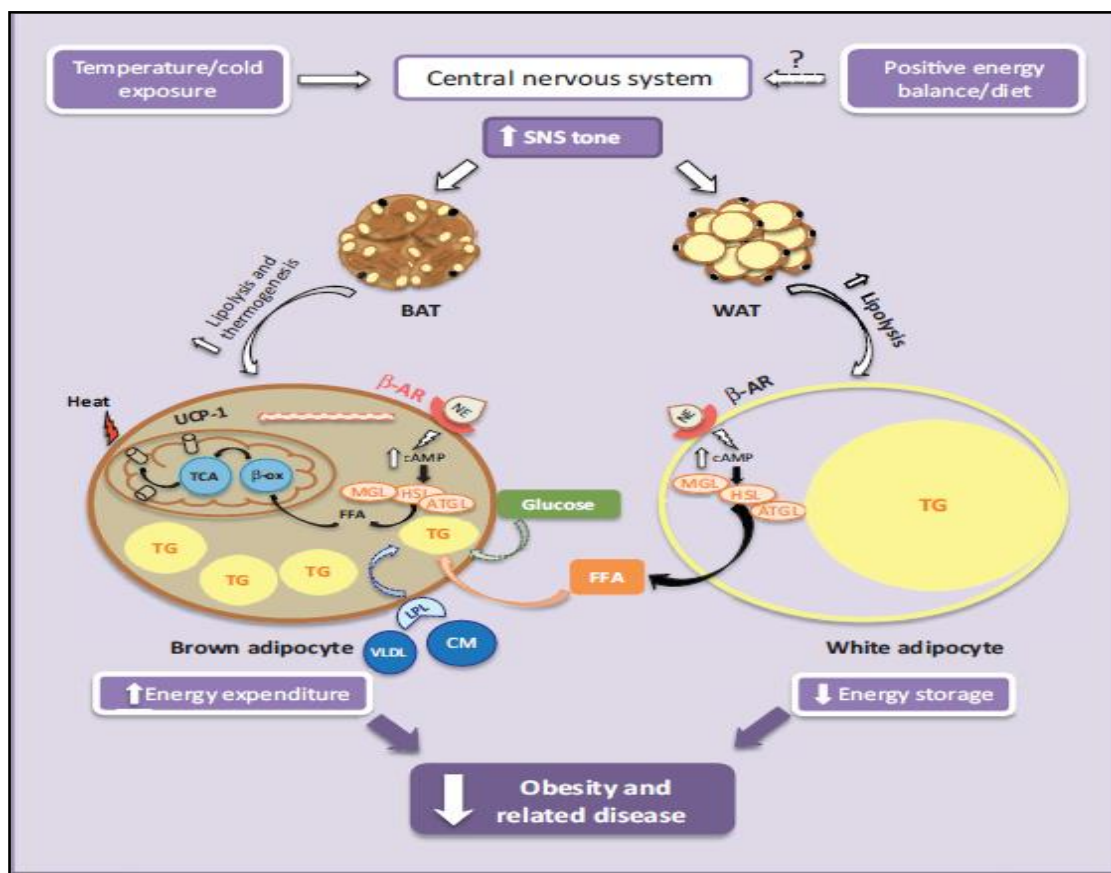


ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών:
«Εφαρμοσμένη Διαιτολογία – Διατροφή»
Κατεύθυνση: Διατροφή και άσκηση

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Ο ρόλος του φαιού λιπώδους ιστού στο ενεργειακό ισοζύγιο και τη μεταβολική υγεία του ανθρώπου»



Μεταπτυχιακή φοιτήτρια:

Φαρδή Σταυρούλα

4521123

Επιβλέπων καθηγητής:

Συντώσης Λάμπρος

Αθήνα, Φεβρουάριος 2014

«Ο ρόλος του φαιού λιπώδους ιστού στο ενεργειακό ισοζύγιο και τη μεταβολική υγεία του ανθρώπου»

Τριμελής επιτροπή

Επιβλέπων καθηγητής:

Συντώσης Λάμπρος,

Καθηγητής Διαιτολογίας – Διατροφής

Μέλη:

Γιαννακούλια Μαρία,

Επίκουρη καθηγήτρια Διατροφής και Διαιτητικής Συμπεριφοράς

Κοντογιάννη Μερόπη,

Επίκουρη καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής

Ευχαριστίες

Με την παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή, ολοκληρώνεται η συμμετοχή μου στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Εφαρμοσμένη Διαιτολογία – Διατροφή» του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου Αθηνών. Στο σημείο αυτό, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή μου, κ. Λάμπρο Συντώση, για την άρτια καθοδήγησή του καθ'όλη τη φάση της συγγραφής και για τη μετάδοση των γνώσεων και εμπειριών του κατά τη διάρκεια των προπτυχιακών και μεταπτυχιακών μου σπουδών στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής. Επίσης, ο πάτερ Ειρηναίος Δεληδήμος, διδάσκων στη Θεολογική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, με την ευρύτητα που προσεγγίζει το φαινόμενο της ζωής συνδέοντας τη θεολογία με πάσης φύσεως επιστήμη, με βοήθησε να κατανοήσω ότι το νόημα της επιστήμης βρίσκεται στη διεύρυνση των οριζόντων του ατόμου.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τον Δημήτρη Χ. για τη συμπαράστασή τους.

Στη μνήμη της γιαγιάς μου, Άννας,
η οποία με σθεναρή υπομονή αντιμετώπισε τις μακρόχρονες επιπλοκές του διαβήτη.
(1934 – 2014)

Η αληθινή επιστήμη είναι ταπεινή, γνωρίζει ότι κάθε μία από τις εξηγήσεις της δεν κάνει τίποτε άλλο από το να μεταθέτει τη δυσκολία.

Πάυλος Ευδοκίμωφ

(1901 – 1970, Ρώσος θεολόγος και φιλόσοφος)

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT.....	8
1. ΦΑΙΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	9
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	9
1.2 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΦΑΙΟΥ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΤΟΝ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ.....	11
1.2.1 Θερμοκρασία έκθεσης	12
1.2.2 Ηλικία	20
1.2.3 Φύλο	22
1.2.4 Παχυσαρκία	23
1.2.5 Αδρενεργικοί αγωνιστές και ανταγωνιστές	24
1.3 ΤΥΠΟΙ ΛΙΠΟΚΥΤΤΑΡΩΝ.....	27
1.3.1 Λευκά λιποκύτταρα.....	27
1.3.2 Φαία λιποκύτταρα	28
1.3.3 Μπεζ λιποκύτταρα	30
1.4 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΛΙΠΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΥ.....	31
1.4.1 Στάδια λιπογένεσης	31
1.4.2 Γενετική προέλευση λιποκυττάρων.....	38
1.4.3 Πιθανοί μηχανισμοί φαιοποίησης του λευκού λιπώδους ιστού	40
1.4.4 Προέλευση ανθρώπινου φαιού λίπους	46
2. ΦΑΙΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	50
2.1 ΤΥΠΟΙ ΘΕΡΜΟΓΕΝΕΣΗΣ ΣΤΟ ΦΑΙΟ ΛΙΠΩΔΗ ΙΣΤΟ	50
2.1.1 Θερμορυθμιστική θερμογένεση.....	51
2.1.2 Μεταβολορυθμιστική θερμογένεση	52
2.2 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΘΕΡΜΟΓΕΝΕΣΗΣ.....	53
2.2.1 Γενικά χαρακτηριστικά θερμογένεσης	53
2.2.2 Κεντρική και περιφερική ρύθμιση θερμογένεσης	58
2.3 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ	62
2.3.1 Παχυσαρκία και μεταβολικά νοσήματα	62
2.3.2 Τρόποι παρέμβασης.....	67
2.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	79
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	80

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ATGL: Adipose Triglyceride Lipase

BAT: Brown Adipose Tissue

BDNF: Brain – Derived Neurotropic Factor

BMPs: Bone Morphogenetic Proteins

C/EBP α : CCAAT/enhancer – binding protein α

cGMP: cyclic GMP

CIT: Cold – induced thermogenesis

CT: Computed Tomography

DIT: Diet – induced thermogenesis

FDG: Fluorodeoxyglucose

FGFs: Fibroblast Growth Factors

HSL: Hormone Sensitive Lipase

MGL: Monoacylglycerol Lipase

NPY: Neuropeptide Y

NST: Nonshivering Thermogenesis

PET: Positron Emission Tomography

PGC-1 α : peroxisome proliferator – activated receptor γ – coactivator 1 α

PPAR γ : Peroxisome Proliferator – Activated Receptor γ

PRDM16: PR domain zinc finger protein 16

TGF- β : Transforming Growth Factor β

TNF α : Tumour Necrosis Factor α

TRLs: Triglyceride Rich Lipoproteins

UCP1: Uncoupling Protein 1

WAT: White Adipose Tissue

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο φαιός λιπώδης ιστός αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα των θηλαστικών και σχετίζεται με την παραγωγή θερμότητας σε διάφορες καταστάσεις, κυρίως όμως ενεργοποιείται με έκθεση στο κρύο. Στους ανθρώπους υπήρχε η αντίληψη ότι υπάρχει μόνο στη νεογνική ηλικία και ότι χάνεται στην ενήλικη ζωή με εξαίρεση παθολογικές καταστάσεις όπως σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύτωμα. Ωστόσο, μία σειρά ερευνών της τελευταίας πενταετίας επιβεβαίωσε την παρουσία του σε άτομα που εκτέθηκαν σε κρύο περιβάλλον (16°C - 19°C με ελαφρύ ρουχισμό). Η δράση του πραγματοποιείται με τη βοήθεια της πρωτεΐνης αποσύζευξης UCP1 που εκφράζεται μοναδικά στα μιτοχόνδρια των φαιών λιποκυττάρων, επιτρέποντας την αποσύζευξη της καύσης των θρεπτικών συστατικών από την παραγωγή ενέργειας. Ελέγχεται κεντρικά από εγκεφαλικά κέντρα του υποθαλάμου αλλά και ενδοκρινικά. Ανιχνεύεται με τη χρήση των τεχνικών της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων με χρήση ιχνηθετημένης γλυκόζης και της αξονικής τομογραφίας στις ακόλουθες περιοχές: αυχένα, υπερκλείδια περιοχή, μεσοθώρακα, γύρω από τους σπόνδυλους και στα επινεφρίδια. Γενετικές έρευνες αναφέρουν κοινή προέλευση με τα μυικά κύτταρα ενώ έχει ανακαλυφθεί ένας δεύτερος τύπος UCP1-θετικών λιποκυττάρων στο λευκό λιπώδη ιστό, τα μπεζ ή brite (brown in white) λιποκύτταρα, τα οποία φέρουν χαρακτηριστικά μεταξύ των λευκών και φαιών λιποκυττάρων με ξεχωριστή γενετική προέλευση από τα κλασικά φαιά. Η ιδιότητα θερμογένεσης που διαθέτουν τα UCP1-θετικά κύτταρα και η αυξημένη ανάγκη για υποστρώματα (λιποειδή και πρωτεΐνες) πιστεύεται ότι μπορούν να συμβάλλουν στη ρύθμιση του βάρους και τη μεταβολική υγεία σε συνδιασμό με άλλους παράγοντες.

Λέξεις – κλειδιά: φαιός λιπώδης ιστός, θερμογένεση, κρύο, μεταβολική υγεία

ABSTRACT

Brown adipose tissue (BAT) is a characteristic trait of mammals and is related to heat production upon various conditions, mainly being activated by exposure to cold. In humans, it was thought to exist only in neonates, disappearing in adults with only exception pathological situations like patients with pheochromocytoma. However, a series of investigations were conducted the last five years that showed its existence in adult humans exposed to cold (16°C - 19 °C with light clothing). Its action is mediated by uncoupling protein UCP1, uniquely expressed in brown adipocytes' mitochondria. The role of UCP1 is the uncoupling of nutrients' combustion from energy production. Brown adipocyte is both centrally from hypothalamu's brain nuclei and endocrinologically controlled. It is traced with the usage of the scanning techniques ¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (¹⁸F-FDG PET) and computer - assisted tomography (CT) in the following areas: neck, supraclavicular, mediastinum, paravertebral and suprarenal. Genetic studies report that brown adipocytes share a common origin with muscles while a second type of UCP1 – positive fat cells have arised in white adipose tissue, beige or brite (brown in white) adipocytes, bearing characteristics of both white and brown fat cells, although with a distinct genetic origin from classic brown. The possible contribution of UCP1 – positive cells to weight management and metabolic health is thought to be due to the thermogenesis that occurs in their mitochondria and the increased need for substrates (lipoids and proteins) in association, however, with other factors.

Keywords: brown adipose tissue, thermogenesis, cold, metabolic health

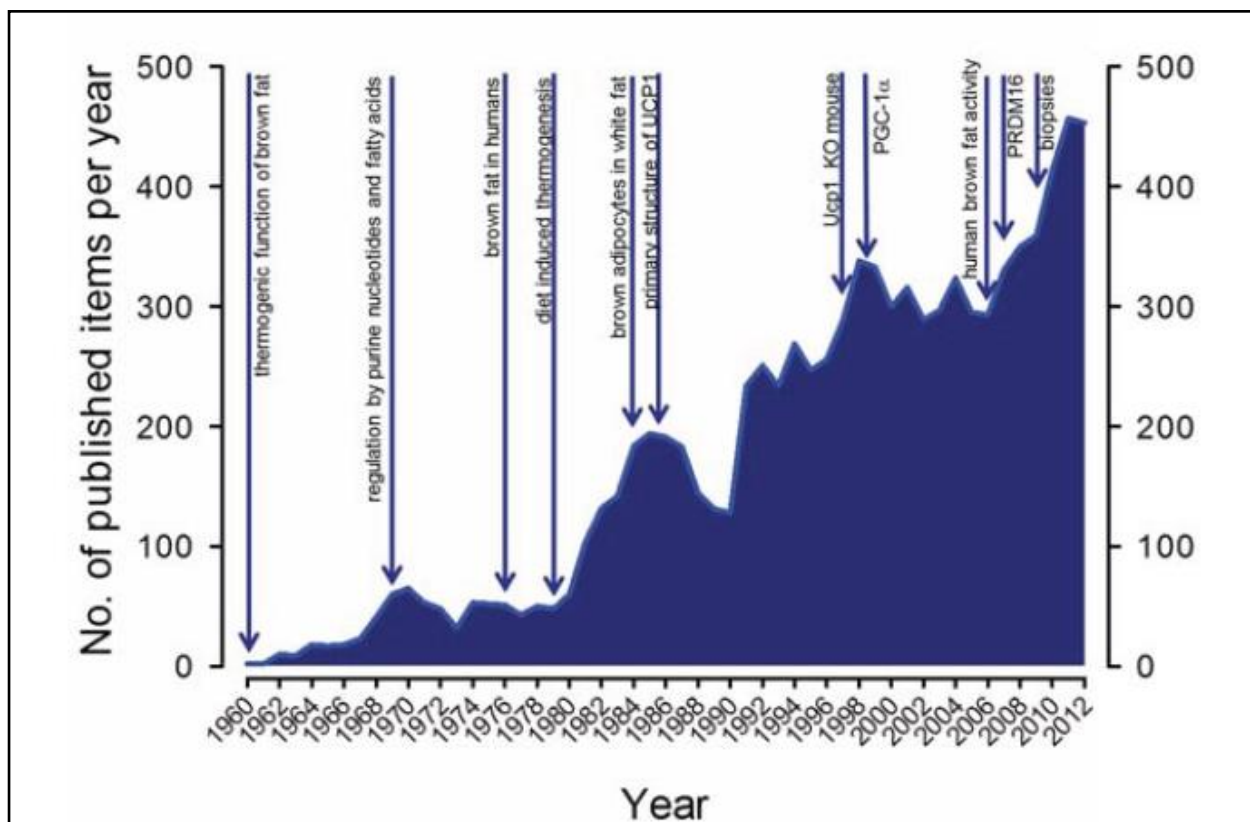
1. ΦΑΙΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ: ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

1.1 Εισαγωγή

Ο φαιός λιπώδης ιστός (Brown Adipose Tissue, BAT) αποτελεί κατηγορία λιπώδους ιστού, με κύρια λειτουργία την παραγωγή θερμότητας και όχι την αποθήκευση ενέργειας. Αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα των θηλαστικών και ενεργοποιείται όταν ο οργανισμός βρίσκεται σε ανάγκη για περισσότερη θερμότητα. Τέτοιες καταστάσεις είναι μετά τη γέννηση, στον πυρετό, κατά το ξύπνημα από τη χειμερία νάρκη. Λόγω της απώλειας της μεταβολικής ικανότητας που προκαλεί η θερμογένεση, δηλαδή την αποσύζευξη της καύσης των θερμίδων των τροφών από την παραγωγή ενέργειας και την απώλειά τους ως θερμότητα, θεωρείται πιθανό όργανο κατά της παχυσαρκίας. Η λειτουργία του ελέγχεται κεντρικά από τον υποθάλαμο και η δράση του οφείλεται σε μία χαρακτηριστική, μοναδική στα φαιά λιποκύτταρα, πρωτεΐνη των μιτοχονδρίων τους, την πρωτεΐνη αποσύζευξης UCP1 (Uncoupling Protein 1) (1).

Ερευνητικά θεωρείται ένα νέο όργανο με μόλις ένα αιώνα ερευνών, αν και είχε περιγραφεί σε ορισμένα θηλαστικά ήδη από το 1551. Η παρουσία του σε όλα τα θηλαστικά αποτελεί γνώση των τελευταίων 50 ετών ενώ η χρήση του ως πιθανό όργανο εναντίον της παχυσαρκίας συζητάται τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Στην εικόνα 1, παρουσιάζεται ένα αρχείο δημοσιευμάτων για το φαιό λιπώδη ιστό από το 1960 ως το 2012 (2).

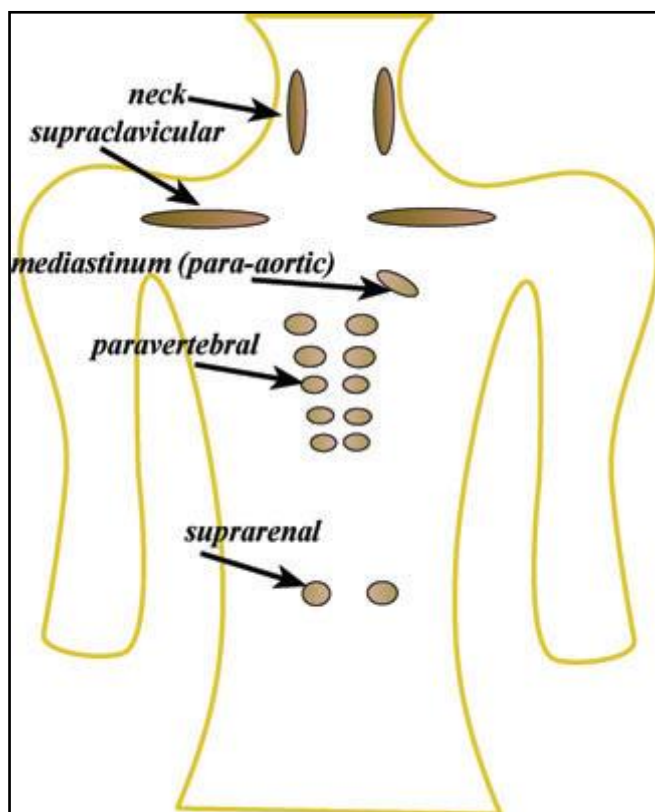
Στον άνθρωπο υπήρχε η αντίληψη ότι υπάρχει ως ενεργός ιστός μόνο στα νεογνά και φθίνει σταδιακά με την πάροδο των χρόνων. Η επιστημονική εκ νέου ανακάλυψή του πραγματοποιήθηκε μετά από σύνδεση ορισμένων ευρημάτων. Αρχικά, μελέτες των δεκαετιών '80 και '90 ανέφεραν την παρουσία φαιών λιποκυττάρων σε αποθέματα λευκού λιπώδους ιστού (1). Στη συνέχεια, η επιβεβαίωση της παρουσίας του στους ενήλικες ήρθε απροσδόκητα με τη βοήθεια των τεχνικών της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων με χρήση ιχνηθετημένης γλυκόζης (^{18}F -φθόριο-δεόξυ-γλυκόζη) (^{18}F -fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography, ^{18}F -FDG PET) και της αξονικής τομογραφίας (Computer - assisted Tomography, CT). Η πρώτη τεχνική χρησιμοποιείται για την ανίχνευση όγκων και ιδίως των μεταστάσεων αυτών και η αρχή στην οποία βασίζεται είναι η οπτικοποίηση των ιστών στους οποίους η γλυκόζη εισέρχεται με υψηλό ρυθμό. Εκτός από ιστούς, όπως η καρδιά και ο εγκέφαλος, που αναμένεται να έχουν αυξημένη πρόσληψη, εμφανίστηκαν σε μερικές περιπτώσεις ογκολογικών ασθενών συμμετρικές περιοχές στον αυχένα, στο θώρακα και στα νεφρά με υψηλό ρυθμό εισόδου της γλυκόζης. Λόγω της συμμετρικής φύσης του σχεδίου της ανίχνευσης αποκλείστηκε η πιθανότητα να είναι όγκοι (3).



Εικόνα 1: Αρχείο δημοσιευμάτων για το φαιό λιπώδη ιστό από το 1960 ως το 2012. Ο αριθμός των δημοσιευμάτων ανά έτος προέρχεται από έρευνα στο Science Citation Index Expanded (Web of Science, Thomson Reuters) με χρήση ως λέξη-κλειδί της αλληλουχίας ('brown adipose tissue' OR 'brown fat' OR 'brown adipocyte'). Ο συνολικός αριθμός δημοσιευμάτων που ανακτήθηκε ήταν 9.180. Τα βέλη αναπαριστούν σημαντική πρόοδο στον τομέα. PGC-1 α = Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha, PRDM16 = PR domain zinc finger protein 16, UCP1 KO = Uncoupling protein 1 knockout (2)

Το 2002, με τη βοήθεια της αξονικής τομογραφίας, συζητήθηκε για πρώτη φορά το ενδεχόμενο να αποτελούν οι περιοχές αυτές φαιό λιπώδη ιστό, ενεργοποιούμενο με β-αδρενεργική νεύρωση λόγω κρύου (4). Ωστόσο, επειδή το άρθρο αυτό δημοσιεύτηκε σε περιοδικό ακτινολογίας, μόλις το 2007 προσδιορίστηκε η συγκεκριμένη βιβλιογραφία (5). Η πραγματική επιβεβαίωση, όμως, σχετίζεται με την παρουσία της UCP1 στις περιοχές της αυξημένης πρόσληψης ^{18}F -FDG, λαμβάνοντας δείγμα ιστού και χρησιμοποιώντας αντισώματα αντι – UCP1. Το 2009, μία σειρά ανεξάρτητων ερευνητικών εργασιών εμφανίστηκαν, στις οποίες δείγμα ιστού από την υπερκλείδια περιοχή (6) ή τον αυχένα (7 - 10) έδειξε την παρουσία UCP1.

Στην εικόνα 2, παρουσιάζονται σχηματικά τα αποθέματα του φαιού λίπους που έχουν ανιχνευτεί στους ανθρώπους με τη χρήση FDG – PET. Τα αποθέματα του επάνω τμήματος (αυχένας, υπερκλείδια περιοχή) εμφανίζουν μεγαλύτερη πρόσληψη γλυκόζης σε σχέση με τα αντίστοιχα του μεσοθώρακα, τα παρασπονδυλικά και τα επινεφριδικά (3).



Εικόνα 2: Αποθέματα φαιού λιπώδους ιστού στους ενήλικες ανθρώπους. Η εικόνα προέκυψε από δεδομένα όπου έχει γίνει χρήση FDG – PET, με τα αποθέματα του επάνω τμήματος του σώματος να έχουν μεγαλύτερη πρόσληψη γλυκόζης από τα κατώτερα. (3)

Όπου: neck=αυχέννας, supraclavicular = υπερκλείδιος, mediastinum (para-aortic)=διάφραγμα (γύρω από την αορτή), paravertebral = παρασπονδυλικός, suprarenal = επινεφριδικός

1.2 Επιπολασμός φαιού λιπώδους ιστού στους ανθρώπους και παράγοντες που τον επηρεάζουν

Ανάλογα με το είδος των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί, δηλώνεται και διαφορετικό ποσοστό ανίχνευσης φαιού λίπους στους εθελοντές. Αναδρομικές μελέτες που έχουν γίνει σε όλες σχεδόν τις ηπείρους δείχνουν επικράτηση κατά 2-7%, το οποίο ωστόσο υπόκειται σε σφάλματα που σχετίζονται με τις συνθήκες διενέργειας των εξετάσεων. Στις έρευνες που ήταν «στοχευμένες» στη μελέτη του φαιού λίπους στους εθελοντές και γινόταν έκθεση σε παράγοντες ενεργοποίησής του (κυρίως έκθεση στο κρύο, συνήθως θερμοκρασία 16°C και ελαφρύς ρουχισμός) έδειξαν ποσοστό εμφάνισης 30 - 100% (Πίνακας 1). Η μεγάλη αυτή απόκλιση αφορά διαφορές στις συνθήκες που πραγματοποιείται η έρευνα, όπως είναι η θερμοκρασία στο χώρο της μέτρησης, η χρήση αδρενεργικών αγωνιστών ή ανταγωνιστών, η εποχή του χρόνου, το φύλο, η ηλικία, η ύπαρξη παχυσαρκίας κ.ά. (3).

Πίνακας 1: Ποσοστό ανίχνευσης φαιού λίπους σε ανθρώπινο δείγμα σύμφωνα με αναδρομικές και «στοχευμένες» μελέτες (3)

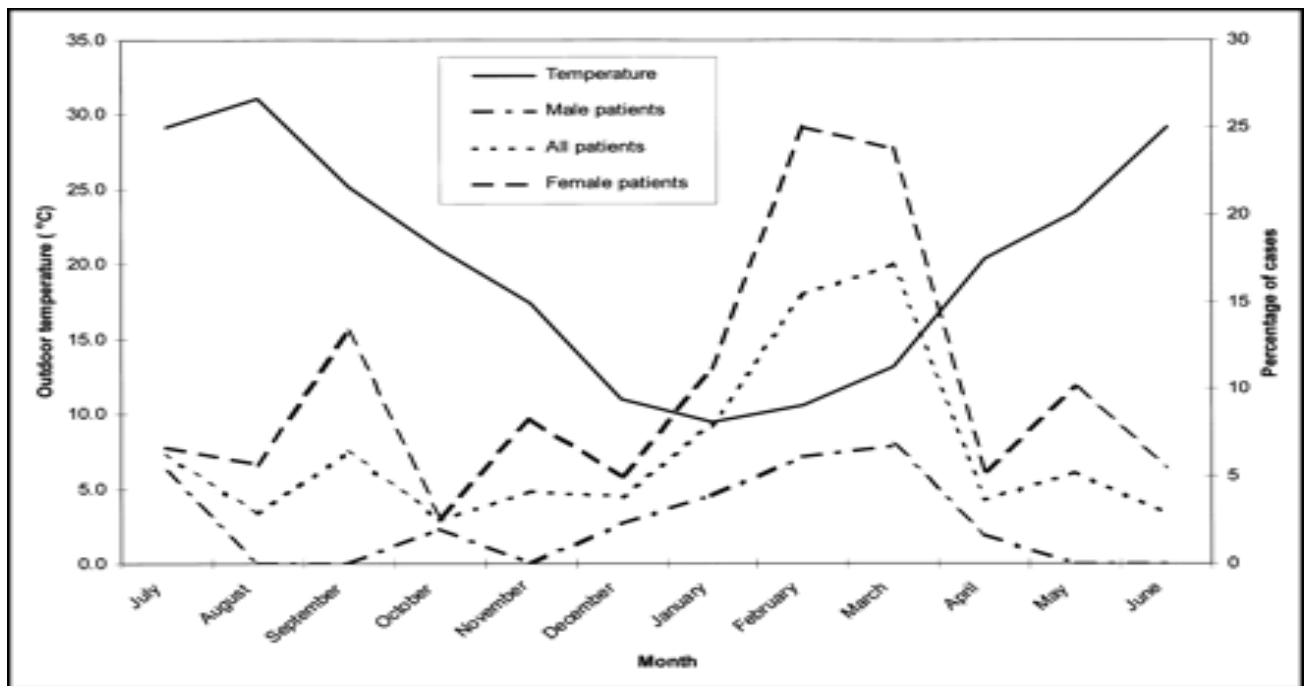
Table 2. Human brown adipose tissue prevalence			
Authors	Town	No of patients/subjects	Prevalence
Retrospective studies			
Cohade <i>et al.</i> ⁹⁰	Baltimore, USA	905	7%
Yeung <i>et al.</i> ⁹¹	New York, USA	863	4%
Truong <i>et al.</i> ⁹²	Houston, USA	845	2%
Kim <i>et al.</i> ⁵⁹	New York, USA	1159	3%
Williams and Kolodny ⁵²	Boston, USA	1972	5%
Cypess <i>et al.</i> ⁵³	Boston, USA	1972	5%
Cheng <i>et al.</i> ⁶⁰	Beijing, China	1080	4%
Stefan <i>et al.</i> ⁹³	Tübingen, Germany	3604	5%
Au-Yong <i>et al.</i> ⁹⁴	Nottingham, UK	3614	5%
Lee <i>et al.</i> ^{18*}	Sydney, Australia	2934	9%
Dedicated studies			
van M. Lichtenbelt <i>et al.</i> ²⁰	Maastricht, The Netherlands	24	95%
Saito <i>et al.</i> ²¹	Sapporo, Japan	56	33%
Virtanen <i>et al.</i> ⁷	Turku, Finland	5	100%
Zingaretti <i>et al.</i> ¹⁴	Ancona, Italy	30	33%
Yoneshiro <i>et al.</i> ⁵⁶	Sapporo, Japan	162	41%

*The value is from single scans; the authors conclude from multiple scans that the true prevalence is about 65%.

1.2.1 Θερμοκρασία έκθεσης

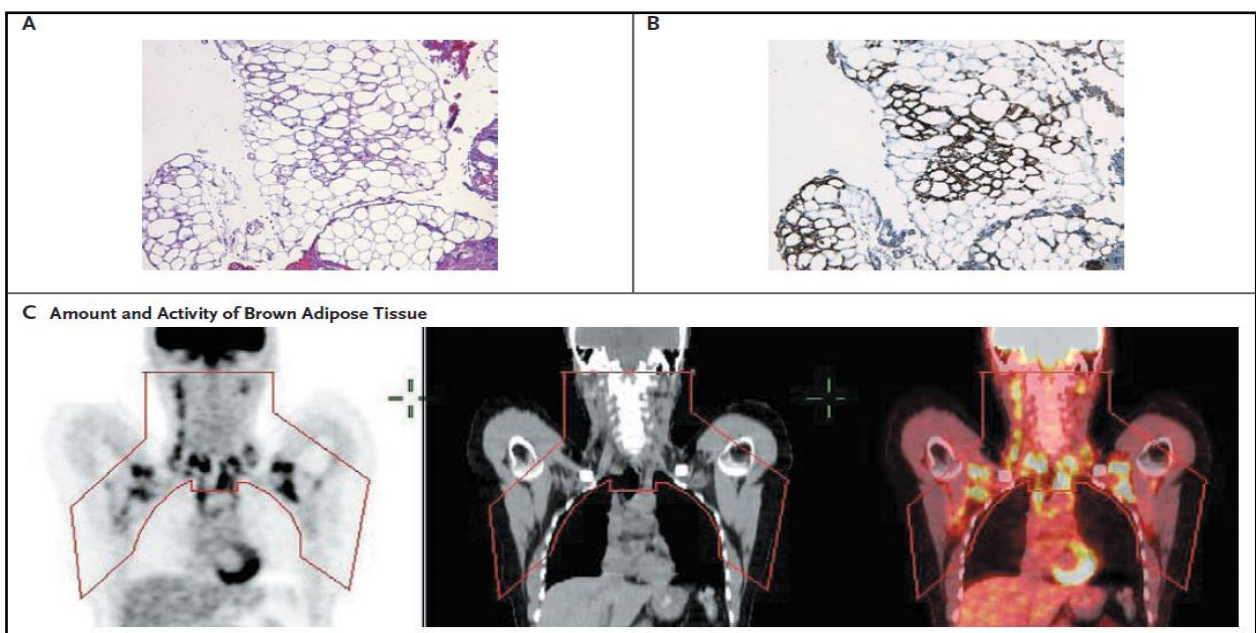
Αρχικά, σε μελέτες στις οποίες έγινε μέτρηση ¹⁸F-FDG PET δύο φορές σε διαφορετικές θερμοκρασίες (συνήθως θερμοκρασία δωματίου εξέτασης, γύρω στους 20°C, σε σχέση με υψηλότερες θερμοκρασίες, 24°C) φάνηκε ότι η αύξηση της θερμοκρασίας οδηγεί σε απώλεια της ανίχνευσης του ιστού. Αυτό είναι επιθυμητό στην κλινική πράξη, όπου η ανίχνευση των μεταστάσεων διαταράσσεται από την ενεργοποίηση του φαιού λίπους ενώ στις έρευνες γύρω από τη δραστηριότητα του φαιού λίπους επιδιώκεται η εύρεση της θερμοκρασίας ενεργοποίησής του (3).

Αναδρομικές έρευνες αναφέρουν θετική συσχέτιση ανάμεσα στο κρύο περιβάλλον και τη δραστηριότητα του φαιού λίπους χρησιμοποιώντας απεικονιστικές μεθόδους (PET/CT) (9, 11, 12). Σε 1017 μετρήσεις από 905 ασθενείς (443 γυναίκες, 462 άνδρες) παρατηρήθηκε πρόσληψη ¹⁸F-FDG στην υπερκλείδια περιοχή σε 68 από αυτές (62 ασθενείς, 51 γυναίκες, 11 άνδρες). Η πρόσληψη ήταν υψηλότερη κατά το διάστημα Ιανουαρίου – Μαρτίου (13,7%), όπου η εξωτερική θερμοκρασία είναι χαμηλότερη, σε σχέση με τον υπόλοιπο χρόνο (4,1%) (Σχήμα 1) (11).



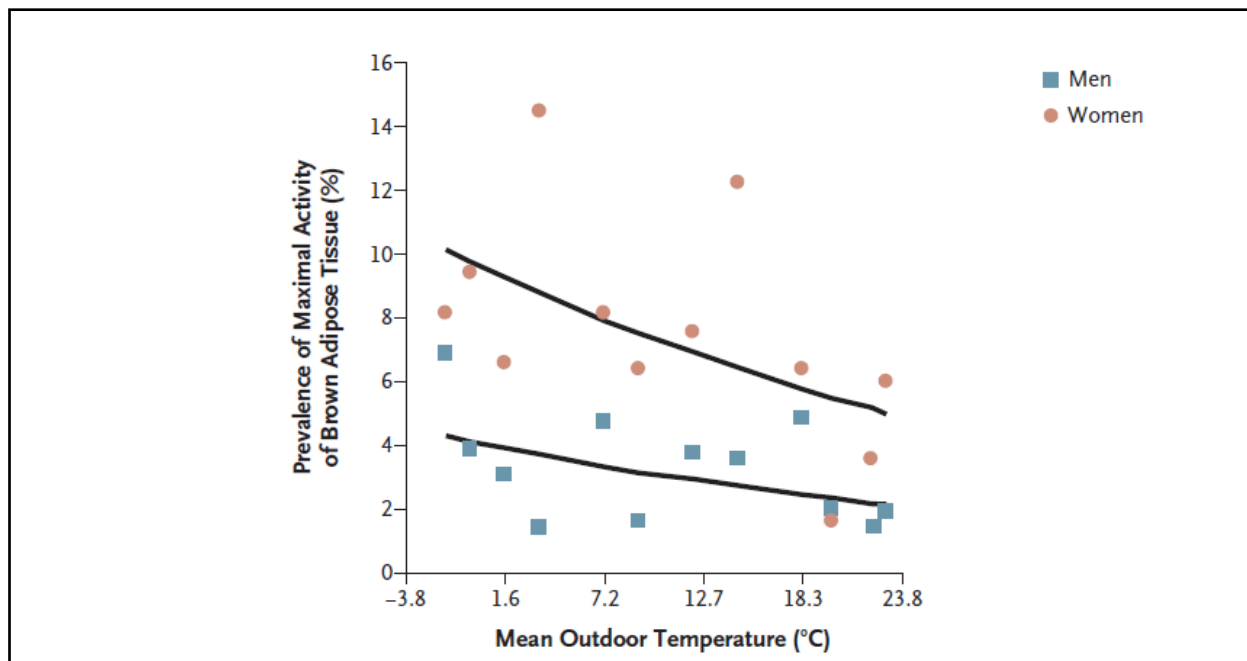
Σχήμα 1: Μηνιαία κατανομή του ποσοστού των περιστατικών εμφάνισης αυξημένης πρόσληψης γλυκόζης στην υπερκλείδια περιοχή σε σχέση με την εξωτερική θερμοκρασία (11).

Τα αποτελέσματα 3640 μετρήσεων σε 1972 ασθενείς έδειξαν αυξημένη πρόσληψη ^{18}F -FDG στην πρόσθια περιοχή του αυχένα ως το θώρακα σε 103 από αυτούς. Παράλληλα, για την ανίχνευση της UCP1 εφαρμόστηκε ανοσολογική χρώση σε δείγματα βιοψίας από τον αυχένα και την υπερκλείδια περιοχή σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εγχείριση (Εικόνα 3 και σχήμα 2) (9).



Εικόνα 3: Ανοσοϊστολογική ανάλυση και απεικόνιση του φαιού λιπώδους ιστού. Ανοσολογική ανάλυση δειγμάτων βιοψίας γυναίκας 48 ετών, η οποία υποβλήθηκε σε παραθυρεοειδεκτομή. Διακρίνονται τα φαιά λιποκύτταρα μετά από χρώση είτε με αιματοξυλίνη και ιωσίνη (Α) ή χρήση αντισώματος UCP1 και

χρώση με αιματοξυλίνη (B). C. Ποσοτικοποίηση της ποσότητας και δραστηριότητας του φαιού λίπους στα κύρια αποθέματα του αυχένα, της υπερκλείδιας και άνω περιοχής του μεσοθώρακα. Οι περιοχές αυτές περικλείονται στο κόκκινο περίγραμμα στις μετρήσεις με PET (αριστερά), CT (κέντρο) και PET-CT (δεξιά) (9).



Σχήμα 2: Συσχέτιση ανάμεσα στη μέγιστη δραστηριότητα του φαιού λιπώδους ιστού και της εξωτερικής θερμοκρασίας. Το ποσοστό της μέγιστης δραστηριότητας του BAT μειωνόταν με αύξηση της μέσης εξωτερικής θερμοκρασίας, με συνδυασμό των δεδομένων και για τα δύο φύλα ($p=0,02$). Σε κάθε θερμοκρασία η πιθανότητα ανίχνευσης BAT ήταν στατιστικά υψηλότερη στις γυναίκες απ'ότι στους άνδρες ($p<0,001$) (9).

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται σε μία «στοχευμένη» έρευνα, όπου 56 υγιείς εθελοντές και των δύο φύλων ηλικίας 23-65 ετών εκτέθηκαν σε κρύο (19°C) και θερμό περιβάλλον (27°C) για 2 ώρες. Η μέτρηση ^{18}F -FDG- PET έδειξε παρουσία BAT (υπερκλείδια και παρασπονδυλική περιοχή) σε ποσοστό 33% των εθελοντών. Στον πίνακα 2, αναγράφονται περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της ηλικιακής ομάδας και της εποχής που πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις στο ποσοστό αυτό. Συγκεκριμένα, η ομάδα των νέων (23-35 χρονών), το χειμώνα είχε το μεγαλύτερο ποσοστό με το φύλο να μην επιδρά στο αποτέλεσμα (7).

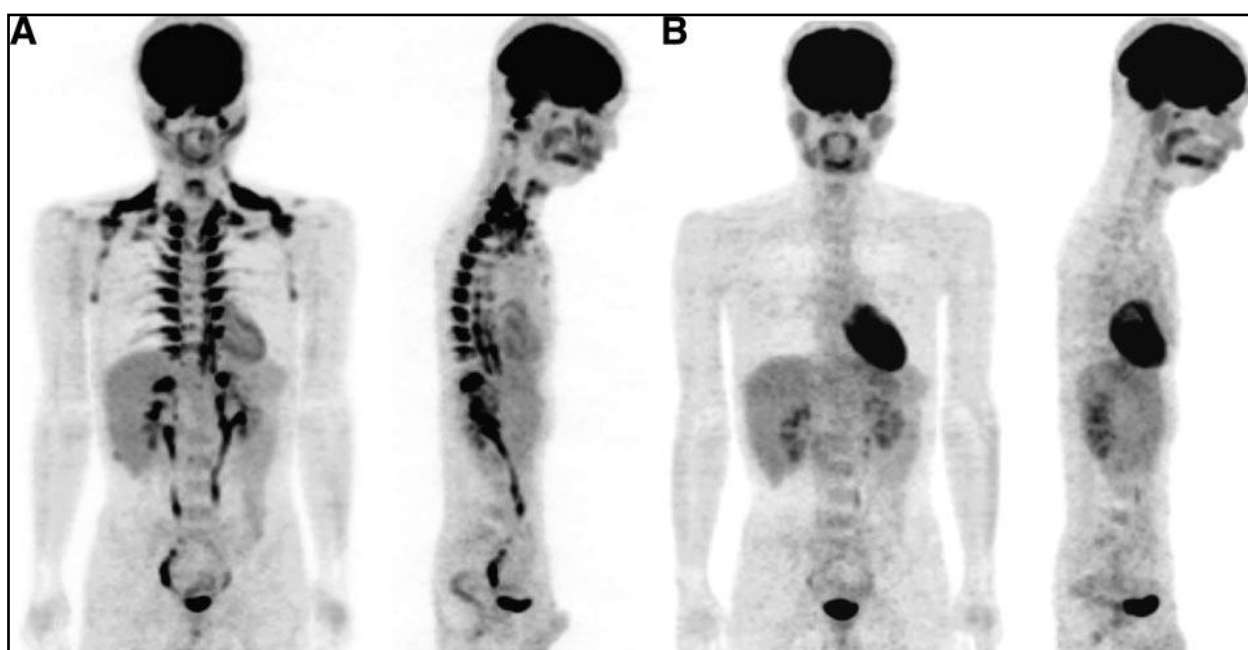
Στην εικόνα 4, απεικονίζεται η μέτρηση ενός άνδρα εθελοντή, ηλικίας 25 χρονών, σε κρύο (εικόνα 4A) και θερμό (εικόνα 4B) περιβάλλον. Το κρύο περιβάλλον περιελάμβανε έκθεση στους 19°C για 2 ώρες με ελαφρύ ρουχισμό και διακοπτόμενη επαφή των ποδιών σε παγωμένη επιφάνεια για 4 λεπτά κάθε 5 λεπτά. Στη 1 ώρα γινόταν ενδοφλέβια έγχυση ^{18}F -FDG και μία ώρα μετά πραγματοποιούνταν οι μετρήσεις στους 24°C . Μετά από 2 εβδομάδες, ο ίδιος

εθελοντής πραγματοποίησε την ίδια μέτρηση στους 27°C. Στην εικόνα 5, παρουσιάζεται η επίδραση της εποχής στην πρόσληψη γλυκόζης από τον BAT. Σε 8 εθελοντές που πραγματοποιήθηκαν δύο μετρήσεις σε κρύο περιβάλλον, καλοκαίρι και χειμώνα, φάνηκε ότι τα 4 από τα 6 άτομα που ανιχνεύτηκε BAT το χειμώνα δεν εμφάνισαν το ίδιο αποτέλεσμα το καλοκαίρι. Αυτό πιθανώς δηλώνει κάποιο εγκλιματισμό στο κρύο το χειμώνα είτε με ανάκτηση φαιού λιπώδους ιστού είτε με μετατροπή των λευκών λιποκυττάρων σε φαιά, όπως συμβαίνει σε μελέτες σε ποντίκια (7).

