

EL TEJIDO VISCERAL ADIPOSO COMO FACTOR CLAVE EN EL INICIO DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA OBESIDAD

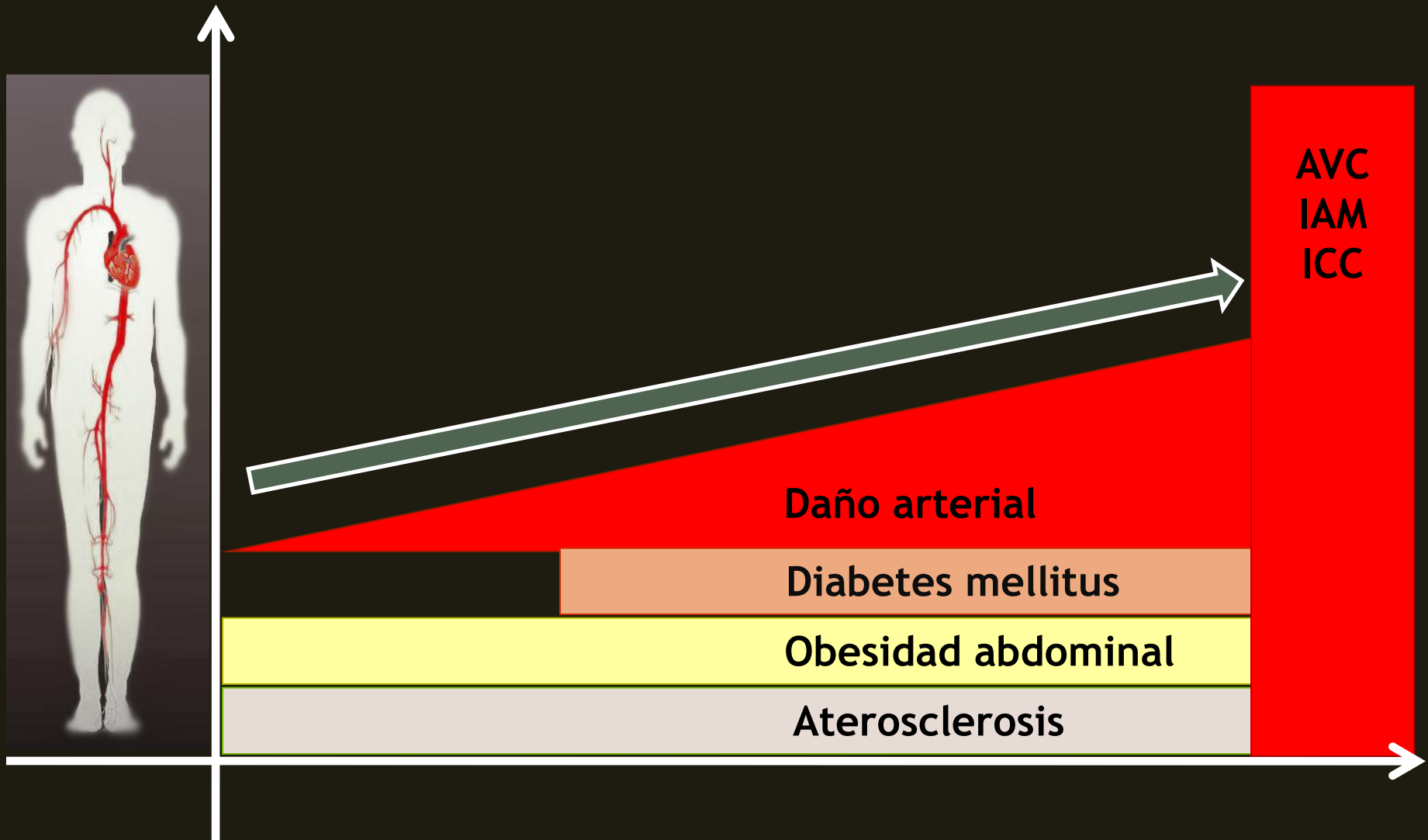
F. Hanzu¹, M. Palomo², M. Diaz², P.Gomez³, M. Garaulet³, M. Parrizas¹,
R. Gomis¹

¹*Laboratorio de Diabetes y Obesidad, Departamento de Endocrinología, Hospital Clínic/IDIBAPS Barcelona*

²*Laboratorio de Hemostasia y hemoterapia, Hospital Clínic, Barcelona*

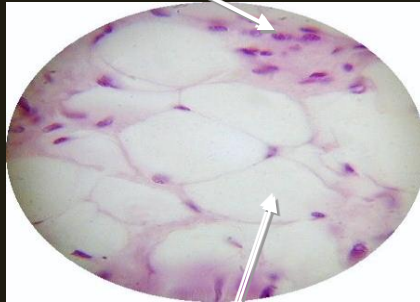
³*Departamento de Fisiología, Universidad de Murcia, Murcia*

La Obesidad Visceral: un factor de riesgo cardiometabólico y aterotrombótico

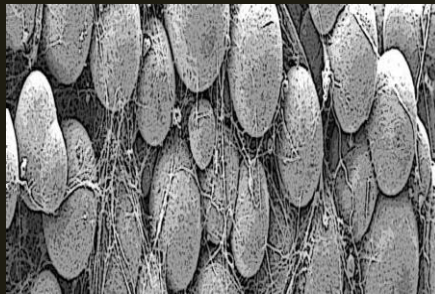


La Obesidad Visceral: un factor de riesgo cardiometabólico

Células estromales



Adipocitos maduros

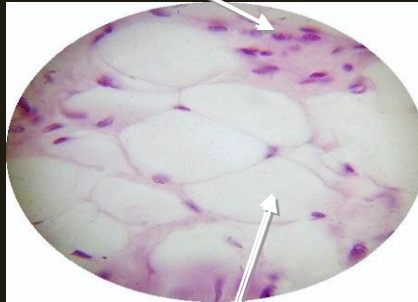


Biomoléculas:

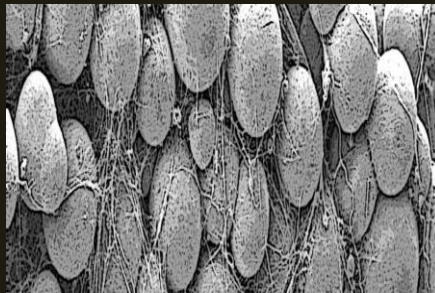
- Adipoquinas, Citoquinas, Hormonas

La Obesidad Visceral: un factor de riesgo cardiometabólico

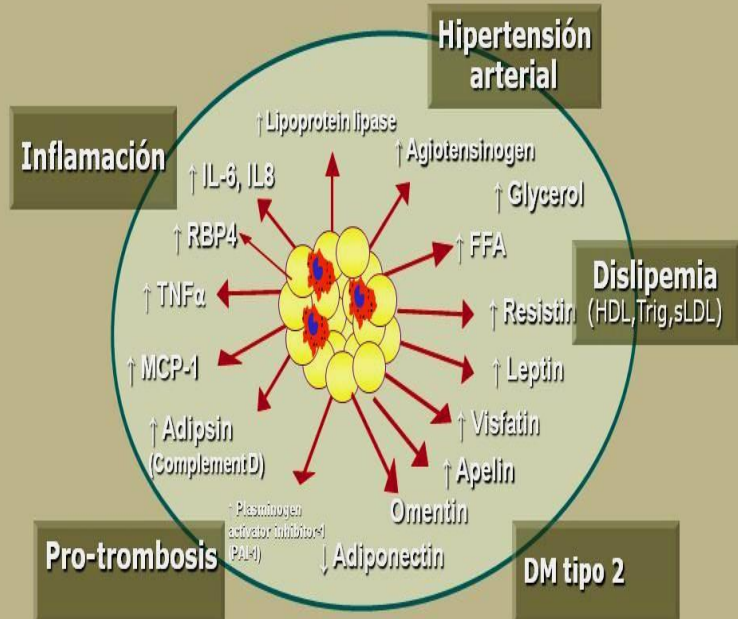
Células estromales



Adipocitos maduros



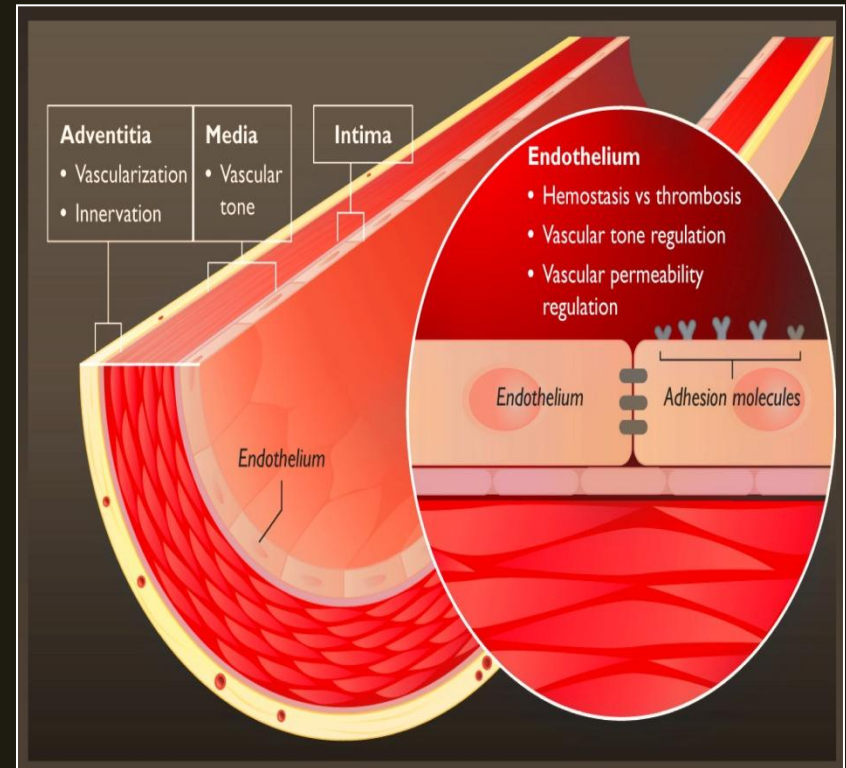
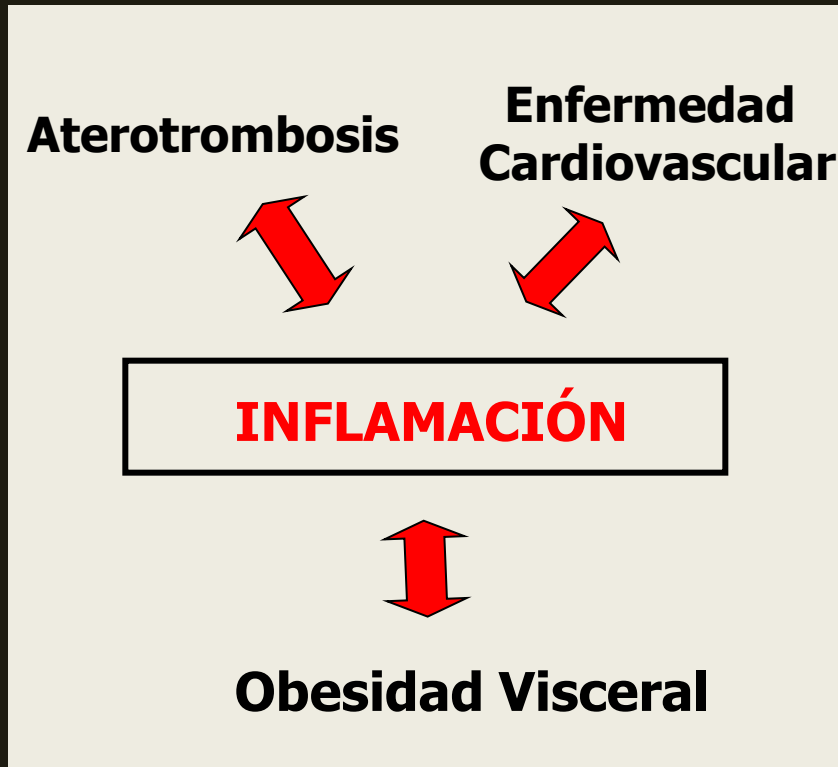
Tejido adiposo: más que almacén de energía



Lyon, 2003; Trayhurn, 2004; Eckel, 2005.

Efectos para-, auto- y endocrinos

La Obesidad Visceral: un factor de riesgo aterotrombótico



**CÉLULA
ENDOTELIAL**

INFLAMACIÓN

**DISFUNCIÓN
ENDOTELIAL**

La Obesidad Visceral: un factor de riesgo aterotrombótico

ACTUALMENTE

- ¿Efecto directo de las adipoquinas sobre el endotelio?
- ¿Papel de la fracción celular estromal y adipocítica en el daño aterotrombotico?
- ¿Efecto de los distintos depósitos regionales de tejido adiposo?
- ¿Cambia el patrón secretorio del tejido adiposo obeso en condiciones de hiperglicemia crónica?
- ¿Terapias específicas que permitirán bloquear las acciones de las biomoléculas secretadas por el tejido adiposo visceral?

OBJETIVOS

Investigar el papel **directo**

- del secretoma del tejido adiposo visceral versus subcutáneo
 - del secretoma de cada una de las fracciones celulares del tejido adiposo (fracción estromal y adipocítica)
- en el desarrollo de la activación endotelial en la obesidad.



