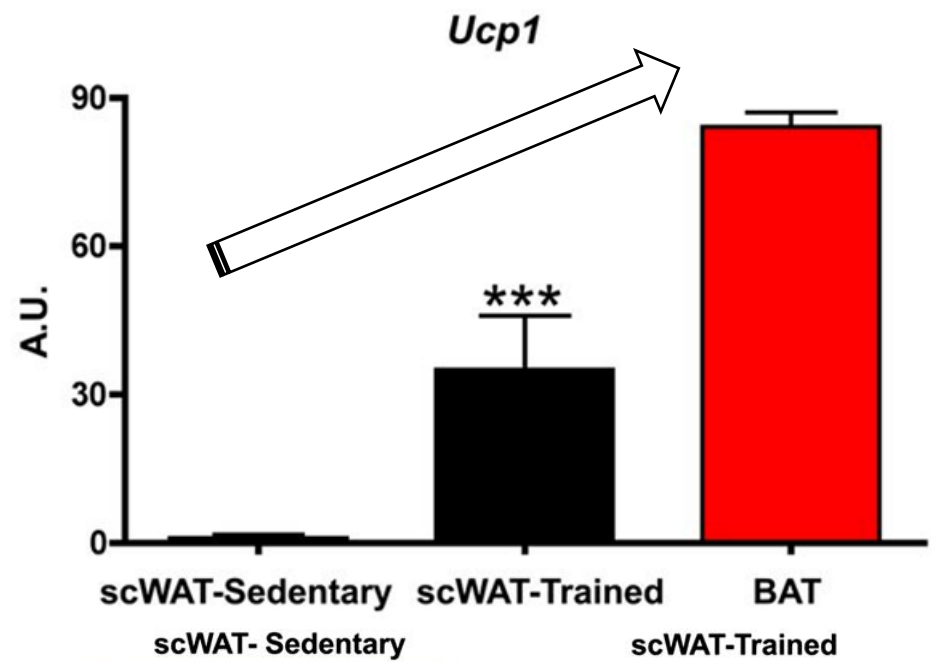
Μεταγευματικά

ΔΜΣ= 20-24

Νηστεία

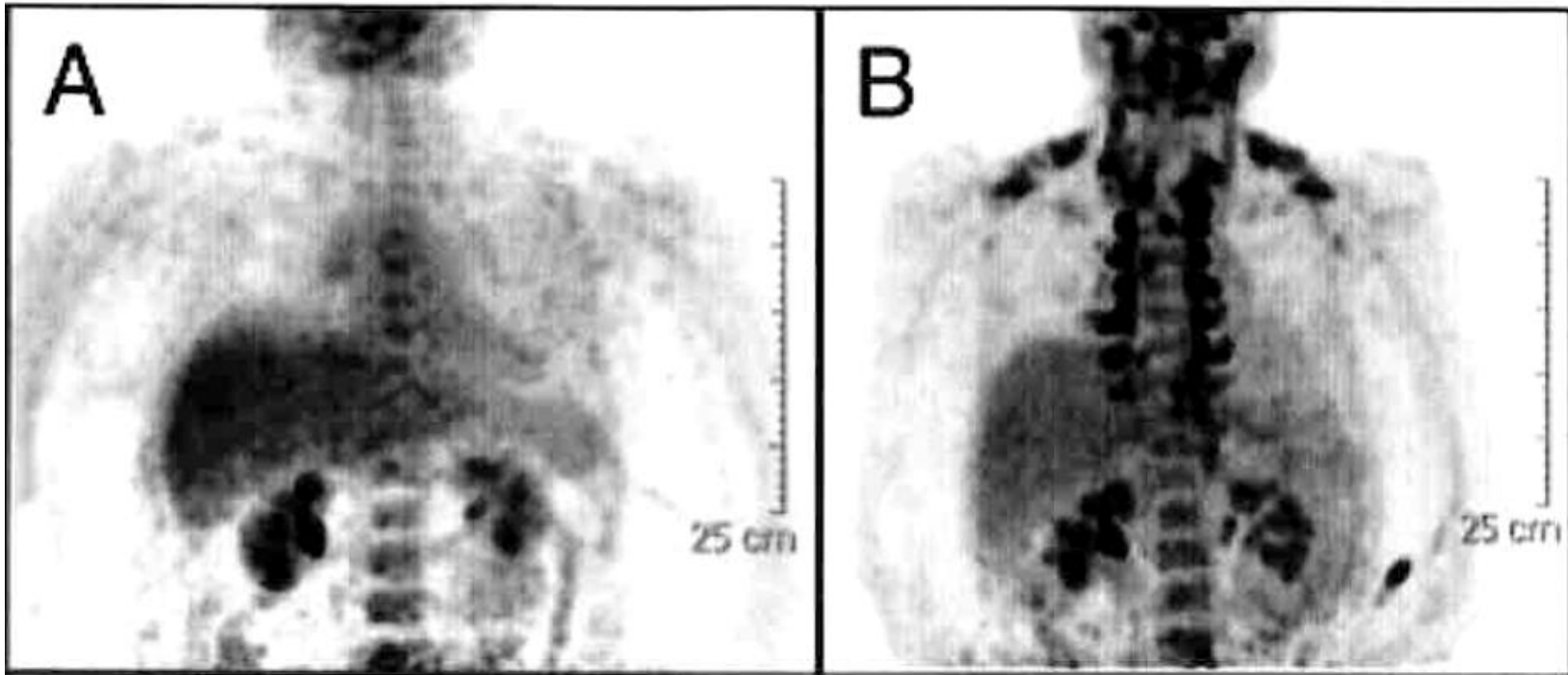


Η άσκηση αυξάνει τη φαιιοποίηση του υποδόριου λευκού λιπώδους ιστού



