

MODIFICARI ENDOCRINE IN OBEZITATE

Conf.Dr. Mihaela Vlad

OBEZITATE

- Obezitatea si supraponderea sunt boli cronice determinate de un dezechilibru energetic.
- Cauza acestui dezechilibru energetic poate fi determinat de o combinatie de diversi factori si poate sa varieze de la o persoana la alta.
- Comportamentul individual, factorii de mediu si cei genetici contribuie cu totii la aparitie obezitatii.



Dezechilibru energetic

Ce reprezinta?



Crestere ponderala

Calorii ingerate $>$ Calorii consumate

Pierdere ponderala

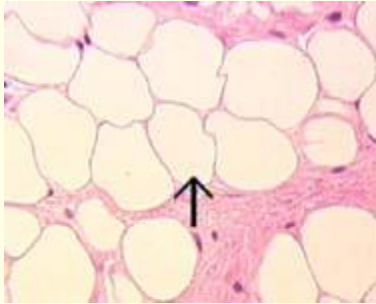
Calorii ingerate $<$ Calorii consumate

Greutate constanta

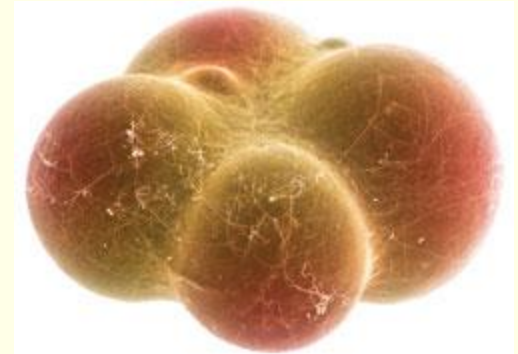
Calorii ingerate $=$ Calorii consumate

Dezechilibru energetic

Efecte asupra organismului

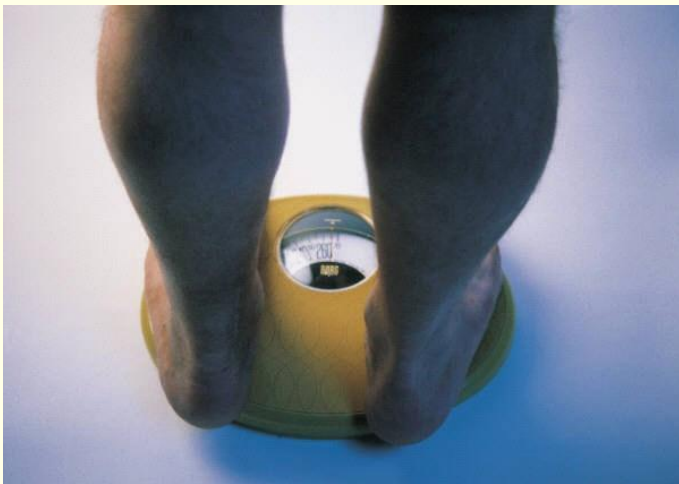


- Excesul energetic este stocat in celulele adipoase, care se maresc sau se multiplica.
- Marirea celulelor adipoase se chema *hipertrofie*, in timp ce multiplicare lor se numeste *hiperplazie*.
- Cu timpul excesul energetic duce la obezitate.



Fat cells

Hipertrofia adipocitelor



- Induce problemele clinice asociate obezitatii prin:
 - Greutate sau efectele de masa ale tesutului adipos
 - Cresterea secretiei AGL si a unor substante eliberate de adipocitele hipertrofiate.

INTRODUCERE

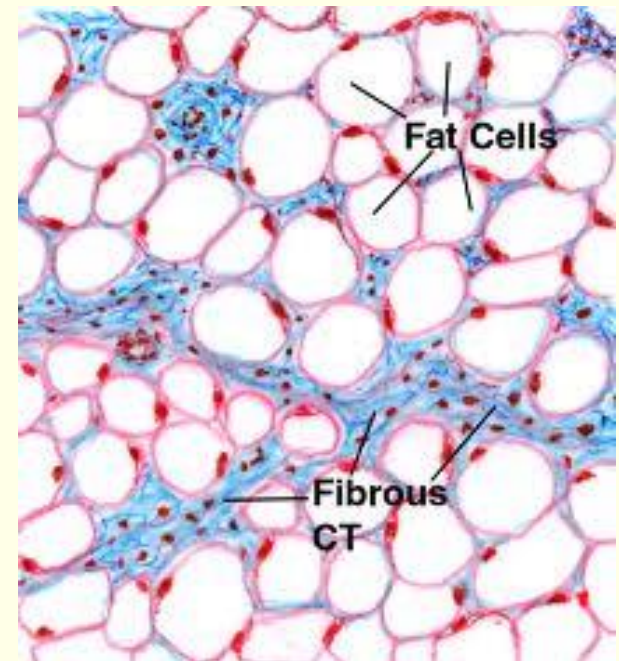
- **Rolul endocrin al tesutului adipos**
 - **Modificari la nivelul axului Ht-Hf-endocrin**
- in relatie cu obezitate**

Tesutul adipos:

- Reprezinta, in mod normal, 15-20% din greutatea corpului, la barbati si 25-30% la femei;
- E alcatuit din adipocite, fibre elastice (de collagen), fibroblasti si capilare;
- Constitutie cel mai mare depozit de energie al organismului;
- A fost considerat mult timp ca depozit pasiv de energie (sub forma de TG);

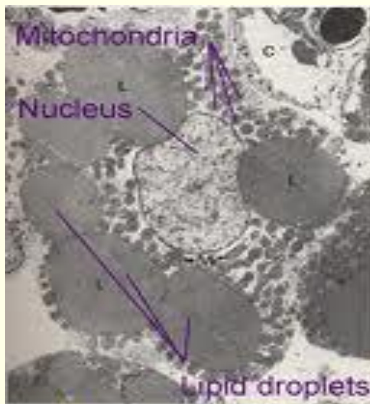
Ce este tesutul adipos?

