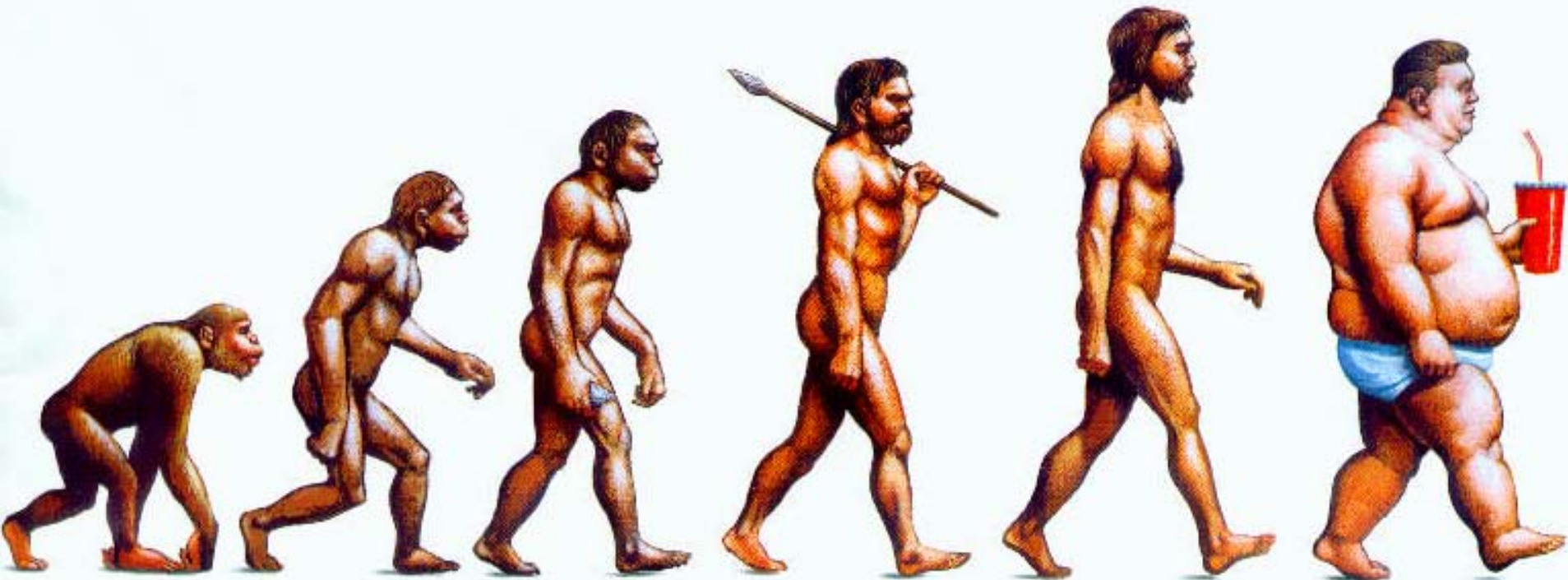
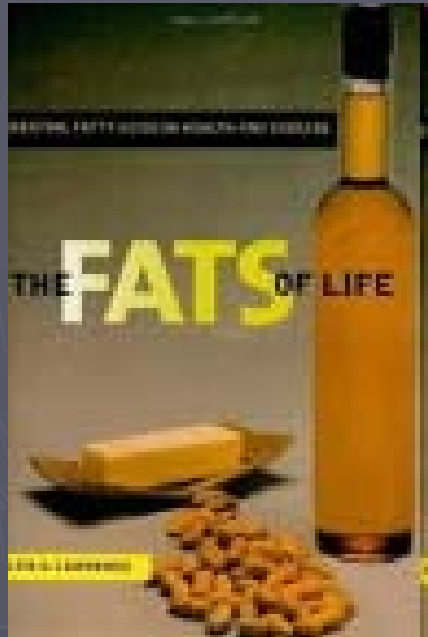


Λιποτοξικότητα και β -κύτταρο

Καλλιόπη Κώτσα
Ενδοκρινολόγος

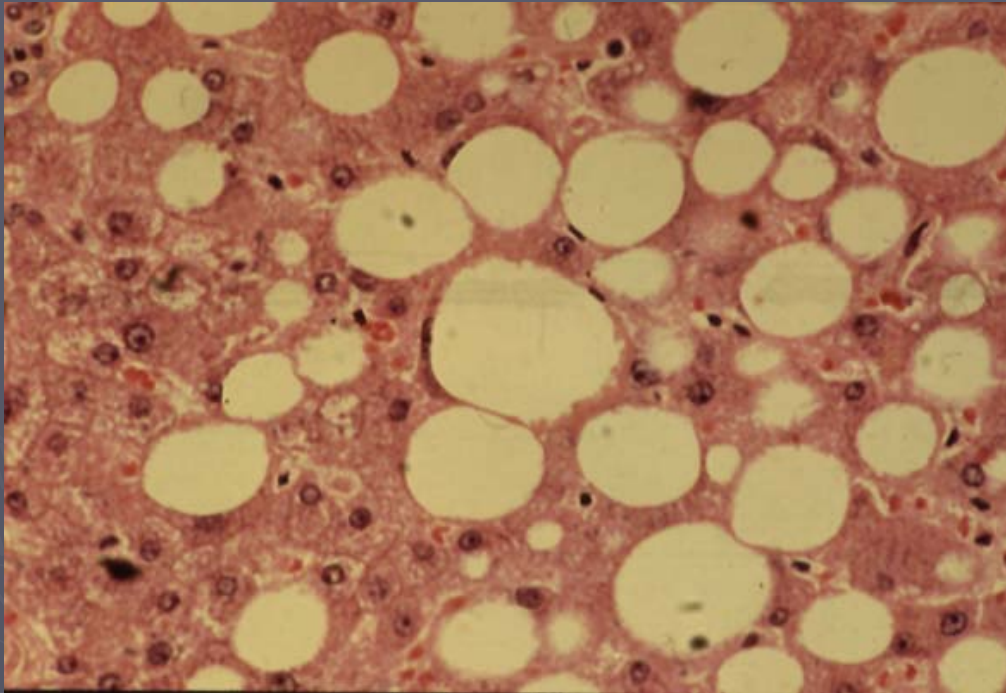


"The trend in the life expectancy of humans during the past thousand years has been characterized by a slow, steady increase....Unless effective population-level interventions to reduce obesity and chronic disease associated with it are developed, the steady rise in life expectancy observed in the modern era may soon come to an end and the youth of today may, on average, live less healthy and possibly even shorter lives than their parents".



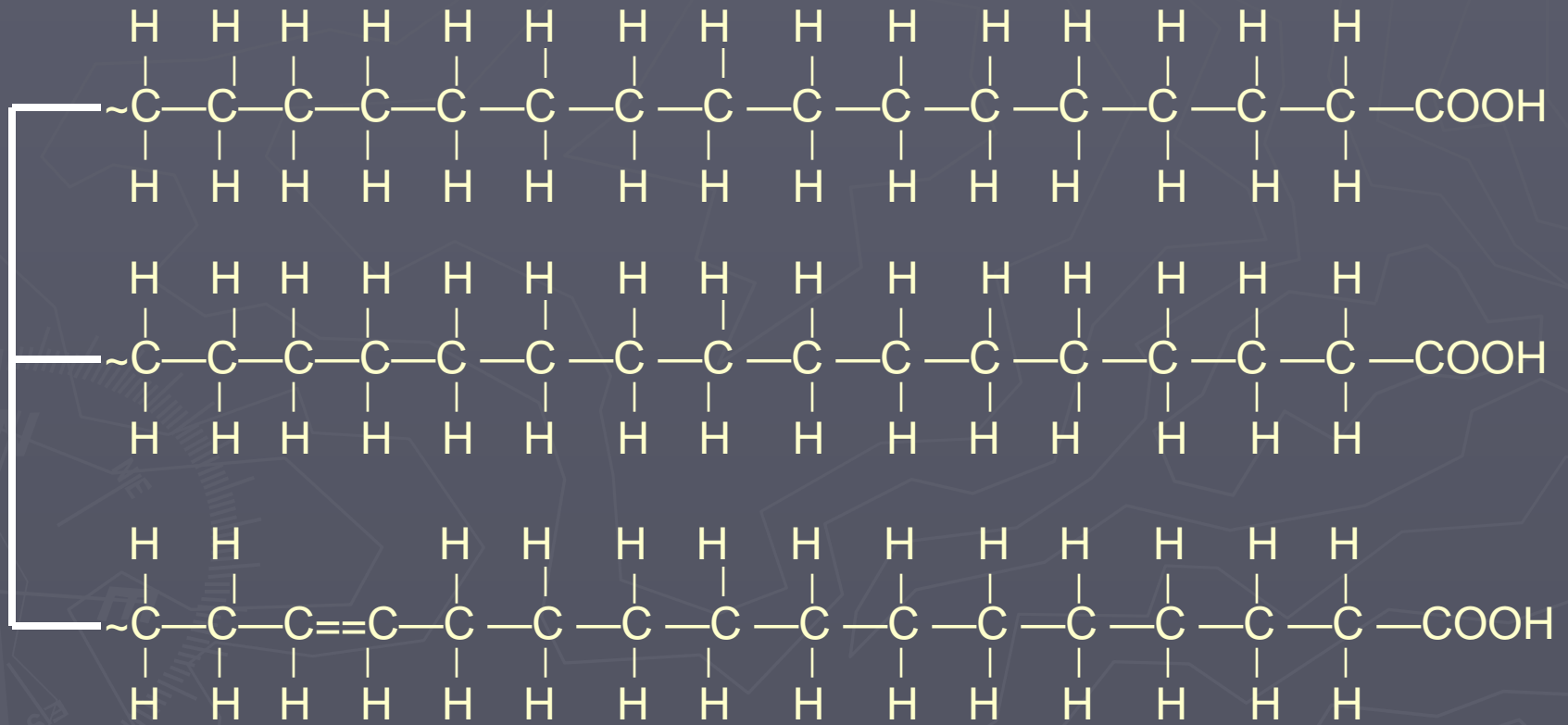
- Olshansky SJ et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. NEJM. 2005;352(11):1138-1145.

Λιποκύτταρα



Adipocyte humain

Λίπη (τριγλυκερίδια)



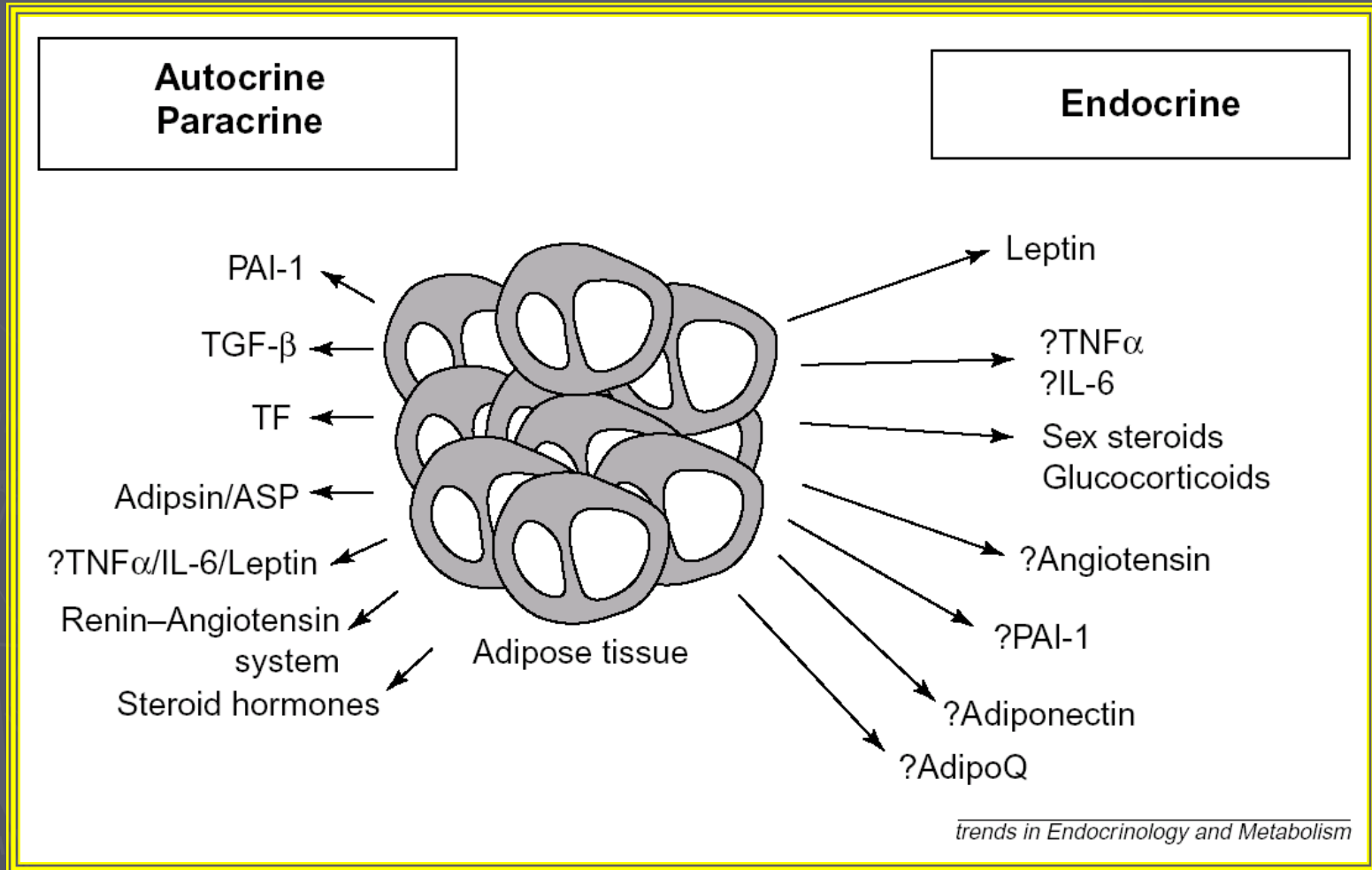
glycerol

fatty acids

Μεταβολισμός λίπους

1. *Λιπόλυση* → διάσπαση τριγλυκεριδίων σε ελεύθερα λιπαρά οξέα *free fatty acids (FFA)*
2. FFA μεταφέρονται στο αίμα συνδεδεμένα με αλβουμίνη
3. FFA μεταφέρονται ενδοκυττάρια και εισέρχονται στα μιτοχόνδρια
4. β-οξειδωση *β-oxidation* περικόπτει 2 άτομα άνθρακα και δημιουργεί acetyl CoA
5. acetyl CoA εισέρχεται στον κύκλο του Krebs