A.U.= Αυθαίρετη μονάδα

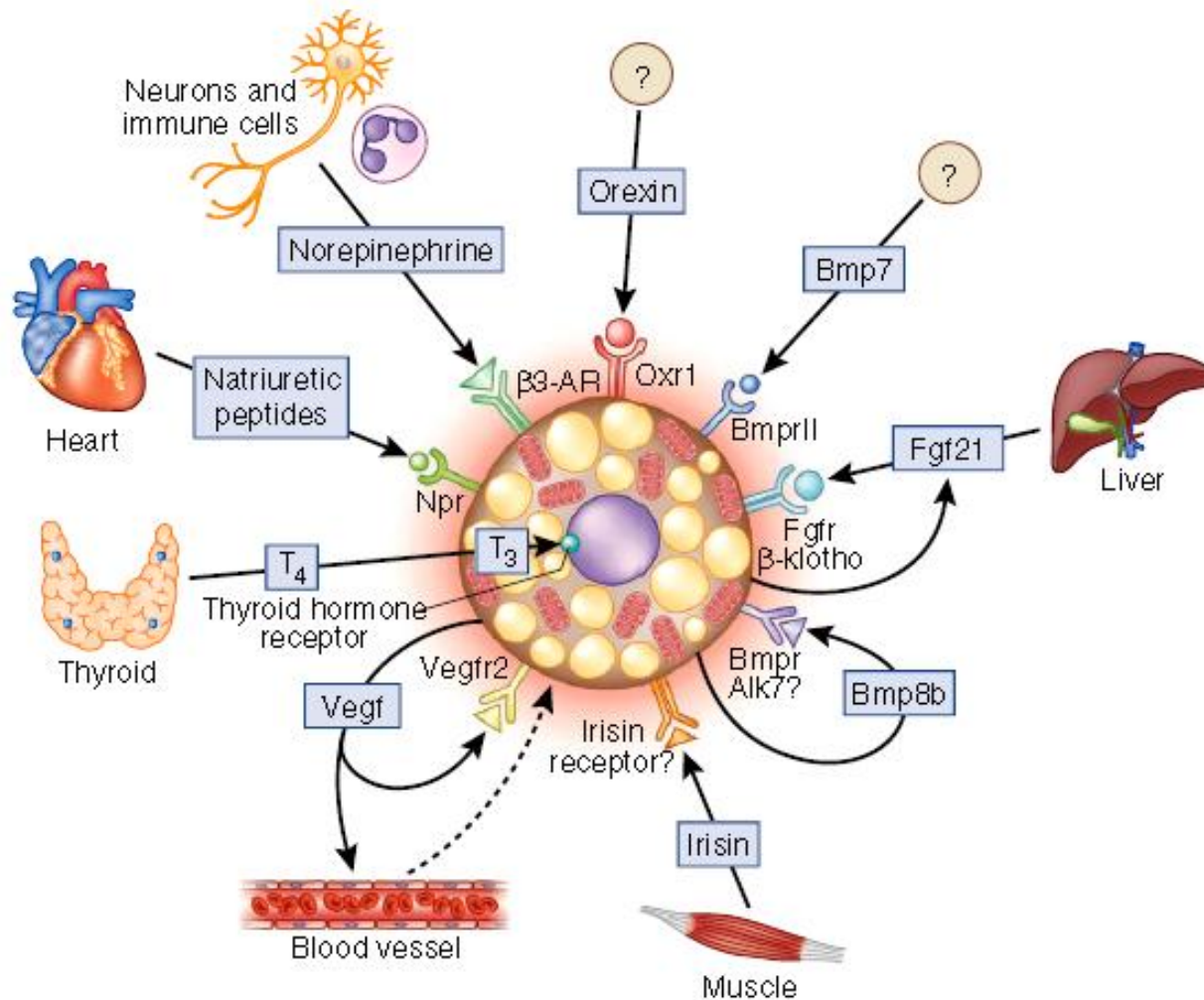
Αύξηση της δραστηριότητας του φαιού λιπώδους ιστού σε άτομα με νοσογόνο παχυσαρκία, μετά περίδεση στομάχου



