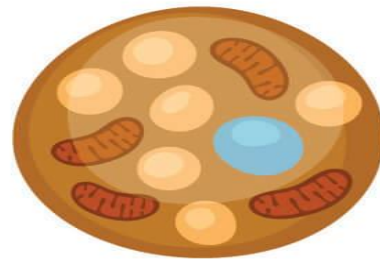
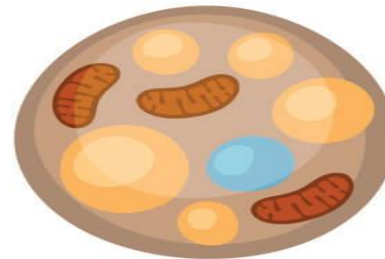


4^{ème} SEMINAIRE DU LABORATOIRE DE RECHERCHE SUR LE DIABETE « LAREDIAB » Faculté de médecine - Tlemcen
10^{ème} journée de l'Association de Médecine Interne Universitaire de la Wilaya de Tlemcen « AMIWIT »

Reassessing Human Adipose Tissue



Brown fat cell



Beige fat cell



White fat cell

Bestaoui MH, Lounici A

Service de Médecine Interne – CHU Tlemcen

Laboratoire de recherche sur le diabète – Université de Tlemcen

Tlemcen, le 10 juin 2022

REVIEW ARTICLE

Julie R. Ingelfinger, M.D., *Editor*

Reassessing Human Adipose Tissue

Aaron M. Cypess, M.D., Ph.D.

From the Diabetes, Endocrinology, and Obesity Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD. Dr. Cypess can be contacted at aaron.cypess@nih.gov or at the Diabetes, Endocrinology, and Obesity Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 10CRC 6-3950, 10 Center Dr., Bethesda, MD 20892.

N Engl J Med 2022;386:768-79.

DOI: 10.1056/NEJMra2032804

Copyright © 2022 Massachusetts Medical Society.

CME
at [NEJM.org](https://www.nejm.org)

ADIPOSE TISSUE IS AN UNDERAPPRECIATED AND MISUNDERSTOOD ORGAN. Capable of more than doubling in mass and then returning to baseline,¹ white adipose tissue (WAT) continues to play an essential role in the development of humans. WAT efficiently stores sufficient energy to free us from constantly seeking food, permitting us to devote our physical and mental efforts toward building civilization. Brown adipose tissue (BAT) consumes glucose and triglycerides, generating heat. An organ designed for nonshivering thermogenesis, BAT has enabled mammals to thrive in the current Cenozoic era. Once thought to be physiologically irrelevant in adult humans, long-term activation of BAT has been hypothesized to contribute to wide-ranging health benefits in tissues as diverse as the gastrointestinal, cardiovascular, and musculoskeletal systems.² Highlighting the developments from the past 5 to 10 years, this review discusses the two principal facets of human adipose tissue: its functional roles related to triglyceride storage, as well as its excess in obesity, and its far-reaching, complementary physiological roles in the endocrine system.

Introduction

Tissu adipeux un organe sous estimé et mal compris

* Il est composé de plusieurs types de cellules :

* Adipocytes

* Fraction vasculaire stromale - fibroblastes, vaisseaux sanguins

* macrophages et autres cellules immunitaires

* Tissu nerveux

* Diverses protéines et protéoglycanes de la matrice extracellulaire

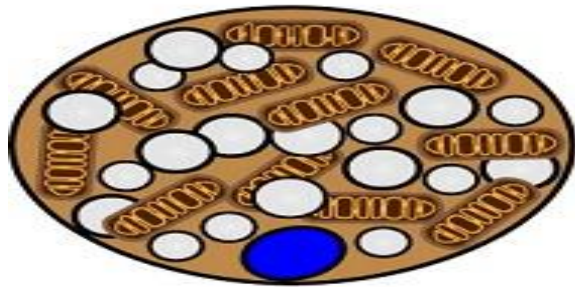
* Les caractéristiques des dépôts du tissu adipeux, telles que l'**emplacement**, la **taille** et le **comportement métabolique**, sont influencées par le **patrimoine génétique** et le **sexe**



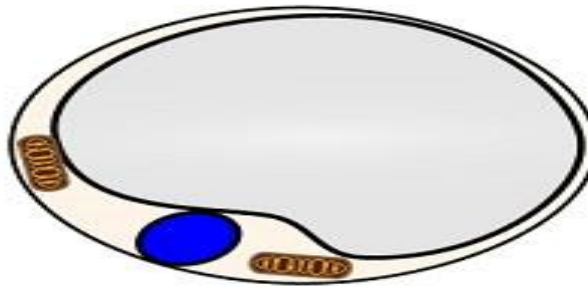
Tissu adipeux

Les cellules adipeuses n'ont pas les même fonctions

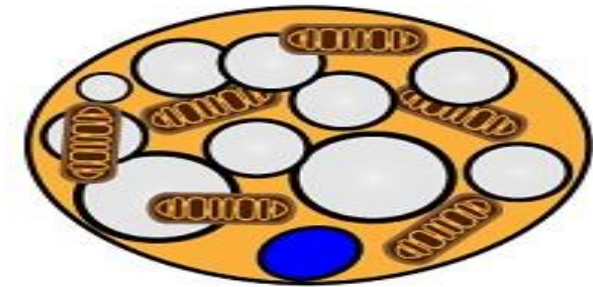
Brown Adipocyte



White Adipocyte



Brite (or Beige) Adipocyte

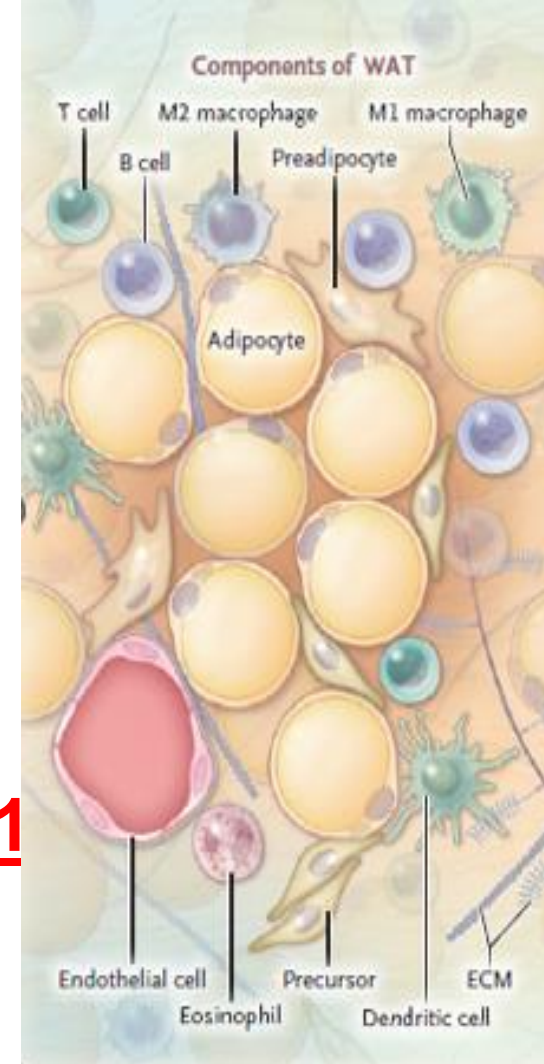


 Mitochondria  Nucleus  Lipid droplet

	Brown	White	Brite/beige
UCP1 Expression	Positive	Negative	Positive
Mitochondrial Density	High	Low	Medium
LD Morphology	Multi-locular	Uni-locular	Multi-locular
Primary Function	Thermogenesis Endocrine	Energy storage Endocrine	Thermogenesis? Endocrine?

Adipogénèse

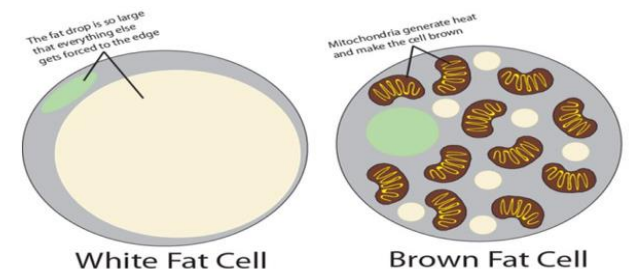
- * Le tissu adipeux est un **organe dynamique**
 - * Se poursuit tout au long de la vie,
 - * Taux de renouvellement médian de **8 %/ an**,
 - * **Remplacement complet** des adipocytes **tous les 1**
 - * La croissance des adipocytes provient à la fois de :
 - l'**hypertrophie** (augmentation de la taille des cellules)
 - et l'**hyperplasie** (augmentation du nombre de cellules)



Types et rôles des Tissus adipeux

★ **Le tissu adipeux blanc** permet de **stocker** efficacement suffisamment d'énergie pour nous libérer de la recherche constante de nourriture, nous permettant de consacrer nos efforts physiques et mentaux à la construction de la civilisation

★ **Le tissu adipeux brun** consomme du glucose et des triglycérides, générant de la chaleur « **thermogenèse** ». Il a permis aux mammifères de prospérer dans l'ère cénozoïque actuelle.



Structure et distribution des dépôts de tissu adipeux

- * Chez les **adultes maigres**, le dépôt **Tissu adipeux blanc total**
 - * 20 à 30 kg chez la **femme** (30 à 40 % de la masse corporelle totale)
 - * 10 à 20 kg chez l'**homme** (15 à 25 % de la masse corporelle totale)
- * **Le tissu adipeux blanc** commence à **se développer** au cours du **2^{ème} trimestre de G** et, à la **naissance**, les dépôts **viscéraux** et **sous-cutanés** sont bien établis.

Structure et distribution des dépôts de tissu adipeux

- ★ **Le tissu adipeux brun** apparaît à la fin du **2^{ème} trimestre** et **protège les nouveau-nés du froid** « **Thermogénèse** »
- ★ **Localisation** : cou, épaules, partie postérieure du thorax et de l'abdomen.
- ★ Ces dépôts se **drainent directement dans la circulation systémique** et peuvent conduire à une distribution plus rapide du sang réchauffé dans le reste du corps.