Ενδοκρινικά παράγωγα του λιπώδους ιστού

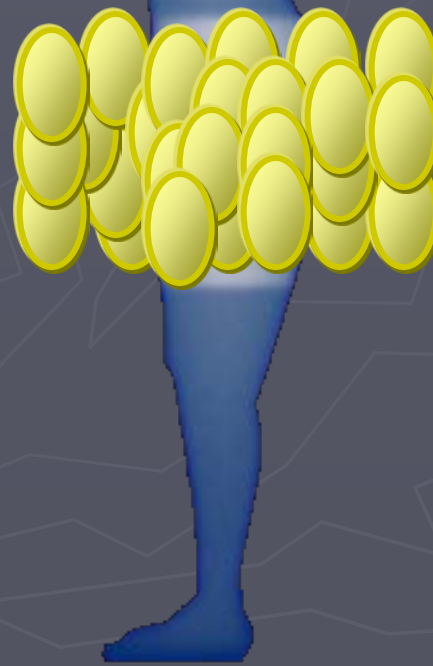


Δεν είναι όλα ίδια

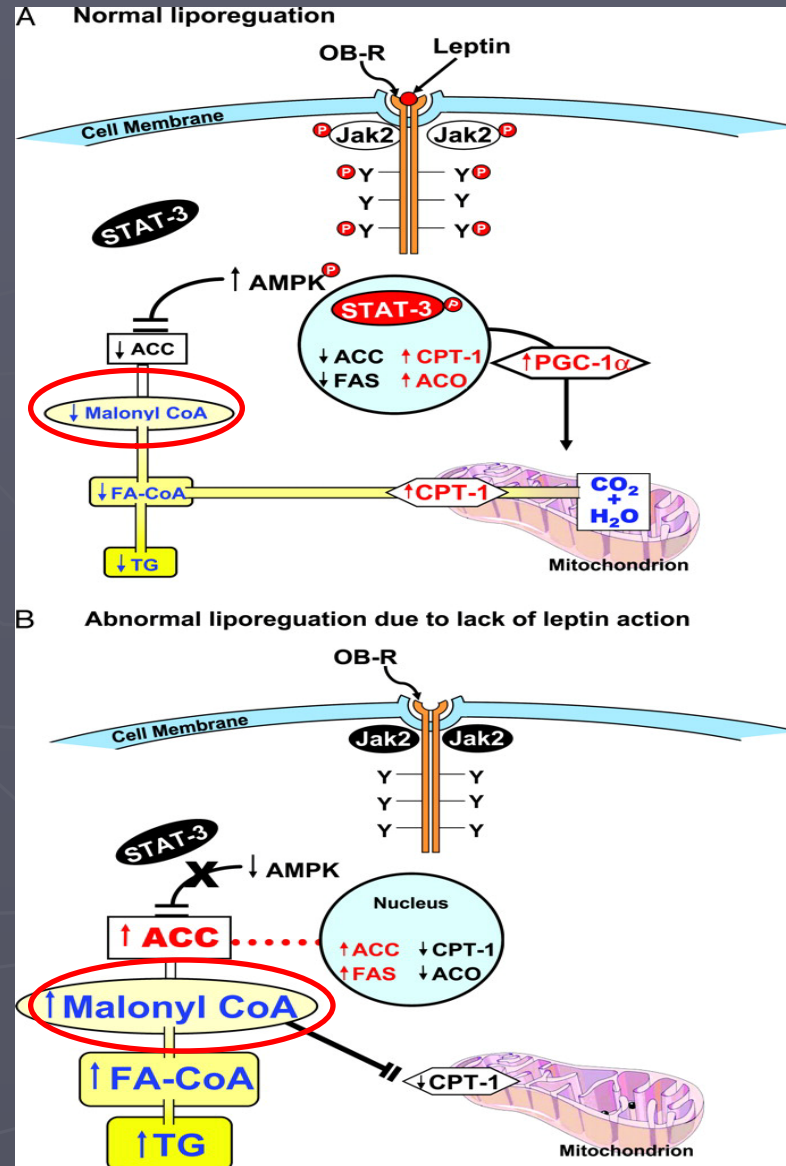
•Μεγάλα
ινσουλινο
άντοχα



•Μικρά
ινσουλινοευαίσθητα

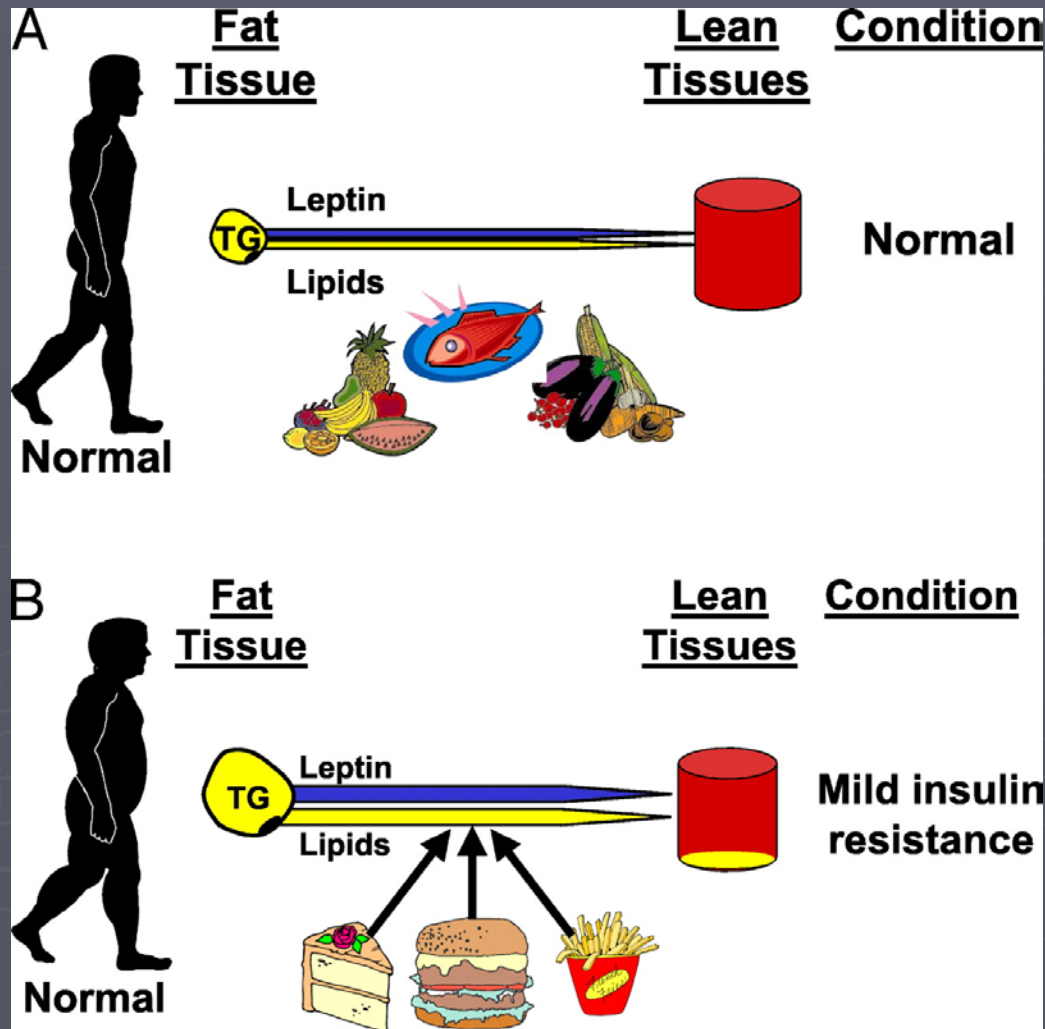


Φυσιολογία και παθοφυσιολογία της λιπορύθμισης



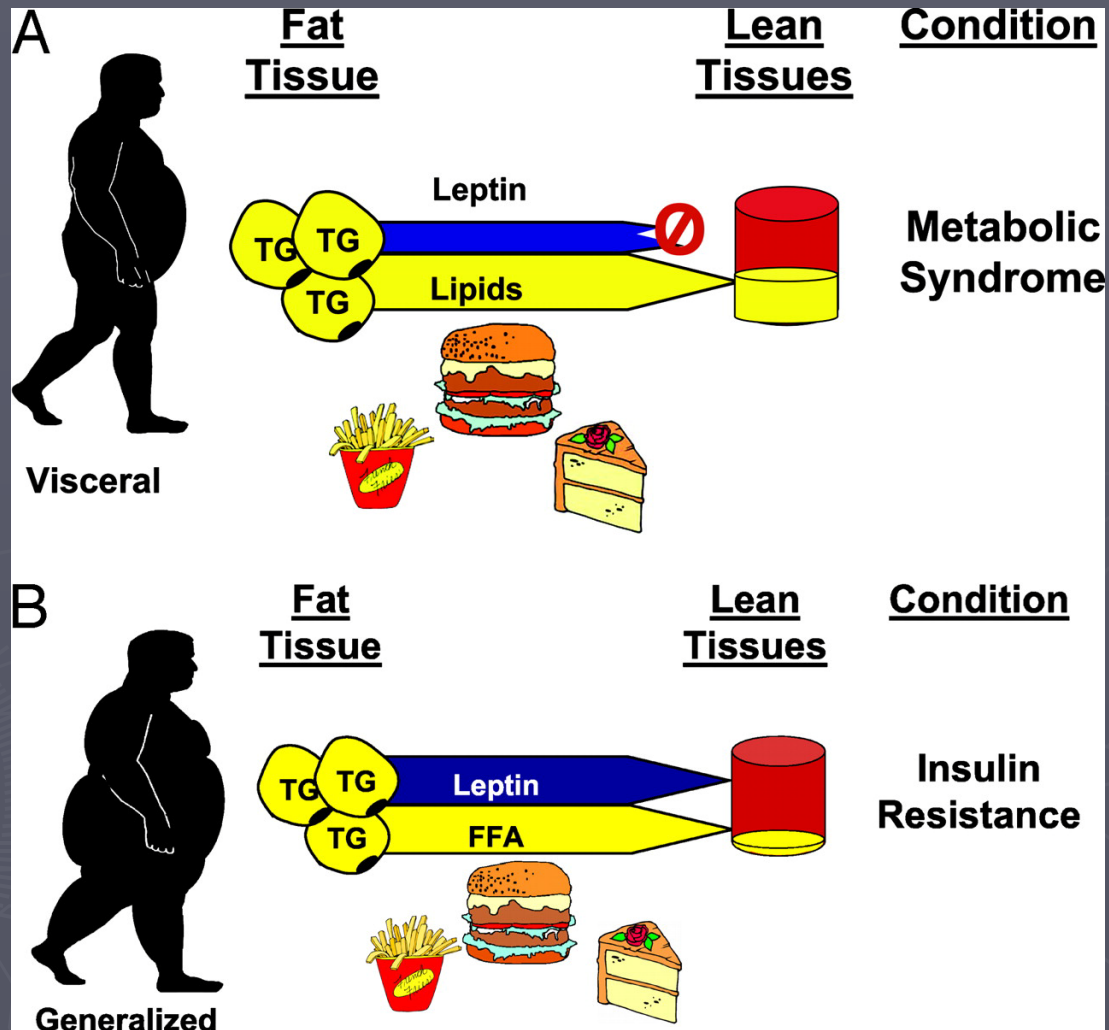
Unger, R. H. Endocrinology 2003;144:5159-5165

Διαμερισματοποίηση του λίπους σε υγιή άτομα



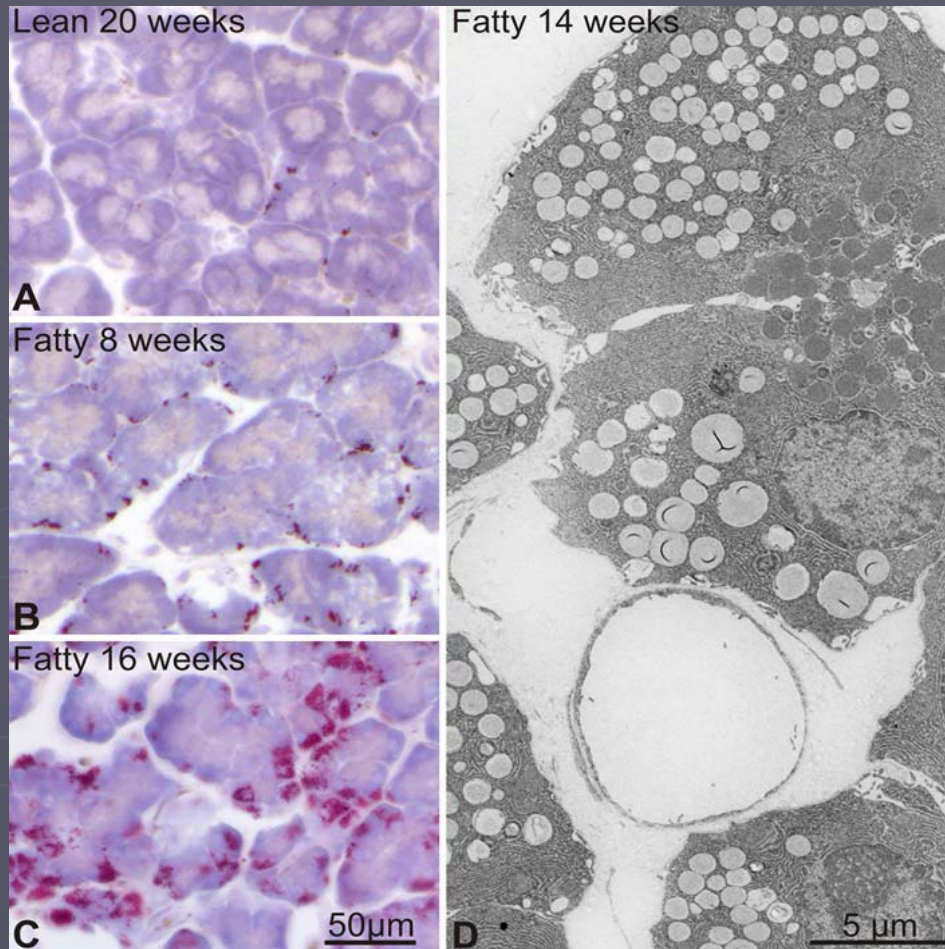
Unger, R. H. Endocrinology 2003;144:5159-5165

