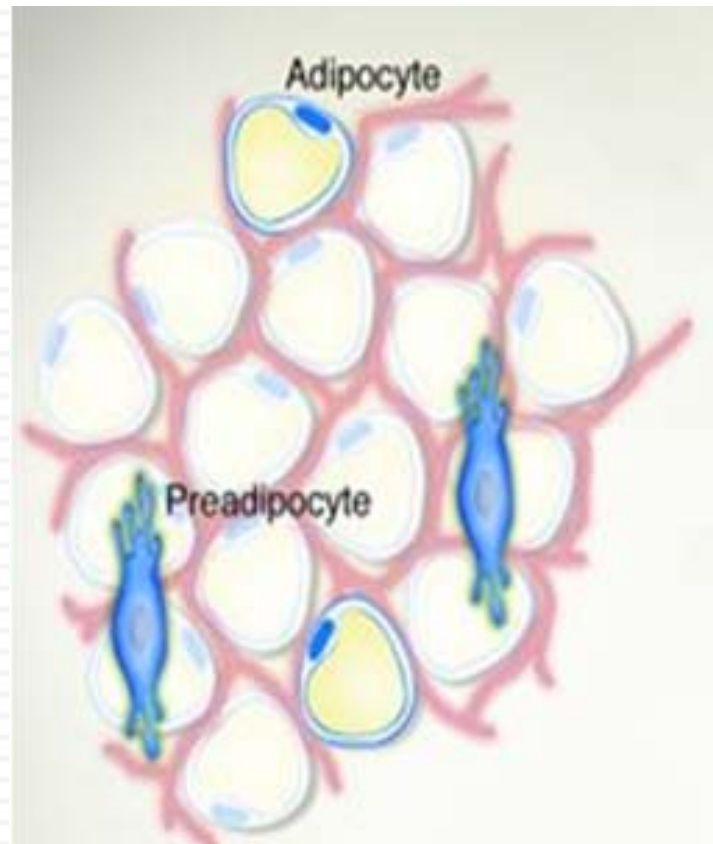


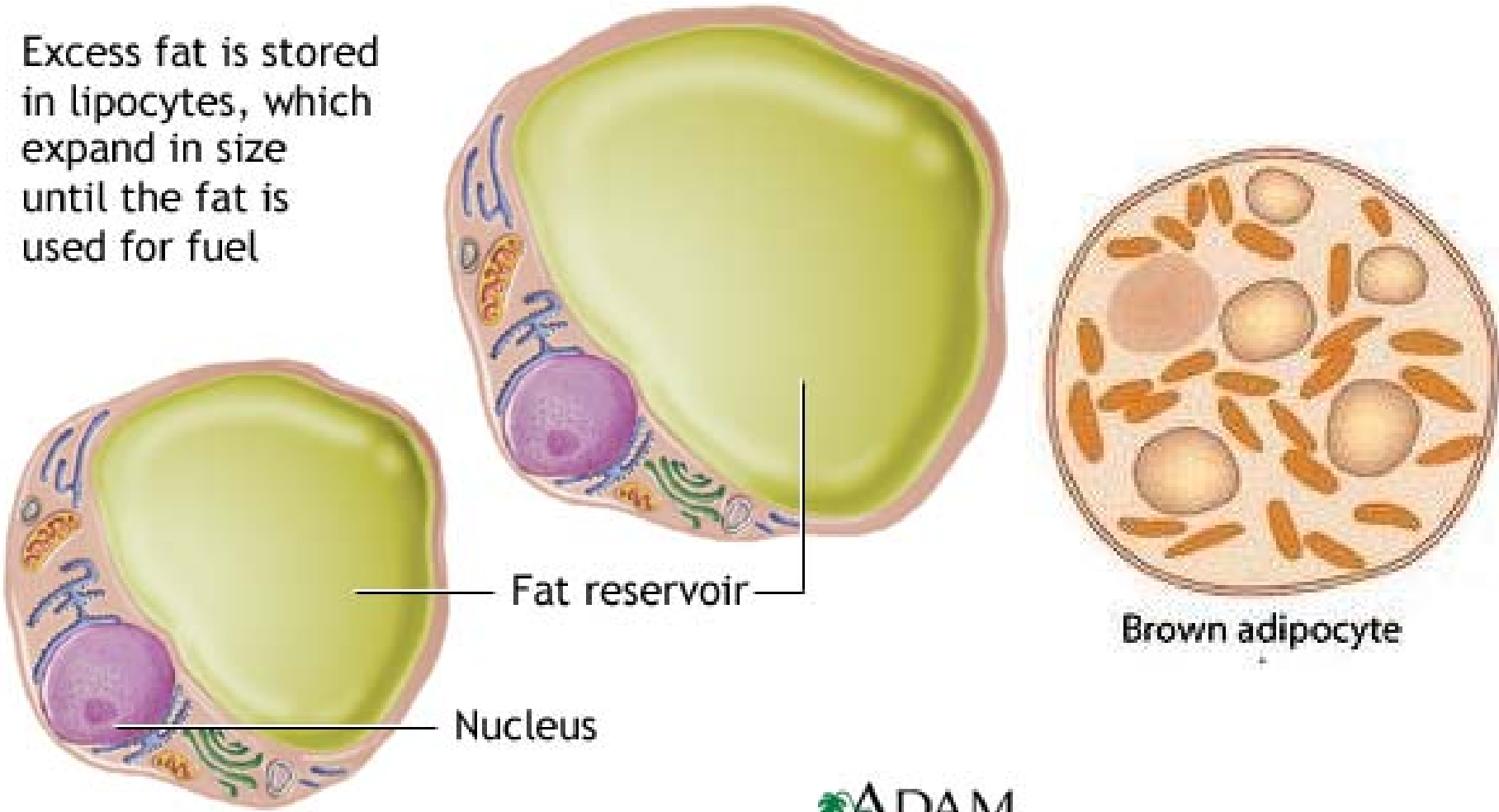
ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ: ΜΙΑ ΔΥΝΑΜΙΚΗ ΣΧΕΣΗ

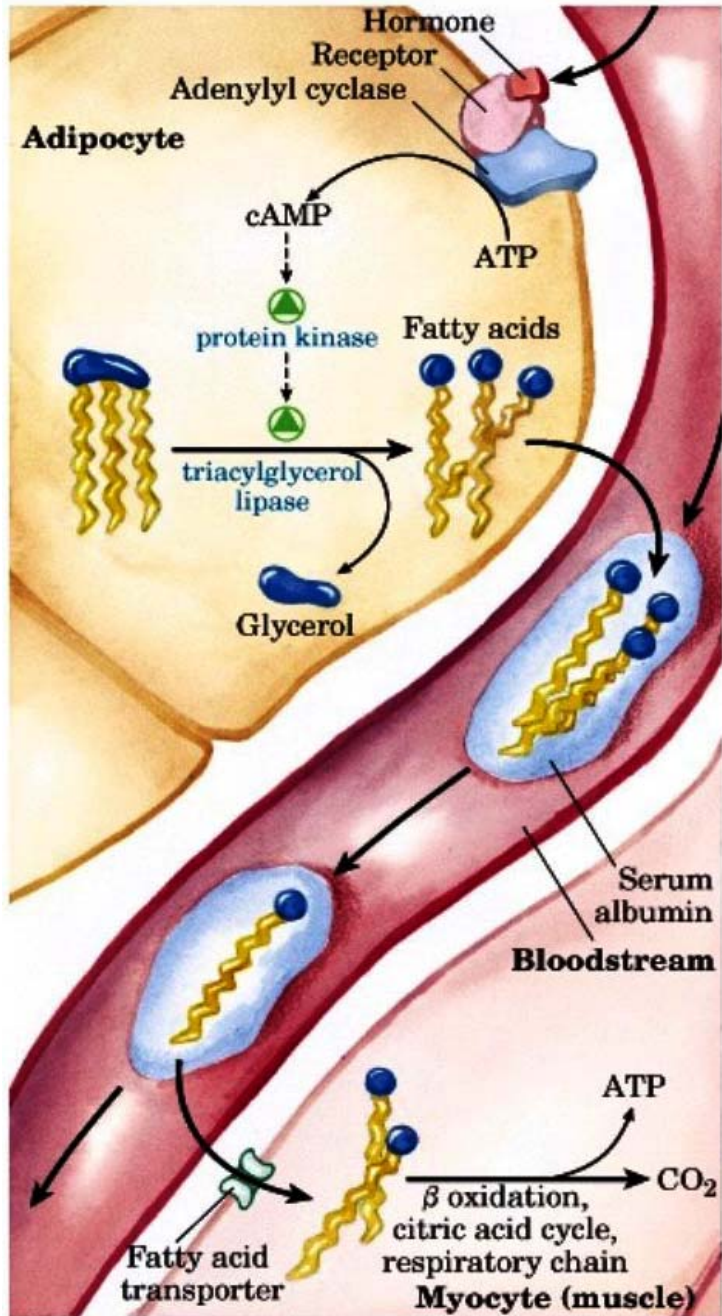
Κ. ΜΑΚΕΔΟΥ, Ιατρός Βιοπαθολόγος

ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ



Excess fat is stored in lipocytes, which expand in size until the fat is used for fuel





Απόδοση λιπαρών οξέων μετά από υδρόλυση των τριγλυκεριδίων, σε περίοδο νηστείας, με σκοπό:

- Την παραγωγή ενέργειας (ATP) – β -οξείδωση
- Τη σύνθεση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ

Ο ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ ΩΣ ΕΝΔΟΚΡΙΝΕΣ ΟΡΓΑΝΟ

Προφλεγμονώδεις κυτοκίνες (δυσνητικά «επικίνδυνες»)

Παράγων νέκρωσης των όγκων- α (TNF- α)

Ιντερλευκίνες , π.χ. IL-6

Χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1 (MCP-1)

Θρομβογόνες λιποκίνες

Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου -1 (PAI-1)

Αγγειοτενσινογόνο (AGT)

Λιποκίνες (δυσνητικά «επωφελείς»)