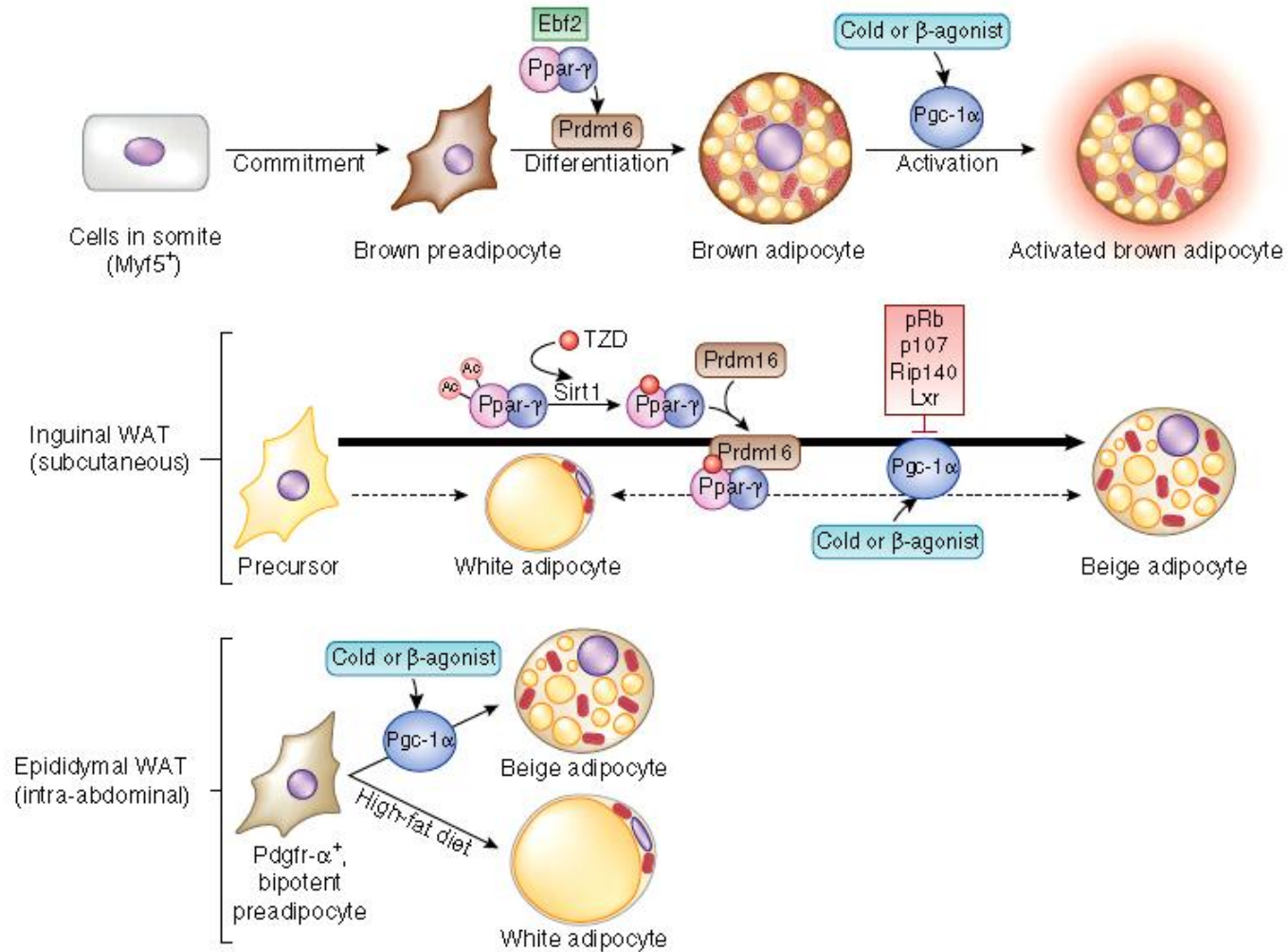
Προεγχειρητικά

1 έτος μετά την
περίδεση του στομάχου

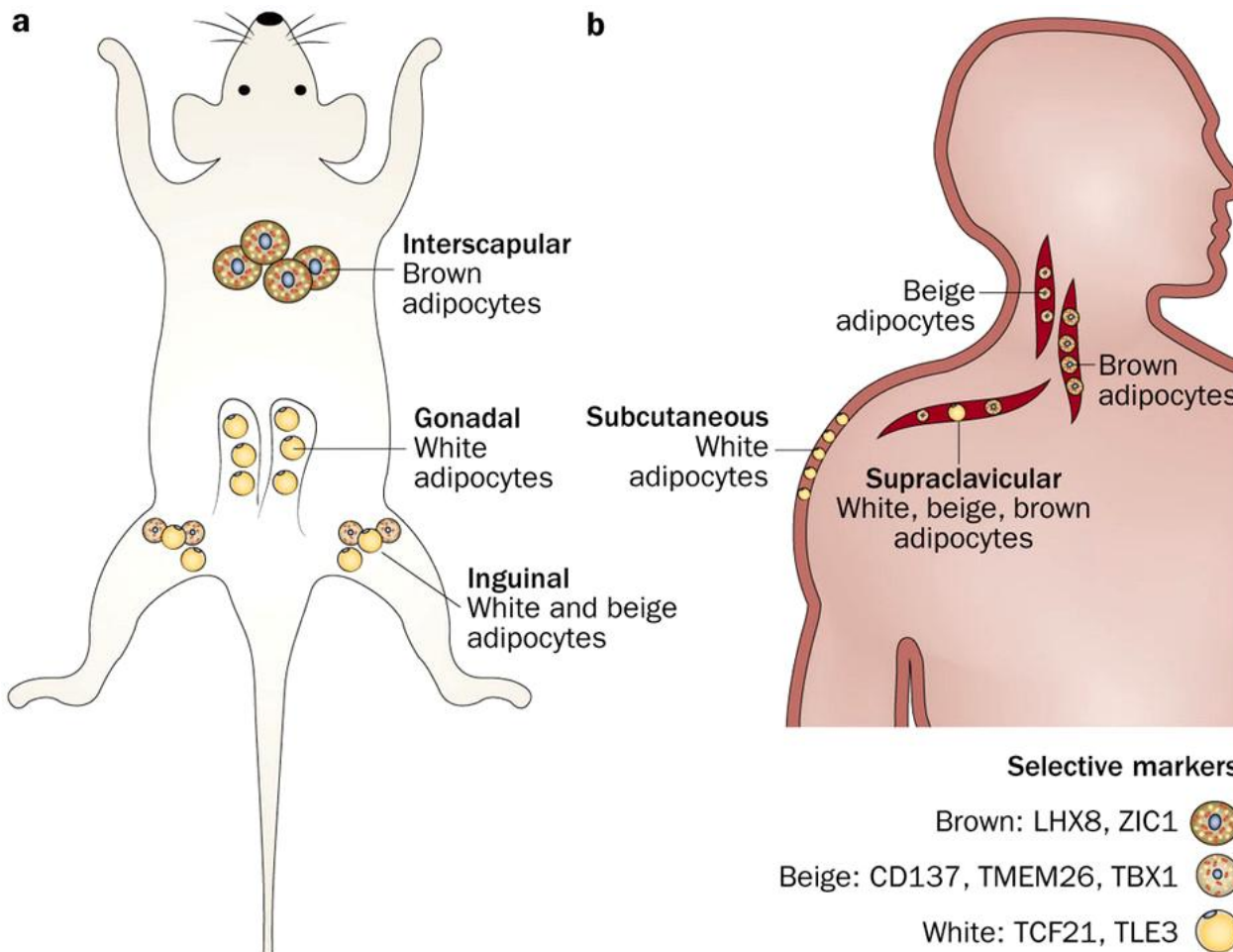
Εκκρινόμενοι παράγοντες που επιδρούν στην εμφάνιση φαιών λιποκυττάρων