- Este un organ complex care regleaza si coordoneaza metabolismul energetic
- Este format din:
 - Adipocite
 - Fibroblasti si pre-adipocite
 - Celule endoteliale
 - Nervi
 - Celule imune

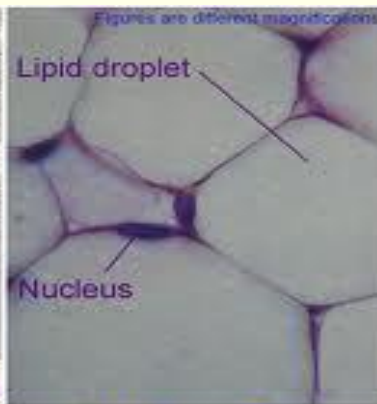


Ce este tesutul adipos?

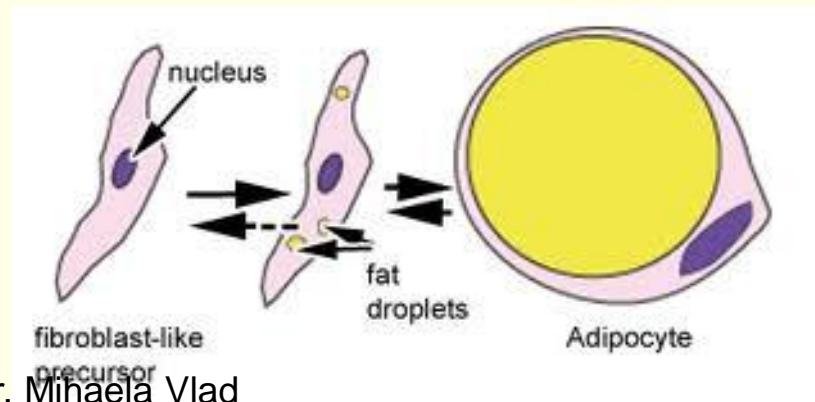
- Este compus din tesut gras alb si brun
- Ambele tipuri celulare deriva din celule stem mezenchimale



Brown Fat



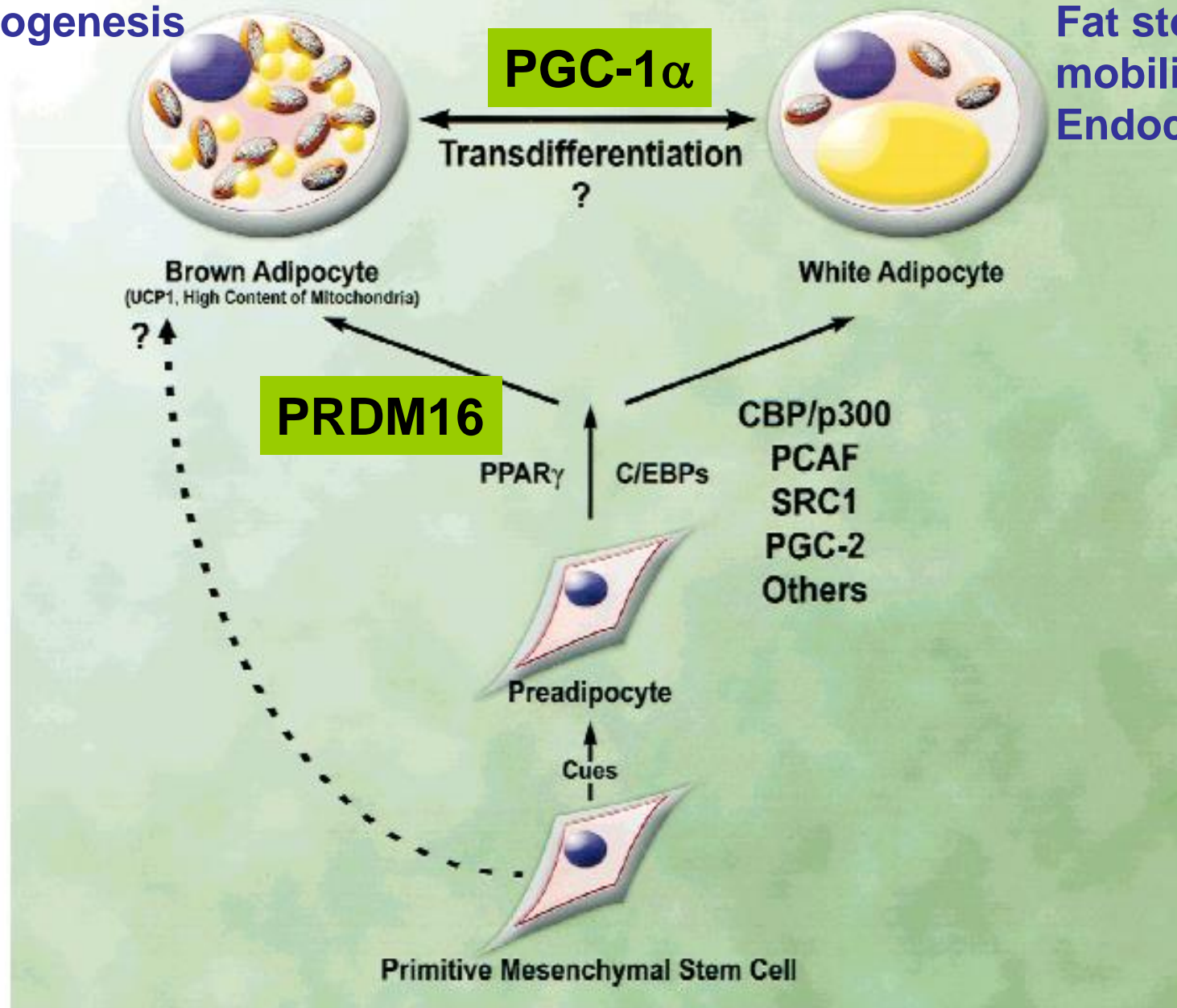
White Fat



Conf.Dr. Mihaela Vlad

Thermogenesis

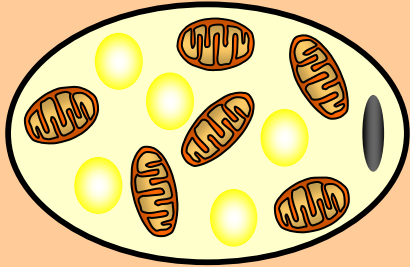
Fat storage & mobilization
Endocrine organ