Λεπτίνη

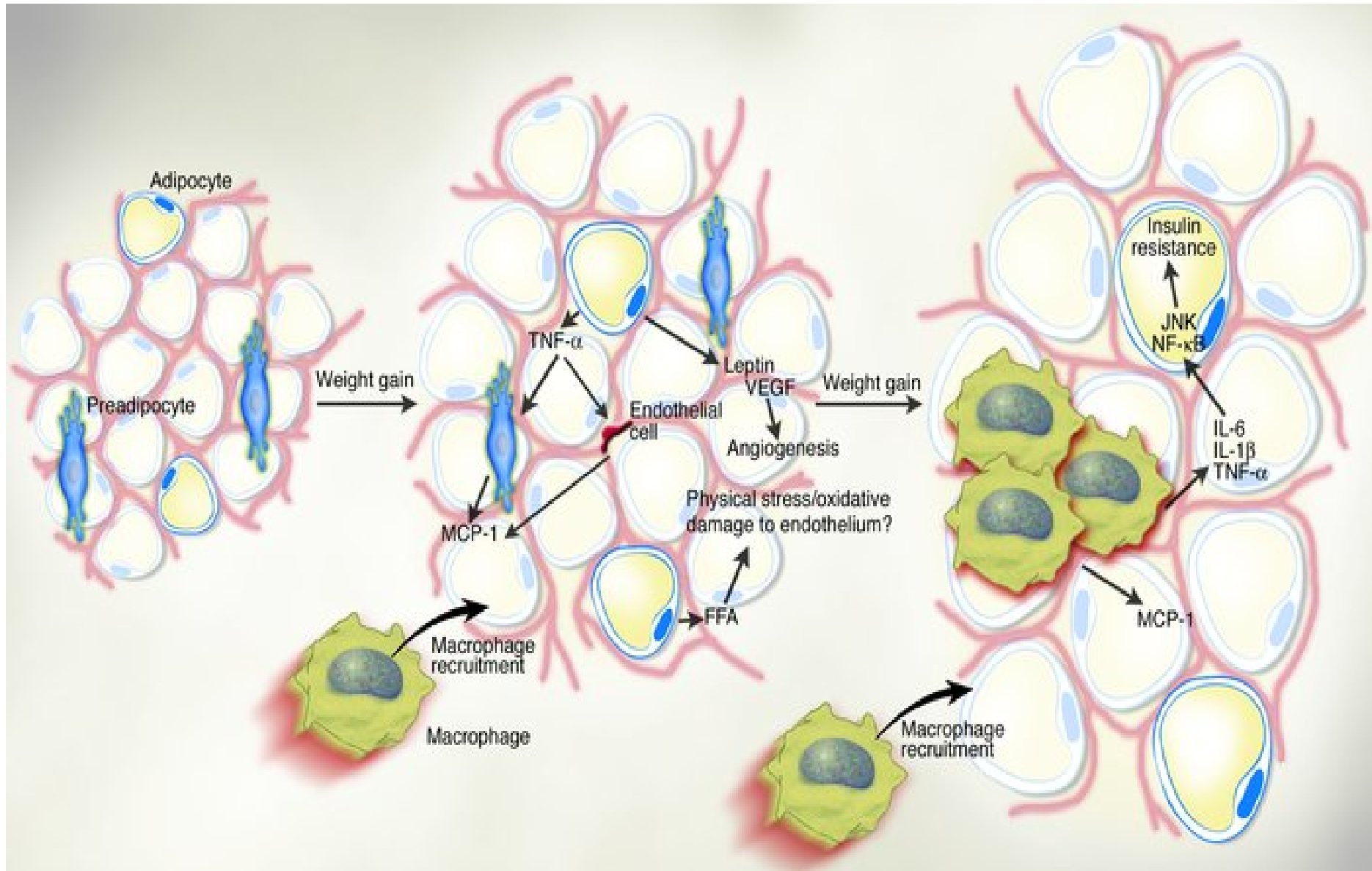
Λιπονεκτίνη

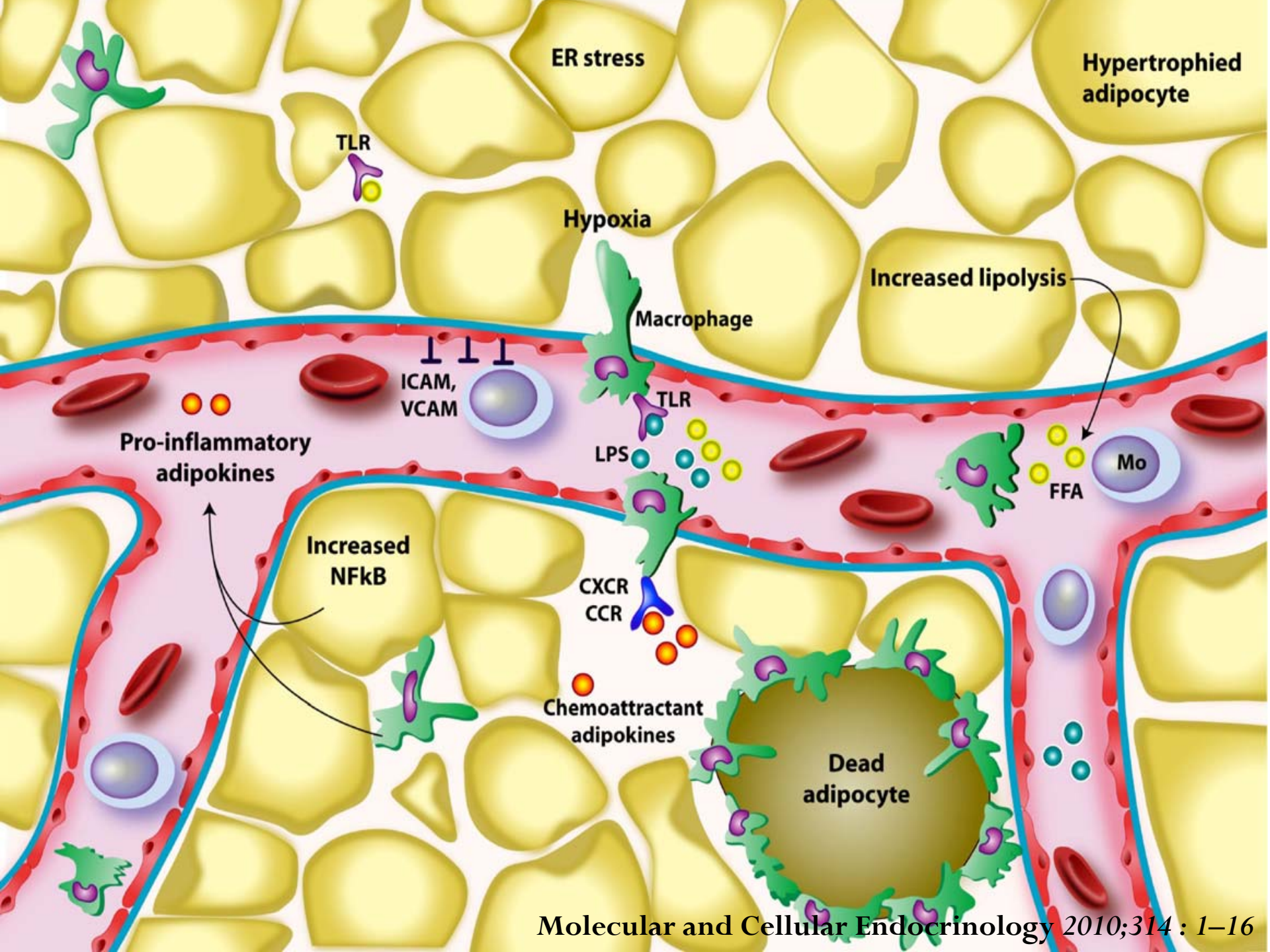
Απελίνη

Βισφατίνη

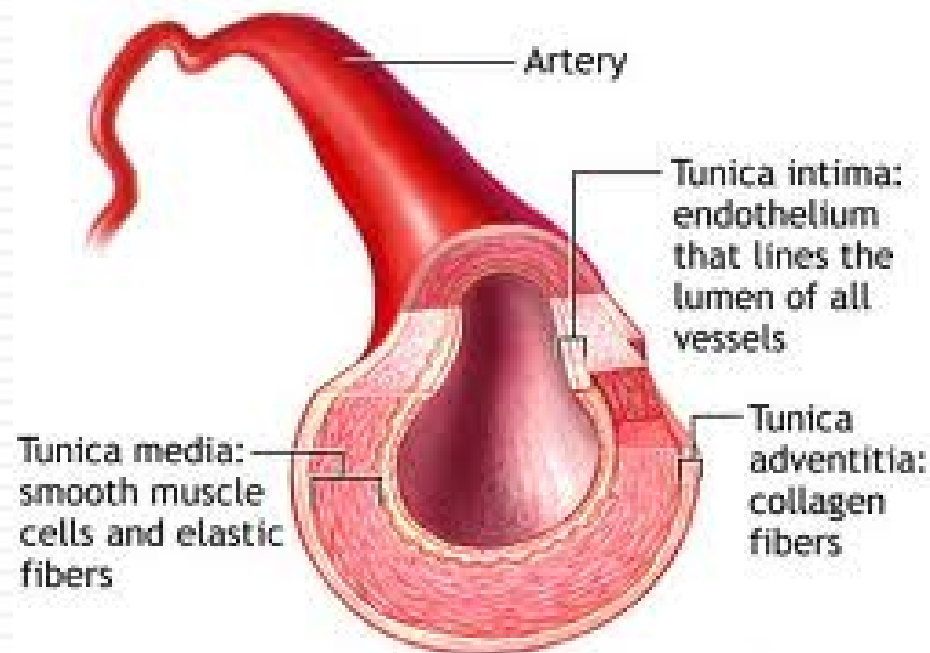
Ρεζιστίνη

Λιπαρά οξέα και γλυκερόλη





ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ



ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ

- αντιθρομβωτική επιφάνεια
- επιφάνεια «αντικολλητική» ως προς τα λευκώματα και τα αιμοπετάλια
- φραγμός διαπερατότητας, που καθορίζει ποια μόρια του πλάσματος θα διαπεράσουν το αρτηριακό τοίχωμα
- έλεγχος του τόνου των αρτηριών με την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών
- παραγωγή κυτοκινών
- ικανότητα να προάγει την τροποποίηση, π.χ. οξειδωτικά, σε λιποπρωτεΐνες που μεταφέρονται μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα

ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

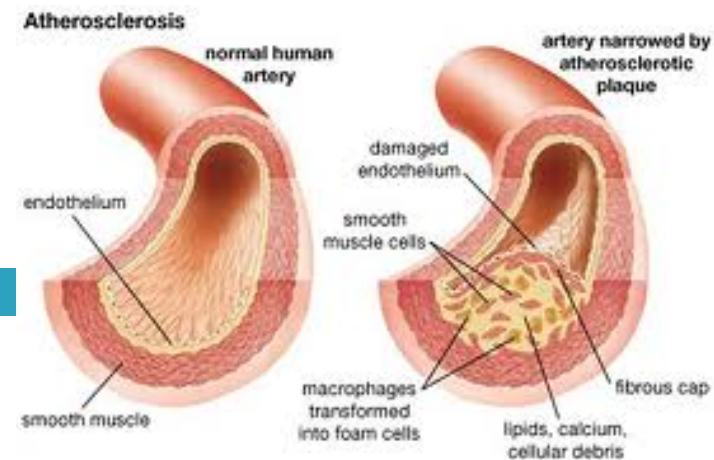
Διαταράσσεται από

- Αυξημένη ηλικία
- Άρρεν φύλο
- Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ
- Κάπνισμα
- Αυξημένη ολική χοληστερόλη
- Χαμηλή HDL-χοληστερόλη
- Υπέρταση
- Σακχαρώδης Διαβήτης
- **Παχυσαρκία**
- Μεταβολικό σύνδρομο
- Αυξημένη ομοκυστεΐνη

Βελτιώνεται από

- Οιστρογόνα
- Αντιοξειδωτικά
- Διακοπή καπνίσματος
- Ελάττωση ολικής χοληστερόλης
- Στατίνες
- Φιβράτες
- Εζετιμίμη
- Άσκηση
- Απώλεια βάρους
- Ελάττωση ομοκυστεΐνης