Análisis del secretoma
del tejido adiposo visceral y subcutáneo



Identificación de las biomoléculas y rutas implicadas en la toxicidad y el daño endotelial. *-Inactivación de las vías implicadas.*

Diseño del Estudio: Grupos Participantes

I. Obesos mórbidos
sin DM
 $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$

II. Controles
Normopeso
 $IMC [20-27] \text{ Kg/m}^2$



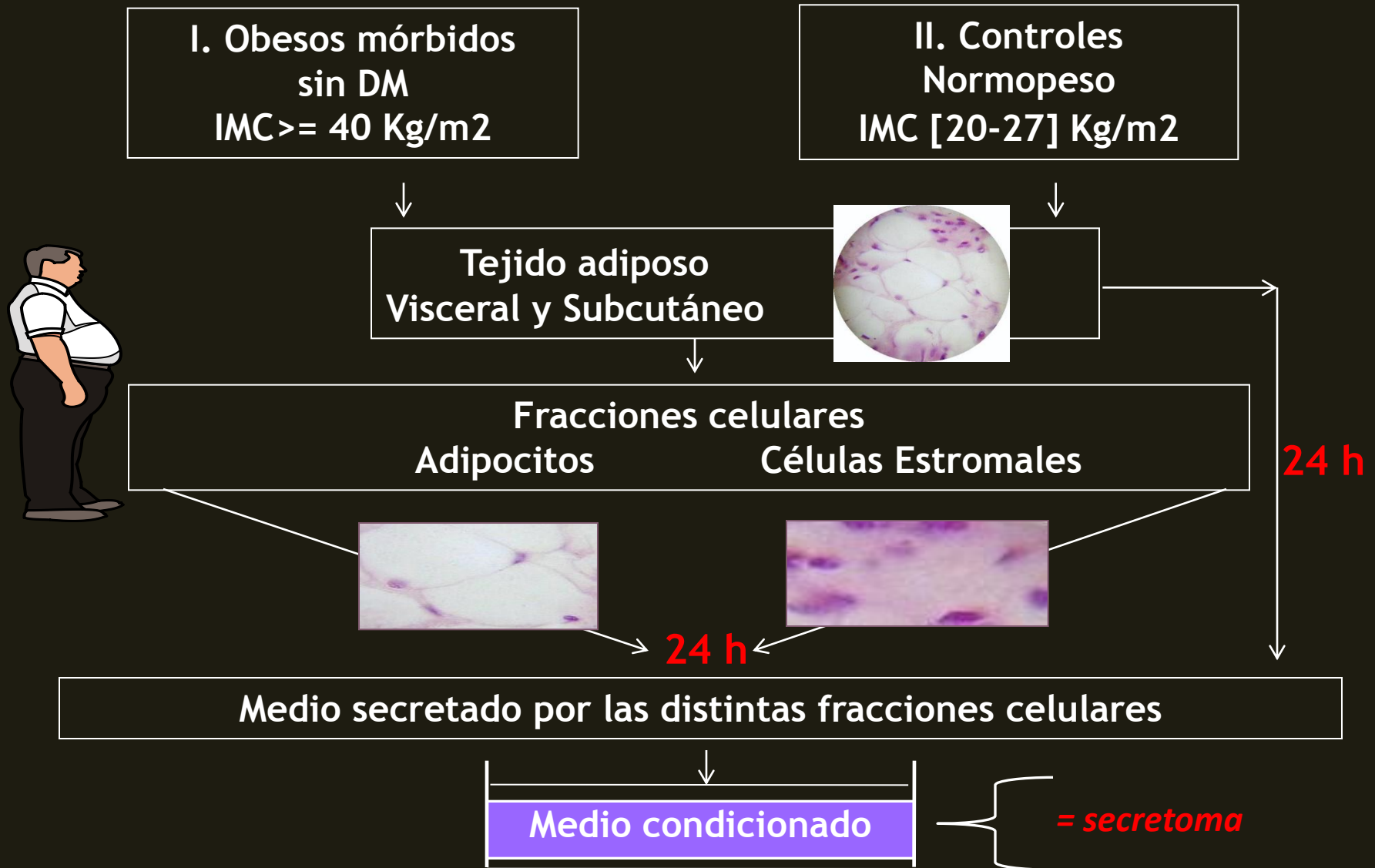
- 
- A. Pacientes con Obesidad mórbida (OM) sin alteración en el metabolismo de la glucosa y sin enfermedad cardiovascular clínica ($IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$)
- B. Controles sanos normo/sobrepeso ($IMC: 20-27 \text{ Kg/m}^2$)

- Estudio Aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínic

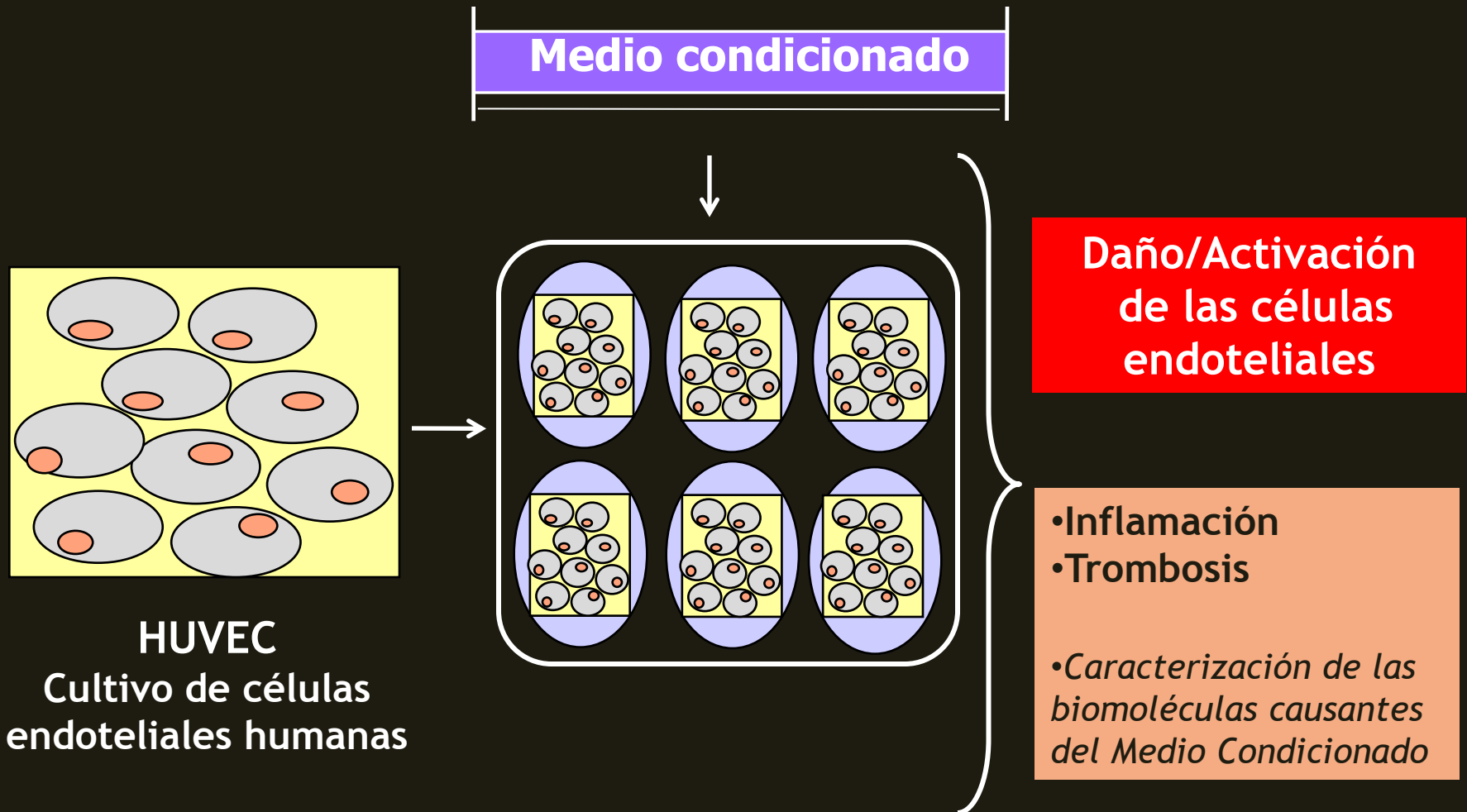
Diseño del Estudio: Grupos Participantes