Conf.Dr. Mihaela Vlad

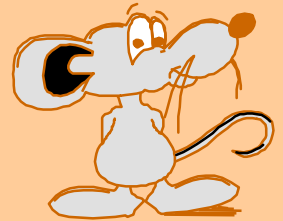
Characteristics of brown and white adipocytes

Brown adipocyte

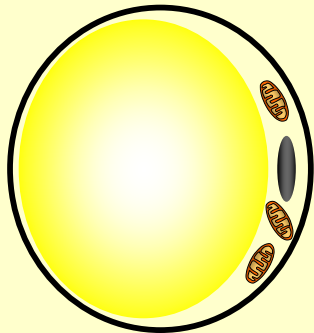


Multilocular adipocyte
Lipid storage and mobilization (++)
Mitochondria (+++)
Fatty acid oxidation (+++)
Respiratory chain (+++)
UCP1 (+++)

PGC-1 α (+++)



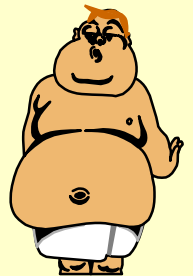
White adipocyte



Unilocular adipocyte ($\rightarrow 200\mu\text{m}$)
Lipid storage and mobilization (+++)
Mitochondria (+)
Fatty acid oxidation (+)
Respiratory chain (+)
UCP1 (0)

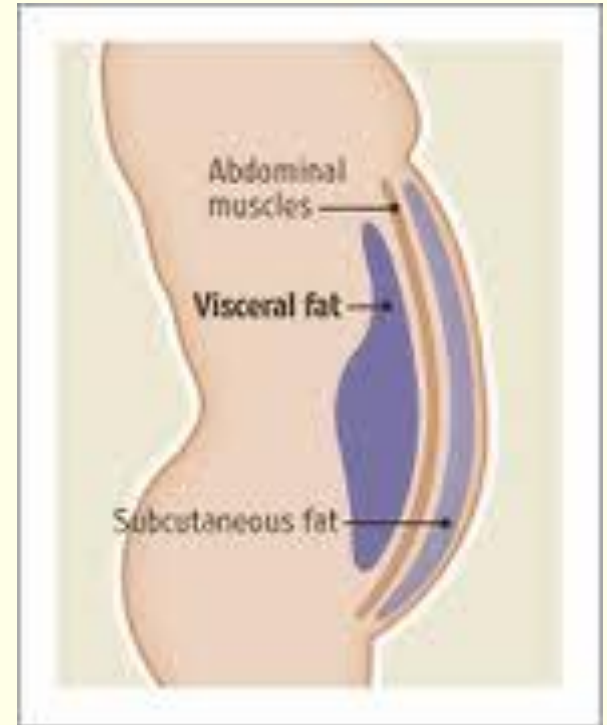
PGC-1 α (+)

Conf.Dr. Mihaela Vlad



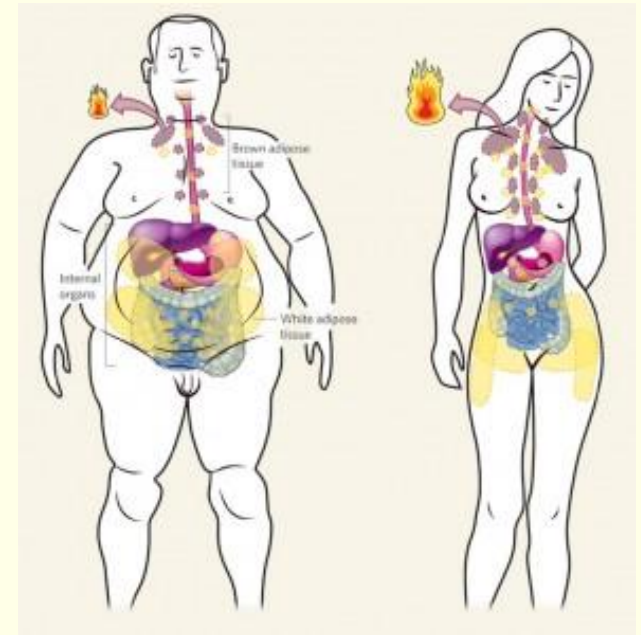
Tesutul adipos alb

- Constituie principala forma de tesut adipos, fiind localizat subcutanat, in jurul viscerelor si la nivelul fetei
- Contine picaturi de grasime uniloculare
- Exista diferente intre cel subcutanat si cel visceral
- Este un organ endocrin ce intervine in reglarea
 - Sensibilitatii la insulina, metabolismului lipidic si satietatii

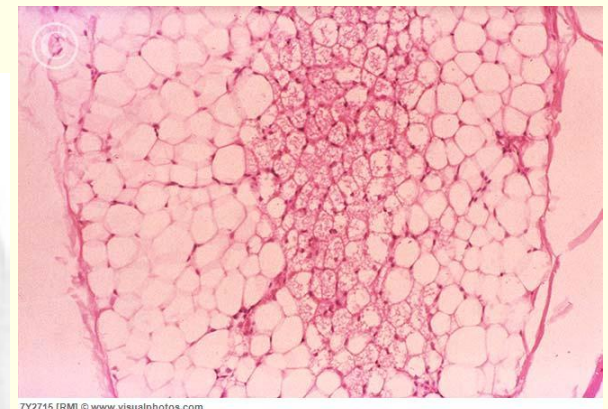


Tesutul adipos brun

- Este implicat in termogeneza
- Este localizat paravertebral, supraclavicular si in regiunea periadrenala
- Histologic distinct de tesutul adipos alb
 - Adipocite multiloculate
 - Un numar mare de mitocondrii (culoarea bruna)