ΒΛΑΒΗ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ



□ Μηχανική

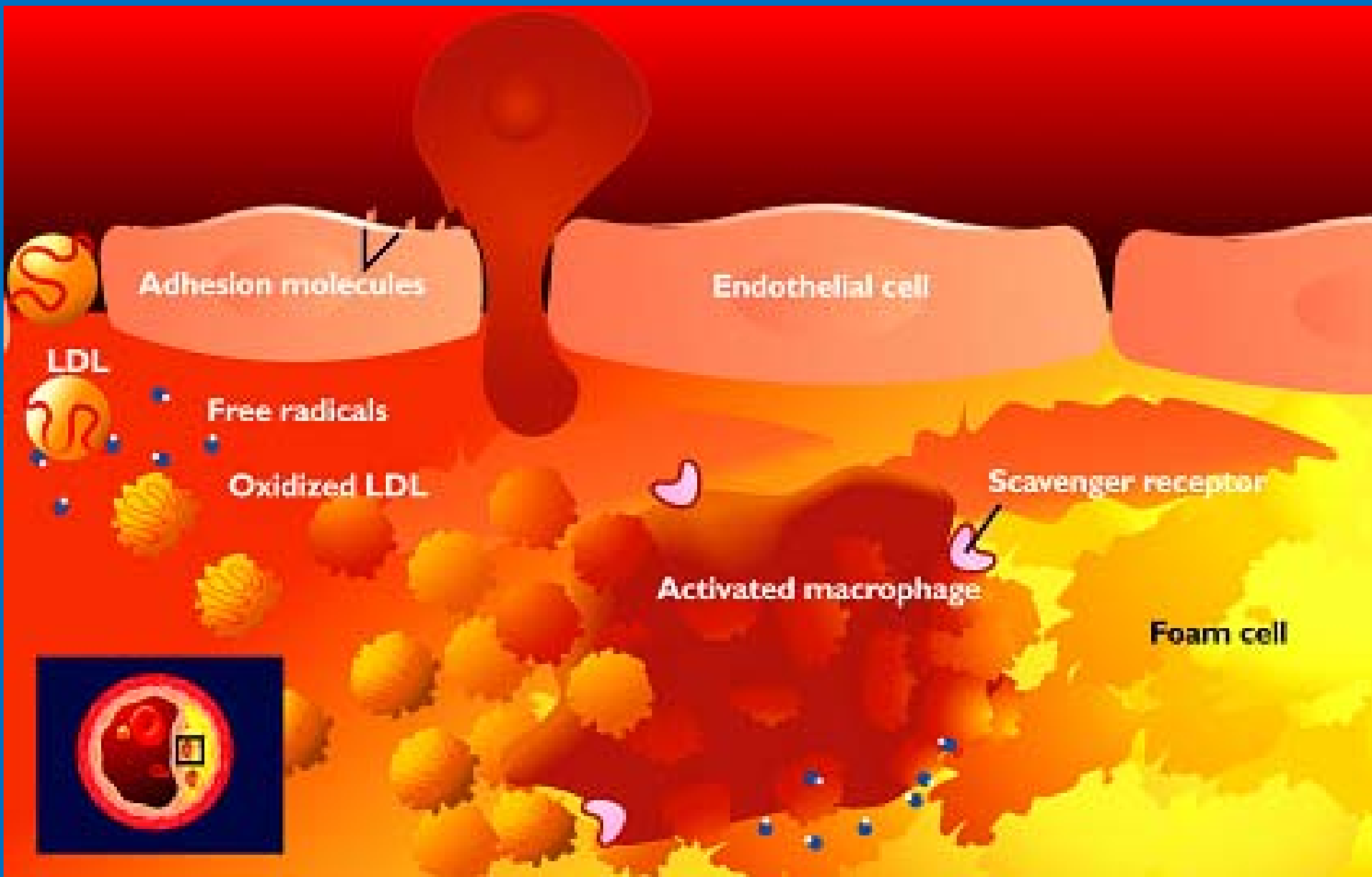
(Μεσοκυττάρια κενά και οξεία αποφολίωση)

- Στροβιλώδης ροή αίματος, αντίδραση αιμοπεταλίων και λευκών αιμοσφαιρίων με ενδοθήλιο

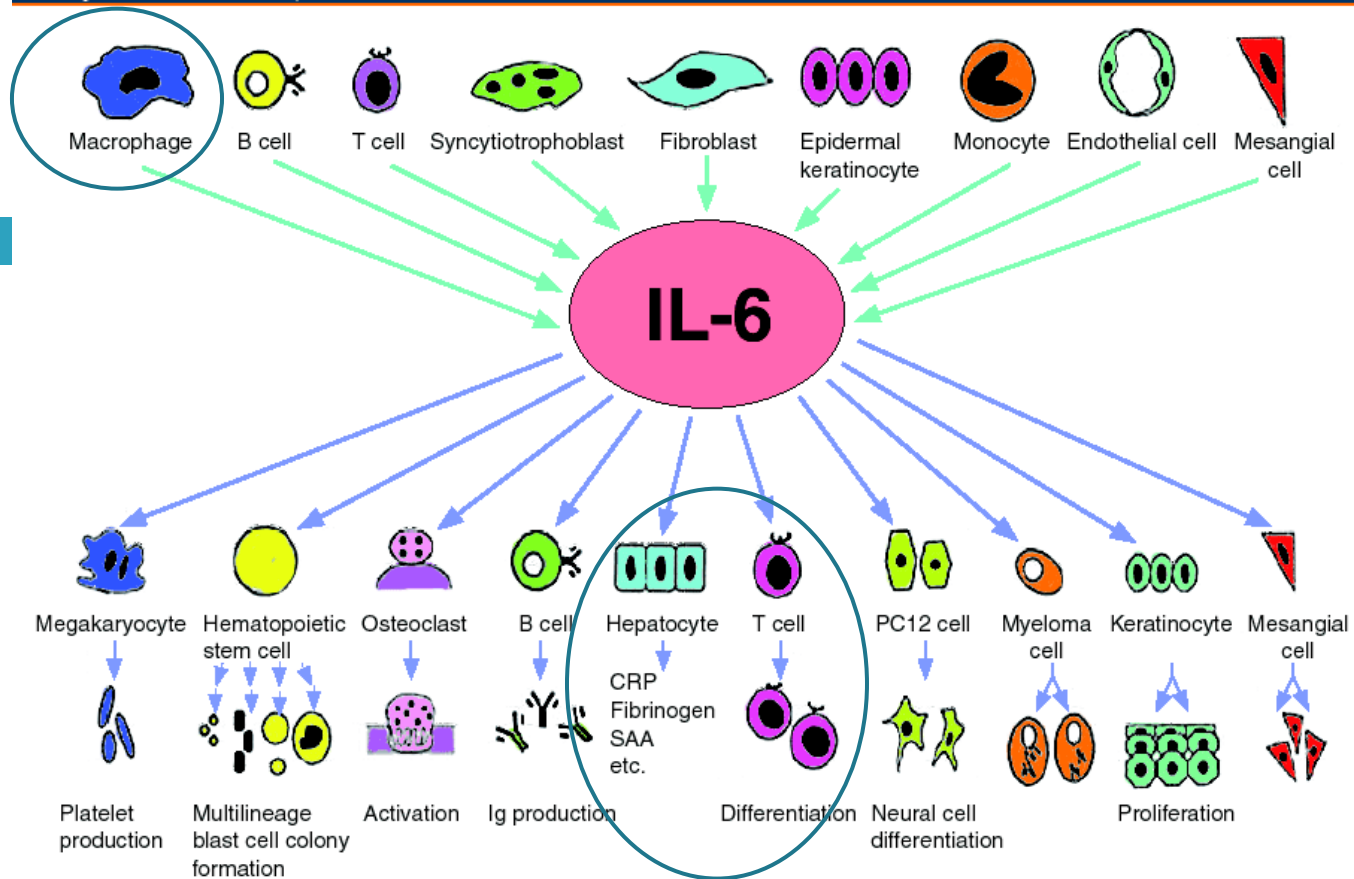
□ Λειτουργική

(TNF, IL-1, ιογενής λοίμωξη, βακτηριακές τοξίνες, χοληστερόλη και oxLDL)

- Ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και προσκόλληση μονοκυττάρων
- Αύξηση διαπερατότητας για μονοκύτταρα
- Διαταραχή ισορροπίας ανάμεσα σε προπηκτικούς και αντιπηκτικούς μηχανισμούς
- Ελαττωμένη παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών, π.χ. NO
- Προφλεγμονώδεις τροποποιήσεις, π.χ. παραγωγή προσκολλητικών μορίων και χημειοτακτικών παραγόντων



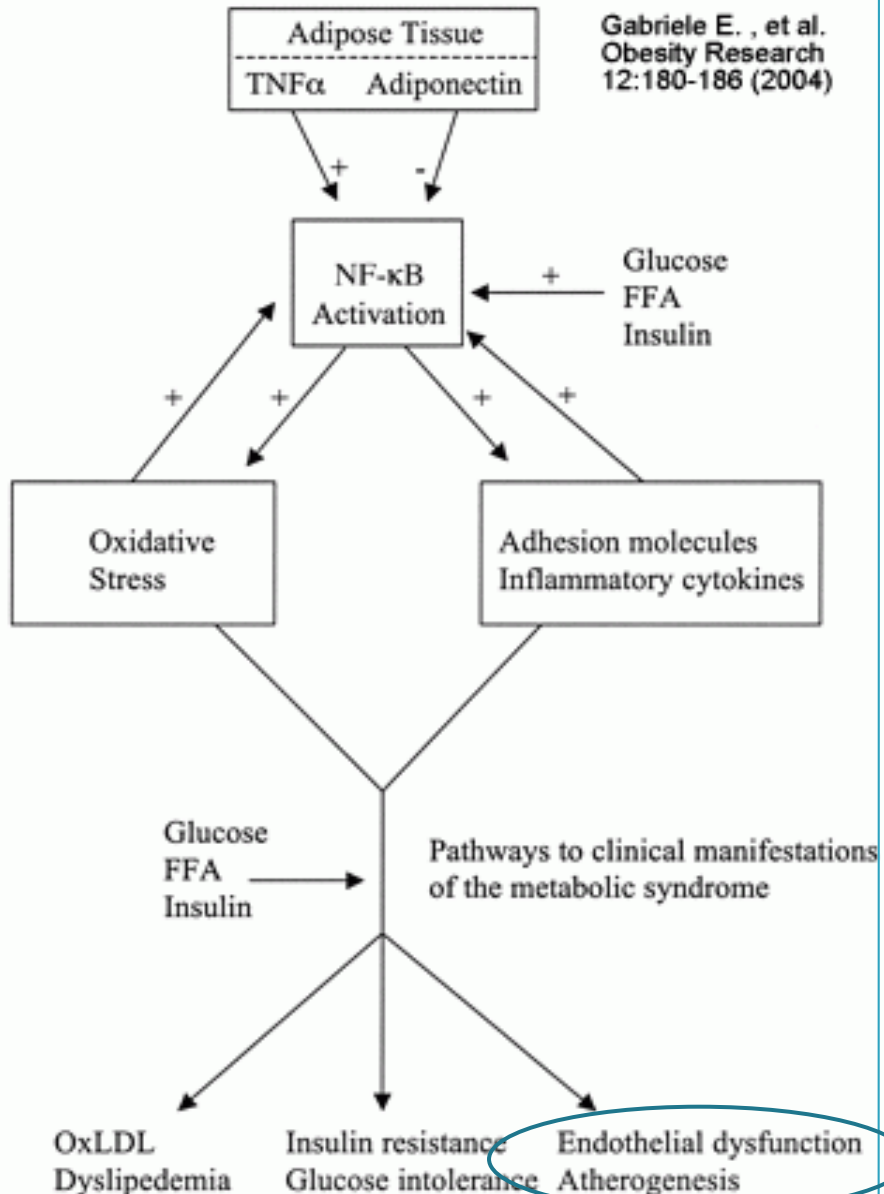
ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ