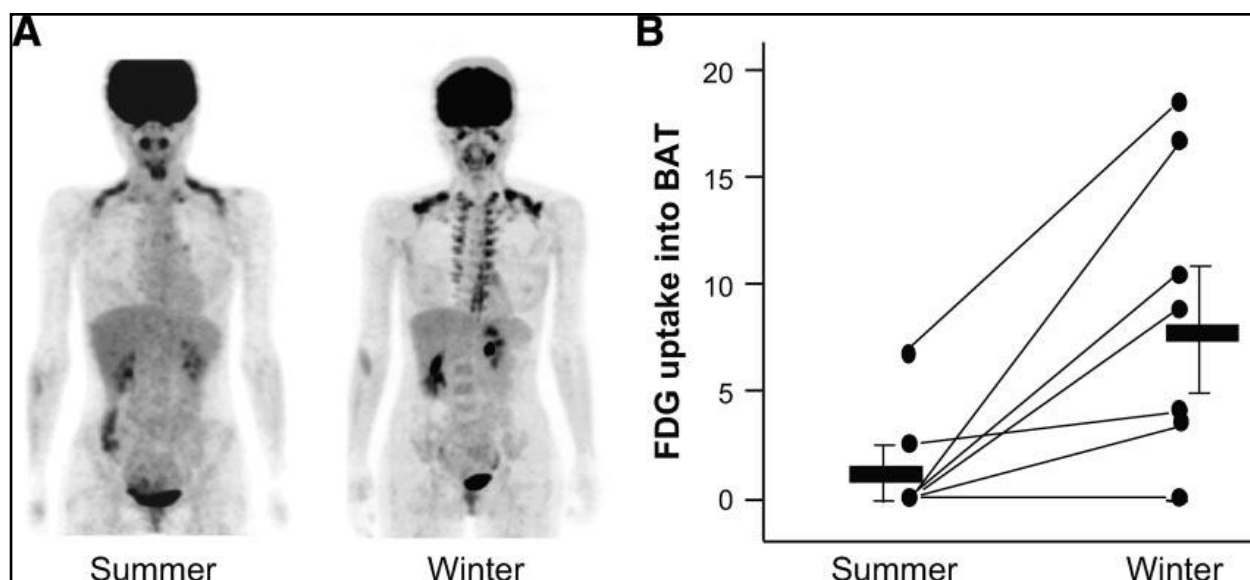
Πίνακας 2: Ποσοστό ανίχνευσης BAT σε ενήλικες ανθρώπους μετά από έκθεση στο κρύο (7)

TABLE 2 Prevalence of cold-activated BAT in adult humans				
	Summer	Autumn	Winter	
Outdoor temperature (°C)	21.3 (19.6–28.3)	11.7 (7.6–16.1)	–1.6	(–5.2 to 1.8)
<i>n</i>	8	8	31	24
Age (years)	23–31	23–32	23–35	38–65
Prevalence				
Total	2/8 (0/1)	3/8 (0/3)	16/31 (0/4)	2/24
Male subjects	1/5	2/6 (0/2)	8/19 (0/3)	2/12
Female subjects	1/3 (0/1)	1/2 (0/1)	8/12 (0/1)	0/12

Data are mean outdoor temperature (range) or *n* apparent FDG uptake into BAT (adipose tissue in the supraclavicular region)/total *n*. During a 7-month period from August of 2006 to the following March, a total of 71 FDG-PET/CT examinations were conducted under the 2-h cold condition for 56 healthy volunteer subjects as in Fig. 1A. Some (the number in parentheses) underwent the examination again under the warm condition as in Fig. 1B 2 weeks after that under the cold condition. Summer: 29 August to 28 September 2006. Autumn: 5 October to 19 October 2006. Winter: 29 January to 6 March 2007.



Εικόνα 4: FDG - PET απεικόνιση σε κρύο (19°C) (A) και θερμό (27°C) (B) περιβάλλον ενός άνδρα εθελοντή, ηλικίας 25 χρονών. Διακρίνεται η ανίχνευση του BAT στην υπερκλείδια και παρασπονδυλική περιοχή στους 19°C (7)



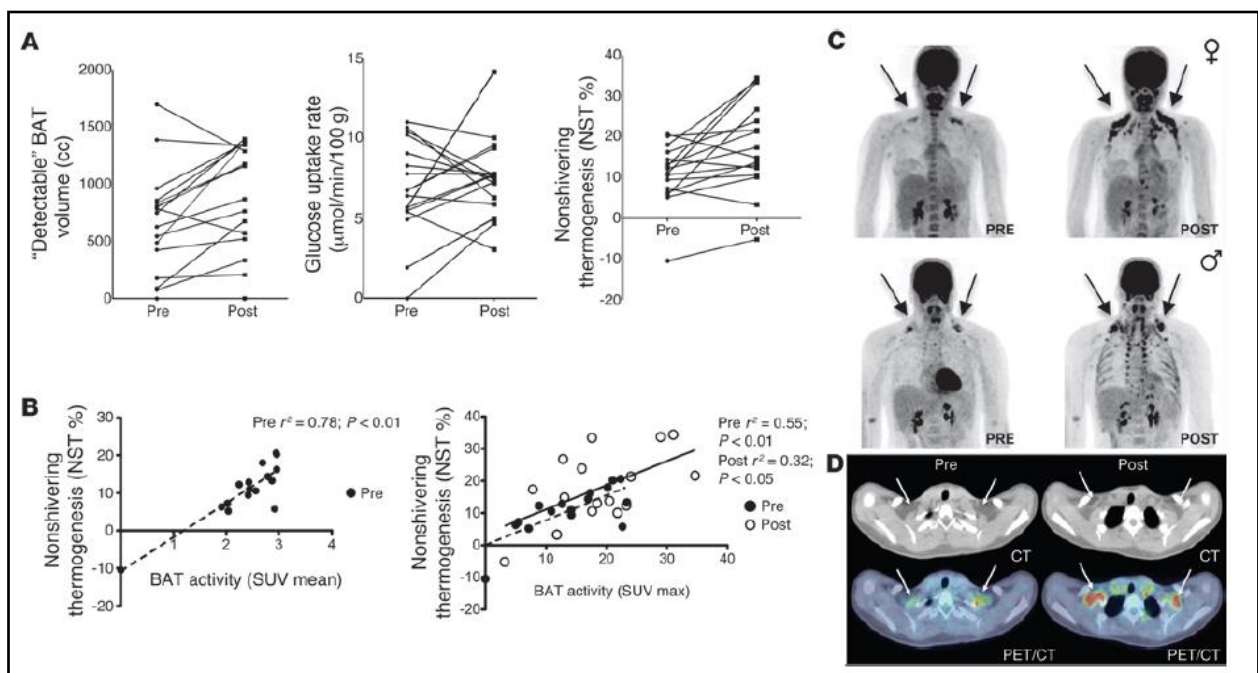
Εικόνα 5: Επίδραση της εποχής στην πρόσληψη γλυκόζης από τον BAT. Α. Γυναίκα εθελόντρια, 30 ετών, στην οποία πραγματοποιήθηκαν 2 FDG – PET/CT μετρήσεις σε κρύο περιβάλλον, μία το χειμώνα και μία το καλοκαίρι. Β. Οχτώ εθελοντές υποβλήθηκαν σε δύο FDG – PET/CT μετρήσεις σε κρύο περιβάλλον, καλοκαίρι και χειμώνα. Στο διάγραμμα αναπαριστάται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση (πυκνές μαύρες μπάρες) η πρόσληψη γλυκόζης από τον BAT των εθελοντών ανά εποχή (7).

Ο εγκλιματισμός σε κρύο περιβάλλον οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα BAT. Έκθεση στους $15^{\circ}\text{C} - 16^{\circ}\text{C}$ για 6 ώρες την ημέρα για 10 συνεχόμενες μέρες 17 υγιών εθελοντών και των δύο φύλων, ηλικίας $23 \pm 3,2$ ετών, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας του BAT και της ενεργειακής κατανάλωσης (Πίνακας 3 και σχήμα 3) (13).

Πίνακας 3: Δραστηριότητα BAT και ενεργειακή κατανάλωση σε θερμοουδέτερες συνθήκες και μετά από ήπια έκθεση στο κρύο, πριν και μετά από εγκλιματισμό στο κρύο (13)

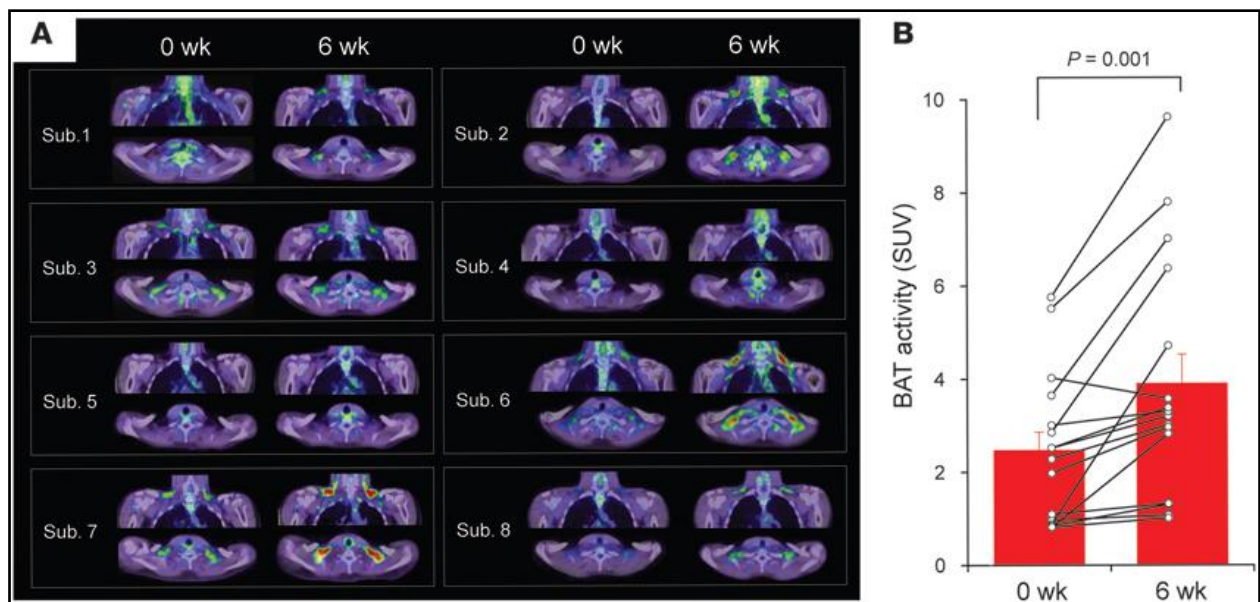
Table 2 BAT activity and energy expenditure under thermoneutral conditions and during mild cold exposure, before and after cold acclimation						
Variable	Group values ($n = 17$)		Females ($n = 9$)		Males ($n = 8$)	
	Before	After	Before	After	Before	After
Glucose uptake in BAT (SUV mean)	2.4 ± 0.7	2.8 ± 0.5^A	2.3 ± 0.9	2.8 ± 0.6^B	2.6 ± 0.3	2.9 ± 0.4^B
Glucose uptake in BAT (SUV max)	14.1 ± 7.0	19.0 ± 8.1^A	12.5 ± 8.0	18.3 ± 9.8^B	15.9 ± 5.8	19.9 ± 6.3^B
Glucose uptake in BAT (detectable volume; cc)	665 ± 451	913 ± 458^B	556 ± 448	761 ± 544^B	788 ± 452	1085 ± 279^B
Glucose uptake rate in BAT ($\mu\text{mol}/\text{min}/100 \text{ g}$)	6.9 ± 3.0	7.6 ± 2.5	5.4 ± 3.1	6.9 ± 3.1	8.5 ± 2.0	8.4 ± 1.1
Energy expenditure (joule/min)						
Thermoneutral	4.7 ± 0.7	4.7 ± 0.7	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.5	5.3 ± 0.5^C	5.1 ± 0.6^C
Mild cold	5.3 ± 0.8^D	5.5 ± 0.8^D	4.8 ± 0.7^D	5.0 ± 0.7^D	$5.9 \pm 0.4^{C,D}$	$6.1 \pm 0.4^{C,D}$
RMR (MJ/24 h)	6.8 ± 1.0	6.8 ± 1.0	6.2 ± 0.6	6.2 ± 0.7	7.6 ± 0.7^C	7.3 ± 0.8^C
NST (%)	10.8 ± 7.5	17.8 ± 11.1^A	11.0 ± 9.8	15.9 ± 10.7^B	10.6 ± 3.2	20.3 ± 12.0^B

BAT activity was measured during and after mild cold exposure. Results are expressed as mean $\pm$ SD. ^A $P < 0.01$, before vs. after. ^B $P < 0.05$, before vs. after. ^C $P < 0.05$ males vs. females. ^D $P < 0.05$ thermoneutral vs. mild cold. The effect of cold acclimation was tested with a paired samples *t* test. Differences between males and females were tested with independent sample *t* tests.

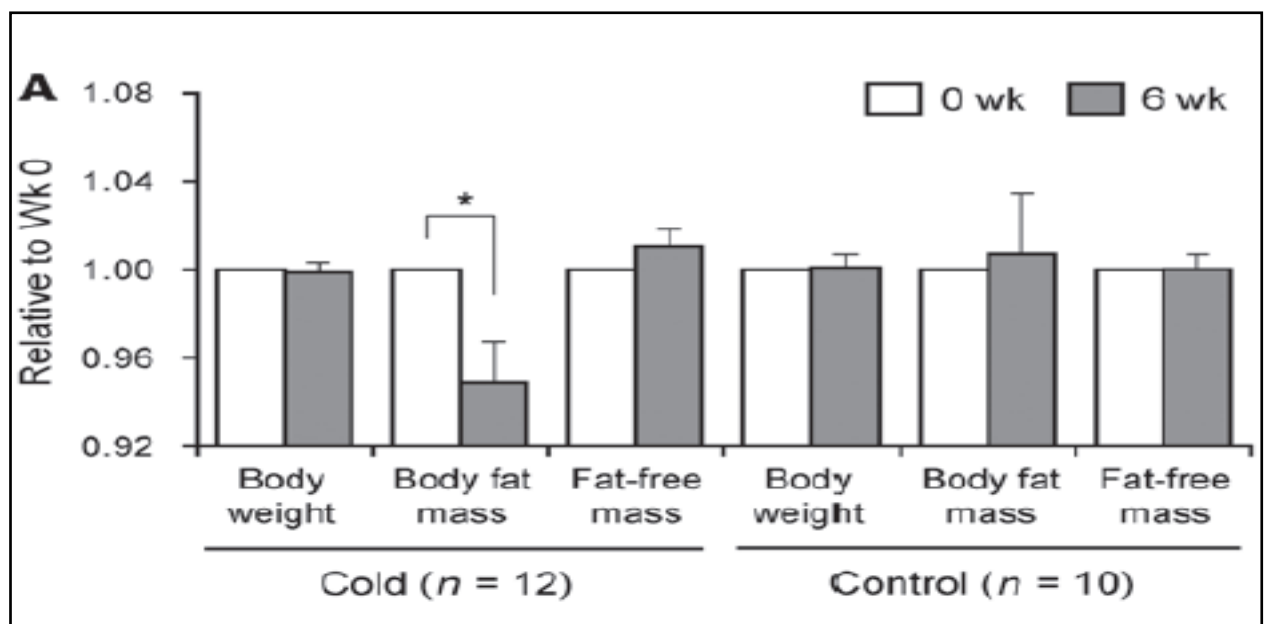


Σχήμα 3: Ατομικά δεδομένα της δραστηριότητας του BAT και της θερμογένεσης μη διαμεσολαβούμενης από το ρίγος (Nonshivering thermogenesis, NST) πριν και μετά τον εγκλιματισμό στο κρύο. (A) Ο όγκος του ανιχνεύσιμου BAT (σε cc, αριστερό σχήμα), ο ρυθμός πρόσληψης γλυκόζης ($\mu\text{mol}/\text{min}/100\text{ g}$, κεντρικό σχήμα) και η % NST (σχήμα δεξιά) αυξήθηκαν σημαντικά μετά την περίοδο εγκλιματισμού. $P < 0.001$ και για τις τρεις παραμέτρους. (B) Μία σημαντική σχέση βρέθηκε ανάμεσα στη δραστηριότητα του BAT και τη NST. Αριστερά: % NST και δραστηριότητα BAT ως SUV mean και δεξιά ως SUV max (μονάδα μέτρησης της πρόσληψης γλυκόζης). (C) [^{18}F]FDG - PET απεικόνιση του επάνω τμήματος του σώματος μετά από έκθεση στο κρύο πριν (pre) και μετά (post) τον εγκλιματισμό στο κρύο σε γυναίκα (πάνω) και άνδρα (κάτω) εθελοντή. Τα μαύρα βέλη δείχνουν τις κύριες περιοχές του BAT ενώ διακρίνεται και ο BAT στις παρασπονδυλικές περιοχές. (D) Τμήμα εγκάρσιας τομής CT (πάνω) και σύντηξη PET/CT (κάτω) της υπερκλείδιας περιοχής δείχνουν πρόσληψη [^{18}F]FDG στις περιοχές BAT (άσπρα βέλη) μετά από έκθεση στο κρύο, τόσο πριν όσο και μετά την περίοδο εγκλιματισμού (13).

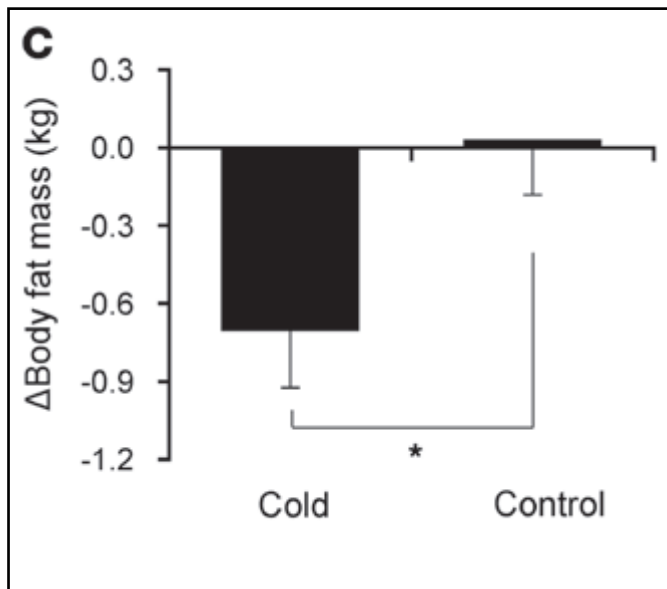
Σε μία άλλη μελέτη, καθημερινή δίωρη έκθεση 12 νέων, υγιών ανδρών στους 17°C για 6 εβδομάδες είχε παρόμοια αποτελέσματα με ταυτόχρονη μείωση του σωματικού λίπους (Σχήματα 4 - 7) (14).



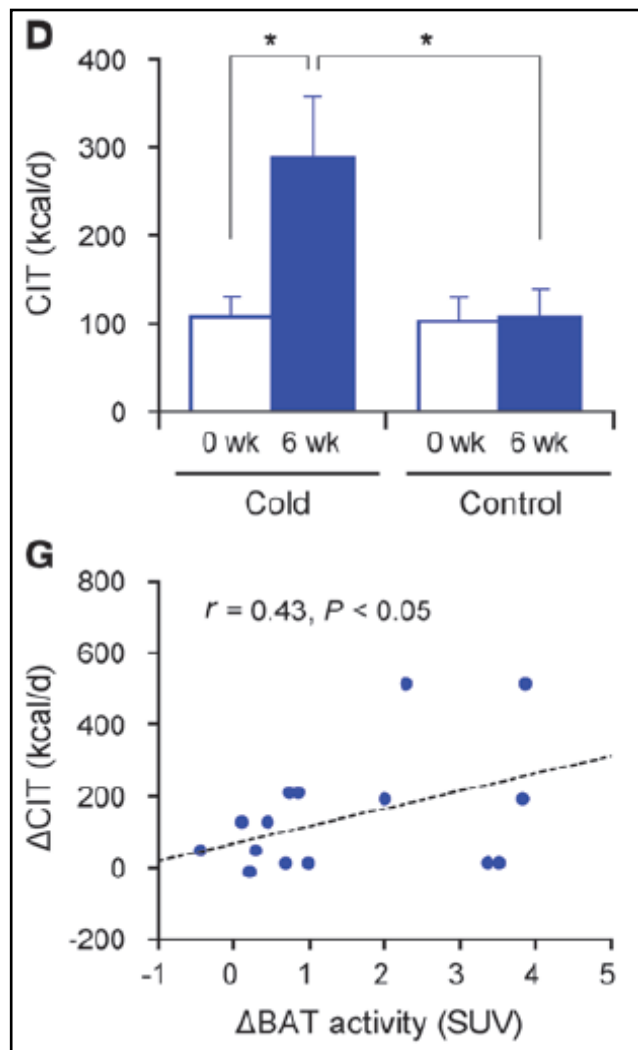
Σχήμα 4: Ανάκτηση του BAT μετά από χρόνια έκθεση στο κρύο. Απεικονίσεις FDG - PET/CT (A) και δραστηριότητα BAT (B) 8 ατόμων πριν και μετά από καθημερινή έκθεση στο κρύο για 6 εβδομάδες ($P < 0,001$) (14).



Σχήμα 5: Επίδραση της χρόνιας έκθεσης στο κρύο στη σύσταση του σώματος, * $P < 0,05$ (14)



Σχήμα 6: Αλλαγή στο σωματικό λίπος (σε Kg) για τις δύο ομάδες (ομάδα έκθεσης στο κρύο και ελέγχου) * P<0,05 (14)



Σχήμα 7: Θερμογένεση λόγω κρύου (Cold-induced thermogenesis, CIT) σε Kcal/ημέρα στους 17° C πριν και μετά από 6 εβδομάδες εγκλιματισμού στο κρύο (πάνω) και σχέση ανάμεσα στη διαφορά που παρατηρήθηκε στη CIT (ΔCIT) και στη δραστηριότητα BAT (ΔBAT) (κάτω), * P<0,05 (14)

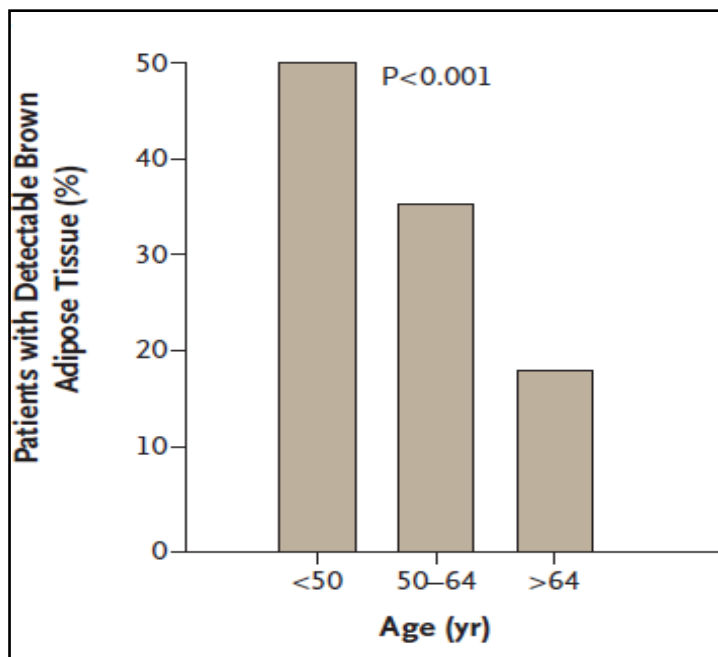
1.2.2 Ηλικία

Σχετικά με τον παράγοντα ηλικία, αναδρομικές (9,12,15) αλλά και προοπτικές (6,7,16) μελέτες δείχνουν αντίστροφη σχέση με την ανίχνευση του BAT στους ανθρώπους. Σε μία μελέτη αυτοψίας που πραγματοποιήθηκε σε ένα εύρος ηλικιών, από τη νεογνική ως τη γεροντική (80 ετών), έγινε λήψη λιπώδους ιστού από 18 σημεία στην περιοχή του κορμού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι κατά την πρώτη δεκαετία της ζωής υπάρχει μία ευρεία κατανομή φαιού λίπους στο σώμα (πίνακας 4), η οποία φθίνει στη συνέχεια σταδιακά στην ενήλικη ζωή. Προφανώς αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι τα πρώτα χρόνια της ζωής ο θερμορρυθμιστικός μηχανισμός του οργανισμού δεν έχει ακόμη ωριμάσει (17).

Σε μία μεγάλη αναδρομική μελέτη, στην οποία τα άτομα ήταν χωρισμένα σε ηλικιακά τριτημόρια (<50, 50-64, >64 ετών), η πιθανότητα ανίχνευσης BAT ήταν 3 φορές χαμηλότερη στη μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα σε σχέση με τη μικρότερη (Σχήμα 8) (9). Στην ίδια αρνητική σχέση της ηλικίας μεταξύ μάζας και δραστηριότητας BAT ($p<0,0001$) καταλήγει μία άλλη αναδρομική μελέτη όπου φαιό λίπος ανιχνεύτηκε σε 98 από 260 ασθενείς ηλικίας 12-82 ετών (15).

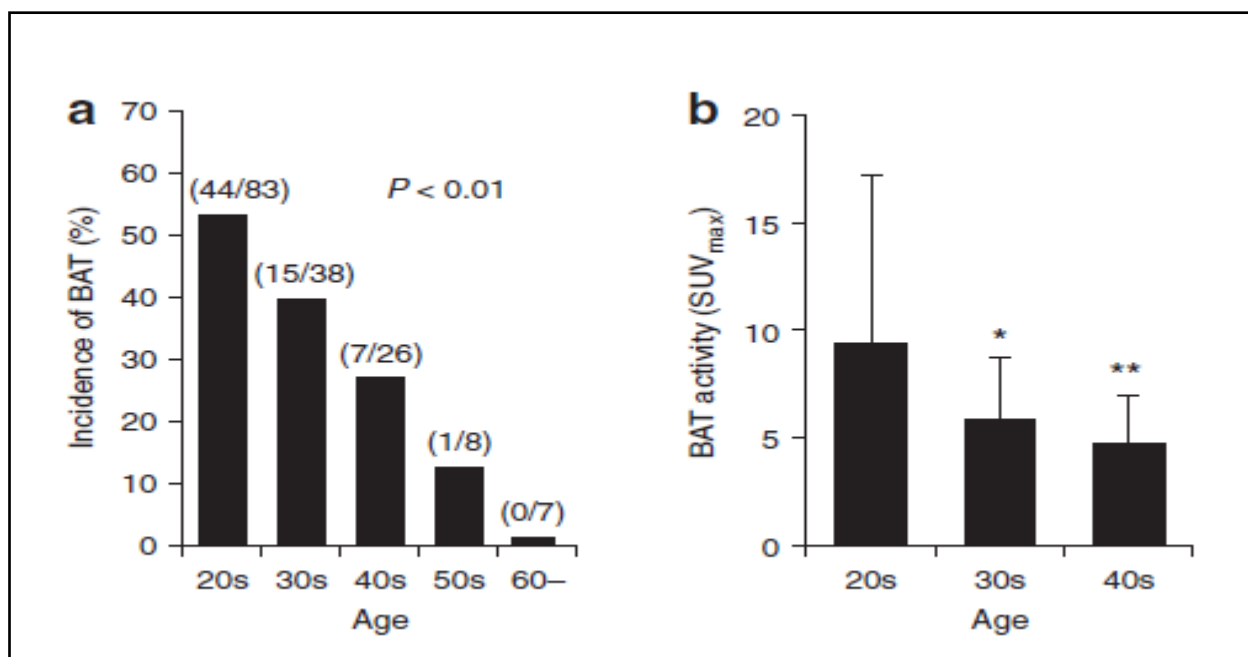
Πίνακας 4: Ανίχνευση φαιών λιποκυττάρων σε 18 δείγματα λιπώδους ιστού σε ένα μεγάλο ηλικιακό εύρος (0-80 ετών) (17)

		Years							
		0-10	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80
Total number of cases examined	...	14	7	5	5	5	5	6	5
Interscapular area	12	4	3	0	1	0	0	0	0
Neck vessels	14	7	5	4	4	4	4	4	3
Neck muscles	14	7	5	5	2	5	0	2	2
Clavicles-axillae	14	7	4	5	2	5	3	1	1
Intercostal vessels	13	7	4	5	5	5	6	5	5
Mammary vessels	14	7	4	4	3	3	4	1	1
Trachea-oesophagus	13	6	5	5	3	3	5	1	1
Pericardium	13	6	4	4	3	0	2	1	1
Lung hilum	12	5	3	3	1	3	2	1	1
Para-aortic	14	4	4	4	4	5	5	2	2
Pancreas	12	4	1	1	0	0	0	1	1
Splenic hilus	14	3	2	1	0	0	1	1	1
Kidneys	14	7	3	4	3	5	6	3	3
Suprarenals	14	7	6	5	4	4	5	3	3
Mesocolon	9	1	0	0	0	0	1	0	0
Greater omentum	10	2	0	0	0	0	0	0	0
Inguinal areas	4	0	0	0	0	0	0	0	0
Anterior abdominal wall	2	0	1	0	0	0	1	0	0



Σχήμα 8: Ηλικιακά τριτημόρια και ποσοστό ανίχνευσης BAT (9)

Σε μία αναδρομική μελέτη σε 172 παιδιά και εφήβους (0-21 ετών), στην οποία πραγματοποιήθηκαν 385 μετρήσεις ^{18}F -FDG - PET, φάνηκε ότι η ηλικιακή ομάδα των 13-15 ετών εμφάνισε το μεγαλύτερο ποσοστό BAT (~40%), αρκετά υψηλό σε σύγκριση με το 5-10% που ανιχνεύεται στους ενήλικες σε παρόμοιες μελέτες (18). Δεδομένα από προοπτικές μελέτες στην οποία έγινε έκθεση σε κρύο περιβάλλον έδειξε τα ακόλουθα: 16 από τους 31 εθελοντές ηλικίας 23 - 35 ετών και 2 από τους 24 μεγαλύτερους σε ηλικία (38 - 65 ετών) είχαν ανιχνεύσιμο BAT στην υπερκλείδια και παρασπονδυλική περιοχή με έκθεση στους 19°C (Πίνακας 2) (7) ενώ σε άλλη μελέτη, 23 από τους 24 εθελοντές ηλικίας 18 - 32 ετών στους 16°C (6). Σε δείγμα 162 εθελοντών ηλικίας 20-73 ετών, οι οποίοι εκτέθηκαν στους 19°C για 2 ώρες, BAT ανιχνεύτηκε στο 41% αυτών. Τα άτομα αυτά ήταν νεότερα σε ηλικία ($27,3 \pm 7,7$ ετών) σε σχέση με αυτούς που ήταν αρνητικοί στο BAT ($35,3 \pm 13,5$ ετών) ($p<0,01$). Επίσης, περισσότερο από 50% των ατόμων στη δεκαετία των 20 φέρουν BAT σε σχέση με λιγότερο από 10% στις δεκαετίες 50 και 60 (Σχήμα 9) (16).



Σχήμα 9: Ποσοστό ανίχνευσης (Α) και δραστηριότητα (Β) BAT στις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Ο αριθμός στην παρένθεση δηλώνει τα θετικά στο BAT άτομα στο σύνολο των ατόμων της κάθε δεκαετίας. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ συγκριτικά με τη δεκαετία των 20 (16)

Συμπερασματικά, η παρατηρηθείσα μείωση της δραστηριότητας του φαιού λίπους φαίνεται να σχετίζεται με μείωση των αποθεμάτων του, αρχικά μετά την εφηβεία και ξανά αργότερα μετά την ηλικία των 80 ετών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική ελάττωση της λειτουργίας και ευαισθησίας του στην ενήλικη ζωή πιθανώς λόγω αλλαγών στο ορμονικό προφίλ (θυρεοειδικές και ορμόνες φύλου) αλλά και αλλαγών στη δραστηριότητα και ευαισθησία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (19).

1.2.3 Φύλο

Σύμφωνα με αναδρομικές μελέτες, το φαιό λίπος ανιχνεύεται πιο συχνά στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, ωστόσο τα ευρήματα αυτά δεν υποστηρίζονται από τις στοχευμένες μελέτες (Πίνακας 5) (3). Αν και δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί η σχέση που υπάρχει μεταξύ φύλου και ανίχνευσης BAT, οι ορμόνες του φύλου πιθανώς διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στη δραστηριότητα του BAT μέσω άμεσων και έμμεσων μηχανισμών (20).

Πίνακας 5: Αναλογίες γυναικών/ανδρών (3)

Authors	Females +/all	Males+/all	Males% females%	Females±/males+	Significance
Retrospective studies					
Cohade <i>et al.</i> ⁹⁰	12/159	2/188	7.5/1.1	6.8	0.01
Yeung <i>et al.</i> ⁹¹	17/387	3/476	4.4/0.6	7.3	
Döbert <i>et al.</i> ⁶⁷	11/37	3/44	29.7/68	4.4	
Truong <i>et al.</i> ⁹²	9/372	2/465	2.4/0.4	6.0	
Kim <i>et al.</i> ⁵⁹	28/593	7/566	4.7/1.2	3.9	0.0005
Au-Yong <i>et al.</i> ⁹⁴	107/1483	60/2131	7.2/2.8	2.6	0.00005
Cheng <i>et al.</i> ⁶⁰	35/527	6/553	6.6/1.1	6.0	0.003
Cypess <i>et al.</i> ⁵³	76/1013	30/959	7.5/3.1	2.4	0.001
Lee <i>et al.</i> ¹⁸	183/1848	67/1086	9.9/6.1	1.6	0.0001
Pfannenberger <i>et al.</i> ⁵⁵	—/136	—/124	1.6/1.0 ¹	1.6 ¹	
Dedicated studies					
Saito <i>et al.</i> ²¹	91/25	10/31	36/32	1.1	NS
van Marken Lichtenbelt ²⁰	0/0	23/24	96	≈1.0	NS

¹Here BAT activity.

¹Here BAT activity.

1.2.4 Παχυσαρκία

Τόσο οι αναδρομικές όσο και οι στοχευμένες έρευνες συμφωνούν στην αντίστροφη σχέση μεταξύ αυξημένης παχυσαρκίας και ανίχνευσης φαιού λιπώδους ιστού (3). Η μέτρηση της παχυσαρκίας στις έρευνες αυτές γίνεται με διάφορους τρόπους όπως ο Δείκτης Μάζας Σώματος, δηλαδή το βάρος (σε κιλά) διαιρεμένο με το ύψος² (σε μέτρα²) (Body Mass Index, BMI), το ποσοστό λίπους κ.ά.. Μονοπαραγοντική ανάλυση αναδρομικής μελέτης αναφέρει μεγαλύτερο ποσοστό ανιχνεύσιμου BAT στους λιγότερο παχύσαρκους ανθρώπους (BMI<23,5 Kg/m²) (p=0.04), σχέση η οποία χάνεται στην πολυπαραγοντική ανάλυση, διατηρούμενη μόνο σε μεγαλύτερες ηλικίες (p=0,008). Η πιθανότητα ανίχνευσης BAT σε άτομα μεγαλύτερα των 64 ετών ήταν κατά 6 φορές μικρότερη σε αυτούς που είχαν BMI > 27,8 Kg/m² σε σχέση με όσους είχαν BMI < 23,5 Kg/m² (9). Αντίθετα με τα προηγούμενα ευρήματα σε άλλη αναδρομική μελέτη φάνηκε ότι σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ των δύο παραγόντων υπάρχει μόνο σε άνδρες νεαρής ηλικίας (11-43 ετών) (15).

Έκθεση στους 19°C για 2 ώρες υγιών εθελοντών έδειξε αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης στην υπερκλειδία και παρασπονδυλική περιοχή, η οποία σχετιζόταν αντίστροφα με το BMI (p<0,001) και το ολικό (p<0,01) και σπλαχνικό λίπος (p<0,001) (7). Σε μία άλλη έρευνα σε άνδρες νεαρής ηλικίας με έκθεση στους 16 °C για 2 ώρες έδειξε ότι η δραστηριότητα του φαιού λίπους σχετίζεται αντίστροφα με το BMI και το συνολικό ποσοστό λίπους (Σχήμα 10) (6).

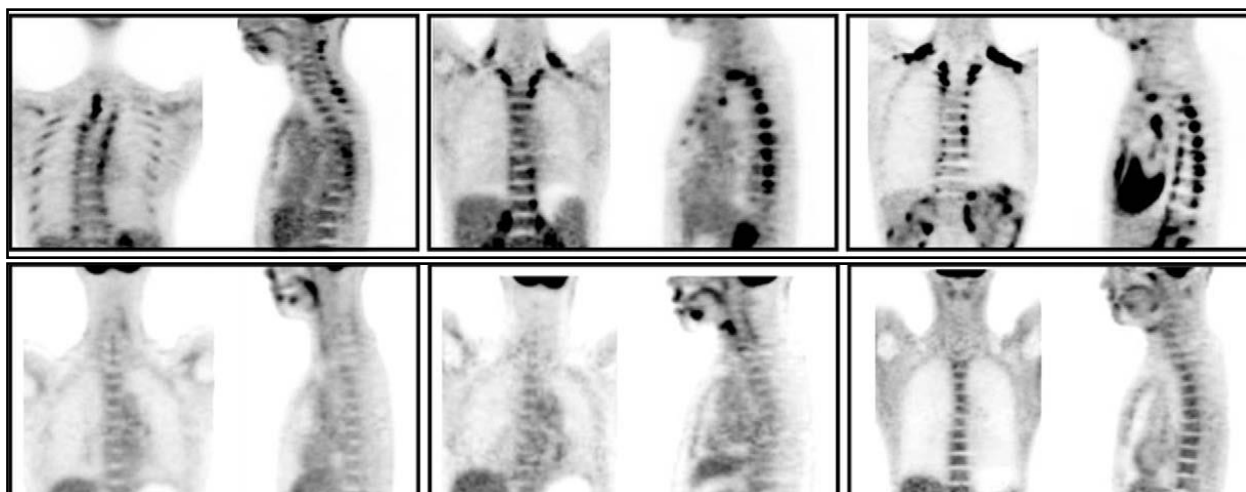
Έκθεση στους 19°C για 2 ώρες σε 162 υγιείς εθελοντές ηλικίας 20-73 ετών έδειξε ότι το 41% των ατόμων με ανιχνεύσιμο BAT ήταν νεότεροι σε ηλικία, με χαμηλότερο BMI και ποσοστό

λίπους ($p < 0,01$ για όλους τους παραπάνω παράγοντες) σε σχέση με την ομάδα όσων δεν ανιχνεύτηκε. Οι παράμετροι αυτοί του λίπους εμφανίζουν διαφορές λόγω φύλου (πχ αυξημένο ποσοστό λίπους στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες), αυξάνονται με την ηλικία στους BAT - αρνητικούς εθελοντές ενώ είναι αμετάβλητοι στα BAT – θετικά άτομα, ανεξαρτήτου φύλου. Η μειωμένη, συνεπώς, δραστηριότητα BAT πιθανώς σχετίζεται με την αύξηση του λίπους που συνοδεύει συνήθως την αύξηση της ηλικίας (16).