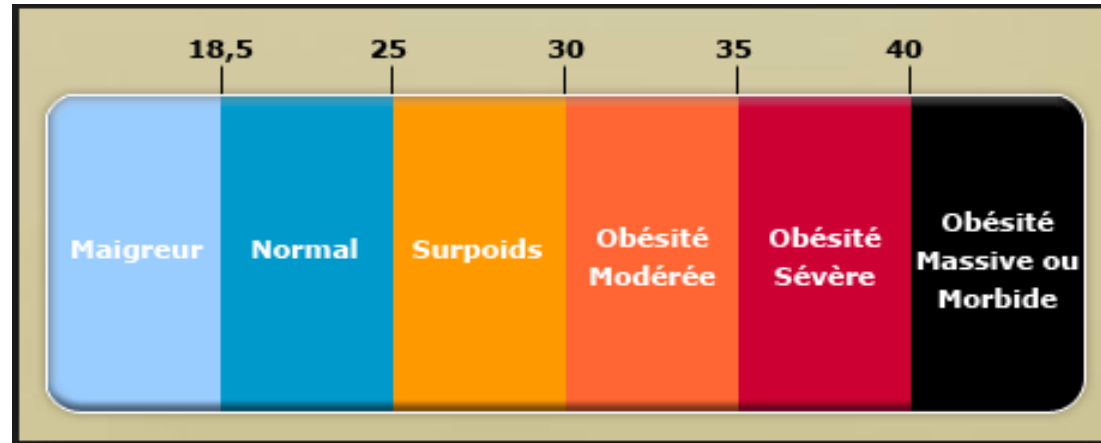
Structure et distribution des dépôts de tissu adipeux

- * **Le tissu adipeux** joue un rôle central dans la **distribution d'énergie**.
- * 3 macronutriments (alimentation): **glucides, protéines et lipides**.
- * **Flexibilité métabolique** : capacité des **mitochondries** à modifier leur **préférence de substrat** pour les graisses par rapport à l'oxydation des glucides.
- * Les **mitochondries dysfonctionnelles** : entraînent une **résistance à l'insuline** dans le muscle squelettique par diminution globale de l'oxydation du substrat

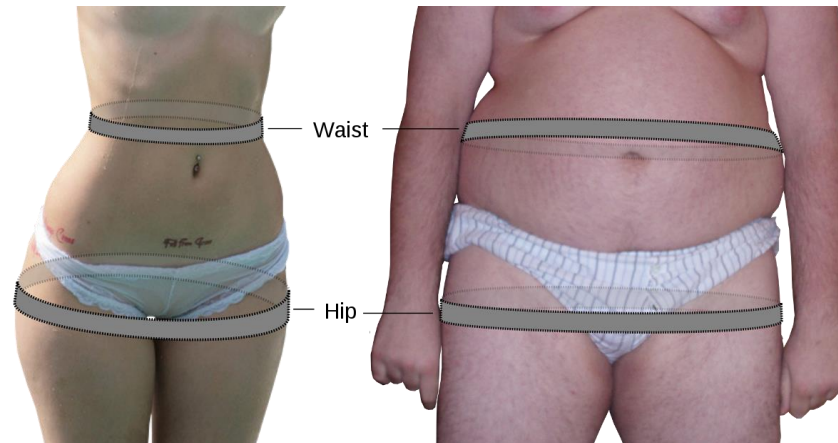
Méthodes de quantification de la graisse

* Examen clinique

* IMC (P/T^2)

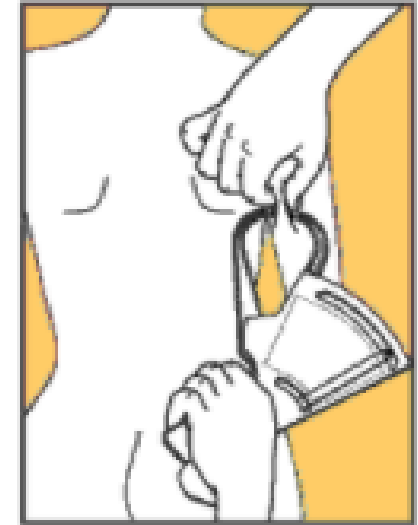


* Tour de taille, tour de hanche

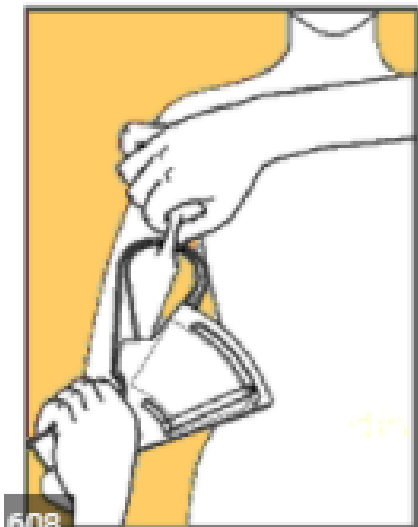


* Mesure de l'épaisseur du pli cutané brachial

Triceps



Biceps



Méthodes de quantification de la graisse

* Examens paracliniques :

* Bioimpédancemétrie



InBody

ID jp	Taille 177cm	Âge 23	Sexe Homme	Date / Heure du test 30.06.2016. 11:29
----------	-----------------	-----------	---------------	-------------------------------------------

- ### Analyse de Composition Corporelle

	Valeurs	Éc. Corporelle Totale	Masse Maigre	Masse non Grasse	Poids
Eau Corporelle Totale (L)	48,3 (36,8-47,4)	48,3	62,4 (49,8-60,8)	66,3 (52,7-64,4)	78,9 (58,6-79,2)
Protéines (kg)	13,3 (10,4-12,6)				
Minéraux (kg)	4,69 (3,56-4,38)				
Masse grasse (kg)	12,6 (8,3-16,6)				
- ### Analyse Muscle-Graisse

	Au-dessous	Normal	Au-dessus
Poids (kg)	65 70 85 100 115 130 145 160 175 190 205 %		78,9
MMS (kg)	75 80 90 100 110 120 130 140 150 160 175 %		38,0
Masse Grasse (kg)	40 60 80 100 160 220 280 340 400 460 520 %		12,6
- ### Bilan morphologique

	Au-dessous	Normal	Au-dessus
IMC (kg/m ²)	10,0 15,0 18,5 22,0 25,0 30,0 35,0 40,0 45,0 50,0 55,0		25,2
TGC (%)	0,0 5,0 10,0 15,0 20,0 25,0 30,0 35,0 40,0 45,0 50,0		16,0
- ### Analyse Segmentaire de la Masse Maigre

	Au-dessous	Normal	Au-dessus	Ratio EEC
Bras Droit (kg) (%)	65 70 85 100 115 130 145 160 175 %		113,1	0,367
Bras Gauche (kg) (%)	65 70 85 100 115 130 145 160 175 %		110,1	0,368
Tronc (kg) (%)	75 80 90 100 110 120 130 140 150 %		107,2	0,367
Jambe Droite (kg) (%)	75 80 90 100 110 120 130 140 150 %		103,9	0,360
Jambe Gauche (kg) (%)	75 80 90 100 110 120 130 140 150 %		101,8	0,364
- ### Analyse du ratio EEC

	Au-dessous	Normal	Au-dessus
Ratio EEC	0,320 0,340 0,360 0,380 0,400 0,410 0,420 0,430 0,440 0,450		0,365
- ### Historique de la Composition Corporelle

	28.06.16. 17:01	30.06.16. 11:17	30.06.16. 11:29
Poids (kg)	80,9	79,0	78,9
MMS (kg)	39,3	38,6	38,0
TGC (%)	14,9	15,1	16,0
Ratio EEC	0,371	0,366	0,365
- ### Score InBody

87 / 100 Points

* Le score InBody reflète l'évaluation de la composition corporelle. Une personne musclée peut avoir plus de 100 points.
- ### Surface de Graisse Viscérale

SGV (cm²)
- ### Contrôle du poids

Poids Cible: 78,0 kg
 Contrôle du poids: -0,9 kg
 Contrôle de la masse grasse: -0,9 kg
 Contrôle du muscle: 0,0 kg
- ### Analyse segmentaire de la masse grasse

Bras Droit (0,5 kg)	79,6%
Bras Gauche (0,5 kg)	87,8%
Tronc (8,8 kg)	155,9%
Jambe Droite (1,8 kg)	102,6%
Jambe Gauche (1,8 kg)	100,5%
- ### Paramètres de recherche

Eau Intracellulaire	30,7 L	(24,0-29,4)
Eau Extracellulaire	17,6 L	(14,8-18,0)
Métabolisme de Base	1801 kcal	
Contenu Minéral Osseux	3,91 kg	(2,95-3,81)
Masse Cellulaire Active	43,9 kg	(34,4-42,0)
Apport calorique recommandé	2896 kcal	
- ### Interprétation des résultats QR code

Scannez le code QR pour obtenir des détails sur les résultats
- ### Angle de phase corps entier

φ (°) 50 MHz: 7,5°

Impédance

Z(Ω)	1 MHz	5 MHz	50 MHz	250 MHz	500 MHz	1000 MHz
BD	335,0	323,1	270,0	238,8	230,8	226,1
BG	341,0	330,0	279,0	248,0	239,4	234,8
TR	24,7	23,8	19,1	15,5	14,5	12,8
JD	293,6	285,2	238,0	209,7	203,3	198,9
JG	302,5	293,8	247,5	218,3	211,4	207,1

Ver. LookinBody® 20.3.0.5.9 Copyright © 1996- by InBody Co., Ltd. All rights reserved. 80-French-C7-B-140228

Méthodes de quantification de la graisse

* Examens paracliniques :

* **TDM** : irradiation +++

* **IRM** : coût +++; accessibilité ++

Méthodes très précises



Méthodes de quantification de la graisse

* Examens paracliniques :