	Obese Subjects N= 17	Non-Obese Subjects N= 12
Age (years)	42.4 10	46.4 14
Sex (males / women)	2/15	2/12
BMI (kg/m2)	44.3 2.3	24.5 2.6
Waist circumference (cm)	127.3 4.01	83.9 2.5
SBP/DBP (mmHg)	127.1/76.4 2.8/1.7	115.1/71.5 1.5/1.6
Fasting Glucose (mmol/L)	5.5 0.3	4.9 0.5
2h-OGTT plasma glucose (mmol/L)	7.4 1.6	-
Cholesterol total (mmol/L)	5.1 1	4.3 1.4
HDL/LDL (mmol/L)	1.3/3.3 0.1/0.8	1.5/3 0.2/0.6
Triglycerides (mmol/L)	1.4 0.3	1 0.3
Leukocytes (x 10⁹/L)	8.3 1.6	6.4 0.7
High Sensitive-CRP (mg/L)	13.3 4.6	(<5)
HbA1c (NGPS/DCC)	5.2 0.3	(4.0-5.5)
HOMA-IR	5.8 1.8	(<2.93)
Adiponectin (µg/ml)	12.8 3.5	(16.7-23.3)

Estudio In Vitro: Construcción del Modelo Específico de Daño Endotelial

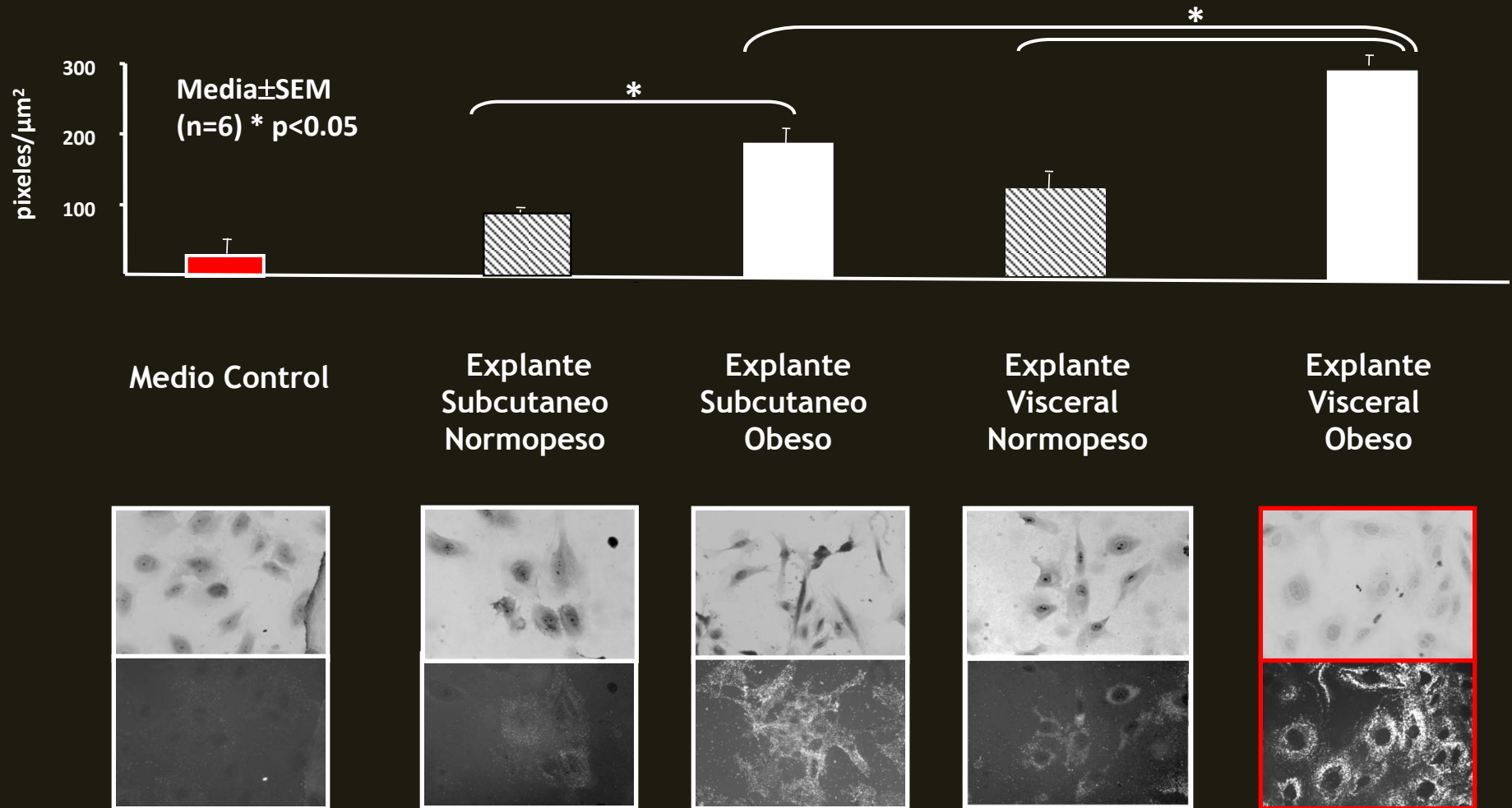


Medio secretado por las distintas fracciones celulares del tejido adiposo (Adipocitos, Celulas Estromales)