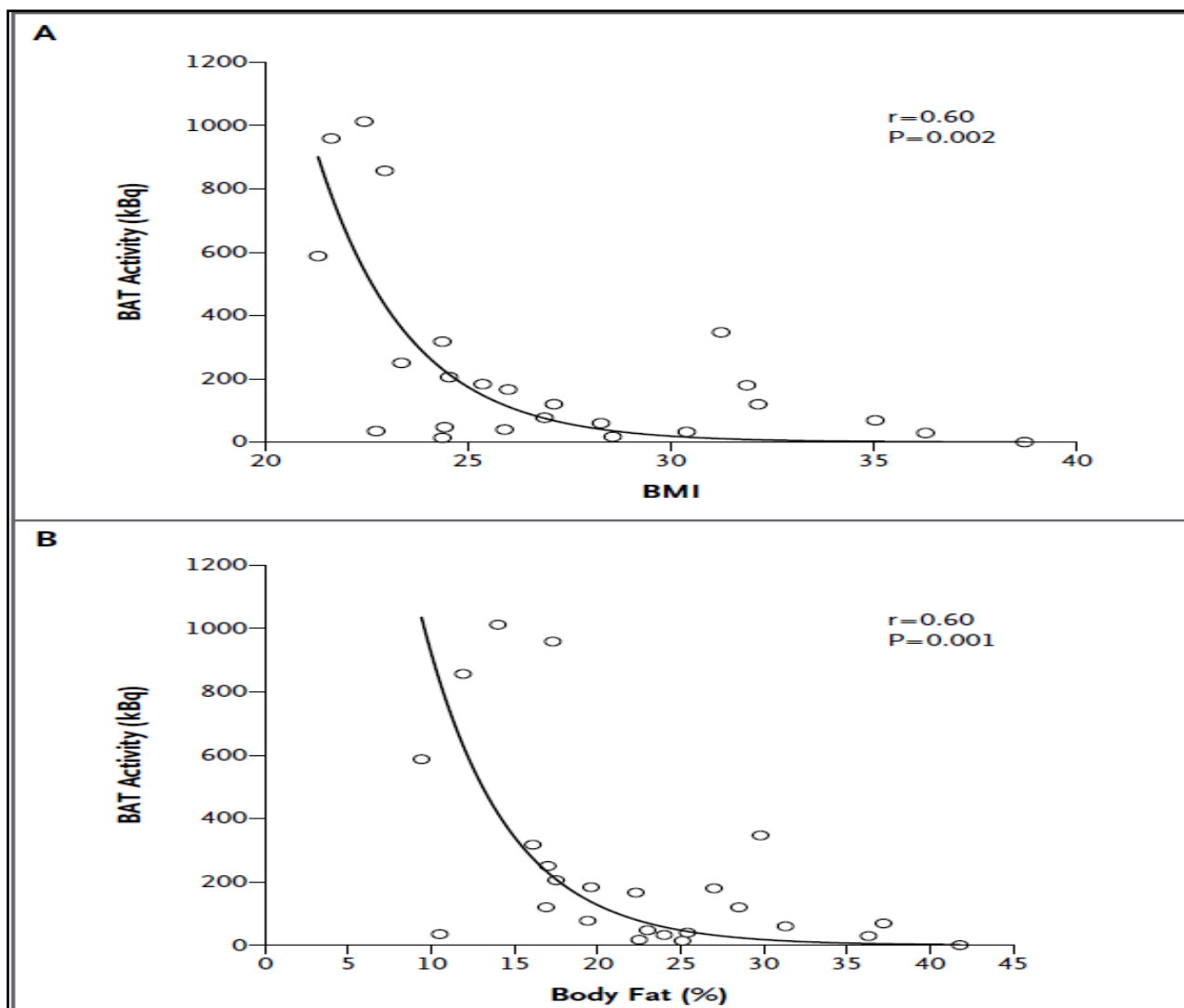
Η εφαρμογή εξατομικευμένου πρωτόκολου θερμοκρασίας σε εθελοντές ηλικίας 24 – 51 ετών με νοσογόνο παχυσαρκία οδήγησε στην ανίχνευση φαιού λίπους στα 3 από τα 15 άτομα που συμμετείχαν στην έρευνα. Στο σχήμα 11, αποτυπώνεται η αντίστροφη σχέση μεταξύ δραστηριότητας BAT και BMI καθώς επίσης και με το ποσοστό λίπους (21).

1.2.5 Αδρενεργικοί αγωνιστές και ανταγωνιστές

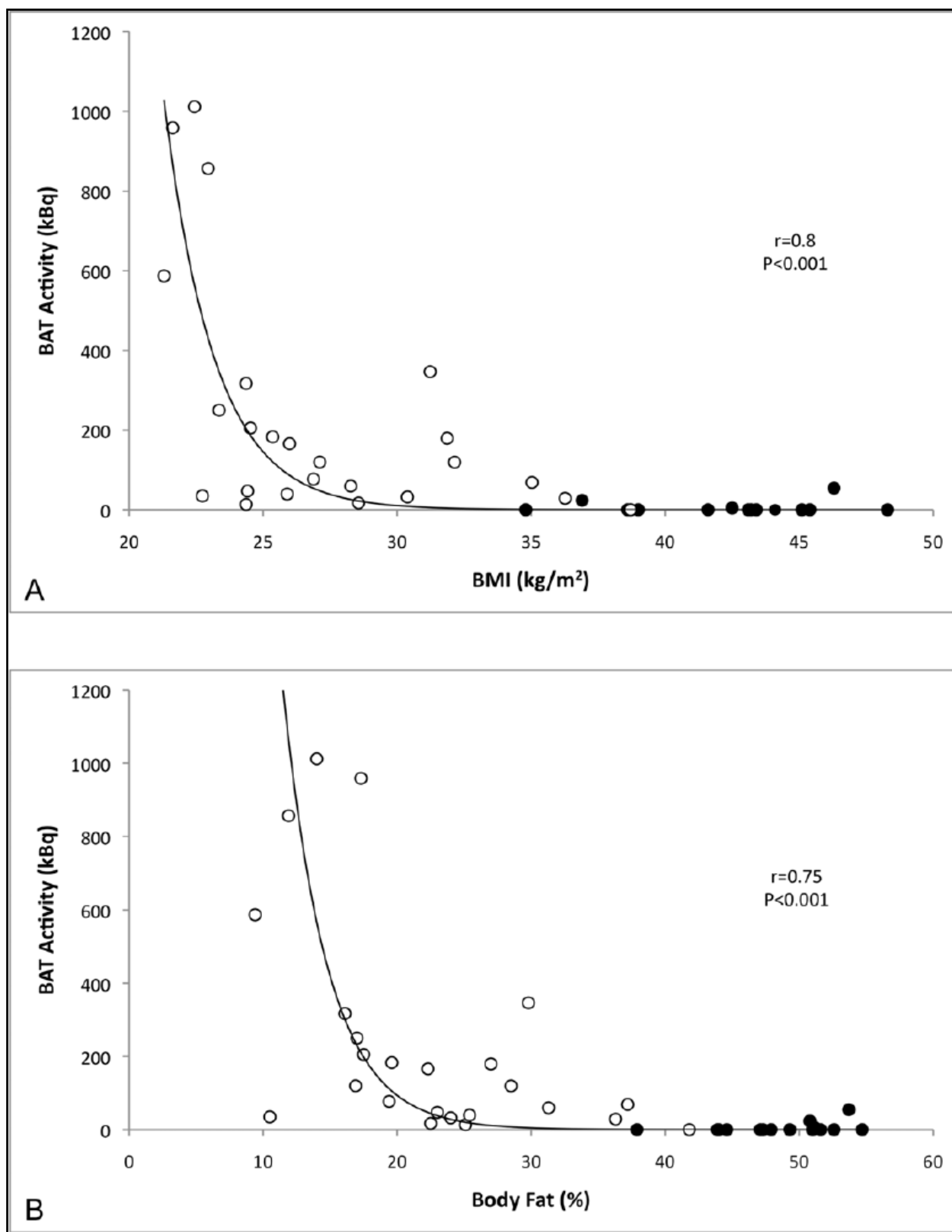
Δεδομένου ότι η δραστηριότητα του φαιού λιπώδους ιστού ελέγχεται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, η χρήση αδρενεργικών ανταγωνιστών όπως η προπανολόλη περιορίζει την πρόσληψη της ^{18}F -FDG γλυκόζης από τον BAT, διευκολύνοντας τον προσδιορισμό των όγκων στην κλινική πράξη (3). Αντίθετα, στην περίπτωση των αδρενεργικών αγωνιστών σημειώνεται ενεργοποίηση του φαιού λίπους. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το φαιοχρωμοκύτωμα, ένας νευροενδοκρινικός όγκος που εκκρίνει κατεχολαμίνες, ενεργοποιώντας τον BAT σε θερμοουδέτερες συνθήκες (Εικόνα 6) (22).



Εικόνα 6: Δραστηριότητα BAT σε ασθενείς με φαιοχρωμοκύτωμα (πάνω σειρά) σε σύγκριση με υγιή άτομα (κάτω σειρά) σε θερμοουδέτερες συνθήκες με χρήση PET-CT (22).



Σχήμα 10: Δραστηριότητα φαιού λιπώδους ιστού σε σχέση με το BMI και το συνολικό ποσοστό λίπους (6)



Σχήμα 11: Δραστηριότητα του φαιού λιπώδους ιστού σε σχέση με το δείκτη μάζας σώματος (A) και το ποσοστό σωματικού λίπους των εθελοντών (B). Οι μαύρες κουκκίδες αντιπροσωπεύουν τις μετρήσεις στη συγκεκριμένη ομάδα ενώ οι ανοικτές κουκκίδες είναι δεδομένα προηγούμενων μετρήσεων (21)

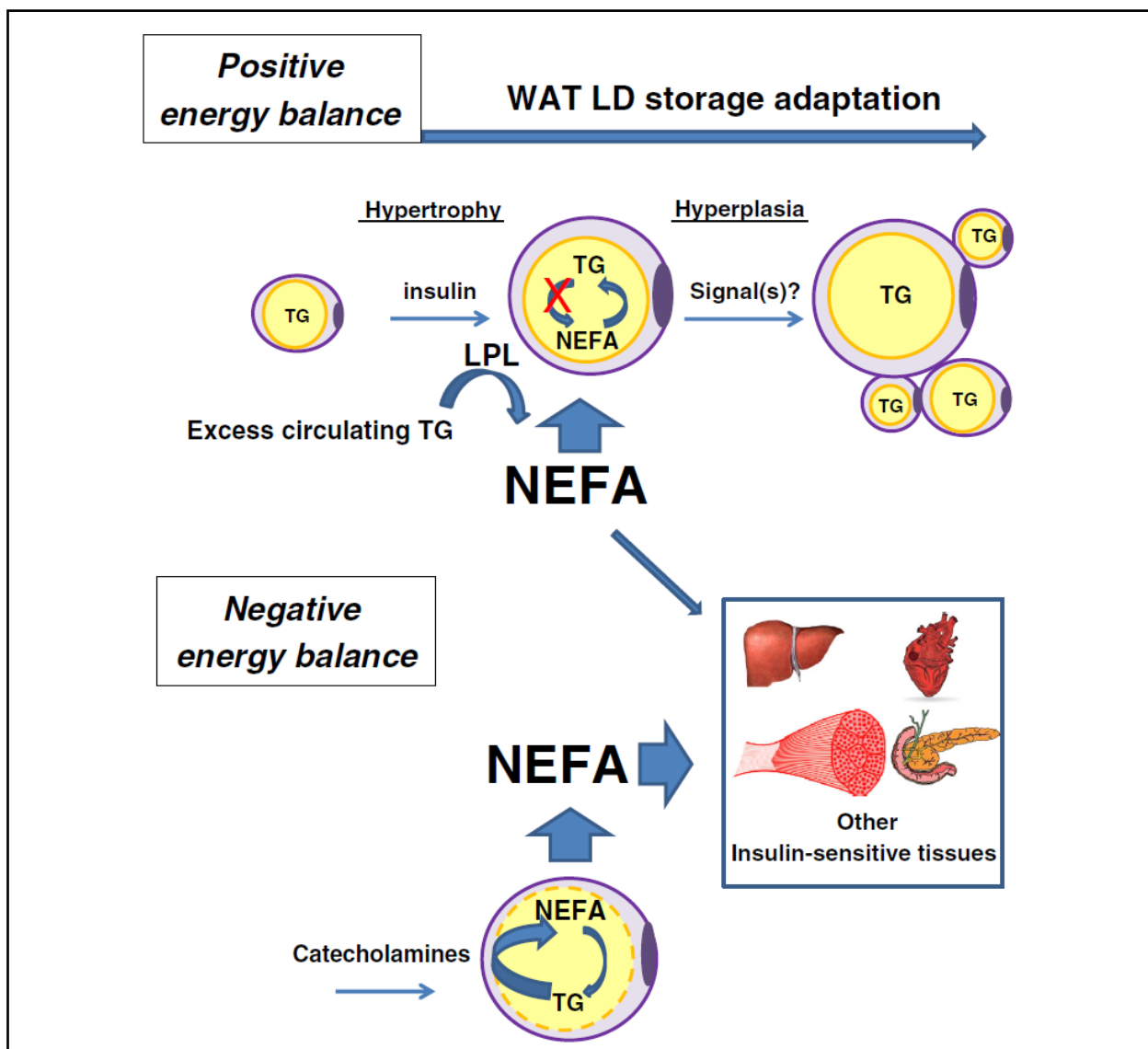
1.3 Τύποι λιποκυττάρων

1.3.1 Λευκά λιποκύτταρα

Ο λιπώδης ιστός του ανθρώπου χωρίζεται σε δύο τύπους. Ο λευκός λιπώδης ιστός έχει ως λειτουργία την αποθήκευση της ενέργειας ως τριακυλογλυκερόλες σε θετικό ενεργειακό ισοζύγιο. Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωριστεί ως ένα ενεργό ενδοκρινικό όργανο, εκκρίνοντας πολυάριθμες ρυθμιστικές ουσίες της ενεργειακής ομοιόστασης. Κάποιες από αυτές έχουν θετικό ρόλο (λεπτίνη, αντιπονεκτίνη) ενώ άλλες αρνητικό (παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α, ιντερλευκίνη-6). Ο ιστός αυτός αναπτύσσεται σε κάθε σημείο του σώματος, έχοντας την ικανότητα αύξησης του μεγέθους και του αριθμού των λιποκυττάρων του. Το ποσοστό του ποικίλει από 2-3% μέχρι 60-70% του σωματικού βάρους. Το κυτταρικό περιεχόμενό του αποτελείται κυρίως από λευκά λιποκύτταρα, τα οποία πλαισιώνονται από κύτταρα συνεκτικού ιστού, ενδοθηλιακά, νευρικά κύτταρα και ανοσοκύτταρα (στρώμα-αγγειακό τμήμα) (23).

Τα λευκά λιποκύτταρα είναι σφαιρικού σχήματος και περιέχουν ένα μοναδικό σταγονίδιο λίπους, στο οποίο γίνεται η αποθήκευση της ενέργειας ως τριακυλογλυκερόλες. Η διάμετρος του λιποσταγονιδίου κυμαίνεται από 25 ως 150 μm, καθορίζοντας με αυτό τον τρόπο το μέγεθος του κυττάρου ενώ κατέχει κεντρική θέση σε αυτό στέλνοντας τον πυρήνα και το κυτταρόπλασμα στο περιθώριο. Σε θετικό ισοζύγιο ενέργειας τα κυκλοφορούντα λιποειδή με τη μορφή τριακυλογλυκερολών διασπώνται από τη λιποπρωτεϊνική λιπάση σε μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη, τα οποία εισέρχονται στο λιποκύτταρο και επανεστεροποιούνται σε τριακυλογλυκερόλες. Οι παραπάνω δράσεις ρυθμίζονται από την ινσουλίνη. Το λιποσταγονίδιο αυξάνεται σε μέγεθος μέχρι να φτάσει στο μέγιστο όριο υπερτροφίας. Στη συνέχεια, μέσω σημάτων σε πρόδρομα λιποκύτταρα, δημιουργούνται νέα ώριμα λιποκύτταρα (υπερπλασία). Στην περίπτωση αρνητικού ισοζυγίου ενέργειας, οι κατεχολαμίνες επιδρούν στα λιποκύτταρα με αποτέλεσμα τη διάσπαση των τριακυλογλυκερολών σε μη εστεροποιημένα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Αυτά εξέρχονται από το κύτταρο στην κυκλοφορία και προσλαμβάνονται από ιστούς που χρειάζονται ενέργεια όπως οι μύες, η καρδιά και το ήπαρ (Εικόνα 7) (24).

Παλαιότερα υπήρχε η αντίληψη ότι τα λιποσταγονίδια είναι παθητικοί αποθηκευτικοί χώροι λιποειδών, ωστόσο έρευνες των τελευταίων δεκαετιών τα αναδεικνύουν ως δυναμικά οργάνδια με πρωταγωνιστικό ρόλο στο μεταβολισμό του κυττάρου. Εκτός από τα λιποκύτταρα, βρίσκονται στα περισσότερα κύτταρα του οργανισμού. Στο εσωτερικό τους υπάρχουν ουδέτερα λιποειδή – κύριως τριακυλογλυκερόλες για τα λιποκύτταρα – τα οποία περιβάλλονται από μία μονοστιβάδα φωσφολιποειδών που περιέχει ελεύθερη χοληστερόλη και πρωτεΐνες, καθοριστικά συστατικά για τη λειτουργία τους (24).

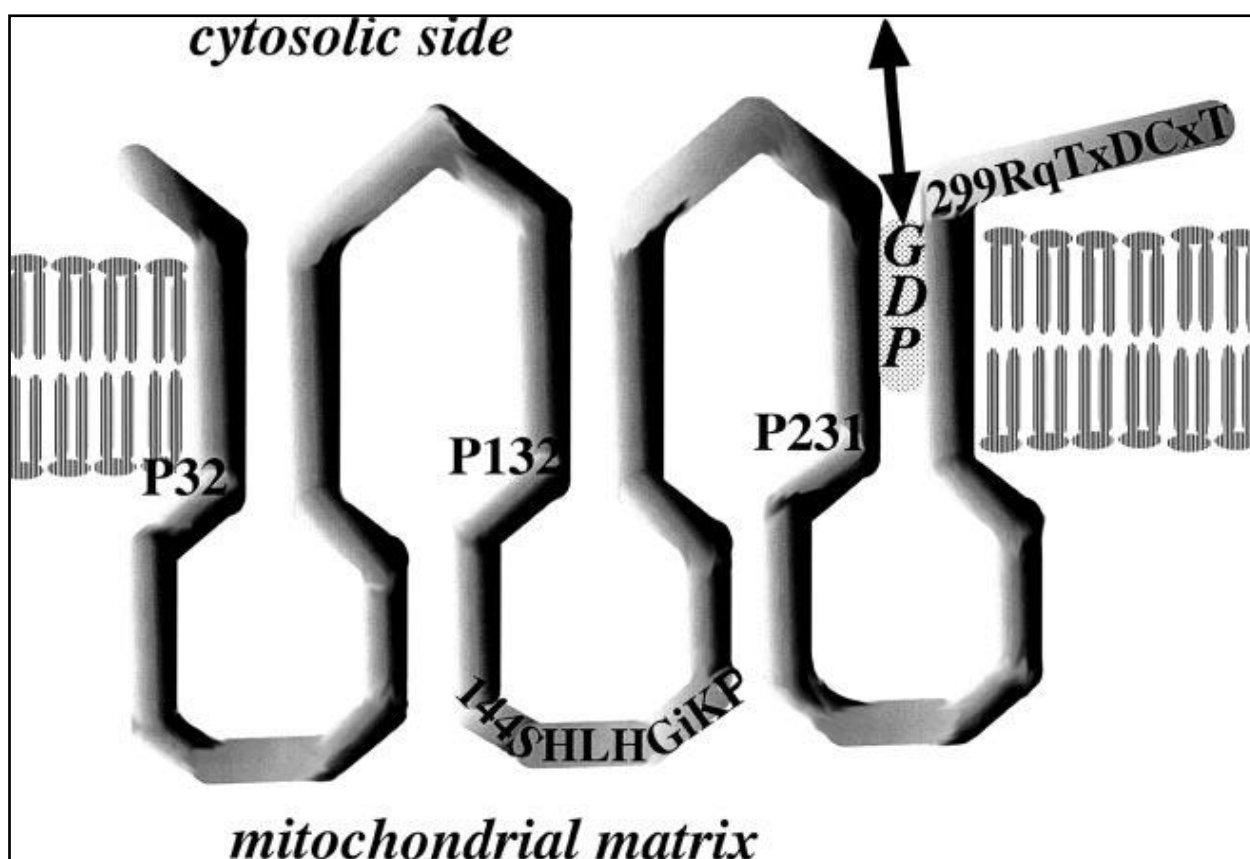


Εικόνα 7: Απόκριση των λιποσταγονιδίων στο θετικό και αρνητικό ισοζύγιο. LD: Lipid Droplet (λιποσταγονίδιο), LPL: Lipoprotein Lipase (λιποπρωτεϊνική λιπάση), NEFA: Non-esterified fatty acids (μη-εστεροποιημένα λιπαρά οξέα), TG: Triacylglycerols (τριακυλογλυκερόλες), WAT: White Adipose Tissue (λευκός λιπώδης ιστός) (24)

1.3.2 Φαιά λιποκύτταρα

Τα λιποκύτταρα του φαιού λιπώδους ιστού περιέχουν πολλά μικρά λιποσταγονίδια που περιβάλλονται από πολυάριθμα μιτοχόνδρια. Τα μιτοχόνδρια διαθέτουν δύο διαμερίσματα περιβαλλόμενα από δύο μεμβράνες, την εξωτερική και εσωτερική. Ο ενδιάμεσος χώρος βρίσκεται μεταξύ των δύο μεμβρανών ενώ η μήτρα οριοθετείται από την εσωτερική μεμβράνη, η οποία σχηματίζει αναδιπλώσεις, τις ακρολοφίες. Χαρακτηριστικό γνώρισμα των φαίων λιποκυττάρων είναι η πρωτεΐνη αποσύζευξης 1 (Uncoupling Protein, UCP1) που βρίσκεται στην εσωτερική μεμβράνη και οι πολυάριθμες ακρολοφίες των μιτοχονδρίων. Τα χαρακτηριστικά αυτά σχετίζονται με τη λειτουργία τους, τη θερμογένεση, όπου η ενέργεια απελευθερώνεται ως θερμότητα (25).

Η πρωτεΐνη UCP1 αποτελεί μέλος των πρωτεϊνών αποσύζευξης (Uncoupling Proteins, UCPs), μεταφορέων της εσωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων, οι οποίες ανήκουν στην ευρύτερη οικογένεια των μιτοχονδριακών φορέων ανιόντων. Η ύπαρξη των μεταφορέων εξυπηρετεί την ελεγχόμενη διαπερατότητα της εσωτερικής μεμβράνης, καθώς είναι απαραίτητη η διατήρηση της υψηλής ηλεκτροχημικής διαβάθμισης που δημιουργήθηκε κατά την αναπνευστική αλυσίδα. Η UCP1 προσδιορίστηκε το 1976 και ήταν γνωστή ως UCP μέχρι την ανακάλυψη της UCP2 το 1997. Ο ρόλος της είναι να βραχυκυκλώνει το κύκλωμα των πρωτονίων μεταξύ των συμπλεγμάτων της αναπνευστικής αλυσίδας και της συνθάσης του ATP ενώ βρίσκεται μόνο στα μιτοχόνδρια των φαιών λιποκυττάρων. Αντίθετα, οι άλλες πρωτεΐνες αποσύζευξης, UCP2 και UCP3, συναντώνται σε άλλα κύτταρα (λεμφικό σύστημα και μακροφάγα για τη UCP2 και μυικά κύτταρα για τη UCP3) και έχουν διαφορετικό σκοπό που είναι ο περιορισμός των ελευθέρων ριζών (1). Η δομή της UCP1 παρουσιάζεται στην εικόνα 8.

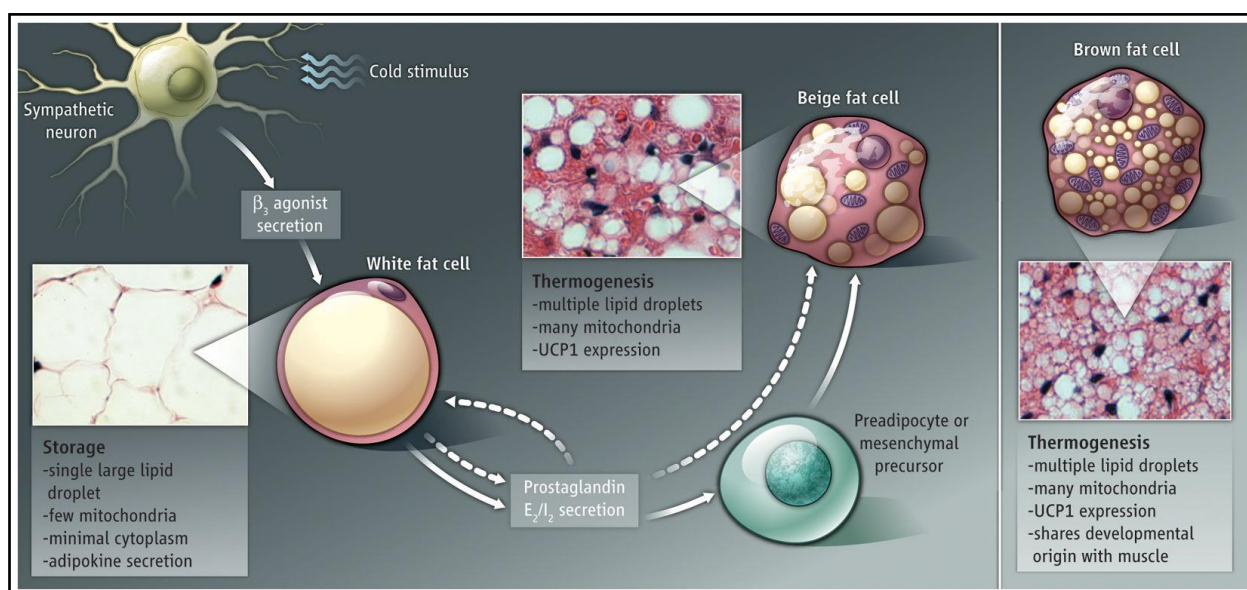


Εικόνα 8: Δομή της UCP1. Διακρίνεται η τριμερής δομή της πρωτεΐνης με τις τρεις όμοιες αλληλουχίες αμινοξέων που περιέχει, τις θέσεις της προλίνης σε αυτές, την περιοχή σύνδεσης των πουρινικών νουκλεοτιδίων (GDP), αναστολέων της δράσης της UCP1 και 2 χαρακτηριστικές αλληλουχίες της δομής της, σημαντικές για τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης (1).

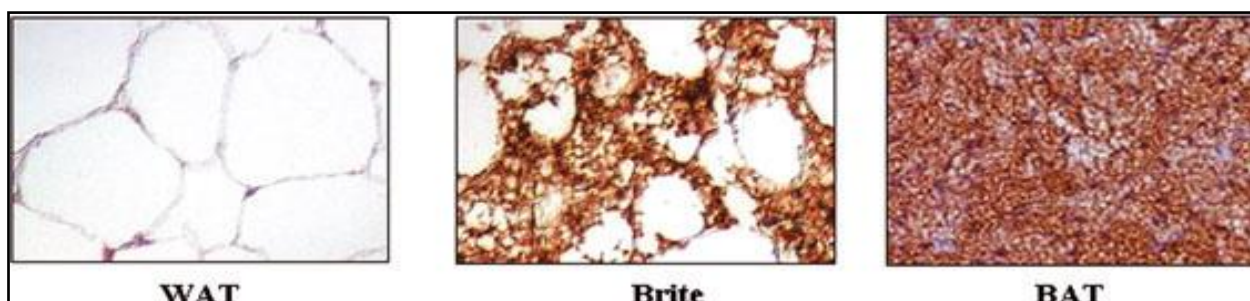
1.3.3 Μπεζ λιποκύτταρα

Μία δεύτερη κατηγορία φαιών λιποκυττάρων που είναι διάσπαρτα στο λευκό λιπώδη ιστό και ενεργοποιούνται υπό συγκεκριμένες συνθήκες είναι τα brite (brown in white) ή beige λιποκύτταρα. Τα κύτταρα αυτά έχουν χαμηλή έκφραση της UCP1 σε βασικό στάδιο και λειτουργούν ως λευκά λιποκύτταρα (αποθήκη ενέργειας). Ενεργοποίησή τους κυρίως μέσω έκθεσης στο κρύο ή αδρενεργικής επίδρασης οδηγούν σε έκφραση της UCP1 και θερμογένεση (26).

Οι τρεις τύποι λιποκυττάρων με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους παρουσιάζονται στην εικόνα 9 ενώ μία ιστολογική απεικόνιση δίνεται στην εικόνα 10.



Εικόνα 9: Τα τρία είδη λιποκυττάρων με τα ιδιαίτερα μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά τους (27).



Εικόνα 10: Ιστολογικές απεικονίσεις του λευκού λιπώδους ιστού (WAT), των brite λιποκυττάρων και του φαιού λιπώδους ιστού (BAT) χρωματισμένα για την ανίχνευση της UCP1. Ο λευκός λιπώδης ιστός και τα brite λιποκύτταρα προέρχονται από ανθρώπινο δείγμα ενώ ο φαιός λιπώδης ιστός από ποντίκια (23).

Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται οι ομοιότητες και οι διαφορές μεταξύ των δύο τύπων φαιού λιποκυττάρου.

Πίνακας 6: Ομοιότητες και διαφορές μεταξύ των φαιών και μπεζ λιποκυττάρων (26)

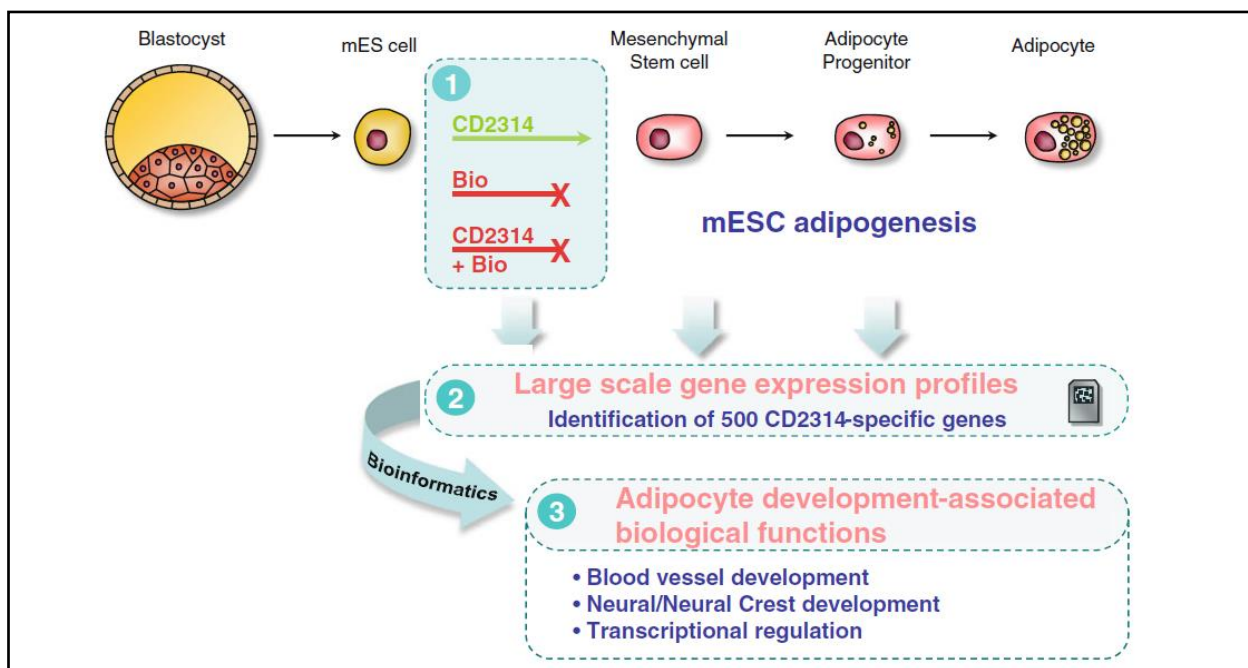
Table 1. Similarities and differences between brown and beige fat		
Characteristics	Brown fat	Beige fat
Species	Small rodents (mice, rats) Human infants	Small rodents (mice, rats) Cats Human adults
Anatomical location	Interscapular depot Perirenal depot Axial depot	Inguinal subcutaneous depot ?
Development origin	Pax7 ⁺ /Myf5 ⁺	Pax7 ⁻ /Myf5 ⁻
Morphology	Multilocular	Unilocular/multilocular
Basal UCP1	High	Low
Stimulated UCP1	High	High
Thermogenic	Yes	Upon stimulation
Anti-obesity	Yes	Yes

1.4 Γενετική προέλευση λιπώδους ιστού

1.4.1 Στάδια λιπογένεσης

Η ανάπτυξη του λιπώδους ιστού περιλαμβάνει δύο στάδια: τον καθορισμό και τη διαφοροποίηση. Στο πρώτο στάδιο, πολυδύναμα, μεσεγχυματικά, αρχέγονα κύτταρα μετατρέπονται σε πρόδρομα λιποκύτταρα. Στη δεύτερη φάση, της τελικής διαφοροποίησης, τα πρόδρομα λιποκύτταρα δίνουν τη θέση τους σε ώριμα, λειτουργικά, λιποκύτταρα. Η γενετική προέλευση του λιπώδους ιστού ήταν από τους κλάδους της μελέτης του συγκεκριμένου ιστού που είχε αγνοηθεί σε μεγάλο βαθμό μέχρι πρόσφατα. Από τα δύο αυτά στάδια, η τελική διαφοροποίηση είναι η καλύτερα μελετημένη σε αντίθεση με το πρώτο στάδιο, του σχηματισμού των μεσεγχυματικών αρχέγονων κυττάρων και των πρόδρομων λιποκυττάρων. Το γεγονός ότι τα ξεχωριστά αποθέματα λίπους εμφανίζουν διαφορές στο χρόνο εμφάνισής τους κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και στις λειτουργικές ιδιότητές τους προτείνουν πιθανές διαφοροποιήσεις στην

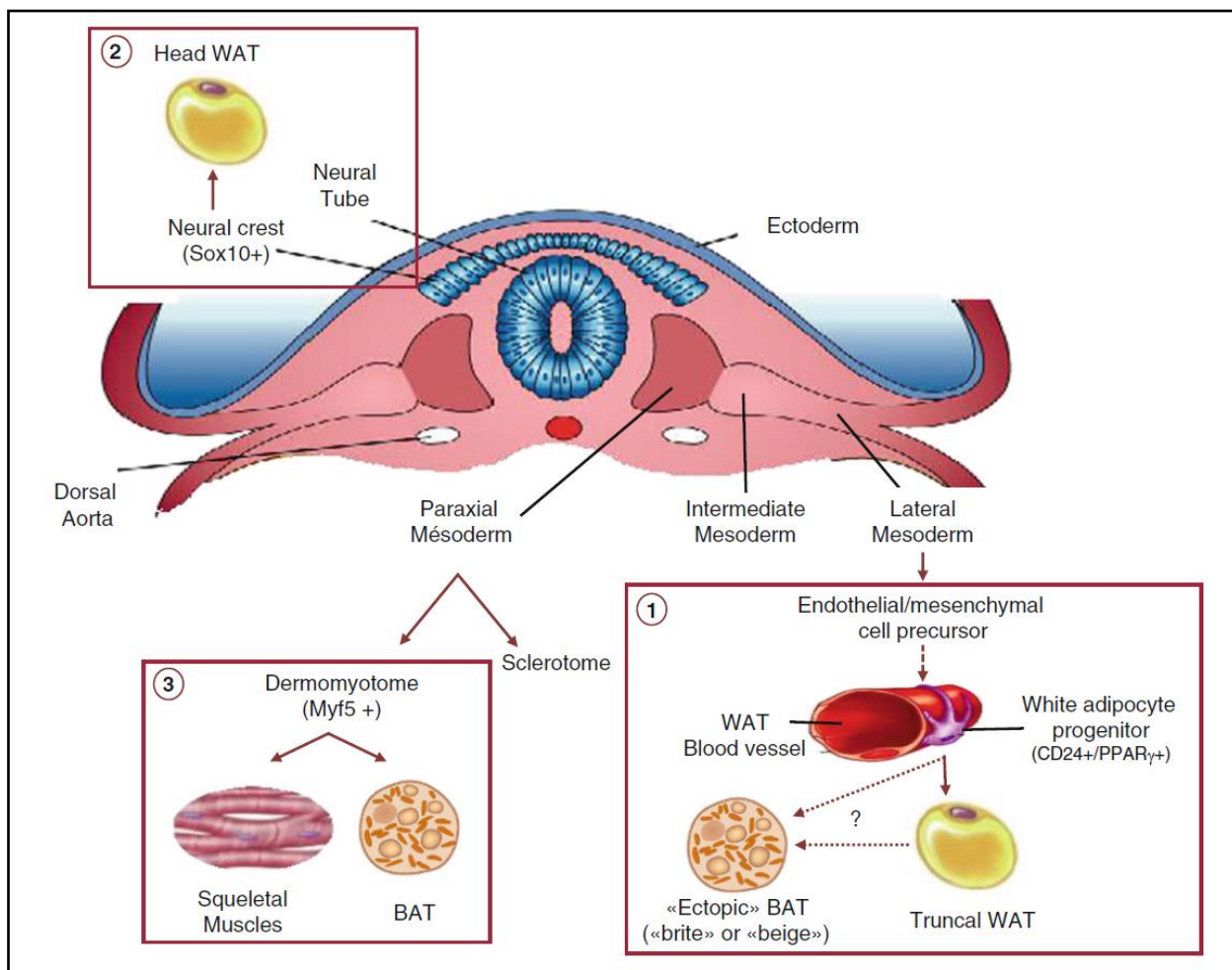
αναπτυξιακή τους προέλευση. Στο σημείο αυτό πιστεύεται ότι θα διαφωτίσουν την κατάσταση γονιδιωματικές μελέτες μεγάλης κλίμακας καθώς και *in vivo* προσεγγίσεις ανίχνευσης γενετικών σειρών (Εικόνα 11). Τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών δείχνουν ότι τα πρώιμα στάδια της λιπογένεσης στα εμβρυονικά αρχέγονα κύτταρα συνδέονται με σημαντικές βιολογικές λειτουργίες όπως είναι η ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων και του νευρικού συστήματος (28).



Εικόνα 11: Στρατηγική πειραμάτων για μεγάλης κλίμακας χαρτογράφηση της γενετικής έκφρασης κατά το πρώτο στάδιο της λιπογένεσης από εμβρυονικά αρχέγονα κύτταρα ποντικών (mESC, mouse Embryonic Stem Cell). (1) Κατευθυνόμενη διαφοροποίηση των εμβρυονικών αρχέγονων κυττάρων προς την γενιά των λιποκυττάρων με πρώιμη έκθεση στον ενεργοποιητή CD2314 ή αναστολή της πορείας από τον αναστολέα Bio ή έκθεση και στις δύο ουσίες. (2) Λήψη δειγμάτων πριν και σε διαφορετικές χρονικές στιγμές μετά την έκθεση στους παραπάνω παράγοντες και γονιδιακή χαρτογράφηση. Επιλογή των γονιδίων που εκφράστηκαν διαφορετικά στις λιπογόνες συνθήκες του CD2314 (500 αντίγραφα) και ανάλυσή τους με τη βοήθεια της βιοπληροφορικής. (3) Διάφορες σημαντικές βιολογικές λειτουργίες σχετίζονται με τα πρώιμα στάδια της λιπογένεσης (28).

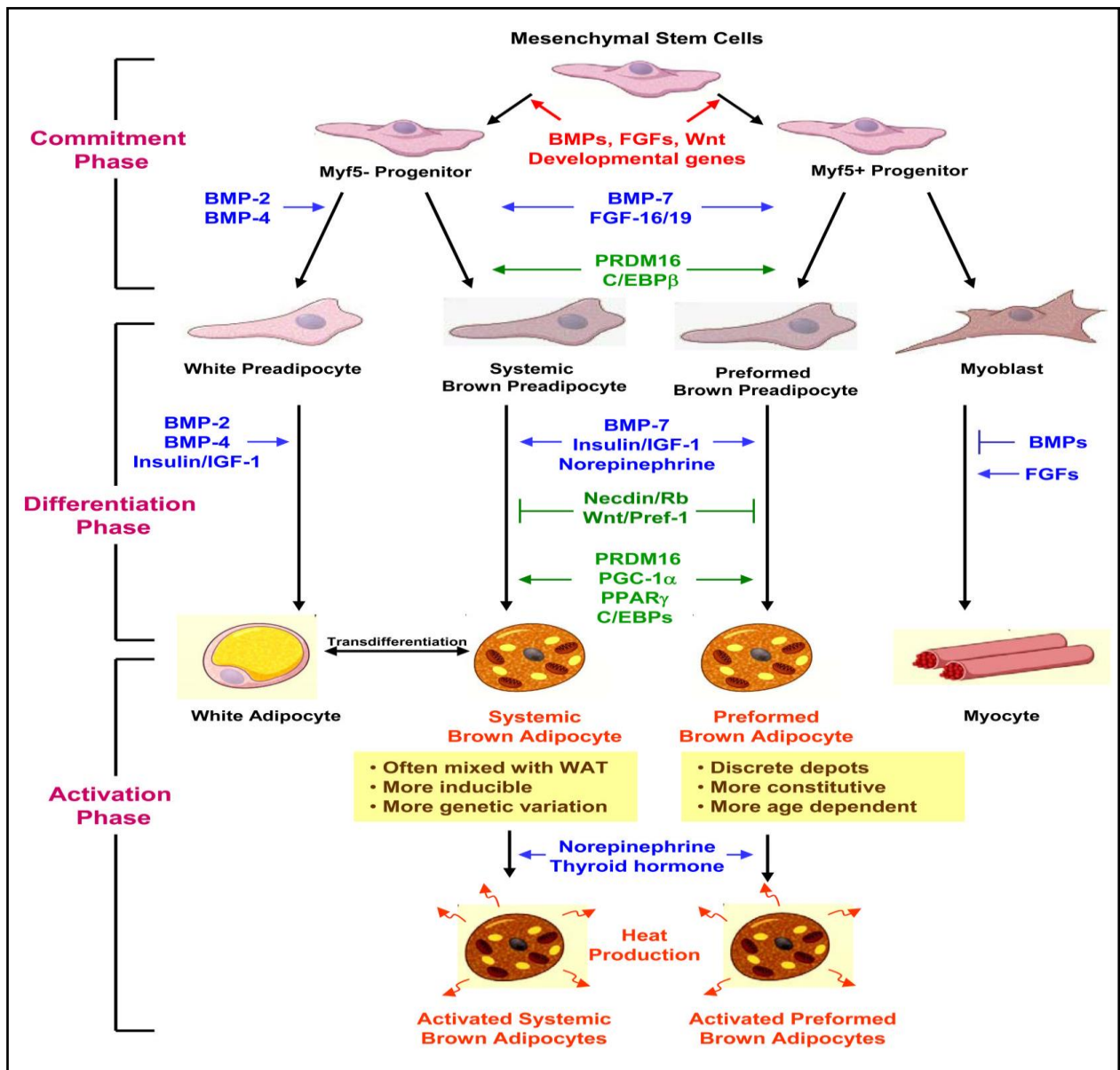
Η χρονολογική εμφάνιση του λευκού λιπώδους ιστού αρχίζει κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης (14^η – 24^η εβδομάδα), ενώ ο φαιός λιπώδης ιστός, αναπτύσσεται νωρίτερα, κατά τον 5^ο μήνα της κύησης και κατά τη γέννηση φτάνει στο μέγιστο σημείο του όπου σταδιακά αρχίζει να μειώνεται τους επόμενους 9 μήνες (23). Τα λιποκύτταρα προέρχονται από το μεσόδερμα, μια στιβάδα κυττάρων κατά την πρώιμη φάση ανάπτυξης του εμβρύου. Τα λευκά λιποκύτταρα του κορμού προέρχονται από πρόδρομα λιποκύτταρα που βρίσκονται στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων στο λευκό λιπώδη ιστό, τα οποία με τη σειρά τους προέρχονται από μεσεγχυματικά αρχέγονα κύτταρα του πλευρικού μεσοδέρματος (lateral mesoderm). Αντίθετα, τα λευκά

λιποκύτταρα του κεφαλιού προέρχονται από το νευρικό φλοιό (neural crest). Τα φαιά λιποκύτταρα και ο σκελετικός μυς προέρχονται από το παραξονικό μεσόδερμα (paraxial mesoderm) και συγκεκριμένα από τη δερμομυοτομή, μία δομή που περιέχει αρχέγονα προγονικά κύτταρα που εκφράζουν τα γονίδια En1 και Myf5. Τέλος, τα μπεζ λιποκύτταρα φαίνεται να έχουν κοινή προέλευση με τα λευκά λιποκύτταρα του κορμού, αν και δεν είναι ακόμη γνωστό αν υπάρχουν πρόδρομα μπεζ λιποκύτταρα ή αν γίνεται μεταλλαγή των λευκών λιποκυττάρων (Εικόνα 12) (28).