Διαμερισματοποίηση του λίπους



Unger, R. H. Endocrinology 2003;144:5159-5165

Συσσώρευση λίπους στο εξωκρινές πάγκρεας



▶ Lipotoxicity

▶ Lipoapoptosis



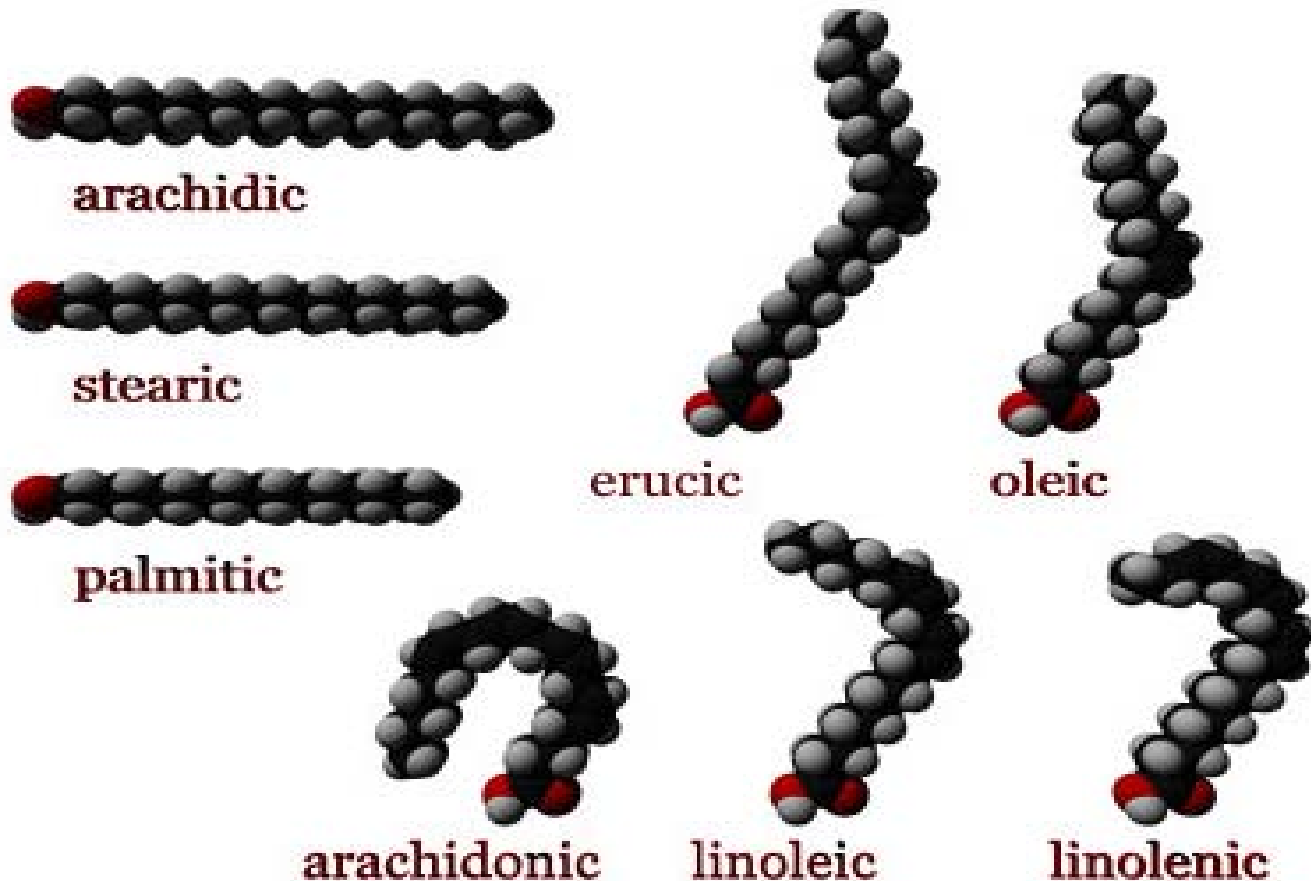
▶ Lipoadaptation

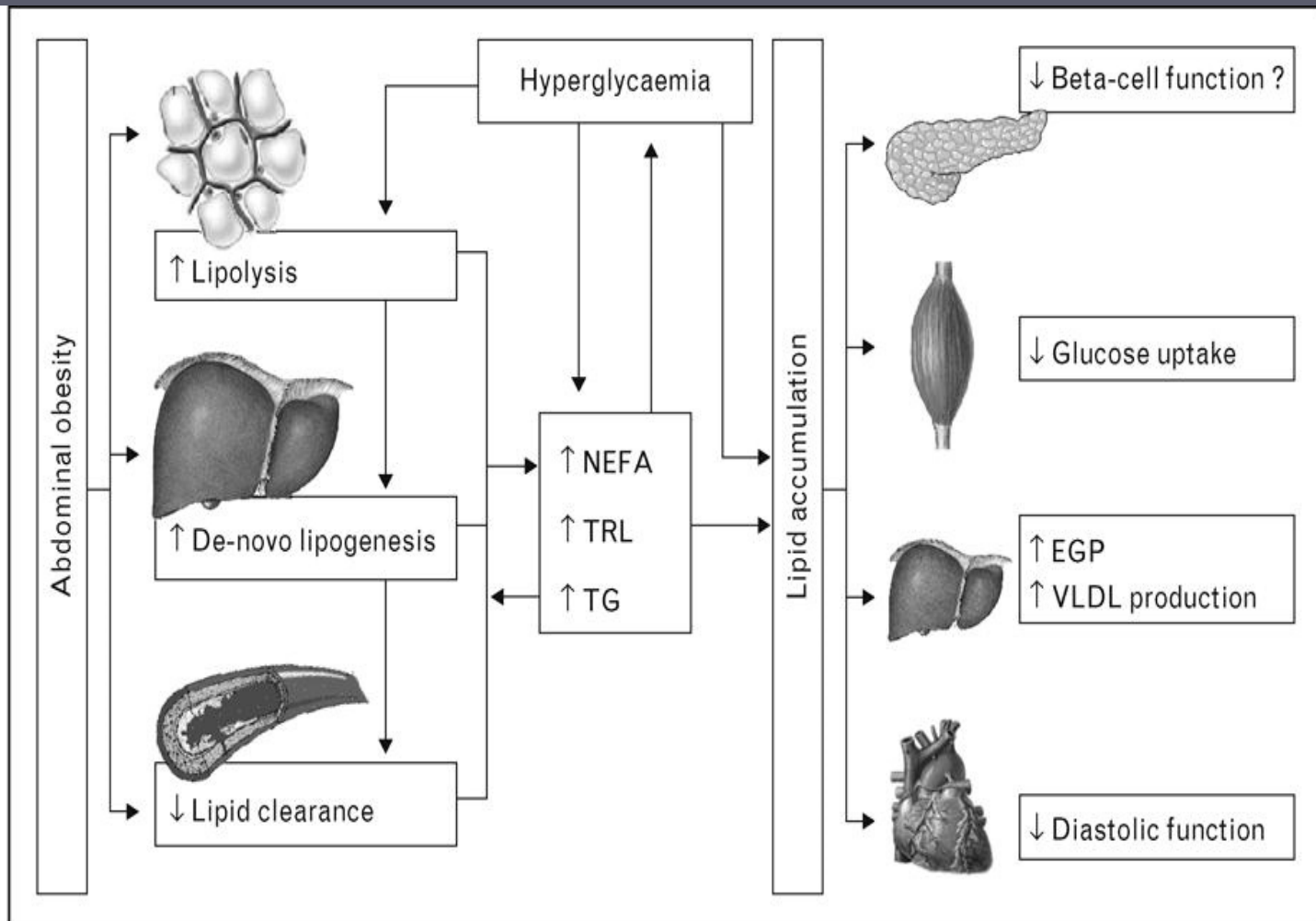
▶ Adipotoxicity

▶ Lipid partitioning

Λιποτοξικότητα-Ορισμός

Το καταστροφικό φαινόμενο της έκτοπης υπερσυσσώρευσης δραστικών μορίων λίπους σε μη-λιπώδεις ιστούς





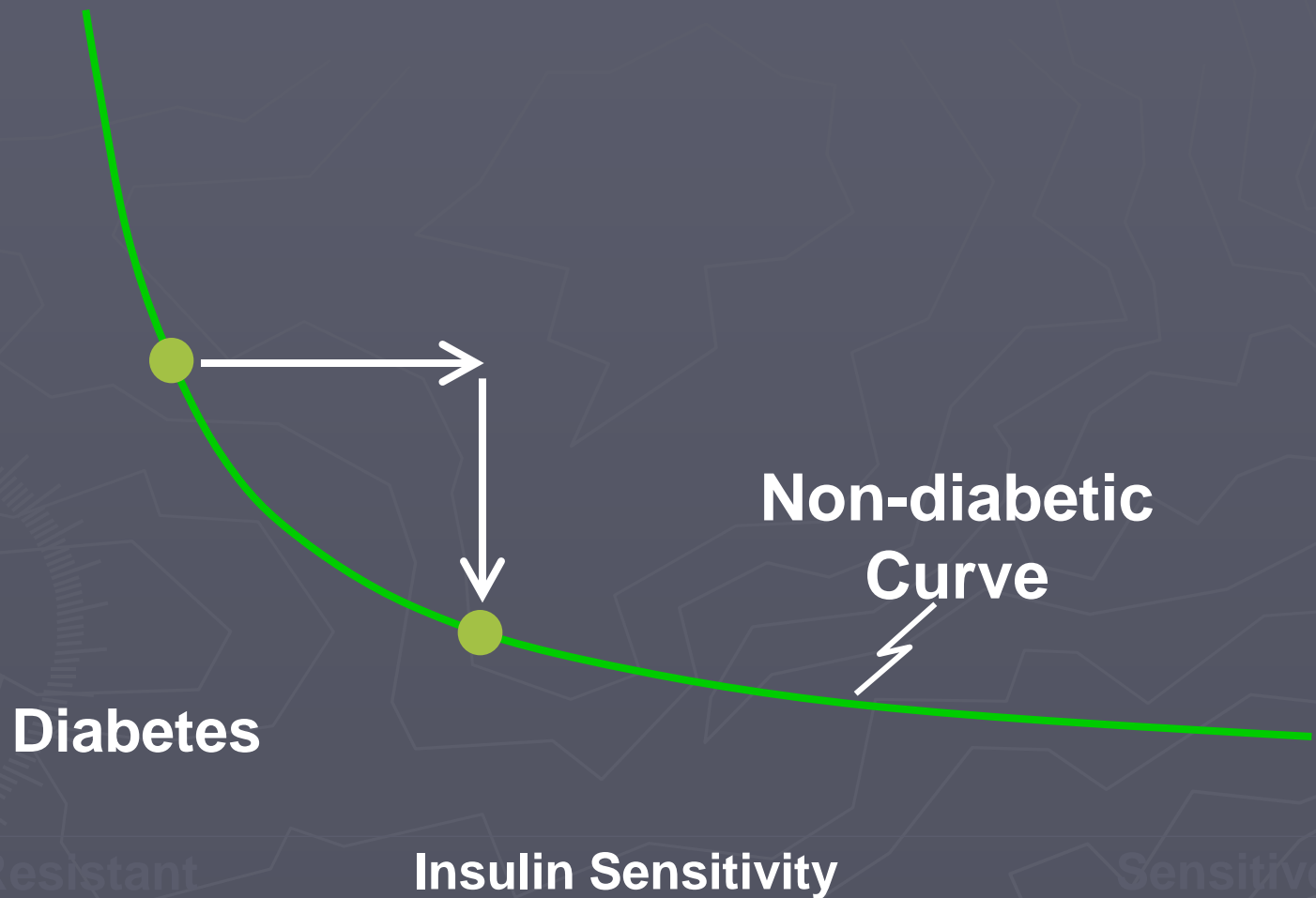
Increased NEFA, triacylglycerol and TRL plasma levels induce adipose tissue expansion, but may also lead to intraorgan fat accumulation in the pancreas, skeletal muscle, liver and heart muscle. Although clear associations are described between fat accumulation and organ dysfunction for skeletal muscle, liver and the heart, this is at present unclear for the pancreas. EGP, endogenous glucose production; NEFA, nonesterified fatty acids; TG, triacylglycerol; TRL, triglyceride-rich lipoproteins.

- ▶ Diabetes Care. 2010 Mar;33(3):658-60.
Epub 2009 Dec 15.
- ▶ **Lipotoxicity and decreased islet graft survival.**
- ▶ Leitão CB, Bernetti K, Tharavanij T, Cure P, Lauriola V, Berggren PO, Ricordi C, Alejandro R.
- ▶ Diabetes Research Institute, Miami, Florida, USA.

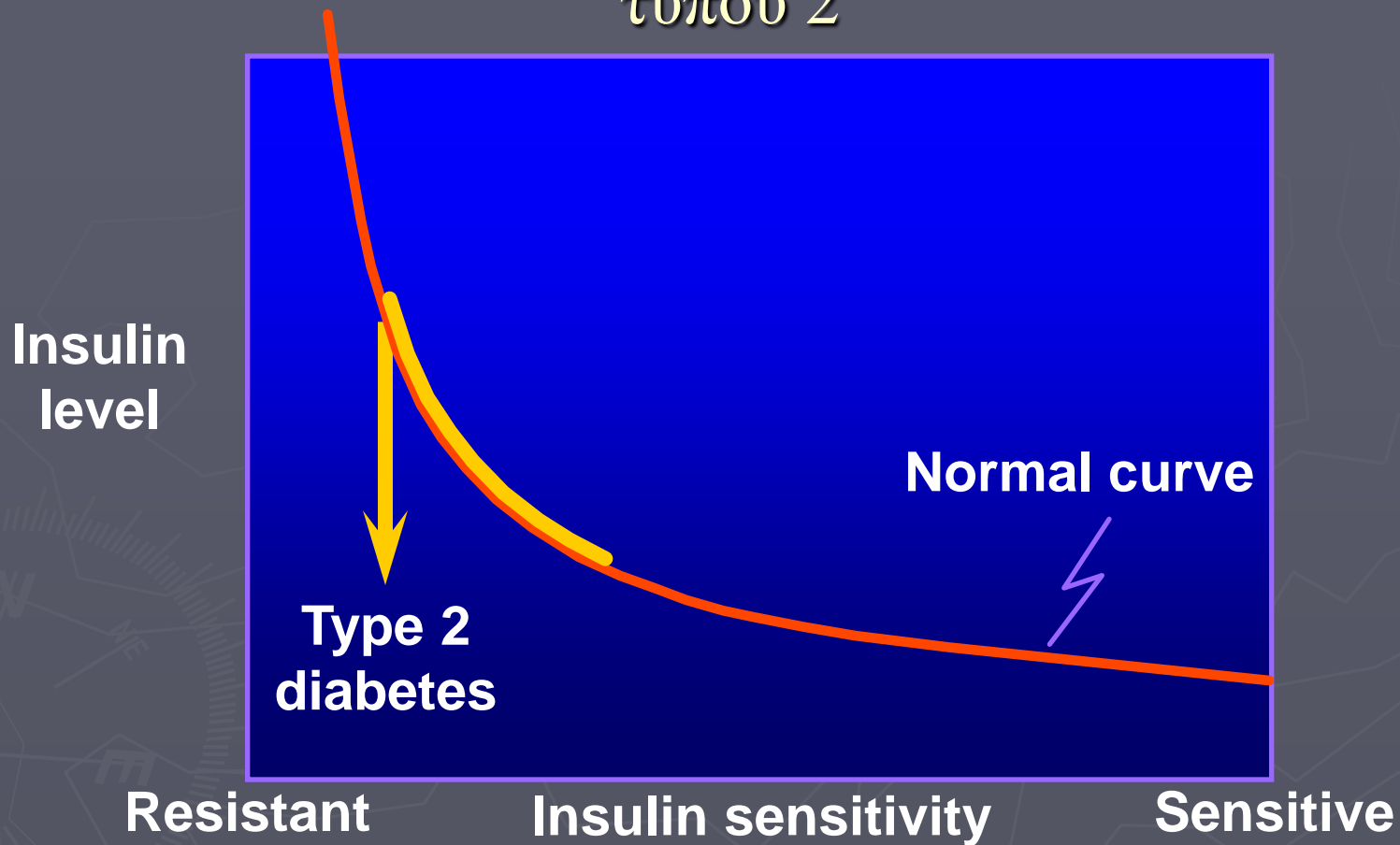
Κεντρικές Διαταραχές στο ΣΔ τύπου 2



Σχέση μεταξύ ευαισθησίας στην ινσουλίνη και λειτουργίας β κυττάρου: feedback loop

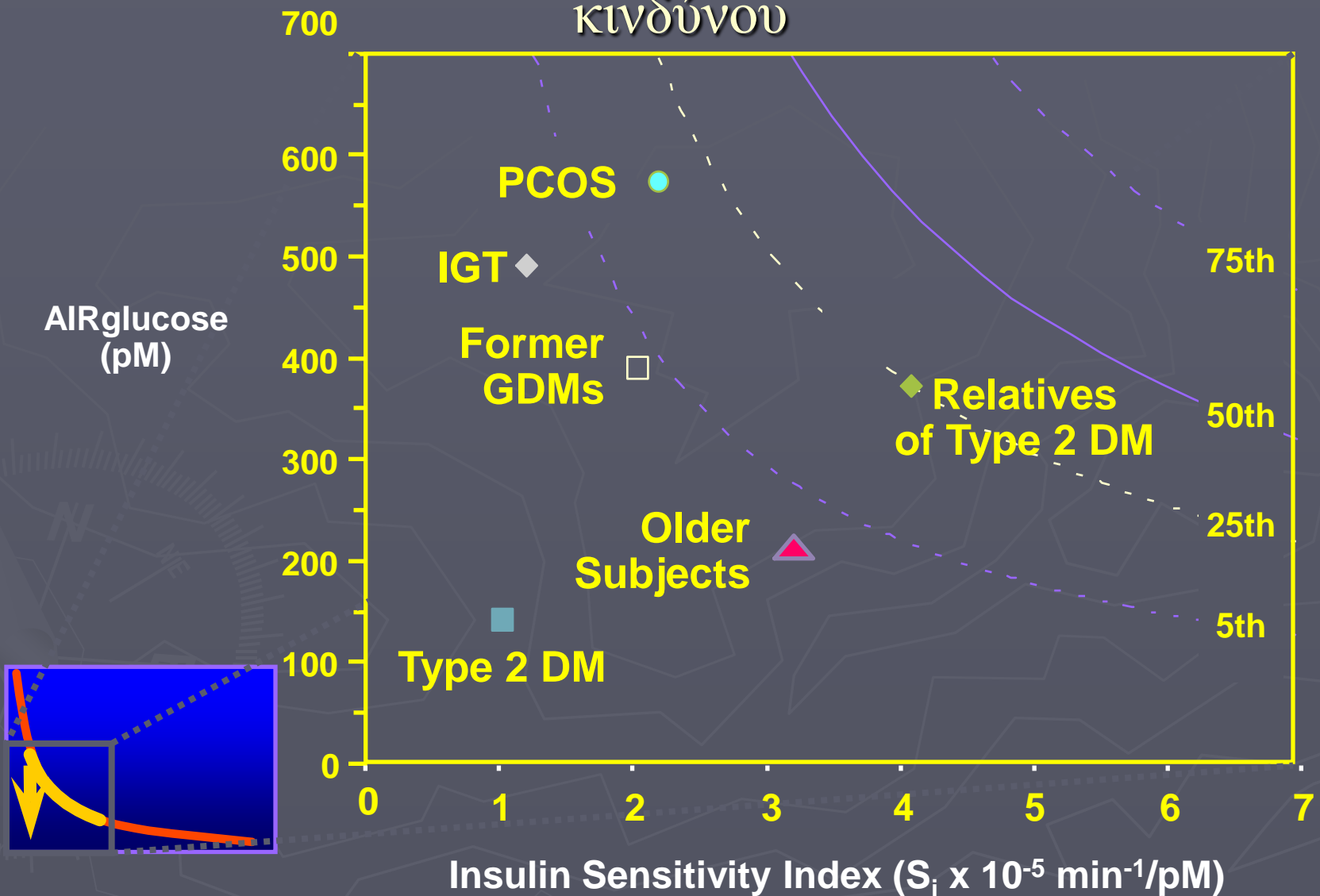


Καθώς το β-κύτταρο ανεπαρκεί, οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη υπερβαίνουν την παραγωγή/ έκκριση και αναπτύσσεται ΣΔ τύπου 2