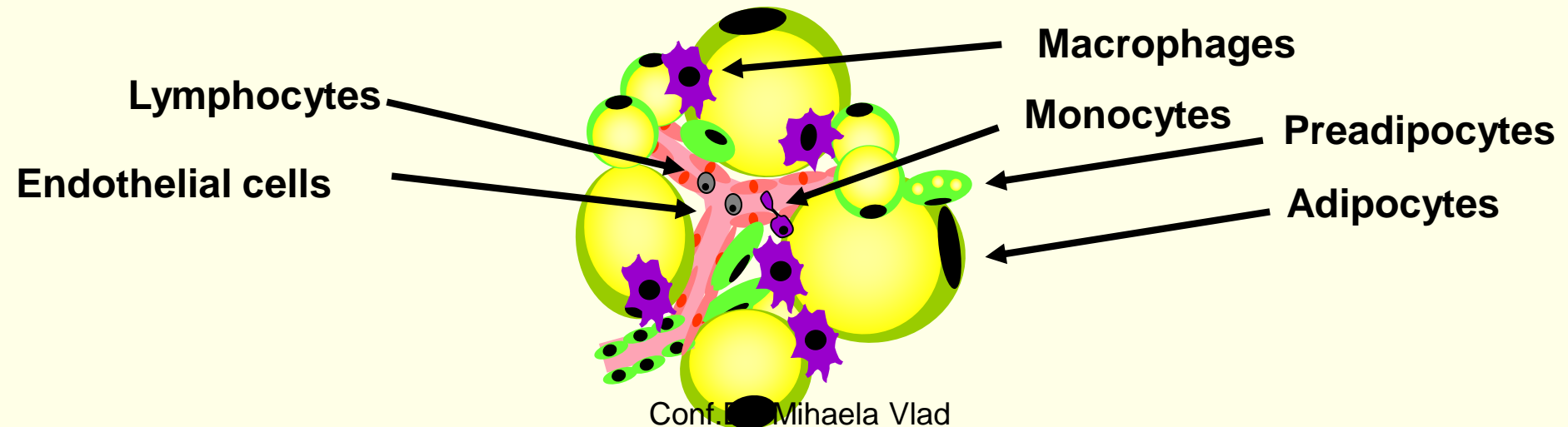
Conf.Dr. Mihaela Vlad

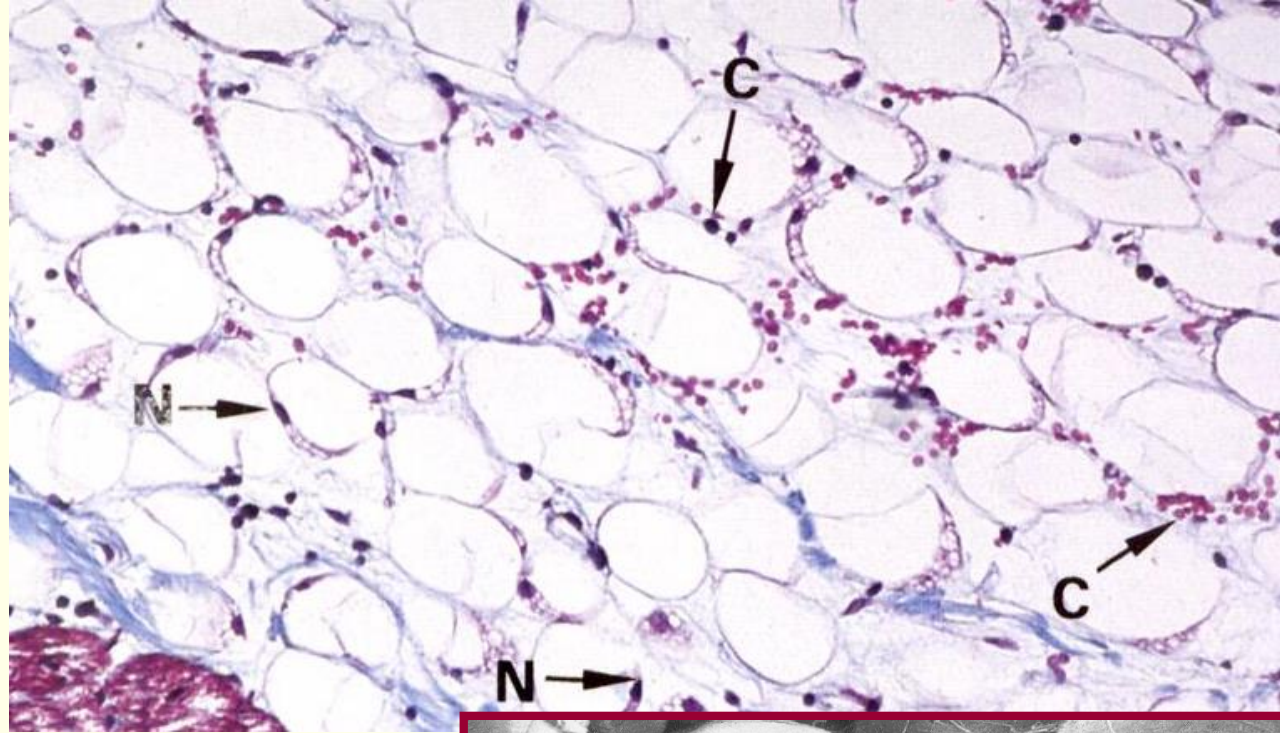


7Y2715 [RM] © www.visualphotos.com

Cell types in white adipose tissue

- **adipocytes** (lipid-filled cells) 30%
- **preadipocytes and fibroblasts**
- matrix of collagen fibres
- blood vessels (**capillaries/endothelial cells**)
- **immune cells** (monocytes/macrophages, lymphocytes)





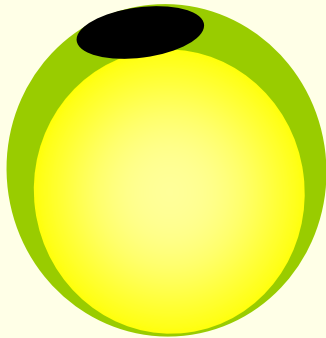
- Depozit de energie
- Sinteza si secretia de
substante si hormoni numite
adipocitokine



Tesutul adipos ca un organ endocrin

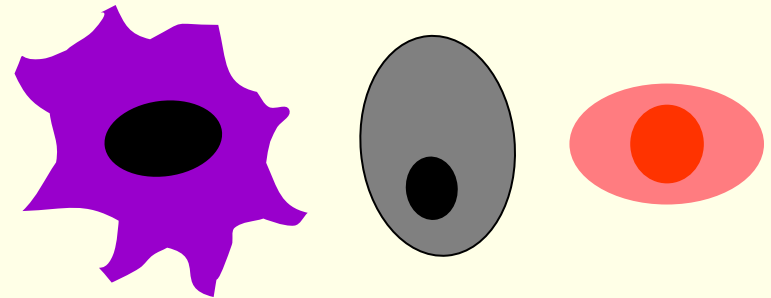
- Tesutul adipos secreta proteine numite “adipokine” care actioneaza intr-un mod autocrin, paracrin sau endocrin asupra metabolismului.
- Peste 50 de adipokine au fost identificate, dar LEPTINA & ADIPONECTINA au fost cel mai bine studiate.