Εικόνα 12: Ξεχωριστή αναπτυξιακή προέλευση για το λευκό και φαιό λιπώδη ιστό. (1) Τα λευκά λιποκύτταρα του κορμού προέρχονται από πρόδρομα λευκά λιποκύτταρα που βρίσκονται στα τοιχώματα των αγγείων του λευκού λιπώδους ιστού. Τα πρόδρομα λιποκύτταρα πιθανώς προέρχονται από μεσεγχυματικά αρχέγονα κύτταρα του πλευρικού μεσοδέρματος (lateral mesoderm). Τα έκτοπα φαιά λιποκύτταρα του WAT (brite ή beige), σχηματιζόμενα μετά από β-αδρενεργική ενεργοποίηση ή έκθεση στο κρύο, φαίνεται να εμφανίζουν κοινή προέλευση με τα λευκά λιποκύτταρα του κορμού. (2) Τα λευκά λιποκύτταρα του κεφαλιού προέρχονται από το νευρικό φλοιό και όχι από το μεσόδερμα. (3) Ο φαιός λιπώδης ιστός και οι σκελετικοί μύες προέρχονται από το παραξονικό μεσόδερμα, από αρχέγονα κύτταρα που εκφράζουν το γονίδιο Myf5 (28).

Ο σχηματισμός των φαιών λιποκυττάρων υπόκειται στη ρύθμιση αναπτυξιακών σημάτων από πρωτεΐνες, γνωστές ως μορφογόνα. Παραδείγματα αυτών αποτελούν η σηματοδότηση των hedgehog (hh), Wingless (Wnt), του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (Fibroblast Growth Factor, FGF) και των οστικών μορφογενετικών πρωτεϊνών (Bone Morphogenic Proteins, BMPs) (29). Από τους παραπάνω παράγοντες, τα μόρια Wnts και hh δρουν αντίθετα στη συνολική πορεία της λιπογένεσης, ευνοώντας τη μυική διαφοροποίηση ενώ οι ινοβλαστικοί αυξητικοί παράγοντες FGF -16, -19 και -21 εμπλέκονται στη ρύθμιση της λιπογένεσης στο φαιό λιπώδη ιστό και της θερμογένεσης που επιτελείται σε αυτό (30). Οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (BMPs) προωθούν τη λιπογένεση σε διάφορα στάδια. Τα μόρια BMP-2 και -4 ευνοούν την ανάπτυξη λευκών λιποκυττάρων ενώ το BMP-7 ενεργοποιεί ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα φαιάς λιπογένεσης μέσω της επαγωγής μεταγραφικών παραγόντων (PRDM16, PGC-1α), αυξημένης έκφρασης της UCP1 και βιογένεσης μιτοχονδρίων (Εικόνα 13) (31).



Εικόνα 13: Η διαδικασία της λιπογένεσης με αναφορά στη γενετική προέλευση των τριών τύπων λιποκυττάρων και των παραγόντων που επιδρούν θετικά ή αρνητικά σε κάθε φάση. Η φάση της δέσμευσης (commitment phase) αναφέρεται στο στάδιο της πορείας των πολυδύναμων μεσεγχυματικών αρχέγονων κυττάρων στη γενετική σειρά των φαιών λιποκυττάρων σε απόκριση αναπτυξιακών σημάτων όπως BMPs και FGFs. Η φάση της διαφοροποίησης (differentiation phase) έγκειται στη διαδικασία μετατροπής των πρόδρομων φαιών λιποκυττάρων σε ώριμα φαιά λιποκύτταρα μέσω ενεργοποίησης ενός μεταγραφικού καταρράκτη, ρυθμιζόμενου από μια σειρά αυξητικών παραγόντων και ορμονών. Η φάση της ενεργοποίησης (activation phase) αποτελεί το στάδιο όπου ενεργοποιείται η μέγιστη ικανότητα θερμογένεσης των ώριμων φαιών λιποκυττάρων σε απόκριση ορμονικής ή συμπαθητικής επίδρασης (32).

Τα δύο είδη λιποκυττάρων, τα λευκά και τα φαιά, μοιράζονται ένα παρόμοιο μεταγραφικό καταράκτη, ο οποίος ελέγχει τη διαφοροποίηση των πρόδρομων λιποκυττάρων σε ώριμα. Η διαδικασία διαφοροποίησης ενεργοποιείται ή αναστέλλεται από ένα πολύπλοκο δίκτυο μεταγραφικών παραγόντων και ρυθμιστών του κυτταρικού κύκλου σε συνδυασμό με συγκεκριμένους μεταγραφικούς συνενεργοποιητές και συγκαταστολείς, το οποίο αποκρίνεται σε εξωκυτταρικά ερεθίσματα για να ασκήσει τη δράση του. Κύριοι μεταγραφικοί ρυθμιστές της λιπογένεσης των λευκών λιποκυττάρων είναι τα μόρια PPAR γ και C/EBP α . Ωστόσο, και άλλα μέλη της οικογένειας C/EBP (C/EBP β και C/EBP δ) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη λιπογένεση μέσω του ελέγχου της έκφρασης των PPAR γ και C/EBP α . Ο PPAR γ ανήκει στην υπερ-οικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων των μεταγραφικών παραγόντων. Αποτελεί το μοναδικό έως τώρα παράγοντα που είναι απαραίτητος και επαρκής για τη διαδικασία της διαφοροποίησης και υπάρχει σε δύο ισομορφές (PPAR γ 1, PPAR γ 2) (33).

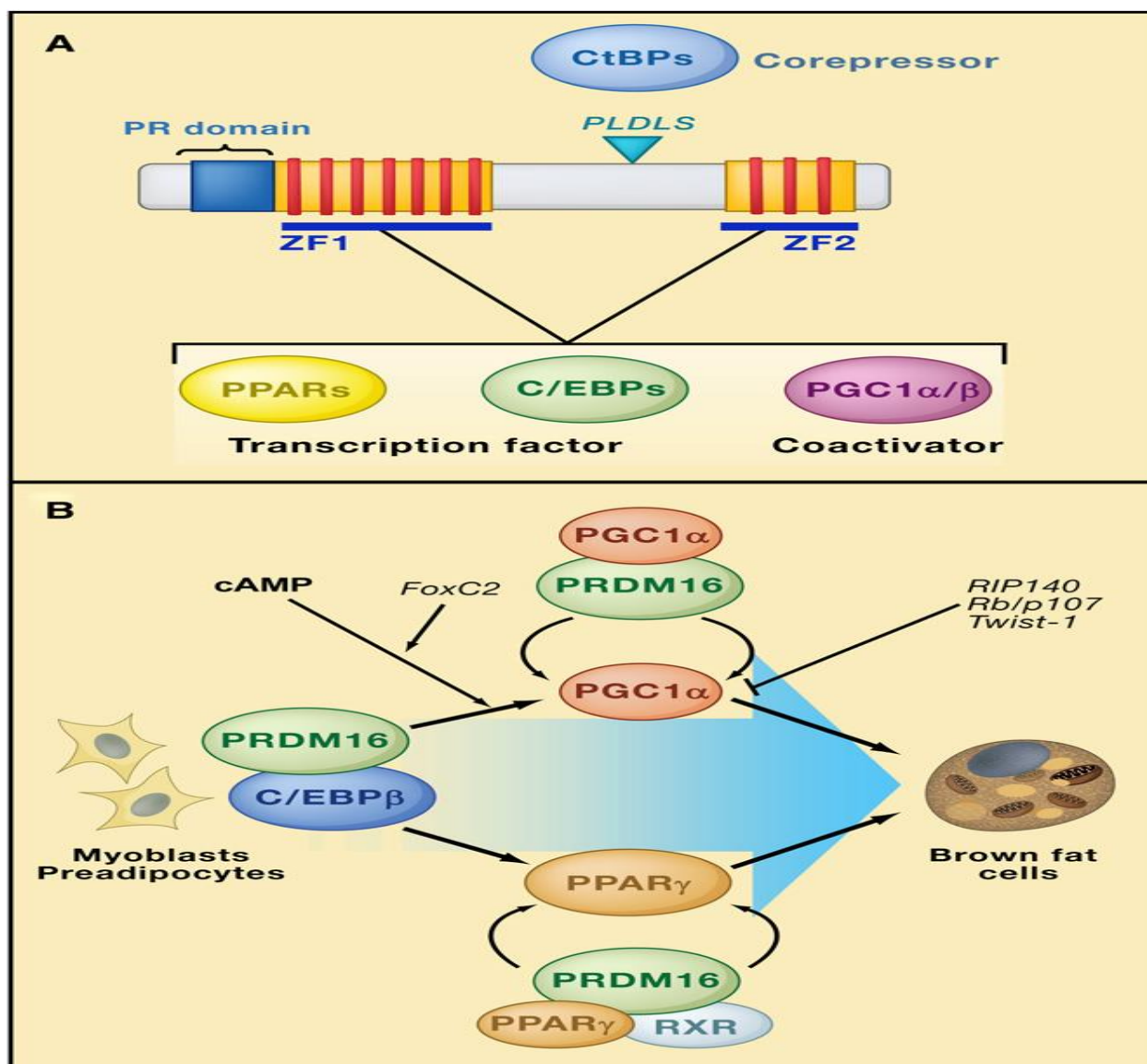
Ο μεταγραφικός παράγοντας C/EBP α δρα συνεργιστικά με τον PPAR γ με σκοπό την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στις διάφορες λειτουργίες του λιποκυττάρου όπως η ινσουλινοευαισθησία (μεταφορέας γλυκόζης GLUT-4), η αποθήκευση και απελευθέρωση λίπους (δεσμευτική πρωτεΐνη των λιπαρών οξέων FABP4, λιποπρωτεϊνική λιπάση LPL), η ενδοκρινική λειτουργία (αντιπονεκτίνη και λεπτίνη) κ.ά.. Αρνητικοί ρυθμιστές της τελικής διαφοροποίησης αποτελούν οι αντιλιπογόνοι παράγοντες GATA2/3 και μέλη των οικογενειών Wnt, hedgehog και KLF (34).

Ο PPAR γ είναι απαραίτητος για το σχηματισμό του φαιού λιποκυττάρου, ωστόσο όχι και επαρκής παράγοντας. Δρα συνεργιστικά με άλλα μόρια που σχετίζονται με την έκφραση μιτοχονδριακών και θερμογόνων γονιδίων. Ο μεταγραφικός ρυθμιστής PRDM16, που βρίσκεται στα φαιά λιποκύτταρα, αποτελεί τον πρώτο μεταγραφικό παράγοντα που είναι απαραίτητος και επαρκής για να ενεργοποιήσει το σχηματισμό φαιών λιποκυττάρων. Δένεται άμεσα σε ειδικές περιοχές του DNA ενώ στις αλληλουχίες του προσδένονται μεταγραφικοί συνενεργοποιητές και συγκαταστολείς (Εικόνα 14A) (30). Όταν εκφραστεί σε πρόδρομα λευκά λιποκύτταρα προκαλεί ενεργοποίηση ενός ισχυρού φαιού φαινότυπου (βιογένεση μιτοχονδρίων, αυξημένη κυτταρική αναπνοή, έκφραση ειδικών για το BAT γονιδίων) (35).

Επιπλέον, λειτουργεί ως αμφίδρομος διακόπτης για την κυτταρική τύχη των σκελετικών μυοβλαστών και των φαιών λιποκυττάρων μέσω πρωτεϊνικών αλληλεπιδράσεων. Απώλεια του PRDM16 από τα πρόδρομα φαιά λιποκύτταρα έχει ως αποτέλεσμα απώλεια των χαρακτηριστικών των φαιών λιποκυττάρων ενώ προωθείται η μυϊκή διαφοροποίηση. Αντίστοιχα, έκτοπη έκφραση του συγκεκριμένου παράγοντα στους μυοβλάστες προκαλεί τη διαφοροποίησή τους σε φαιά λιποκύτταρα (36). Στο φαιό λιποκύτταρο συναντώνται τρεις μορφές C/EBP β , δύο ενεργές και μία ανενεργή. Ο PRDM16 ελέγχει τη μετατροπή των

πρόδρομων κυττάρων των μυοβλαστών σε φαιά μέσω του σχηματισμού συμπλέγματος με την ενεργή μορφή του C/EBPβ. Επίσης, προσδένεται και με τα μόρια C/EBPα και C/EBPδ (37).

Ο PGC-1α αποτελεί κύριο ρυθμιστή της μιτοχονδριακής βιογένεσης και του οξειδωτικού μεταβολισμού στα περισσότερα κύτταρα, μεταξύ των οποίων τα φαιά λιποκύτταρα και ο σκελετικός μυς. Αρχικά, προσδιορίστηκε στα φαιά λιποκύτταρα ως επαγόμενος από το κρύο συνενεργοποιητής του PPARγ. Γενετική αφαίρεσή του προκαλεί μειωμένη ικανότητα θερμογένεσης λόγω κρύου ενώ έκτοπη έκφρασή του στα λευκά λιποκύτταρα επάγει την έκφραση μιτοχονδριακών και θερμογόνων γονιδίων. Η δράση του PGC-1α καταστέλλεται από διάφορα ρυθμιστικά μόρια. Συγκεκριμένα, αρνητικοί ρυθμιστές του είναι ο συγκαταστολέας RIP140, ο SRC2/TIF2/GRIP1, μέλος οικογένειας συνενεργοποιητών, οι πρωτεΐνες Rb και p107, μέλη της οικογένειας των πρωτεϊνών του ρετινοβλάσματος και ο μεταγραφικός ρυθμιστής TWIST1 (30). Ο PRDM16 δρα ως συνενεργοποιητής των PGC-1α και PGC-1β, συνδεόμενος μαζί τους σε σύμπλεγμα για να ενισχύσει τη δράση τους (35). Ο FOXC2 αποτελεί μέλος οικογένειας μεταγραφικών παραγόντων του λιπώδους ιστού και δρα έμμεσα στην εμφάνιση χαρακτηριστικών του φαιού λιπώδους ιστού σε λιποκύτταρα του λευκού λίπους μέσω της σηματοδότησης του cAMP μετά από β-αδρενεργική ενεργοποίηση (Εικόνα 14B) (30).



Εικόνα 14: Μεταγραφικός έλεγχος της ανάπτυξης φαιού λίπους μέσω του PRDM16. Α. Σημεία πρόσδεσης ενεργοποιητών και συγκαταστολέων στο PRDM16. Β. Το μεταγραφικό σύμπλοκο της διαφοροποίησης σε φαιά λιποκύτταρα (30).

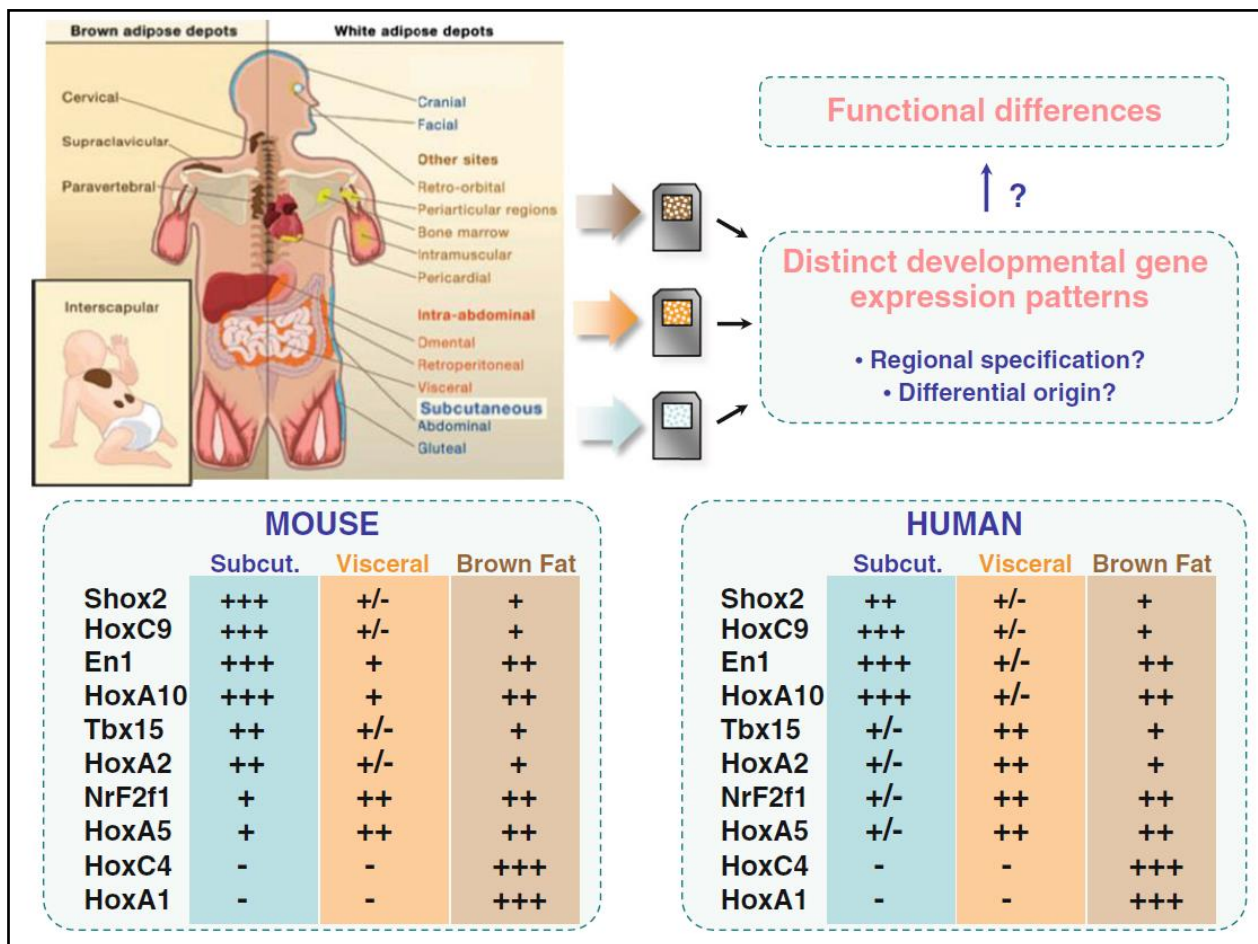
1.4.2 Γενετική προέλευση λιποκυττάρων

Μία σειρά γενετικών μελετών της τελευταίας δεκαετίας δείχνει ξεχωριστή γενετική προέλευση για τους τρεις τύπους λιποκυττάρων (38). Συγκεκριμένα, τα φαιά λιποκύτταρα έχουν κοινή αναπτυξιακή προέλευση με τους σκελετικούς μύες. Το φαιό λίπος της μεσοπλάτιας περιοχής και οι σκελετικοί μύες προέρχονται από κύτταρα που εκφράζουν το γονίδιο *myf5*, χαρακτηριστικό των πρόδρομων σκελετικών μυών (36). Χρησιμοποιώντας γονιδιακή χαρτογράφηση σε δείγμα αναπτυσσόμενων ποντικών φάνηκε ότι η έκφραση του γονιδίου του μεταγραφικού παράγοντα ομοιοακολουθίας (homeobox transcription factor) *En1* στην κεντρική δερμομυοτομή, μία παραξονική δομή του μεσοδέρματος, οδηγεί στο σχηματισμό δερμίδας, μυός αλλά και μεσοπλάτιου φαιού λίπους (39). Γονιδιακή ανάλυση σε καλλιέργεια αρχέγονων

πρόδρομων φαιών και λευκών λιποκυττάρων δείχνει ότι υπάρχουν περίπου 300 γονίδια που εκφράζονται διαφορετικά στους δύο πληθυσμούς κυττάρων. Μεταξύ αυτών, υπήρχαν και γονίδια χαρακτηριστικά για το σκελετικό μυ (μυογενείς μεταγραφικοί ρυθμιστές: μυογενίνη, MyoD, Myf5) που εκφράζονταν στα πρόδρομα φαιά λιποκύτταρα (40). Ανάλυση των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών του φαιού λιποκυττάρου έδειξε μεγαλύτερη συσχέτιση με τις αντίστοιχες του σκελετικού μυ παρά του λευκού λιποκυττάρου (41).

Η κοινή αναπτυξιακή προέλευση των δύο ιστών – φαιού λιπώδους και μυικού – δικαιολογεί και τις λειτουργικές ομοιότητές τους. Αποτελούν οξειδωτικούς ιστούς, στους οποίους το λίπος καταβολίζεται και δεν αποθηκεύεται, ενώ διεκπεραιώνουν και την προσαρμοστική θερμογένεση σε συνθήκες κρύου. Επιπλέον, νευρώνονται από το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα και περιέχουν πολυάριθμα μιτοχόνδρια (28).

Στην εικόνα 15, παρουσιάζονται διάφοροι γενετικοί δείκτες του λευκού (υποδόριο και σπλαχνικό) και φαιού λιπώδους ιστού από έρευνες που έχουν γίνει σε ποντίκια (42) και ανθρώπους (43). Γίνεται κατανοητό ότι οι διαφορές αυτές μεταξύ των αποθεμάτων λίπους τα καθιστούν ξεχωριστά όργανα με διακριτές λειτουργίες και διαφορετική επίδραση στις μεταβολικές επιπλοκές της παχυσαρκίας (28).



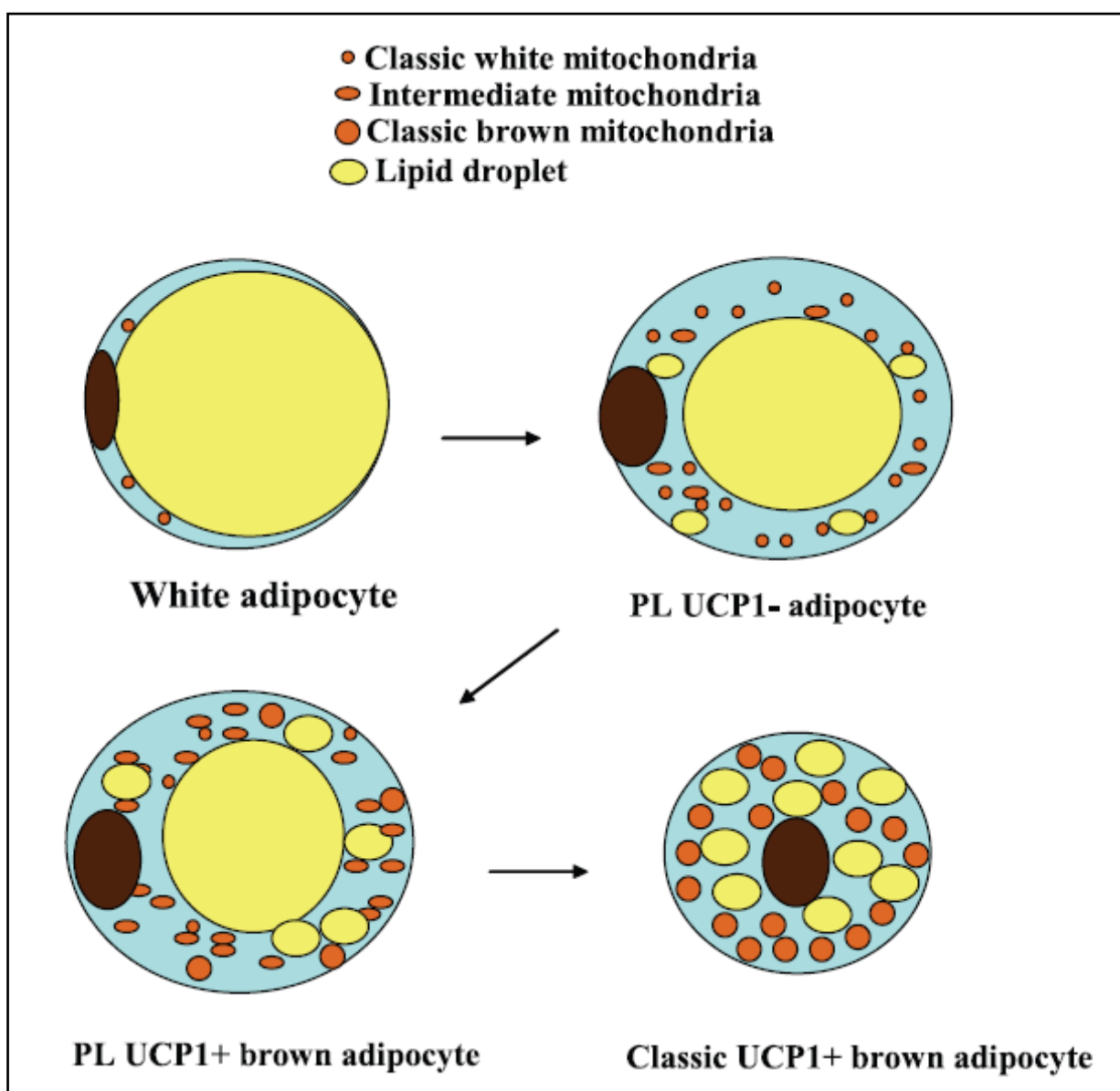
Εικόνα 15: Κατανομή λευκού και φαιού λιπώδους ιστού και γενετική ταυτοποίηση από δείγματα ποντικών και ανθρώπων. Τα σχετικά επίπεδα έκφρασης έχουν ταξινομηθεί ως απουσία (-) και υψηλή έκφραση (+ + +) (28).

1.4.3 Πιθανοί μηχανισμοί φαιοποίησης του λευκού λιπώδους ιστού

Η διαδικασία της δημιουργίας φαιών λιποκυττάρων σε αποθέματα λευκού λιπώδους ιστού ή αλλιώς φαιοποίηση του λευκού λιπώδους ιστού (browning of WAT) εμφανίζει κάποιους πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους πραγματοποιείται. Ένας από αυτούς είναι η δυνατότητα για μεταλλαγή μεταξύ των λιποκυττάρων ανάλογα με τις συνθήκες. Ένα κρύο περιβάλλον οδηγεί σε μεταλλαγή από λευκό προς φαιό φαινότυπο ενώ υψηλή σε λίπος δίαιτα πραγματοποιεί την αντίθετη πορεία καθώς υπάρχει ανάγκη αποθήκευσης του λίπους της τροφής (44). Η αγωγή ποντικών με β3-αδρενεργικό αγωνιστή για 7 ημέρες είχε ως αποτέλεσμα τη μεταλλαγή ορισμένων λευκών λιποκυττάρων σε φαιά, τα οποία ωστόσο εμφάνιζαν μικρότερη ποσότητα UCP1 σε σχέση με αυτή που ανιχνεύεται στα κλασικά φαιά λιποκύτταρα (45).

Σε ποντίκια εγκλιματιζόμενα στο κρύο (6°C για 10 μέρες) ανιχνεύθηκαν δύο τύποι φαιών λιποκυττάρων με τα εξής χαρακτηριστικά. Τα κλασικά φαιά, σφαιρικού σχήματος, με τον πυρήνα κεντρικά και πολυάριθμα, μικρότερα, ομοιόμορφα λιποσταγονίδια να τον πλαισιώνουν.

Τα μιτοχόνδρια ήταν τυπικά φαιού λιποκυττάρου (μεγάλα με πολυάριθμες ακρολοφίες). Η άλλη κατηγορία περιλαμβάνει μεγαλύτερα σε μέγεθος λιποκύτταρα με τον πυρήνα περιφερικά, ένα μεγάλο λιποσταγονίδιο στο κέντρο του κυττάρου και πολυάριθμα μικρότερα σε μέγεθος στην περιφέρεια (paucilocular cells). Τα μιτοχόνδριά τους είναι τριών τύπων, τα κλασσικά φαιά, τα κλασσικά λευκά (επιμήκη μιτοχόνδρια) και ενδιάμεσα των λευκών και φαιών λιποκυττάρων (Εικόνα 16). Γονιδιακή ανάλυση έδειξε, επίσης, άμεση επαγωγή των θερμογόνων γονιδίων. Η εμφάνιση των φαιών λιποκυττάρων φαίνεται να προέρχεται από τα ώριμα λευκά λιποκύτταρα και όχι από πρόδρομα λιποκύτταρα καθώς η διαδικασία επάγεται μέσω των $\beta 3$ -αδρενοϋποδοχέων, λαμβάνοντας υπόψη ότι η ανάκτηση των πρόδρομων κυττάρων απαιτεί ενεργοποίηση των $\beta 1$ -αδρενοϋποδοχέων (46).



Εικόνα 16: Τα στάδια της μεταλλαγής από τα λευκό προς το φαιό φαινότυπο στα λιποκύτταρα του λευκού λιπώδους ιστού. Τα λιποκύτταρα προσδιορίστηκαν ως UL, αν περιείχαν ένα μόνο

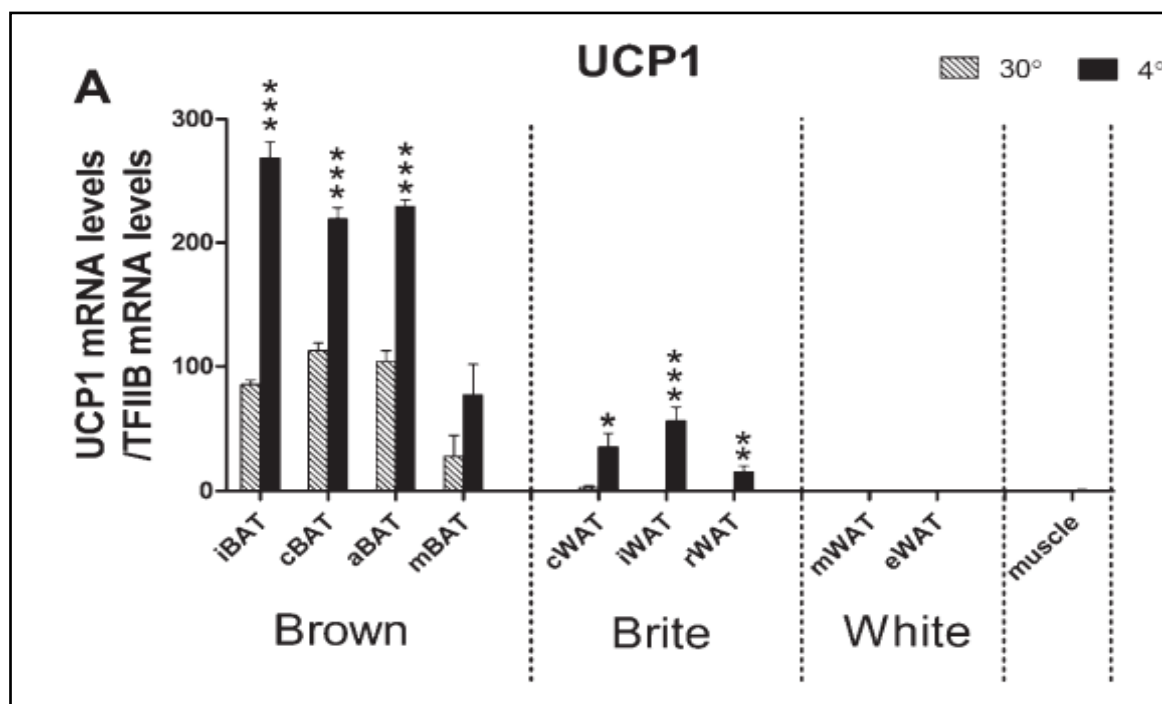
λιποσταγονίδιο, PL, αν εμφάνιζαν ένα μεγάλο και τουλάχιστον πέντε μικρότερα και ML με περισσότερα από πέντε λιποσταγονίδια (46).

Ένας δεύτερος πιθανός μηχανισμός είναι ότι υπάρχει ένα διαφορετικό πρόδρομο μπεζ λιποκύτταρο, από τα οποία προέρχονται τα αντίστοιχα λιποκύτταρα. Έρευνα σε ποντίκια, στα οποία αναπτύχθηκαν φαιά λιποκύτταρα σε αποθέματα λευκού λίπους ως απόκριση σε β-αδρενεργική σηματοδότηση, έδειξε ότι οι δύο τύποι λιποκυττάρων του BAT έχουν ανεξάρτητη προέλευση. Τα beige λιποκύτταρα εκφράζουν την UCP1 αλλά όχι και το γονίδιο αναφοράς YFP που εκφράζεται στα μυικά και κλασικά φαιά κύτταρα ενδεικτικά της παρουσίας myf5 (36). Σε μία άλλη μελέτη, χρόνια αγωγή με αγωνιστή του υποδοχέα του μεταγραφικού παράγοντα PPAR γ σε ποντίκια οδηγεί στην ανάπτυξη κυττάρων με χαρακτηριστικά ενδιάμεσα μεταξύ των δύο τύπων λιποκυττάρων. Αφ' ενός εφαρμόζεται το θερμογόνο πρόγραμμα μέσω της έκφρασης της UCP1 και της μιτοχονδριογένεσης, αφ' ετέρου δεν ανιχνεύονται μεταγραφικοί παράγοντες χαρακτηριστικοί των φαιών κυττάρων, δεν εκφράζονται μυογόνα γονίδια ενώ εκφράζονται αντίστοιχα των λευκών (Hoxc9) (47).

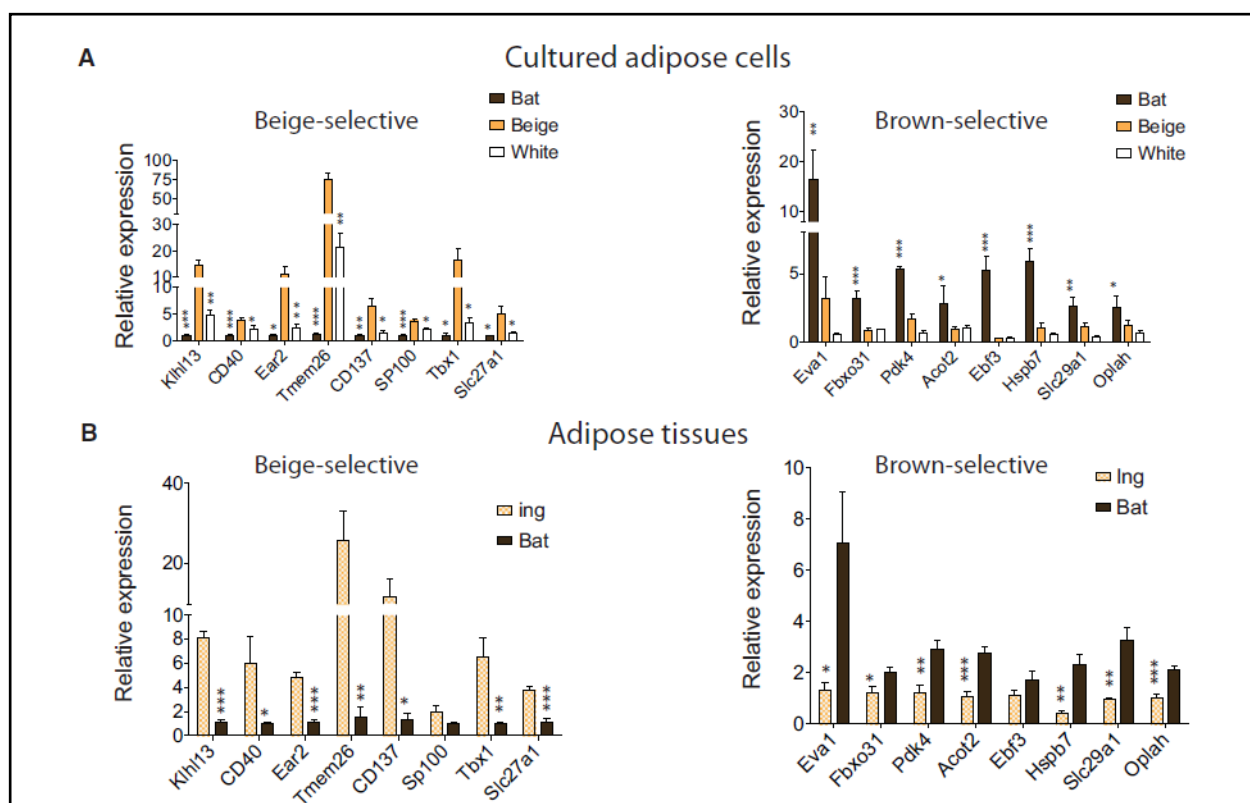
Οι περισσότερες έρευνες, που αναφέρθηκαν προηγουμένως έγιναν σε κυτταρικές καλλιέργειες με αποτέλεσμα να μην είναι γνωστό αν τα αποτελέσματα των *in vitro* μελετών επιβεβαιώνονται σε *in vivo* συνθήκες. Η μελέτη της γενετικής έκφρασης σε 9 καθορισμένα αποθέματα λίπους ποντικών (μεσοπλάτιο, αυχενικό, μασχαλιαίο, μεσοθωράκιο απόθεμα για το φαιό και καρδιακό, βουβωνικό, οπισθοπεριτοναϊκό, μεσεντερικό και επιδιδυμικό απόθεμα για το λευκό λίπος) δίνει ξεχωριστό γενετικό αποτύπωμα για καθένα από αυτά, ωστόσο, διακρίνονται τρία κύρια αποθέματα λίπους: το φαιό, το brite και το λευκό. Η μελέτη των γενετικών δεικτών έγινε σε δύο συνθήκες. Η πρώτη ήταν διατήρηση των ποντικών σε θερμοουδέτερο περιβάλλον (30°C) με σκοπό την ελάχιστη ενεργοποίηση των φαιών και πιθανώς των brite λιποκυττάρων και η δεύτερη αποσκοπούσε στη μέγιστη αδρενεργική ενεργοποίησή τους με εγκλιματισμό στο κρύο για 3 εβδομάδες (4°C). Η έκφραση της UCP1 στα λευκά αποθέματα της καρδιάς, της βουβωνικής και οπισθοπεριτοναϊκής περιοχής στους 4°C σε αντίθεση με τους 30°C τα καθιστά brite αποθέματα (Σχήμα 12) (38).

Σε μία άλλη έρευνα, η κλωνοποίηση πολλαπλών κυτταρικών σειρών πρόδρομων λιποκυττάρων από κύτταρα του στρώμα-αγγειακού τμήματος υποδόριου λευκού (βουβωνική περιοχή) και μεσοπλάτιου φαιού λίπους ποντικών οδήγησε σε μία υποκατηγορία πρόδρομων λιποκυττάρων στο υποδόριο λίπος με χαρακτηριστικά φαιών λιποκυττάρων σε αντίθεση με τις άλλες κυτταρικές σειρές. Η απομόνωση των κυττάρων αυτών και η γονιδιακή τους ανάλυση έδειξε τόσο χαρακτηριστικά λευκών λιποκυττάρων (πολύ χαμηλό επίπεδο γενετικής έκφρασης της UCP1) όσο και φαιών (ισχυρή στροφή προς έκφραση του γονιδίου της UCP1 και

ενεργοποίηση του προγράμματος της ενεργειακής κατανάλωσης μετά από ενεργοποίηση). Περαιτέρω ανάλυση των γονιδίων τους έδειξε συνδεδεμένο αλλά ξεχωριστό προφίλ γονιδιακής έκφρασης σε σχέση με τα φαιά κύτταρα (Σχήμα 13) (48).



Σχήμα 12: Επίπεδα έκφρασης της UCP1 στα υπό μελέτη αποθέματα. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, σημαντικές επιδράσεις του εγκλιματισμού στο κρύο (38).



Σχήμα 13: Διακριτή γενετική έκφραση για τα μπεζ και φαιά λιποκύτταρα. Α. Προσδιορισμός ενός προτύπου γενετικής έκφρασης σε μπεζ και φαιά λιποκύτταρα κυτταρικής καλλιέργειας σε μη ενεργοποιημένο στάδιο. Β. Ανάλυση της γενετικής έκφρασης των ειδικών για τα μπεζ και φαιά λιποκύτταρα γονιδίων στα δείγματα λιπώδους ιστού που απομονώθηκαν από τη βουβωνική και μεσοπλάτια περιοχή ποντικών. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ (48).

Στη φαιοποίηση του λευκού λιπώδους ιστού σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν επίσης αυτοκρινείς και παρακρινείς παράγοντες, νευρικά κυκλώματα και μονοπάτια σηματοδότησης που με τη δράση τους επάγουν την εμφάνιση φαιών χαρακτηριστικών στο λευκό λιπώδη ιστό. Μερικά από αυτά παρουσιάζονται στους πίνακες 7 και 8 (26).