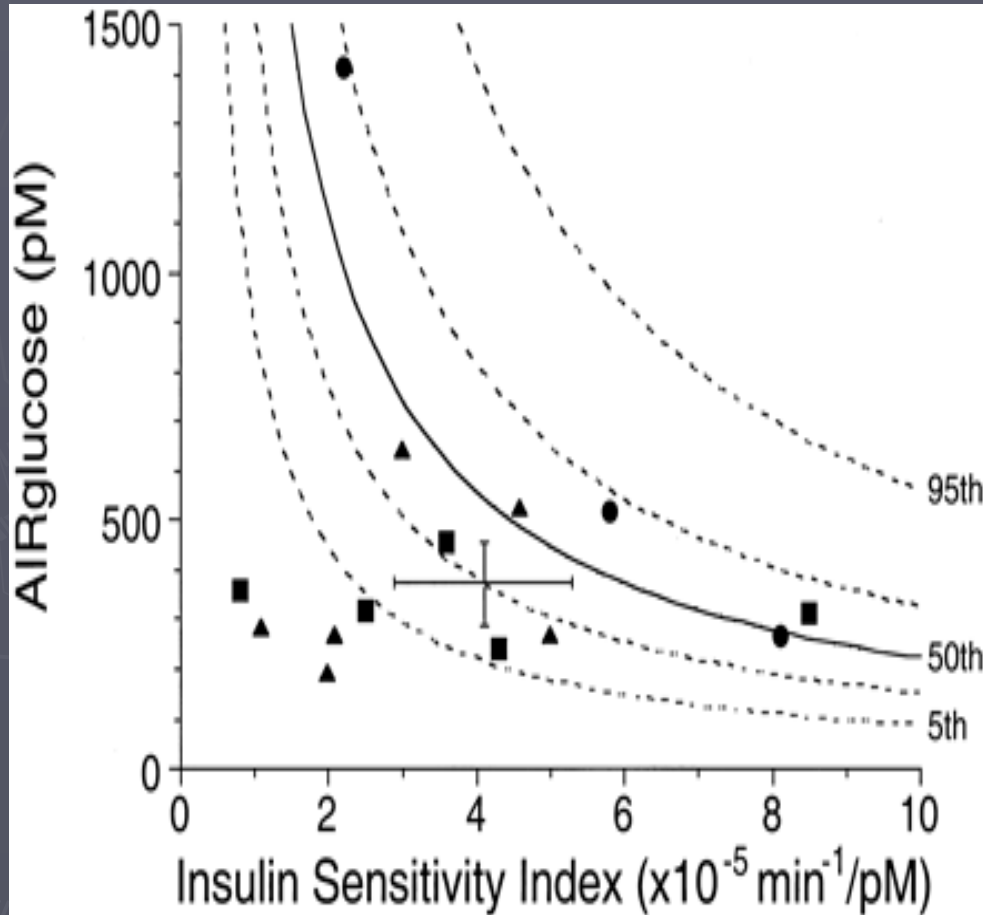


“Πέφτοντας έξω από την καμπύλη”

Η δυσλειτουργία του β κυττάρου προηγείται της διαταραχής στην ανοχή της γλυκόζης σε άτομα υψηλού κινδύνου



Η δυσλειτουργία του β κυττάρου προηγείται της διαταραχής στην ανοχή της γλυκόζης σε συγγενείς 1ου βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 2

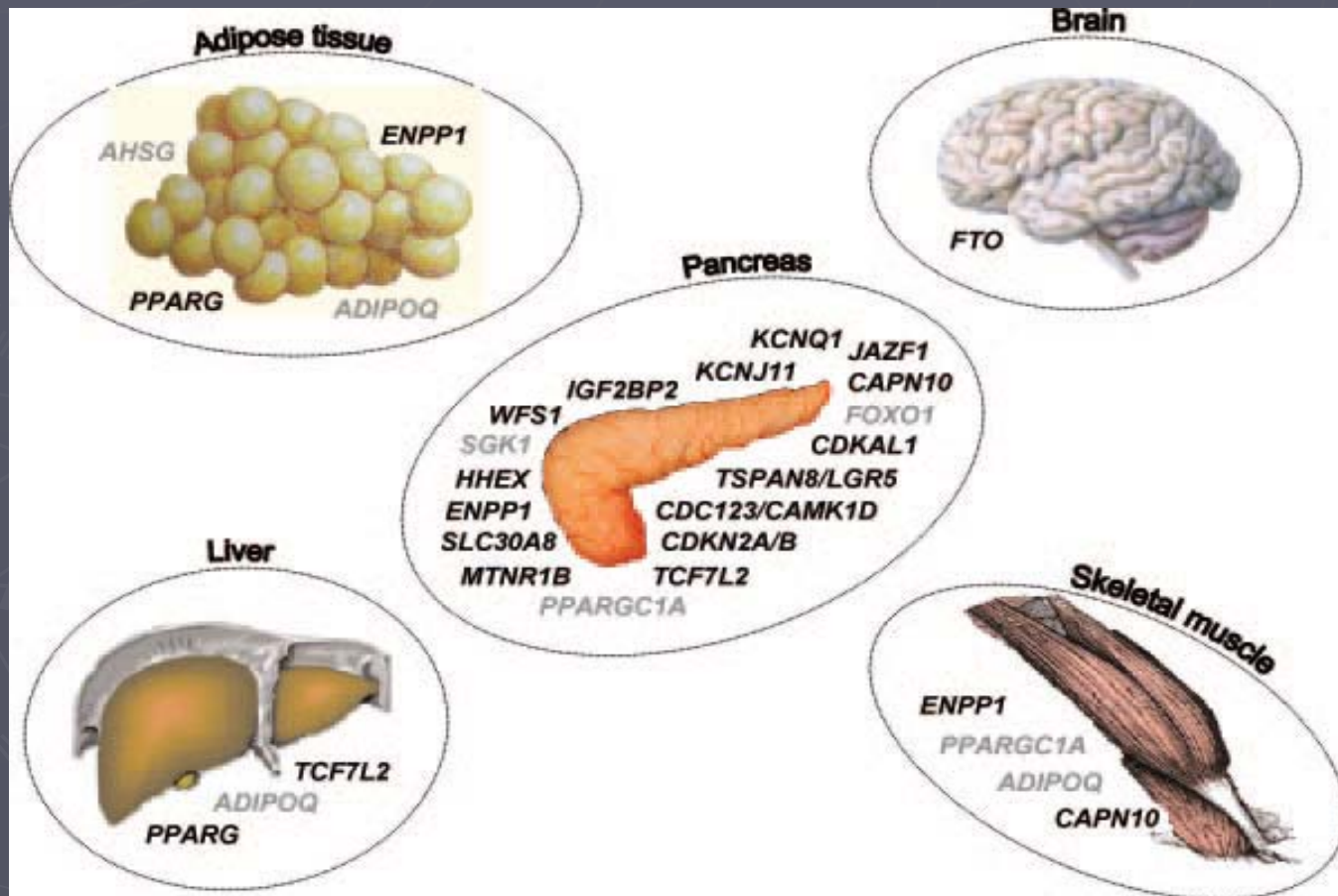


➤ Διακριτές μετρήσεις ευαισθησίας στην ινσουλίνη και λειτουργίας του β κυττάρου σε ομάδα συγγενών 1ου βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 2 από 3 διαφορετικές οικογένειες.

➤ Τα άτομα μελετήθηκαν όταν τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ήταν φυσιολογικά και παρουσίασαν ευρεία διακύμανση σε δείκτες ευαισθησίας στην ινσουλίνη (S_I) και επίπεδων γλυκόζης (AIRglucose).

➤ Όταν εξετάστηκαν και οι δύο παράμετροι αποδείχθηκε ότι κάποιοι είχαν σημαντική έκπτωση στη λειτουργία του β κυττάρου και επομένως σημαντικά αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο.

Σημαντικότερες ανατομικές θέσεις της δράσης των επιβηαιωμένων και δυνητικών παθογενετικών πολυμορφισμών στο ΣΔ2.



Πιθανές αιτίες της ανεπάρκειας του β κυττάρου στο ΣΔ τύπου 2

- ▶ Εξάντληση του β κυττάρου λόγω αυξημένων εκκριτικών απαιτήσεων σε αντίσταση στην ινσουλίνη
- ▶ Απευαισθητοποίηση του β κυττάρου σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης (Γλυκοτοξικότητα)
- ▶ Λιποτοξικότητα-Γλυκολιποτοξικότητα
- ▶ Εναπόθεση αμυλοειδούς
- ▶ Μείωση της μάζας των β κυττάρων

Adapted from Kahn SE. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(9):4047-4058.

Adapted from Kahn SE. *Int J Clin Pract Suppl* 2001;(123):13-18.

Adapted from Bonner-Weir S. *Diabetes* 2001;50(suppl):1:S20-S24.

Adapted from Bonner-Weir S. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11(9):375-378.

Chronic Hyperglycemia

Oxidative Phosphorylation
Sorbitol Metabolism
Hexosamine Metabolism
PKC Activation by DAG
Enediol Formation
Methyglyoxal & Glycation

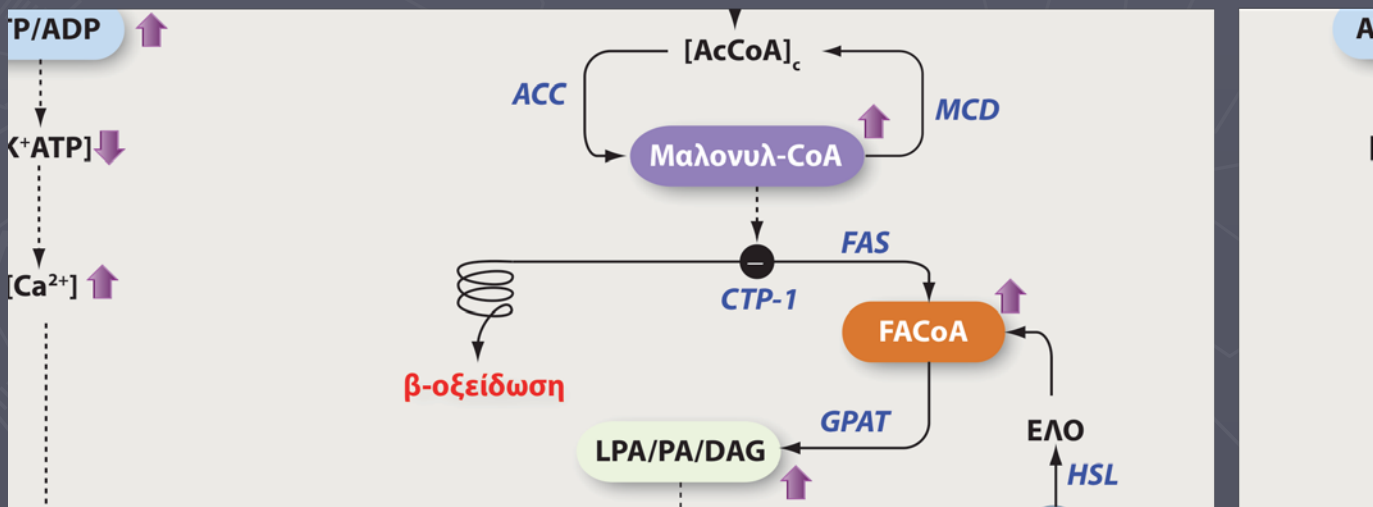
ROS

Oxidative stress

Low capacity of antioxidant enzymes

- Superoxide dismutases
- Catalase
- Glutathione peroxidase

↑ beta-cell dysfunction



Εξάντληση του β κυττάρου: πραγματικότητα ή μύθος ???

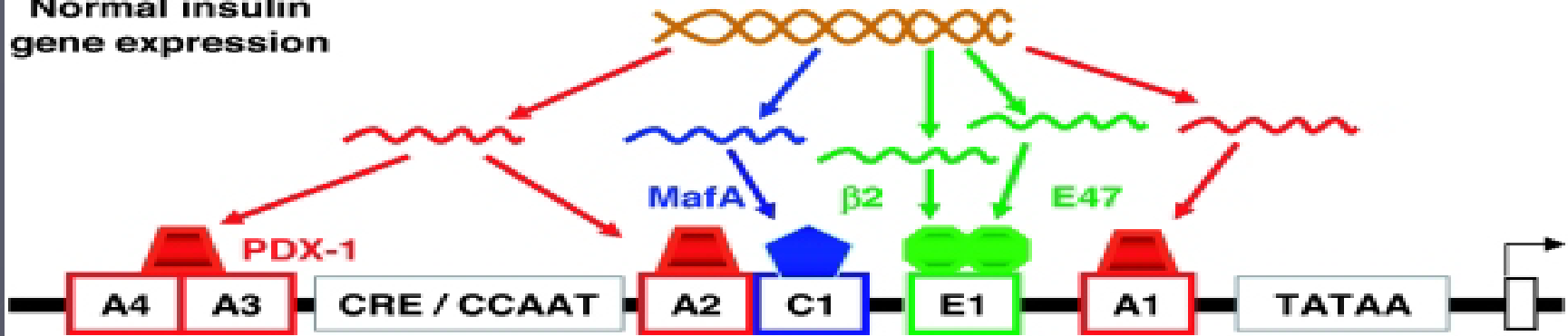
- ▶ Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι συχνό φαινόμενο αλλά δεν αναπτύσσουν ΣΔ όλοι όσοι την εμφανίζουν (π.χ. παχύσαρκοι)
- ▶ Οι παρατηρήσεις από τους Pima δείχνουν ότι η λειτουργία του β κυττάρου σε υγιή άτομα αυξάνεται καθώς μειώνεται η ευαισθησία στην ινσουλίνη
- ▶ Πειραματική πρόκληση αντίστασης στην ινσουλίνη με νικοτινικό οξύ συνοδεύεται με μια ανάλογη αύξηση στη λειτουργία του β κυττάρου που εκδηλώνεται με αύξηση έκκρισης ινσουλίνης και ελάττωση στην παραγωγή προινσουλίνης

Γλυκοτοξικότητα : Ευρήματα *in vitro*

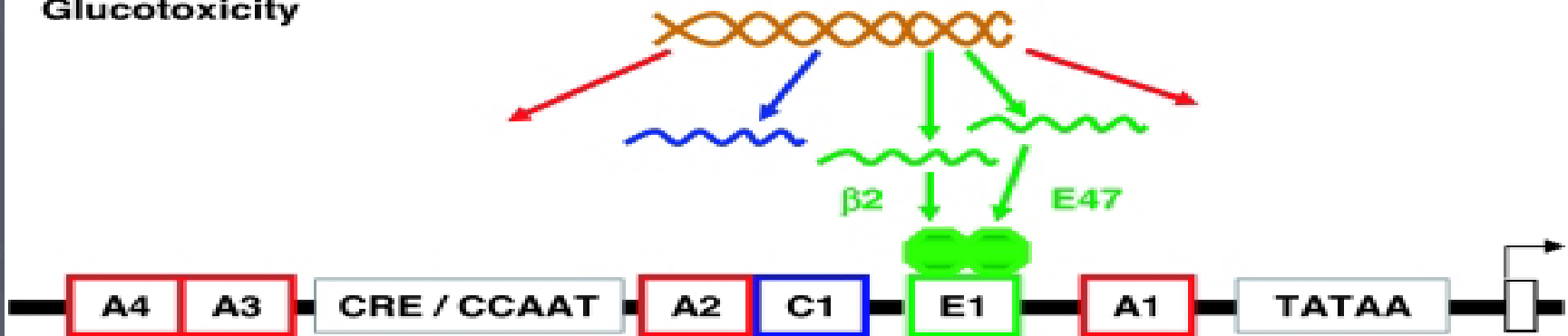
Μείωση της έκκρισης ινσουλίνης σε όλα τα εκκριταγωγά ερεθίσματα μετά από έκθεση β κυτταρικών σειρών ή νησιδίων σε αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης

In vitro, τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης συσχετίστηκαν με μείωση της έκφρασης των γονιδίων ινσουλίνης και PDX-1, MafA (γονίδια υπεύθυνα για την ρύθμιση του πολλαπλασιασμού του β κυττάρου) καθώς και με αύξηση της απόπτωσης των β κυττάρων (μέσω γονιδίων Bad, Bid και Bik και IL-1β).