* **DXA** : absorptiométrie à rayons X à double énergie



Méthodes de quantification de la graisse

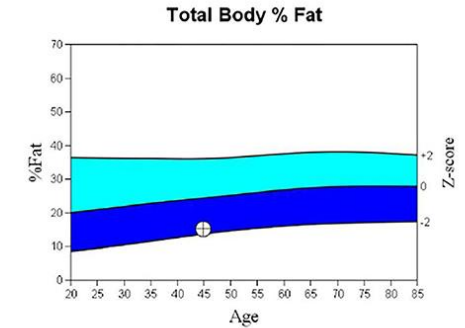
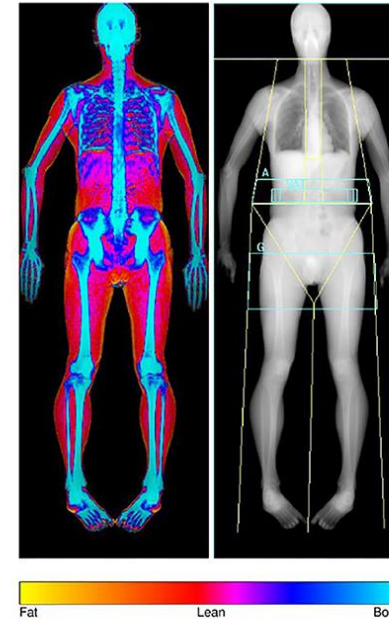
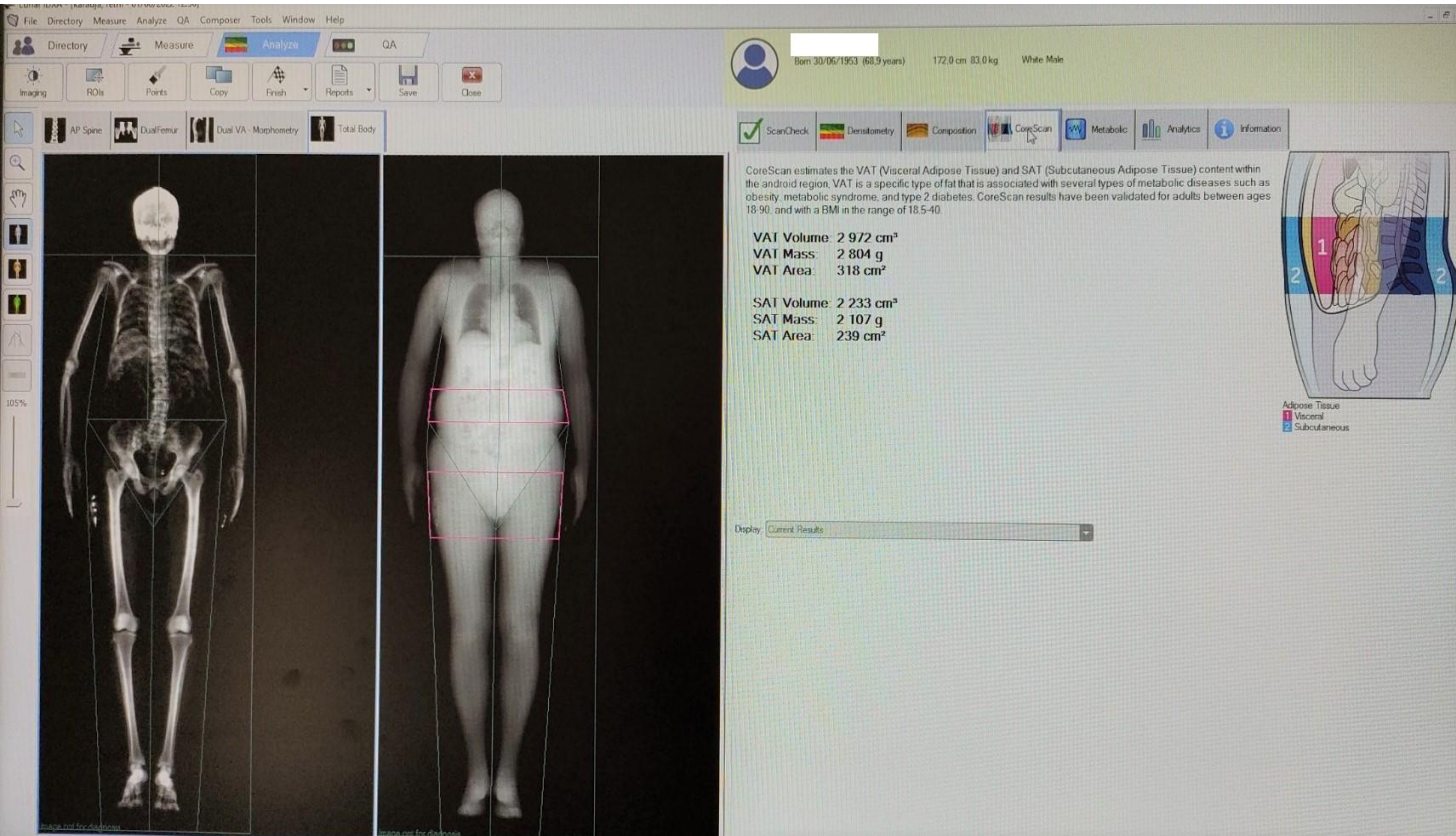
* Examens paracliniques :

* DXA

Name: Test, Test
Patient ID:
DOB: 05 March 1974

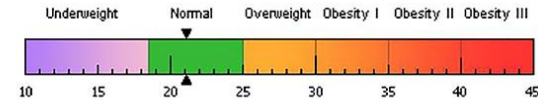
Sex: Male
Ethnicity: White

Height: 180.0 cm
Weight: 68.5 kg
Age: 44



Source: NHANES Classic White Male.

World Health Organization Body Mass Index Classification
BMI = 21.1 WHO Classification Normal



BMI has some limitations and an actual diagnosis of overweight or obesity should be made by a health professional. Obesity is associated with heart disease, certain types of cancer, type 2 diabetes, and other health risks. The higher a person's BMI is above 25, the greater their weight-related risks.

Body Composition Results

Region	Fat Mass (g)	Lean + BMC (g)	Total Mass (g)	% Fat	%Fat Percentile YN	AM
L Arm	579	3461	4041	14.3	29	11
R Arm	618	3319	3937	15.7	35	15
Trunk	4563	29147	33710	13.5	17	4
L Leg	1961	9915	11876	16.5	19	11
R Leg	1909	10431	12341	15.5	14	7
Subtotal	9631	56274	65905	14.6	18	4
Head	1161	3508	4669	24.9		
Total	10792	59782	70574	15.3	19	5
Android (A)	777	4288	5065	15.3		
Gynoid (G)	2079	9774	11854	17.5		

Scan Date: 17 December 2018 ID: A1217180B
Scan Type: a Whole Body
Analysis: 06 August 2019 13:45 Version 13.6.0.5
Auto Whole Body Fan Beam
Operator: DA
Model: Horizon A (S/N 301197M)
Comment: Valutazione BCA

Adipose Indices

Measure	Result	Percentile YN	AM
Total Body % Fat	15.3	19	5
Fat Mass/Height ² (kg/m ²)	3.33	17	5
Android/Gynoid Ratio	0.87		
% Fat Trunk/% Fat Legs	0.85	37	12
Trunk/Limb Fat Mass Ratio	0.90	36	10
Est. VAT Mass (g)	312		
Est. VAT Volume (cm ³)	338		
Est. VAT Area (cm ²)	64.8		

Lean Indices

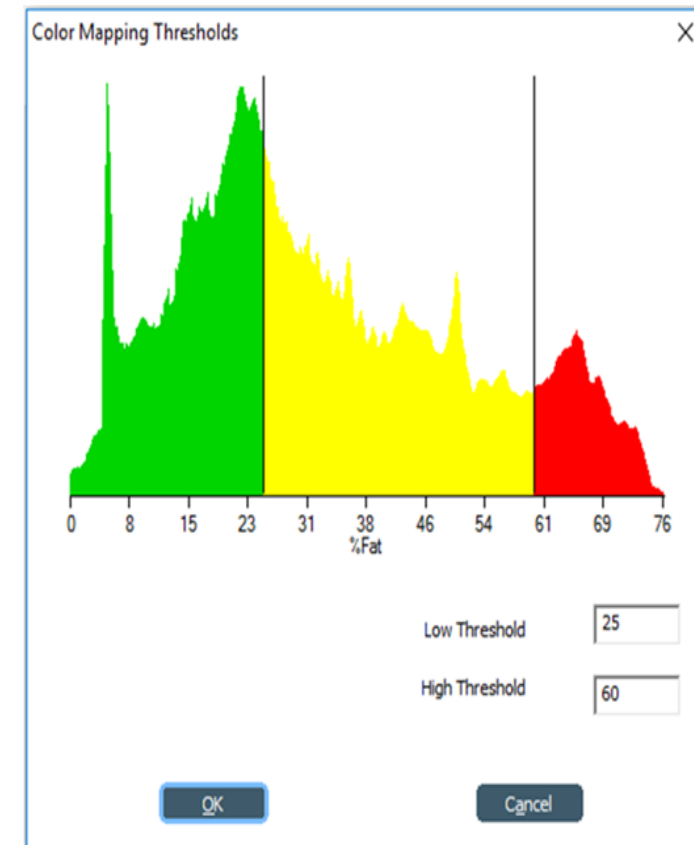
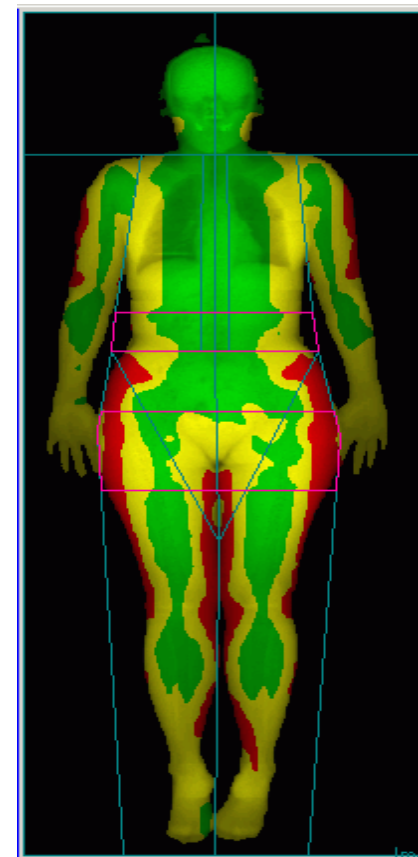
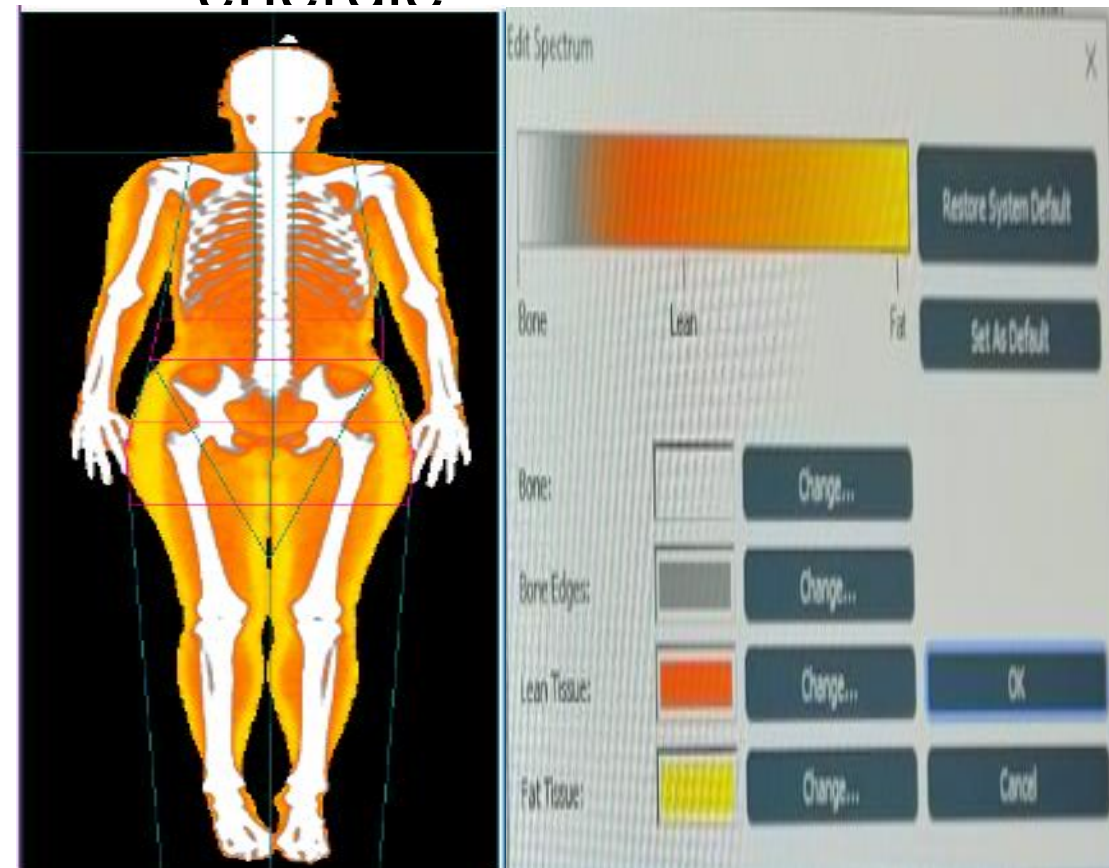
Measure	Result	Percentile YN	AM
Lean/Height ² (kg/m ²)	17.6	20	12
Appen. Lean/Height ² (kg/m ²)	7.91	20	16