Πίνακας 7: Παράγοντες που συμμετέχουν στη φαιοποίηση του λευκού λιπώδους ιστού (26)

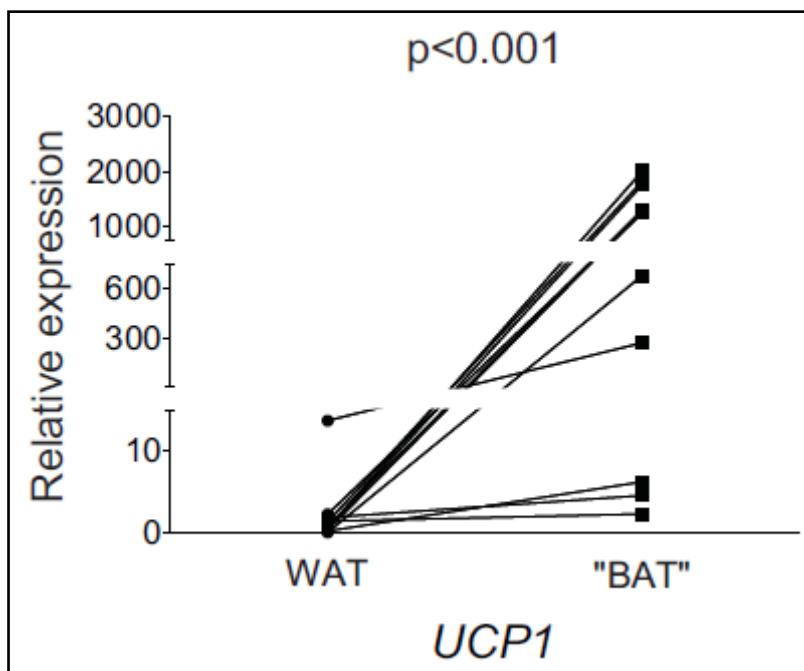
Factors	Brown fat	Subcutaneous fat	Visceral fat	References
4E-BP1	—	+	—	Tsukiyama-Kohara et al. 2001
ActRIIB	+	~	+	Fournier et al. 2012; Koncarevic et al. 2012
AMPK	~	~	+	Vila-Bedmar et al. 2010
Androgen R	+	~	+	Yanase et al. 2008
ATG7	+	~	+	Singh et al. 2009
ATGL	+	+	+	Ahmadian et al. 2011
Cancer cachexia	+	~	+	Batista et al. 2012; Tsoli et al. 2012
C/EBP α	+	~	+	Vernochet et al. 2009
C/EBP β	+	~	~	Karamanlidis et al. 2007; Kajimura et al. 2009
Cidea	+	~	~	Zhou et al. 2003
Cox2	—	+	+	Vegiopoulos et al. 2010
δ -Opioid R	+	~	~	Czyzyk et al. 2012
Elovl3	+	~	+	Jakobsson et al. 2005; Zadavec et al. 2010
Enriched environment	+	+	+	Cao et al. 2011
Foxc2	+	~	+	Cederberg et al. 2001
FSP27	+	+	+	Toh et al. 2008
GPR50	+	~	~	Bechtold et al. 2012
GRK2	+	~	+	Vila-Bedmar et al. 2012
Hedgehog	+	~	~	Teperino et al. 2012
IGF1R/IR	+	+	+	Boucher et al. 2012
IKK ϵ	—	~	+	Chiang et al. 2009
LRP6	+	~	~	Liu et al. 2012
LXR	+	~	+	Wang et al. 2008
MGL	+	~	~	Jung et al. 2012
miR-133	+	+	~	Trajkovski et al. 2012
miR-193b-365	+	~	~	Sun et al. 2011
miR-196a	~	+	+	Mori et al. 2012b
Myostatin	+	+	+	Jackson et al. 2012
NG2	+	~	~	Chang et al. 2012
OMA1	+	~	~	Quiros et al. 2012
p107	~	+	+	Scime et al. 2005
PGC-1 α	+	+	+	Puigserver et al. 1998; Kleiner et al. 2012
Plac8	+	~	~	Jimenez-Preitner et al. 2011
PRCP	+	~	~	Jeong et al. 2012
PRDM16	+	+	~	Seale et al. 2008; Seale et al. 2011; Ohno et al. 2012
PRLR	~	+	—	Auffret et al. 2012
PTEN	+	+	+	Ortega-Molina et al. 2012
PTP1B	~	+	+	Klaman et al. 2000
Rb	+	~	~	Hansen et al. 2004
Renin-angiotensin system	+	~	~	Grobe et al. 2010
RIP140	+	+	~	Leonardsson et al. 2004; Christian et al. 2005; Powelka et al. 2006
SFRP5	~	~	+	Mori et al. 2012a
Sirt1	+	~	~	Qiang et al. 2012
SRC	+	~	+	Picard et al. 2002
TFAM	+	+	~	Vernochet et al. 2012
Them1	+	~	~	Zhang et al. 2012
TNFR1	+	~	+	Romanatto et al. 2009
TRPM8	+	~	~	Ma et al. 2012
TRPV4	—	+	+	Ye et al. 2012
Twist-1	+	~	~	Pan et al. 2009
VEGF	~	~	+	Lu et al. 2012
Wnt10b	+	~	+	Kang et al. 2005; Wright et al. 2007

Table 3. Secreted molecules shown to affect brown and/or beige adipocytes' development and function			
Molecules	Affects classical brown fat	Affects beiging	References
ANP/BNP	+	+	Bordicchia et al. 2012
BMP7	+	–	Tseng et al. 2008
BMP8B	+	–	Whittle et al. 2012
Catecholamines	+	+	Nguyen et al. 2011
FGF16	+	~	Konishi et al. 2000
FGF19	+	~	Fu et al. 2004
FGF21	+	+	See text
FNDC5/irisin	–	+	Bostrom et al. 2012
GDF3	~	+	Shen et al. 2009
NPY	+	+	Chao et al. 2011
Orexin	+	–	Sellayah et al. 2011
Rald	~	+	Mercader et al. 2006; Ziouzenkova et al. 2007; Kiefer et al. 2012
TZDs	+	+	See text
(+) The molecule affects brown or beige adipocytes; (–) no effects; (~) the potential regulation has not yet been investigated.			

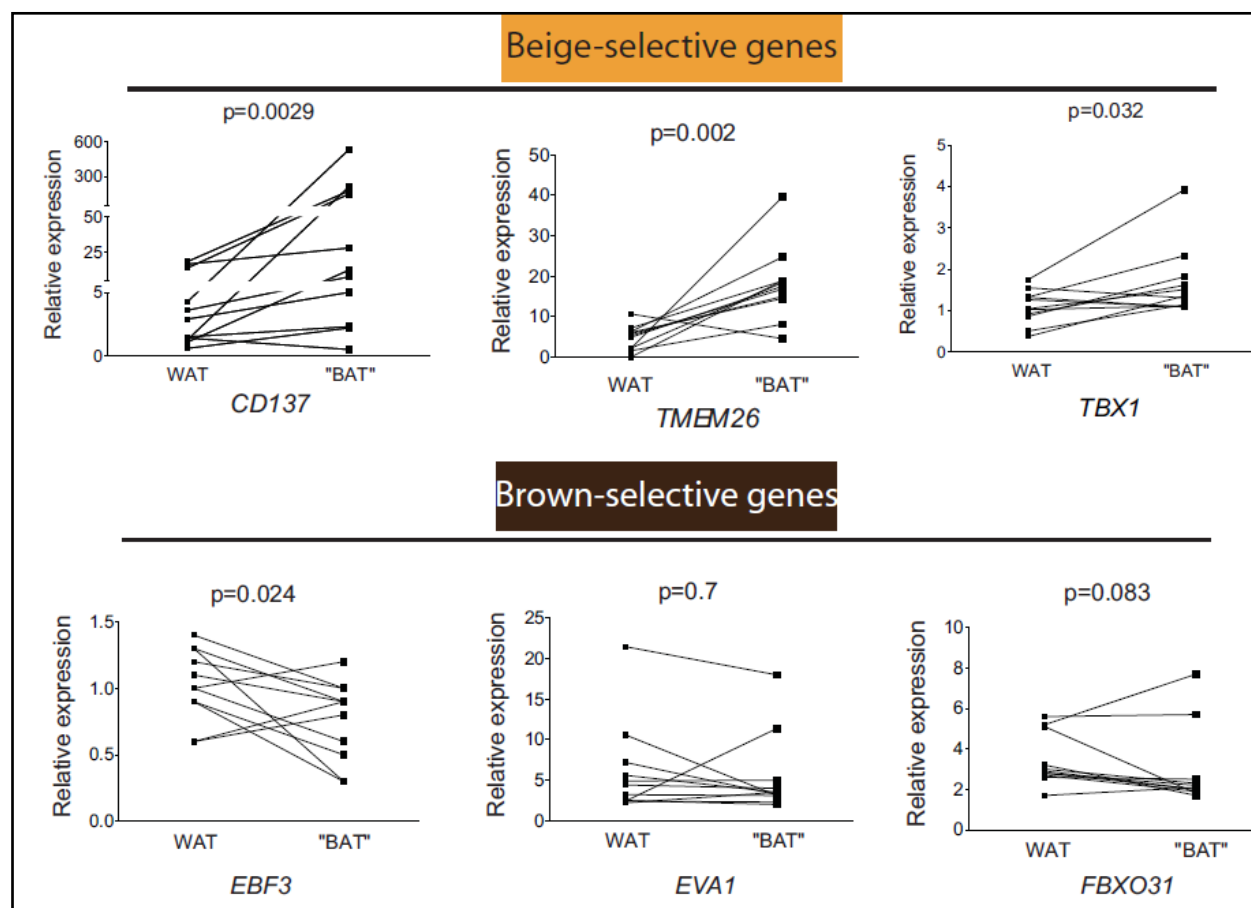
1.4.4 Προέλευση ανθρώπινου φαιού λίπους

Πρόσφατες έρευνες αναφέρουν ότι τα UCP1 - θετικά κύτταρα που βρέθηκαν στους ενήλικες ανθρώπους είναι μπεζ λιποκύτταρα (26). Η ανάλυση από βιοψίες της υπερκλείδιας περιοχής υγιών εθελοντών έδειξε ότι τα UCP1 – θετικά λιποκύτταρα που απομονώθηκαν από το φαιό απόθεμα (Σχήμα 14A) εκφράζουν δείκτες μπεζ λίπους όπως αυτοί προσδιορίστηκαν από κυτταρικές σειρές ποντικών. Επίσης, οι δείκτες του φαιού λίπους δεν εμφανίζουν διαφορά στην έκφραση ανάμεσα στα UCP1 – θετικά και UCP1 – αρνητικά λιποκύτταρα, που απομονώθηκαν από το φαιό και λευκό λίπος αντίστοιχα (Σχήμα 14B) (48).

A.

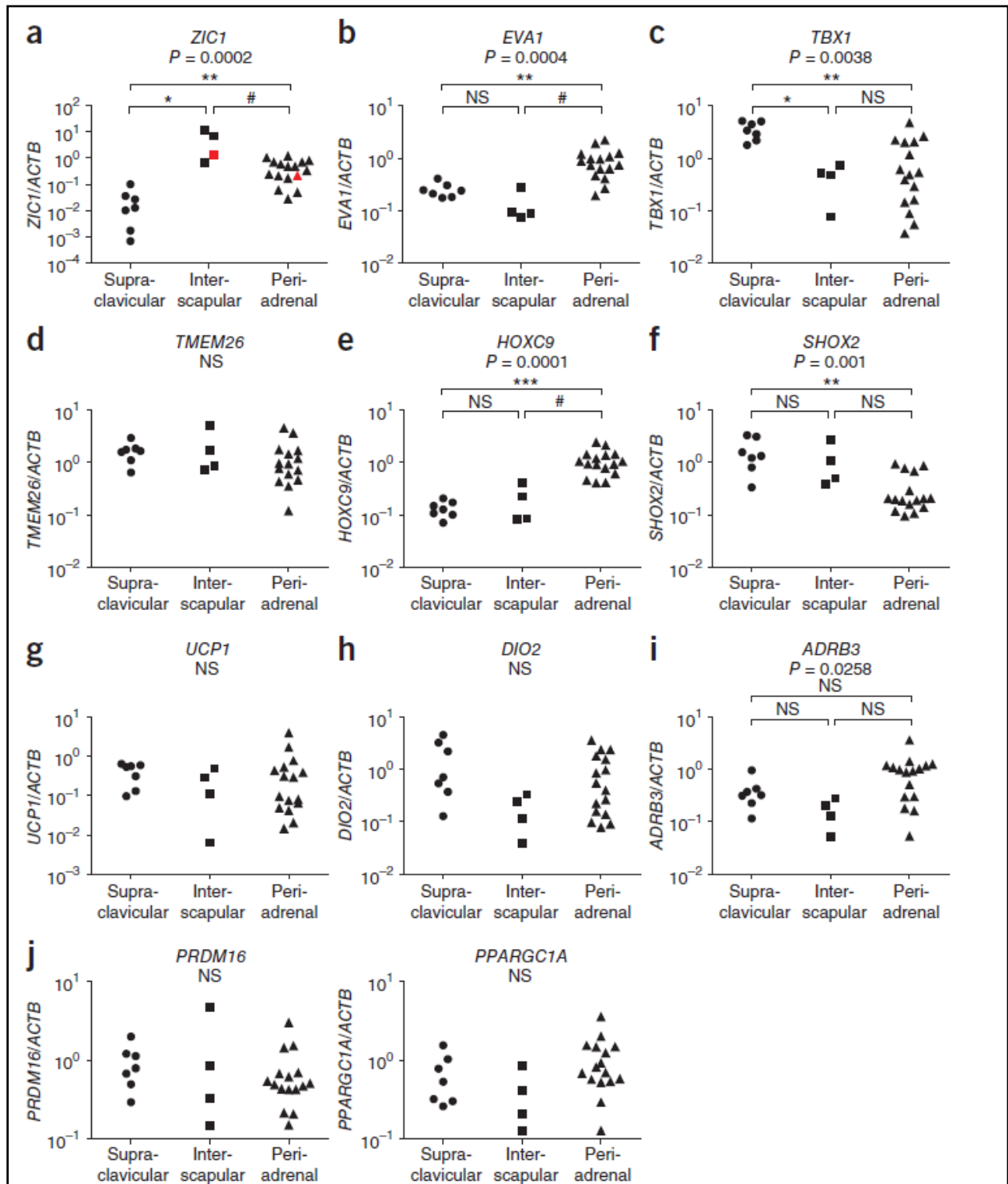


B.



Σχήμα 14: Το φαιό λίπος των ενήλικων ανθρώπων έχει μοριακά χαρακτηριστικά των μπεζ λιποκυττάρων των ποντικών. Έκφραση μπεζ και φαιών γονιδίων από το λευκό και φαιό λιπώδη ιστό 11 ενήλικων ατόμων. Α. Επίπεδα έκφρασης της UCP1. Β. Σχετική γονιδιακή έκφραση τριών μπεζ και τριών φαιών γονιδίων στα αποθέματα του λευκού και φαιού λίπους (48).

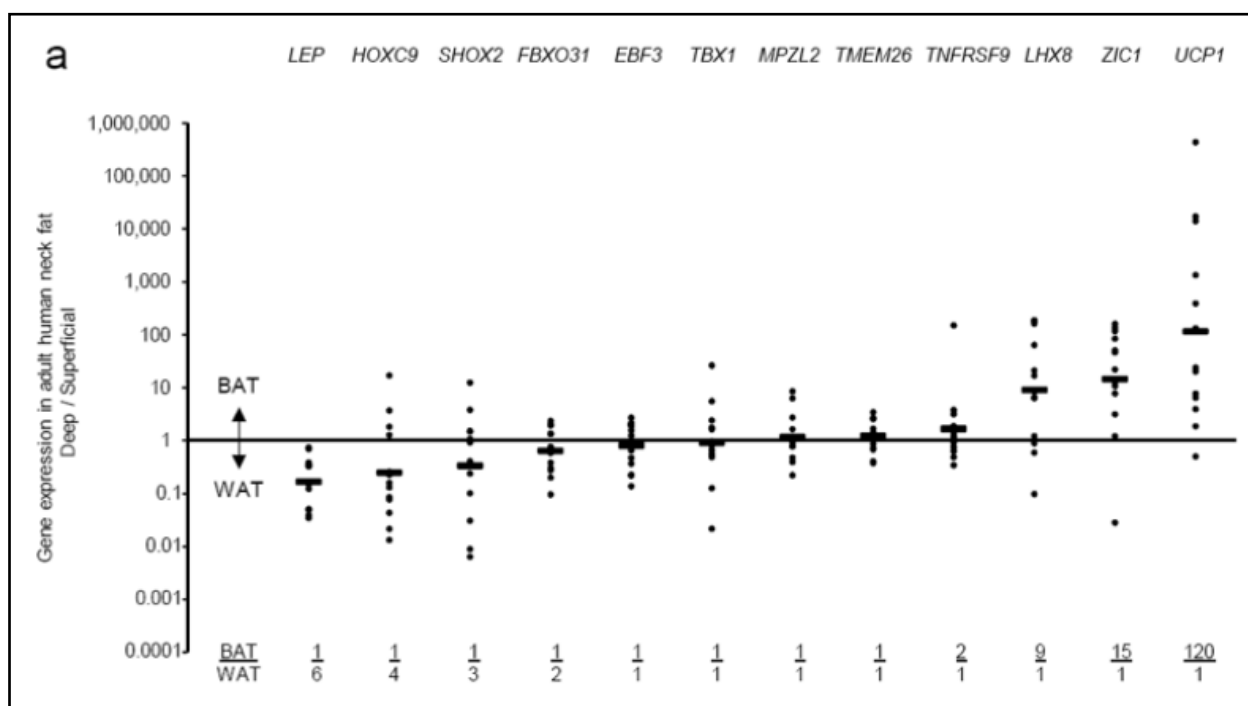
Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξε και μία άλλη έρευνα (49). Ωστόσο, σε ανθρώπινο εμβρυικό δείγμα, ο μεσοπλάτιος φαιός λιπώδης ιστός περιείχε τα κλασικά φαιά λιποκύτταρα σε αντίθεση με τα μπεζ λιποκύτταρα που ανιχνεύονται στα άλλα αποθέματα φαιού λίπους (πχ υπερκλείδια περιοχή) (Σχήμα 15) (50).



Σχήμα 15: Γονιδιακή έκφραση ανθρώπινων αποθεμάτων φαιού λίπους. Ποσοτική real-time PCR του BAT της υπερκλείδιας, μεσοπλάτιας και περινεφρικής περιοχής, με χρήση εναρκτήριων μορίων για ανίχνευση γονιδίων που εκφράζονται εκλεκτικά στα κλασικά φαιά λιποκύτταρα (a,b: *ZIC1*, *EVA1*), στα

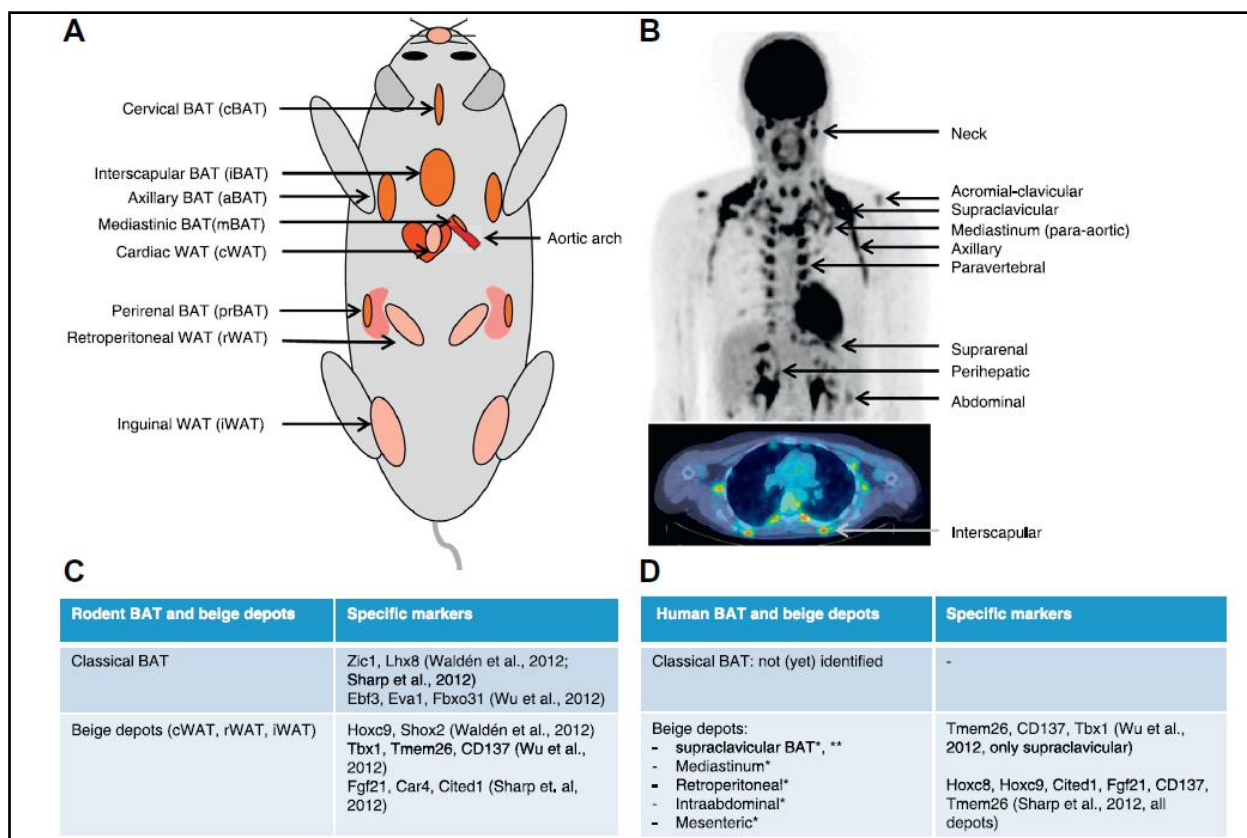
μπεζ λιποκύτταρα (c-f: TBX1, TMEM26, HOXC9, SHOX2) και γενικά στο φαιό λιπώδη ιστό (g-j: UCP1, DIO2, ADRB3, PRDM16, PPARGC1A). Οι κόκκινες κουκκίδες στο διάγραμμα a αναπαριστούν την έκφραση του ZIC1 στα μεσοπλάτια και περινεφρικά αποθέματα ενός βρέφους (50).

Σε πρόσφατη μελέτη, δείγμα λιπώδους ιστού από αυχένα ενήλικων ανθρώπων (5 διαφορετικά επίπεδα δείγματος: από το πιο επιφανειακό μέχρι το πιο βαθύ) αναλύθηκε γονιδιακά και συγκρίθηκε με γενετικούς δείκτες από λιποκύτταρα ποντικών. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το λίπος στα βαθύτερα στρώματα του αυχένα φέρει χαρακτηριστικά των κλασσικών φαιών λιποκυττάρων (LHX8, ZIC1, UCP1) σε σχέση με τα πιο επιφανειακά που έχουν χαρακτηριστικά των λευκών και μπεζ (LEP, HOXC9, SHOX2) (Σχήμα 16) (51).



Σχήμα 16: Λόγος της γονιδιακής έκφρασης στο βαθύ σε σχέση με το επιφανειακό λίπος του αυχένα από 13 εθελοντές. Κάθε κύκλος αναπαριστά ένα άτομο (51).

Στην εικόνα 17, απεικονίζονται τα αποθέματα του φαιού/μπεζ λίπους στα ποντίκια και τους ανθρώπους και γίνεται ταξινόμηση των ειδικών γενετικών δεικτών τους (52).



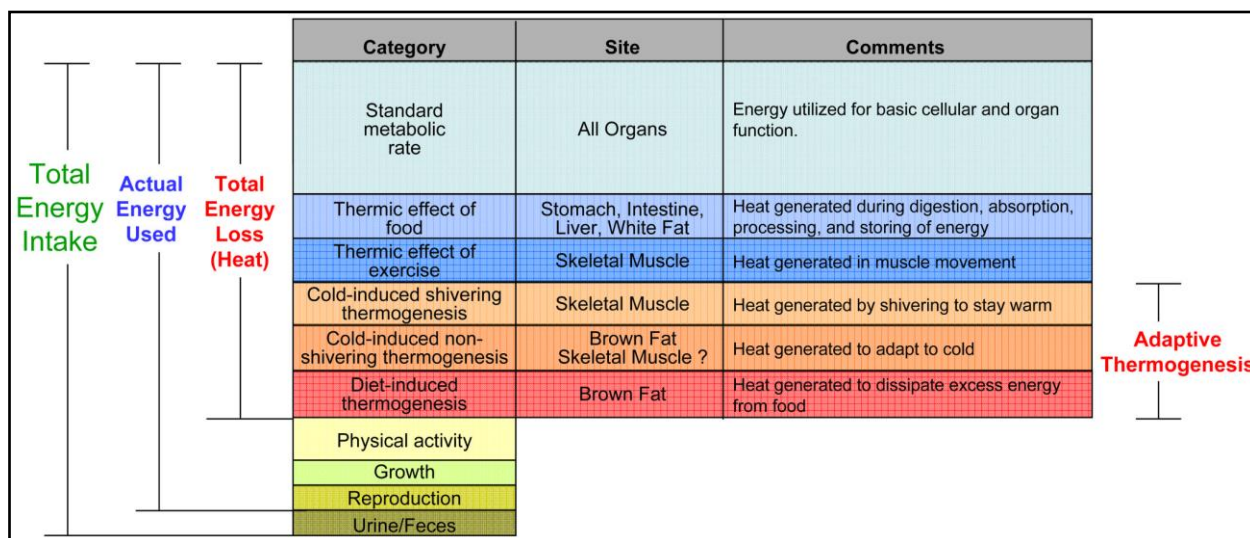
Εικόνα 17: Απεικόνιση του φαιού λιπώδους ιστού και των μπεζ αποθεμάτων σε ποντίκια και ανθρώπους. Α. Εικόνα από ποντίκι που δείχνει τα αποθέματα φαιού λίπους και όσα από τα λευκά αποθέματα είναι επιρρεπή στη φαιοποίηση (μπεζ). Β. Το επάνω τμήμα δείχνει εικόνα PET μέτρησης λεπτού ενήλικα ανθρώπου. Διακρίνεται η πρόσληψη ^{18}F -FDG στις περιοχές του φαιού λίπους κατά την έκθεση στο κρύο. Το κάτω μέρος αποτελεί εικόνα εγκάρσιας PET/CT τομής που δείχνει μεσοπλάτιο φαιό λίπος σε ενήλικα άνθρωπο. Γ. Επισκόπηση των ειδικών δεικτών των αποθεμάτων φαιού και μπεζ λίπους στα ποντίκια. Δ. Επισκόπηση των ειδικών δεικτών των αποθεμάτων φαιού λίπους στους ανθρώπους, οι οποίοι βασίζονται σε δείκτες των μπεζ αποθεμάτων των ποντικών. BAT: Brown Adipose Tissue, WAT: White Adipose Tissue. * Μέτρηση σε παιδιά. ** Μέτρηση σε ενήλικες (52).

2. ΦΑΙΟΣ ΛΙΠΩΔΗΣ ΙΣΤΟΣ: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

2.1 Τύποι θερμογένεσης στο φαιό λιπώδη ιστό

Το ενεργειακό ισοζύγιο περιλαμβάνει την πρόσληψη, την κατανάλωση και την αποθήκευση ενέργειας. Από τους παραπάνω παράγοντες, η κατανάλωση ενέργειας είναι η πιο ευμετάβλητη. Από την προσλαμβανόμενη ενέργεια, ένα μικρό μέρος χάνεται στα ούρα και τα κόπρανα, ένα μέρος χρησιμοποιείται σε φυσιολογικές ανάγκες όπως η ανάπτυξη, η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός, ένα ευμετάβλητο ποσοστό χρησιμοποιείται στη φυσική δραστηριότητα και το μεγαλύτερο τμήμα χρησιμοποιείται για μεταβολικές διαδικασίες ή χάνεται ως θερμότητα. Η

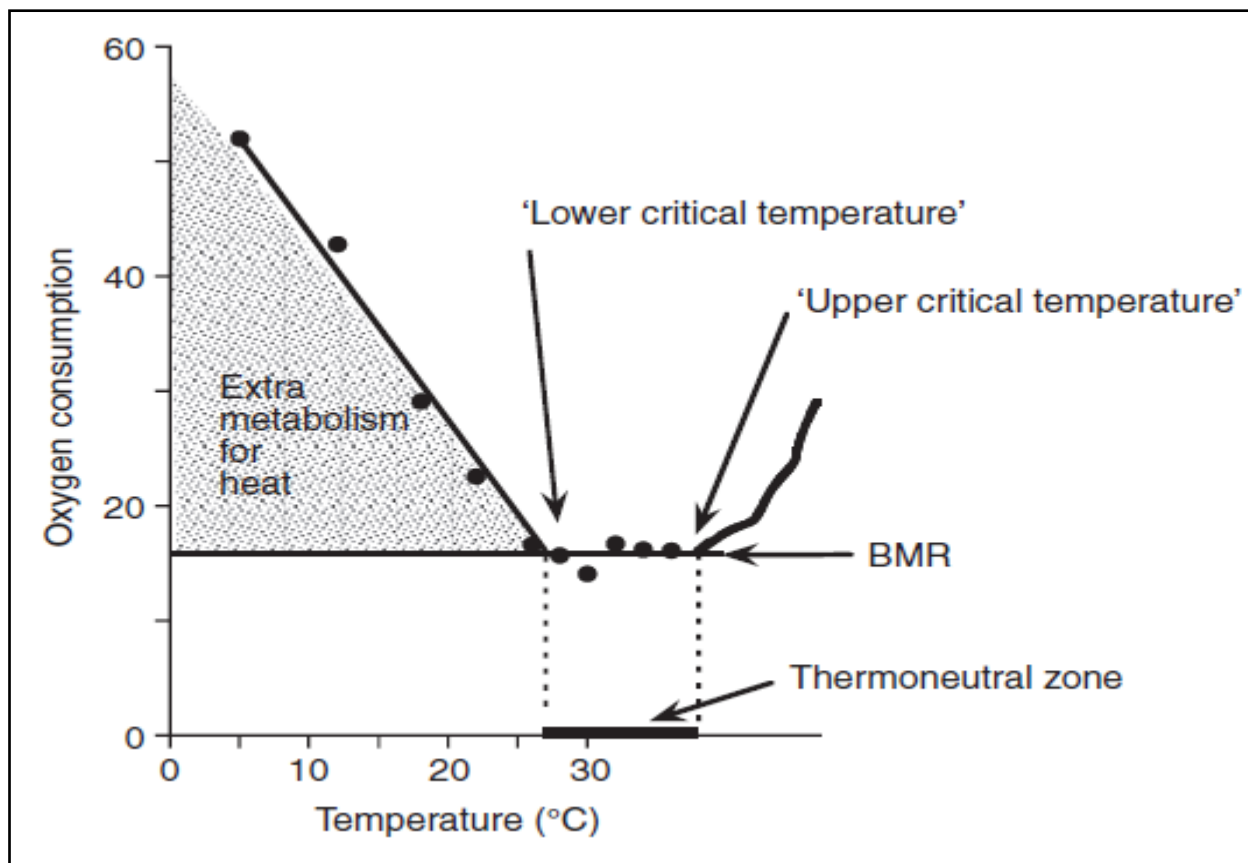
θερμογένεση χωρίζεται σε έξι κατηγορίες, το βασικό μεταβολικό ρυθμό (καθώς όλες οι αντιδράσεις του εκλύουν θερμότητα), τη θερμική επίδραση της τροφής και της άσκησης και την προσαρμοστική θερμογένεση που περιλαμβάνει τρεις υποκατηγορίες. Η προσαρμοστική θερμογένεση ορίζεται ως η συντονισμένη παραγωγή θερμότητας σε απόκριση της περιβαλλοντικής θερμοκρασίας ή της διαίτας (Εικόνα 18) (32).



Εικόνα 18: Χρήση της προσλαμβανόμενης ενέργειας από τα κύτταρα (32).

2.1.1 Θερμορυθμιστική θερμογένεση

Η διατήρηση της θερμοκρασίας του σώματος σε σταθερό επίπεδο εξυπηρετεί στην προστασία των μεταβολικών διεργασιών του οργανισμού. Η θερμοουδέτερη ζώνη αποτελεί το εύρος των περιβαλλοντικών θερμοκρασιών στο οποίο ο οργανισμός μπορεί να διατηρήσει τη θερμοκρασία του σταθερή μόνο μέσω των αντιδράσεων του μεταβολισμού του. Οποιαδήποτε θερμοκρασία πριν ή μετά από αυτό το εύρος, ενεργοποιεί διάφορους μηχανισμούς στον οργανισμό με σκοπό την επαναφορά της εσωτερικής θερμοκρασίας. Οι μηχανισμοί αυτοί, ανεξάρτητα από το αν στοχεύουν στην αύξηση ή μείωση της θερμοκρασίας, αυξάνουν το μεταβολισμό (Εικόνα 19) (53).



Εικόνα 19: Ενεργειακές συνέπειες διάφορων θερμοκρασιών περιβάλλοντος (53)

Το κρύο ενεργοποιεί τη θερμογένεση αφενός μέσω ρίγους στα μυϊκά κύτταρα και αφετέρου χωρίς ρίγος στα φαιά λιποκύτταρα. Το ρίγος είναι μία σχετικά δυσάρεστη κατάσταση που ενεργοποιείται σε υπερβολικό κρύο και δεν μπορεί να διατηρηθεί για πολύ καιρό. Παρατηρήσεις που έγιναν τη δεκαετία του 1950 σε ποντίκια οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι μακρόχρονη παραμονή σε κρύο περιβάλλον (-10°C) ενεργοποιούσε κάποιον άλλο μηχανισμό πέρα από το ρίγος για θερμογένεση καθώς διατηρούνταν ο υψηλός μεταβολικός ρυθμός. Ο μηχανισμός αυτός ονομάστηκε θερμογένεση μη διαμεσολαβούμενη από το ρίγος και ο χώρος που λάμβανε χώρα ήταν τα μιτοχόνδρια των φαιών λιποκυττάρων (53).

2.1.2 Μεταβολορυθμιστική θερμογένεση

Εκτός από τη θερμορυθμιστική, ένας δεύτερος τύπος θερμογένεσης στα φαιά λιποκύτταρα είναι η μεταβολορυθμιστική, η οποία σχετίζεται με την ικανότητα του οργανισμού να μειώνει τη μεταβολική ικανότητα. Αυτό σημαίνει ότι όταν το φαιό λίπος είναι ενεργό, ένα μικρότερο κλάσμα της ενέργειας που καταναλώνεται αποθηκεύεται ως λίπος στο σώμα. Συνεπώς, η αυξημένη μεταβολική ικανότητα που παρατηρείται σε γενετικά παχύσαρκα ποντίκια μπορεί να εξηγηθεί σε ατροφία του φαιού λίπους και ανεπαρκή θερμογένεση. Επίσης, αντίθετα με την

προηγούμενη περίπτωση, μετά από την κατανάλωση συγκεκριμένων τύπων δίαιτας, ενεργοποιείται ένας άλλος τύπος θερμογένεσης (1).

Η έννοια του συγκεκριμένου τύπου θερμογένεσης προσδιορίστηκε το 19^ο αιώνα με τον όρο 'luxuskonsumption' (από το luxus=πολυτέλεια και konsumption=κατανάλωση) ενώ τώρα είναι γνωστή ως θερμογένεση επαγόμενη από τη δίαιτα (diet – induced thermogenesis, DIT). Παρατηρήσεις που είχαν γίνει, πριν από ένα αιώνα περίπου σε ανθρώπους και σκυλιά, αναφέρουν πιθανώς την ύπαρξη ενός φυσιολογικού μηχανισμού μέσω του οποίου η υπερβολική θερμιδική πρόσληψη δεν οδηγεί στην αναμενόμενη αύξηση του βάρους αλλά χάνεται ως θερμότητα. Τη δεκαετία του 1970, μελέτες σε ποντίκια ανακάλυψαν τη συμβολή του φαιού λιπώδους ιστού στη διαδικασία αυτή (54). Ο σκοπός για τον οποίο επιτελείται δεν είναι ξεκάθαρος και φαινομενικά αποτελεί παράλογη σπατάλη ενέργειας από τον οργανισμό (53) ενώ υπάρχουν αντιρρήσεις για την παρουσία του (55).

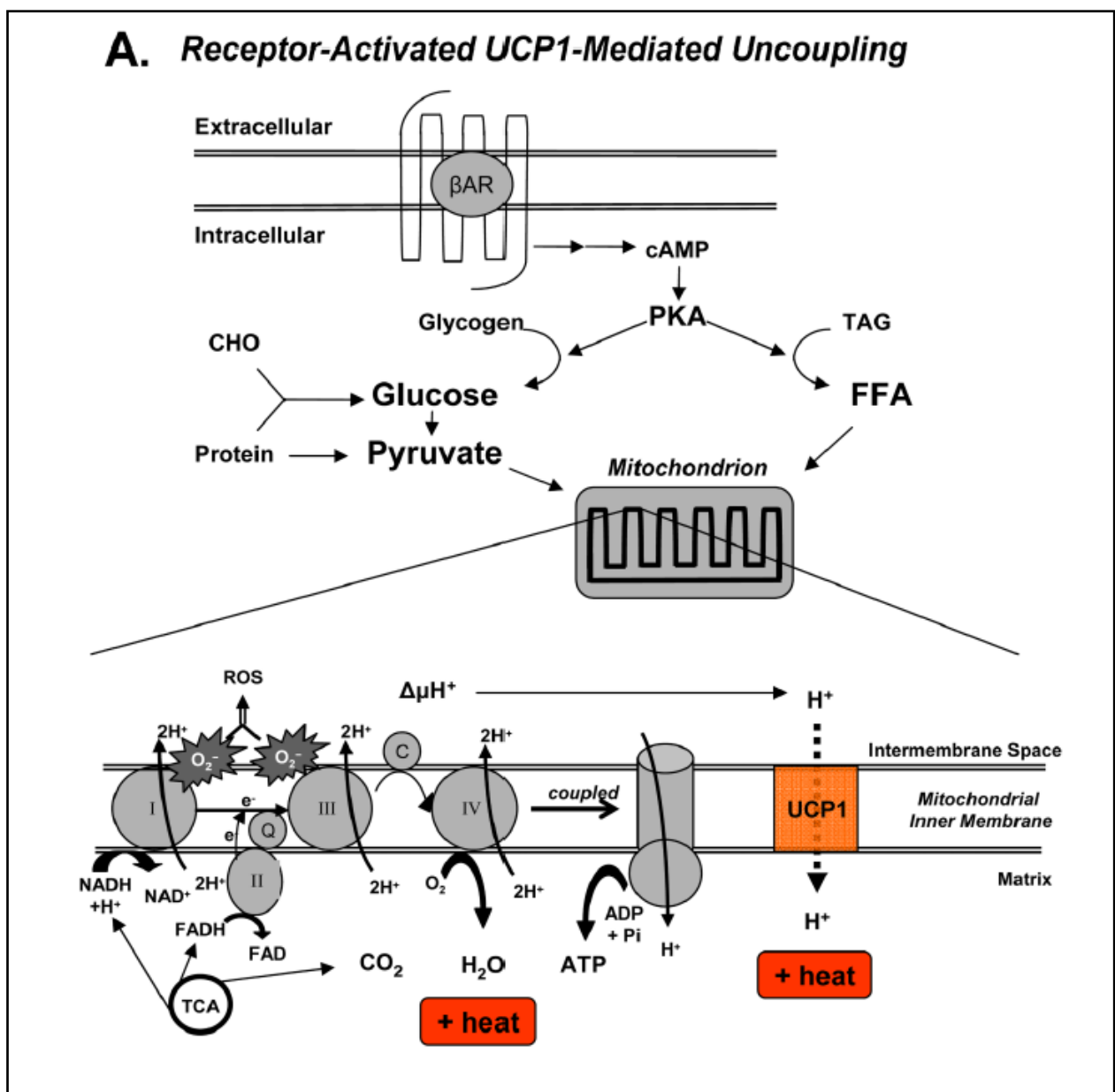
Έχει προταθεί, σύμφωνα με δεδομένα από μελέτες σε ποντίκια, ότι επάγεται από μη ισορροπημένες δίαιτες, πχ χαμηλή σε πρωτεΐνη. Δηλαδή, προκειμένου ο οργανισμός να καλύψει το έλλειμα στο συγκεκριμένο θρεπτικό συστατικό αναγκάζεται να καταναλώσει υπερβολική ποσότητα τροφής, η οποία με κάποιο τρόπο χρειάζεται να αποβληθεί από τον οργανισμό. Αυτό φαίνεται να ισχύει και στους ανθρώπους, όπως προκύπτει από ανάλυση 12 μελετών υπερσίτισης σε ανθρώπους, που διεξήχθησαν από το 1967 ως το 1999 (56). Το φαινόμενο της επαγόμενης από τη δίαιτα θερμογένεσης είναι περισσότερο ευδιάκριτο σε θερμοουδέτερες συνθήκες, καθώς τότε δεν παρεμβάλλει η θερμορυθμιστική θερμογένεση (57).

2.2 Διαδικασία και ρύθμιση θερμογένεσης

2.2.1 Γενικά χαρακτηριστικά θερμογένεσης

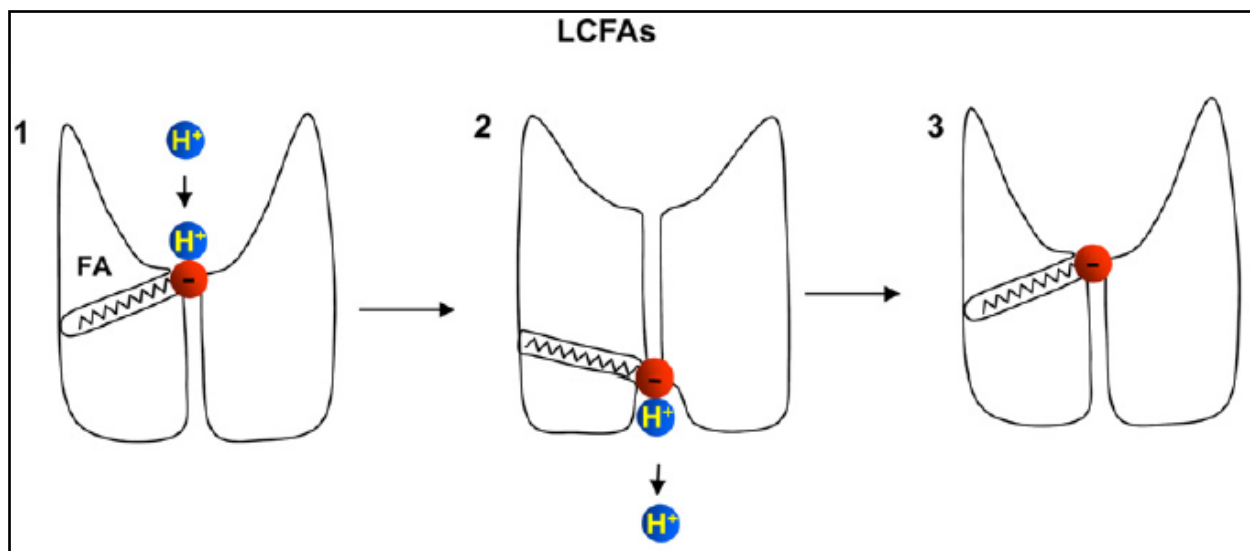
Τα μιτοχόνδρια αποτελούν το εργοστάσιο παραγωγής ενέργειας του κυττάρου με κύρια λειτουργία την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Μέσω αυτής πραγματοποιείται η σύζευξη της παραγωγής ενέργειας (σχηματισμός ATP) με την καύση των ενεργειακών υποστρωμάτων (υδατάνθρακες, λίπη, πρωτεΐνες). Συγκεκριμένα, και οι τρεις κατηγορίες υποστρωμάτων καταλήγουν στην παραγωγή ακετυλο-συνενζύμου Α, το οποίο οξειδώνεται στον κύκλο του Krebs. Η αναπνευστική αλυσίδα ή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων περιγράφει την πορεία των ηλεκτρονίων, που μεταφέρουν τα αναγωγικά ισοδύναμα (NADH , FADH_2) τα οποία έχουν παραχθεί στον κύκλο του Krebs, διαμέσου της εσωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων. Τελικός προορισμός των ηλεκτρονίων, τα οποία μεταφέρονται μέσω ενζυμικών συμπλόκων, είναι το οξυγόνο με αποτέλεσμα το σχηματισμό νερού. Η σημασία της διαδικασίας αυτής

έγκειται στην παραγωγή μιας διαμεμβρανικής διαφοράς pH καθώς σχηματίζεται μία ηλεκτροχημική βαθμίδωση πρωτονίων (proton electrochemical gradient) από τη μήτρα προς το διαμεμβρανικό χώρο γνωστή και ως πρωτονιοκινητική δύναμη (proton-motive force). Η παραγωγή ενέργειας πραγματοποιείται με τη συμβολή της συνθάσης του ATP (ή σύμπλοκο V) που βρίσκεται στην εσωτερική μεμβράνη και η οποία χρησιμοποιεί το δυναμικό ενέργειας των πρωτονίων για τη μετατροπή του ADP σε ATP. Η παρεμβολή της UCP1 στην παραπάνω διαδικασία οδηγεί στην παραγωγή θερμότητας άμεσα με τα πρωτόνια να κατευθύνονται ενάντια στην ηλεκτροχημική τους κλίση και έμμεσα με την επακόλουθη αύξηση της ροής τους διαμέσου της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων που ακολουθεί (Εικόνα 20) (32).