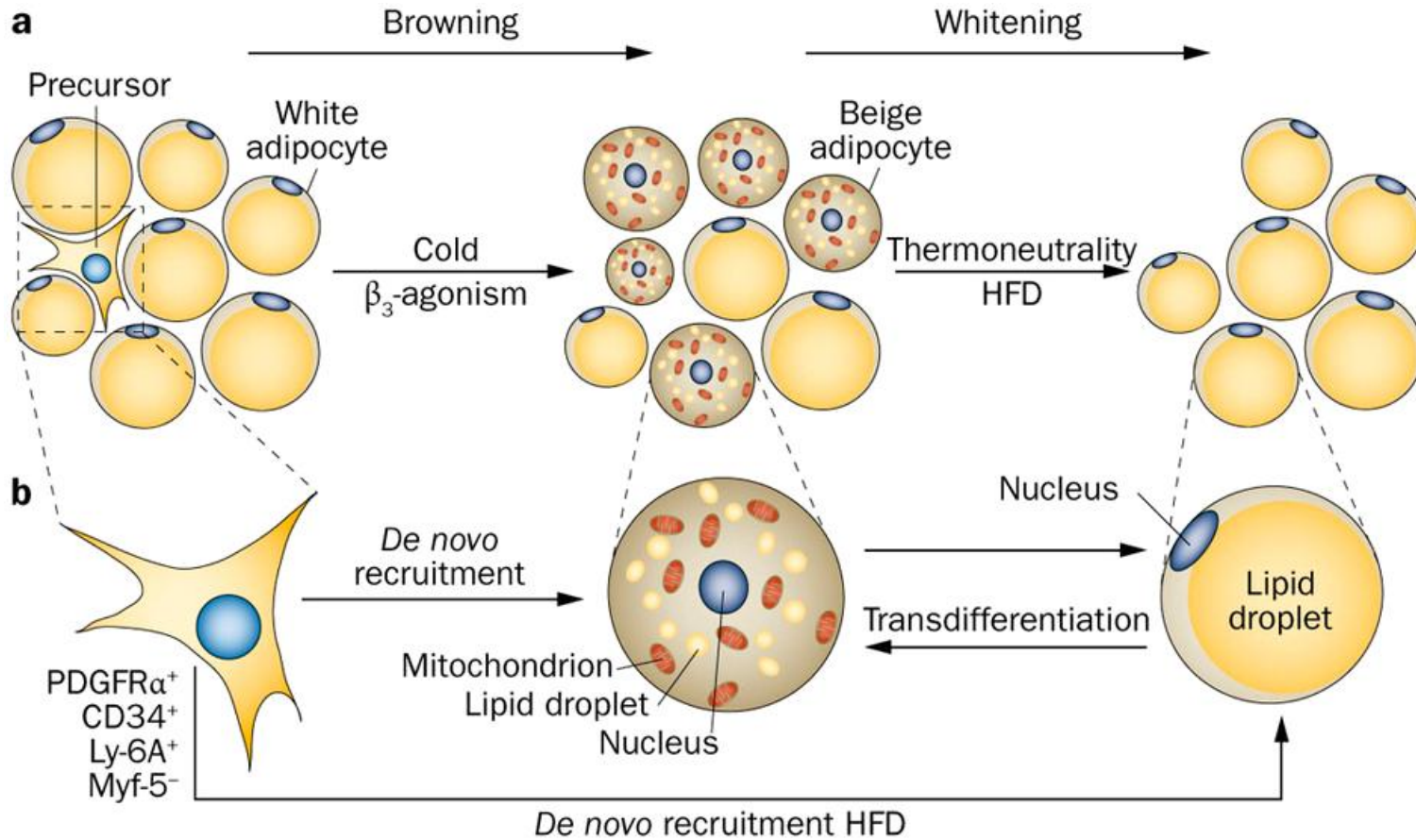
Η μεταγραφική ρύθμιση των φαιών & μπεζ λιποκυττάρων



