

# Nya rön kring fettcellers omsättning och dess betydelse vid fetma



Mikael Rydén  
Docent, Överläkare  
Karolinska Institutet  
Inst för Medicin  
Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

## Utveckling av fetma version 1.0

När de väl genererats i barndomen, bibehålls fettcellsantalet och endast deras storlek förändras efter viktförändring baserat på studier av fettcellsstorlek och antal hos fångar före och efter dietinducerad viktförändring

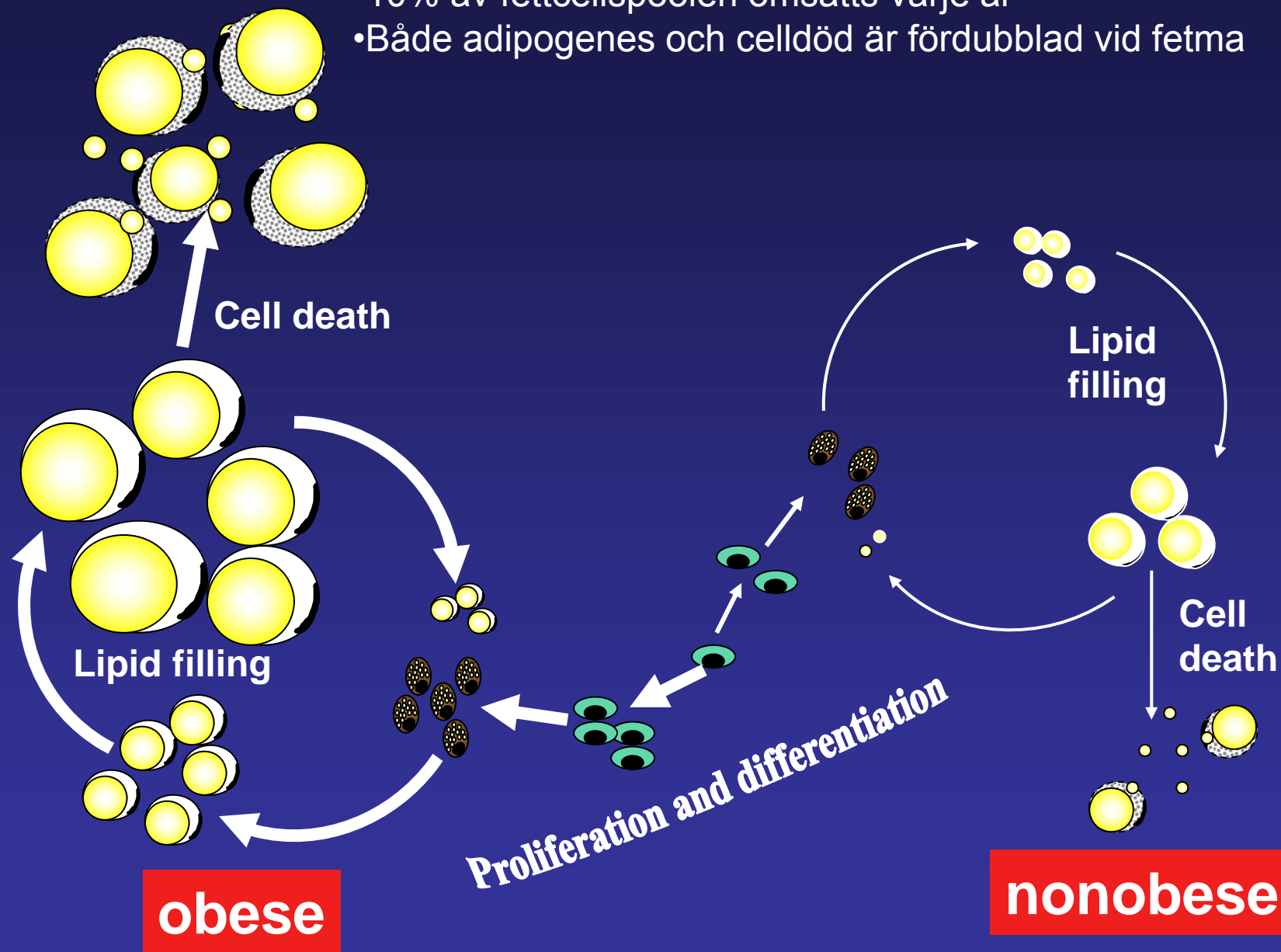
## Utveckling av fetma version 2.0

Fettmassans tillväxt beror på en kontinuerlig förnyelse (adipogenes) vilket innefattar både cellstorlektillväxt (hypertrofi) och proliferation (hyperplasi)

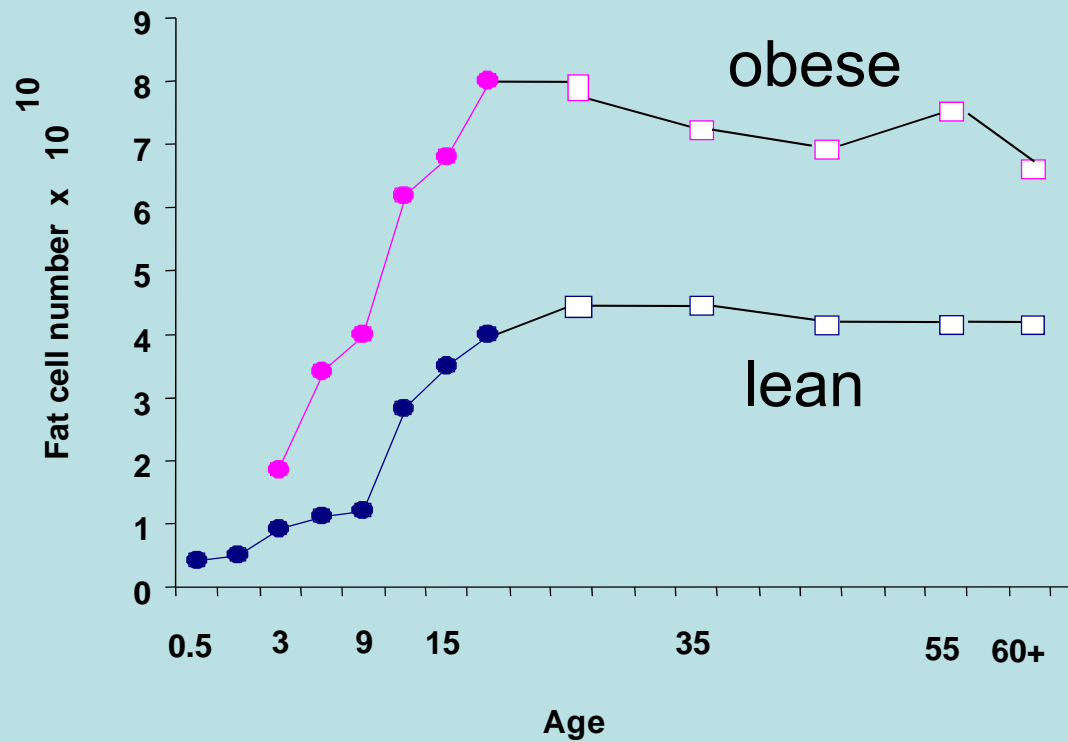
*Varför?.....*

## Fettcellsomsättning hos vuxna

- 10% av fettcellspoolen omsätts varje år
- Både adipogenes och celdöd är fördubblad vid fetma