Source: Am J Health-Syst Pharm © 2008 American Society of Health-System Pharmacists

- Δρα στους περισσότερους ιστούς και όργανα
- Προάγει την φλεγμονώδη απάντηση
- Αυξάνει την ηπατική έκκριση CRP, κ.α. φλεγμονωδών παραγόντων αλλά και τριγλυκεριδίων
- Έχει κεντρικό ρόλο στη σχέση παχυσαρκίας, φλεγμονής και αθηροσκλήρωσης

The roles of adipose tissue secretory products and NF- κ B in the pathways leading to the clinical manifestations of metabolic syndrome

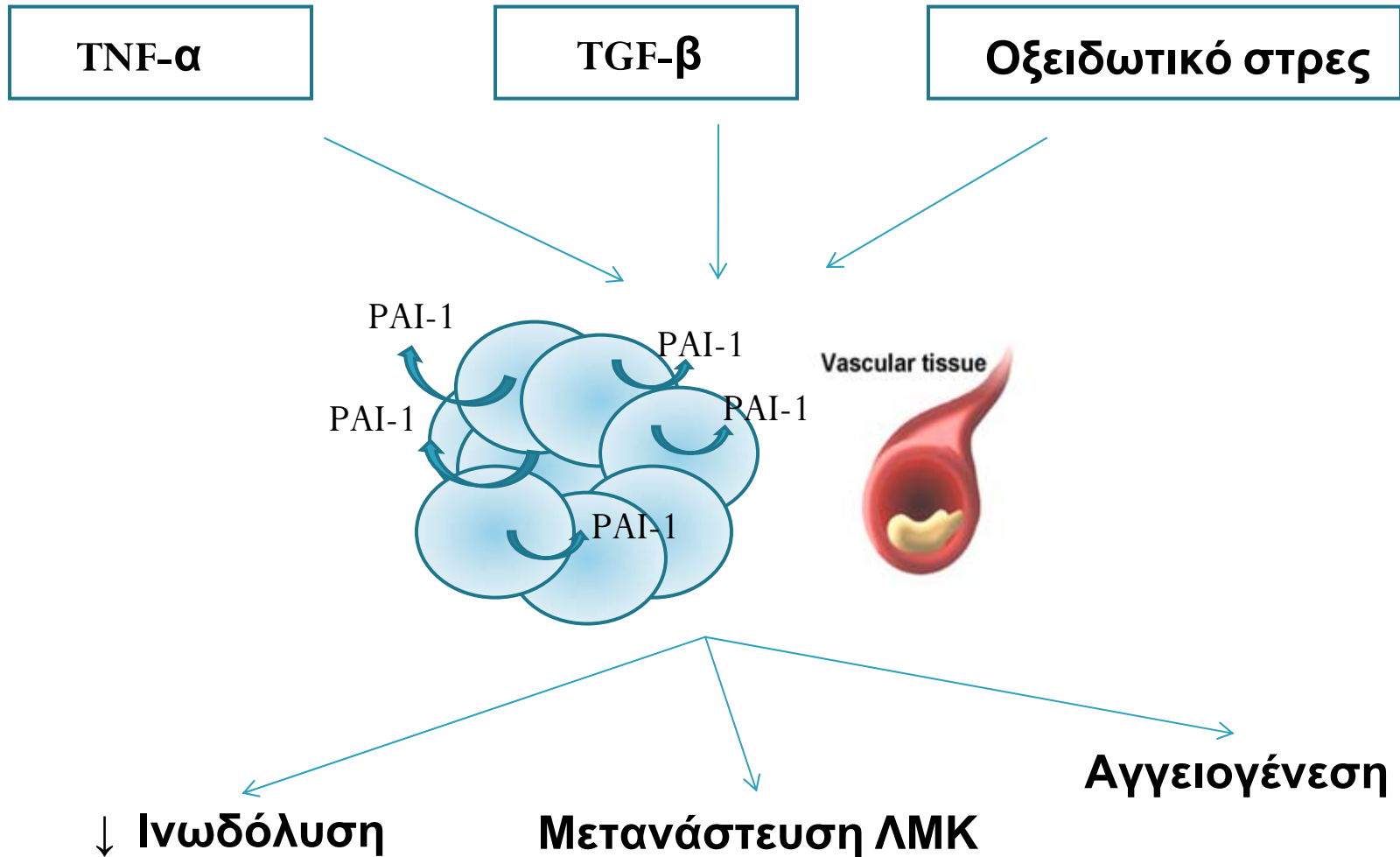


TNF- α

- Παράγεται από τα λιποκύτταρα και κυρίως από τα μακροφάγα, τα λεμφοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα
- Η έκκριση προάγεται από λιποκίνες, όπως η λεπτίνη
- Έχει συνδεθεί με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη
- Δρα μέσω του υποδοχέα TNFR1 και των NF- κ B και JNK μεταβολικών δρόμων

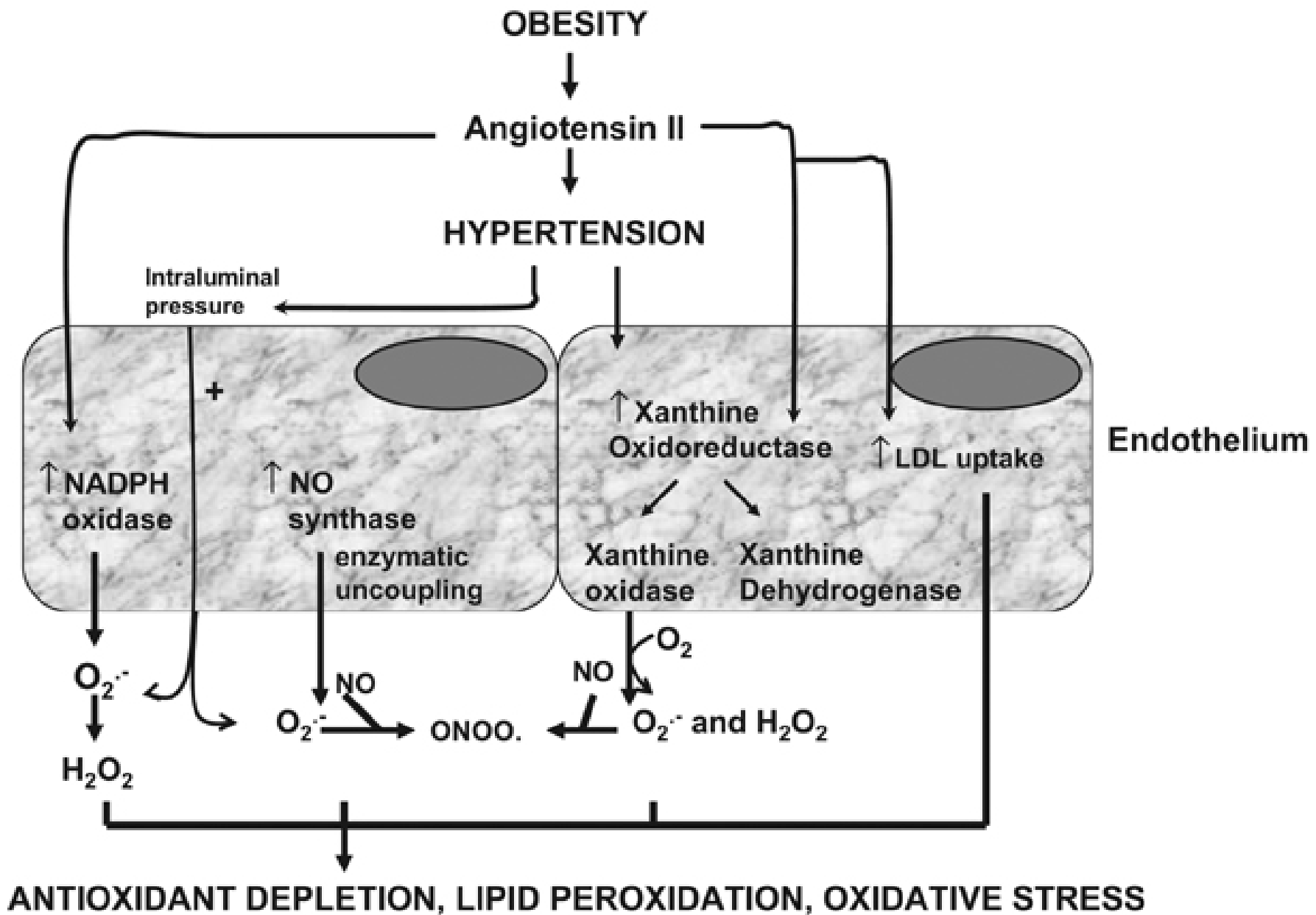
ΘΡΟΜΒΟΓΟΝΕΣ ΛΙΠΟΚΙΝΕΣ

ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ ΤΟΥ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΗ ΤΟΥ ΠΛΑΣΜΙΝΙΓΟΝΟΥ (PAI-1)



ΑΓΓΕΙΟΤΕΝΣΙΝΟΓΟΝΟ (AGT)

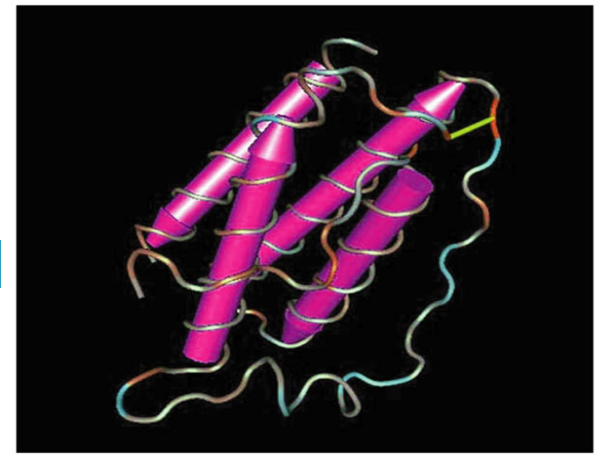
- Ο λιπώδης ιστός αποτελεί μεγάλη εξωηπατική πηγή AGT σε παχύσαρκα άτομα
- Προκαλεί υπέρταση και αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα
- Αυξημένη η έκφραση του mRNA του AGT στο κοιλιακό λίπος