RESULTADOS

Expresión VCAM-1/ICAM-1: EXPLANTES Normopeso/OB



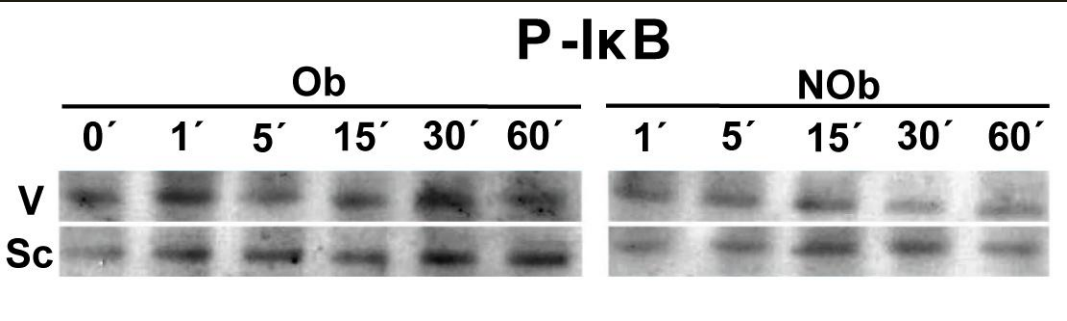
Metodología: Inmunocitoquímica y qRT-PCR

Media $\pm$ SEM
N=6 * p<0.05

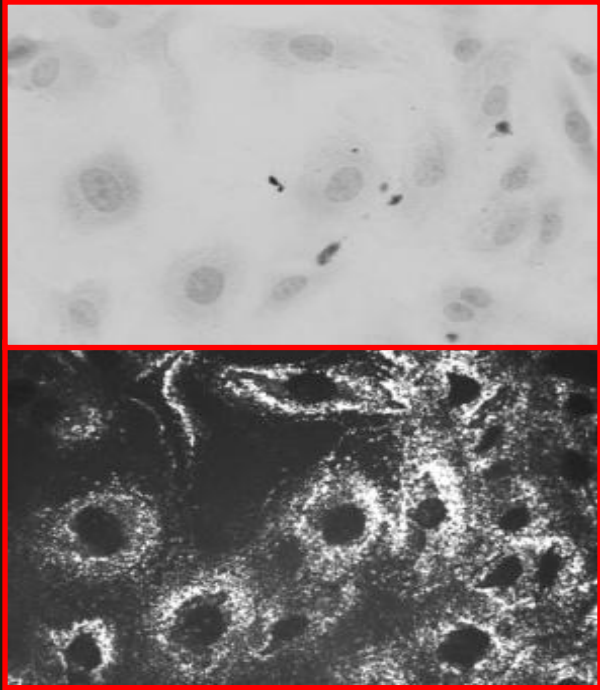
RESULTADOS

Mecanismo Activación Endotelial: **EXPLANTES Normopeso/OB**

Activación *NFκB*: Westernblot, n=6



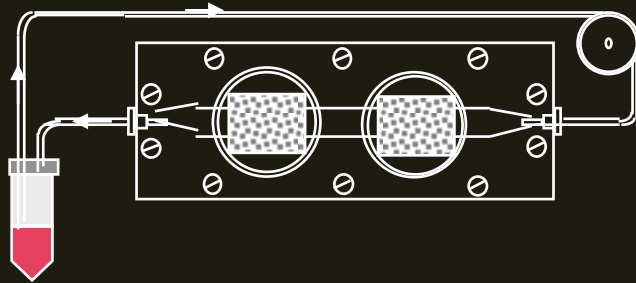
Expresión VCAM-1/ICAM-1



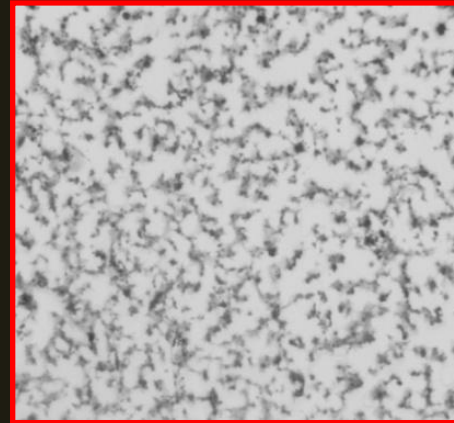
TROMBOGENICIDAD

Adhesión plaquetaria a la matriz subendotelial

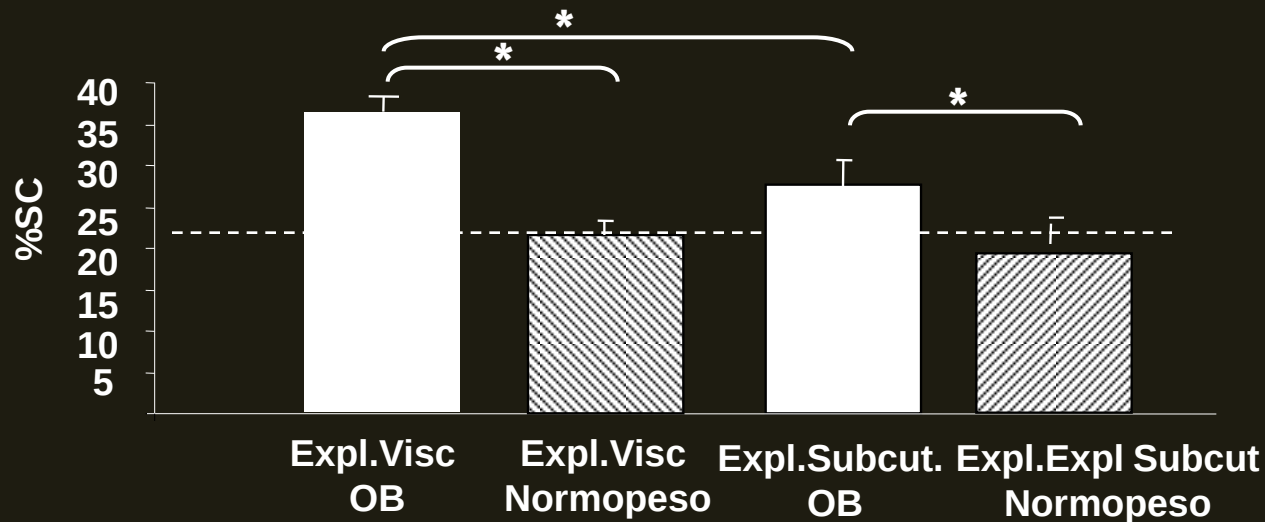
Metodología:
Perfusión y Morfometría



Explant
Visceral OB



Explant Visceral
Normopeso

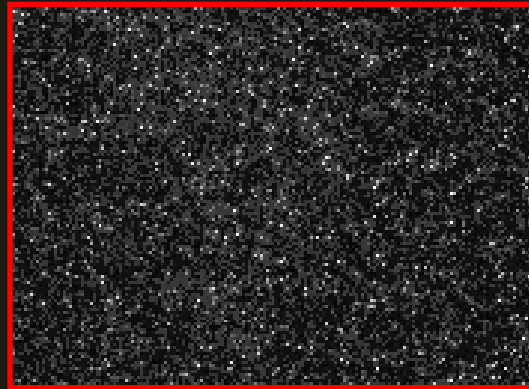
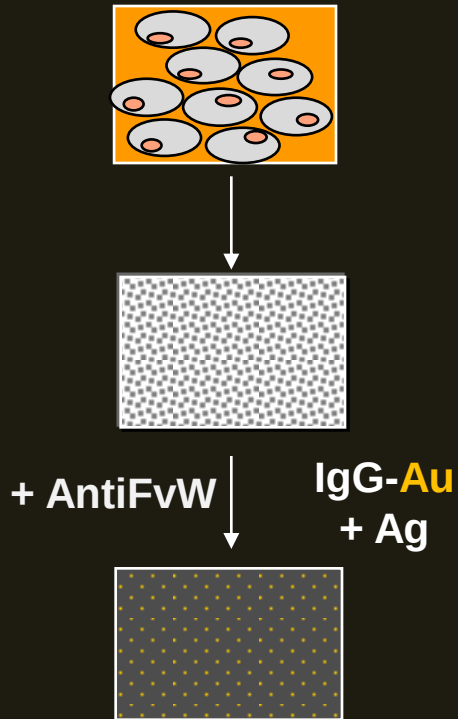