Est. VAT = Estimated Visceral Adipose Tissue
YN = Young Normal
AM = Age Matched

Méthodes de quantification de la graisse

* Examens paracliniques :

* **DXA** : absorptiométrie à rayons X à double énergie



Tissu Adipeux Brun

* Méthodes de quantification : TEP scan et IRM

* La masse :

* Maximale est d'environ 1 kg

* Chez les adultes de 20 à 50 ans, elle varie de 50 à

* soit 0,1 à 0,5 % de la masse corporelle totale,

0,2 à 3,0 % de la masse grasse totale

* Varie selon le sexe, et elle a une association inverse avec l'âge et l'IMC



Tissu Adipeux Blanc

* **Le risque métabolique:** dépend de :

* **Localisation**

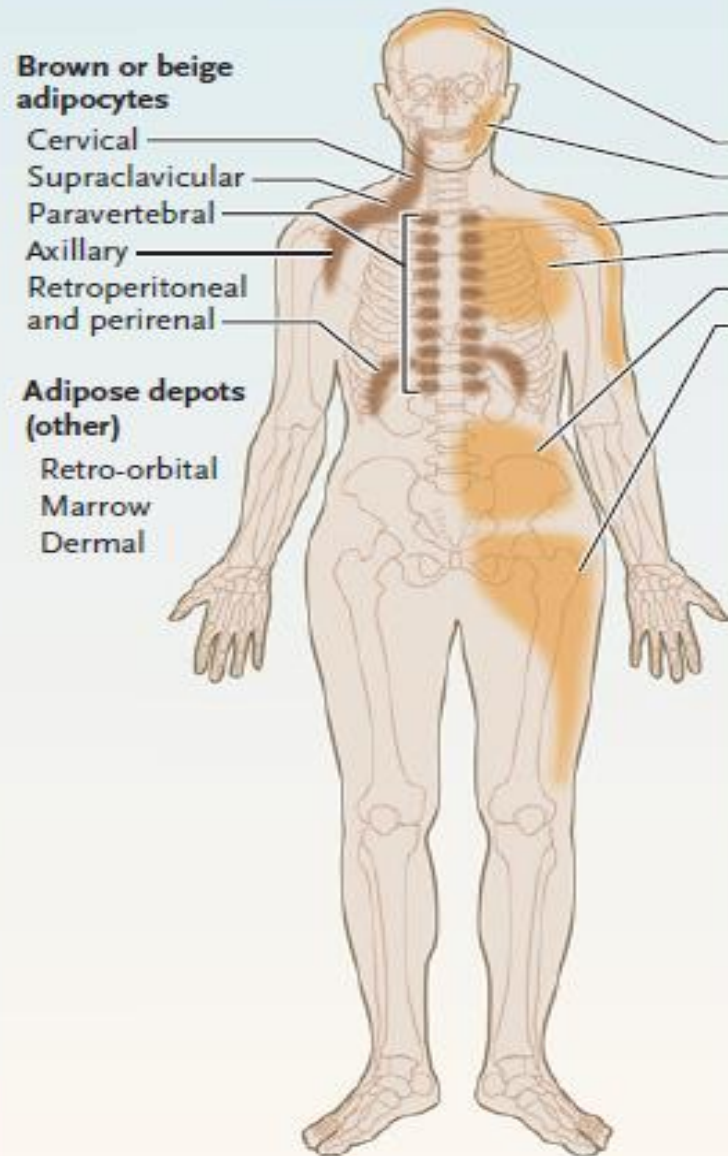
Graisse viscérale : adipocytes plus gros plus de complications métaboliques

Graisse sous-cutanée : adipocytes plus petits moins de complications métaboliques

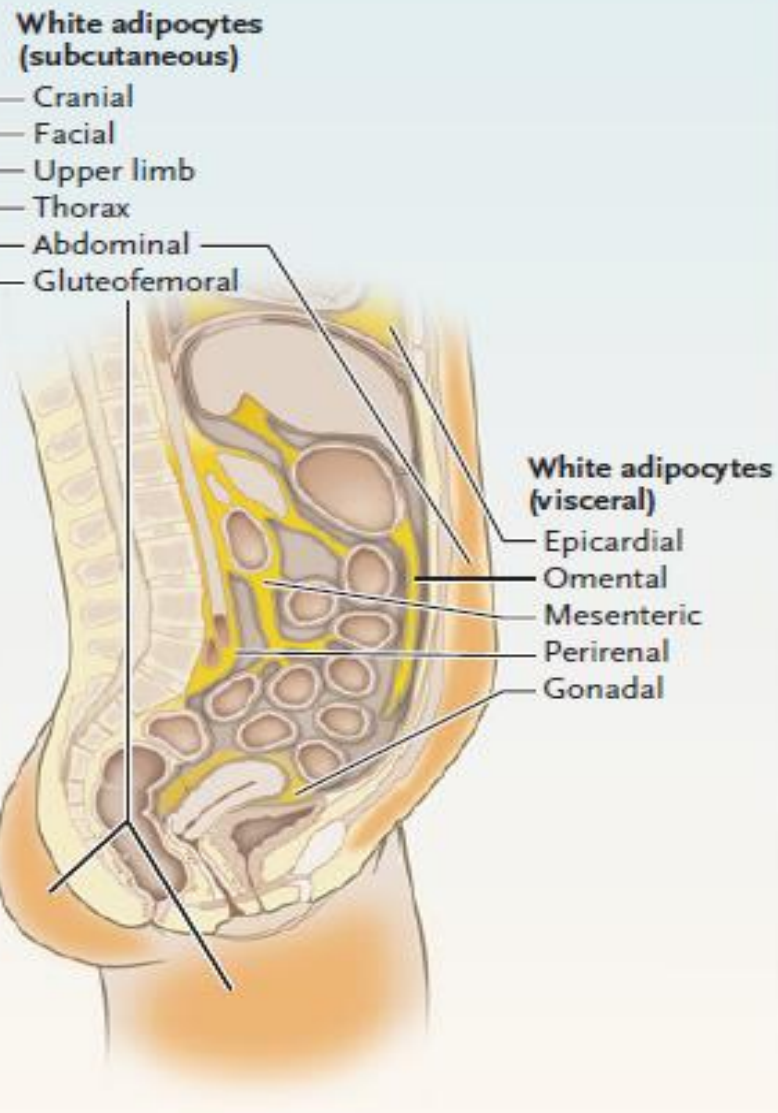
* **Masse grasse globale** du corps

A Human Adipose-Tissue Depots

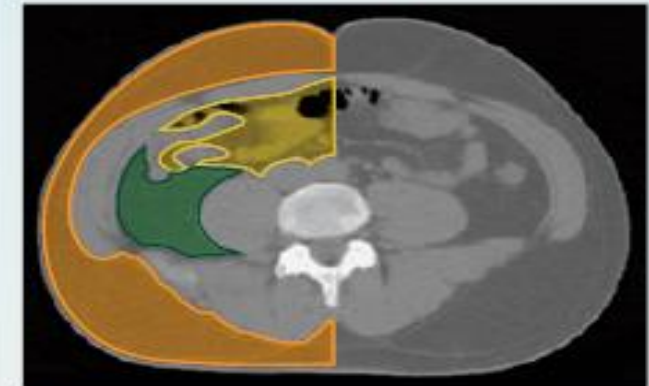
Frontal View



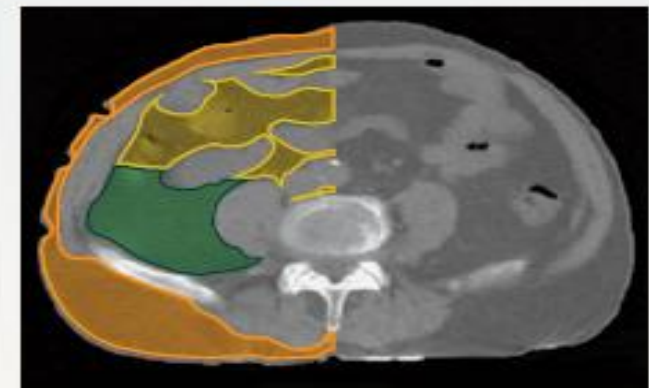
Sagittal View



Axial View



Age	37 yr
Waist circumference	91 cm
Visceral fat	98 cm ²
Subcutaneous fat	274 cm ²