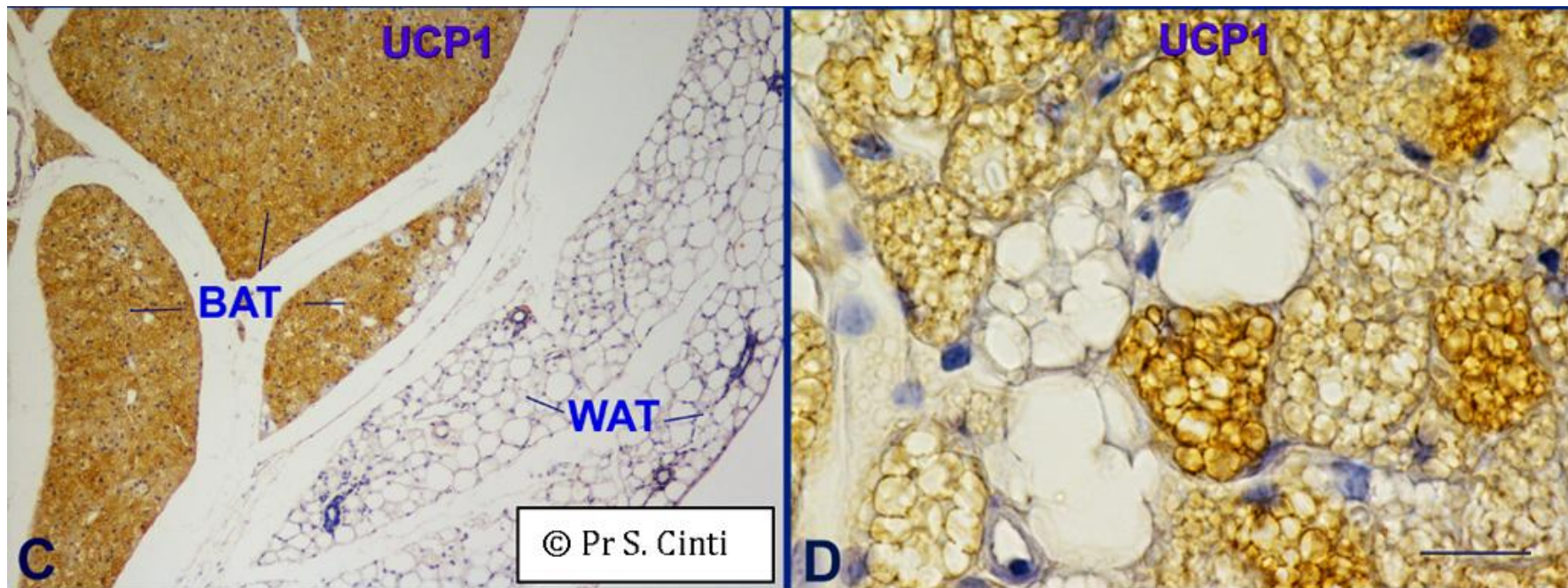
Ανατομικές θέσεις των καφέ, λευκών & μπεζ λιποκυττάρων, σε ποντικούς και ανθρώπους



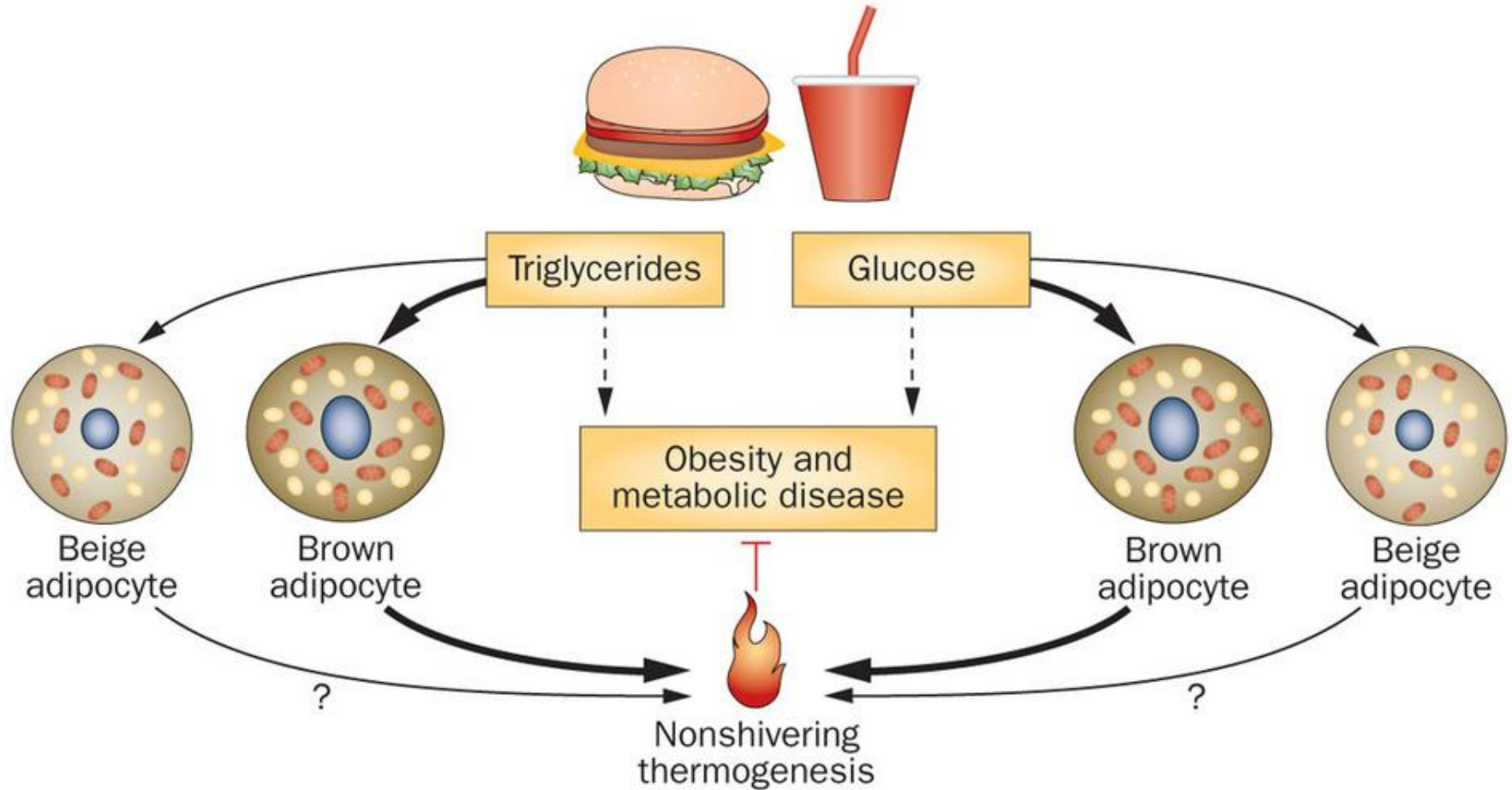
Η “καφεοποίηση” των λιποκυττάρων είναι προσαρμοστική & αναστρέψιμη ανταπόκριση σε περιβαλλοντολογικές απαιτήσεις