Εικόνα 20: Η διαδικασία της θερμογένεσης στο φαιό λιποκύτταρο (32)

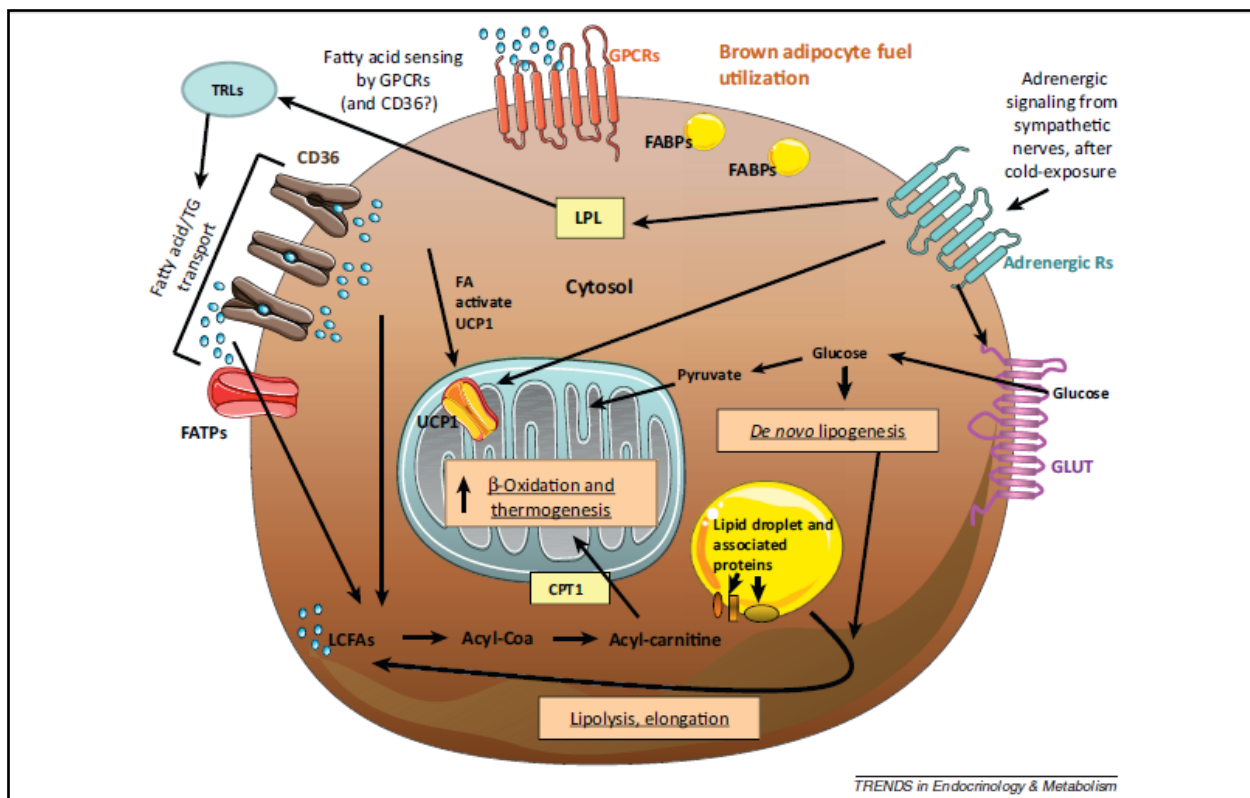
Όταν το κύτταρο βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας, η πρωτεΐνη αποσύζευξης αδρανοποιείται μέσω της πρόσδεσης πουρινικών νουκλεοτιδίων στο μόριο της. Αντίθετα, η ενεργοποίηση του κυττάρου από τη νορεπινεφρίνη θέτει το κύτταρο σε λιπολυτική φάση, που την ενεργοποιεί (53). Τα πουρινικά νουκλεοτίδια (ATP, GDP) προσδένονται στην κυτοσολική πλευρά της UCP1 αποτρέποντας τη μεταφορά των H^+ (58). Τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου (Long Chain Fatty Acids, LCFAs) που προκύπτουν από τη λιπόλυση, δημιουργούν με πρόσδεσή τους στη UCP1 μία αλλαγή στη χωροδιάταξη της πρωτεΐνης (59). Μέσω διάφορων μηχανισμών αλληλεπίδρασης των λιπαρών οξέων με τα πρωτόνια γίνεται η μεταφορά των τελευταίων στη μιτοχονδριακή μήτρα (60). Σε μία έρευνα μέτρησης του φορτίου της UCP1 φάνηκε ότι δεν διαθέτει ουσιαστική δραστηριότητα όταν αναστέλλεται από τα πουρινικά νουκλεοτίδια μέχρι να ενεργοποιηθεί από τα λιπαρά οξέα. Στο σημείο εκείνο, πραγματοποιείται συμμεταφορά $LCFA^-/H^+$, κατά την οποία το μόριο $LCFA^-$ προσδένεται στην κυτοσολική πλευρά της UCP1 και ανταγωνίζεται το αντίστοιχο ανιόν του ATP, υπερνικώντας την ανασταλτική του δράση. Μόνο εφόσον προσδεθεί το $LCFA^-$ ενώνεται και μεταφέρεται το πρωτόνιο στην απέναντι πλευρά της εσωτερικής μεμβράνης. Η συμμεταφορά αυτή είναι ηλεκτρικά ουδέτερη μέχρι να επιστρέψει το $LCFA^-$ στην αρχική του θέση, οπότε το φορτίο της μετατόπισης που επάγεται από τη UCP1 οφείλεται στην παλίνδρομη κίνηση του $LCFA^-$ (Εικόνα 21) (61).



Εικόνα 21: Συμμεταφορά $LCFA^-/H^+$ από τη UCP1 (61)

Τα κύρια υποστρώματα οξείδωσης που χρησιμοποιούνται από τα κύτταρα είναι η γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα. Ο μηχανισμός με τον οποίο επιλέγεται η χρήση του ενός έναντι του άλλου δεν είναι πλήρως κατανοητός. Στους ανθρώπους, σημειώνεται καθημερινά αλλαγή στην επιλογή των υποστρωμάτων: μετά την κατανάλωση τροφής υπάρχει αυξημένη χρήση γλυκόζης ενώ κατά

τη διάρκεια της νηστείας ή του ύπνου οξειδώνεται κυρίως λίπος. Στην εικόνα 22, παρουσιάζεται σχηματικά η χρησιμοποίηση των υποστρωμάτων από το φαιό λιποκύτταρο (60).



Εικόνα 22: Χρησιμοποίηση υποστρωμάτων από το φαιό λιποκύτταρο (60)

Συγκεκριμένα, μετά από έκθεση στο κρύο ενεργοποιείται η β-αδρενεργική σηματοδότηση από το Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα. Η νορεπινεφρίνη που εκκρίνεται από τις νευρικές ίνες αλληλεπιδρά και με τους τρεις τύπους αδρενοϋποδοχέων (α_1 , α_2 και β) στο φαιό λιποκύτταρο ενεργοποιώντας διαφορετικά μονοπάτια σηματοδότησης, όλα συζευγμένα με τις G πρωτεΐνες, καθώς είναι μέλη της οικογένειας υποδοχέων GPCRs (G Protein-Coupled Receptors, GPCRs). Οι β-αδρενοϋποδοχείς διακρίνονται σε τρεις υποκατηγορίες, β_1 , β_2 και β_3 με τον τελευταίο να σχετίζεται με τη θερμογένεση. Η σύνδεση της νορεπινεφρίνης σε αυτόν έχει ποικίλες δράσεις. Χρόνια ενεργοποίηση από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα οδηγεί αφ' ενός σε αύξηση της μάζας του BAT (αύξηση πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης και μείωση απόπτωσης λιποκυττάρων), αφ' ετέρου ενισχύει τη δραστηριότητά του (ενεργοποίηση βιογένεσης μιτοχονδρίων και έκφρασης των θερμογόνων πρωτεϊνών UCP1 και PGC-1 α) (1).

Οι μεταγαγγλιονικές νευρικές ίνες εκκρίνουν νορεπινεφρίνη στους β_3 -αδρενοϋποδοχείς των φαιών λιποκυττάρων, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μιας αλληλουχίας γεγονότων. Οι δράσεις αυτές πραγματοποιούνται μέσω αύξησης των επιπέδων του ενδοκυτταρικού κυκλικού αδενοσινω-μονοφωσφορικού οξέος (cAMP), το οποίο με τη σειρά του ενεργοποιεί την

πρωτεϊνική κινάση A (Protein Kinase A, PKA). Το αδρενεργικό σήμα μεταφέρεται, στη συνέχεια, μέσω φωσφορυλίωσης πρωτεϊνών, με τελικό αποτέλεσμα την έκφραση των λιπασών (λιπάση των τριακυλογλυκερολών του λιπώδους ιστού, ορμονοευαίσθητη λιπάση και μονοακυλο-λιπάση) και της UCP1 (1).

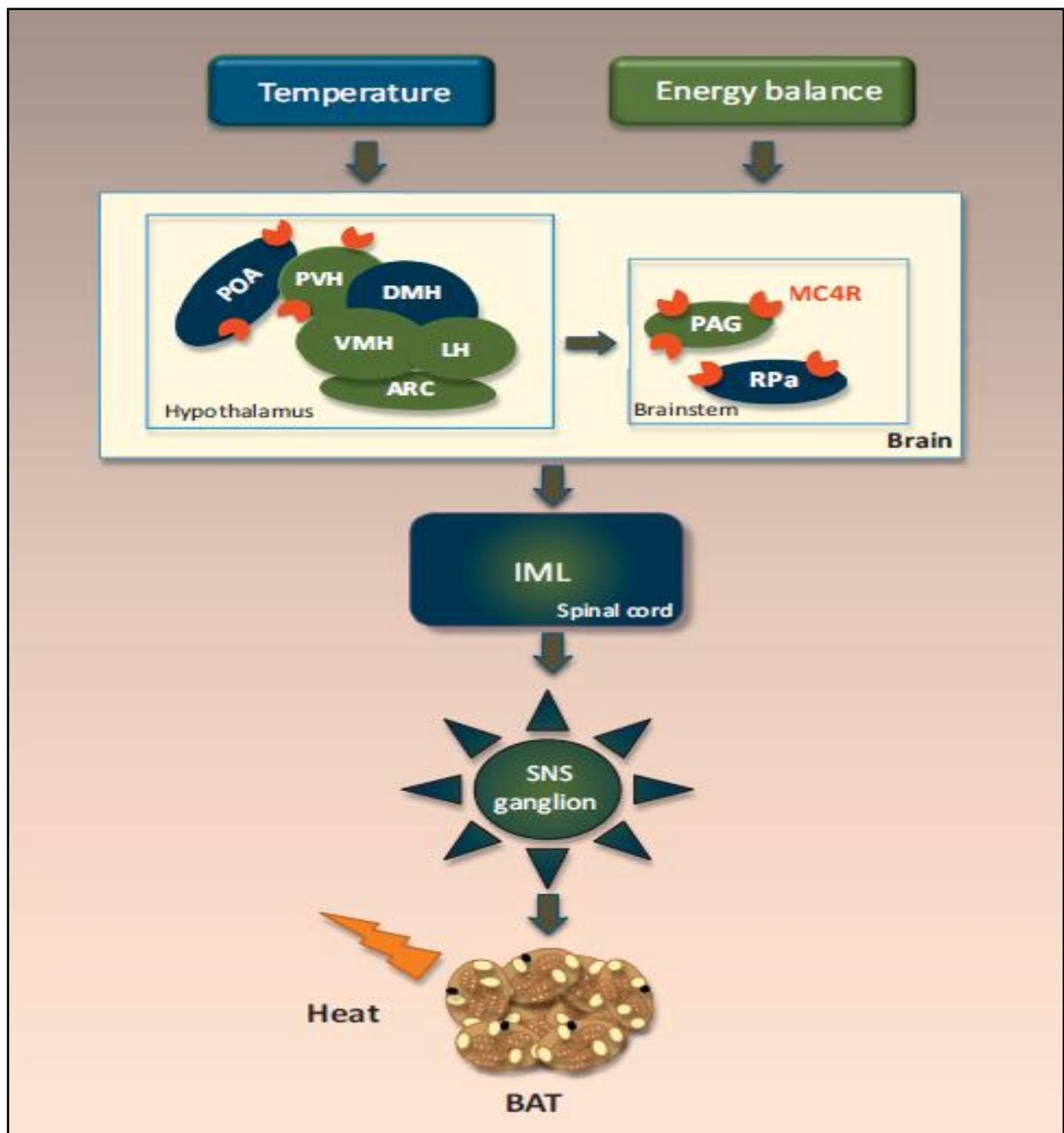
Η λιποπρωτεϊνική λιπάση, επίσης, δρα εξωκυτταρικά διασπώντας τις πλούσιες σε τριακυλογλυκερόλες λιποπρωτεΐνες (Triacylglycerol – rich lipoproteins, TRLs) παρέχοντας λιπαρά οξέα στην κυκλοφορία για πρόσληψη από το φαιό λίπος. Εκτός από την ενεργοποίηση των λιπασών, πραγματοποιείται μία ανάκτηση των ενζύμων που χρειάζονται για την πρόσληψη, κινητοποίηση και οξείδωση των λιπαρών οξέων. Τα λιπαρά οξέα ανιχνεύονται από μία οικογένεια υποδοχέων (G Protein-Coupled Receptors, GPCRs) και πιθανώς από την τρανσλοκάση των λιπαρών οξέων CD36. Σημαντικό ρόλο στην είσοδό τους στο κύτταρο διαδραματίζουν η τρανσλοκάση των λιπαρών οξέων CD36 και οι πρωτεΐνες μεταφοράς των λιπαρών οξέων (Fatty Acid Transport Proteins, FATPs). Μέσα στο κύτταρο, η διακίνησή τους πραγματοποιείται από τις πρωτεΐνες FABPs (Fatty Acid Binding Proteins) και η μεταβολική τους πορεία περιλαμβάνει την αποθήκευση στα λιποσταγονίδια ως τριακυλογλυκερόλες ή την οξείδωση στα μιτοχόνδρια. Σχετικά με τη γλυκόζη, οι μεταφορείς της (Glucose Transporter, GLUT) μετατοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη και η γλυκόζη που προσλαμβάνεται οξειδώνεται, αποθηκεύεται ως γλυκογόνο ή χρησιμοποιείται στη de novo λιπογένεση (60).

Η πρόσληψη της γλυκόζης γίνεται κλασικά με τη συμβολή της ινσουλίνης, ωστόσο, μπορεί να πραγματοποιηθεί και μέσω άλλων μηχανισμών. Μία τάξη επιλεκτικών, αγωνιστών πορείας σηματοδότησης που εμπλέκεται στην ανάπτυξη του λιπώδους ιστού (non - canonical hedgehog signaling pathway) προκαλεί μία ισχυρή πρόσληψη γλυκόζης από το φαιό λιπώδη ιστό και τα μυικά κύτταρα μέσω ενεργοποίησης ενός άξονα του υποδοχέα της πορείας (Smo) και της πρωτεϊνικής κινάσης εξαρτώμενης από το AMP (AMPK) που ανιχνεύει την ενεργειακή κατάσταση του κυττάρου από το λόγο AMP/ATP (62).

Επίσης, η θυρεοειδική ορμόνη φαίνεται να σχετίζεται με τη θερμογένεση και την πρόσληψη γλυκόζης από το φαιό λίπος. Υπάρχει σε δύο μορφές, τη θυροξίνη (T4), χαμηλής δραστηριότητας, η οποία μετατρέπεται στην ενεργή μορφή 3,3',5 – τριωδοθυρονίνη (T3) με τη βοήθεια των ενζύμων διοδινάση τύπου 1 και 2 (DIO1, DIO2). Το ένζυμο DIO2 εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα φαιά λιποκύτταρα κατά την έκθεση στο κρύο και είναι απαραίτητος παράγοντας για τη θερμογένεση ενώ knock out ποντίκια στο συγκεκριμένο ένζυμο εμφανίζουν παρά τα αυξημένα επίπεδα της UCP1 διαταραχές στη λιπόλυση, στη λιπογένεση και στην προσαρμοστική θερμογένεση (63,64), έχουν ινσουλινοαντίσταση και είναι επιρρεπή στην επαγόμενη διατροφικά παχυσαρκία (65).

2.2.2 Κεντρική και περιφερική ρύθμιση θερμογένεσης

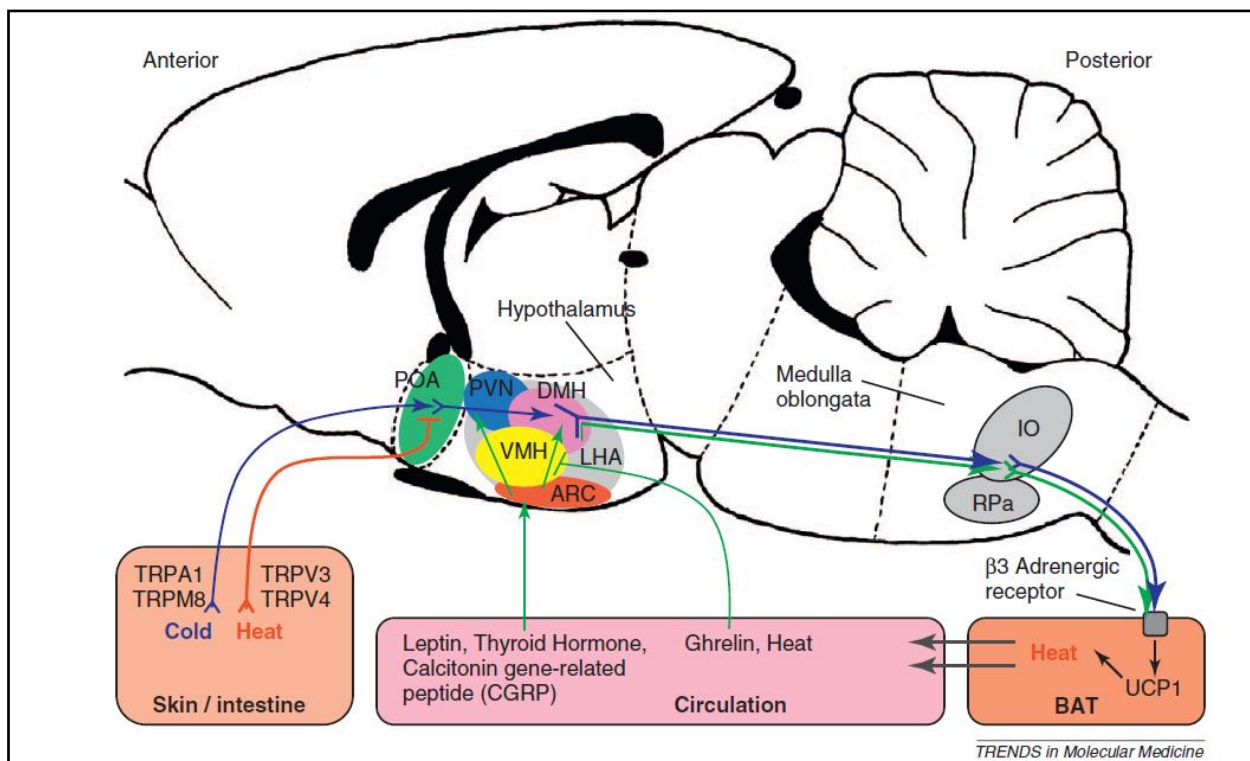
Η θερμογένεση ρυθμίζεται κεντρικά από μία ποικιλία εγκεφαλικών κέντρων και νευρωνικών κυκλωμάτων, που ελέγχουν τον τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στα φαιά λιποκύτταρα. Παραδείγματα αυτών αποτελούν η προοπτική περιοχή (POA, Preoptic Area), ο τοξοειδής υποθαλαμικός πυρήνας (ARC, Arcuate Hypothalamic Nucleus), ο παρακοιλιακός υποθαλαμικός πυρήνας (PVH, Paraventricular hypothalamic nucleus), ο μεσονωτιαίος υποθαλαμικός πυρήνας (DMH, dorsomedial hypothalamic nucleus) και ο πλευρικός υποθάλαμος (LH, Lateral hypothalamus). Τα συγκεκριμένα κέντρα βρίσκονται στον υποθάλαμο και συμμετέχουν στη θερμορρυθμιστική θερμογένεση. Επίσης, και στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης σημαντικό ρόλο έχουν τα κέντρα του υποθαλάμου, τα οποία αλληλεπιδρούν με τα αντίστοιχα κέντρα του εγκεφαλικού στελέχους, δίπλα στον υποθάλαμο, PAG (periaqueductal gray) και RPa (raphe pallidus) (Εικόνα 23) (66).



Εικόνα 23: Κεντρικός έλεγχος της θερμογένεσης του φαιού λιπώδους ιστού (66)

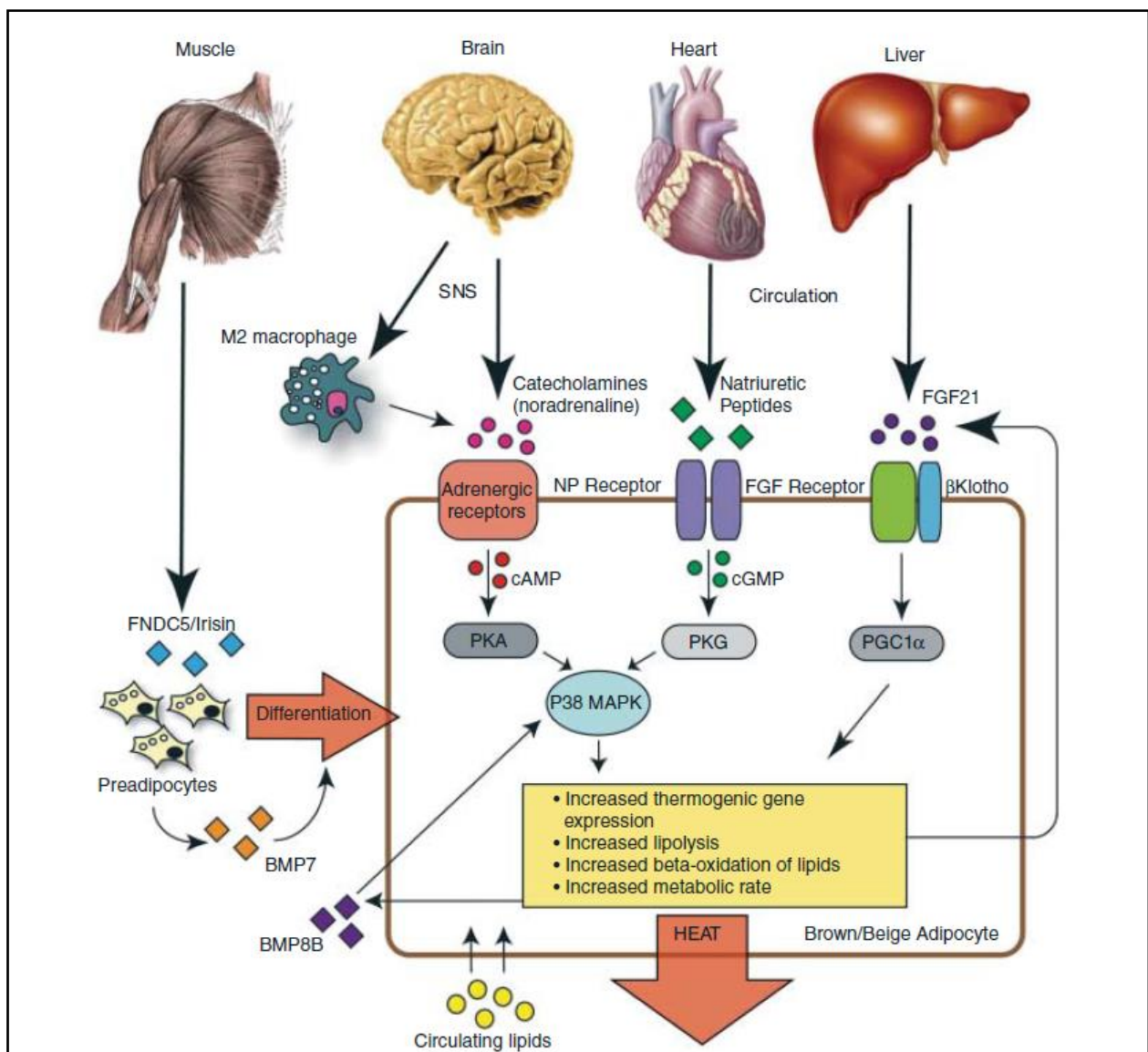
Συγκεκριμένα, αισθητήρες-υποδοχείς της θερμοκρασίας (TRPA1 και TRPM8 για το κρύο, TRPV3 και TRPV4 για τη ζέστη) εκφράζονται σε προσαγωγούς νευρώνες στο δέρμα και στο έντερο, οι οποίοι δίνουν σήμα στην προοπτική περιοχή για θερμορυθμιστικές δράσεις όπως είναι η αγγειοδιαστολή ή η αγγειοσυστολή και η ενεργοποίηση/καταστολή του BAT μέσω του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η ρύθμιση της θερμοκρασίας και ο έλεγχος της ενεργειακής ομοιόστασης προκαλεί μία σειρά αλληλεπιδράσεων μεταξύ των εγκεφαλικών κέντρων με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των νευρώνων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που πλαισιώνουν το μεσοπλάτιο φαιό λίπος. Οι νευρώνες αυτοί φαίνεται να συγκλίνουν στο κέντρο RPa, ενώ και το εγκεφαλικό, ομοιοστατικό σύστημα της μελανοκορτίνης

πιστεύεται ότι ενσωματώνει τις θερμικές και μεταβολικές αλλαγές στη ρύθμιση της θερμογένεσης. Το σύστημα αυτό παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης, επηρεαζόμενο από διατροφικές ορμόνες όπως είναι η λεπτίνη και η γκρελίνη (Εικόνα 24) (67).



Εικόνα 24: Θερμική και διατροφική ρύθμιση της ενεργοποίησης του φαιού λίπους από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (67)

Εκτός από την κεντρική ρύθμιση της θερμογένεσης από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, υπάρχουν αρκετοί ενδοκρινικοί παράγοντες που εκκρίνονται από διάφορα όργανα και λειτουργούν ως ορμόνες ενισχύοντας τη λειτουργία του φαιού λιπώδους ιστού (Εικόνα 25) (68). Τα νατριουρητικά πεπτίδια (Natriuretic peptides, NPs) αποτελούν ορμόνες εκκρινόμενες από την καρδιά με δράση στο νεφρικό σύστημα για τη διατήρηση της ομοιόστασης των υγρών. Έρευνες της τελευταίας δεκαετίας έδειξαν την εμπλοκή της στη λιπόλυση του λευκού λιπώδους ιστού μέσω ενεργοποίησης μιας διαφορετικής πορείας από αυτή του cAMP. Η πρόσδεσή της στους υποδοχείς αυξάνει τα επίπεδα του κυκλικού γουάνινο-μονοφωσφορικού οξέος (cGMP), ενεργοποιώντας μια σειρά διαφορετικών κινασών (68). Η επίδραση με αυτές τις ορμόνες σε συνδιασμό με αδρενεργική ενεργοποίηση σε λευκά λιποκύτταρα ανθρώπων και σε λευκά και φαιά λιποκύτταρα ποντικών είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη λιπόλυση και ενεργοποίηση του θερμογόνου προγράμματος (69).



Εικόνα 25: Ενδοκρινική ρύθμιση της θερμογένεσης στο φαιό λιπώδη ιστό (68)

Τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι η άσκηση είναι ικανή να επάγει τη φαιοποίηση του λευκού λιπώδους ιστού. Η άσκηση αυξάνει την έκφραση του PGC1- α , ο οποίος έχει συσχετιστεί με θετικές επιδράσεις στους μύες όπως η μιτοχονδριογένεση και η αγγειογένεση. Ωστόσο, εκτός από τοπικές δράσεις εμφανίζει και συστηματικές. Πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι εκφράζει το γονίδιο *Fndc5*, το οποίο κωδικοποιεί την αντίστοιχη διαμεμβρανική πρωτεΐνη. Η πρωτεολυτική τροποποίηση της πρωτεΐνης αυτής σχηματίζει την ιριζίνη, μία ορμόνη 112 αμινοξέων που εκκρίνεται στο αίμα και αυξάνεται μετά από άσκηση αντοχής τόσο στα ποντίκια όσο και στους ανθρώπους. Σε καλλιέργεια λευκών λιποκυττάρων ποντικών, η ιριζίνη αυξάνει τα επίπεδα της UCP1 και την ενεργειακή κατανάλωση ενώ σε παχύσαρκα, διαβητικά ποντίκια μειώνει το σωματικό βάρος και βελτιώνει την ινσουλινοαντίσταση (70).

Ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας 21 (Fibroblast Growth Factor 21, FGF21) εκκρίνεται από το λευκό και φαιό λιπώδη ιστό αλλά και από άλλους ιστούς όπως το ήπαρ και ρυθμίζει την απόκριση του ήπατος στη φάση της νηστείας (26). Έκθεση στο κρύο οδηγεί στην ενεργοποίηση ενός θερμογόνου προγράμματος στα λευκά λιποκύτταρα μέσω αύξησης των επιπέδων του PGC1-α (71). Ωστόσο, η συστηματική χορήγησή της σχετίζεται με οστική απώλεια γι' αυτό το λόγο απαιτείται στοχευμένη δράση στο λιπώδη ιστό (26).

Ο φαιός λιπώδης ιστός, επίσης, συνεισφέρει στη ρύθμιση της δράσης του με αύξηση των αποθεμάτων του. Οι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες BMP7 και BMP8B συμμετέχουν στη διαδικασία της διαφοροποίησης των φαιών λιποκυττάρων (68). Η δράση του BMP7 στα πρόδρομα φαιά λιποκύτταρα οδηγεί στη διαφοροποίησή τους σε φαιά λιποκύτταρα, επάγοντας την έκφραση του PRDM16 και του PGC1α (31). Το BMP8B εκφράζεται στα ώριμα φαιά λιποκύτταρα ανταποκρινόμενο σε θερμικά (κρύο) ή διατροφικά (υψηλή σε λίπος διαίτα) ερεθίσματα και δρα κεντρικά και περιφερικά μέσω αύξησης της συμπαθητικής ενεργοποίησης από τον υποθάλαμο και ενίσχυσης της απόκρισης στην αδρενεργική ενεργοποίηση από το φαιό λίπος, αντίστοιχα (72).

Τέλος, βρέθηκε μία αναπάντεχη συσχέτιση μεταξύ των μακροφάγων και του φαιού λίπους. Τα μακροφάγα M1 σχετίζονται με την ύπαρξη φλεγμονής στο λιπώδη ιστό των παχύσαρκων ατόμων. Ωστόσο, υπάρχει και αντιφλεγμονώδης τύπος μακροφάγων, τα M2, τα οποία μειώνονται στην παχυσαρκία (23). Έκθεση στο κρύο οδηγεί σε αύξηση των αντιφλεγμονωδών M2 μακροφάγων στο λευκό και φαιό λιπώδη ιστό ενώ παρατηρείται αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης. Έχει προταθεί ότι η έκκριση κατεχολαμινών από τα μακροφάγα βοηθάει στη διατήρηση της θερμογένεσης στο BAT. Ωστόσο, η συσχέτιση αυτή και ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο γίνεται, χρειάζονται επιβεβαίωση (68).

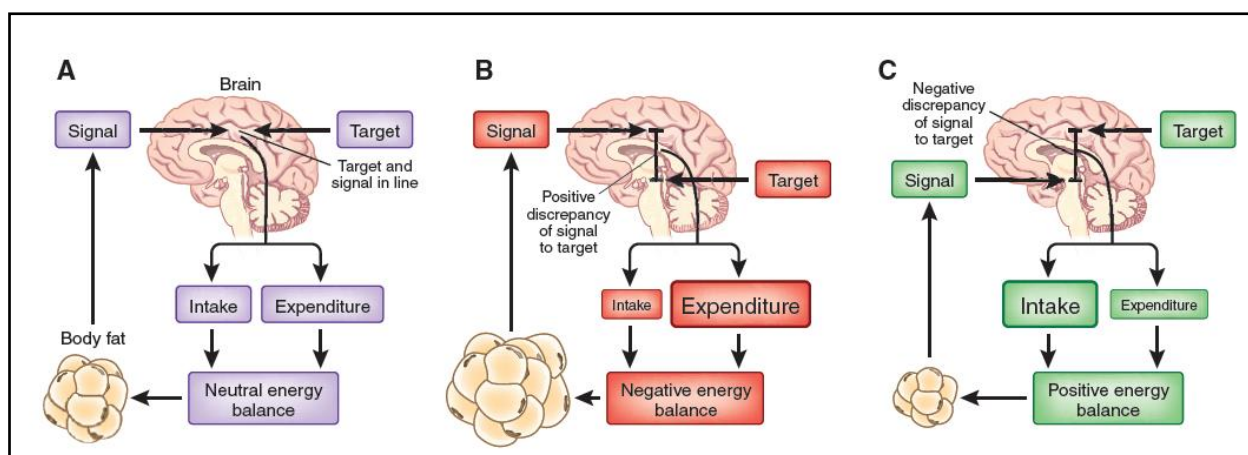
2.3 Θεραπευτικές προεκτάσεις

2.3.1 Παχυσαρκία και μεταβολικά νοσήματα

Η παχυσαρκία και τα συνοδά μεταβολικά νοσήματα (Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2, καρδιαγγειακά νοσήματα) έχουν πάρει διαστάσεις επιδημίας τις τελευταίες δεκαετίες παγκοσμίως με τις προβλέψεις για το μέλλον να είναι δυσοίωνες. Η αρχή στην οποία βασίζονται οι θεραπείες της παχυσαρκίας είναι η επίτευξη αρνητικού ισοζυγίου ενέργειας μέσω μείωσης της πρόσληψης τροφής, αύξησης της ενεργειακής κατανάλωσης ή εφαρμογής και των δύο. Οι προσεγγίσεις για την απώλεια βάρους περιλαμβάνουν την υιοθέτηση δίαιτας, την άσκηση, τη φαρμακοθεραπεία - μείωση ενεργειακής πρόσληψης είτε με δράση στα εγκεφαλικά κέντρα του

κορεσμού (σιβουτραμίνη και φεντερμίνη) είτε με μείωση της ικανότητας απορρόφησης του εντέρου (ορλιστάτη) - και βαριατρικές επεμβάσεις (32).

Στην προσπάθεια της ρύθμισης του βάρους, οι δίαιτες αδυνατίσματος και η τακτική άσκηση έχουν αποδειχτεί αναποτελεσματικοί τρόποι λόγω του μικρού ποσοστού μακροπρόθεσμης προσκόλησης. Εκτός από την έλλειψη κινητοποίησης των ατόμων, το παραπάνω φαινόμενο μπορεί να εξηγηθεί από τους αλλοστατικούς, ρυθμιστικούς μηχανισμούς του οργανισμού, με τους οποίους ελέγχει την ενεργειακή ισορροπία. Ο όρος αλλόσταση περιγράφει τη διατήρηση της σταθερότητας σε ένα βιολογικό σύστημα, το οποίο τείνει να αλλάξει (67). Παράδειγμα αλλοστατικού μηχανισμού είναι η υπόθεση του λιποστάτη, σύμφωνα με την οποία οποιαδήποτε αλλαγή στα ενεργειακά αποθέματα (λίπος), οδηγεί στην έκκριση ενός σήματος (λεπτίνη) το οποίο δρα στον υποθάλαμο με σκοπό να επηρεάσει την πρόσληψη τροφής ή τη κατανάλωση, ώστε η παρατηρούμενη διαφορά να φέρει το σωματικό βάρος στο προκαθορισμένο σημείο (Εικόνα 26) (73).

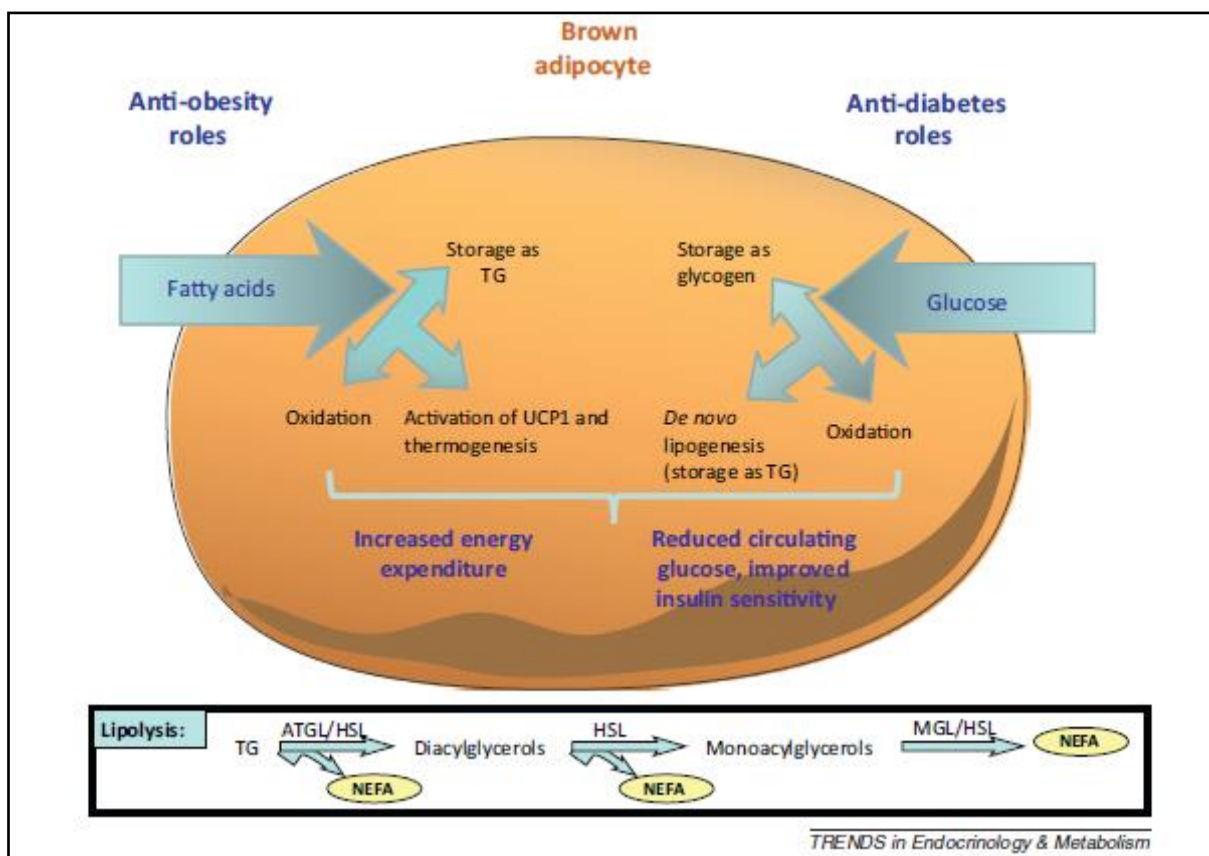


Εικόνα 26: Η θεωρία του λιποστάτη για τη ρύθμιση του σωματικού λίπους (73)

Με τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς σχετίζονται και οι λόγοι που απέτυχε μέχρι τώρα η φαρμακοθεραπεία. Φάρμακα που στοχεύουν σε ένα μόνο μονοπάτι, όπως είναι η καταστολή της όρεξης, δεν μπορούν να έχουν μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα. Ταυτόχρονα, λαμβάνοντας υπόψη ότι τα κέντρα ελέγχου του κορεσμού αλληλεπιδρούν με άλλους ρυθμιστές στον εγκέφαλο, προκαλούνται ψυχοτρόπες παρενέργειες. Επιπλέον, και οι βαριατρικές επεμβάσεις δεν στερούνται κινδύνου (32). Έρευνες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι η αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης μέσω της θερμογένεσης μπορεί να αποτελέσει τη λύση στο πρόβλημα του αυξημένου βάρους και των μεταβολικών επιπλοκών ξεπερνώντας τα αντισταθμιστικά μέτρα του οργανισμού στην αλλαγή του προκαθορισμένου σημείου (74).