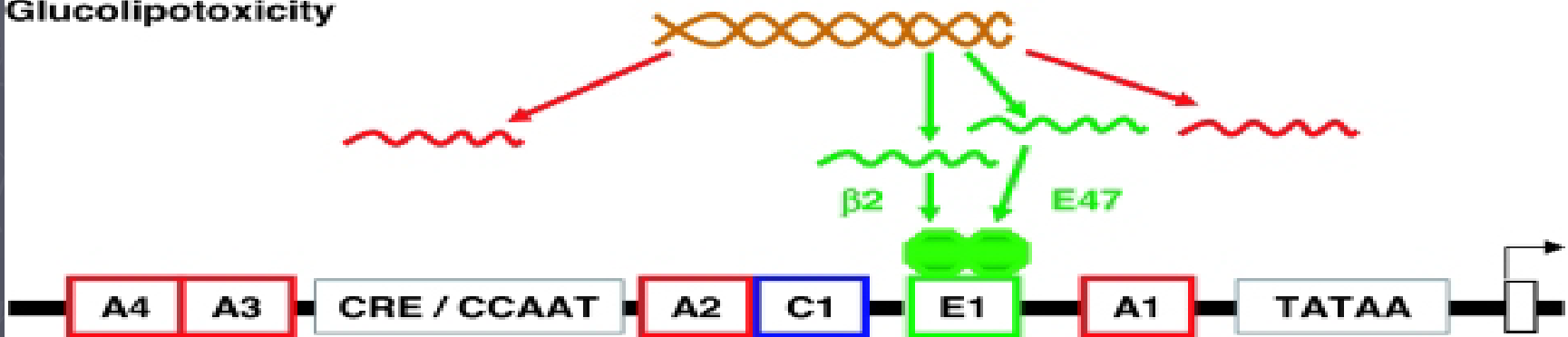
Normal insulin gene expression



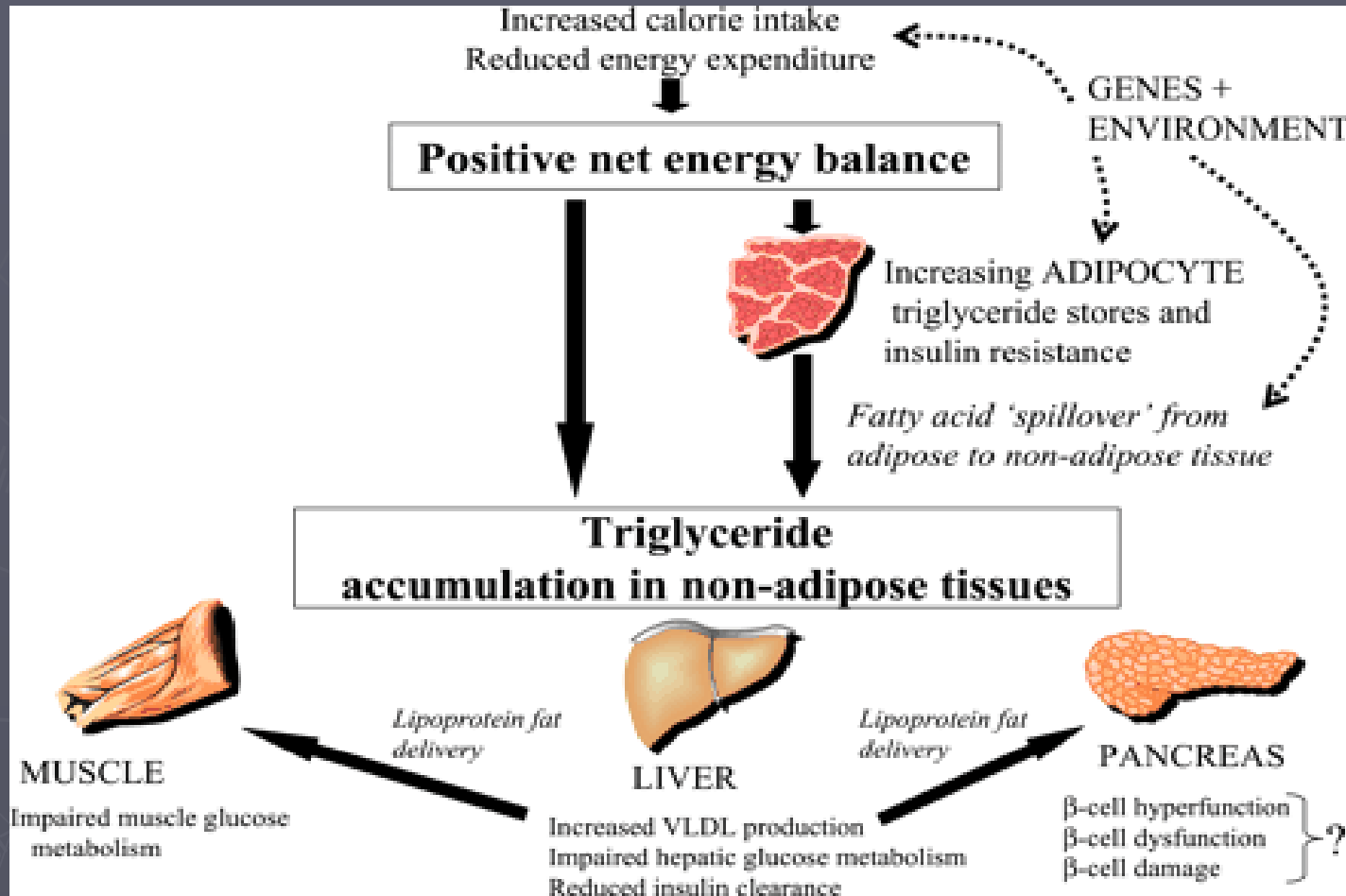
Glucotoxicity



Glucolipotoxicity



ΛΙΠΟΤΟΞΙΚΌΤΗΤΑ

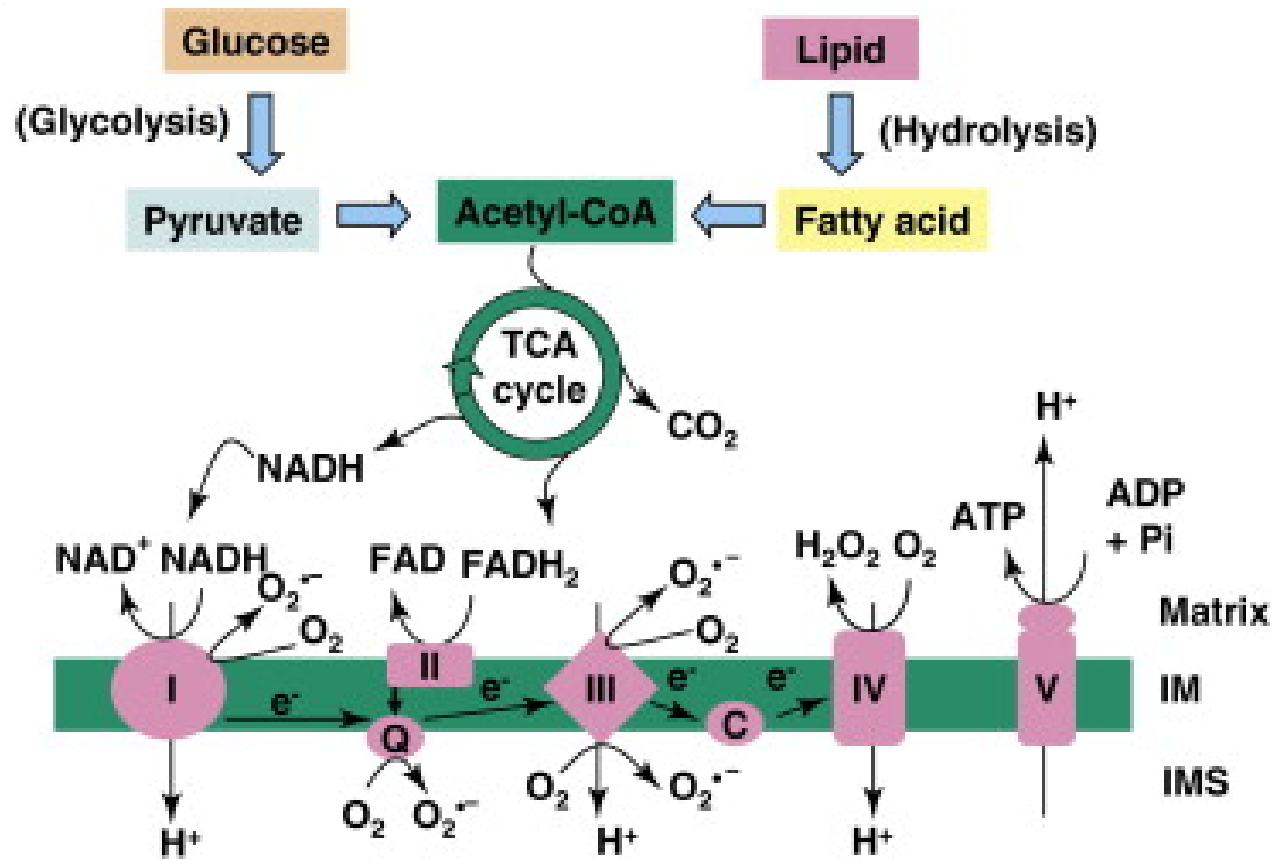


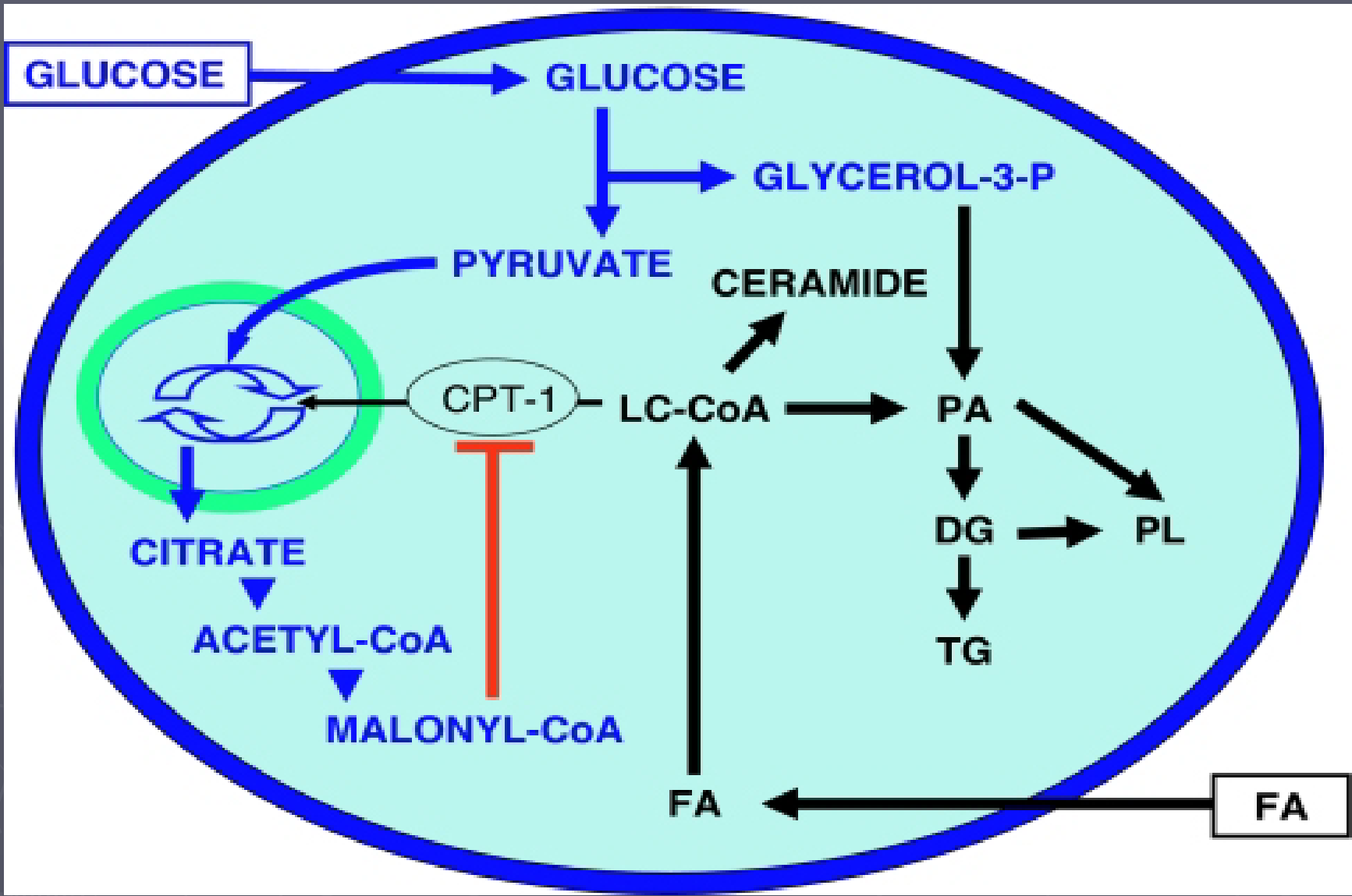
Λιποτοξικότητα

- ▶ Οι δράσεις των λιπαρών οξέων στα β κύτταρα είναι σύνθετες και συνδυάζουν πολλαπλές άμεσες μεταβολικές επιδράσεις όπως και τροποποίηση της έκφρασης γονιδίων, με αποτέλεσμα τα διαφορετικά αποτελέσματα στην έκκριση της ινσουλίνης ανάλογα με το χρόνο έκθεσης *in vitro*.
- ▶ Σε κατάσταση στέρησης τροφής τα λιπαρά οξέα παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της βασικής έκκρισης ινσουλίνης

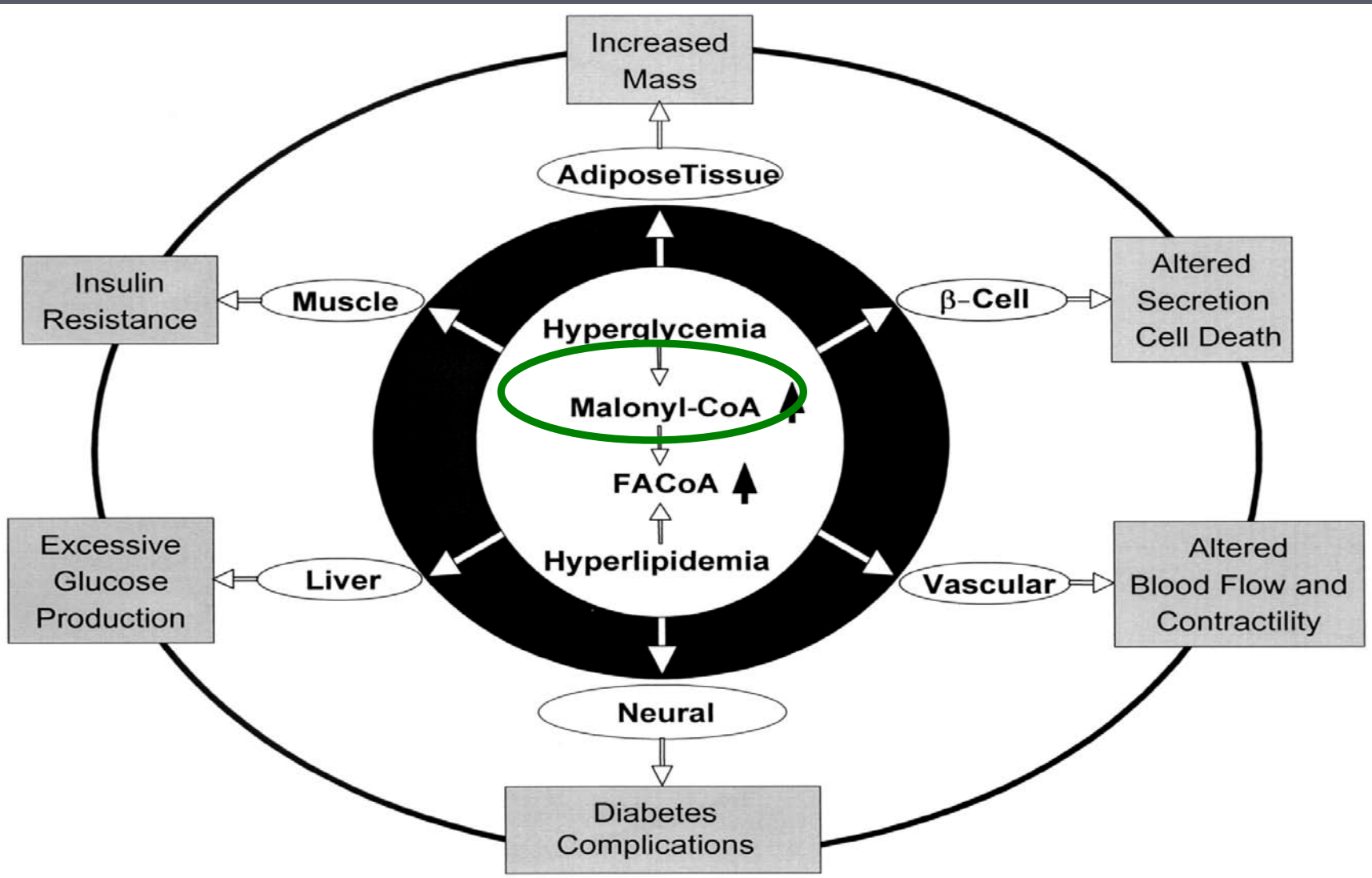
Λιποτοξικότητα

- Οξεία αύξηση ή μείωση της συγκέντρωσης FFAs οδηγεί σε ενίσχυση ή εξασθένηση αντίστοιχα της γλυκοζοεξαρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης *in vivo*.
- Το σύνολο των αποτελεσμάτων από *in vitro* και *in vivo* μελέτες δείχνει ότι η χρόνια έκθεση των β κυττάρων σε αυξημένα FFAs οδηγεί σε εξασθένηση της γλυκοζοεξαρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης, ειδικά όταν συνεκτιμάται με την έκκριση και η ευαισθησία στην ινσουλίνη.
- Είναι πιθανό τα άτομα υψηλού κινδύνου για ΣΔ τύπου 2 να είναι πιο ευάλωτα στις λιποτοξικές δράσεις στο β κύτταρο.





ΓΛΥΚΟΛΙΠΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

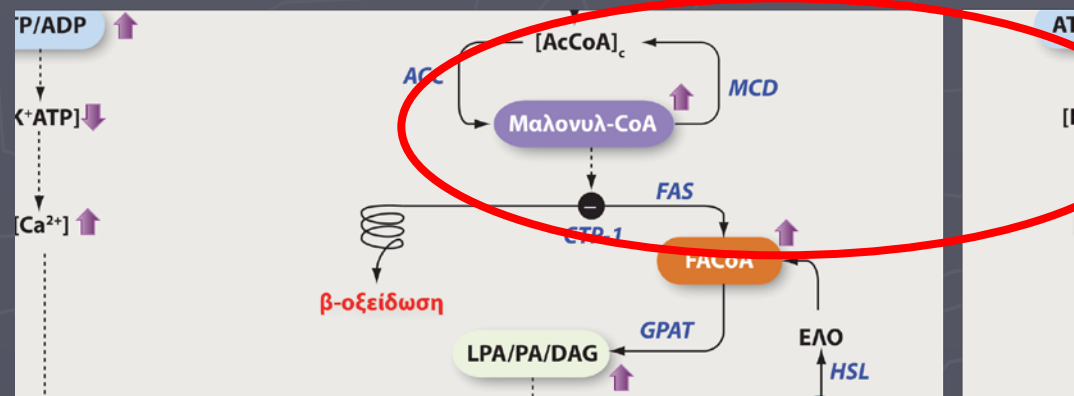


Γλυκολιποτοξικότητα

- ▶ Έκκριση ινσουλίνης
- ▶ Έκφραση γονιδίου ινσουλίνης
- ▶ Κυτταρικός θάνατος

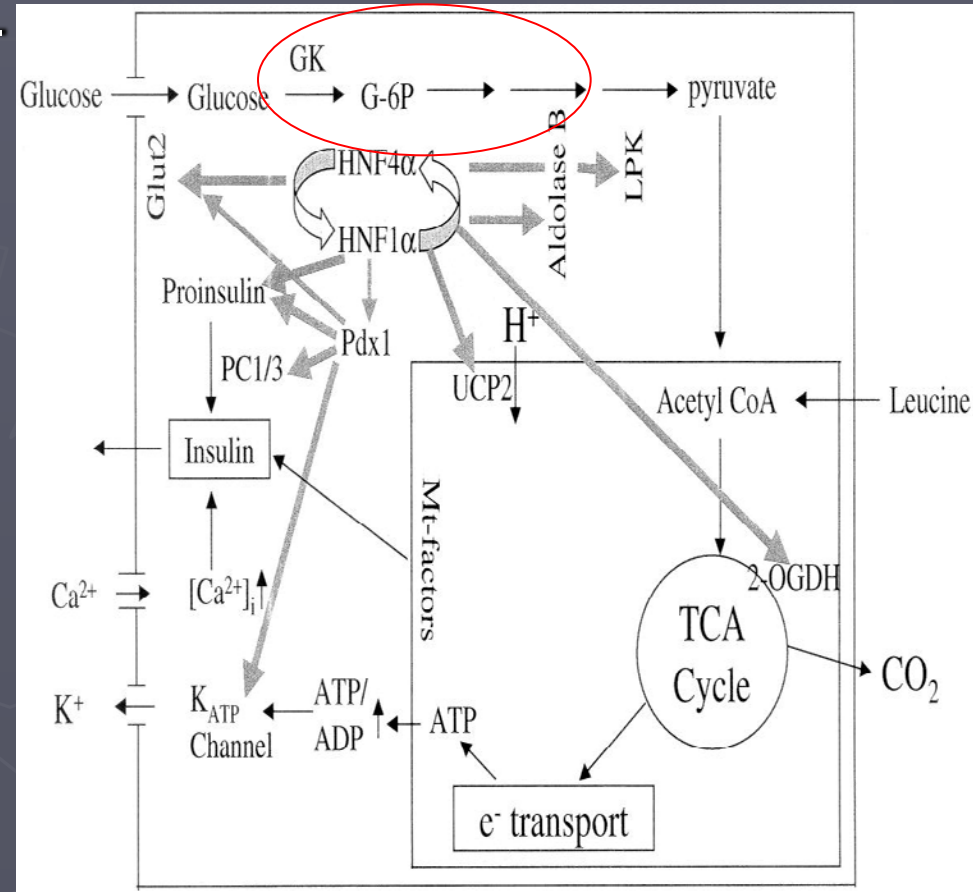
Έκκριση ινσουλίνης

- ▶ Η δράση των LCFAs είναι χρονοεξαρτώμενη
- ▶ LCFAs ενισχύουν τη δράση γλυκόζης ή αργινίνης

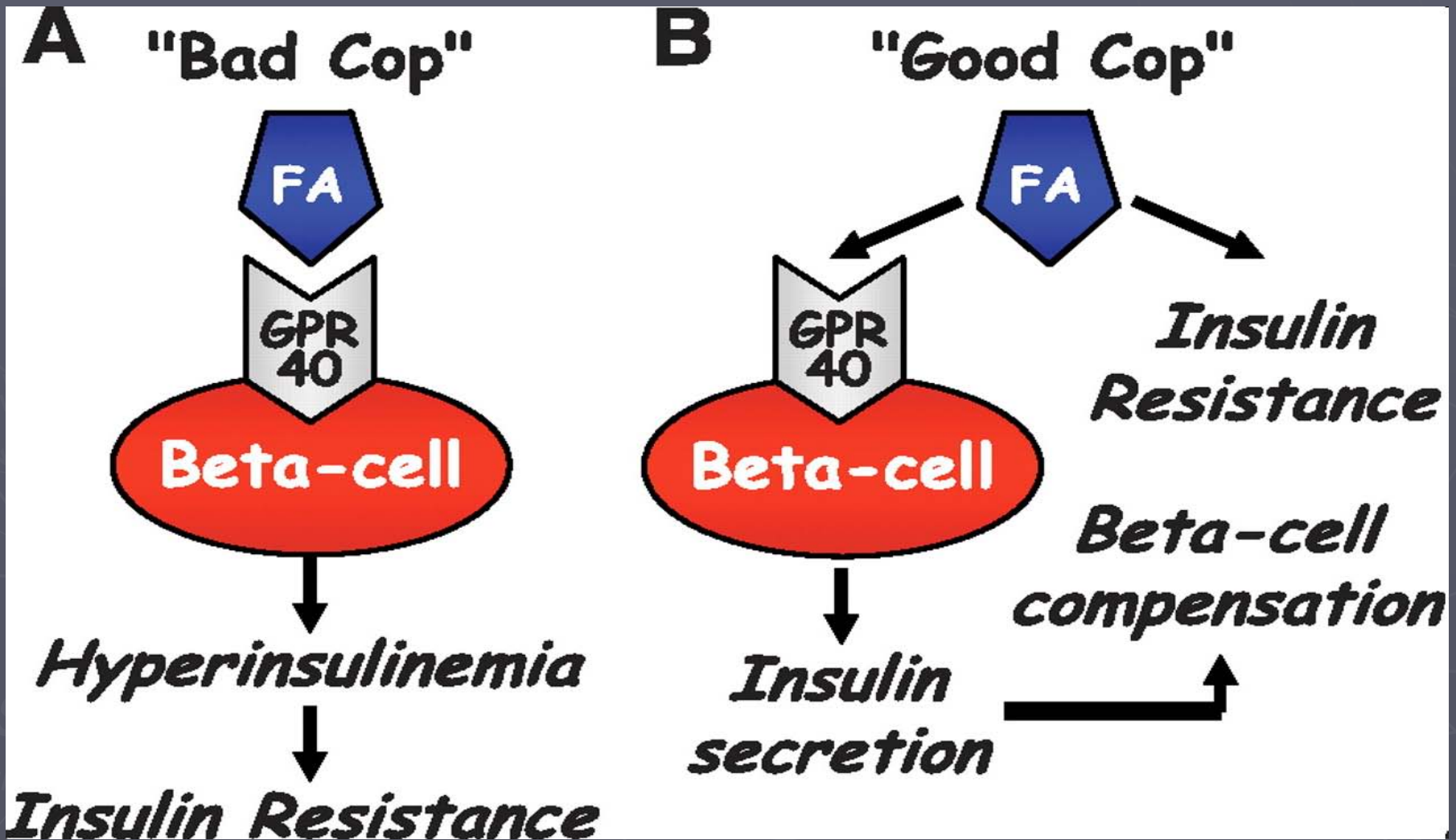


Έκκριση ινσουλίνης

- ▶ Παρατεταμένη έκθεση β-κυττάρων σε LCFAs in vitro αυξάνει τη βασική έκκριση ινσουλίνης και μειώνει την GSIS
- ▶ Η αύξηση της βασικής έκκρισης γίνεται μέσω ευαισθητοποίησης στη γλυκόζη

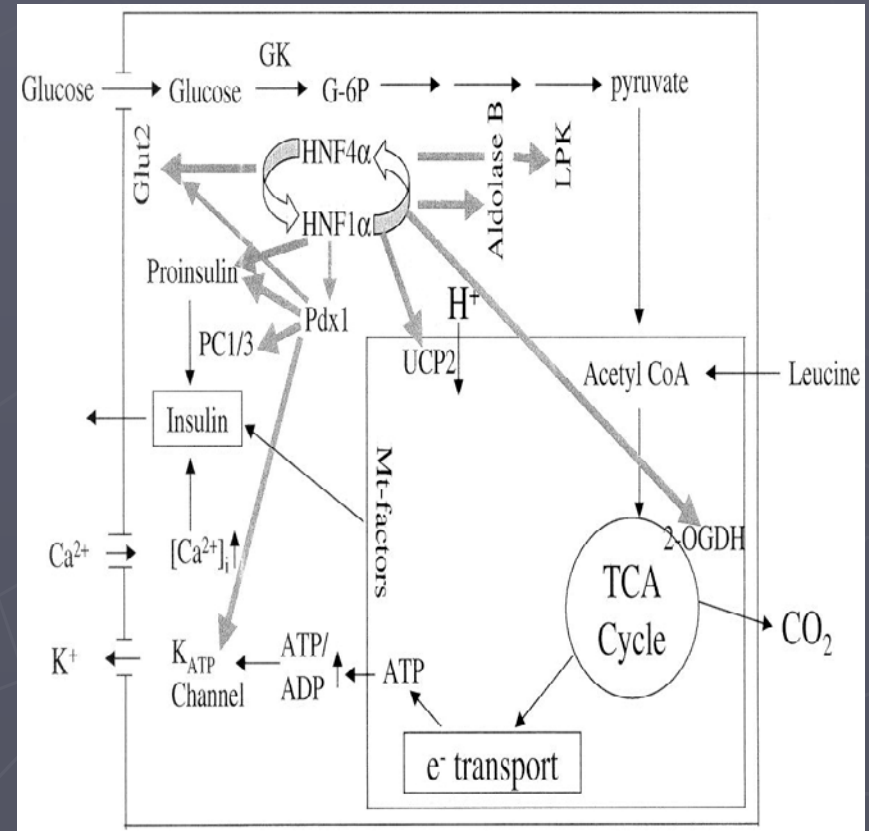


'Εκκριση ινσουλίνης: GPR40



Έκκριση ινσουλίνης: UCP-2

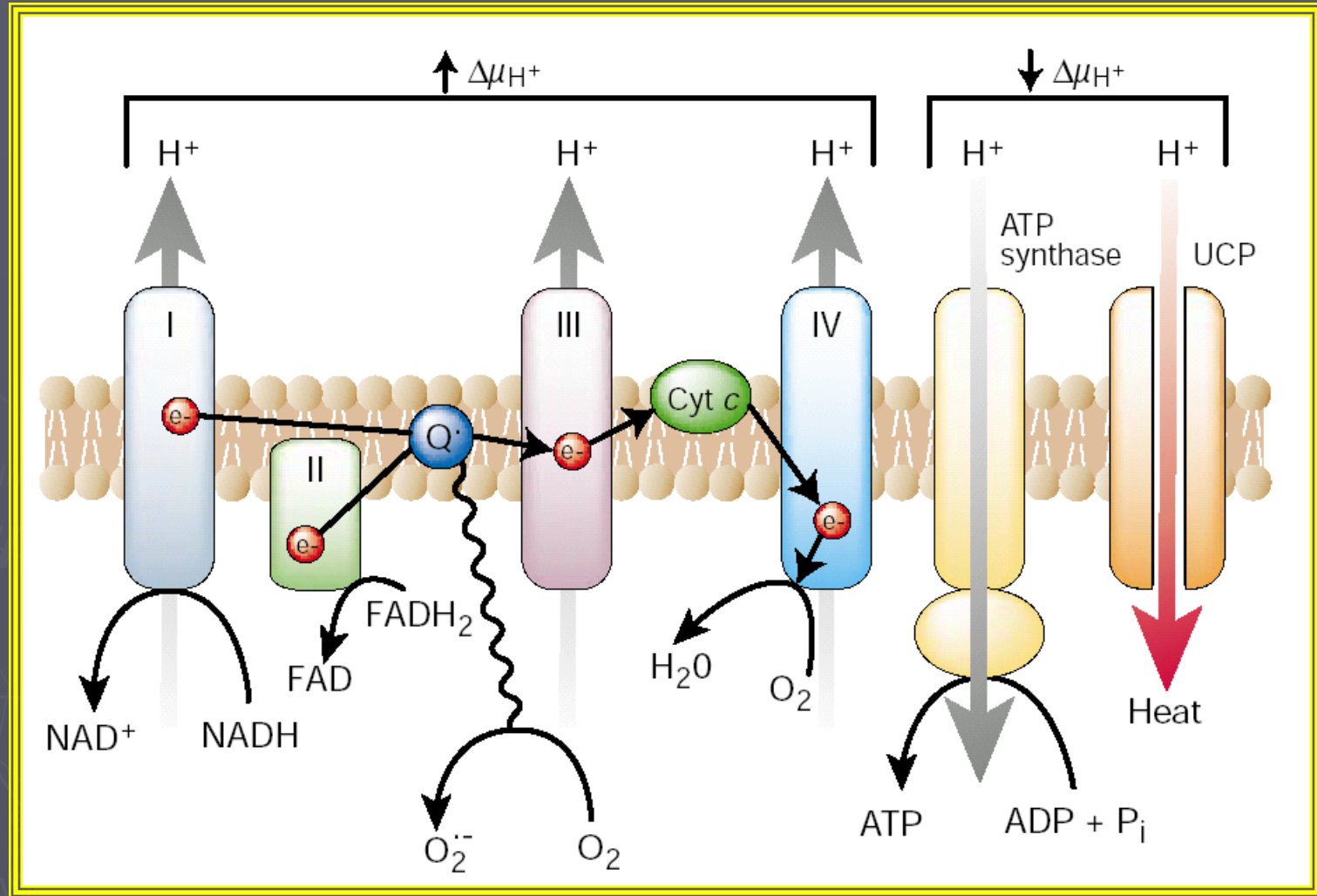
- ▶ UCPs: μειώνουν τη μεταβολική αποτελεσματικότητα μέσω διαχωρισμού της οξείδωσης του υποστρώματος από τη σύνθεση ATP