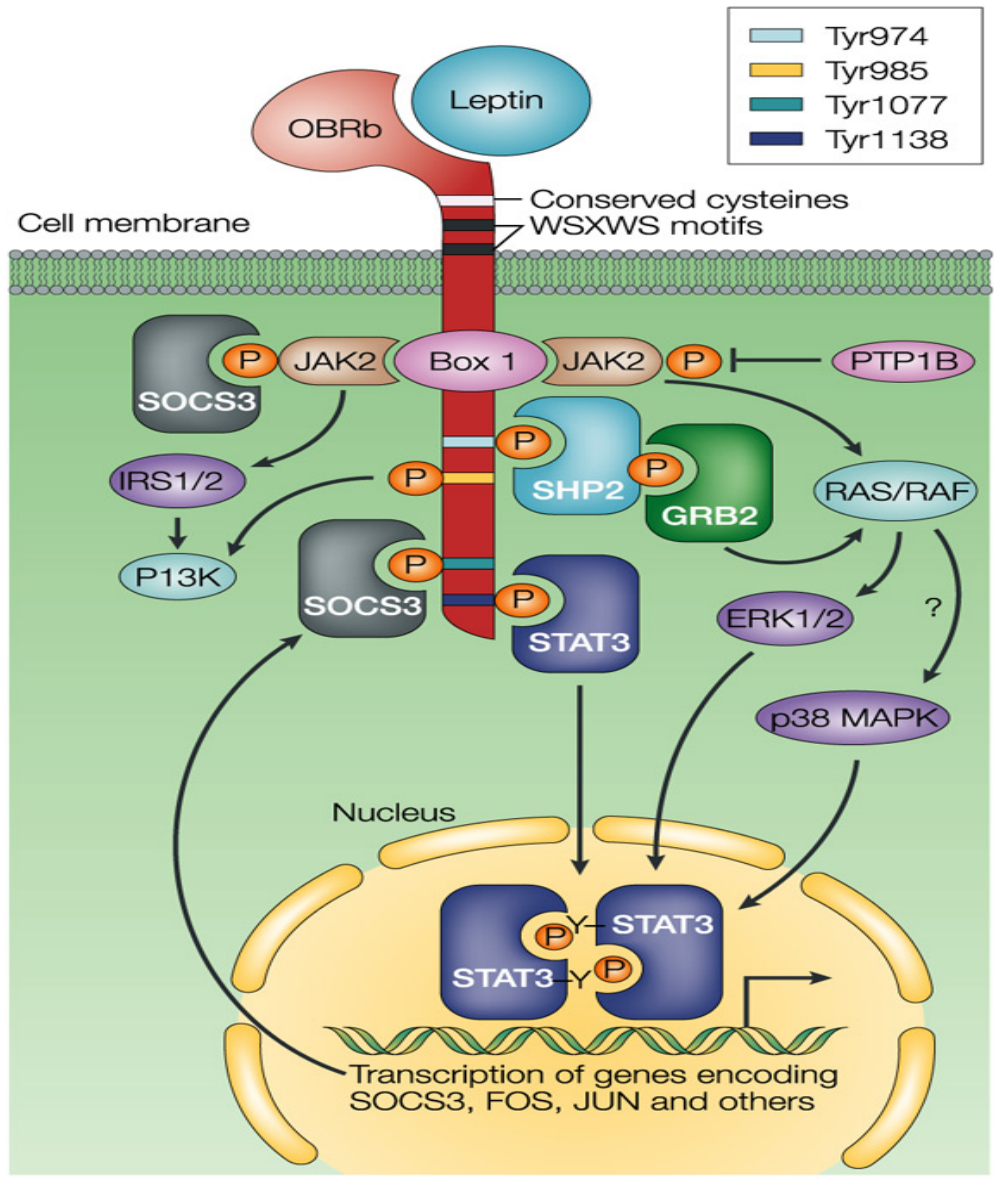
ΛΙΠΟΚΙΝΕΣ

ΛΕΠΤΙΝΗ

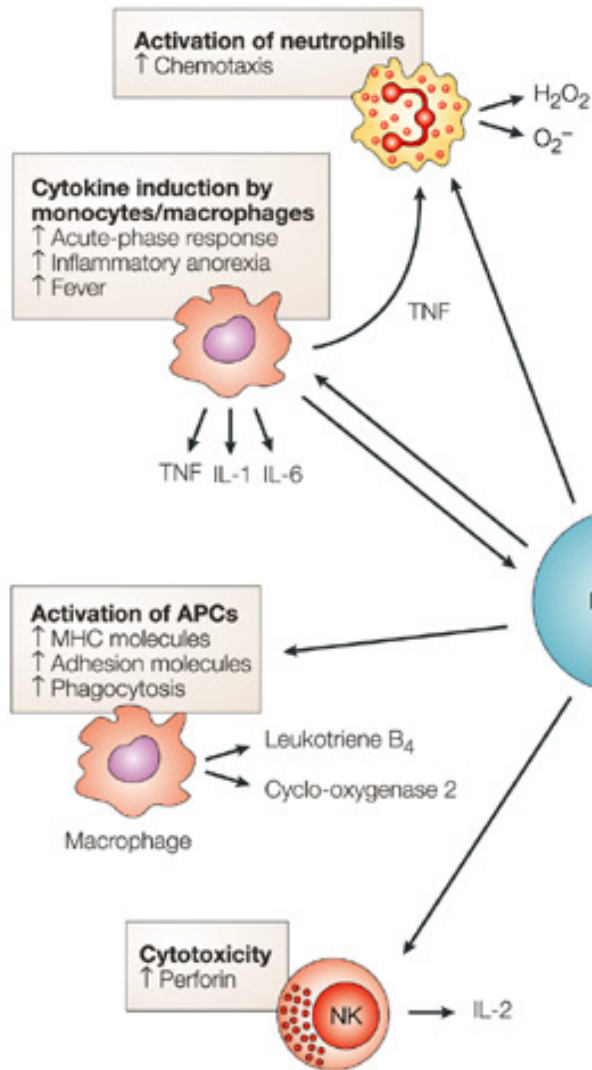


Nature Reviews | Immunology

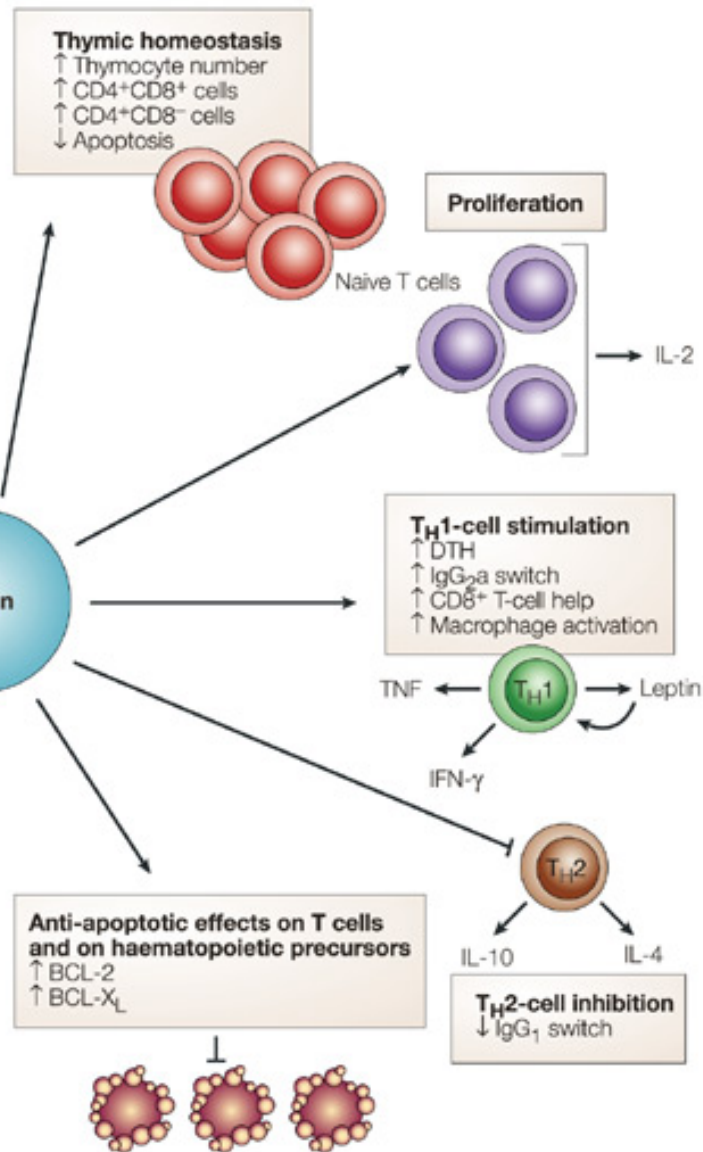
- Πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται κυρίως από τα **ώριμα λιποκύτταρα** και ρυθμίζει την κατανάλωση ενέργειας και ελαττώνει την πρόσληψη τροφής
- Προάγει την οξείδωση των λιπαρών οξέων και την πρόσληψη της γλυκόζης
- **Ελαττώνει την συσσώρευση του λίπους** στο λιπώδη ιστό και στα περιφερικά όργανα