# Konstant fettcellsantal hos vuxna under livet



Data på barn från  
Knittle et al *JCI*  
63:239, 1979

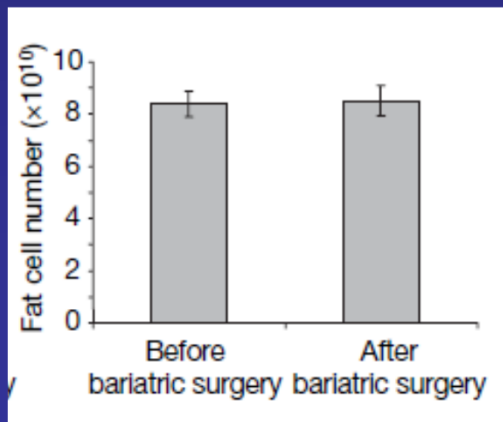
# Fettcellsomsättning hos vuxna

## Fettcellsantalet är konstant!

- **Konstant fettcellsantal hos vuxna under livet**

Spalding et al *Nature* 2008;453:783-7

- **Efter viktnedgång-minskad fettcellsvolym MEN inte fettcellsantal**



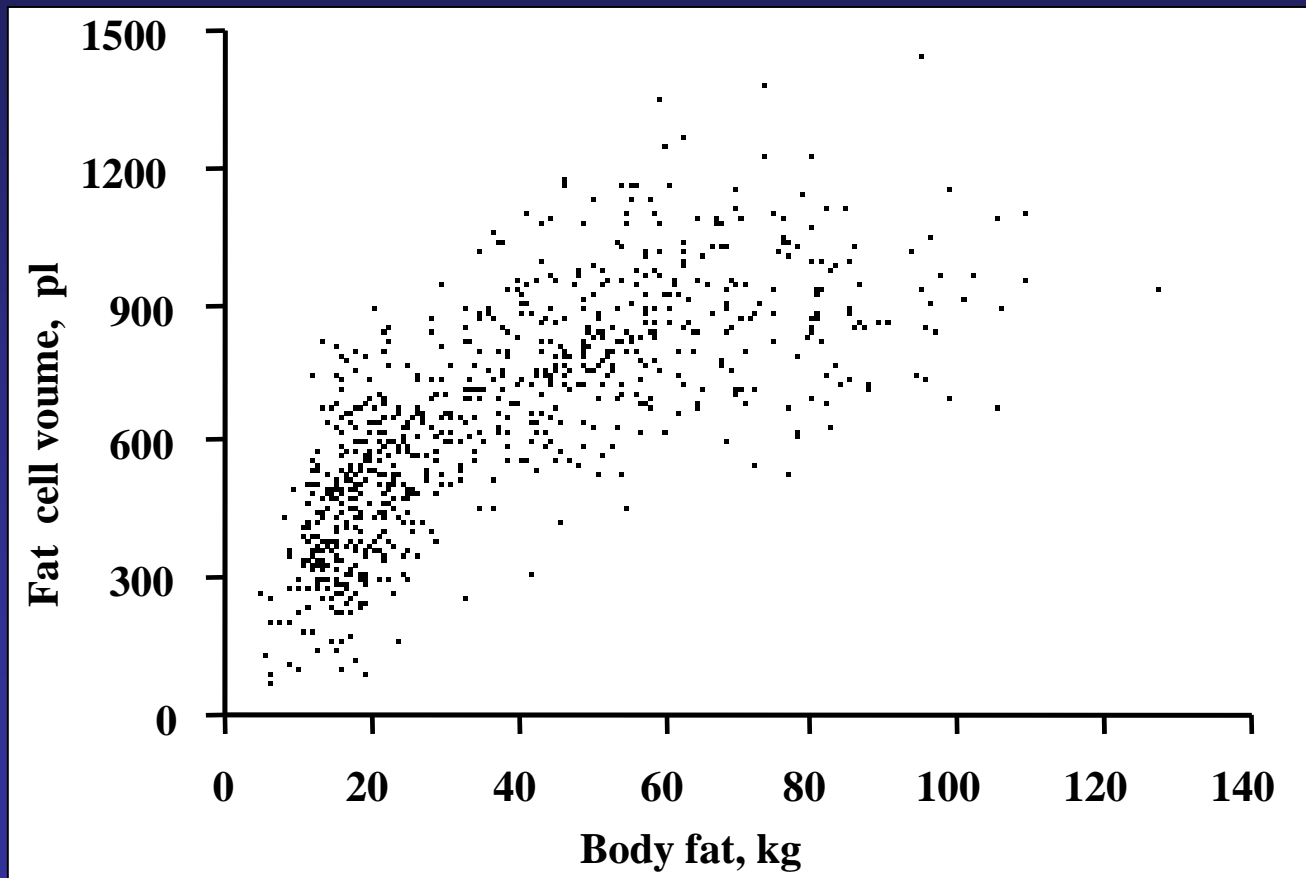
Cancer cachexi Rydén et al *Cancer* 2008  
113:1695-704

Bariatric surgery Spalding et al *Nature*  
2008;453:783-7

## Ytterligere en viktig aspekt: fettcellsstorlek

Stora fettceller assosierede med:

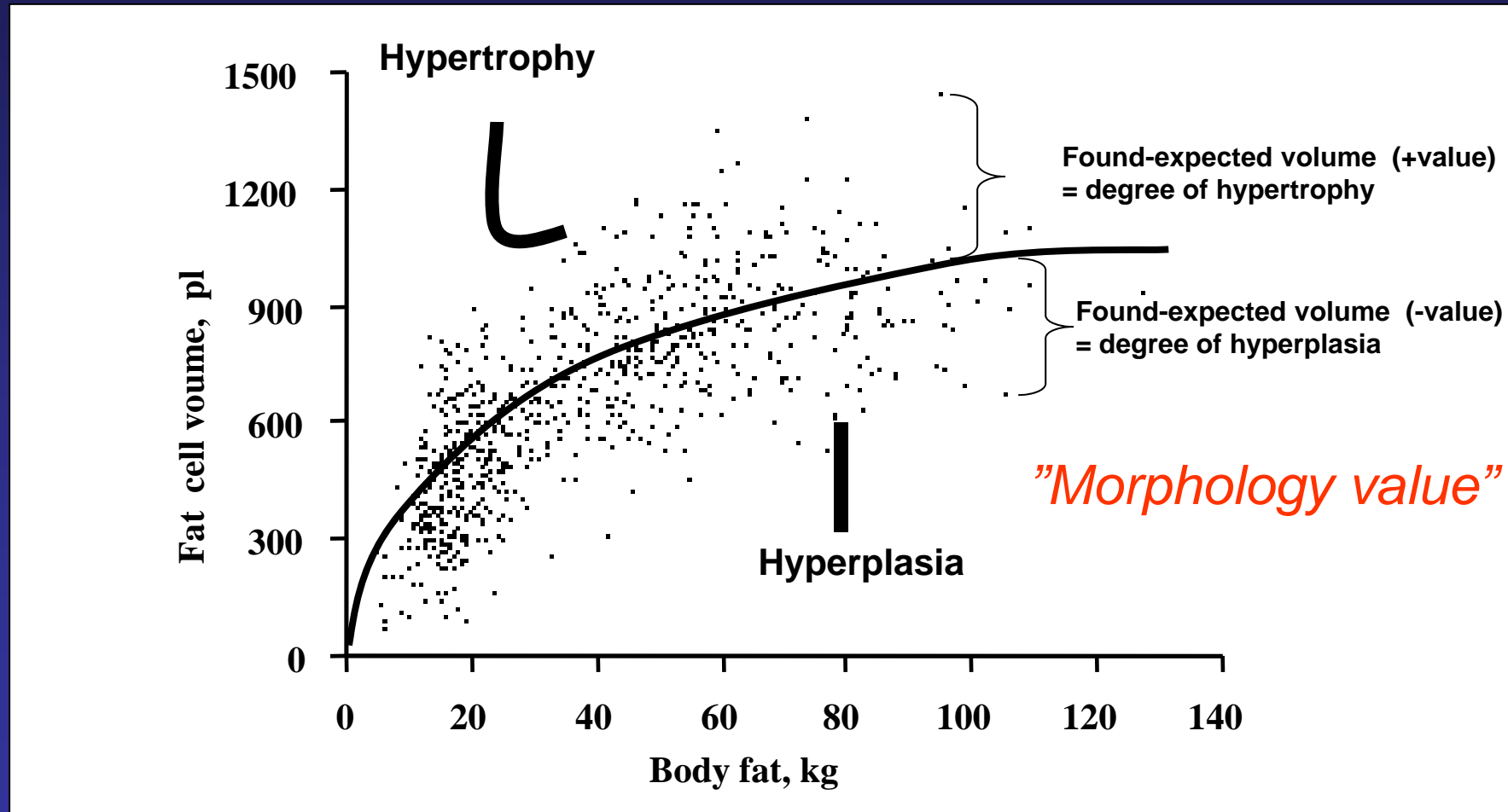
- Insulinresistens
- Ökad risk att utveckla T2DM



Hur kan man separera effekten av fettcellsstorlek från effekten av kroppsfetma?