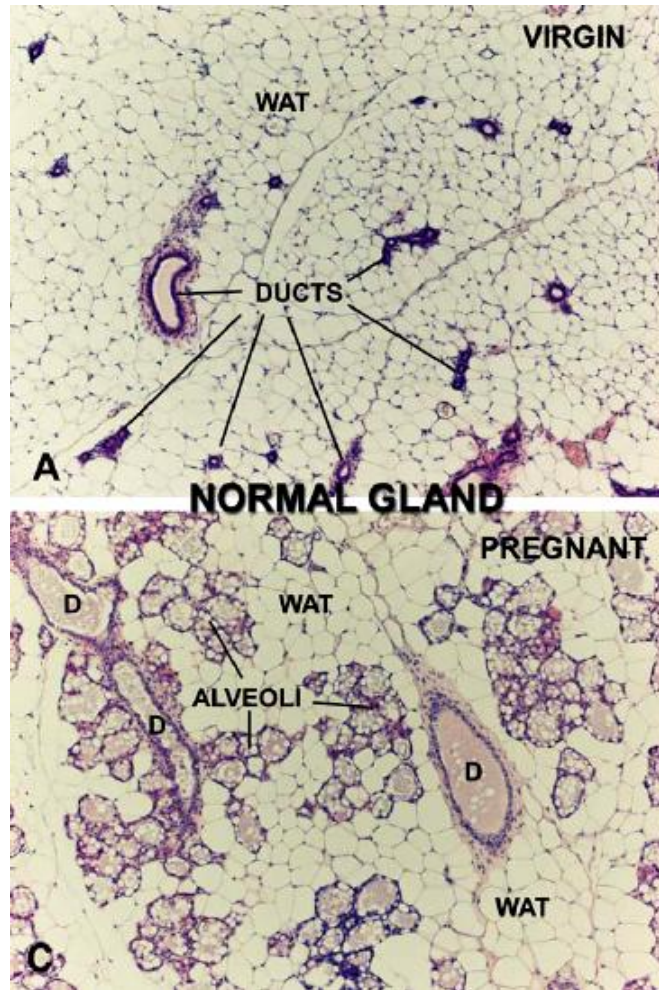
Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ο λευκός, ο φαιός και ο φαιοποιούμενος λευκός λιπώδης ιστός



Αυξημένη χρησιμοποίηση των μακροθρεπτικών από το φαιό και μπεζ λιπώδη ιστό, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας

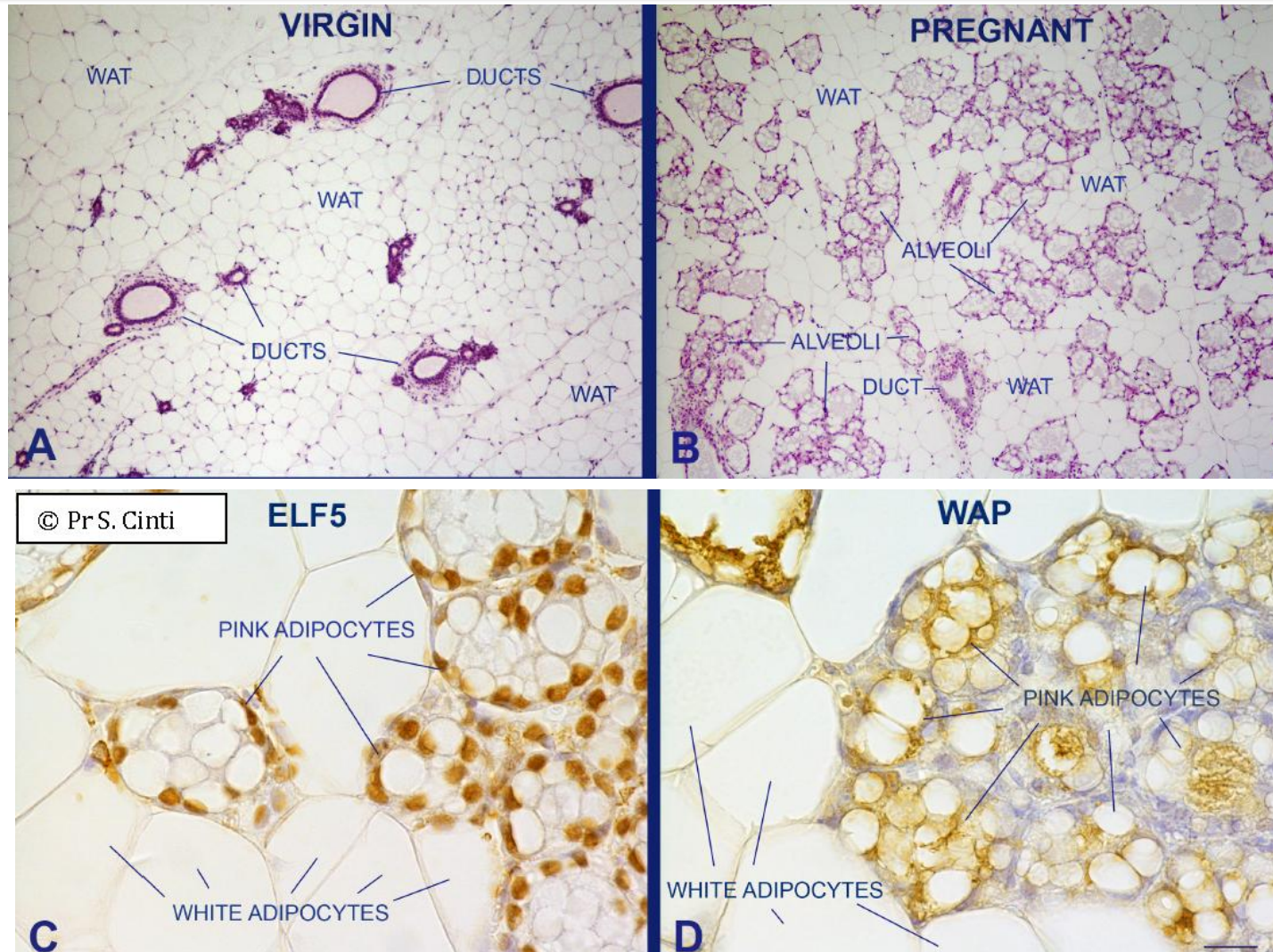


Ροζ (pink) λιποκύτταρα εμφανίζονται στην κύηση και στη γαλουχία



Λευκά λιποκύτταρα,
στο μαστικό αδένα
στην κύηση και στη γαλουχία,
χάνουν το περιεχόμενό τους σε λιπίδια
και εμφανίζουν χαρακτηριστικά
επιθηλιακών κυττάρων

Ιστολογική & ανοσοϊστοχημική εικόνα του μαστικού αδένος ενηλίκων θηλυκών ποντικών, με ροζ (pink) λιποκύτταρα



Αντίστροφη διαφοροποίηση των εκκρινικών επιθηλιακών κυττάρων σε λιποκύτταρα στο μαστικό αδέννα

Reversible transdifferentiation of secretory epithelial cells into adipocytes in the mammary gland

Manrico Morroni*†, Antonio Giordano*†, Maria Cristina Zingaretti*†, Romina Boiani*, Rita De Matteis*, Barbara B. Kahn‡, Enzo Nisoli§, Cristina Tonello§, Catalina Pisoschi¶, Michele M. Luchetti||, Mariella Marelli*, and Saverio Cinti***

Institutes of *Anatomy and †Internal Medicine, School of Medicine, University of Ancona, Via Tronto 10/A, 60020 Ancona, Italy; ‡Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Harvard Medical School, 99 Brookline Avenue, Boston, MA 02215; §Center for Study and Research on Obesity, Laboratorio Interdisciplinare Tecnologie Avanzate Vialba, Luigi Sacco Hospital, Via G. B. Grassi 74, 20157 Milan, Italy; and ¶University of Medicine and Pharmacy, Stradă Petru Rareș 4, 200349 Craiova 1100, Romania

Communicated by Elizabeth D. Hay, Harvard Medical School, Boston, MA, October 15, 2004 (received for review July 6, 2004)

Mammalian breast adipose tissue is replaced by a milk-secreting gland during pregnancy; the reverse process takes place upon interruption of lactation. Morphological and bromodeoxyuridine studies provide indirect evidence that mouse mammary adipocytes transform into secretory epithelial cells during pregnancy and revert to adipocytes after lactation. By using the *Cre-loxP* recombination system we show that the mammary gland of whey acidic protein (*WAP-Cre/R26R*) mice, in which secretory epithelial cells express the *lacZ* gene during pregnancy, contains labeled adipocytes during involution. Conversely, adipocyte *P2-Cre/R26R* mice,

derived from crosses between *R26R* hemizygous mice and either *WAP-Cre* or *aP2-Cre* hemizygous mice. Mice were genotyped for the presence of *Cre* by PCR analysis using the primers *Cre1* (5'-ATGTCCAATTTACTGACC-3') and *Cre2* (5'-CGCCG-CATAACCAGTGAAAC-3'), which yielded a 356-bp product.