Age	82 yr
Waist circumference	91 cm
Visceral fat	190 cm ²
Subcutaneous fat	162 cm ²

Structure et distribution des dépôts de tissu adipeux

- * En plus des adipocytes blancs et bruns, il existe :
 - * **Adipocytes thermogéniques** distincts, appelés « **beiges/brites** », qui présentent les caractéristiques des adipocytes blancs et bruns,
 - * **Adipocytes roses** dans le **tissu mammaire** : lactation +++
 - * **De la graisse** dans la **moelle osseuse** et le **derme**

Chacun avec un rôle physiologique distinct

B Types of Adipocytes



White adipocytes

- Energy storage
- Thermal insulation
- Mechanical protection
- Endocrine organ



Beige/brite adipocytes

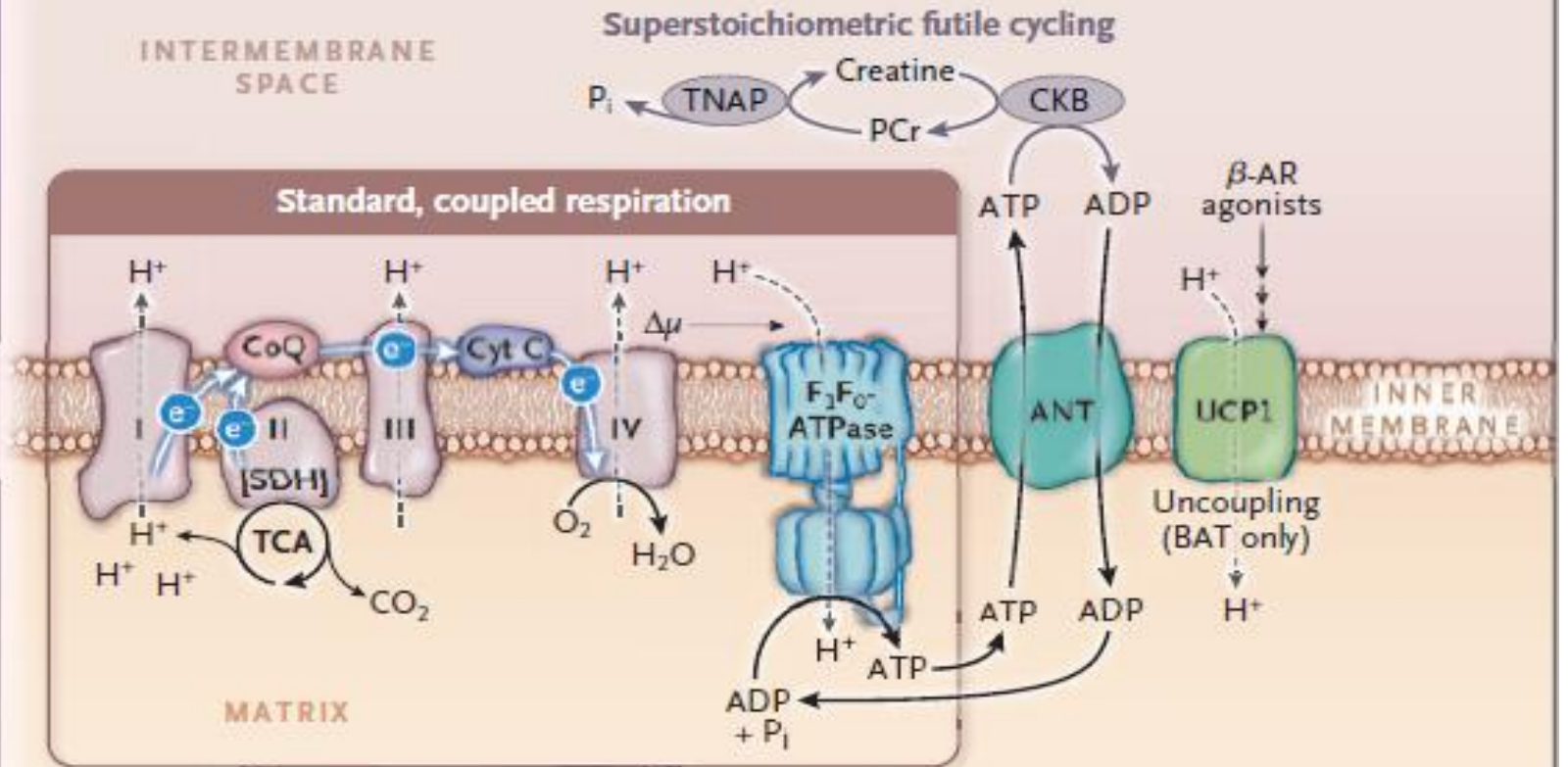
Cold and adrenergic stimulation lead to transition from white-like to brown-like functions



Brown adipocytes

- Thermogenesis
- Endocrine organ

C Thermogenesis in Adipose Tissue



Fonction et communication

* Tissu adipeux blanc : plusieurs fonctions

- * **Stocke** les calories sous forme de **triglycérides**

- * Crée une couche d'**isolation thermique**

- * fournit une **protection mécanique** (résister aux infections et blessures)

* **Hormones et adipokines** : fonction autocrine, paracrine et endocrinienne

- * **L'insuline** : le tissu adipeux est responsable de 5 % de l'absorption de glucose par l'intermédiaire de l'insuline chez les adultes maigres et de 20 % chez ceux qui sont obèses.

Fonction et communication

* Tissu adipeux blanc :

* Leptine :

- Les obèses ont une résistance à la leptine
- Contrôle de l'apport alimentaire par l'hypothalamus et d'autres régions du cerveau.

* Adiponectine :

- Régule le métabolisme du glucose et des lipides
- Favorise un profil métabolique antiathérogène, anti-inflammatoire et sensibilisant à l'insuline

Factors released by WAT

Adipokines or hormones

- Leptin
- Adiponectin
- Resistin
- Hepcidin
- RPB4
- Estrogen

Cytokines

- TNF- α
- MCP-1
- CCL2, CXCL8
- Interleukin-1, interleukin-6

Enzymes or inhibitors

- LPL
- DPP-4
- PAI-1

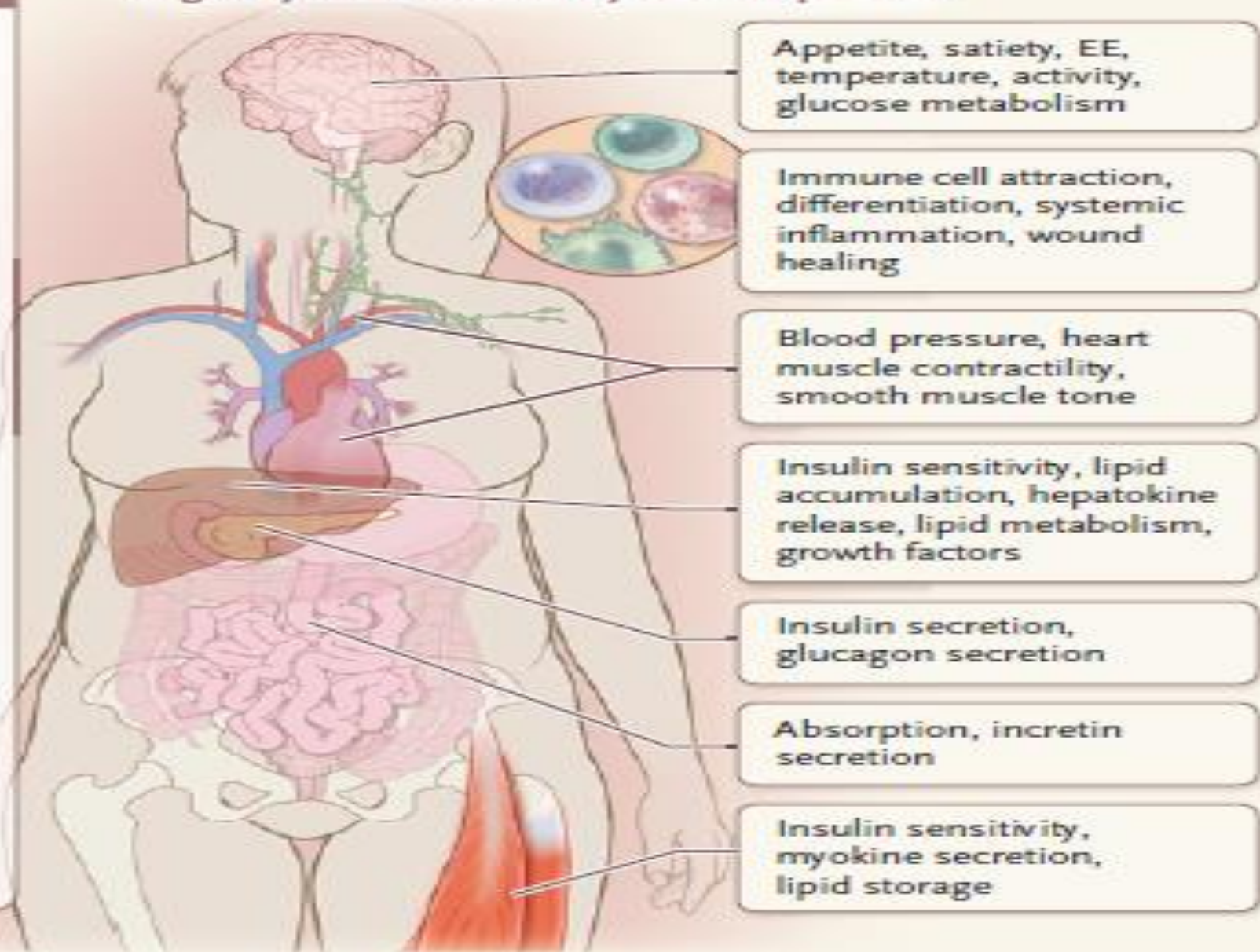
Lipid transport

- ApoE
- CETP
- Cholesterol
- Bile acids

Others

- HIF1 α
- Anandamide
- Lipid-derived species

Organ systems affected by WAT adipokines



Fonction et communication

* Tissu adipeux brun :

* **Les lipides bioactifs** (12,13-diHOME et 12-HEPE) : stimulent l'absorption de glucose et d'acides gras dans BAT et les muscles, soutenant ainsi thermogénèse.