# Hur kan man estimerera effekten av fettcellstorlek?

Algoritm för att erhålla en kroppsfett-oberoende klassificering



Förhållandet mellan morfologivärdet och insulin känslighet hos 230 normalviktiga och 400 feta



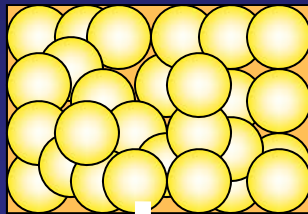
Effekten hos 90 normalviktiga och 310 feta  
på fettcellslipogenes

Effekten hos 220 normalviktiga och 300 feta  
fettcellslipolys

# Fettcellsstorlek och -antal är betydelsefullt

Oberoende av om du är normalviktig eller fet så kan din fettväv se ut på två sätt

HYPERTROFI



•**Ökad risk att utveckla T2DM**

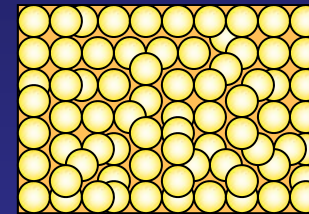
C Weyer et al *Diabetologia* 43: 1498-1506, 2000

M Lönn et al *FASEB J.* 24:326-31. 2010

•**Stark ärftlighet för T2DM**

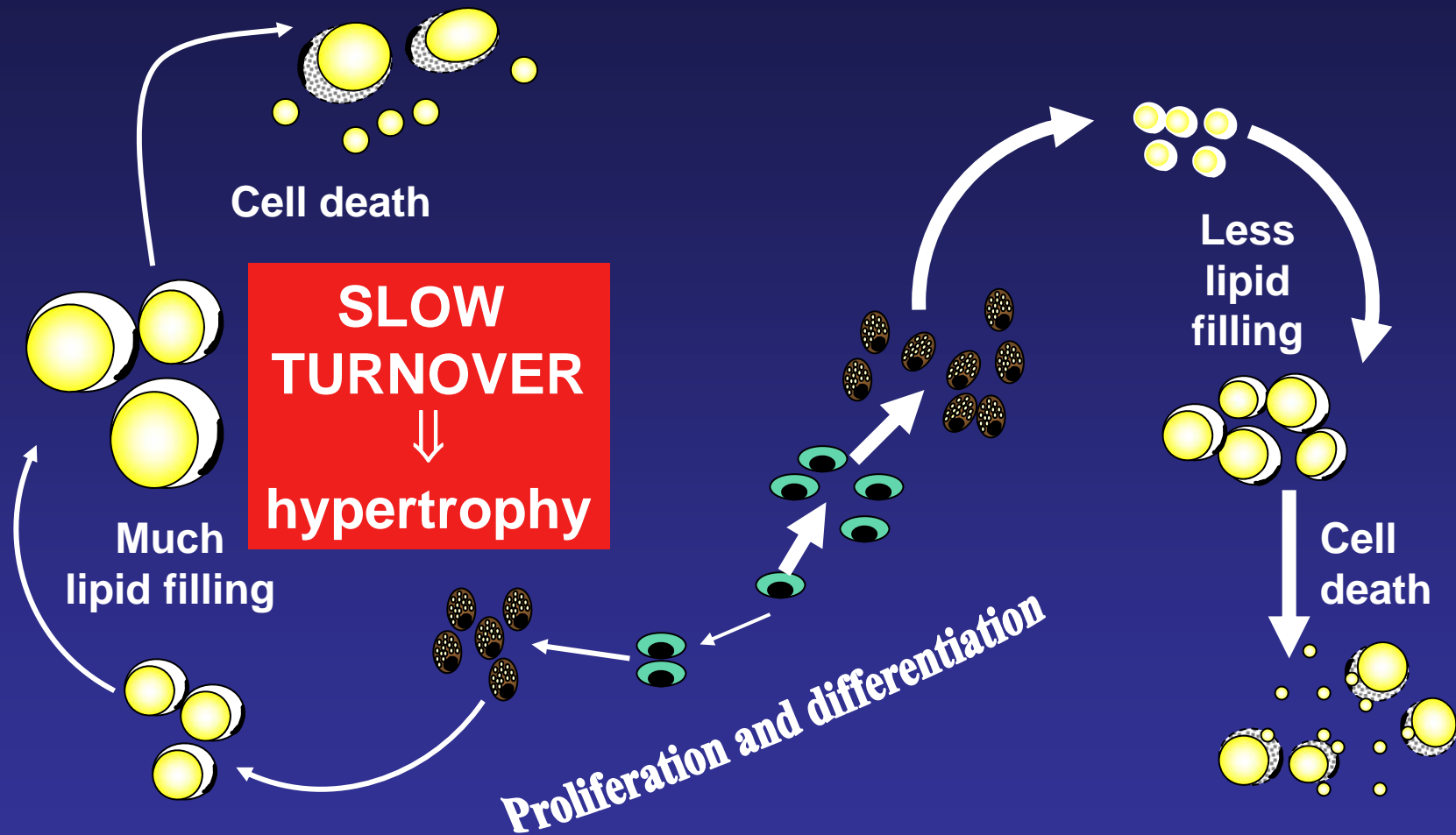
P Arner et al *PLoS One* 6:e18284, 2011

HYPERPLASI



**Skyddande**

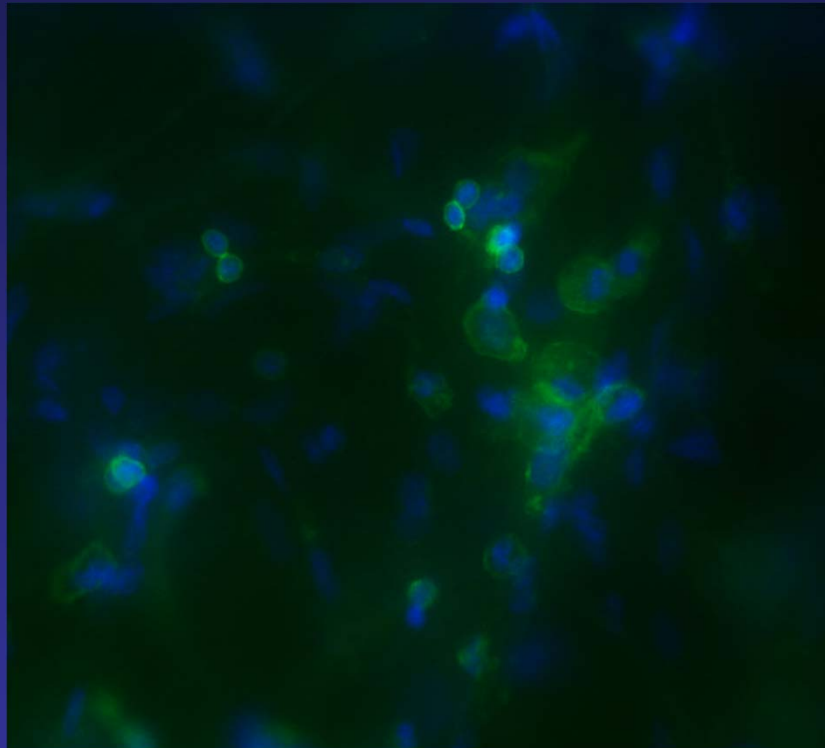
# Fettcellsomsättning och morfologi



**Vad upprätthåller human fettcellsomsättning?**

# Inflammerat fett hos feta

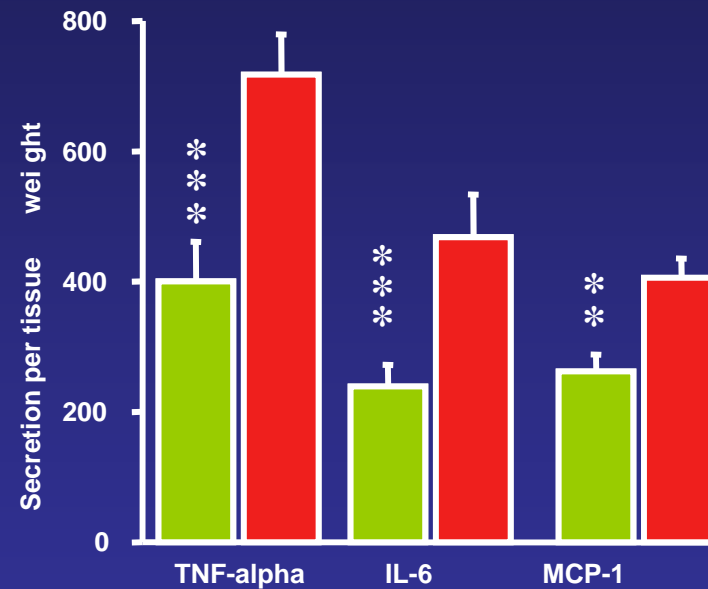