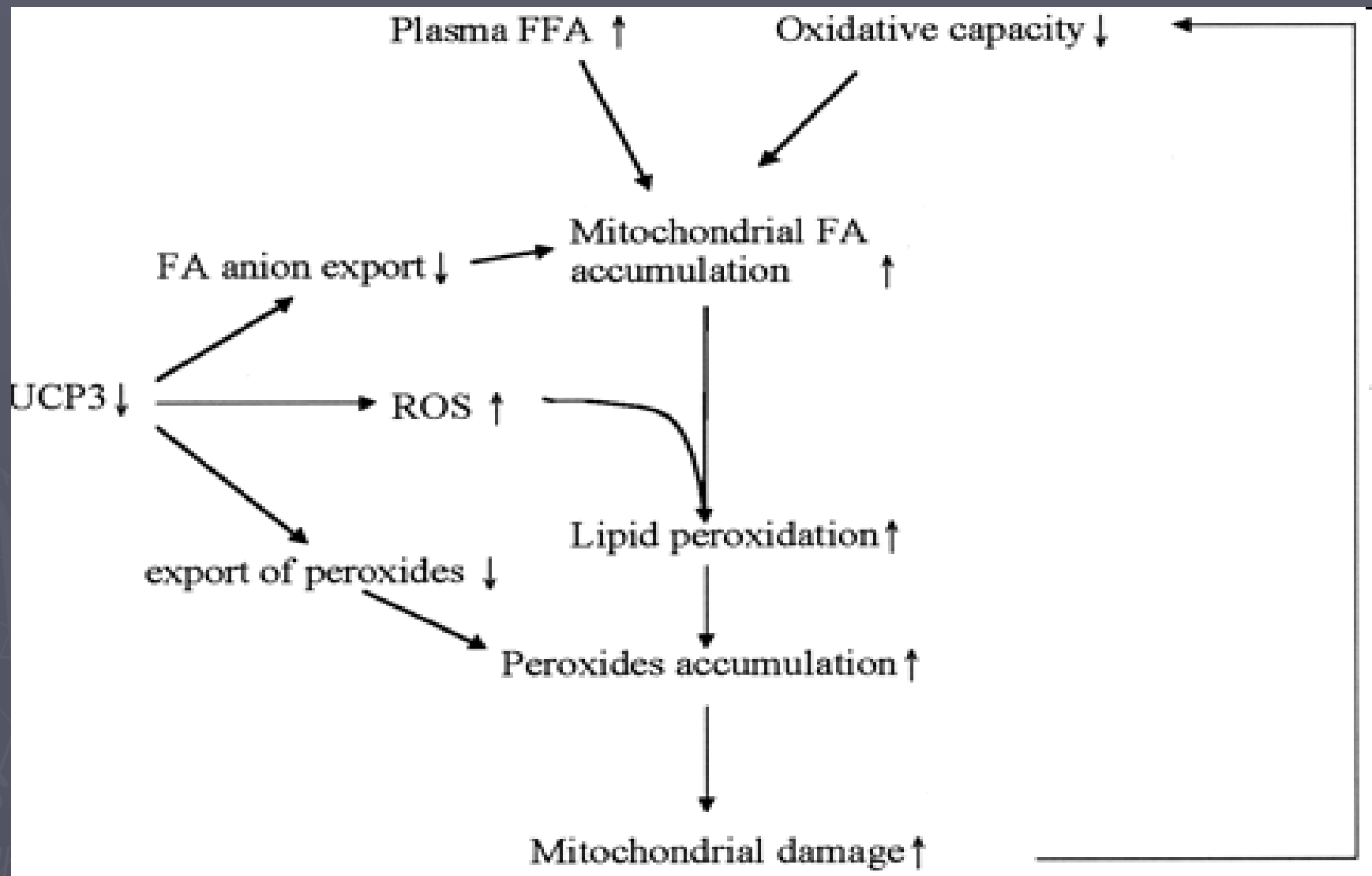


Έκκριση ινσουλίνης: UCP-2

- ▶ Αύξηση της έκφρασης UCP-2 στα β-κύτταρα διαταράσσει την ινσουλινική έκκριση
- ▶ UCP-2ΚΟ ζώα έχουν αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και προστασία από ΣΔ
- ▶ Αυξημένη UCP-2 έκφραση σε νησίδια μετά από δίαιτα πλούσια σε λίπος ή έκθεση β-κυττάρων in vitro
- ▶ Το ολεικό οξύ ενεργοποιεί τον προωθητή του UCP-2 γονιδίου μέσω SREBP1c σε INS-1 κύτταρα
- ▶ Νησίδια από UCP-2ΚΟ ζώα έχουν προστασία από λιποτοξικότητα

Παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου κατά την παραγωγή ΑΤΡ





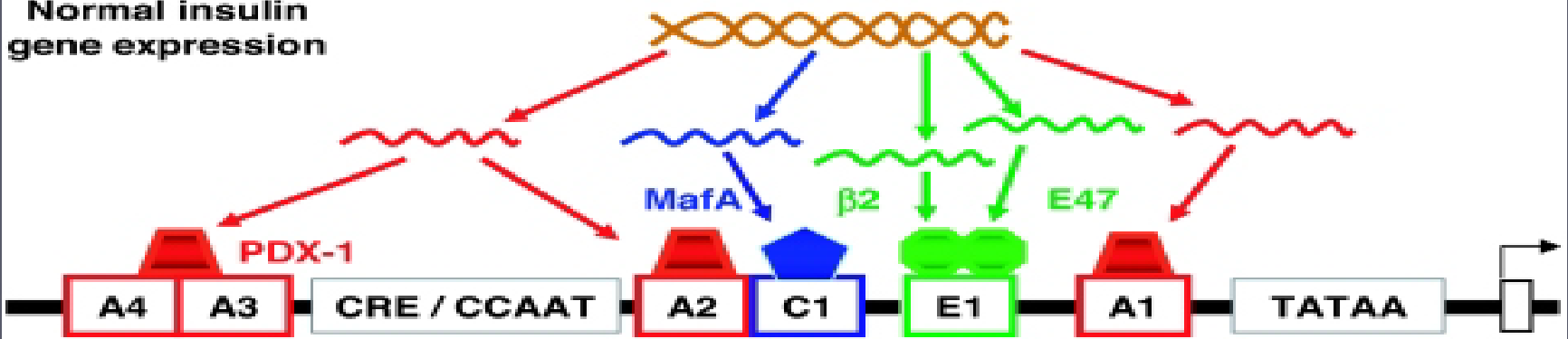
Έκκριση ινσουλίνης: Ενδοκυττάριος μεταβολισμός χοληστερόλης

- ▶ B-cell specific KO ABCA1 (ανάδρομη ροή χοληστερόλης)= αυξημένα ενδοκυττάρια επίπεδα χοληστερόλης= μειωμένη έκκριση ινσουλίνης
- ▶ Βλάβη σε επίπεδο εξωκύττωσης

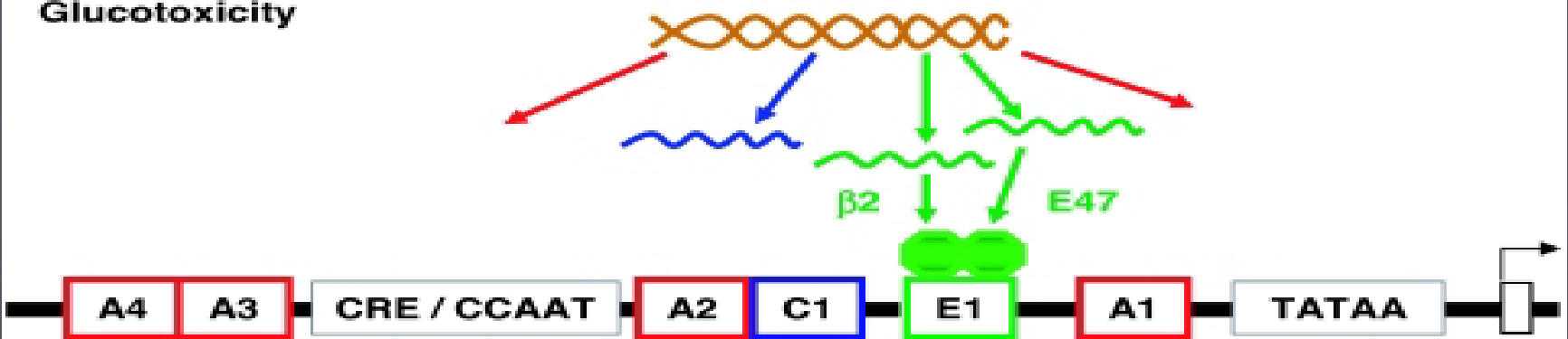
Σύνθεση ινσουλίνης: Διαχωρισμός δράσης λιπαρών οξέων

- ▶ Σύνθεση κεραμιδίων (Ceramides)
- ▶ Η δράση του παλμιτικού στα επίπεδα mRNA ινσουλίνης διαφοροποιείται από αυτή της γλυκόζης με απευθείας αναστολή του γλυκοζοεξαρτώμενου προωθητή του γονιδίου στα β-κύτταρα = μείωση της δεσμευτικής ικανότητας PDX-1 (μετατόπιση στον πυρήνα), MafA (έκφραση)

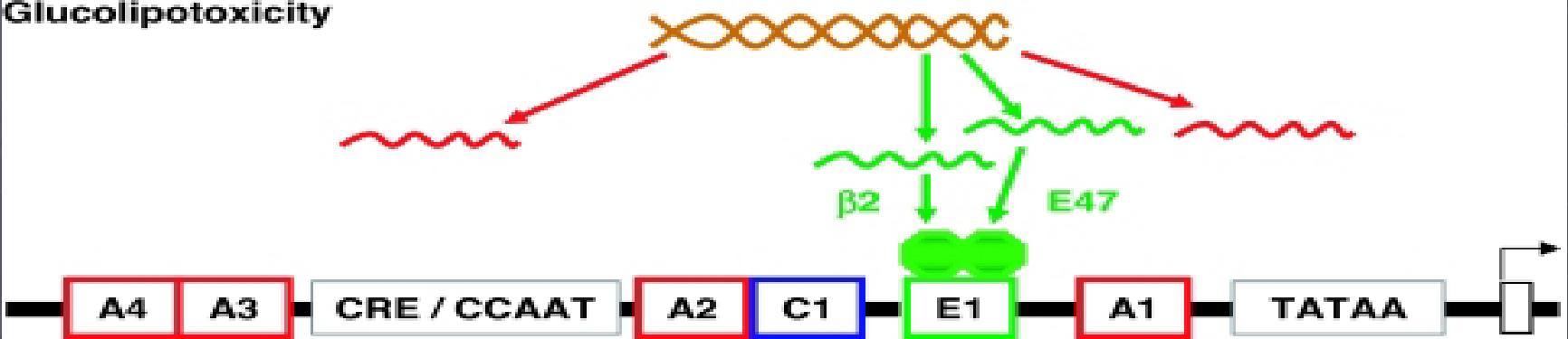
Normal insulin gene expression

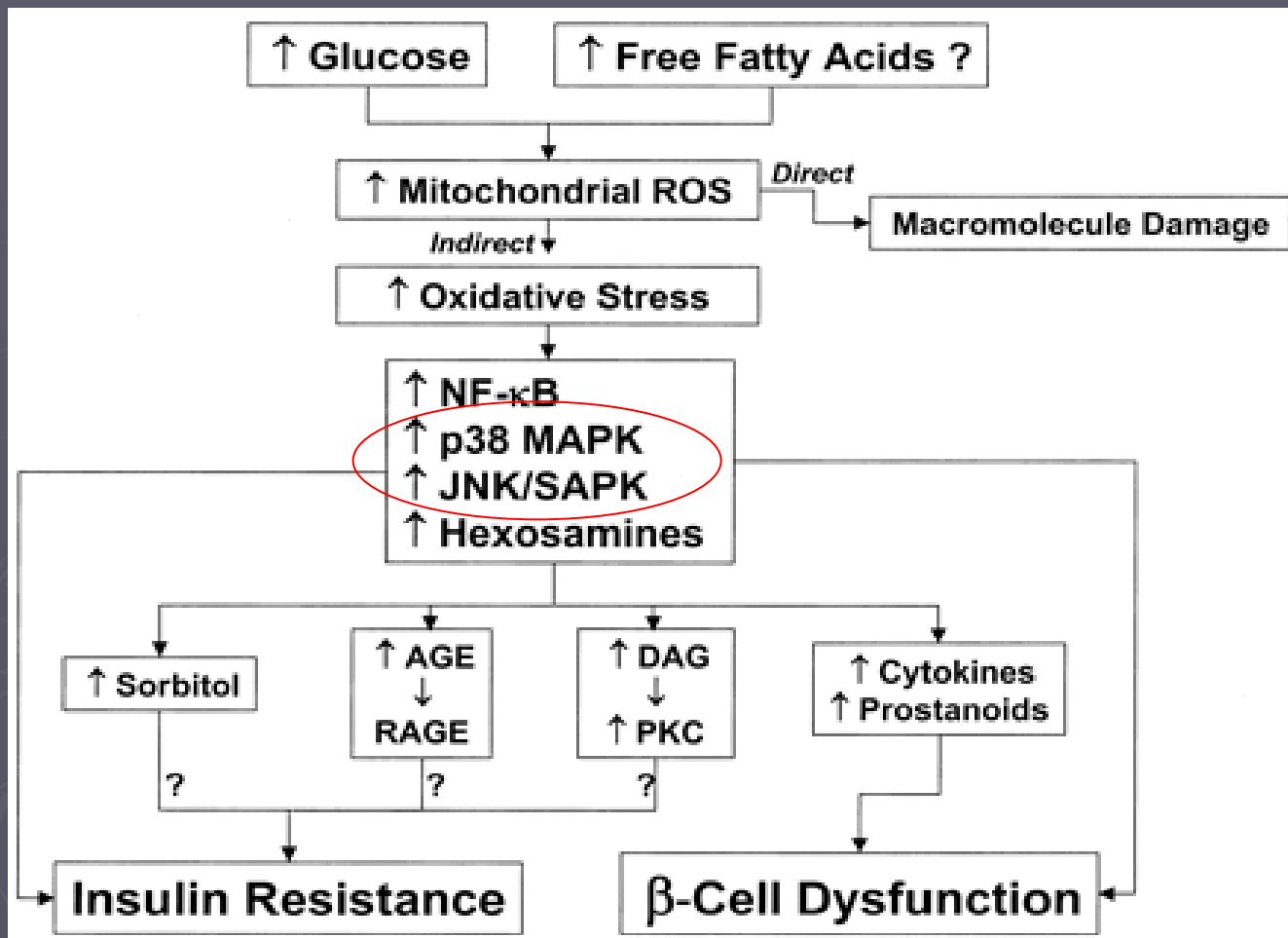


Glucotoxicity

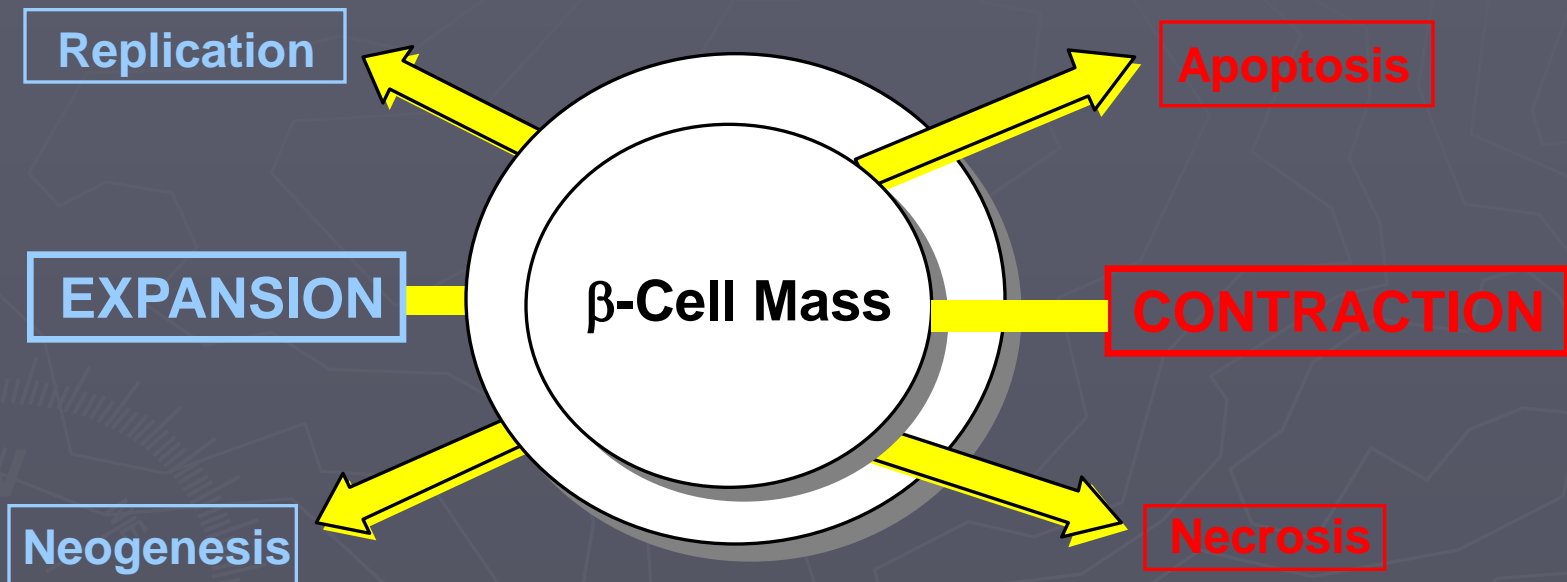


Glucolipotoxicity





Η μάζα των β κυττάρων είναι δυναμική και προσαρμόζεται στις μεταβολικές ανάγκες στη διάρκεια της ζωής