* Des **microARN exosomal** libérés par le BAT peuvent réguler l'expression des gènes dans d'autres tissus tels que le foie

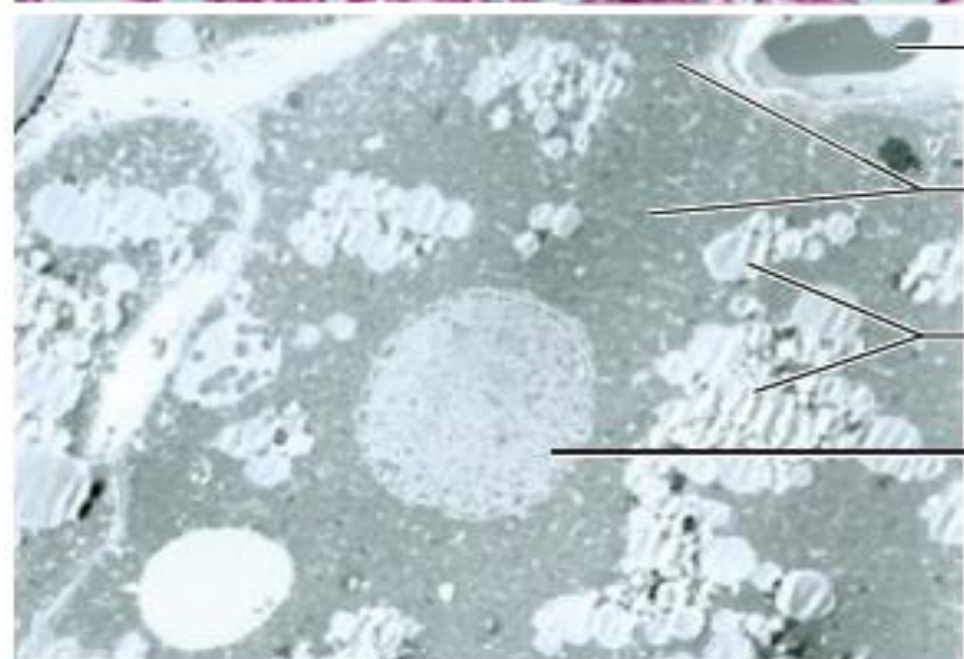
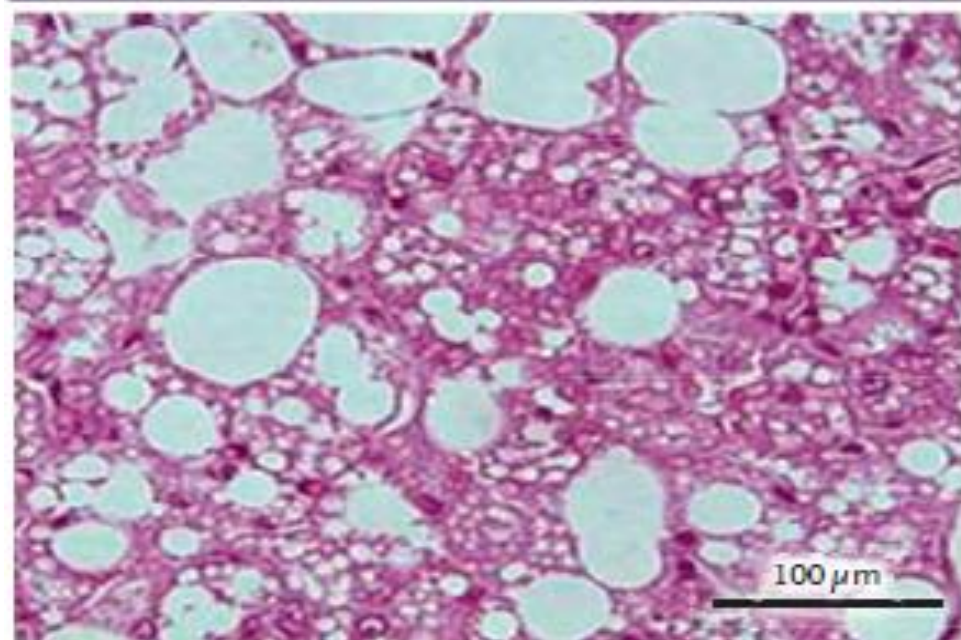
* **Activation prolongée du BAT** entraîne

* Modifications de **l'homéostasie du cholestérol** hépatique, du métabolisme des acides biliaires et de la composition du microbiote

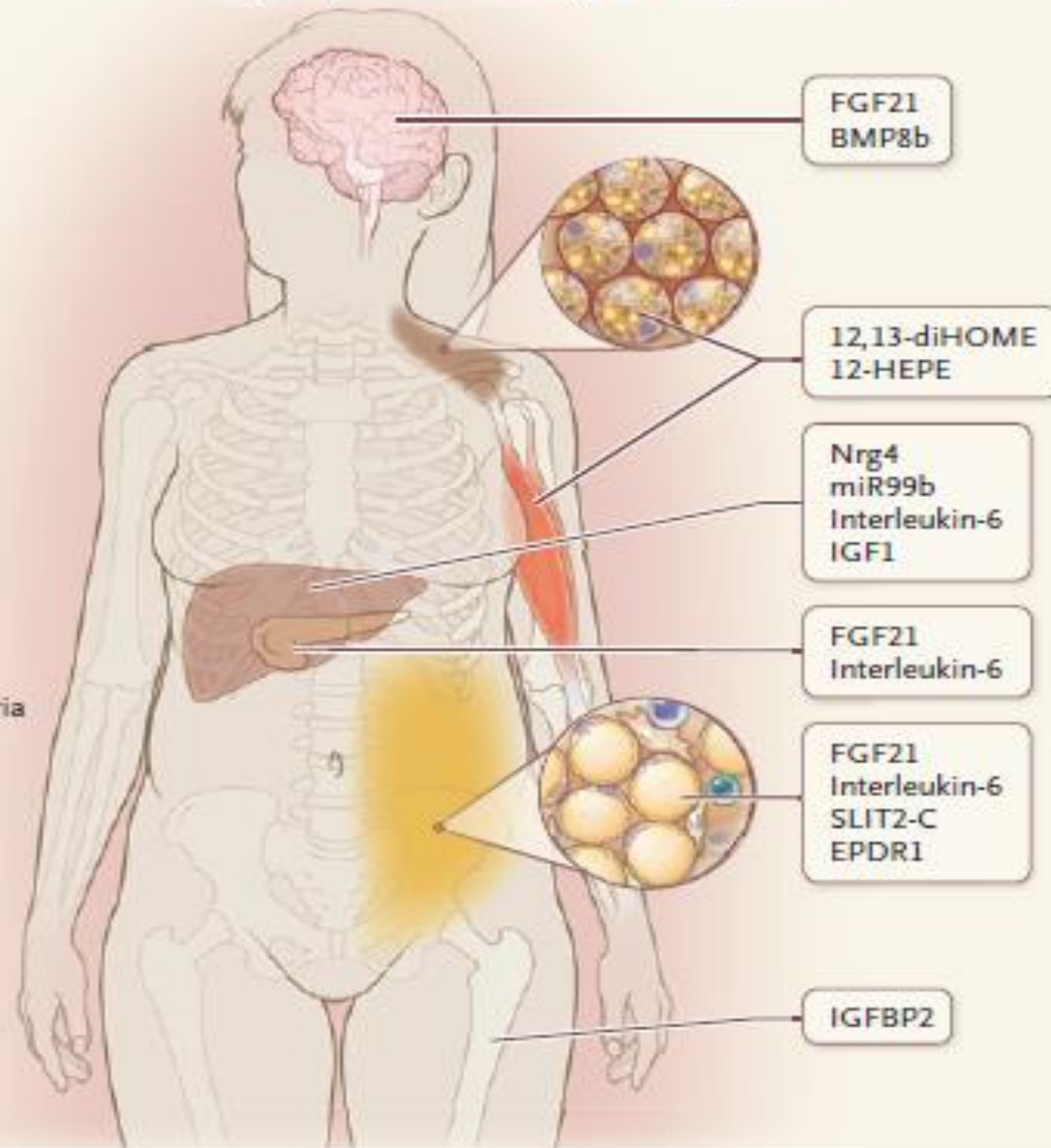
* **Réduction du risque d'athérosclérose**

* Favorise la **consommation de glucose et de lipides** par le muscle squelettique

B BAT Adipokines



Organ systems affected by BAT adipokines



Obésité complication de l'excès de tissu adipeux blanc

- * **Prévalence augmente** : 70 % de la population américaine
Augmentation plus importante chez les enfants
- * Se manifeste par un **excès de WAT** et un **BAT dysfonctionnel**
- * Interaction complexe entre **des gènes**; type d'**alimentation** et l'**activité physique** qui conduit à une **augmentation à long terme de l'apport calorique moyen** par rapport à **la dépense énergétique**
- * Facteur de risque pour le **diabète de type 2**, les **maladies cardiovasculaires**, la **puberté précoce**, et **plusieurs cancers**

A**Neuropsychosocial**

- Stroke
- Cataracts
- Depression
- Idiopathic intracranial hypertension
- Pseudotumor cerebri