Leucocyte infiltration in obese adipose tissue



**GREEN** = the leukocyte antigen CD45

**BLUE** = nuclear staining with DAPI

Secretion of inflammatory proteins from human sc adipose tissue



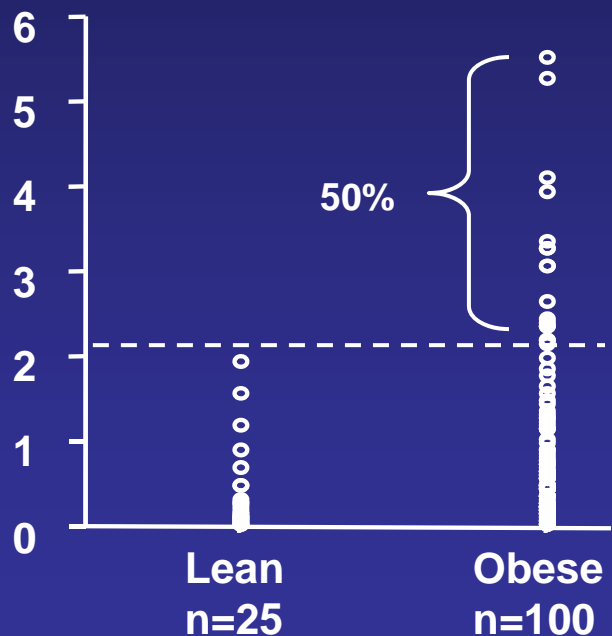
NONOBESE



OBESE

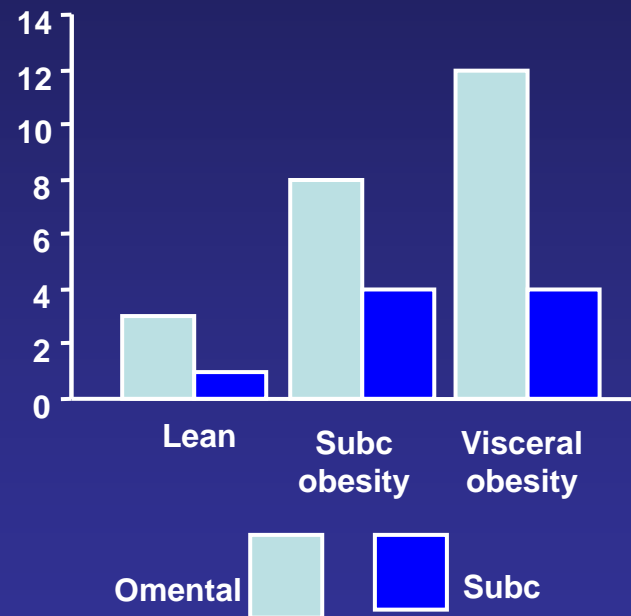
# Makrofaginfiltration och $TNF\alpha$ sekretion i fettväv från feta och normalviktiga personer

## $TNF\alpha$ secretion from sc adipose tissue



Rydén M et al, unpublished

## Macrophages in human adipose tissue. Percentage of all tissue cells



Adopted from Harman-Boehm et al, *JCEM*, 92:2240-47, 2006

# Effekter av $\text{TNF}\alpha$ på fettceller

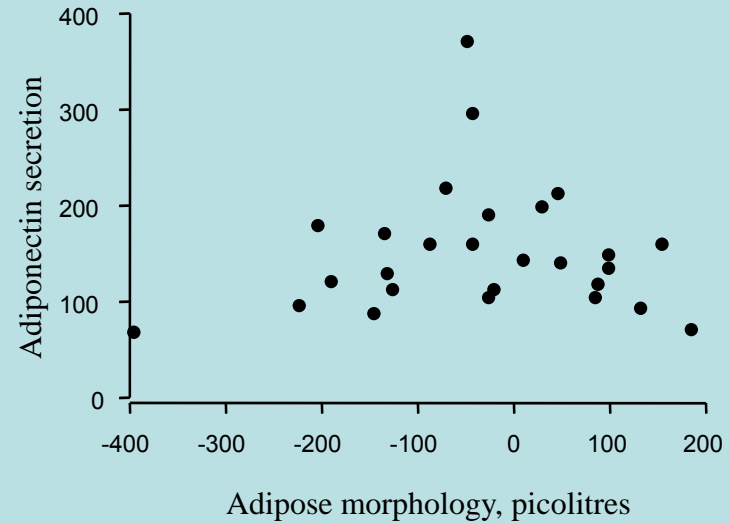
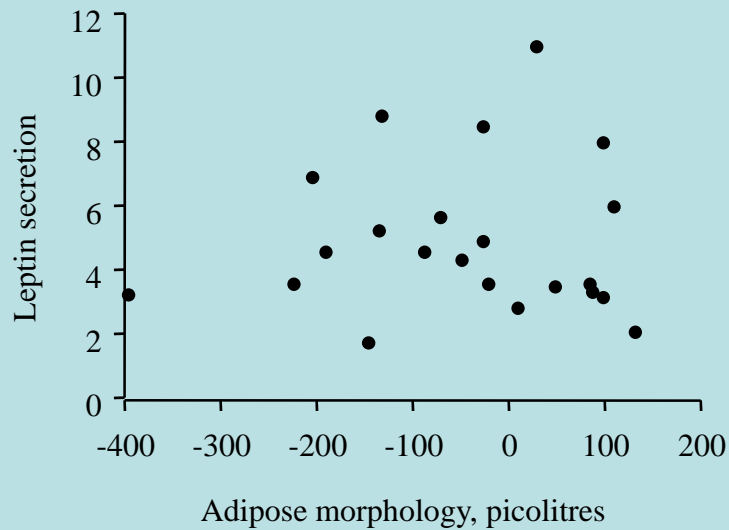
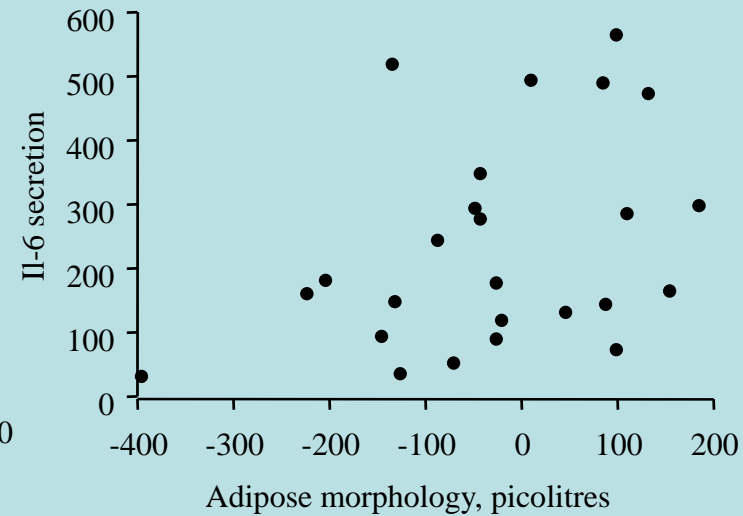
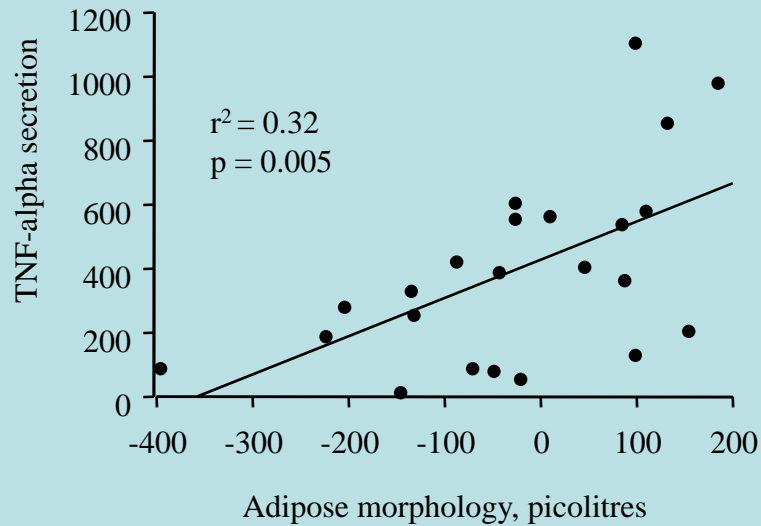
- Ökar basallipolys
- Minskar lipogenes
- Hämmar preadipocytproliferation och fettcelldifferentiering
- Ökar fettcelldöd