Adipocytes → Adipokines

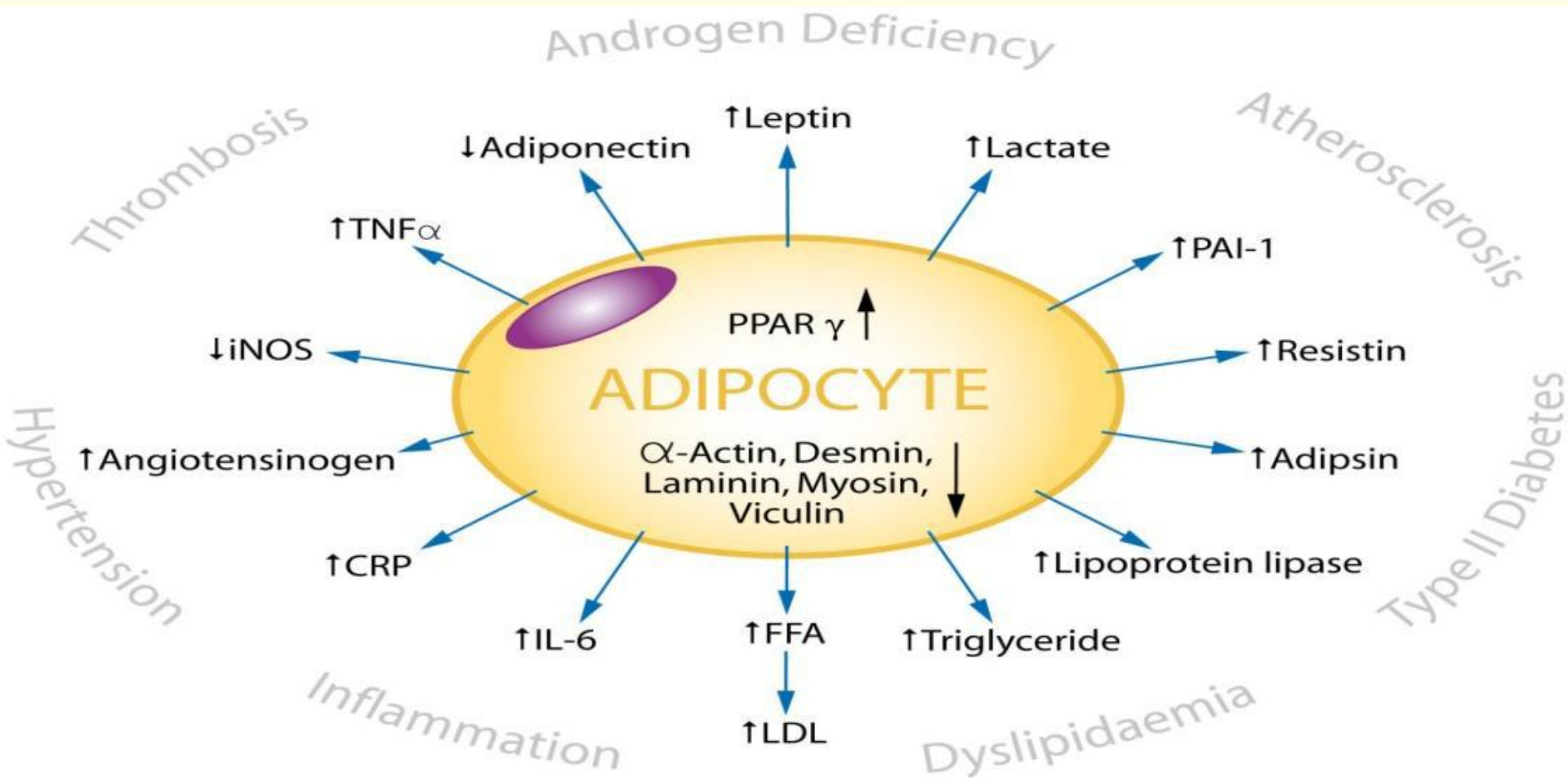


Leptin
Adiponectin
Serum amyloids
Retinol binding protein 4 (RBP4)
Apelin
FIAF/PGAR

Stromavascular fraction cells → cytokines & chemiokines

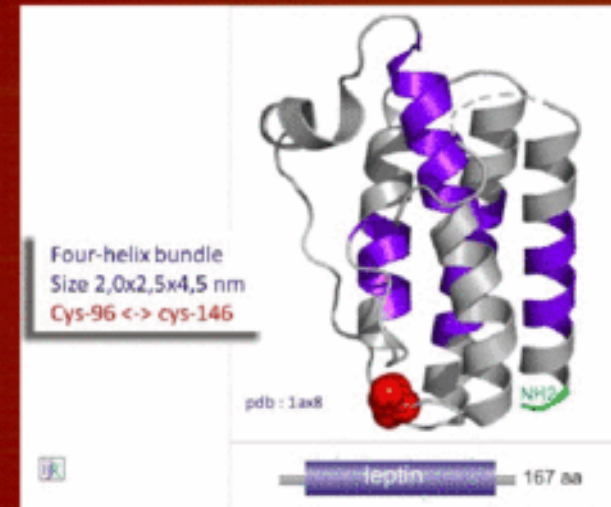


Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)
Macrophage inflammatory protein (MIP)
Tumor necrosis α (TNF α)
Interleukins 1 β , 6, 8, 10,
Chemiokines
Resistin
Apelin
...



Leptina:

- Leptos (gr.)=slab;
- Hormon secretat de adipocite;
- A fost descoperita in anul 1994 de catre Jeffrey Friedman si colegii sai de la Universitatea Rockefeller printr-un experiment pe soareci;
- Actioneaza pe o anumita portine din creier numita **nucleul arcuat**, inhiband importante functii ce regleaza apetitul si greutatea corporala.