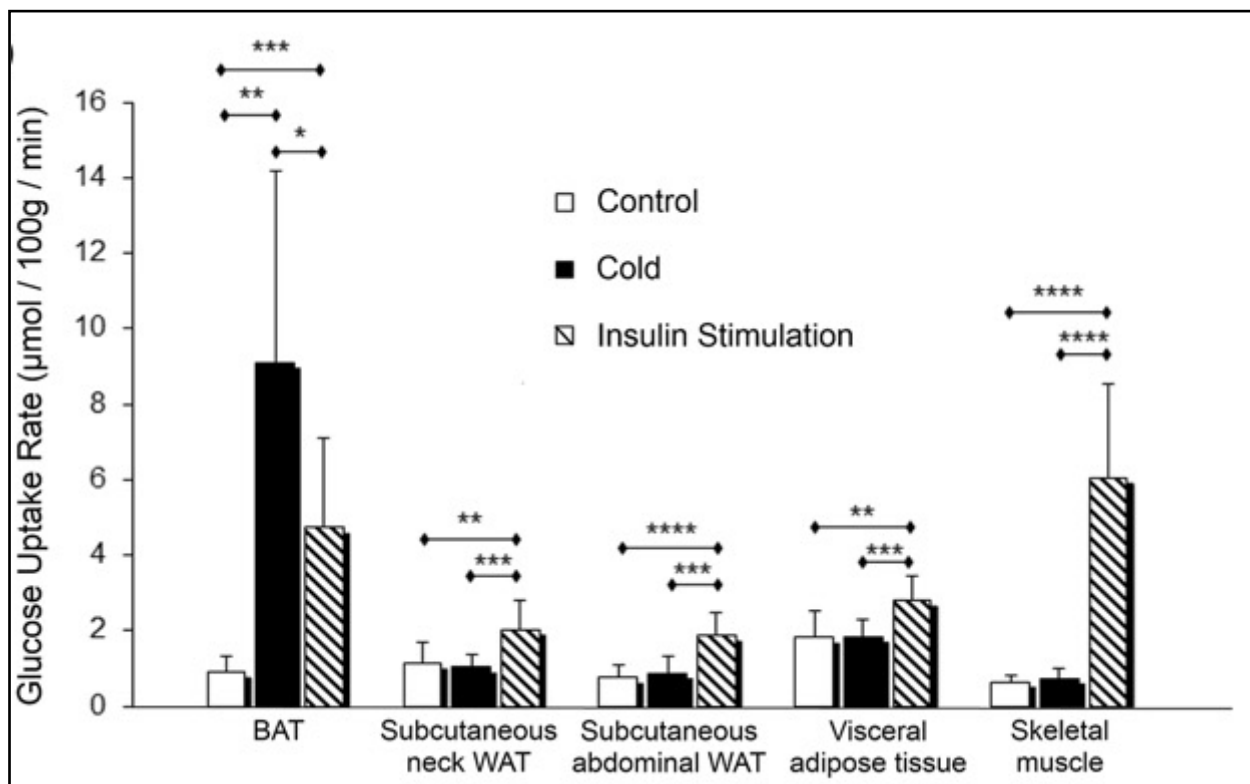
Ο φαιός λιπώδης ιστός αποτελεί ένα θερμογόνο όργανο, το οποίο όταν είναι ενεργοποιημένο συνεισφέρει σημαντικά στην ενεργειακή κατανάλωση και το μεταβολισμό της γλυκόζης και του

λίπους (Εικόνα 27) (60). Έρευνες σε ποντίκια έδειξαν ότι ενεργοποίησή του αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση, μειώνει το ποσοστό λίπους και προστατεύει από παχυσαρκία μετά από υπερθερμιδική διαίτα. Τα αντίθετα αποτελέσματα σημειώνονται με εκτομή του BAT (75). Αντίστοιχα, τα ανθρώπινα ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν αυξημένη ενεργειακή κατανάλωση, αυξημένη ινσουλινοευαισθησία και πρόσληψη λιπαρών οξέων από την κυκλοφορία σε άτομα με ανιχνεύσιμο φαιό λίπος (76).

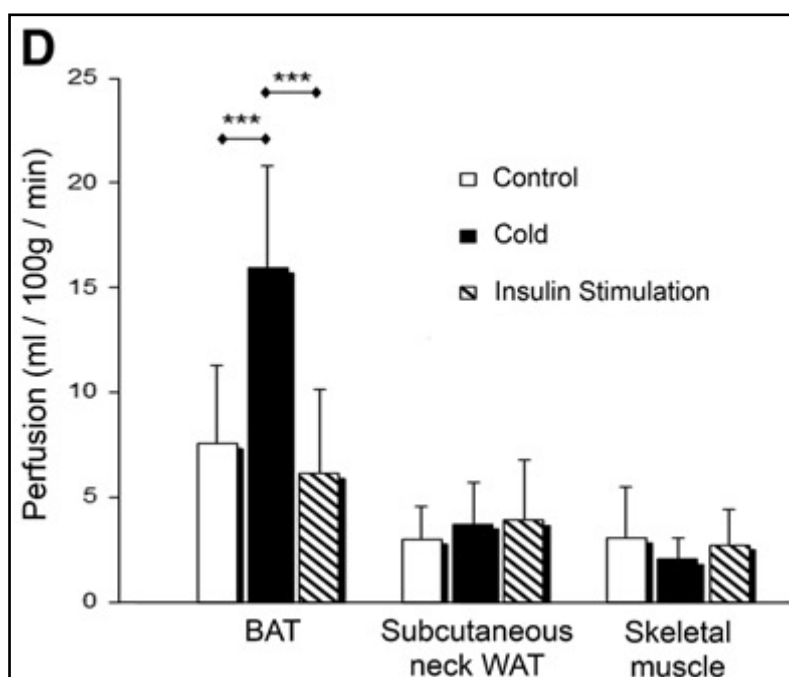


Εικόνα 27: Το φαιό λιποκύτταρο και η συνεισφορά του στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και του διαβήτη (60)

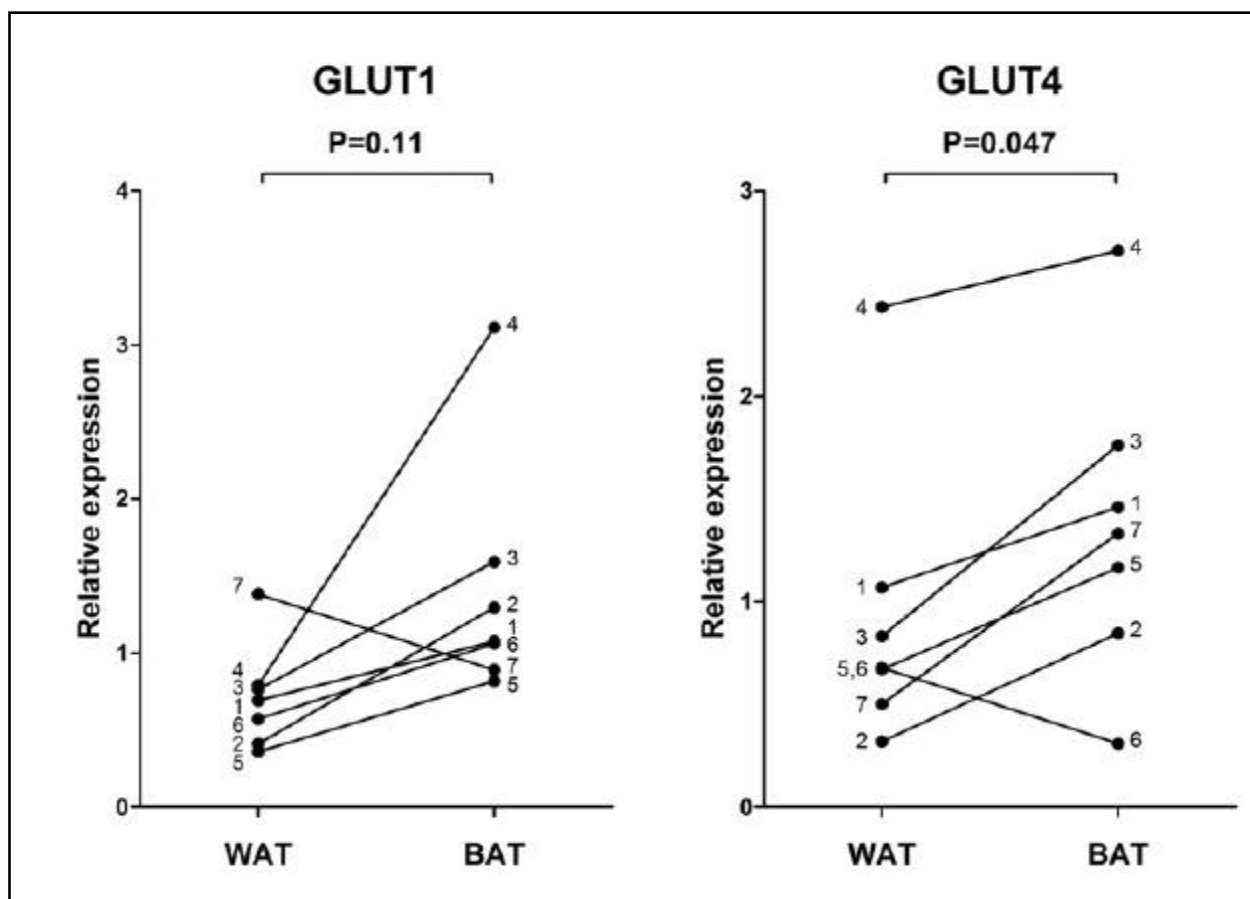
Έκθεση υγιών εθελοντών στο κρύο είχε ως αποτέλεσμα 12πλάσια αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης (Σχήμα 17) από το φαιό λιπώδη ιστό και διπλασιασμό της αιματικής ροής (Σχήμα 18) στο συγκεκριμένο ιστό, ένδειξη αυξημένης μεταβολικής δραστηριότητας. Αντίθετα, η ινσουλίνη αυξάνει κατά πέντε φορές την πρόσληψη γλυκόζης σε θερμοουδέτερες συνθήκες. Η γονιδιακή έκφραση του μεταφορέα γλυκόζης GLUT4 ήταν υψηλότερη στο φαιό λιπώδη ιστό σε σχέση με το λευκό (Σχήμα 19) (77) όπως συμβαίνει και στα ποντίκια που έχουν εκτεθεί στο κρύο, τα οποία εμφανίζουν αυξημένη έκφραση GLUT1 και GLUT4 και αυξημένη διάθεση γλυκόζης στο φαιό λίπος σε σχέση με άλλους ιστούς (78). Στον πίνακα 9, παρουσιάζεται η επίδραση της έκθεσης στο κρύο και της ινσουλίνης στη μεταβολική δραστηριότητα του φαιού λιπώδους ιστού και στις ορμόνες που την επηρεάζουν.



Σχήμα 17: Ρυθμός πρόσληψης γλυκόζης σε θερμοουδέτερες συνθήκες, στο κρύο και μετά από ινσουλινική ενεργοποίηση στο φαιό, υποδόριο (αυχένιας και κοιλιακή περιοχή) και σπλαχνικό λευκό λιπώδη ιστό και το σκελετικό μυ. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$ (77)



Σχήμα 18: Αιματική ροή σε θερμοουδέτερες συνθήκες, στο κρύο και μετά από ινσουλινική ενεργοποίηση στο φαιό, υποδόριο (αυχένιας) λευκό λιπώδη ιστό και το σκελετικό μυ, *** $p < 0,001$ (77)



Σχήμα 19: Έκφραση των υποδοχέων γλυκόζης GLUT1 και GLUT4 στο λευκό και φαιό λιπώδη ιστό (77)

Πίνακας 9: Επίδραση της έκθεσης στο κρύο και της ινσουλίνης στη μεταβολική δραστηριότητα του φαιού λίπους και τη συγκέντρωση ορμονών με επίδραση στη λειτουργία του (76)

Table 1		
The effects of cold and insulin stimulations on BAT metabolic activity and on systemic hormonal concentrations which have importance for the metabolic function of BAT. The arrows indicate an increase or decrease in the measure in comparison to warm fasting condition (Orava et al. 2011).		
	Cold	Insulin stimulation (clamp)
BAT perfusion	↑↑↑	→
BAT glucose uptake	↑↑↑	↑↑
Hormonal concentration		
Insulin	↓↓	↑↑↑
Noradrenalin	↑↑↑	→
Fatty acids	↑↑↑	↓↓
TSH	↓↓	
T4free	→	→
T3free	↓ (BAT+)	→
Energy expenditure	↑↑	↑↑

Τα λιπαρά οξέα αποτελούν σημαντική πηγή ενέργειας για τα φαιά λιποκύτταρα. Παλαιότερες έρευνες σε ποντίκια αναφέρουν μεγαλύτερη χρησιμοποίηση λιπαρών οξέων σε σχέση με τη

γλυκόζη από το φαιό λιπώδη ιστό σε κρύο περιβάλλον. Πρόσφατες έρευνες σε ανθρώπους δείχνουν αύξηση των επιπέδων των λιπαρών οξέων στο πλάσμα με ταυτόχρονη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης σταθερών μετά από έκθεση στο κρύο (77,79). Αρχικά γίνεται χρήση των ενδοκυτταρικών τριακυλογλυκερολών (76) και στη συνέχεια όταν αυτά εξαντληθούν γίνεται εκκαθάριση του αίματος από τις πλούσιες σε τριακυλογλυκερόλες λιποπρωτεΐνες (78). Με αυτό τον τρόπο, ένας ιστός που καταλαμβάνει ενά μικρό μόνο ποσοστό του σωματικού βάρους είναι ικανός με την κατάλληλη ενεργοποίηση να χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση του μεταβολικού συνδρόμου βελτιώνοντας το λιπιδαιμικό και γλυκαιμικό προφίλ (80).

Υπάρχει ασάφεια σχετικά με τη συμβολή του φαιού λιπώδους ιστού στον οξειδωτικό μεταβολισμό. Δεδομένα από έρευνες σε ποντίκια αναφέρουν ότι 40-50 g ενεργοποιημένου φαιού λιπώδους ιστού οδηγούν σε αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης κατά 20%. Ωστόσο, αν ληφθούν υπόψη οι διαφορές ανάμεσα στο μέγεθος του σώματος του ανθρώπου και του ποντικού, υπολογίστηκε ότι το ποσοστό αυτό μειώνεται στο 3-5% του βασικού μεταβολικού ρυθμού (81). Οι τιμές αυτές συμφωνούν και με άλλες έρευνες, στις οποίες ο BAT συνεισφέρει κατά 4,5% (8) και <2% (82) στην αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης.

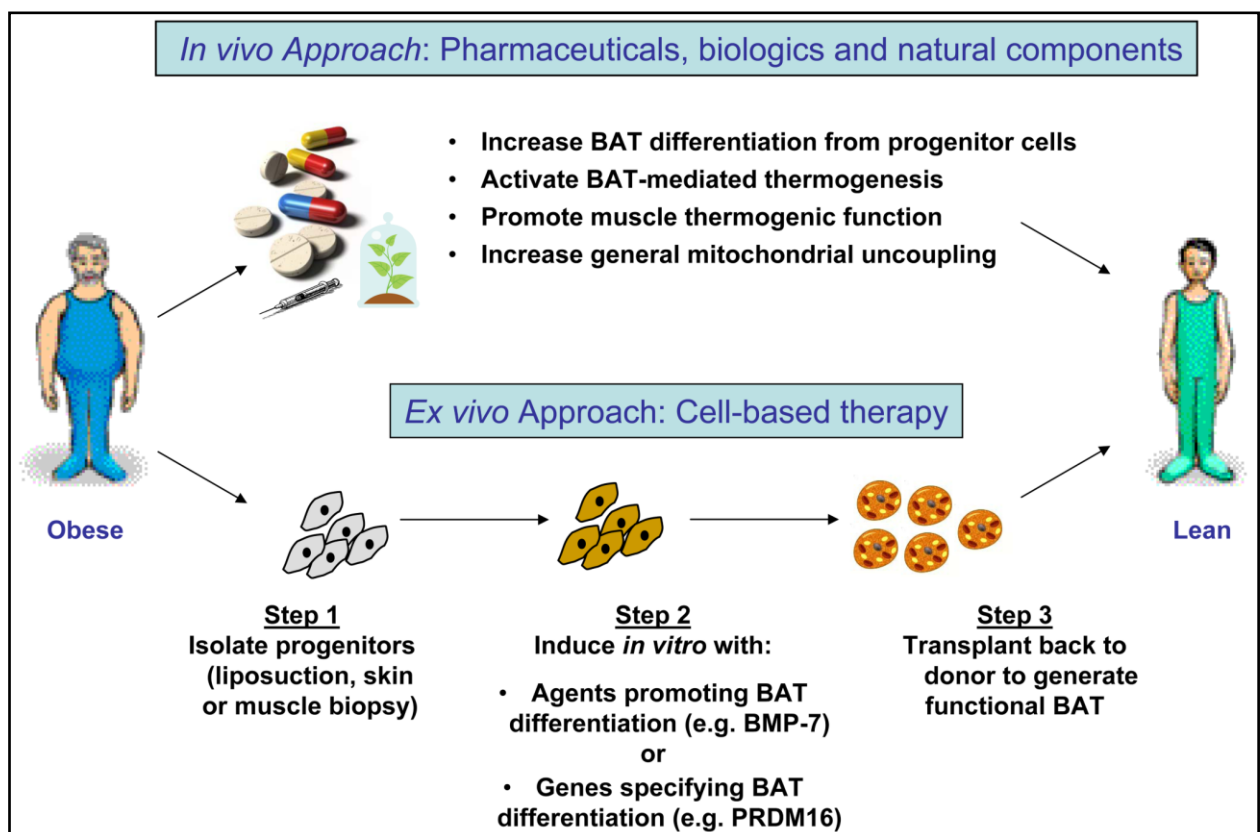
2.3.2 Τρόποι παρέμβασης

Η στόχευση στην ενεργειακή κατανάλωση αποτελεί μία εναλλακτική προσέγγιση στη θεραπεία της παχυσαρκίας και των μεταβολικών επιπλοκών με πολλές προοπτικές εξέλιξης. Οι λόγοι που καθιστούν το συγκεκριμένο τομέα ελκυστικό σχετίζονται με την ύπαρξη δεδομένων ότι η θερμογένεση διαφόρων τύπων (λόγω κρύου, άσκησης ή με χρήση χημικών ουσιών) ανατρέπει την υπόθεση του λιποστάτη, οδηγώντας σε μερική μόνο αντιστάθμιση - μέσω της πρόσληψης τροφής - της ενέργειας που δαπανήθηκε, μειώνοντας έτσι το καθορισμένο σημείο του βάρους (74). Επίσης, η ανακάλυψη της παρουσίας ενεργού φαιού λίπους στους ενήλικες ανθρώπους και το γεγονός ότι τα περισσότερα φάρμακα στοχεύουν στο κομμάτι της ενεργειακής πρόσληψης ανοίγουν νέους ορίζοντες για την εκμετάλλευση του λιπώδους ιστού σε νέες θεραπείες με βάση την ενεργειακή κατανάλωση (32).

Η αύξηση της θερμογένεσης μπορεί να επιτευχθεί θεραπευτικά μέσω δύο προσεγγίσεων (Εικόνα 28). Η *in vivo* προσέγγιση, με χρήση φαρμακευτικών, βιολογικών και φυσικών συστατικών στόχο έχει να αυξήσει τη μάζα και τη δραστηριότητα του φαιού λίπους μέσω αύξησης της διαφοροποίησης των φαιών λιποκυττάρων από προγονικά κύτταρα και ενεργοποίησης της θερμογόνου λειτουργίας τους. Επίσης, η αύξηση της θερμογένεσης στα μυικά κύτταρα και η γενικευμένη αποσύζευξη της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης από την παραγωγή θερμότητας στα μιτοχόνδρια των κυττάρων συμπληρώνουν το θεραπευτικό

πρωτόκολο. Η *ex vivo* προσέγγιση, αποτελεί θεραπεία κυττάρων, όπου γίνεται *in vitro* διαφοροποίηση προγονικών κυττάρων, που έχουν αφαιρεθεί με λιποαναρρόφηση ή βιοψία από το δέρμα και τους μύες του ασθενούς, σε φαιά και επανεισγαγωγή τους στο δότη. Η διαφοροποίηση επιτυγχάνεται με εφαρμογή παραγόντων (BMP-7) ή γονιδίων (PRDM16) χαρακτηριστικών της ανάπτυξης του φαιού λίπους (32).

Η θεραπευτική χρήση του φαιού λιπώδους ιστού για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας δεν αποτελεί καινούρια ιδέα αλλά αναπτύχθηκε ήδη από τα τέλη της δεκαετίας του '70 μετά την παρατήρηση σε έρευνες ποντικών ότι χρησιμοποιείται ως τύπος θερμογένεσης μετά από ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η ανακάλυψη των β-αδρενοϋποδοχέων του την επόμενη δεκαετία και η εμφάνιση φαιών λιποκυττάρων σε αποθέματα λευκού λιπώδους ιστού μετά από χρόνια χρήση β3 αγωνιστών σε μοντέλα ζώων έδωσε ελπίδες για χρήση του και στους ανθρώπους. Ωστόσο, στο τέλος της δεκαετίας του 1990, νέα φάρμακα με δράση στους β3-αδρενοϋποδοχείς και έντονη αποτελεσματικότητα ενάντια στην παχυσαρκία σε ποντίκια και σκύλους, δεν εμφάνισε την ίδια θεραπευτική σχέση στους ανθρώπους (83).



Εικόνα 28: Αύξηση της θερμογένεσης με *in vivo* και *ex vivo* προσέγγιση. Στην πρώτη περίπτωση, χρήση φαρμακευτικών, βιολογικών και φυσικών συστατικών στόχο έχει να αυξήσει τη μάζα και τη δραστηριότητα του φαιού λίπους μέσω αύξησης της διαφοροποίησης των φαιών λιποκυττάρων από προγονικά κύτταρα και ενεργοποίησης της θερμογόνου λειτουργίας τους. Αύξηση της θερμογένεσης στα μυϊκά κύτταρα και γενικευμένη αποσύζευξη της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης από την παραγωγή

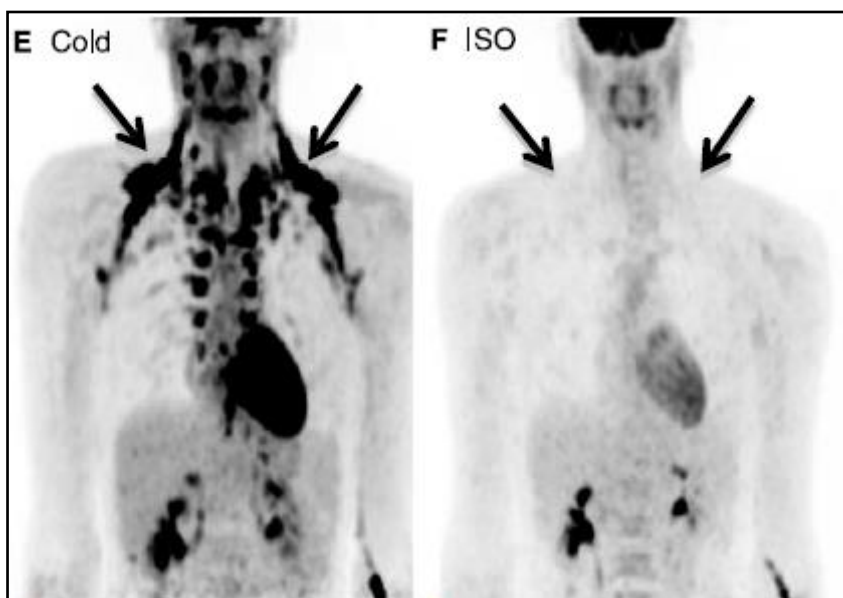
θερμότητας στα μιτοχόνδρια των κυττάρων συμπληρώνουν το θεραπευτικό πρωτόκολο. Στην *ex vivo* προσέγγιση, προγονικά κύτταρα αφαιρούνται με λιποαναρρόφηση ή βιοψία από το δέρμα και τους μύες του ασθενούς (Βήμα 1), διαφοροποιούνται *in vitro* σε φαιά με εφαρμογή παραγόντων (BMP-7) ή γονιδίων (PRDM16) χαρακτηριστικών της ανάπτυξης του φαιού λίπους (Βήμα 2) και επανεισάγονται στο δότη (Βήμα 3) (32).

Το 1930 έγινε χρήση σε ανθρώπους του χημικού αποσυζευκτικού παράγοντα δινιτροφαινόλη (DNP), λήψη του οποίου από του στόματος οδηγεί στην αυξημένη διαπερατότητα των μιτοχονδρίων από πρωτόνια και χημικά επαγόμενη θερμογένεση. Έρευνες σε πουλιά και ποντίκια έδειξαν αύξηση του μεταβολισμού, απώλεια λίπους και διατήρηση της πρωτεΐνης στον οργανισμό, χωρίς αντισταθμιστική πρόσληψη τροφής για την απώλεια βάρους που επιτεύχθηκε. Στους ανθρώπους, ωστόσο, παρά την απώλεια βάρους (300 mg DNP/ημέρα οδηγεί σε απώλεια 0,5-1 Kg/εβδομάδα χωρίς διαιτητική παρέμβαση) παρατηρήθηκαν παρενέργειες όπως καταρράκτης, εξανθήματα στο δέρμα, απώλεια γεύσης, οπότε και απαγορεύτηκε το 1935. Στις μέρες μας χρησιμοποιείται από αθλητές σωματικής διάπλασης και έχουν αναφερθεί θάνατοι από υπερβολική δόση λόγω της υπερθερμίας που παρατηρείται (74).

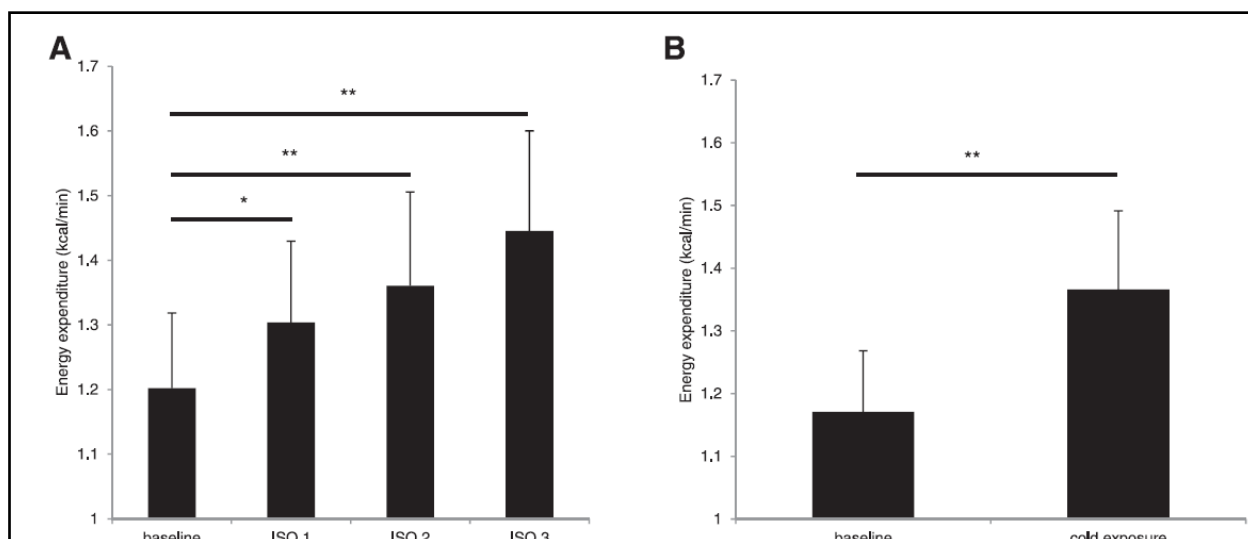
Οι αγωνιστές των $\beta 3$ -αδρενοϋποδοχέων αυξάνουν την ανάκτηση του φαιού λιπώδους ιστού και των επιπέδων της UCP1 αποτελώντας αποτελεσματικούς τρόπους αντιμετώπισης της παχυσαρκίας και της ινσουλινοαντίστασης σε μοντέλα παχύσαρκων ποντικών. Αντίθετα, η ενεργοποίηση του φαιού λιπώδους ιστού μέσω εκλεκτικής συμπαθητικής ενεργοποίησης έχει περιορισμένη εφαρμογή στους ανθρώπους. Αυτό συμβαίνει γιατί εμφανίζουν λιγότερη από την ιδανική βιοδιαθεσιμότητα. Επίσης, άλλη πιθανή εξήγηση είναι ότι στους ανθρώπους, αντίθετα με τα ποντίκια, οι $\beta 3$ -αδρενοϋποδοχείς εκφράζονται σε μικρότερο βαθμό στο λιπώδη ιστό σε σχέση με τους $\beta 1$ και $\beta 2$ – αδρενοϋποδοχείς. Αν και ο $\beta 1$ – υποδοχέας σχετίζεται με την εμφάνιση φαιών λιποκυττάρων στο λευκό λιπώδη ιστό, η φαρμακευτική αξιοποίησή του δεν είναι εφικτή λόγω παρενεργειών στην καρδιακή λειτουργία (84).

Η έγχυση της ισοπρεναλίνης, ενός μη εκλεκτικού β -αγωνιστή, στη συστηματική κυκλοφορία αδύνατων ενήλικων ανθρώπων, συγκρίθηκε με την έκθεση στο κρύο ως προς την ενεργοποίηση του φαιού λιπώδους ιστού. Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης σε παρόμοιο βαθμό και στις δύο περιπτώσεις (Σχήμα 20), ωστόσο, χωρίς ενεργοποίηση του φαιού λίπους για την ισοπρεναλίνη (Εικόνα 29) (85). Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξε μία άλλη έρευνα παρόμοιου σχεδιασμού με την προηγούμενη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε η συμπαθητικομιμητική ουσία εφεδρίνη (1 mg/Kg) σε σχέση με την έκθεση στο κρύο (Εικόνα 30) (86). Η χορήγηση μεγαλύτερης δόσης της ουσίας αυτής (2,5 mg/Kg) σε 9 αδύνατους και 9 παχύσαρκους άνδρες είχε ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του φαιού λίπους μόνο στα αδύνατα άτομα (Σχήμα 21) (87). Και στις τρεις μελέτες, η έκθεση στο κρύο προκάλεσε τη μεγαλύτερη

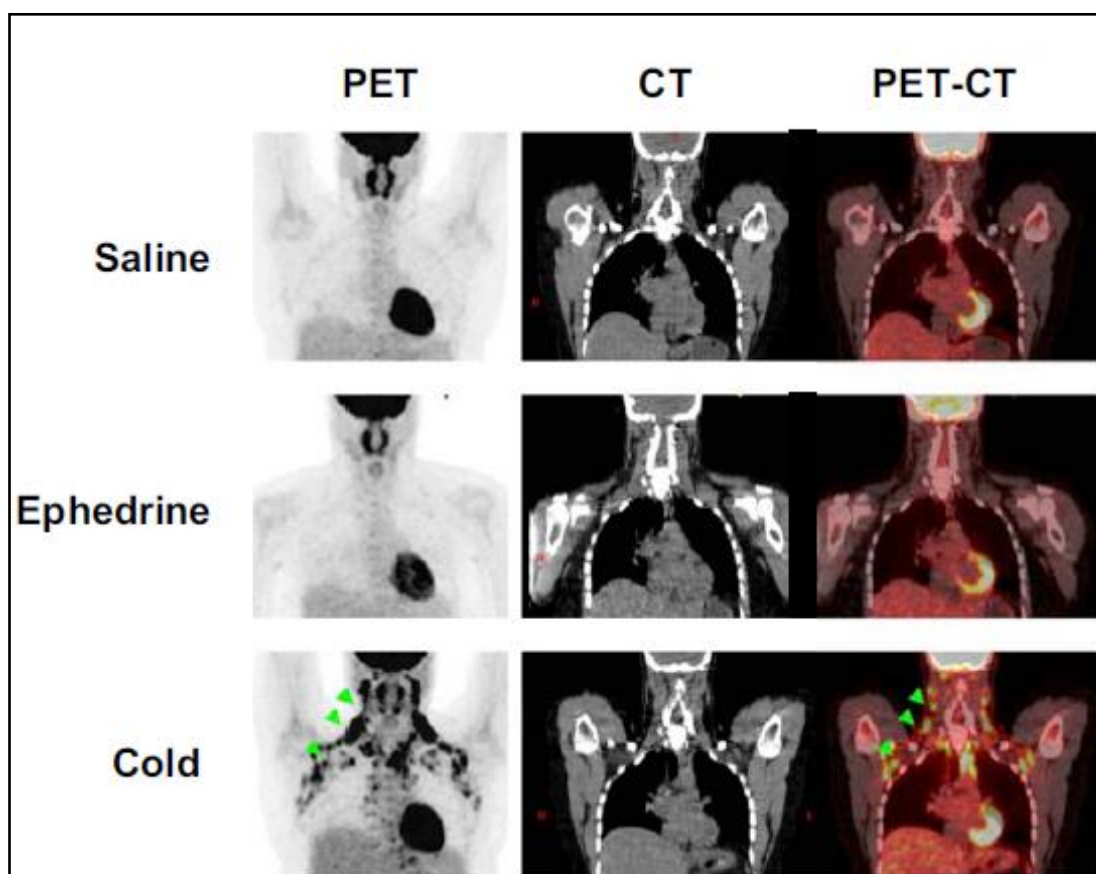
δραστηριότητα στο φαιό λίπος σε σχέση με τη φαρμακευτική χορήγηση αγωνιστών. Επίσης παρατηρήθηκε με τη λήψη των αγωνιστών υψηλή πίεση αίματος και αυξημένα επίπεδα καρδιακού ρυθμού, όπως ήταν αναμενόμενο. Επομένως, αν και είναι εμφανές ότι η φαρμακευτική αύξηση της δραστηριότητας του BAT είναι εφικτή σε υψηλές δόσεις, εμφανίζει ορισμένες παρενέργειες στο καρδιακό φορτίο (52).



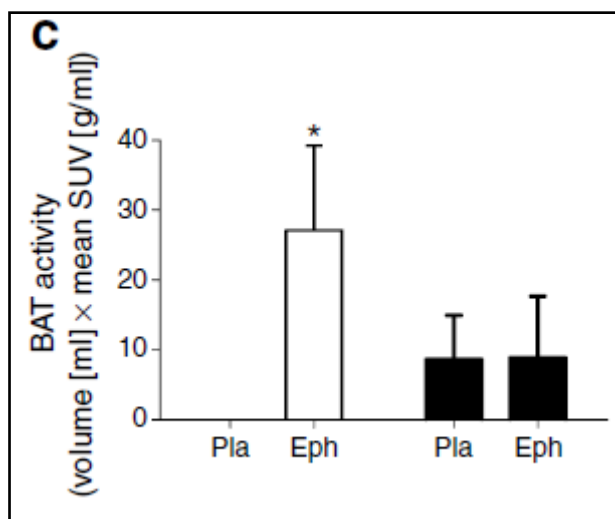
Εικόνα 29: Απεικόνιση ^{18}F -FDG PET/CT μετά από έκθεση στο κρύο (αριστερά) και μετά από λήψη ισοπρεναλίνης (δεξιά). Η έκθεση στο κρύο οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα του φαιού λιπώδους ιστού στον αυχένα, την υπερκλείδια, την παρασπονδυλική, γύρω από την αορτή, τη μασχαλιαία, τη μεσοθωράκια και περινεφρική περιοχή. Αντίθετα, απουσία δραστηριότητας μετά από λήψη ισοπρεναλίνης (85).



Σχήμα 20: Θερμογένεση λόγω ισοπρεναλίνης και κρύου. Α. Ενεργειακή κατανάλωση πριν (baseline) και μετά τη χορήγηση ισοπρεναλίνης (3 διαφορετικές δόσεις: ISO 1, ISO 2, ISO 3). Β. Ενεργειακή κατανάλωση σε θερμοουδέτερες συνθήκες (baseline, 24-25° C) και μετά από έκθεση στο κρύο * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (85)

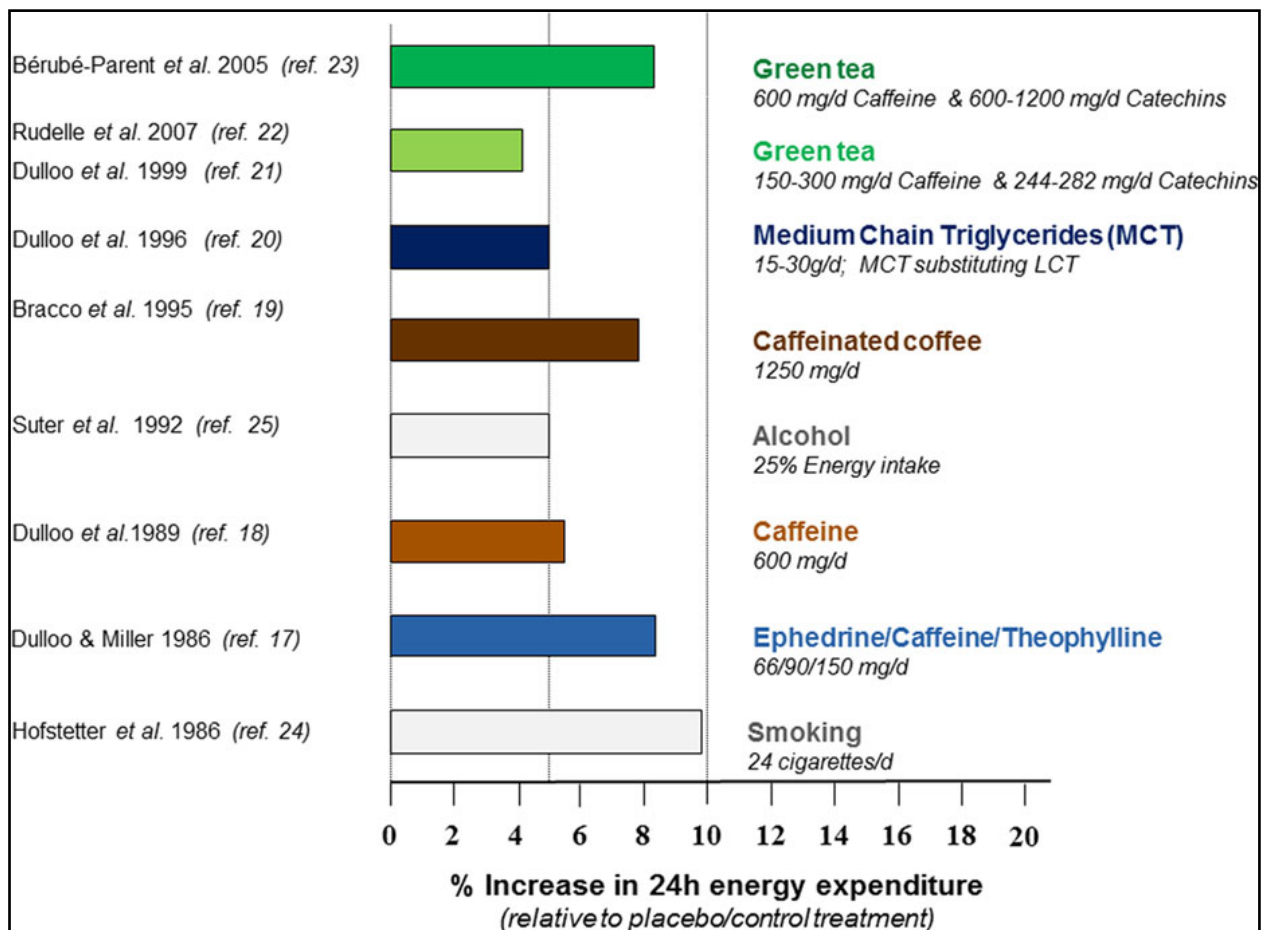


Εικόνα 30: Ανίχνευση φαιού λιπώδους ιστού μετά από έκθεση στο κρύο (κάτω), σε εφεδρίνη (μέση) και σε φυσιολογικό ορό (πάνω). Απεικόνιση PET (αριστερά), CT (κέντρο) και PET/CT (δεξιά). Τα πράσινα βέλη δείχνουν την πρόσληψη ^{18}F -FDG από το φαιό λιπώδη ιστό (86).



Σχήμα 21: Δραστηριότητα φαιού λιπώδους ιστού σε αδύνατα (άσπρη μπάρα) και παχύσαρκα (μαύρη μπάρα) άτομα μετά από χορήγηση εφεδρίνης (eph) και ψευδοφαρμάκου (pla). * $p < 0,05$ για τη διαφορά σε σχέση με το ψευδοφάρμακο (87)

Το κενό που δημιουργήθηκε στη φαρμακοβιομηχανία από την έλλειψη των κατάλληλων φαρμάκων κάλυψε η εμπορευματοποίηση μιας ποικιλίας βοτανικών αποσταγμάτων και διατροφικών προϊόντων (nutraceuticals) με φαρμακολογικά ενεργά συστατικά. Παραδείγματα αυτών αποτελούν η καφεΐνη, οι κατεχίνες, η καψαϊκίνη, παρόμοιες με αυτή ενώσεις και πολλά άλλα. Η δράση τους δεν στοχεύει μόνο στη θερμογένεση, μέσω του ελέγχου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αλλά συνδιάζεται με άλλες ιδιότητες όπως είναι η μείωση της απορρόφησης του λίπους (πολυφαινόλες πράσινου τσαγιού), η αύξηση της αυθόρμητης φυσικής δραστηριότητας (καφεΐνη) και η προώθηση του κορεσμού (καφεΐνη, καψαϊκίνη, τριακυλογλυκερόλες μέσης αλυσίδας). Ωστόσο, η επίδραση στην ενεργειακή κατανάλωση είναι της τάξης των 50 – 150 θερμίδων/ημερησίως, απώλεια που μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο του βάρους αλλά χωρίς σημαντική επίπτωση στη θεραπεία της παχυσαρκίας (83). Στην εικόνα 31, παρουσιάζεται η % αύξηση στην ενεργειακή κατανάλωση ορισμένων από αυτές τις ουσίες και συγκρισή τους με την αντίστοιχη αύξηση που προκαλεί το κάπνισμα και το αλκοόλ.