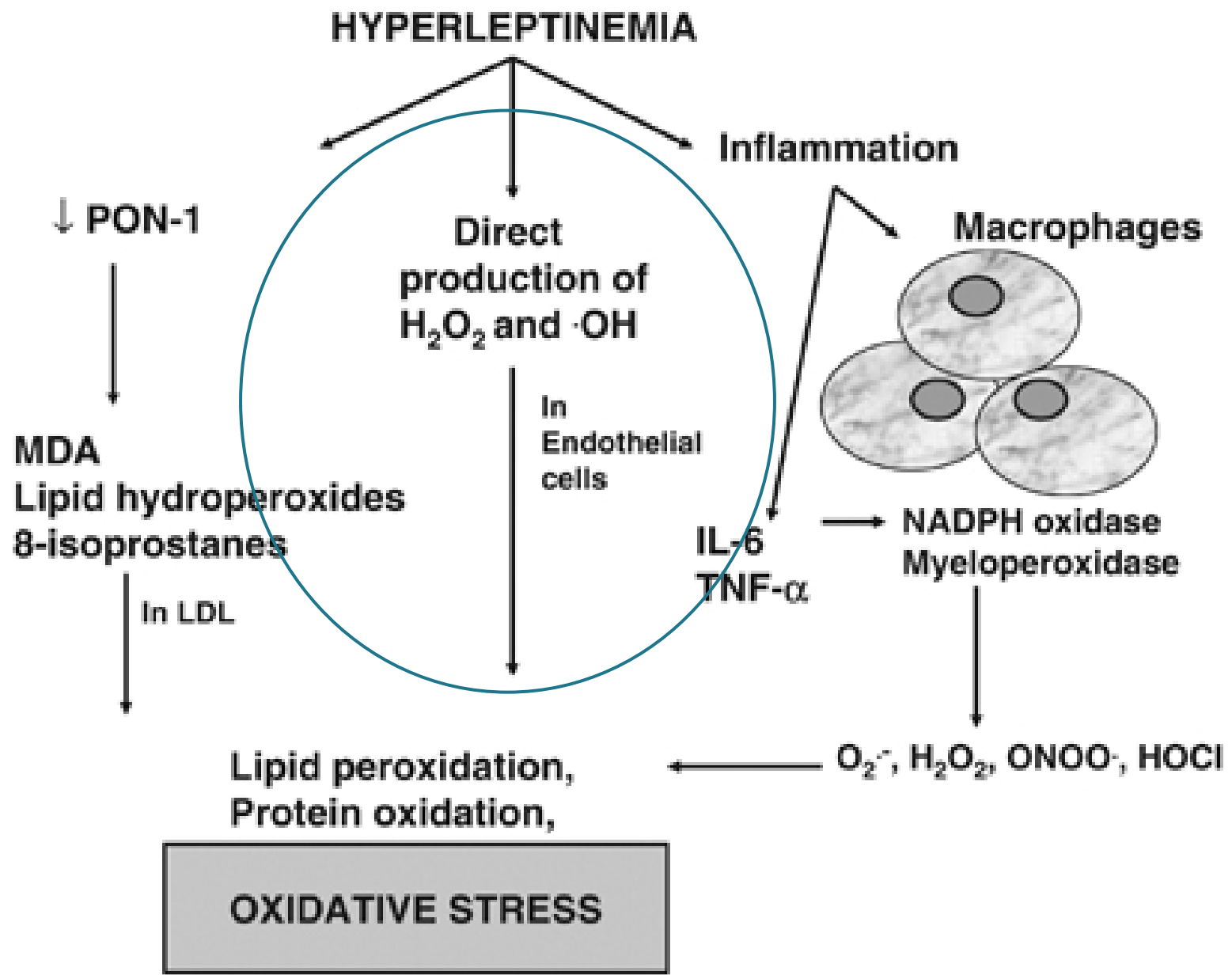


Innate immunity

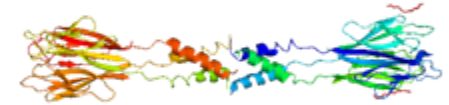


Adaptive immunity

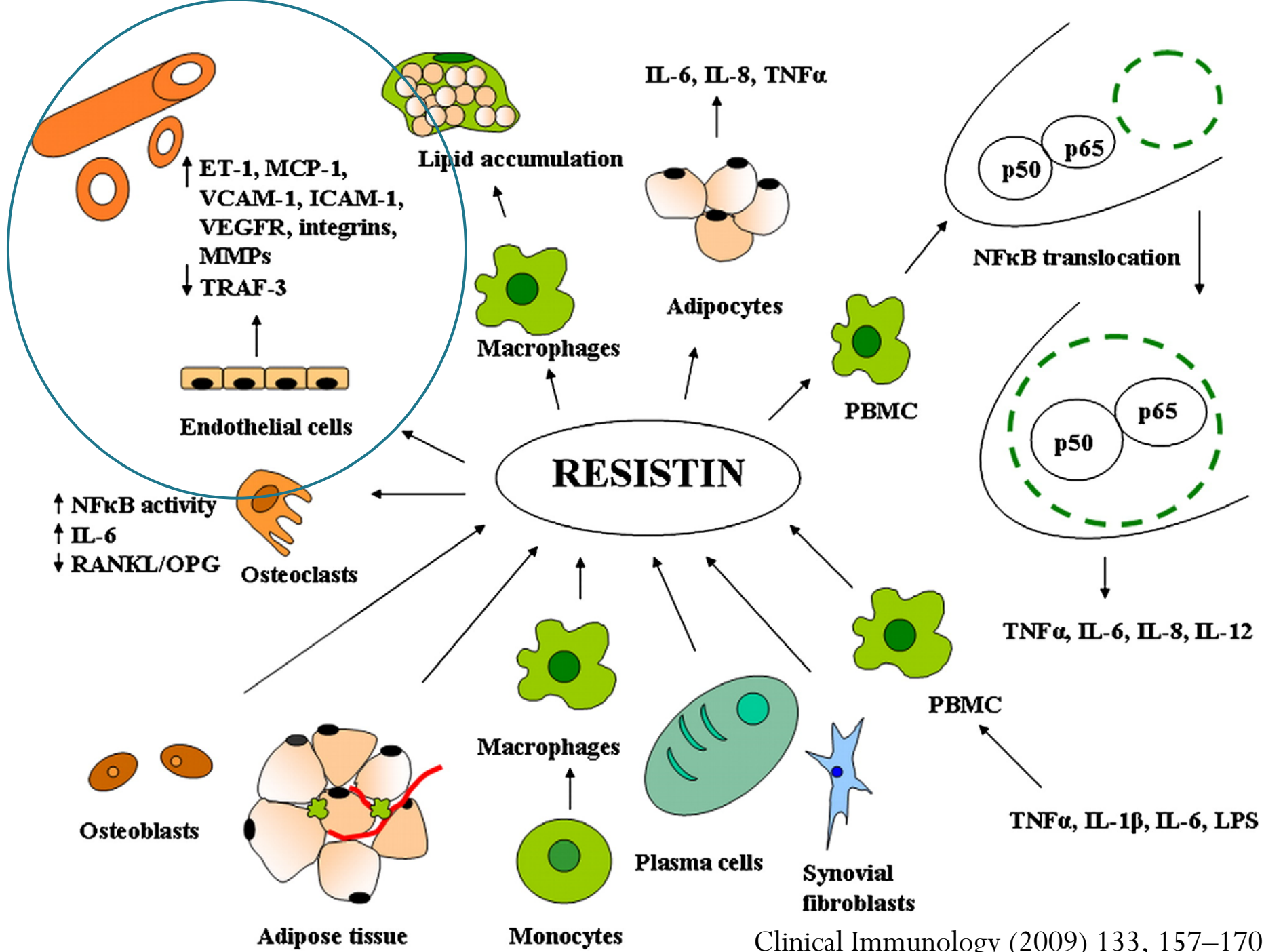




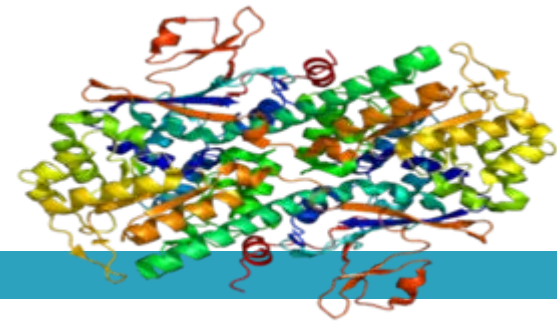
ΡΕΖΙΣΤΙΝΗ



- Πεπτιδική ορμόνη που παράγεται από τα ώριμα λιποκύτταρα και, κυρίως, από τα μονοκύτταρα και **μακροφάγα.**
- Προάγει την παραγωγή του TNF- α και της IL-12 από τα μακροφάγα, **προάγοντας τη φλεγμονή.**
- Είναι **προγνωστική στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης** και διαταραχής της ανοχής στη γλυκόζη



ΒΙΣΦΑΤΙΝΗ



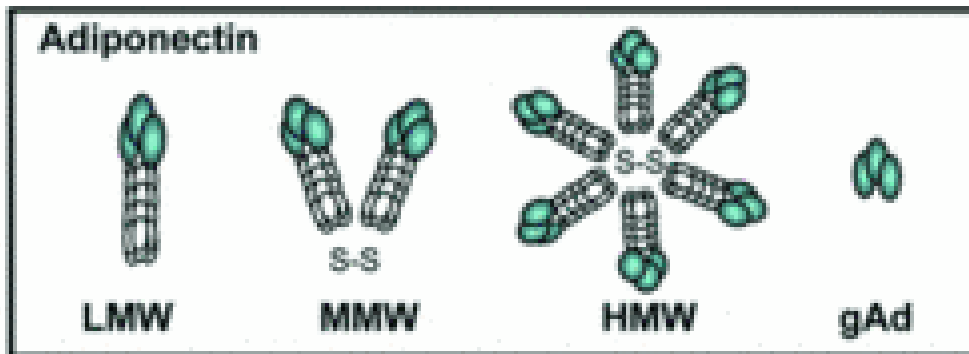
- Πρωτεΐνη με δράσεις παρόμοιες της ινσουλίνης
- Παράγεται στο **κοιλιακό λίπος** (visceral fat)
- Είναι μια νικοτιναμιδ-ριβοσυλ-τρανσφεράση (**Nampt**) που προάγει τη σύνθεση του NAD, που στα β-κύτταρα συμμετέχει στην **έκκριση της ινσουλίνης**
- Δρα και ως **προ-φλεγμονώδης κυτοκίνη** προάγοντας την αθηροσκλήρωση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, μέσω:
 - Ενεργοποίησης προσκολλητικών μορίων (ICAM-1, VCAM-1)
 - Αύξησης των ελευθέρων ριζών