LEPTINA

- Primul hormon identificat ca fiind secretat de adipocitele albe, in anul 1994
- hormonul “satietații”
- controleaza prin feedback negativ, la nivel hipotalamic, apetitul si consumul de energie
- concentratia sa este crescuta in obezitate, in timp ce nivelul receptorilor solubili din circulatie scade, aparand o rezistenta la leptina
- Este implicata in metabolismul glucidic si lipidic, ea crescand sensibilitatea la insulina

ADIPONECTINA

- este o alta adipocitokina cu rol protectiv
- Crește sensibilitatea la insulina în mușchi și ficat
- are un rol antiaterogen,
- reducerea nivelului de adiponectina a fost asociată cu insulinorezistență, dislipidemia și ateroscleroza
- are și efecte anti-tumorale.

ALTE SUBSTANTE

- RESISTINA – implicata in procesele inflamatorii
- CHEMERINA – una din cele mai recent descoperite substante, este crescuta in obezitate si dislipidemie, jucand un rol important in insulinorezistenta
- OMENTINA – o adipokina produsa de tesutul adipos visceral, creste sensibilitatea la insulina; are efecte antiinflamatorii, antiaterogenice si antidiabetice

ALTE SUBSTANTE MAI PUTIN CUNOSCUTE

- VASPINA
- FIBROBLAST GROWTH FACTOR 21 (FGF21)
- VISFATINA
- IL - 6

Modificari endocrine

- Exista variate modificari endocrine care sunt asociate cu obezitatea.
- Modificarile la nivelul aparatului reproducator sunt cele mai frecvente si cunoscute.
- Menstrele neregulate si ciclurile anovulatorii sunt frecvente la femeile obeze.
- Fertilitatea este redusa.



Conf.Dr. Mihaela Vlad

Endocrinol Metab Clin N Am. 2003; 32: 761-786.

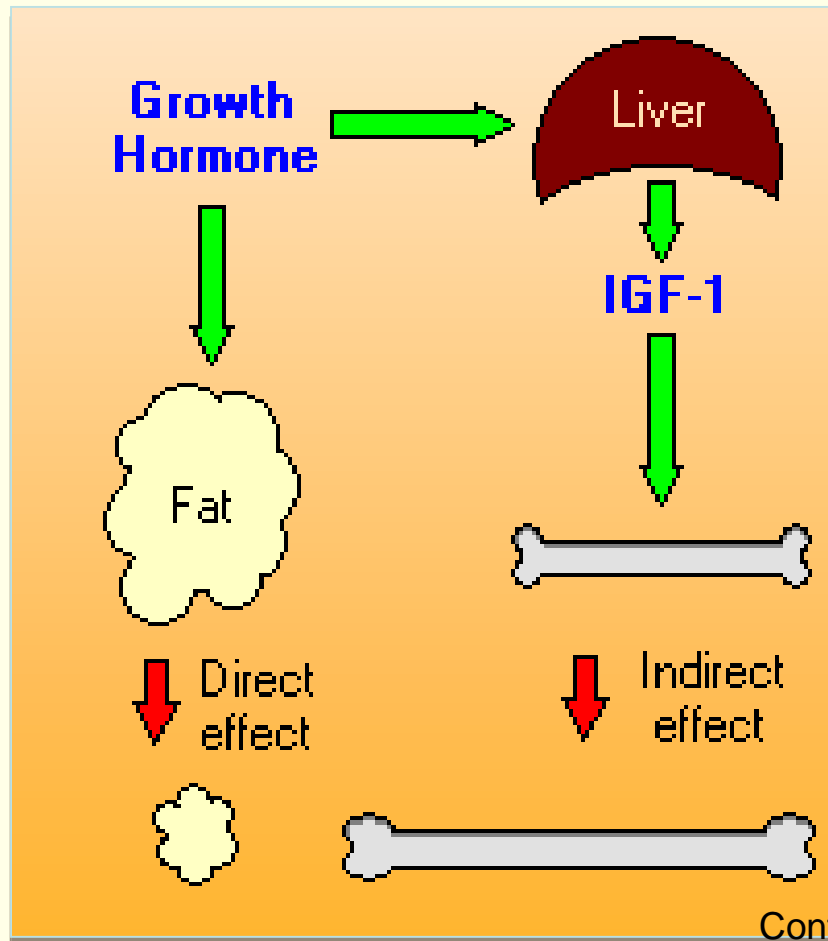
Modificari endocrine asociate cu obezitatea

Cele mai frecvente modificari endocrine

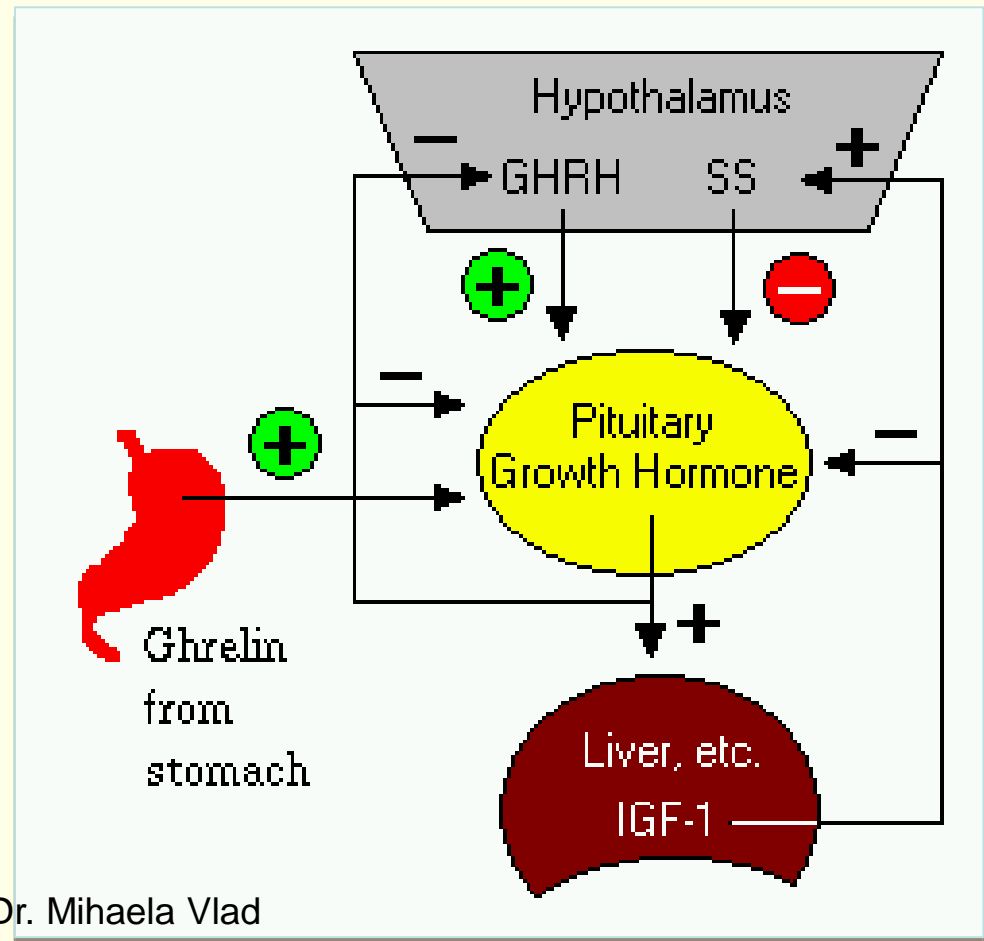
- Cresterea secretiei de cortisol
- Insulinorezistenta
- Scaderea SHBG (sex hormone-binding globulin) la femei
- Scaderea progesteronului la femei
- Scaderea testosteronului la barbati
- Scaderea sintezei de GH