Men är  
fettcellsderiverade  
inflammatoriska  
faktorer bara dåliga  
eller har vi  
missuppfattat dem?

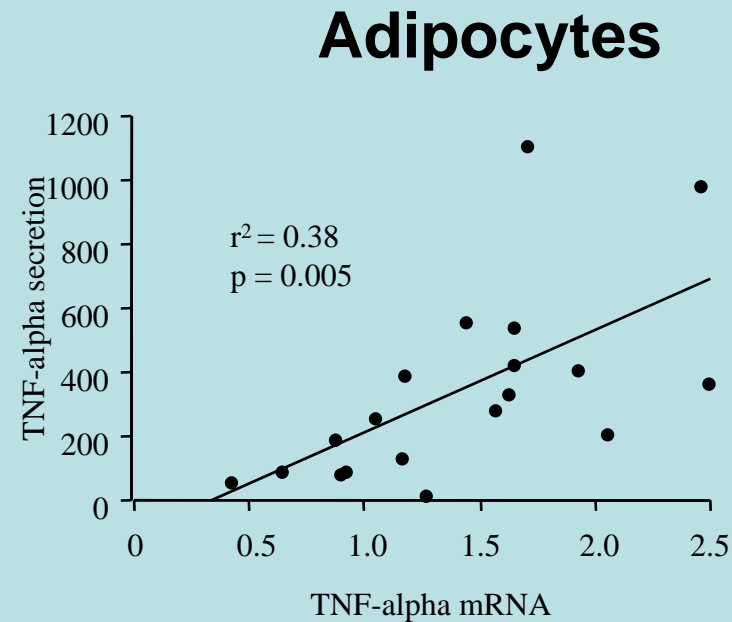
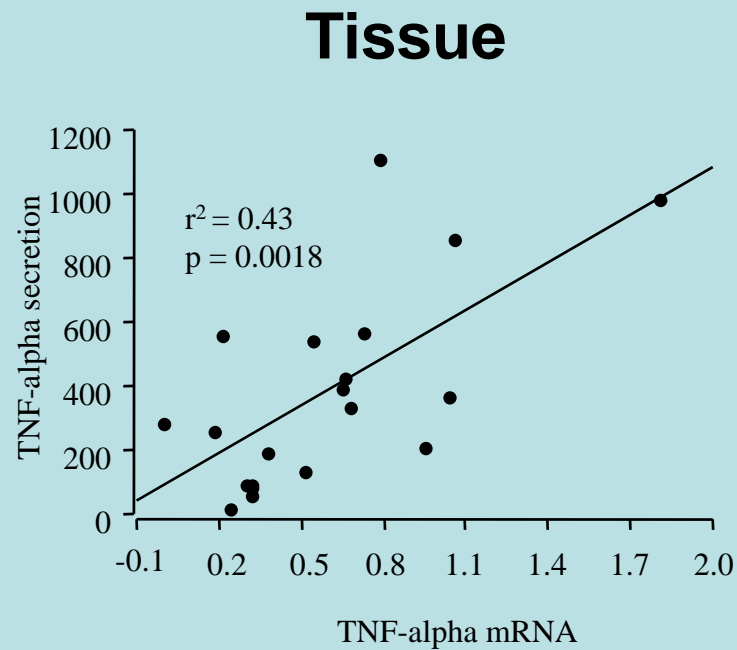
# Adipokinsekretion i relation till morfologi hos smala friska kvinnor (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>)

E Arner et al *N Engl J Med*, 362:1151-3, 2010



# TNF-alpha secretion and gene expression in adipose tissue of lean healthy women (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>)

E Arner et al *N Engl J Med*, 362:1151-3, 2010

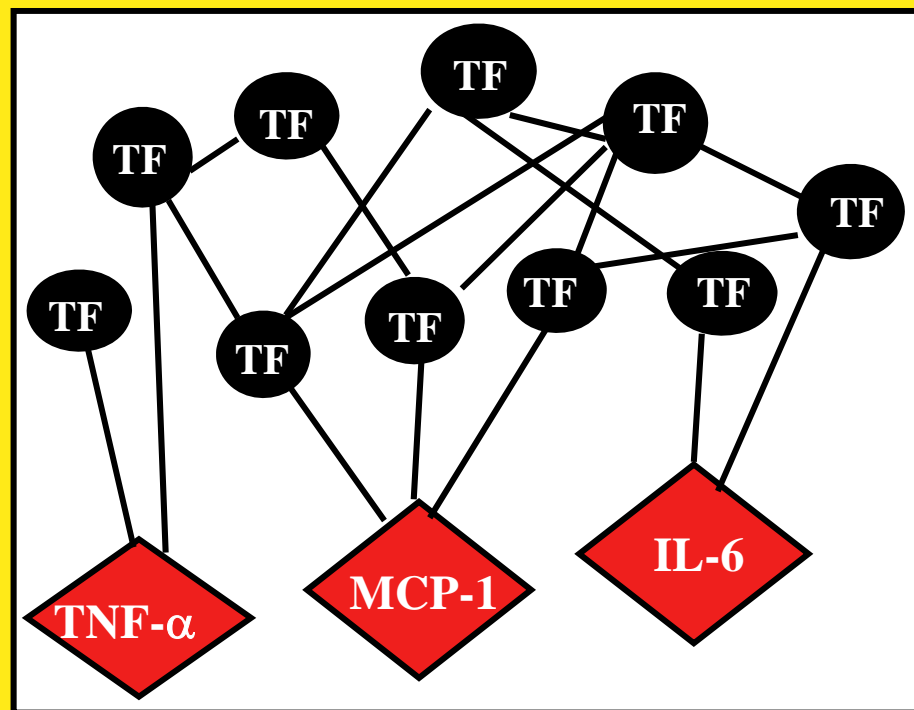


# Skulle TNF $\alpha$ kunna ha en fysiologisk roll?

- Hämma fettmassetillväxt?
- Minska fettcellsproliferation och öka fettcellsöd?
- Blir detta svar maladaptivt i en miljö med konstant kaloriöverskott?

Vad reglerar i sin tur  
human  
fettvävsinflammation?