Pulmonary

- Obstructive sleep apnea
- Pulmonary embolism
- Pulmonary hypertension

Gastrointestinal

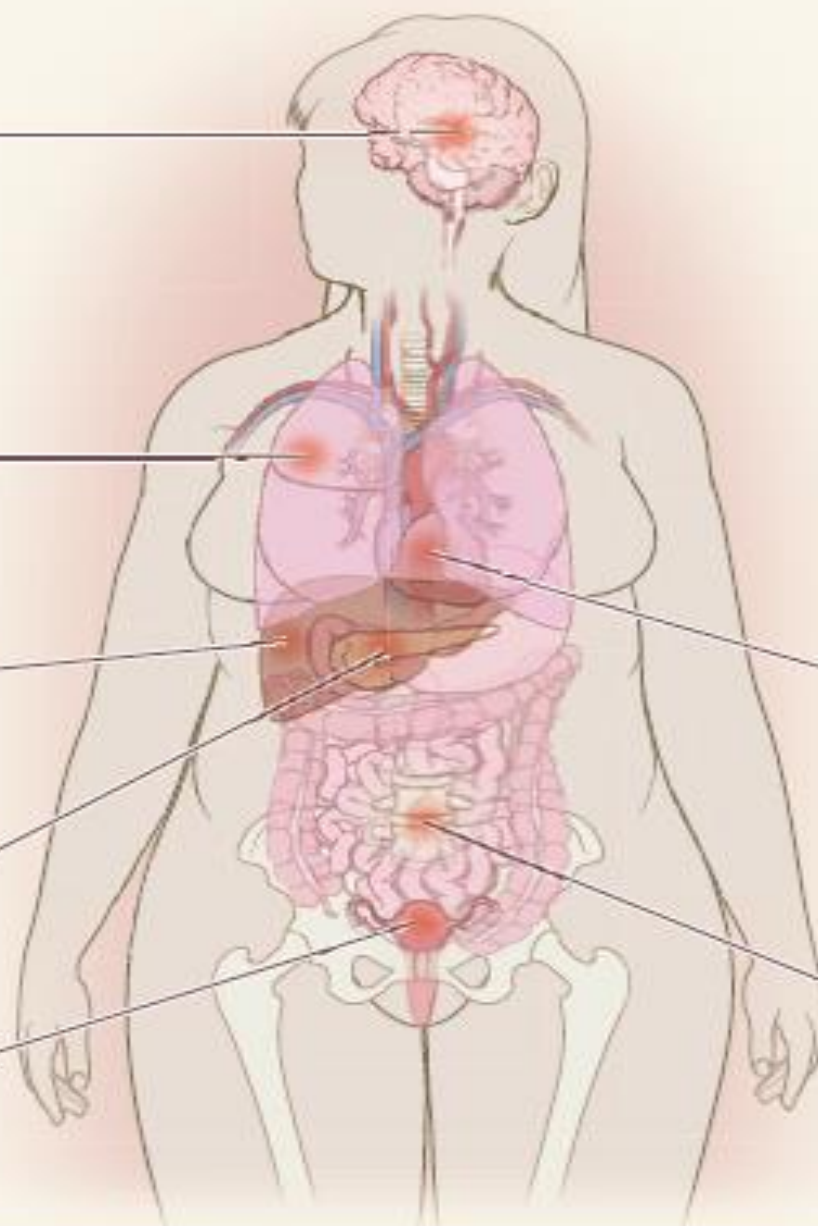
- NAFLD and NASH
- Gallbladder disease
- Pancreatitis

Endocrine

Type 2 diabetes

Reproductive

- Abnormal menses
- Infertility
- PCOS
- Male hypogonadism

**Oncologic**

Cancer of the breast, uterus, ovary, esophagus, stomach, colon or rectum, liver, gallbladder, pancreas, kidney, thyroid, and meninges and multiple myeloma

Immunologic

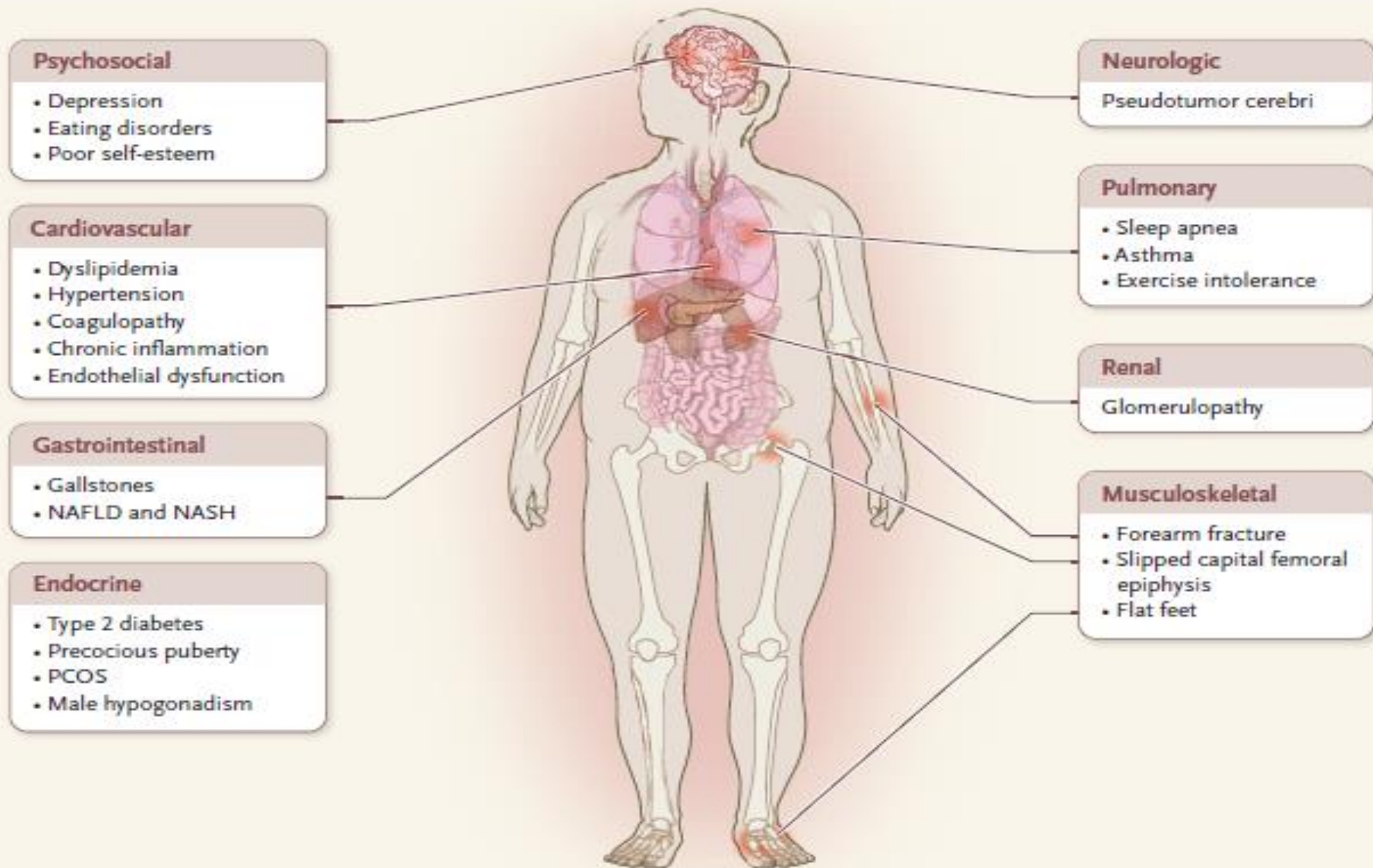
- Chronic inflammation
- Heightened susceptibility to infection (e.g., Covid-19)

Cardiovascular

- Coronary heart disease
- Hypertension
- Dyslipidemia
- Thrombosis
- Phlebitis
- Edema of the legs and feet

Musculoskeletal

- Lower back pain
- Vertebral disc degeneration
- Osteoarthritis
- Gout



Obésité complication de l'excès de tissu adipeux blanc

Génétique

Adipocytes blancs deviennent très gros

Différenciation des pré-adipocytes dysfonctionnelle

Hypoxie dans les adipocytes

Mode de vie

Insulinorésistance
↓ Apidonectine

Altération signalisation adrénergique

Inflammation et dommages cellulaires

Excès de triglycérides (tout le corps)

Lipotoxicité

DT2
MCV

Traitement de l'obésité

* **Objectif** : réduire la teneur en triglycérides du WAT

* **Moyens** :

- Réduire la consommation alimentaire
- Réduire l'absorption des nutriments
- Et augmenter la dépense énergétique

Traitement de l'obésité

* Médicaments :

* **Analogues du GLP1 (Liraglutide)** : perte de poids en réduisant l'appétit et sont encore plus efficaces avec l'exercice



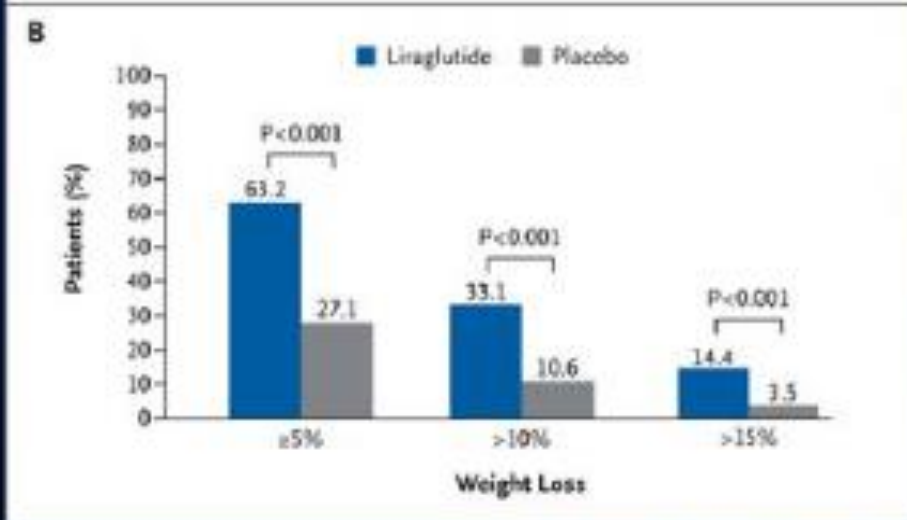
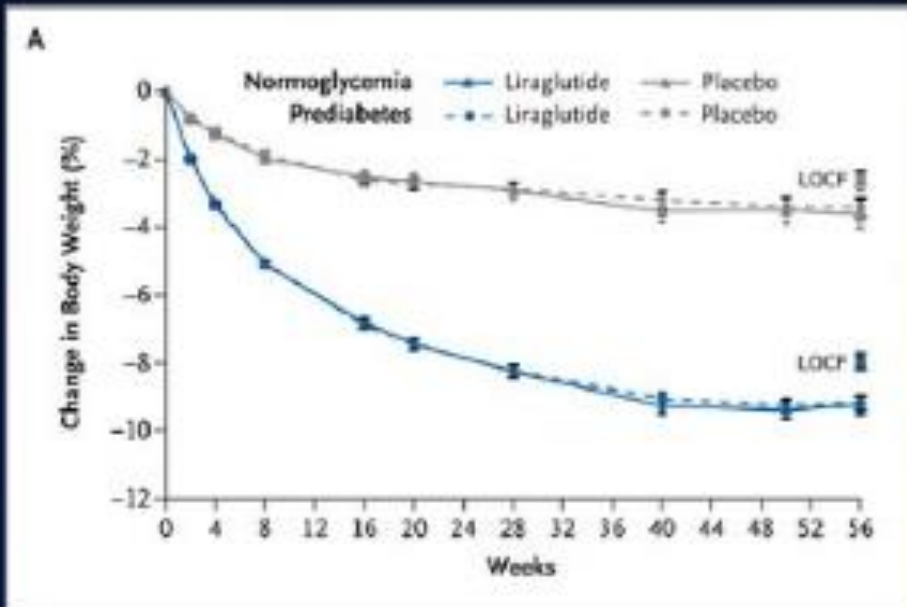
* **Inhibiteur du récepteur de l'activine de type II (bimagrumab)**: réduit la masse WAT tout en augmentant la croissance du muscle squelettique.