Media $\pm$ SEM
(n=6) * $p < 0.05$

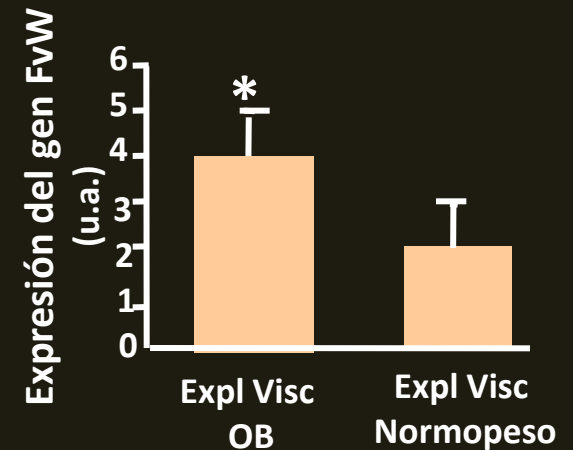
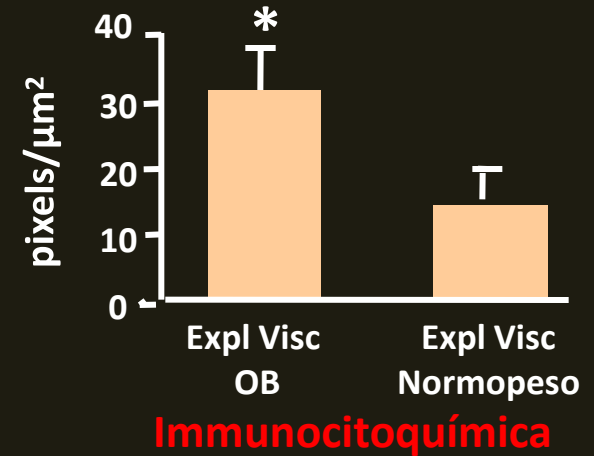
TROMBOGENICIDAD