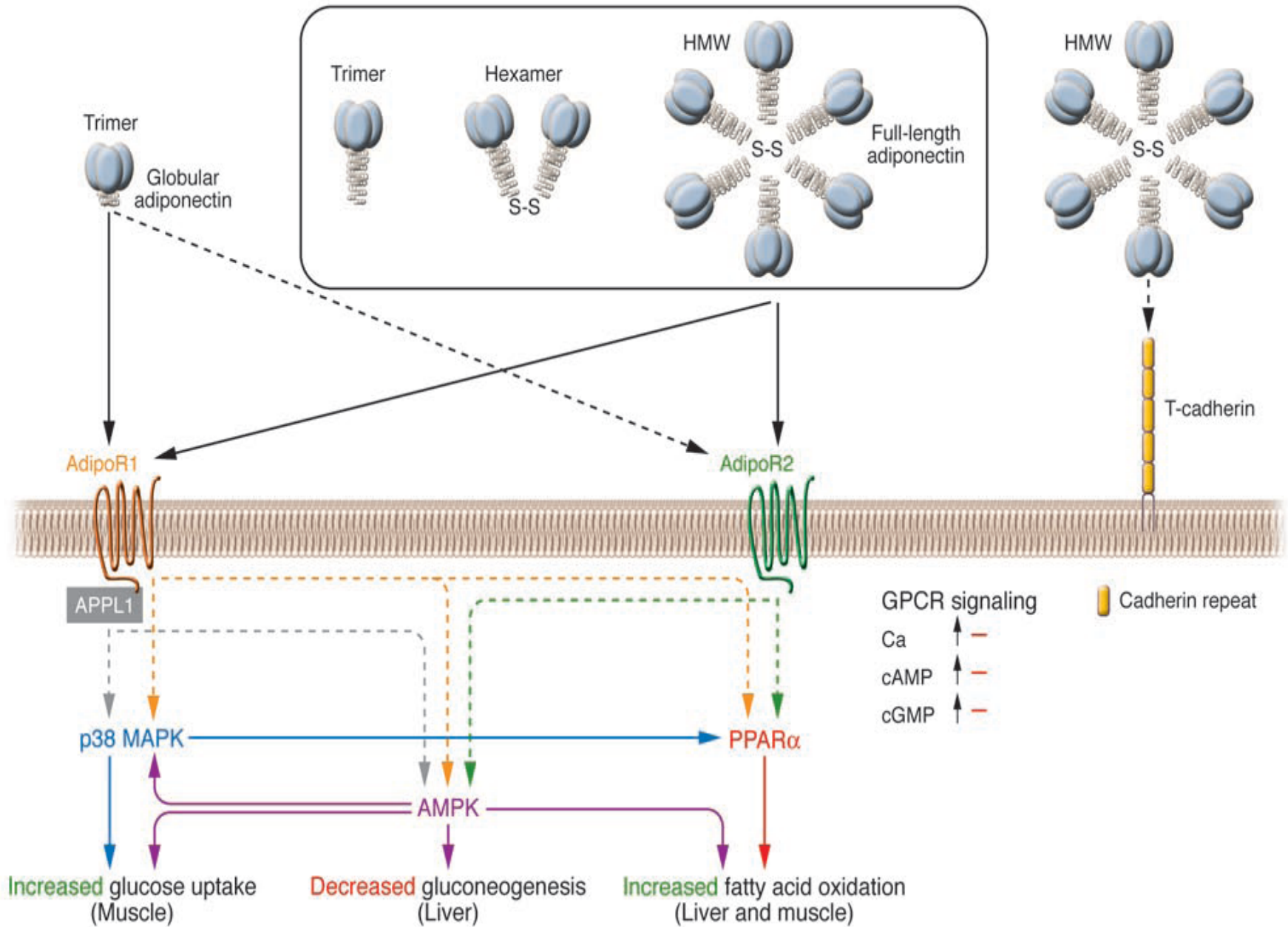
ΑΠΕΛΙΝΗ

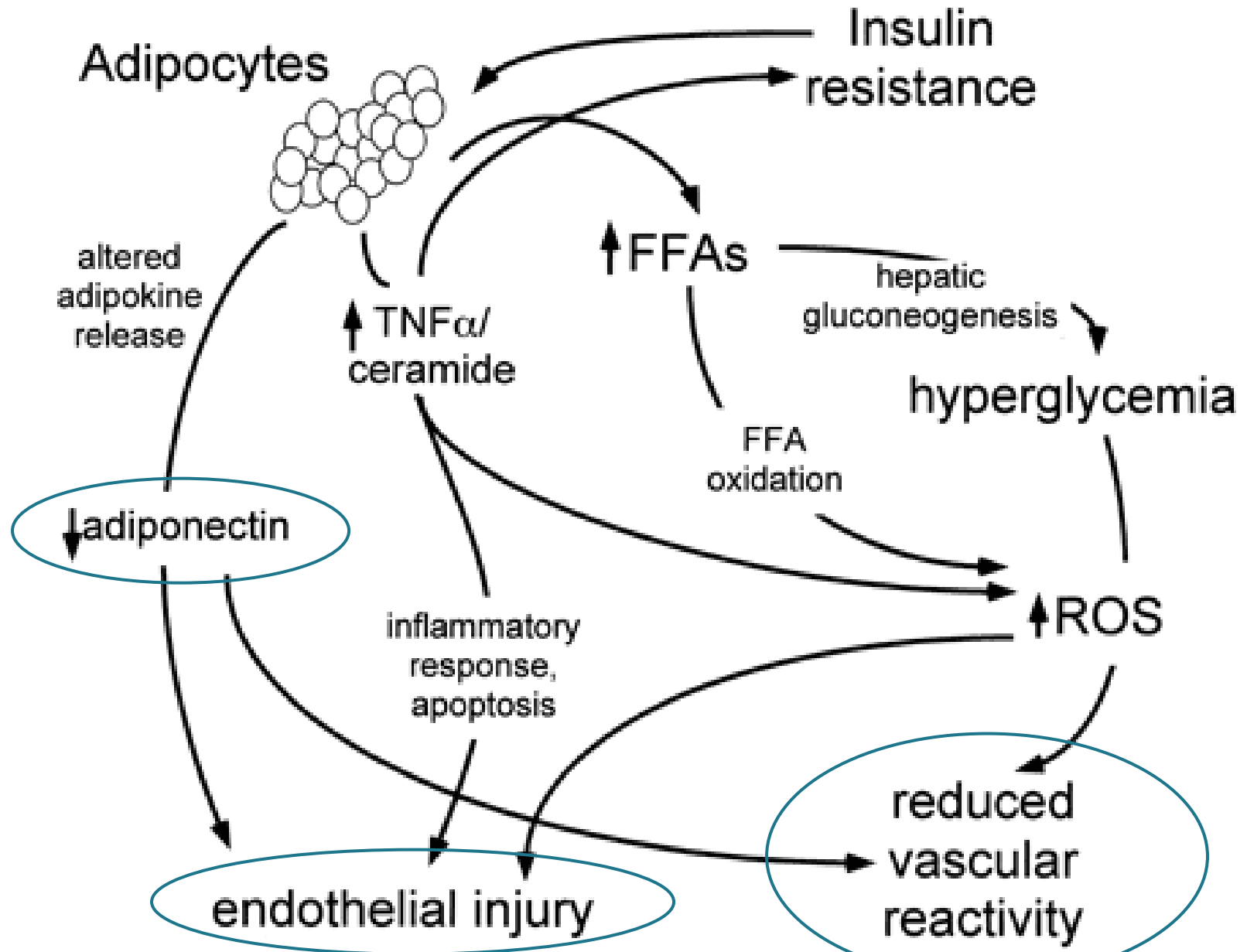
- Στον άνθρωπο προκαλεί αγγειοδιαστολή μέσω της αυξημένης παραγωγής του **NO**.
- Έχει αγγειογενετικές δράσεις και **ευεργετική δράση στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος**
- **Αναστέλλει την έναρξη της αντίστασης στην ινσουλίνη**
- Στην παχυσαρκία αρχικά είναι αυξημένα τα επίπεδά της
- Αλλά αδρανοποιείται ενζυματικά
- Υψηλά επίπεδα μπορούν να οδηγήσουν σε **αντίσταση στην απελίνη**

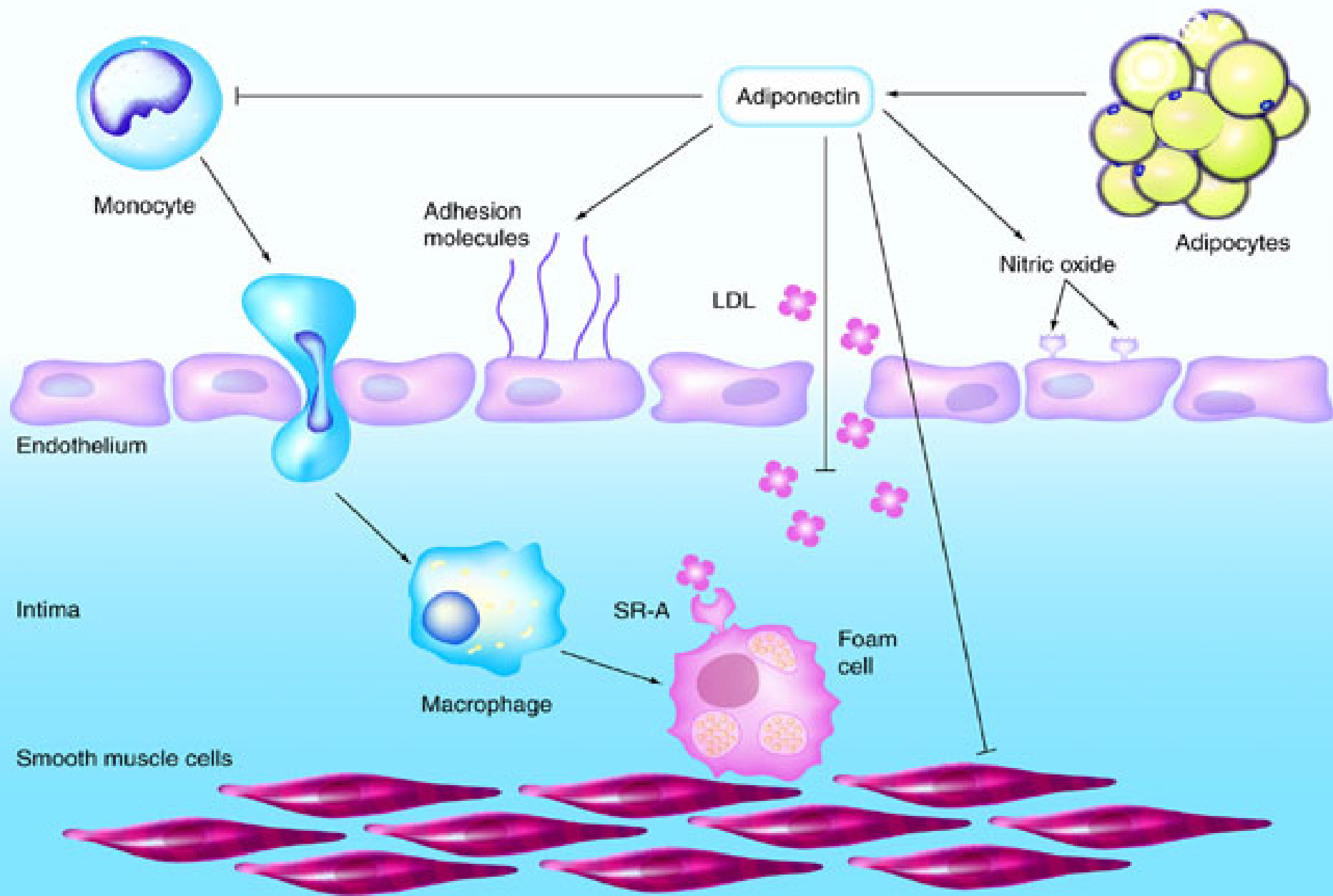
ΛΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ Ή ΑΝΤΙΠΟΝΕΚΤΙΝΗ

- Πρωτεϊνική ορμόνη, διπλάσιου μεγέθους από τη λεπτίνη, που εκκρίνεται από τα ώριμα λιποκύτταρα
- **Επίπεδα ελαττωμένα** σε άτομα με παχυσαρκία, ΣΔ2 και καρδιαγγειακά νοσήματα