SCALE Trial



- Objectif: évaluer efficacité liraglutide pour perte pondérale chez des patients **obèses non diabétiques**
- **Outcome 1°: perte pondérale**
- Outcomes 2°: HbA1c, TA, lipides, CRP, qualité de vie
- Design: randomisation double-aveugle
- Setting: 27 pays (europe, amérique, afrique, asie)
- Participants:
 - 3731 participants
 - Non diabétiques
 - BMI > 30 kg/m² ou
 - BMI > 27 kg/m² avec hypertension ou dyslipidémie (3%)
- Intervention:
 - **Conseils hygiéno-diététiques environ 1x/mois durant 14 mois d'étude**
 - 0.6 mg/j avec titration progressive jusqu'à 3.0 mg/j (toutes les 2 semaines)
 - Suivi 56 semaines

SCALE Trial

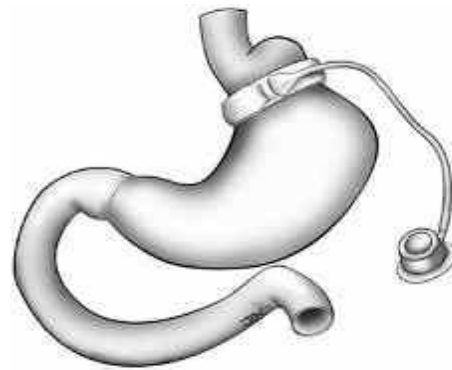


Pi-Sunyer. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. NEJM. 2015 (373).

Traitement de l'obésité

* Chirurgie bariatrique :

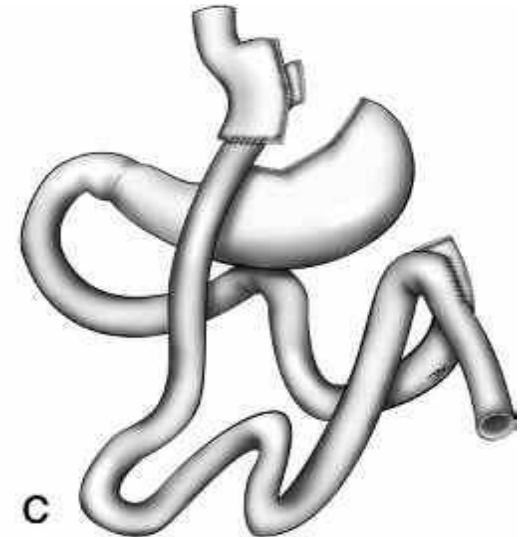
- * Les chirurgies restrictives pures : **anneau gastrique (a)** et **sleeve gastrectomie (b)**
- * Les chirurgies restrictives et malabsorptives (**bypass (c)** « *court-circuit gastro jéjunal* » et **dérivation biliopancréatique**).



a



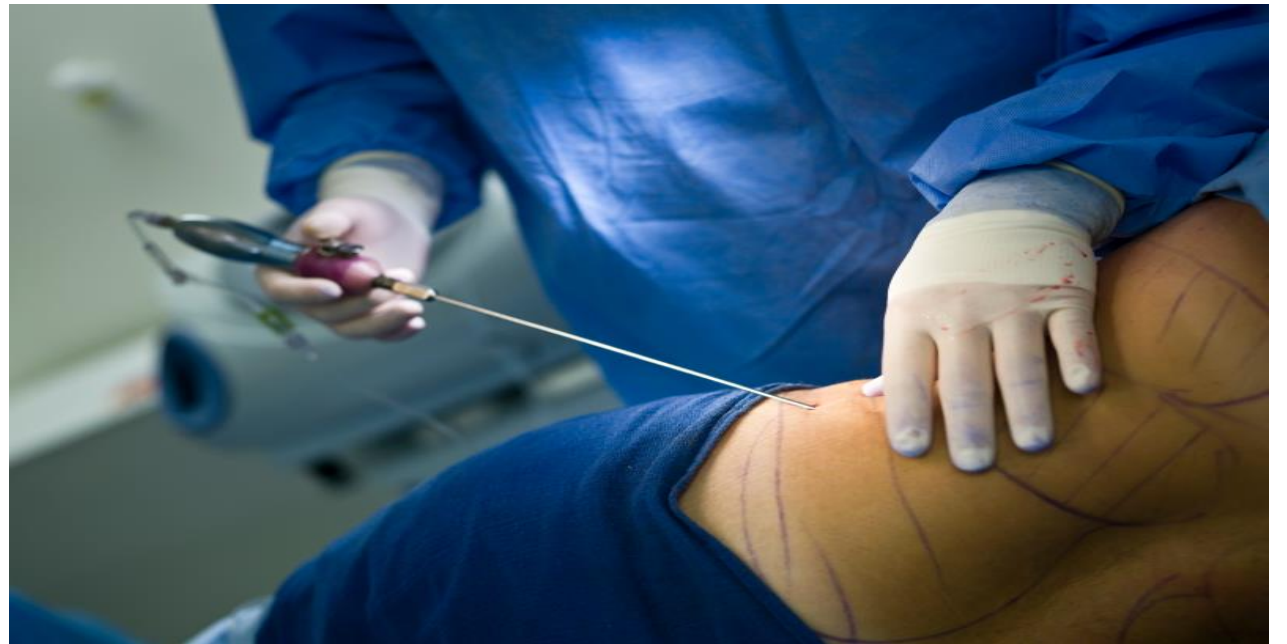
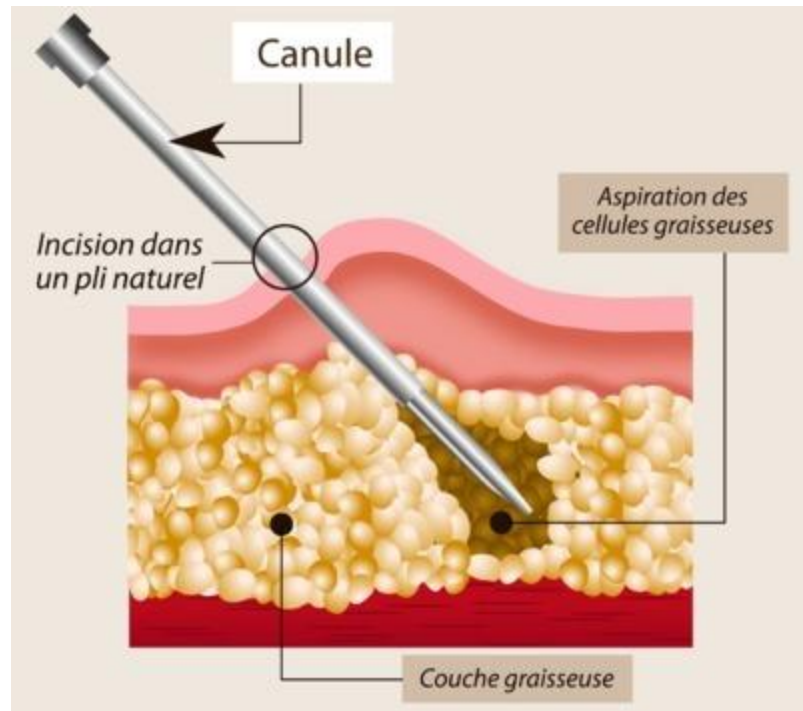
b



c

Traitement de l'obésité

* **Liposuction de la graisse sous cutanée** n'entraîne pas de perte de poids à long terme ni d'amélioration de l'état santé



Traitement de l'obésité

L'activation à long terme des BAT pourrait-elle aider à traiter l'obésité ou les maladies métaboliques associées ?

★ **Chez les rongeurs**, la réponse est oui, mais chez l'homme, la réponse reste à déterminer.

★ **La masse de BAT diminue** considérablement avec l'**augmentation des températures ambiantes**, et le **vieillessement** soulevant la possibilité que les humains contemporains qui créent un **environnement thermoneutre réduisent artificiellement leur masse BAT** et sa contribution à l'équilibre énergétique et à la santé métabolique.

Traitement de l'obésité

L'activation à long terme des BAT pourrait-elle aider à traiter l'obésité ou les maladies métaboliques associées ?

★ **BAT plus important** : prévalence plus faible de maladies cardiométaboliques DT2, dyslipidémie, maladies coronariennes, maladies cérébrovasculaires, l'insuffisance cardiaque congestive et l'hypertension.

★ **Agonistes des récepteurs β_3 -adrénergiques** : augmentent la **masse du BAT**, favorisent le **brunissement du WAT** et améliorent de la sensibilité à l'insuline

Conclusion

- * Le tissu adipeux est un organe avec une **activité et une diversité métabolique, fonctionnelle et génétique**. Son importance métabolique est capitale.
- * **Le tissu adipeux blanc** est le **déterminant de l'obésité**, sa masse et particulièrement sa localisation viscérale augmentent les complications métaboliques, cardiovasculaires et la mortalité.
- * **Le tissu adipeux brun** : intervient dans la thermogenèse, améliore la sensibilité à l'insuline et réduit les complications métaboliques et cardiovasculaires



RÉGIME MÉDITERRANÉEN

**Merci de votre
attention**