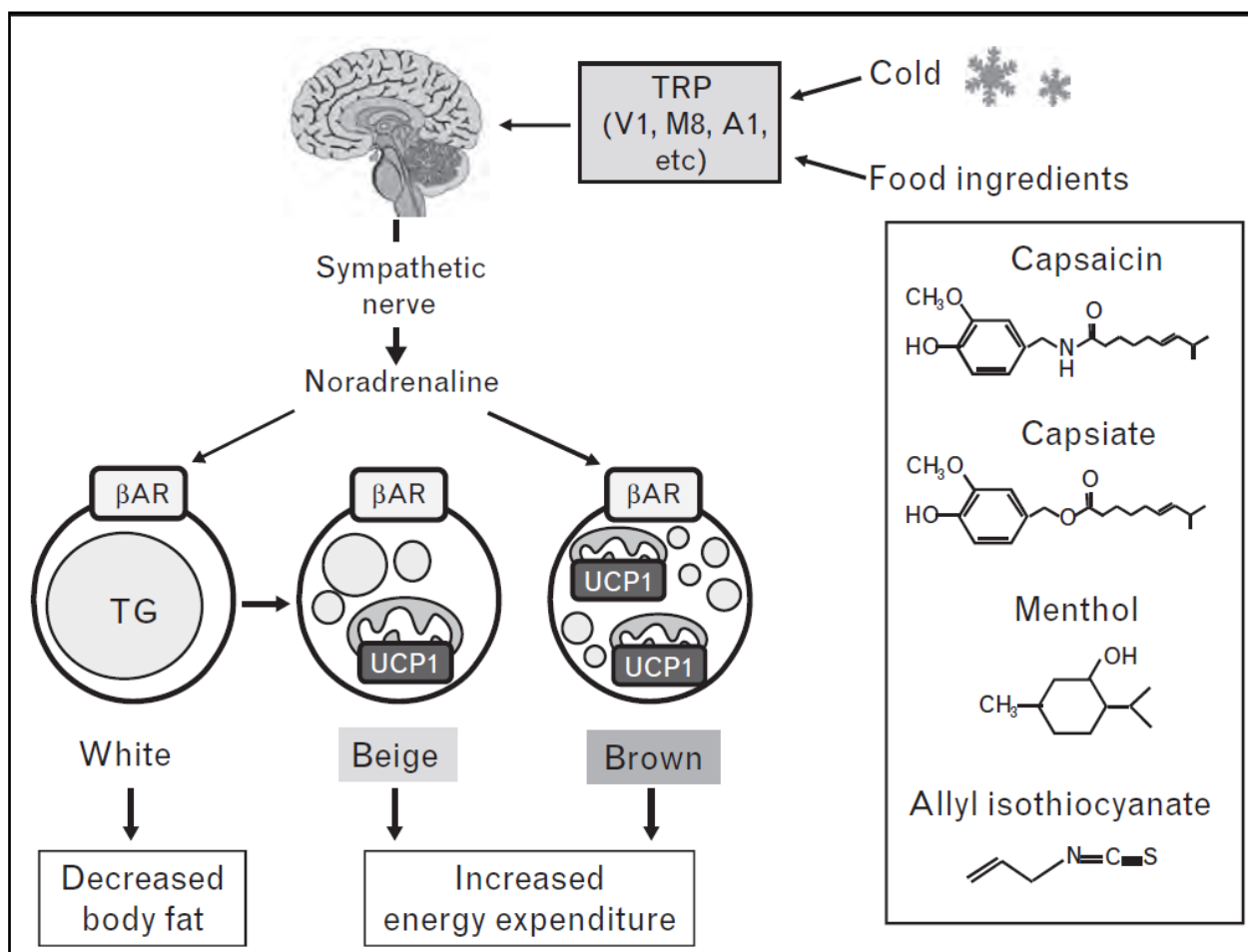
Εικόνα 31: % αύξηση στην ενεργειακή κατανάλωση σε απόκριση φαρμακευτικών και άλλων ενώσεων και εκχυλισμάτων ελεγχόμενων για θερμογόνες ιδιότητες (83).

Η καψαϊκίνη (capsaicin) αποτελεί την ουσία στην οποία οφείλεται η πικάντικη γεύση της καυτερής πιπεριάς ενώ τα καψινοειδή (capsinoids: capsiate, dihydrocapsiate, nordihydrocapsiate) είναι παρόμοιες με την καψαϊκίνη ενώσεις χωρίς όμως την καυστικότητα της και συναντώνται στις γλυκιές κόκκινες πιπεριές. Δεδομένα από έρευνες σε μικρά τρωκτικά έδειξαν ότι και οι δύο τύποι ενώσεων αυξάνουν την ενεργειακή κατανάλωση και την οξείδωση λίπους, μειώνοντας το σωματικό λίπος (88). Συστηματική ανασκόπηση κλινικών δοκιμών σε ανθρώπους από το 1990 ως το 2011 έδειξε αυξημένη ενεργειακή κατανάλωση (περίπου 50 Kcal/ημέρα), αυξημένη οξείδωση λίπους και μειωμένη όρεξη (Πίνακες 9, 10, 11). Αν και οι θερμίδες που δαπανώνται δεν είναι πολλές, μπορούν να βοηθήσουν μακροπρόθεσμα ως μέρος ενός προγράμματος διαχείρισης βάρους (89).

Οι ουσίες αυτές δρουν σε έναν μη εκλεκτικό διάυλο ασβεστίου, τον TRPV1 (Transient Receptor Potential vanilloid subtype 1) ο οποίος βρίσκεται σε βασικούς προσαγωγούς νευρώνες σε όλο το σώμα, μεταξύ των οποίων και στο γαστρεντερικό σωλήνα, ενεργοποιούμενος σε διάφορα ερεθίσματα όπως η υπερβολική ζέστη. Η πρόσδεση των καψαϊνοειδών στον TRPV1 προκαλεί αίσθημα θερμότητας και πόνου καψίματος σε χαμηλές και υψηλές συγκεντρώσεις,

αντίστοιχα (88). Η ενεργοποίηση του φαιού λιπώδους ιστού σχετίζεται με την αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης που προκαλείται από τα καψινοειδή, όπως φαίνεται από τη μεγαλύτερη αύξηση της ενεργειακής κατανάλωσης 1 ώρα μετά από κατανάλωσή τους (9 mg/ημέρα) σε άτομα με ανιχνεύσιμο BAT σε σχέση με αυτά με μη ανιχνεύσιμο (Σχήμα 22) (90). Η χορήγηση για 6 εβδομάδες της ίδιας ποσότητας καψινοειδών στα άτομα με μη ανιχνεύσιμο BAT αύξησε σημαντικά τη θερμογένεση λόγω κρύου (Σχήμα 23) (14).

Άλλες ουσίες που φαίνεται ότι λειτουργούν ως αγωνιστές των TRPs είναι η πιπερίνη στο μαύρο και λευκό πιπέρι και οι τζιντζερόλες (shogaol και 6-paradol) στο τζίντζερ στους θερμοανιχνευτές ενώ η μενθόλη στη μέντα και οι ουσίες allyl-isothiocyanates και benzyl-isothiocyanates στη μουστάρδα και το Wasabi (ιαπωνικό είδος χόρτου) δρουν στους ανιχνευτές του κρύου TRPA1 και TRPM8. Η ενεργοποίηση των ανιχνευτών αυτών οδηγούν σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, έκκριση νοραδρεναλίνης και εντολή στα λευκά και φαιά λιποκύτταρα για αυξημένη λιπόλυση και θερμογένεση, αντίστοιχα (Εικόνα 32) (88).



Εικόνα 32: Μηχανισμός ενεργοποίησης της θερμογένεσης λόγω κρύου και της επαγόμενης από τα καψινοειδή, αντίστοιχα (88)

Πίνακας 9: Επίδραση της καψαϊκίνης και των καψινοειδών στην ενεργειακή κατανάλωση (89)

Paper number	Author	Intervention used	Dose (mg/day)	Sample size (n)	Duration	Effect	Key findings
1	Yoshioka et al. (1995)	Capsaicinoid rich red pepper	30	8	Single meal	↑	Increase in energy expenditure (EE) for 30 min (significance not stated)
2	Lim et al. (1997)	Capsaicinoid rich red pepper	Not stated	8	Single meal	↑	Increase in EE of 10% for 30 min (not significant)
3	Yoshioka et al. (1998)	Capsaicinoid rich red pepper	30	14	Single meal	↑	Increase in EE ($p < 0.05$) for 180 min
6	Matsumoto et al. (2000)	Capsaicinoid containing meal	3	16	Single meal	↑	Significant increase seen in lean ($p < 0.01$) but not obese group
7	Ohnuki et al. (2001)	CH-19 Sweet pepper	0.03–0.1 per kg of bodyweight	11	Single meal	↑	Increases in body temperature ($p < 0.01$) and oxygen consumption ($p < 0.03$)
7	Lejeune et al. (2003)	Capsaicin supplement [^]	135	91	4 months	↑	Significant increase in resting energy expenditure ($p < 0.005$)
12	Inoue et al. (2007)	Capsinoid supplement*	3 and 10	44	4 weeks	↑	Dose responsive increase in EE (not significant)
13	Smeets and Westerterp-Plantenga (2009)	Capsaicinoid containing meal	Not stated	30	Single meal	X	No effect on EE. Changes in gut-derived hormones detected
14	Snitker et al. (2009)	Capsinoid supplement*	6	80	12 weeks	↑	EE 54 kcal/d higher in treatment group (not significant)
15	Galgani and Ravussin (2010)	Dihydrocapsiate supplement ⁺	3 & 9	78	4 weeks	↑	Increased in EE ($p = 0.04$), around 50 kcal/d
16	Galgani et al. (2010)	Capsinoid supplement*	1, 3, 6 and 12	13	5 days	X	No effect on energy expenditure found
17	Josse et al. (2010)	Capsinoid supplement*	10	12	Single meal	↑	Increases in EE ($p < 0.05$)
18	Lee et al. (2010)	Dihydrocapsiate supplement ⁺	3 and 9	33	8 weeks	↑	Increase in EE at high dosage ($p < 0.05$). Dose dependant effect observed
19	Ludy and Mattes (2011)	Cayenne Red Pepper (Capsaicinoid)	Variable	25	6 days; not consecutive	↑	Significant increase in EE at higher dose ($p = 0.013$). Sensory effect required to obtain full benefit
20	Yoneshiro et al. (2012)	Capsinoid supplement*	9	18	2 days; not consecutive	↑	Significant increase in EE only in group with brown adipose tissue ($p < 0.01$)

Key: ↑, Increase; ↓, Decrease; X, No Effect. *Supplement extracted from CH-19 sweet pepper. ⁺Supplement synthesised using enzymes. [^]Supplement origin not stated.

Πίνακας 10: Επίδραση της καψαϊκίνης και των καψινοειδών στην οξείδωση και απώλεια του λίπους (89)

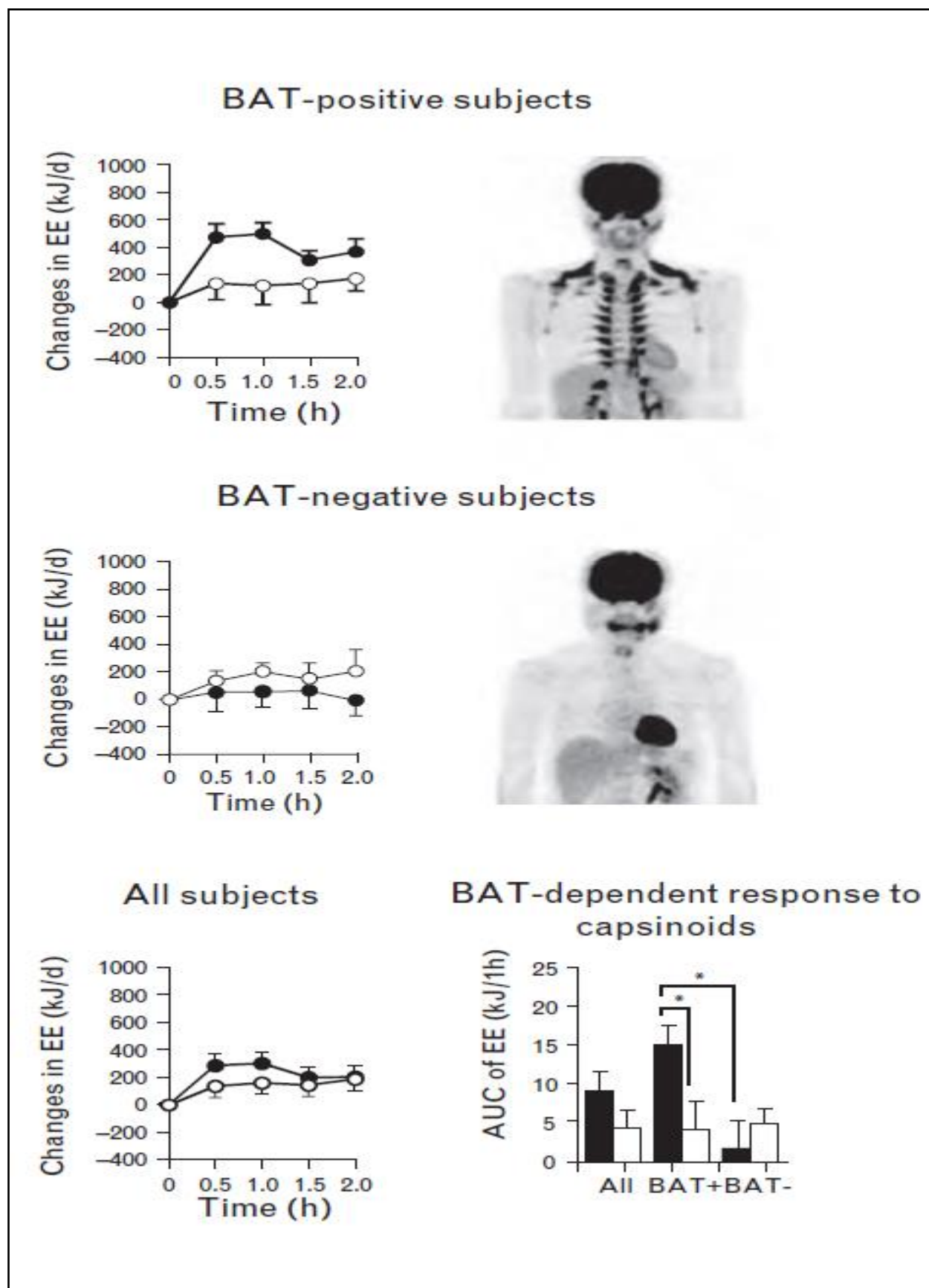
Paper number	Author	Intervention used	Dosage (mg/day)	Population size (n)	Duration	Effect	Key findings
1	Yoshioka et al. (1995)	Capsaicin rich red pepper	30	8	Single meal	X	Decrease in lipid oxidation (significance not stated)
2	Yoshioka et al. (1998)	Capsaicin rich red pepper	30	14	Single meal	↑	Increase in lipid oxidation ($p < 0.05$) for 180 min
8	Lejeune et al. (2003)	Capsaicin supplement [^]	135	91	4 months	↑	Lipid oxidation increase ($p < 0.05$). No significant effect on weight
11	Kawabata et al. (2006)	CH-19 Sweet pepper	1 per kg of bodyweight	7	2 weeks	↑	Decrease in bodyweight ($p < 0.05$) and fat accumulation
12	Inoue et al. (2007)	Capsinoid supplement*	3 and 10	44	4 weeks	↑	Increased lipid oxidation ($p < 0.05$), significance only reached in group with BMI > 25
13	Smeets and Westerterp-Plantenga (2009)	Capsaicinoid containing meal	Not Stated	30	Single meal	X	No effect on lipid oxidation. Changes in gut-derived hormones detected
14	Snitker et al. (2009)	Capsinoid supplement*	6	80	12 weeks	↑	Abdominal fat decreased ($p = 0.049$). Lipid oxidation increased ($p = 0.06$)
15	Galgani and Ravussin (2010)	Dihydrocapsiate supplement*	3 and 9	78	4 weeks	X	No changes in lipid oxidation or body fat detected
16	Galgani et al. (2010)	Capsinoid supplement*	1, 3, 6 and 12	13	5 days	X	No effect on lipid oxidation found
17	Josse et al. (2010)	Capsinoid supplement*	10	12	Single meal	↑	Increases lipid oxidation, decrease in blood free fatty acids and glycerol (all $p < 0.05$)
18	Lee et al. (2010)	Dihydrocapsiate supplement ⁺	3 and 9	33	8 weeks	↑	Increase in fat oxidation ($p < 0.05$)

Key: ↑, Increase; ↓, Decrease; X, No Effect. * Supplement extracted from CH-19 sweet pepper. ⁺Supplement synthesised using enzymes. [^]Supplement origin not stated.

Πίνακας 11: Επίδραση της καψαϊκίνης και των καψινοειδών στην όρεξη (89)

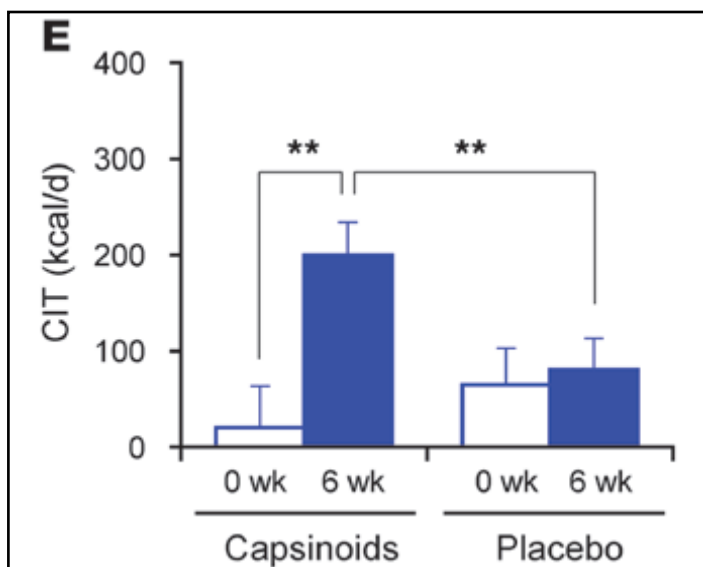
Paper number	Author	Intervention Used	Dosage (mg/day)	Sample Size (n)	Duration	Effect	Key Findings
4	Yoshioka et al. (1999)	Capsaicin rich red pepper	30	11	Single meal	↓	Decrease in ad libitum energy intakes ($p < 0.05$)
5	Yoshioka et al. (1999)	Capsaicin rich red pepper	18	10	Single meal	↓	Decrease in ad libitum energy intakes ($p < 0.05$), changes in nervous system detected
9	Yoshioka et al. (2004)	Capsaicin supplement or meal	3	16	Single meal	↓	Decrease in ad libitum energy intakes ($p < 0.09$)
7	Lejeune et al. (2003)	Capsaicin supplement	135	91	4 months	X	Participant rated appetite scores were lower in both intervention and placebo groups
10	Westerterp-Plantenga et al. (2005)	Capsaicin supplement or drink	2.25	24	8 days	↓	Decrease in energy intake ($p < 0.01$), increase in satiety ($p < 0.01$)
13	Smeets and Westerterp-Plantenga (2009)	Capsaicin containing meal	Not Stated	30	Single meal	X	No effect on appetite observed. Changes in gut-derived hormones detected
19	Ludy and Mattes (2011)	Cayenne Red Pepper	Variable	25	6 days; not consecutive.	↓	Desire to eat and pre-occupation with food reduced. Desensitisation may occur with regular use

Key: ↑, Increase; ↓, Decrease; X, No Effect. ^Supplement origin not stated.



Σχήμα 22: Θερμογόνες αποκρίσεις της από του στόματος λήψης καψινοειδών σχετιζόμενες με το φαίο λιπώδη ιστό (BAT). Νεαροί άνδρες εθελοντές υποβλήθηκαν σε PET/CT και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, τους θετικούς και αρνητικούς στην παρουσία του BAT. Μετρήθηκε η αλλαγή στην

ενεργειακή κατανάλωση πριν (0 h) και μετά την από του στόματος λήψη 9 mg καψινοειδών (μαύροι κύκλοι) σε σχέση με ψευδοφάρμακο (άσπροι κύκλοι) των BAT -θετικών (πάνω διάγραμμα), BAT -αρνητικών (μεσαίο διάγραμμα) και του συνόλου των εθελοντών (κάτω διάγραμμα). Η αλλαγή στην ενεργειακή κατανάλωση 1 ώρα μετά τη λήψη καψινοειδών (μαύρες μπάρες) ή ψευδοφαρμάκου (άσπρες μπάρες) παρουσιάζεται σε διάγραμμα ως περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC). * $p < 0,05$ (88)



Σχήμα 23: Χορήγηση για 6 εβδομάδες 9 mg καψινοειδών στα άτομα με μη ανιχνεύσιμο BAT αύξησε σημαντικά τη θερμογένεση λόγω κρύου (CIT σε kcal/d) σε σχέση με τα άτομα που έλαβαν ψευδοφάρμακο. ** $p < 0,01$ (14)

Η πρόσφατη επιβεβαίωση της παρουσίας ενεργού φαιού λιπώδους ιστού με τη χρήση απεικονιστικών τεχνικών και η ανακάλυψη της ύπαρξης των μπεζ λιποκυττάρων στα αποθέματα του λιπώδους ιστού, τόσο του λευκού όσο και του φαιού, οδήγησε σε νέα πορεία τη στόχευση στο φαιό λιπώδη ιστό. Μία ποικιλία ενδοκρινικών παραγόντων που εκκρίνεται από διάφορα όργανα του οργανισμού (ιριζίνη, νατριουρητικές ορμόνες, FGF21) φαίνεται να εμπλέκεται στα μονοπάτια σηματοδότησης που ενεργοποιούν τον κλασικό φαιό ή επάγουν τη φαιοποίηση του λευκού λιπώδους ιστού. Η κατανόηση των τρόπου δράσης τους προσφέρει τη δυνατότητα μελλοντικής χρήσης τους για θεραπευτικό σκοπό (83). Επίσης, η γνώση των μηχανισμών που εμπλέκονται στην κεντρική ρύθμιση της θερμογένεσης στο φαιό λιπώδη ιστό και η αλληλεπίδρασή τους με διατροφικούς παράγοντες όπως η λεπτίνη και η γκρελίνη, προσφέρει τη δυνατότητα νέων παρεμβάσεων (91).

2.4 Συμπεράσματα

Ο φαιός λιπώδης ιστός, με κύρια λειτουργία τη θερμορρύθμιση στα θηλαστικά και στα νεογνά των ανθρώπων, ανακαλύφθηκε πρόσφατα και στους ενήλικες ανθρώπους, αντίθετα με την αντίληψη ότι φθίνει σταδιακά με την πάροδο των χρόνων. Η έντονη ερευνητική δραστηριότητα που ακολούθησε τα τελευταία χρόνια μελετάει την πιθανή χρήση των φαιών λιποκυττάρων στον ανθρώπινο ενεργειακό μεταβολισμό. Η μεγάλη οξειδωτική ικανότητά τους με τα πολυάριθμα μιτοχόνδρια που περιέχουν, μαζί με τη δυνατότητα για αποσύζευξη της καύσης των τροφών από την παραγωγή ενέργειας και απελευθέρωσή της ως θερμότητα με τη δράση της πρωτεΐνης αποσύζευξης UCP1 που υπάρχει σε αυτά, τα καθιστά ελκυστικό στόχο για νέες θεραπείες εναντίον της παχυσαρκίας και των μεταβολικών νοσημάτων. Έχει υπολογιστεί ότι η συμβολή του στο μεταβολικό ρυθμό είναι περίπου 4%, δηλαδή γύρω στις 100 θερμίδες για έναν άνθρωπο που χρειάζεται 2500 θερμίδες για διατήρηση του σωματικού του βάρους. Συνεπώς, θεωρητικά μπορούν να υπάρξουν μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στη μείωση του σωματικού λίπους και τη μεταβολική υγεία (92).

Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα αυτών των θεωρητικών προσεγγίσεων στην πράξη είναι άγνωστη. Υπάρχουν πολλά ερωτήματα που αναζητούν απάντηση μεταξύ των οποίων αν είναι εφικτή και με ποιους τρόπους η αύξηση της μάζας και της δραστηριότητας του φαιού λιπώδους ιστού στους ανθρώπους, πώς μπορεί να επιτευχθεί και για πόσο χρονικό διάστημα η μετατροπή των λευκών σε φαιά λιποκύτταρα (μπεζ λιποκύτταρα) στο λευκό λιπώδη ιστό και ποιες είναι, ουσιαστικά, οι προσδοκίες από την ενεργοποίησή του, η ρύθμιση του βάρους ή η μεταβολική υγεία μέσω της εκκαθάρισης του αίματος από τη γλυκόζη και τις τριακυλογλυκερόλες και η επακόλουθη καύση τους στα φαιά λιποκύτταρα (93).

Η έκθεση στο κρύο είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος ενεργοποίησης του φαιού λιπώδους ιστού ενώ υπάρχει μία πληθώρα χημικών και φυσικών ουσιών που σχετίζονται μέσω διάφορων μηχανισμών με την αύξηση της μάζας και της δραστηριότητάς του. Πρόσφατα, η ανακάλυψη ενδοκρινικών μορίων που επάγουν τη φαιοποίηση του λευκού λιπώδους ιστού οδηγεί σε καινούρια μονοπάτια την ερευνητική δραστηριότητα. Δεν υπάρχει αμφιβολία, ωστόσο, ότι η ιδανική, αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση είναι αυτή που λαμβάνει υπόψη τα πολλαπλά σημεία ρύθμισης της θερμογένεσης (91).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cannon B., Nedergaard J., Brown Adipose Tissue: Function and Physiological Significance, *Physiol Rev* 84: 277–359, 2004; 10.1152/physrev.00015.2003
2. Klingenspor M., Herzig S., Pfeifer A., Brown Fat Develops a Brite Future, *Obes Facts* 2012;5:890–896, DOI: 10.1159/000346337
3. Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B., Three years with adult human brown adipose tissue, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1212 (2011) E20–E36, doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05905.x
4. Hany TF, Gharehpapagh E., Kamel EM, Buck A., Himms-Hagen J., von Schulthess GK, Brown adipose tissue: a factor to consider in symmetrical tracer uptake in the neck and upper chest region, *Eur J Nucl Med* (2002) 29:1393–1398, DOI 10.1007/s00259-002-0902-6
5. Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B., Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 293: E444–E452, 2007, doi:10.1152/ajpendo.00691.2006
6. van Marken Lichtenbelt WD, Vanhommerig JW, Smulders NM, et al., Cold activated brown adipose tissue in healthy adult men., *New Engl J Med* 2009; 360:1500–1508
7. Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, et al., High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity., *Diabetes* 2009; 58:1526–1531
8. Virtanen KA, Lidell ME, Orava J, et al. Functional brown adipose tissue in healthy adults. *N Engl J Med* 2009; 360:1518–1525.
9. Cypess AM, et al., (2009) Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Engl J Med* 360:1509–1517.
10. Zingaretti MC, Crosta F, Vitali A, et al. The presence of UCP1 demonstrates that metabolically active adipose tissue in the neck of adult humans truly represents brown adipose tissue. *Faseb J* 2009; 23:3113–3120.
11. Cohade C, Mourtzikos KA, Wahl RL., "USA-Fat": prevalence is related to ambient outdoor temperature-evaluation with 18F-FDG PET/CT, *J Nucl Med.* 2003 Aug;44(8):1267-70.
12. Ouellet V, et al. Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):192–199.

13. van der Lans A. et al., Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis, *J Clin Invest.* 2013;123(8):3395–3403. doi:10.1172/JCI68993
14. Yoneshiro T., Aita S., Matsushita M. et al., Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans., *J Clin Invest.* 2013;123(8):3404–3408. doi:10.1172/JCI67803
15. Pfannenberger, C. et al. (2010) Impact of age on the relationships of brown adipose tissue with sex and adiposity in humans. *Diabetes* 59, 1789–1793, DOI: 10.2337/db10-0004.
16. Yoneshiro T., Aita S., Matsushita M. et al., Age-Related Decrease in Cold-Activated Brown Adipose Tissue and Accumulation of Body Fat in Healthy Humans, *Obesity* (2011a) 19, 1755–1760. doi:10.1038/oby.2011.125
17. Heaton, J.M. (1972) The distribution of brown adipose tissue in the human. *J. Anat.* 112, 35–39
18. Drubach, L.A. et al. (2011) Pediatric brown adipose tissue: detection, epidemiology, and differences from adults. *J. Pediatr.* 159, 939–944
19. Lecoultre V., Ravussin E., Brown adipose tissue and aging, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2011, 14:1–6, DOI:10.1097/MCO.0b013e328341221e
20. Quarta, C. et al. (2012) Role of sex hormones in modulation of brown adipose tissue activity. *J. Mol. Endocrinol.* 49, R1–R7, DOI: 10.1530/JME-12-0043
21. Vijgen GHEJ, Bouvy ND, Teule GJJ, Brans B, Schrauwen P, et al. (2011) Brown Adipose Tissue in Morbidly Obese Subjects. *PLoS ONE* 6(2): e17247. doi:10.1371/journal.pone.0017247
22. Wang Q, Zhang M, Ning G, Gu W, Su T, et al. (2011) Brown Adipose Tissue in Humans Is Activated by Elevated Plasma Catecholamines Levels and Is Inversely Related to Central Obesity. *PLoS ONE* 6(6): e21006. doi:10.1371/journal.pone.0021006
23. Feng B., Zhang T., Xu H., Human adipose dynamics and metabolic health, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1281 (2013) 160–177, doi: 10.1111/nyas.12009
24. Konige M., Wang H., Sztalryd C., Role of adipose specific lipid droplet proteins in maintaining whole body energy homeostasis, *Biochim. Biophys. Acta* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.007>
25. Sell H., Deshaies Y., Richard D., The brown adipocyte: update on its metabolic role, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 36 (2004) 2098–2104, doi:10.1016/j.biocel.2004.04.003
26. Wu J., Cohen P., Spiegelman B., Adaptive thermogenesis in adipocytes: Is beige the new brown?, *GENES & DEVELOPMENT* 27:234–250 (2013)

27. Ishibashi J, Seale P. Medicine. Beige can be slimming. *Science* 2010;328: 1113–1114
28. Billon N., Dani C., Developmental Origins of the Adipocyte Lineage: New Insights from Genetics and Genomics Studies, *Stem Cell Rev and Rep* (2012) 8:55–66, DOI 10.1007/s12015-011-9242-x
29. Schulz TJ, Tseng YH, Systemic control of brown fat thermogenesis: integration of peripheral and central signals., *Ann N Y Acad Sci.* 2013 Oct;1302:35-41. doi: 10.1111/nyas.12277.
30. Kajimura S., Seale P., Spiegelman B., Transcriptional control of brown fat development, *Cell Metab.* 2010 April 7; 11(4): 257–262. doi:10.1016/j.cmet.2010.03.005
31. Tseng, Y.H., E. Kokkotou, T.J. Schulz, *et al.* 2008. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature* **454**: 1000–1004. doi:10.1038/nature07221.
32. Tseng Y-H, Cypess A., Kahn R., Cellular Bioenergetics as a Target for Obesity Therapy, *Nat Rev Drug Discov.* 2010 June ; 9(6): 465–482. doi:10.1038/nrd3138.
33. Farmer SR, Transcriptional control of adipocyte formation, *Cell Metab.* 2006 October ; 4(4): 263–273.
34. Lowe C., O’Rahilly S., Rochford J., Adipogenesis at a glance, *Journal of Cell Science* 124, 2681 – 2686, doi: 10.1242/jcs.079699
35. Seale P., Kajimura S., Yang, W., *et al.* Transcriptional Control of Brown Fat Determination by PRDM16, *Cell Metab.* 2007 July ; 6(1): 38–54. doi:10.1016/j.cmet.2007.06.001
36. Seale P., Bjork B., Yang W., *et al.* (2008). PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*, 454, 961–967, doi:10.1038/nature07182
37. Kajimura S., Seale P., *et al.*, Initiation of myoblast/brown fat switch through a PRDM16-C/EBP- β transcriptional complex, *Nature*. 2009 August 27; 460(7259): 1154–1158. doi:10.1038/nature08262.
38. Waldén TB, Hansen IR, Timmons JA, Cannon B, Nedergaard J., Recruited vs. nonrecruited molecular signatures of brown, “brite,” and white adipose tissues, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 302: E19–E31, 2012., doi:10.1152/ajpendo.00249.2011
39. Atit R., Sgaier S. K., Mohamed O. A., *et al.* (2006). Betacatenin activation is necessary and sufficient to specify the dorsal dermal fate in the mouse. *Developmental Biology*, 296, 164–176
40. Timmons JA, Wennmalm K, Larsson O, *et al.*, Myogenic gene expression signature establishes that brown and white adipocytes originate from distinct cell lineages. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 4401–4406, 2007

41. Forner F., Kumar C., Lubert C., et al., Proteome Differences between Brown and White Fat Mitochondria Reveal Specialized Metabolic Functions, *Cell Metabolism* 10, 324–335, October 7, 2009, DOI 10.1016/j.cmet.2009.08.014
42. Gesta, S., Bluher, M., Yamamoto, Y., et al., (2006). Evidence for a role of developmental genes in the origin of obesity and body fat distribution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 6676–6681.
43. Tchkonina, T., Lenburg, M., Thomou, T., et al. (2007). Identification of depot-specific human fat cell progenitors through distinct expression profiles and developmental gene patterns. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 292, E298–307. doi: 10.1152/ajpendo.00202.2006.
44. Yadav H., Rane SG, TGF- β /Smad3 signaling regulates brown adipocyte induction in white adipose tissue, *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012 Mar 14;3:35. doi: 10.3389/fendo.2012.00035.
45. Himms-Hagen J., Melnyk A., et al., (2000) Multilocular fat cells in WAT of CL-316243-treated rats derive directly from white adipocytes. *Am.J.Physiol.Cell Physiol.* 279, C670–C681.
46. Barbatelli G., Murano I., et al., The emergence of cold-induced brown adipocytes in mouse white fat depots is determined predominantly by white to brown adipocyte transdifferentiation, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298:E1244-E1253, 2010, doi: 10.1152/ajpendo.00600.2009
47. Petrovic N, Walden TB, et al., Chronic peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *J Biol Chem* 2010;285:7153–7164
48. Wu J., Boström P., Sparks L. et al, Beige Adipocytes Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human, *Cell* 150, 366–376, July 20, 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016>
49. Sharp LZ, Shinoda K, Ohno H, Scheel DW, Tomoda E, et al. (2012) Human BAT Possesses Molecular Signatures That Resemble Beige/Brite Cells. *PLoS ONE* 7(11): e49452. doi:10.1371/journal.pone.0049452
50. Lidell M., Leinhard OD, Heglind M, et al., Evidence for two types of brown adipose tissue in humans. *Nat Med.* 2013 May;19(5):631-634. doi: 10.1038/nm.3017.
51. Cypess A., White A., et al., Anatomical Localization, Gene Expression Profiling, and Functional Characterization of Adult Human Neck Brown Fat, *Nat Med.* 2013 May ; 19(5): 635–639. doi:10.1038/nm.3112.

52. Vosselman, M.J., van Marken Lichtenbelt W., Schrauwen P., Energy dissipation in brown adipose tissue: From mice to men., *Molecular and Cellular Endocrinology* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2013.04.017>
53. Cannon B., Nedergaard J., Nonshivering thermogenesis and its adequate measurement in metabolic studies, *The Journal of Experimental Biology* (2011) 214, 242-253, doi:10.1242/jeb.050989
54. Virtue S., Vidal-Puig A., Assessment of brown adipose tissue function, *Front Physiol.* 2013 Jun 4;4:128. doi: 10.3389/fphys.2013.00128.
55. Kozak L., Brown Fat and the Myth of Diet-Induced Thermogenesis, *Cell Metab.* 2010 April 7; 11(4): 263–267. doi:10.1016/j.cmet.2010.03.009.
56. Stock M., Gluttony and thermogenesis revisited, *International Journal of Obesity* (1999) 23, 1105-1117
57. Feldmann HM, Golozoubova V, Cannon B, Nedergaard J., UCP1 Ablation Induces Obesity and Abolishes Diet-Induced Thermogenesis in Mice Exempt from Thermal Stress by Living at Thermoneutrality, *Cell Metab* 2009;9:203–209, DOI 10.1016/j.cmet.2008.12.014
58. Klingenberg M., Wanderings in bioenergetics and biomembranes, *Biochimica et Biophysica Acta* 1797 (2010) 579–594, doi:10.1016/j.bbabbio.2010.02.012
59. Divakaruni A., Humphrey D., Brand M., Fatty Acids Change the Conformation of Uncoupling Protein 1 (UCP1), *J. Biol. Chem.* 2012, 287:36845-36853, doi: 10.1074/jbc.M112.381780
60. Townsend K., Tseng Y-H., Brown fat fuel utilization and thermogenesis, *Trends Endocrinol Metab.* 2014 Jan 2. pii: S1043-2760(13)00209-9. doi: 10.1016/j.tem.2013.12.004.
61. Fedorenko A., Lishko P., Kirichok Y., Mechanism of Fatty Acid-Dependent UCP1 Uncoupling in Brown Fat Mitochondria, *Cell* 151, 400–413, October 12, 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.09.010>
62. Teperino, R. et al. (2012) Hedgehog partial agonism drives Warburg- like metabolism in muscle and brown fat. *Cell* 151, 414–426, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.09.021>
63. de Jesus L. et al., The type 2 iodothyronine deiodinase is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue, *J. Clin. Invest.* 108:1379–1385 (2001). DOI:10.1172/JCI200113803.
64. Christoffolete M., et al., Mice with Targeted Disruption of the Dio2 Gene Have Cold-Induced Overexpression of the Uncoupling Protein 1 Gene but Fail to Increase Brown Adipose, Tissue Lipogenesis and Adaptive Thermogenesis, *Diabetes* 53:577–584, 2004.

65. Marsili A, Aguayo-Mazzucato C, Chen T, Kumar A, Chung M, et al. (2011) Mice with a Targeted Deletion of the Type 2 Deiodinase Are Insulin Resistant and Susceptible to Diet Induced Obesity. PLoS ONE 6(6): e20832. doi:10.1371/journal.pone.0020832
66. Chechi K., Carpentier A., Richard D., Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis, Trends in Endocrinology and Metabolism August 2013, Vol. 24, No. 8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2013.04.002>
67. Whittle A. Lo´pez M., Vidal-Puig A., Using brown adipose tissue to treat obesity – the central issue, Trends in Molecular Medicine August 2011, Vol. 17, No. 8, doi:10.1016/j.molmed.2011.04.001
68. Whittle A., Searching for ways to switch on brown fat: are we getting warmer?, Journal of Molecular Endocrinology (2012) 49, R79–R87, DOI: 10.1530/JME-12-0080
69. Bordicchia M., et al., Cardiac natriuretic peptides act via p38 MAPK to induce the brown fat thermogenic program in mouse and human adipocytes, *J Clin Invest.* 2012;122(3):1022–1036. doi:10.1172/JCI59701
70. Boström P., et al., A PGC1 α -dependent myokine that drives browning of white fat and thermogenesis, *Nature.* ; 481(7382): 463–468. doi:10.1038/nature10777
71. Fisher F., et al., FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis, *GENES & DEVELOPMENT* 26:271–281
72. Whittle A., et al., BMP8B Increases Brown Adipose Tissue Thermogenesis through Both Central and Peripheral Actions, *Cell* 149, 871–885, May 11, 2012, DOI 10.1016/j.cell.2012.02.066
73. Speakman et al., Set points, settling points and some alternative models: theoretical options to understand how genes and environments combine to regulate body adiposity, *Disease Models & Mechanisms* 4, 733–745 (2011) doi:10.1242/dmm.008698
74. Cannon B., Nedergaard J., Thermogenesis challenges the adipostat hypothesis for body-weight control, *Proceedings of the Nutrition Society* (2009), 68, 401–407, doi:10.1017/S0029665109990255
75. Cypess A., Kahn R., Brown fat as a therapy for obesity and diabetes, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity* 2010b, 17:143–149, DOI:10.1097/MED.0b013e328337a81f
76. Virtanen K., van Marken Lichtenbelt W., Nuutila P., Brown adipose tissue functions in humans, *Biochimica et Biophysica Acta* 1831 (2013) 1004–1008, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbailip.2012.12.011>

77. Orava J., Nuutila P., Lidell M.E., et al, Different metabolic responses of human brown adipose tissue to activation by cold and insulin, *Cell Metab.* 14 (2) (Aug 3 2011) 272–279.
78. Bartelt A., Bruns O.T., Reimer R., et al, Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance, *Nat. Med.* 17 (2) (Feb 2011) 200–205. doi:10.1038/nm.2297
79. Ouellet V., Labbé S., et al., Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans, *J Clin Invest.* 2012;122(2):545–552. doi:10.1172/JCI60433.
80. Nedergaard J., Bengtsson T., Cannon B., New Powers of Brown Fat: Fighting the Metabolic Syndrome, *Cell Metabolism* 13, March 2, 2011, DOI 10.1016/j.cmet.2011.02.009
81. van Marken Lichtenbelt W., Schrauwen P., Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 301: R285–R296, 2011., doi:10.1152/ajpregu.00652.2010.
82. Muzik O., Mangner T., Granneman J., Assessment of oxidative metabolism in brown fat using PET imaging, *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012 Feb 8;3:15., doi: 10.3389/fendo.2012.00015.
83. Dulloo A., Translational issues in targeting brown adipose tissue thermogenesis for human obesity management, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1302 (2013) 1–10, doi: 10.1111/nyas.12304
84. Boss O., Farmer S., Recruitment of brown adipose tissue as a therapy for obesity-associated diseases, *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012 Feb 6;3:14. doi: 10.3389/fendo.2012.00014
85. Vosselman MJ, van der Lans AA et al., Systemic β -adrenergic stimulation of thermogenesis is not accompanied by brown adipose tissue activity in humans., *Diabetes*. 2012 Dec;61(12):3106-13. doi: 10.2337/db12-0288
86. Cypess AM, Chen YC, et al., Cold but not sympathomimetics activates human brown adipose tissue in vivo., *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Jun 19;109(25):10001-5. doi: 10.1073/pnas.1207911109.
87. Carey AL, Formosa MF, Ephedrine activates brown adipose tissue in lean but not obese humans., *Diabetologia* (2013) 56:147–155, DOI 10.1007/s00125-012-2748-1
88. Saito M., Yoneshiro T., Capsinoids and related food ingredients activating brown fat thermogenesis and reducing body fat in humans., *Curr Opin Lipidol* 2013, 24:71–77, DOI:10.1097/MOL.0b013e32835a4f40

89. Whiting S., Derbyshire E., Tiwari BK, Capsaicinoids and capsinoids. A potential role for weight management? A systematic review of the evidence., *Appetite* 59 (2012) 341–348, <http://dx.doi.org/10.1016/j.appet.2012.05.015>
90. Yoneshiro T., Aita S., Nonpungent capsaicin analogs (capsinoids) increase energy expenditure through the activation of brown adipose tissue in humans., *Am J Clin Nutr* 2012;95:845–50., doi: 10.3945/ajcn.111.018606.
91. Whittle A., Relat-Pardo J., Vidal-Puig A., Pharmacological strategies for targeting BAT thermogenesis, *Trends in Pharmacological Sciences*, June 2013, Vol. 34, No. 6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2013.04.004>
92. Porter C., Borsheim E., Sidossis L., Does Adipose Tissue Thermogenesis Play a Role in Metabolic Health?, *J Obes.* 2013;2013:204094. doi: 10.1155/2013/204094.
93. Sidossis L., Brown adipose tissue: questions and (no) answers, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012, 15:521–522., DOI:10.1097/MCO.0b013e328358020d