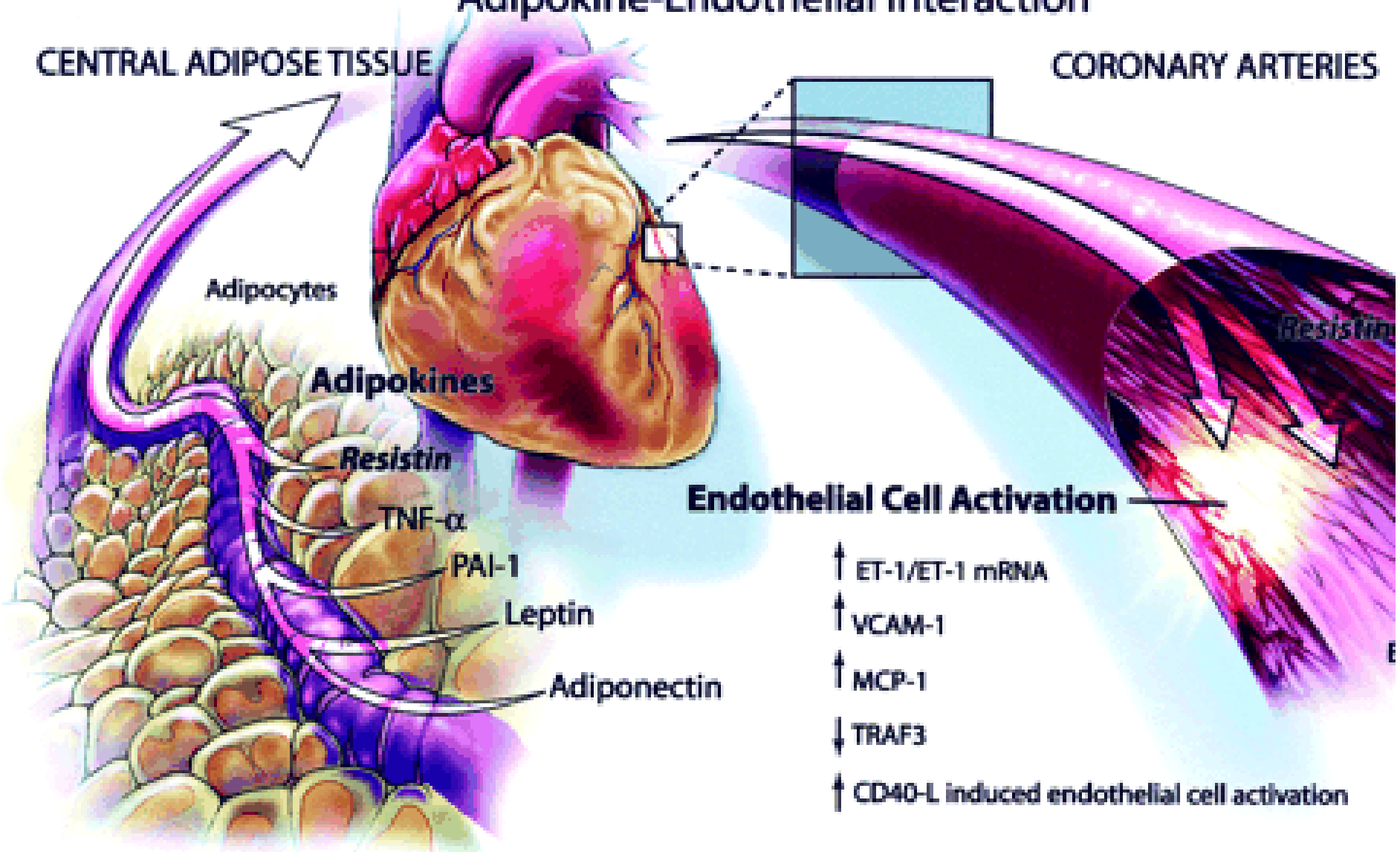




Adipokine-Endothelial Interaction

CENTRAL ADIPOSE TISSUE

CORONARY ARTERIES



Adipocytes

Adipokines

Resistin

TNF- α

PAI-1

Leptin

Adiponectin

Endothelial Cell Activation

↑ ET-1/ET-1 mRNA

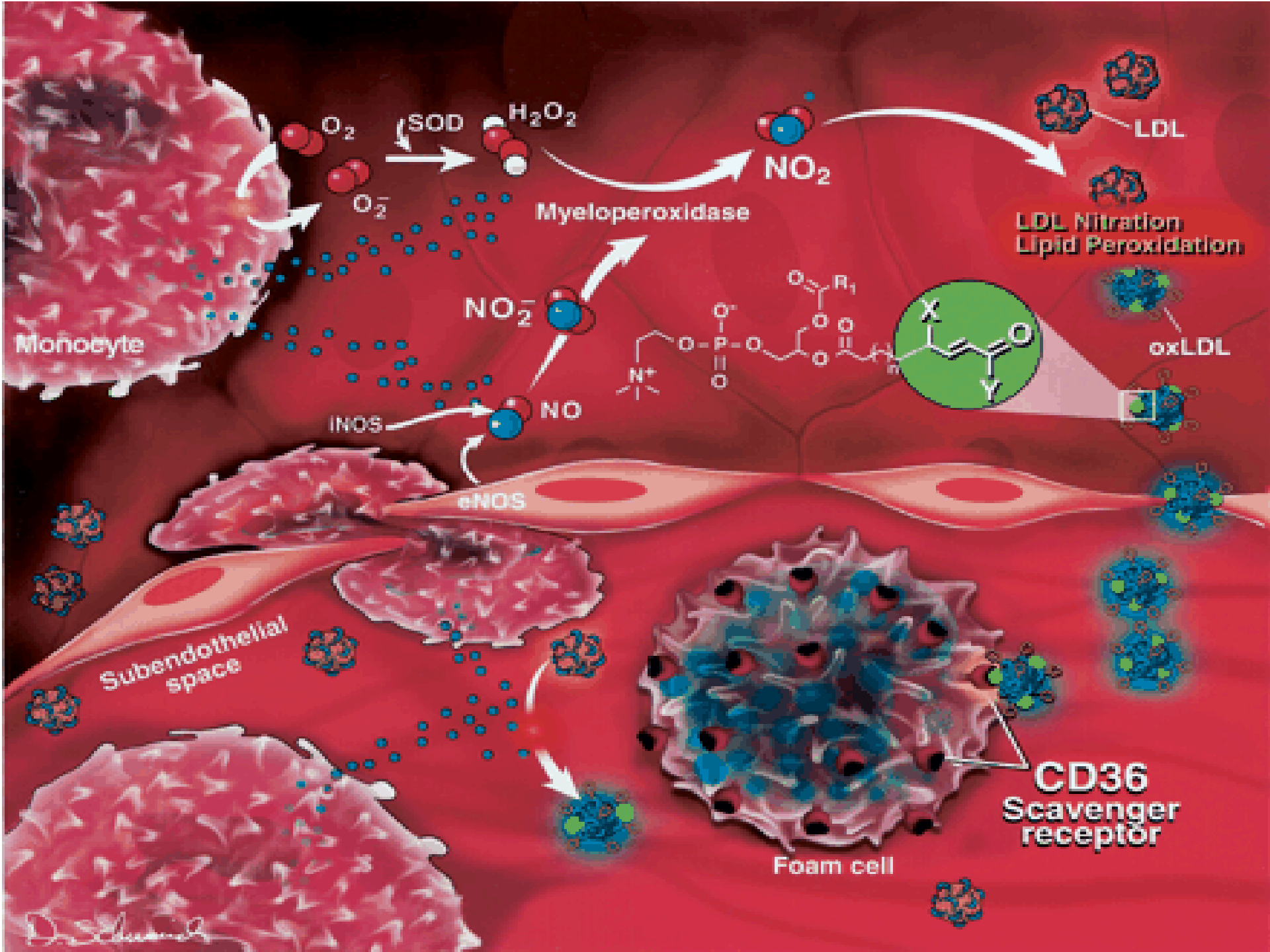
↑ VCAM-1

↑ MCP-1

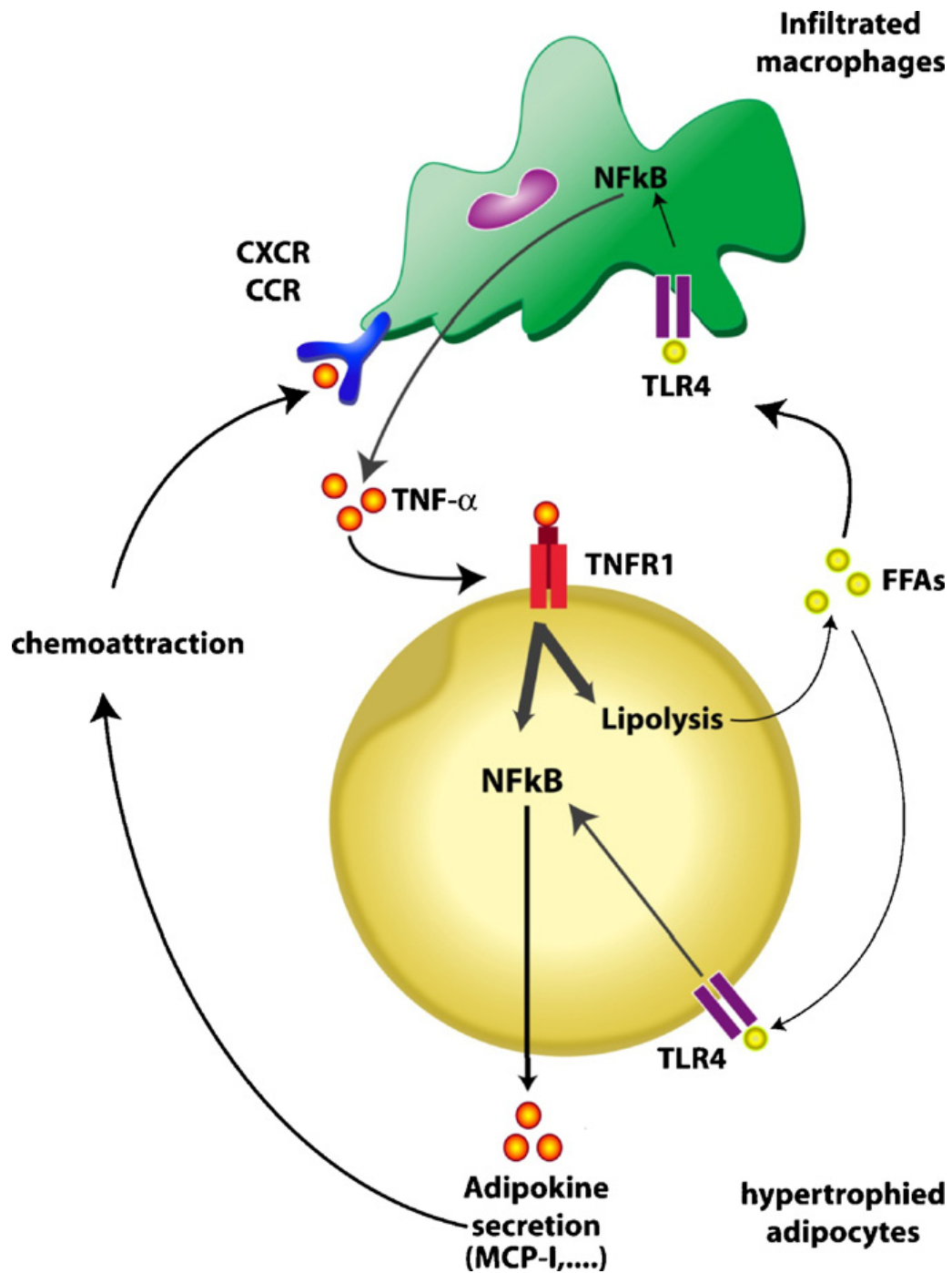
↓ TRAF3

↑ CD40-L induced endothelial cell activation

Resistance



ΜΗ ΕΣΤΕΡΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ (ΝΕΦΑ)



Central adipose tissue

↑ lipolysis
↓ 'safe' storage of TG
↑ insulin resistance

"Apple" vs. "Pear"

Lower body adipose tissue

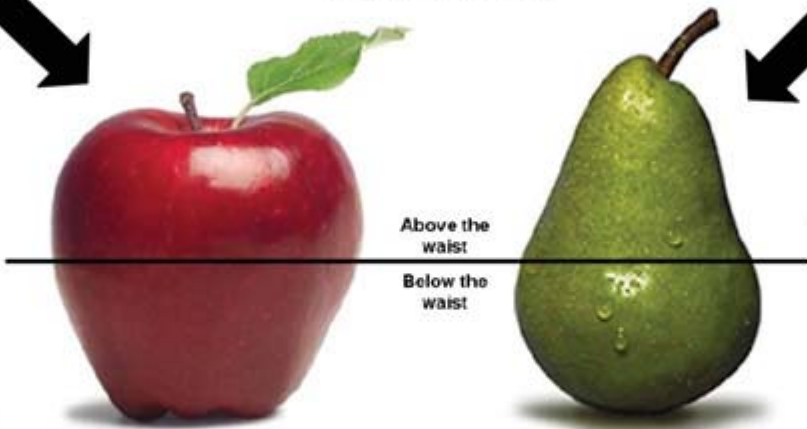
↓ lipolysis
↑ 'safe' storage of TG
↑ insulin sensitivity

NEFA



↑ ectopic fat accumulation
lipotoxicity

↑ oxidative stress
↑ oxidized lipids



Above the waist
Below the waist

ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΟΞΕΙΔΩΣΗΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ

- Λιπιδικά υπεροξειδία
- Οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες
- Οξυστερόλες



- Αυξημένα επίπεδα λιπιδίων και NEFAs



- Προαγωγή του οξειδωτικού στρες, ελάττωση της αγγειαδιαστολής, προαγωγή της φλεγμονής στο ενδοθήλιο

ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ ΚΑΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟ





ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