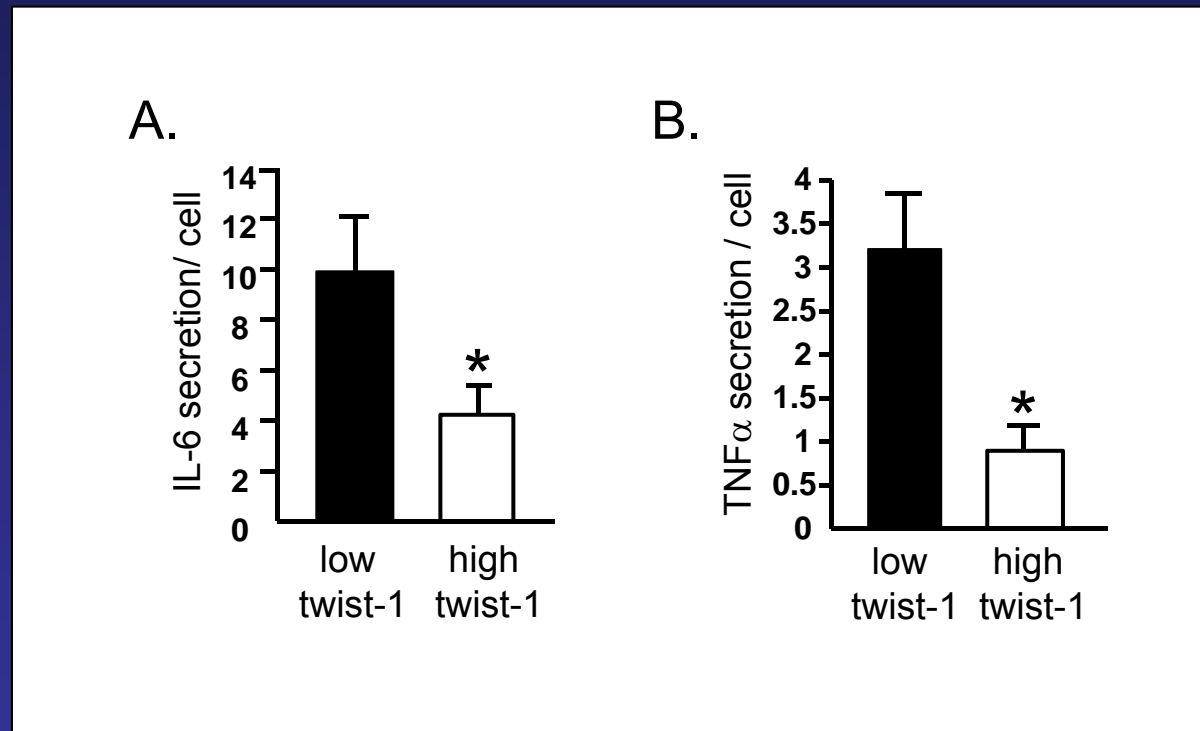
Ett nätverk av transkriptionsfaktorer är länkade till uttrycket av inflammatoriska proteiner i humana fettceller



# Twist-1

- I en genexpressionsprofil på sc fettväv från normalviktiga och feta var *twist1* expression den mest signifikant nedreglerade genen hos feta (Dahlman I unpublished data)
- Basic helix-loop-helix transcription factor
- Identified in *Drosophila melanogaster*
- Binds to E-boxes with the CANNTG motif
- Implicated in bone formation and tumor metastasis
- Mutations associated with Saethre-Chotzen syndrome
- Twist-1 and -2, 66% identity at aa-level
- *Twist2*<sup>-/-</sup> and *twist1*<sup>+/-</sup> *twist2*<sup>+/-</sup> mice have increased levels of TNF $\alpha$ , IL-6 and IL-1 $\beta$  (Šošić D *et al.* Cell 2003)
- Twist1 regulates transcriptional activity of PGC-1 $\alpha$  negatively in murine BAT (Pan D *et al.* Cell 2009)

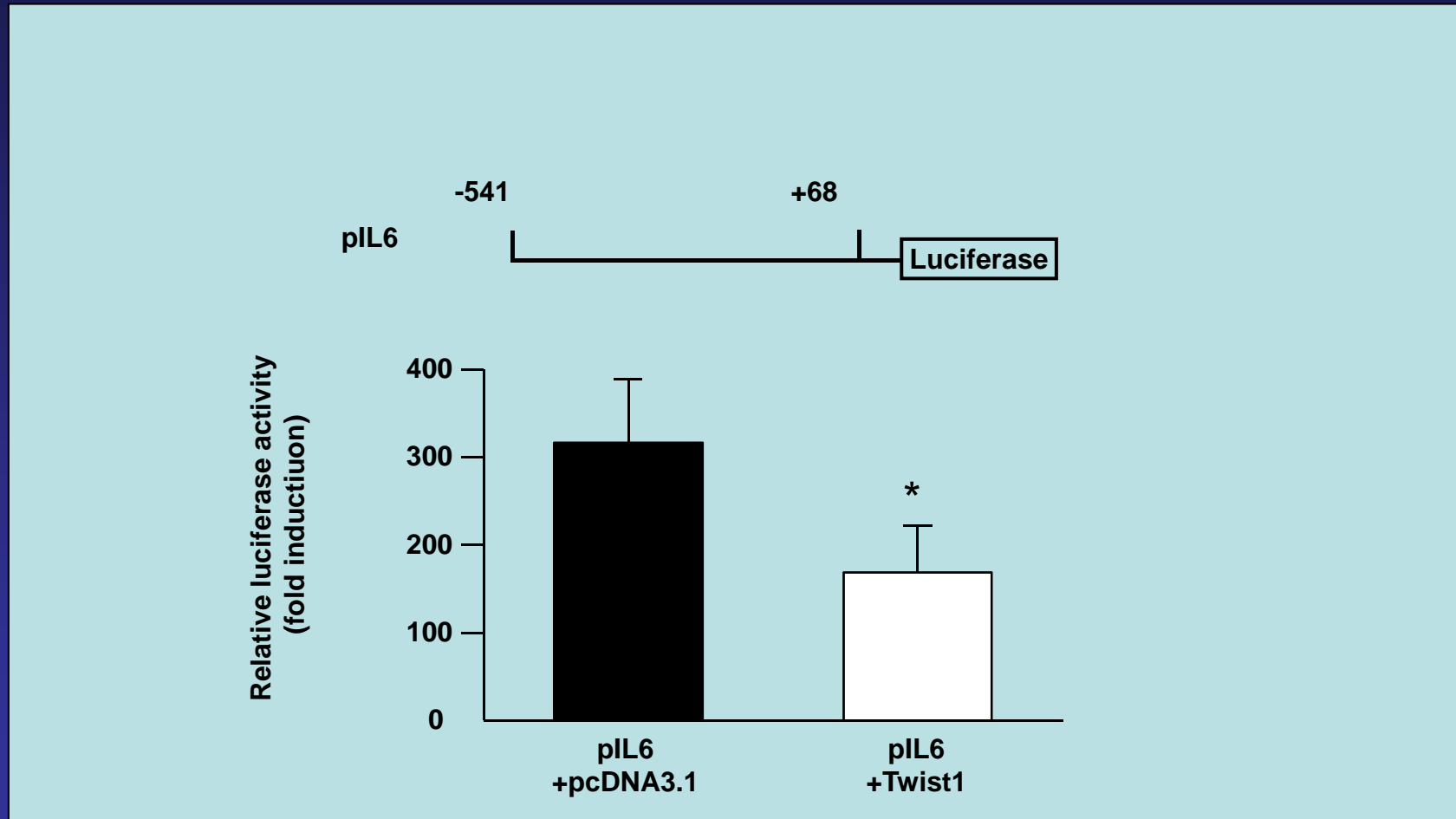
# Förhållandet mellan Twist-1 genexpression och sekretion av inflammatoriska proteiner i human subcutaneous fettväv