Gh - effect:

- Ficat (IGF-1)
- Os (osteoblaste, condroците)
- Muschi (fibre musculare)
- Tesut gras (adipocite)

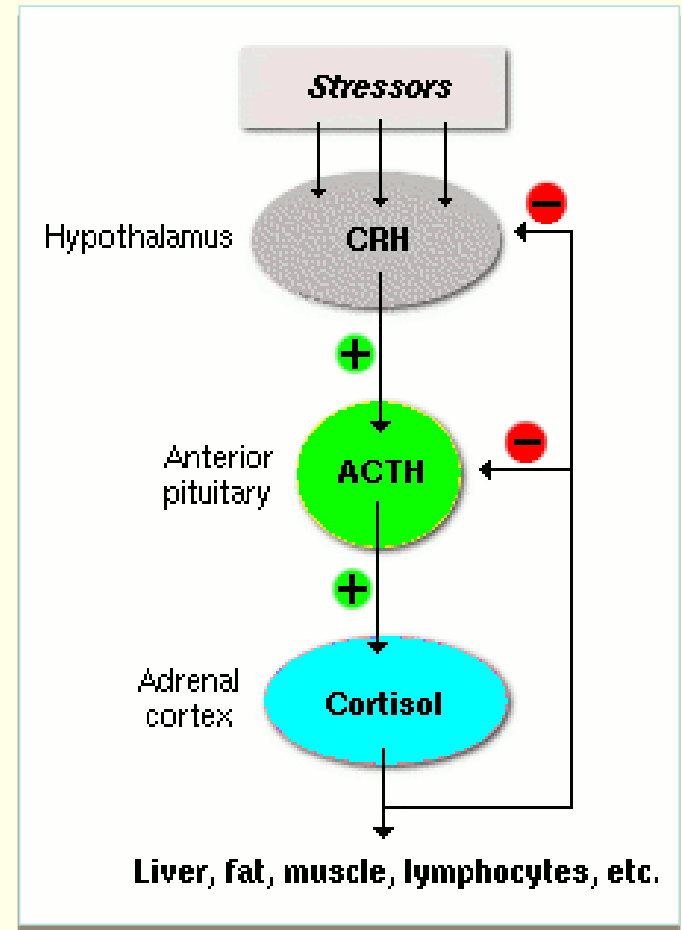
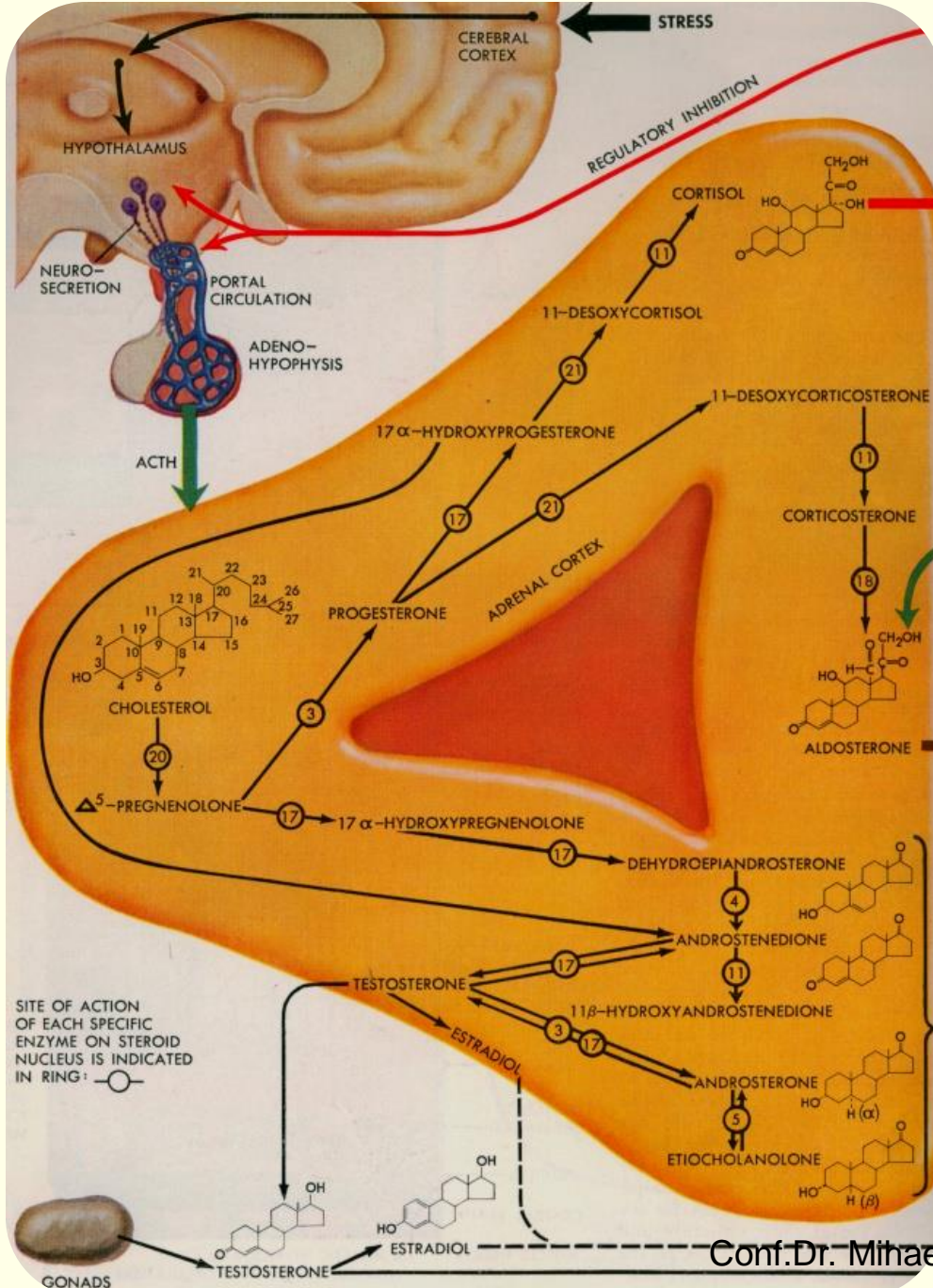