Factores protrombogénicos de la matriz subendotelial: **Factor von Willebrand**

EXPL VISCERAL OB



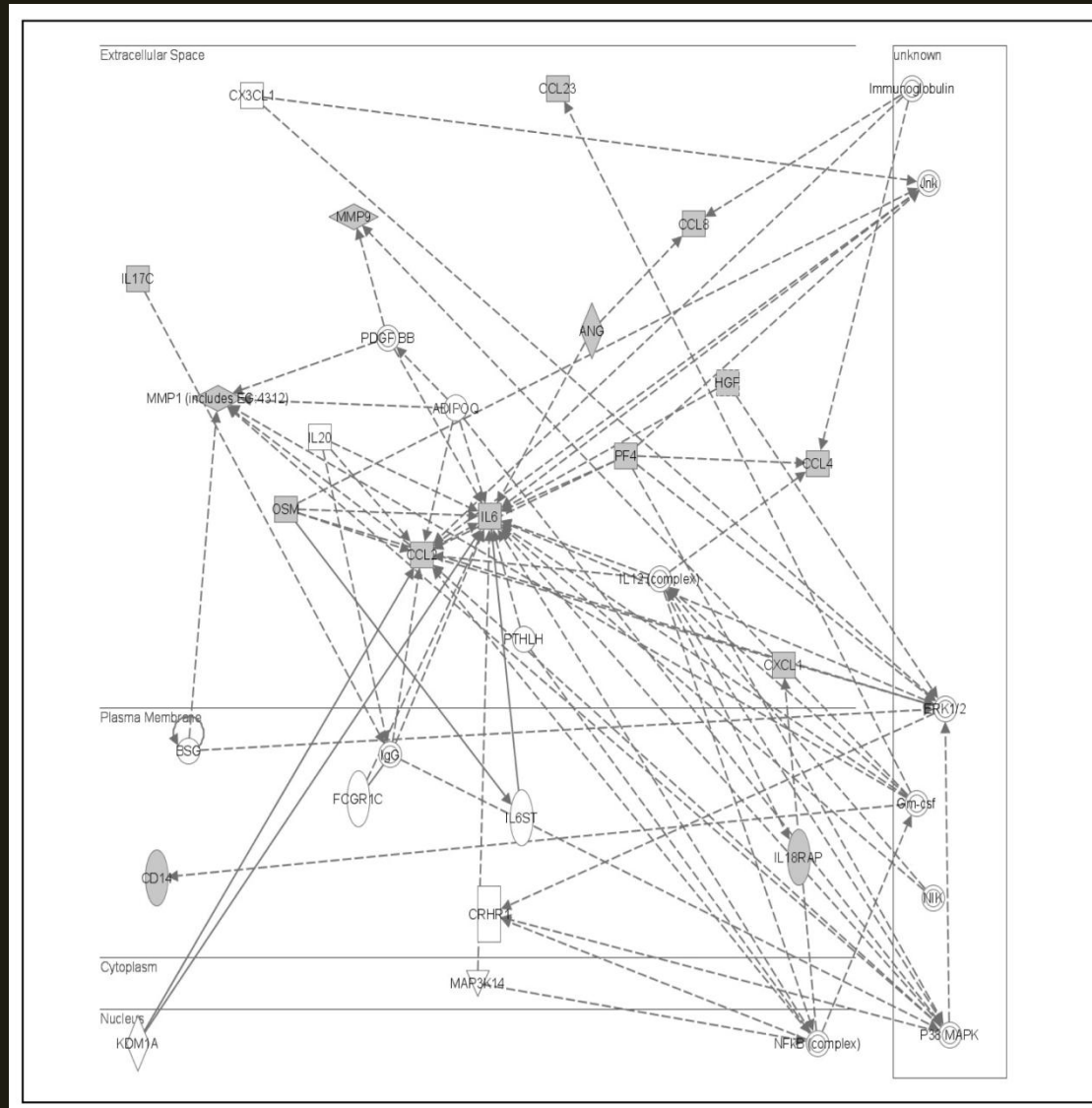
EXPL VISC NORMOPESO



Media $\pm$ SEM
(n=6) * $p < 0.05$

RESULTADOS

ARRAYS de Citoadipoquinas: **EXPLANTES Normopeso/OB**

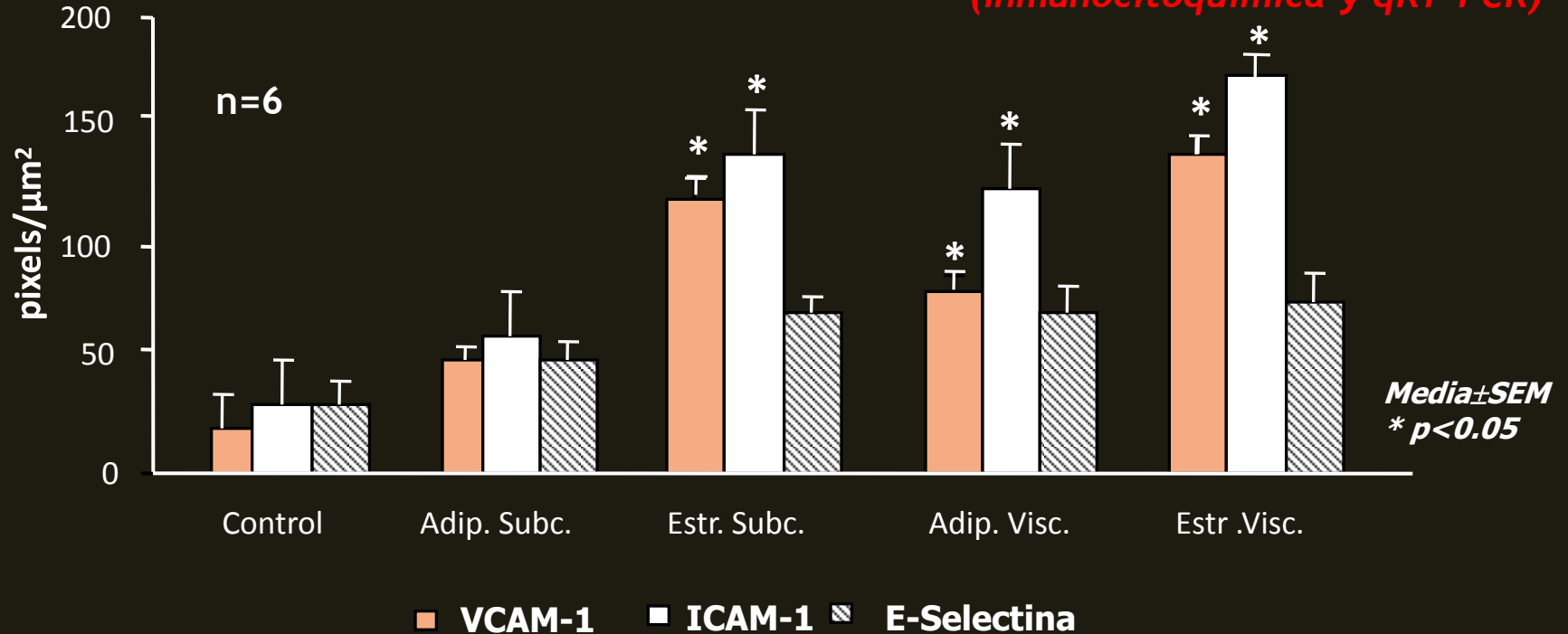


RESULTADOS

INFLAMACIÓN Adipocitos/Estroma OB

• Expresión de Receptores de Adhesión

(Inmunocitoquímica y qRT-PCR)



• Activación de p38MAPK

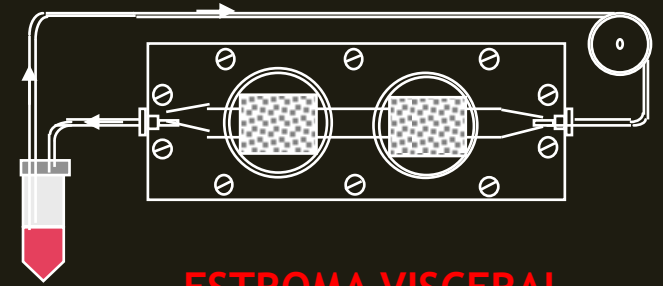
(Westernblot)



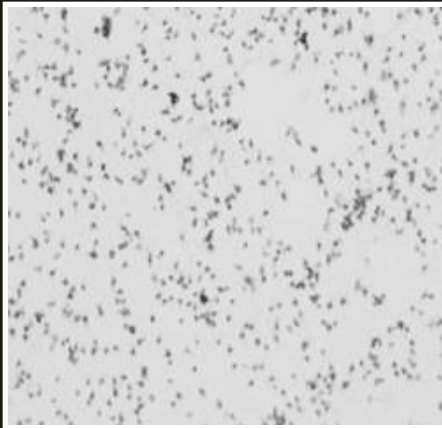
TROMBOGENICIDAD

Adhesión plaquetaria a la matriz subendotelial

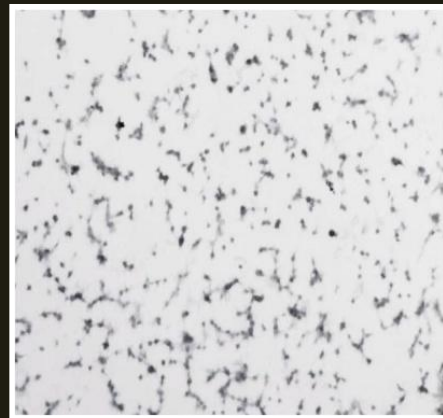
Metodología: Perfusión y Morfometría



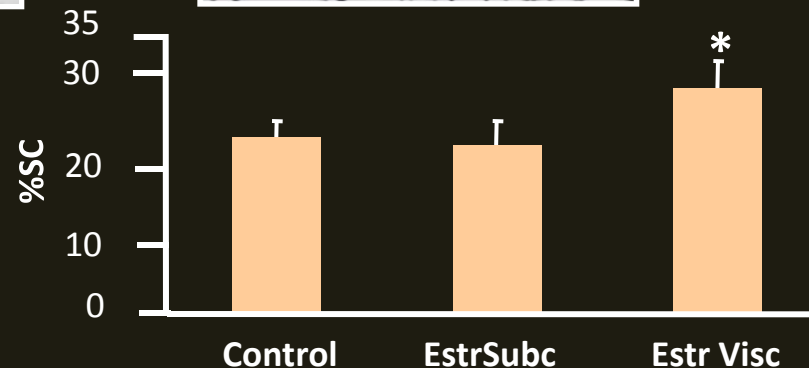
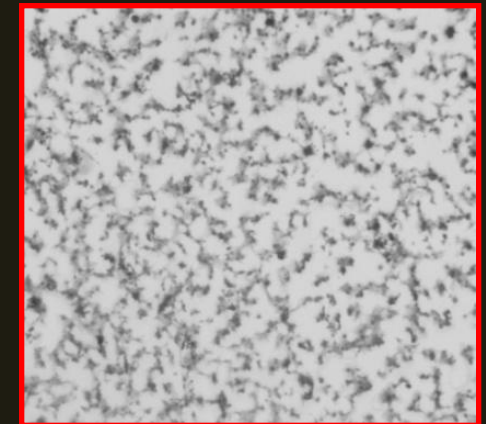
CONTROL