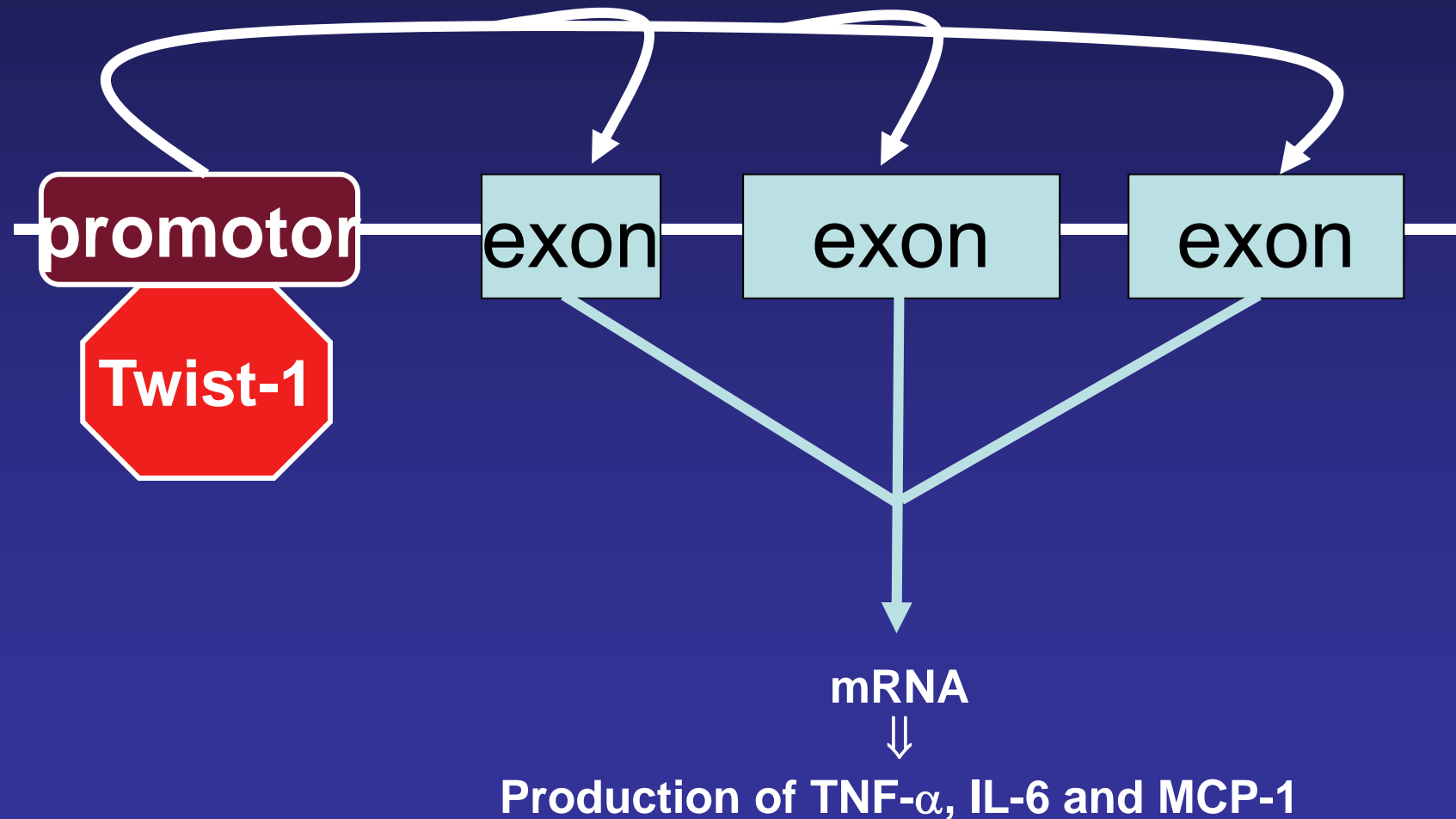


# Twist1 regulates cytokine expression

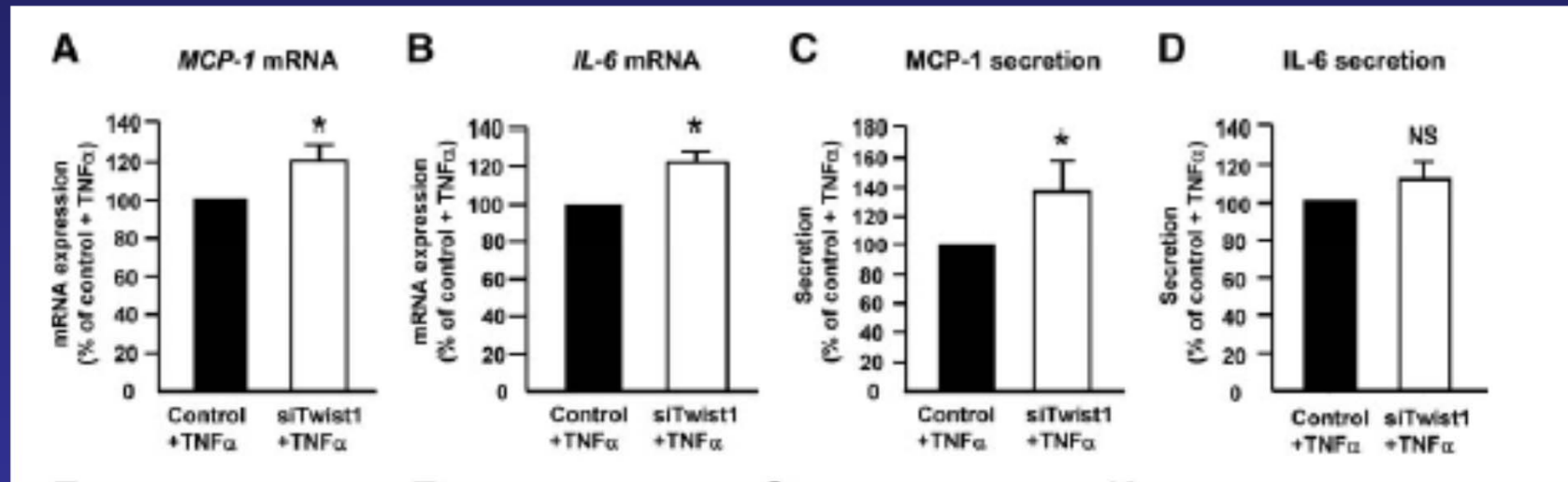
3T3-L1 cells were transfected with Twist1 cDNA and a gene reporter construct for IL-6 (pIL) or empty pcDNA3.1



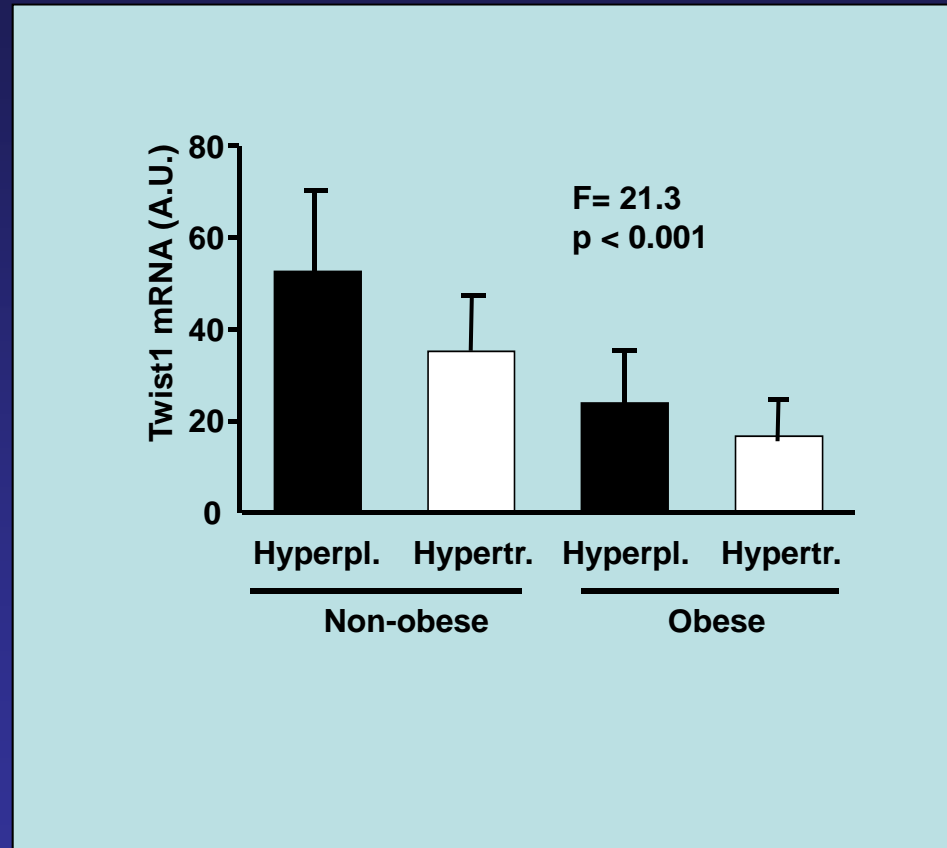
# Det finns en direkt interaktion mellan Twist-1 och inflammation i human fettväv