WAP-Cre/R26R mice were killed at the following points: early (11 days) and late (18 days) pregnancy, lactation (10 days), early involution (18 h), and late involution (10 days and 5 months). *aP2-Cre/R26R* mice were studied in virgin and late-pregnancy (18 days) conditions. All experiments were performed in com-

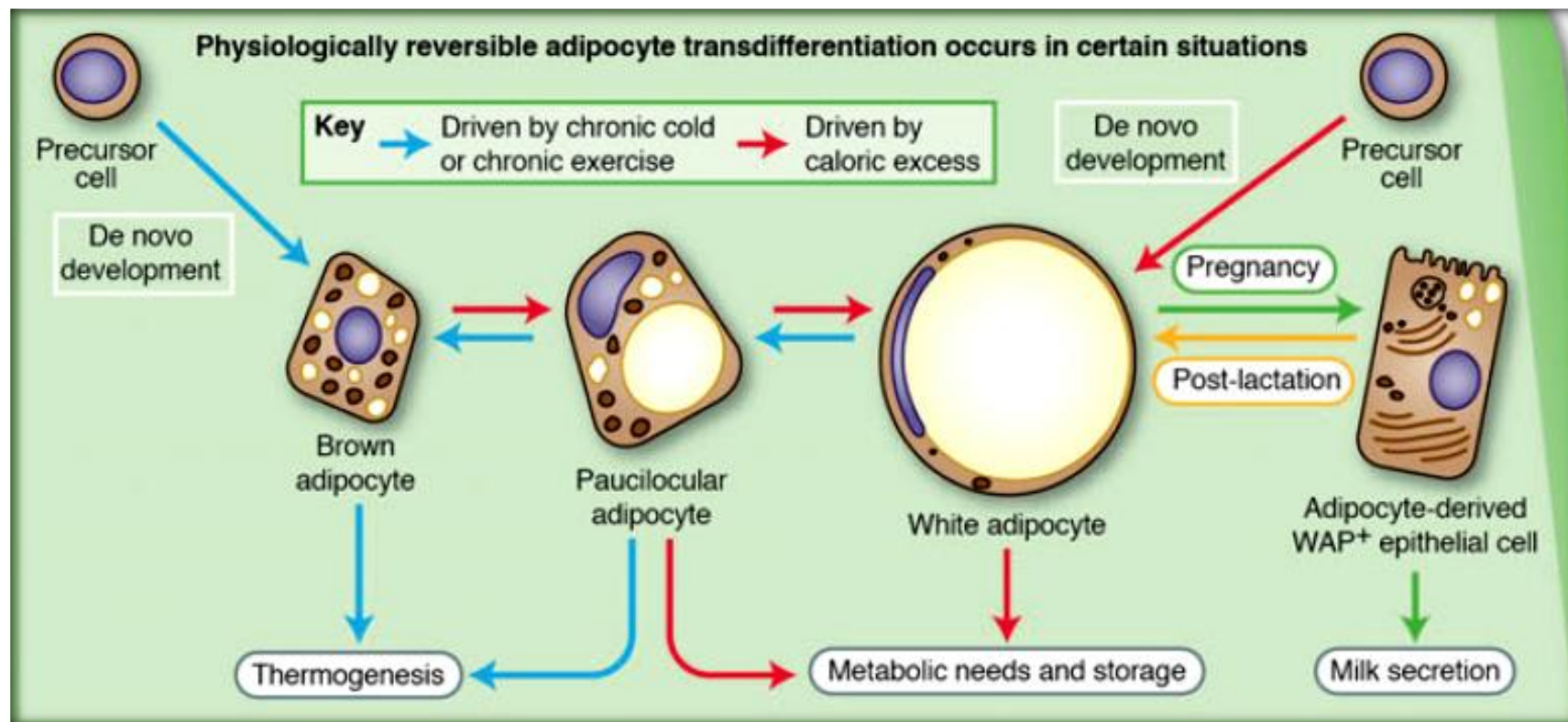
We conclude that

reversible adipocyte-to-epithelium and epithelium-to-adipocyte transdifferentiation occurs in the mammary gland of adult mice during pregnancy and lactation.

erbiology, spec-
liquid nitrogen,
on was detected
riety of tissues.



Το είδος των λιποκυττάρων σήμερα και η φυσιολογική & αντίστροφη διαφοροποίησή τους





ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ
ΒΟΡΕΙΟΥ ΕΛΛΑΔΟΣ

Λιπώδης ιστός: σημαντικές νεώτερες γνώσεις

Ευθ. Καπάντας



ORTHO ΒΙΟΤΙΚΗ
Prevention & Antidote

Διευθυντής
Τμήμα: Διαβήτη-Παχυσαρκίας-Μεταβολισμού
Ιδιωτικό Νοσοκομείο Metropolitan
& Ορθοβιοτικής Ιατρικής



Καπάντας Ε.

ORTHO ΒΙΟΤΙΚΗ
Prevention & Antidote