ESTROMA SUBCUTÁNEO



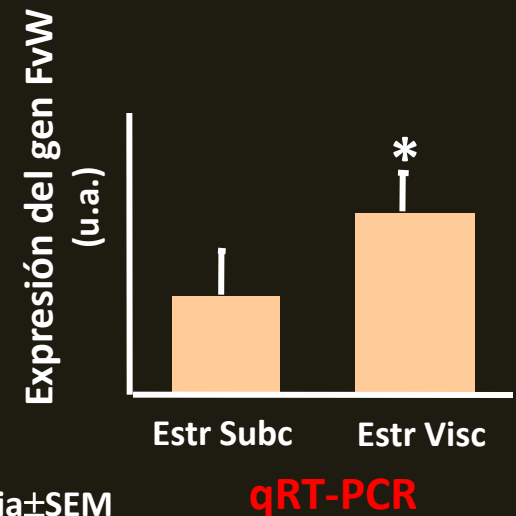
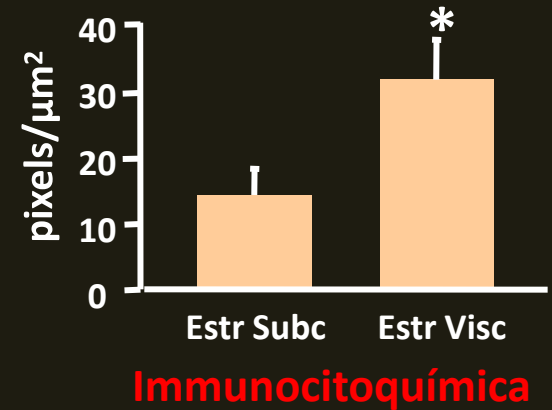
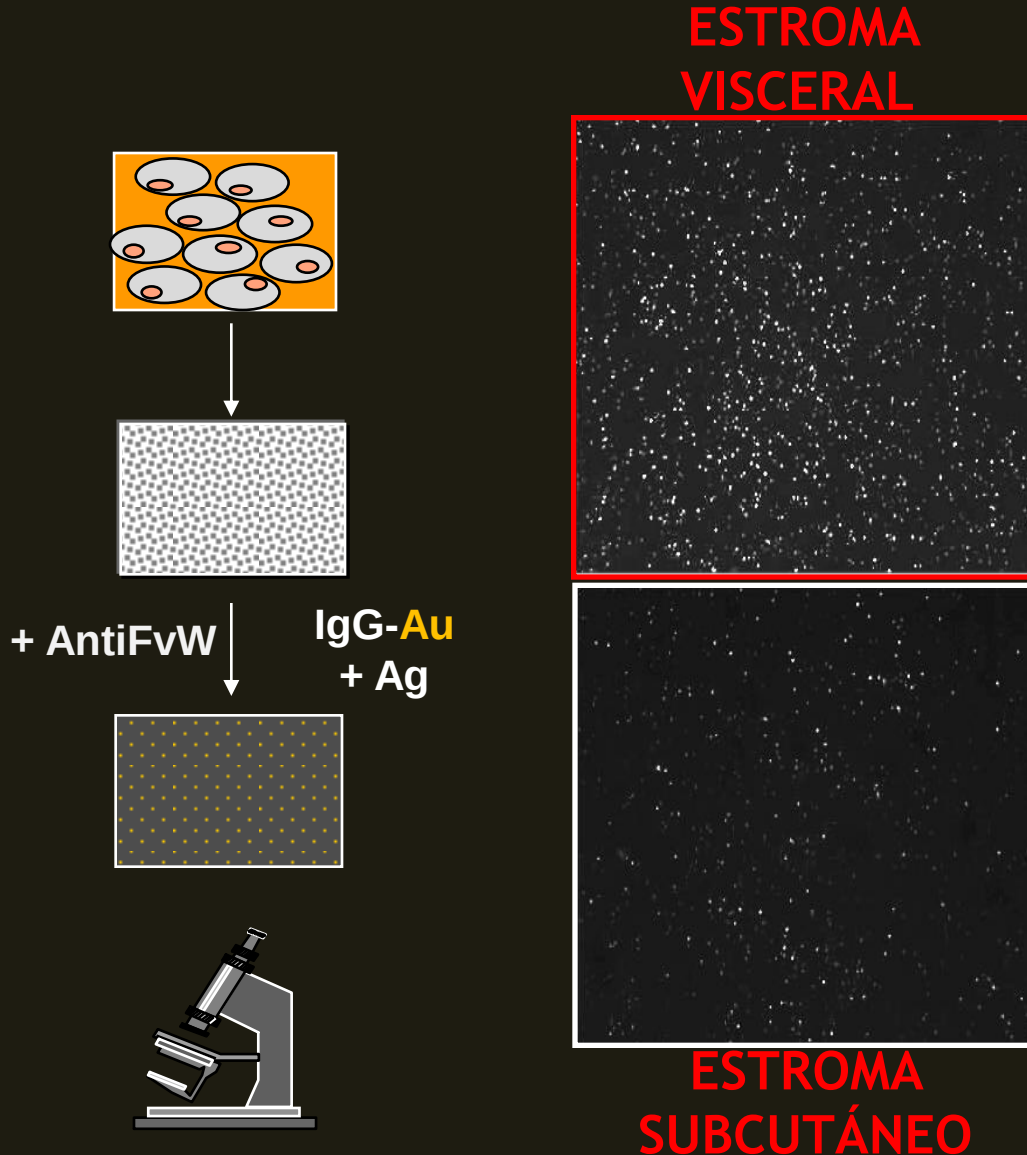
ESTROMA VISCERAL



Media ± SEM
(n=6) * $p < 0.05$

TROMBOGENICIDAD

Factores protrombogénicos de la matriz subendotelial: **Factor von Willebrand**



Media±SEM
(n=6) * p<0.05

RESUMEN/CONCLUSIÓN

- Las biomoléculas secretadas por el tejido adiposo visceral y subcutáneo de individuos obesos, sin diabetes mellitus:
 - tienen un efecto directo sobre la célula endotelial*
 - inducen la activación de la misma célula y la generación de una matriz extracelular reactiva*
 - *el mayor efecto esta determinado por el secretoma del tejido adiposo visceral*
- Las biomoléculas secretadas por la fracción estromal del tejido adiposo visceral de individuos obesos, sin diabetes mellitus :
 - tienen mayor efecto proinflamatorio sobre la célula endotelial que las secretadas por la fracción adipocítica.*
 - inducen la generación de una matriz extracelular protrombótica*

Agradecimientos:



Y. Esteban
R. Casamitjana
F. Carmona
S. Delgado
M. Diaz-Ricart
A. Lacy
R. Gomis
A. Novials
M. Parrizas
M. Palomo
J. Ramirez