# Reducerat Twist1 uttryck potentierar den pro-inflammatoriska effekten av $TNF\alpha$



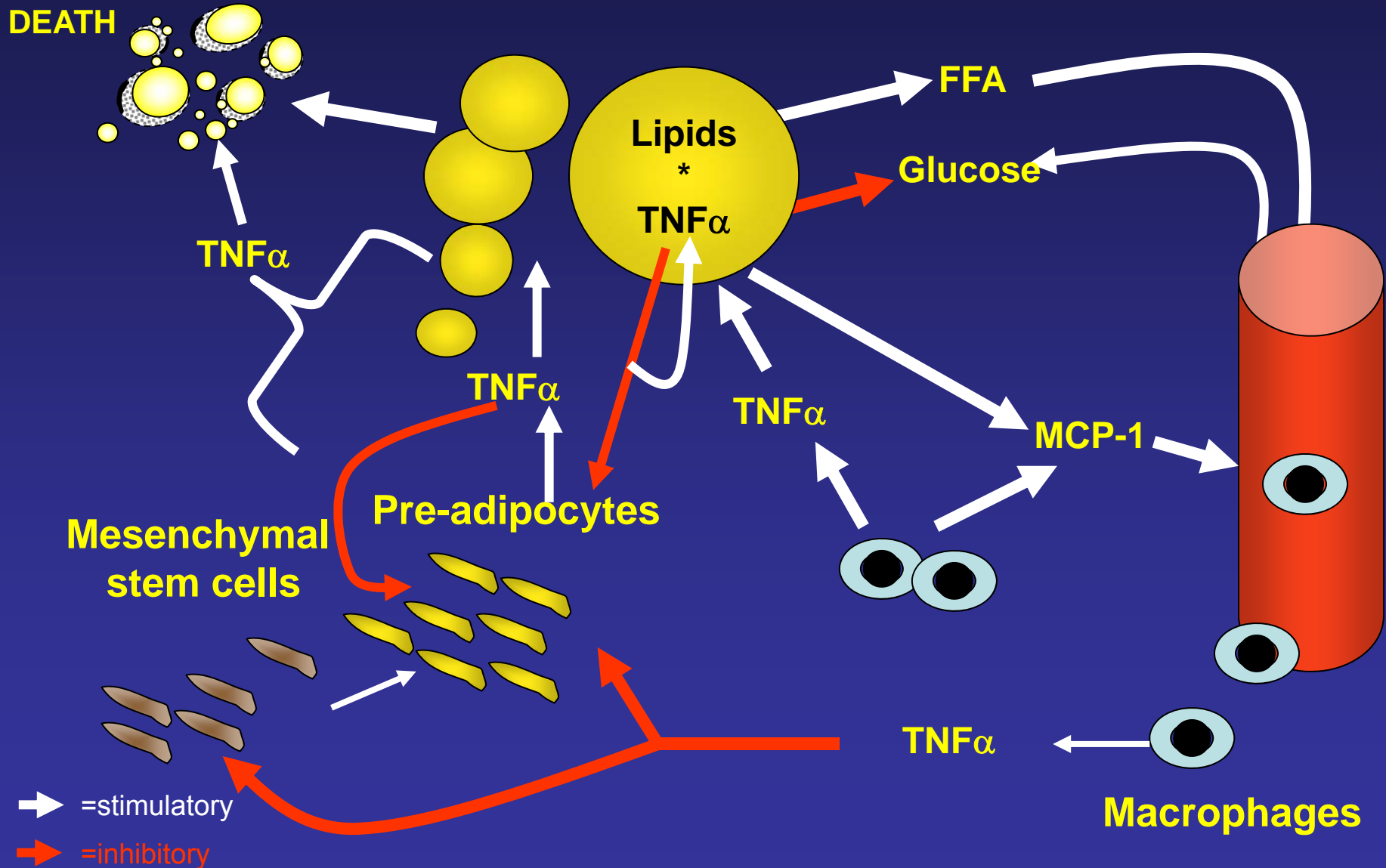
# Förhållandet mellan Twist-1 genexpression och morfologi i human subcutaneous fettväv



# Fettvävsinflammationens roll hos människa

## DIFFERENTIERING OCH LIPIDFYLLNAD AV FETTCELLER

CELL  
DEATH



# Sammanfattning

## Fettcellsomsättning hos människa

- Det föreligger en hög fettcellsomsättning under hela det vuxna livet även om det totala antalet fettceller förblir konstant
- Hypertroft fett (få men stora celler) är länkat till utveckling av insulinresistens oberoende av BMI
- Smala, i övr friska, människor med fettvävshypertofi har minskad insulinkänslighet
- Fettcellsomsättning (och därmed adipogenes) är en viktig faktor bakom fettvävshypertofi/hyperplasi och är förhöjd vid hyperplasi
- Lokal inflammation är länkat och kan troligen påverka morfologin (hypertrofi/hyperplasi), hypertrofi är associerat med ökad inflammation
- Fettvävsinflammation styrs av ett nätverk av transkriptionsfaktorer
- Karakterisering av faktorer som reglerar fettcellsomsättning/morfologi pågår för närvarande-validering sker bl a i musmodeller samt icke-mammala djurmodeller

# ADIPOCYTE TURNOVER WORKING FORCE

## LIPID LABORATORY

- Peter Arner
- Daniel Andersson
- Clara Bambace
- Ingrid Dahlman
- Elisabeth Dungner
- Katarina Hertel
- Johan Hoffstedt
- Agne Kulyte
- Jurga Laurencikiene
- Britt-Marie Leijonhufvud
- Silvia Lorente-Cebrian
- Patrik Löfgren
- Niklas Mejhert
- Amanda Pettersson
- Britta Stenson
- Eva Sjölin
- Hans Wahrenberg
- Kerstin Wåhlen
- Yvonne Widlund
- Gaby Åström

## EXTERNAL COLLABORATORS

- Erik Arner
- Lennart Blomqvist
- Kirsty Spalding
- Pål Westermark
- Samuel Bernard
- Bruce Bucholz
- Olaf Bergman
- Tom Britton
- Anneli Attersand
- Pauline Decaunes
- Anne Bouloumie
- Carsten Daub
- Karine Clement
- Nicolas Veneteclef
- Mats Eriksson
- Joanna Hård
- Jeffrey Mold
- Hernan Concha
- Moustapha Hassan
- Jonas Frisé
- Erik Näslund
- Per Heden
- Claes Carnheim
- Ian Cassady
- David Hume
- Shalender Bhasin
- Karin Dahlman-Wright
- Mireille Cormont
- Jean-Francois Tanti
- Erik van Nimwegen
- Keith Frayn
- Jonas Mattsson
- Mehmet Uzunel
- Britt-Marie Svahn



Funded by 6:th and 7:th EU framework  
NUGENOB, Cost Action BM0602, ADAPT