Conf. Dr. Mihaela Vlad



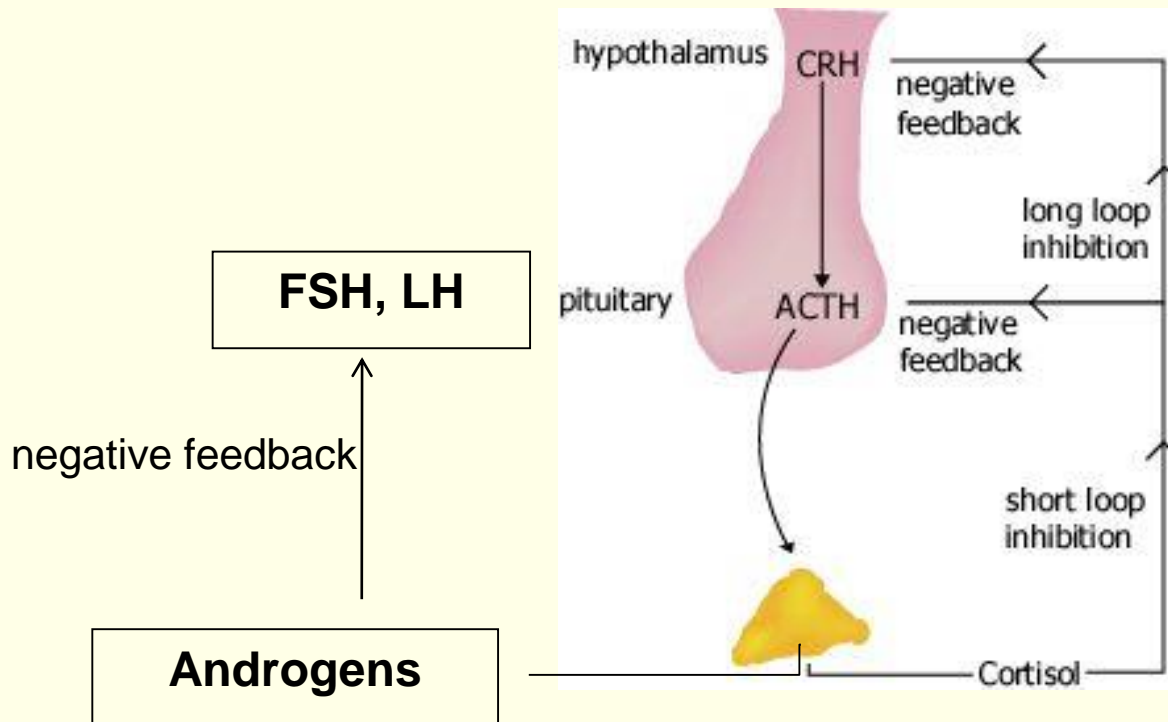
OBEZITATEA SI HORMONUL DE CRESTERE

- Obezitatea determina scaderea secretiei hipofizare de GH si cresterea clearance-ului periferic al GH
- GH are efecte lipolitice si anabolizante, reducerea secretiei GH cu varsta fiind responsabila de progresia sindromului metabolic
- In ciuda reducerii GH, nivelurile de IGF-1 nu sunt modificate semnificativ in obezitate



Conf.Dr. Mihaela Vlad

REGLAREA SECREȚIEI ANDROGENILOR CSR



OBEZITATEA SI CORTICOSUPRARENALA

- Nivelul cortizolemiei poate fi crescut intermitent – hipercorticism reactiv
- Axul Ht-Hf-CSR este activat prin stress si hipoglicemie

OBEZITATEA SI HORMONII SEXUALI

- Obezitatea induce alterarea concentratiilor hormonilor sexuali
- Hormonii sexuali joaca un rol important in dezvoltarea diferitelor forme de obezitate
- La femei este asociata cu hiperandrogenia
- La barbati este asociata cu hipoandrogenia
- Principalele mecanisme sunt SHBG si secretia de gonadotropi

OBEZITATEA SI TIROIDA

Hipotiroidismul frust sau subclinic este mai frecvent in obezitate.

Modificarea poate fi reversibila prin scadere ponderala.

Volumul tiroidian este mai crescut, iar parenchimul tiroidian mai hipoecogen.

Sunt mai frecvente cazurile de TCA.

TAKE-HOME MESSAGE

- Tesutul adipos este un tesut endocrin, secretand diverse substante asimilate hormonilor
- Leptina si Adiponectina sunt dintre cele mai cunoscute si studiate, acestea stimuland oxidarea grasimilor si transportul glucozei
- Obezitatea determina o rezistenta la leptina si o scadere a adiponectinei, ceea ce afecteaza intregul metabolism.