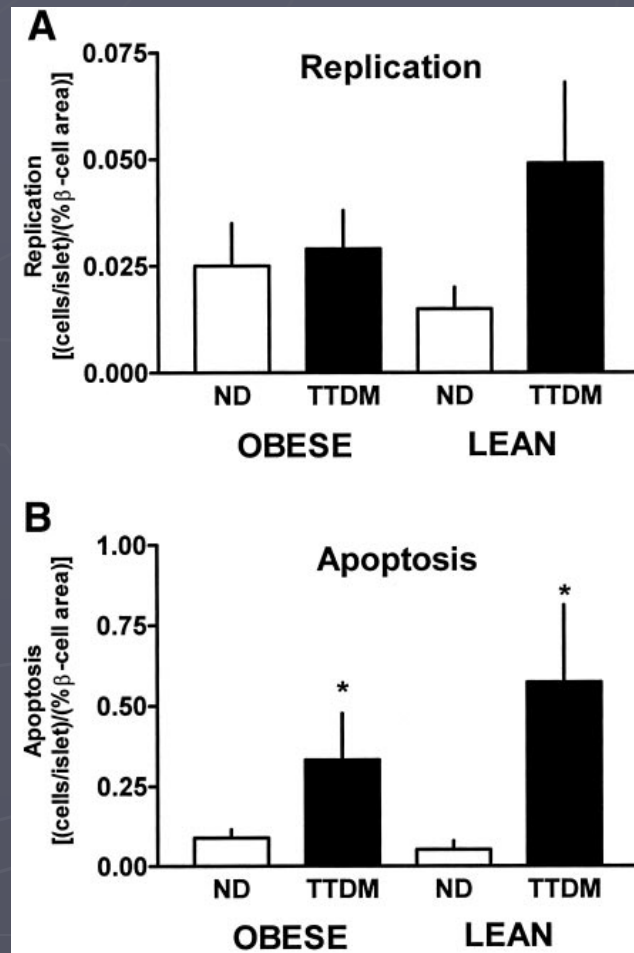


Κλινικά μόνο η λειτουργία των β κυττάρων μπορεί να μετρηθεί.

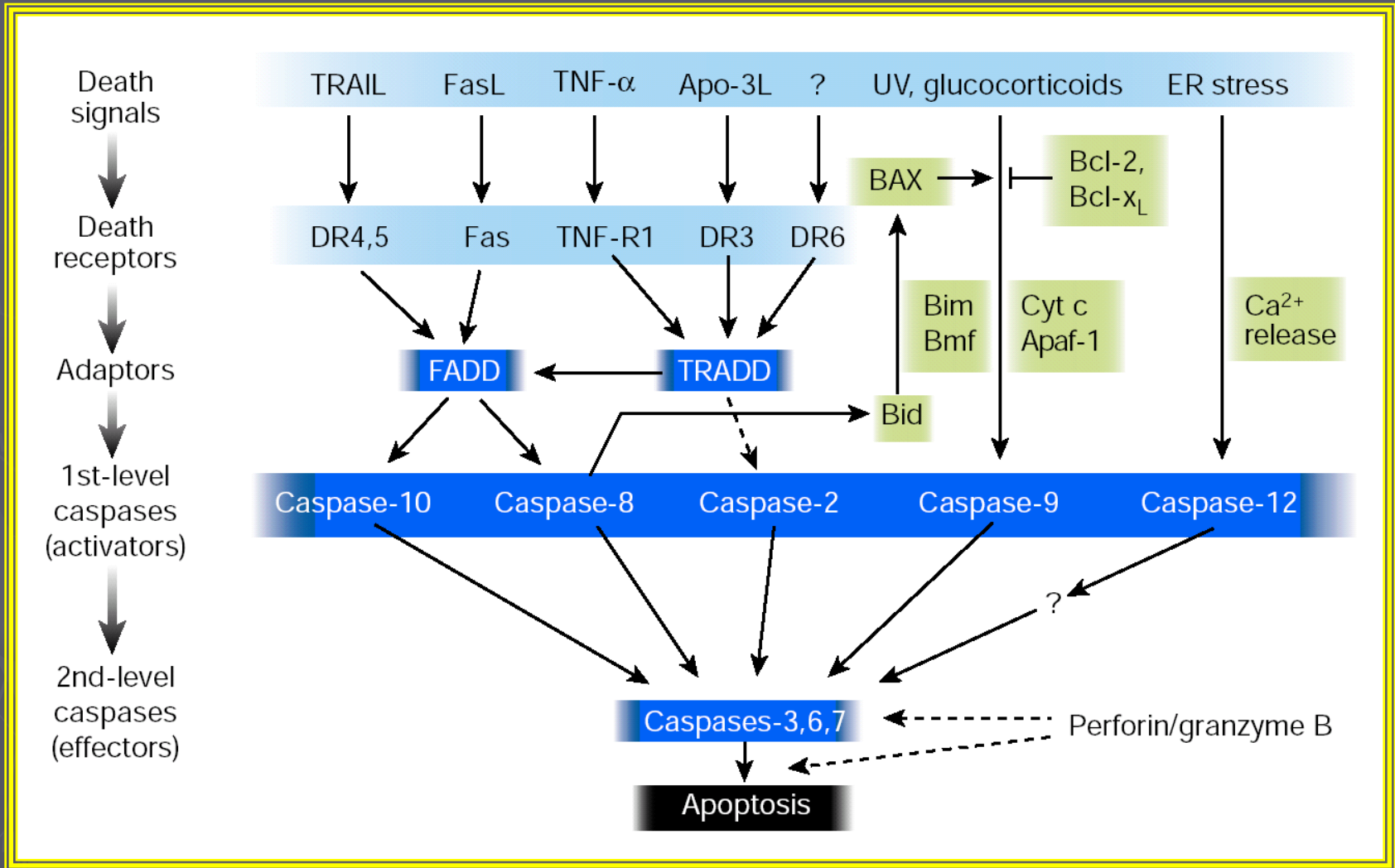
β -Cell Deficit and Increased Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes

Alexandra E. Butler,¹ Juliette Janson,² Susan Bonner-Weir,³ Robert Ritzel,¹
Robert A. Rizza,⁴ and Peter C. Butler¹

DIABETES, VOL. 52, JANUARY 2003



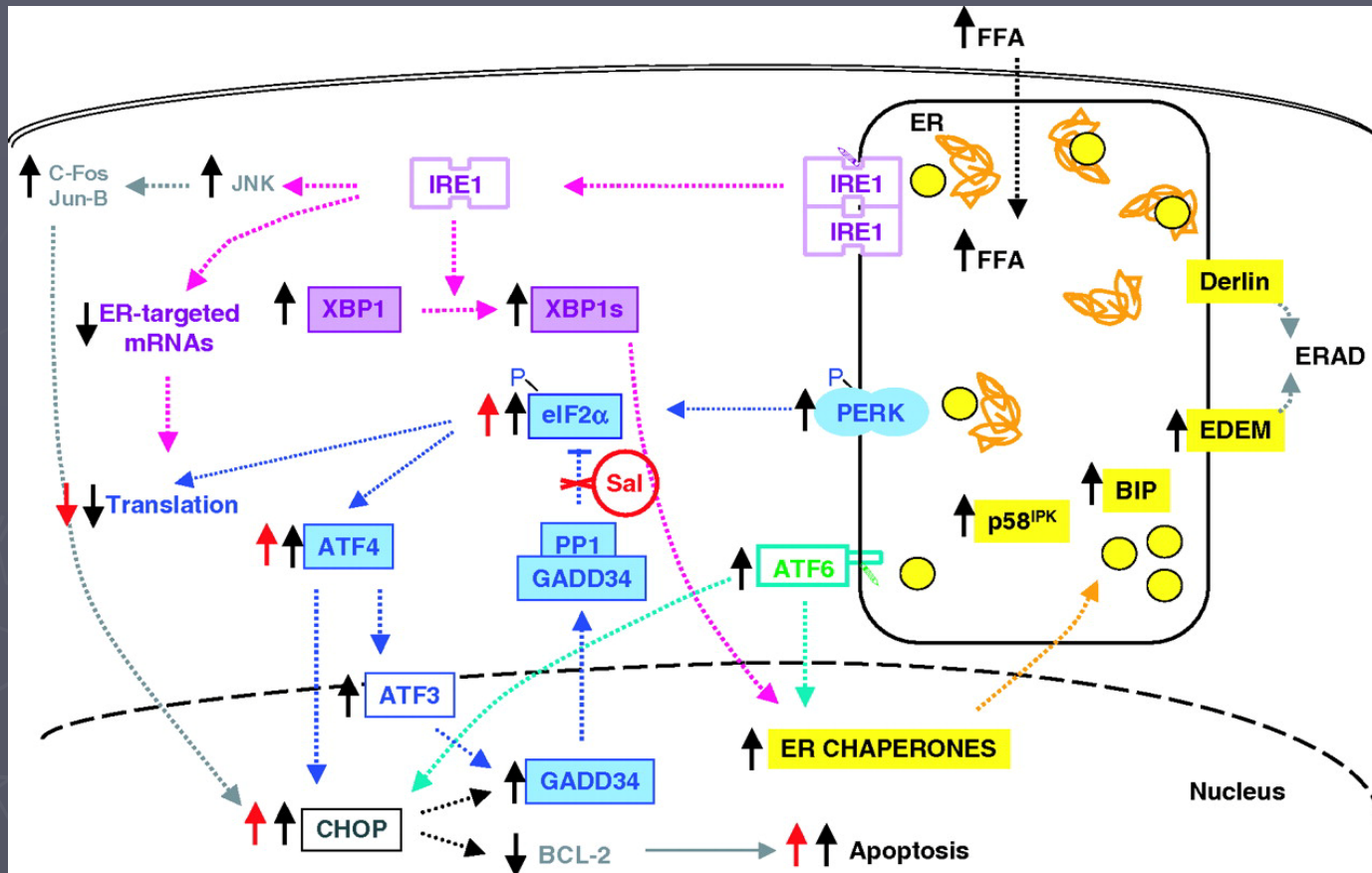
Απόπτωση : Ενδοκυττάρια μόρια που μεταδίδουν σήματα θανάτου.



Απόπτωση β-κυττάρου: In vitro

- ▶ Διαχωρισμός δράσης λιπαρών οξέων
- ▶ Πολυακόρεστα προστατεύουν, κορεσμένα προάγουν την απόπτωση
- ▶ Σχηματισμός κεραμιδίων, οξειδωτικό στρες, ER στρες, φλεγμονώδεις παράγοντες

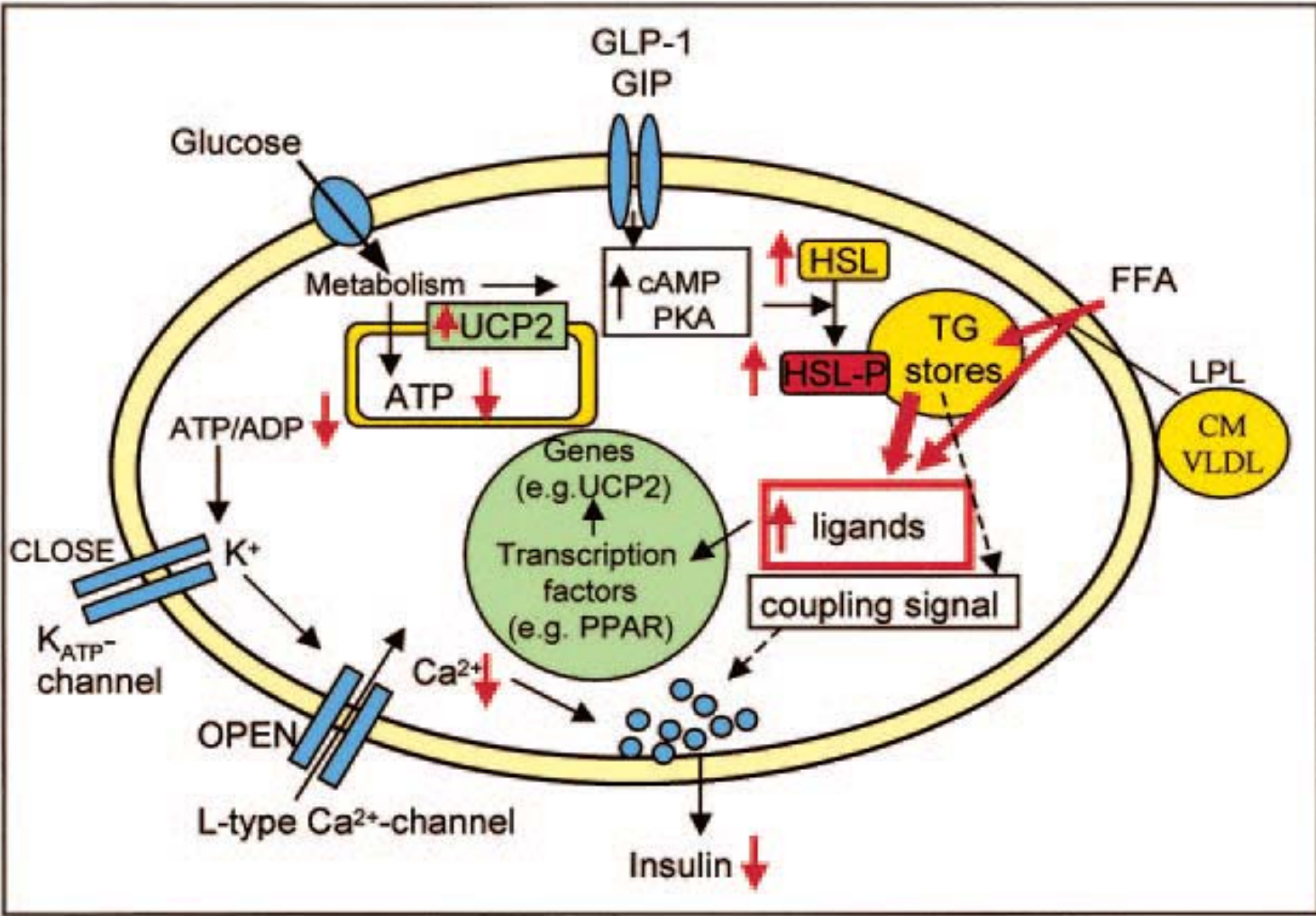
ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΤΩΝ β-ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΟ ΑΠΟ Ε.Λ.Ο ΣΤΡΕΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΟΥ ΔΙΚΤΥΟΥ

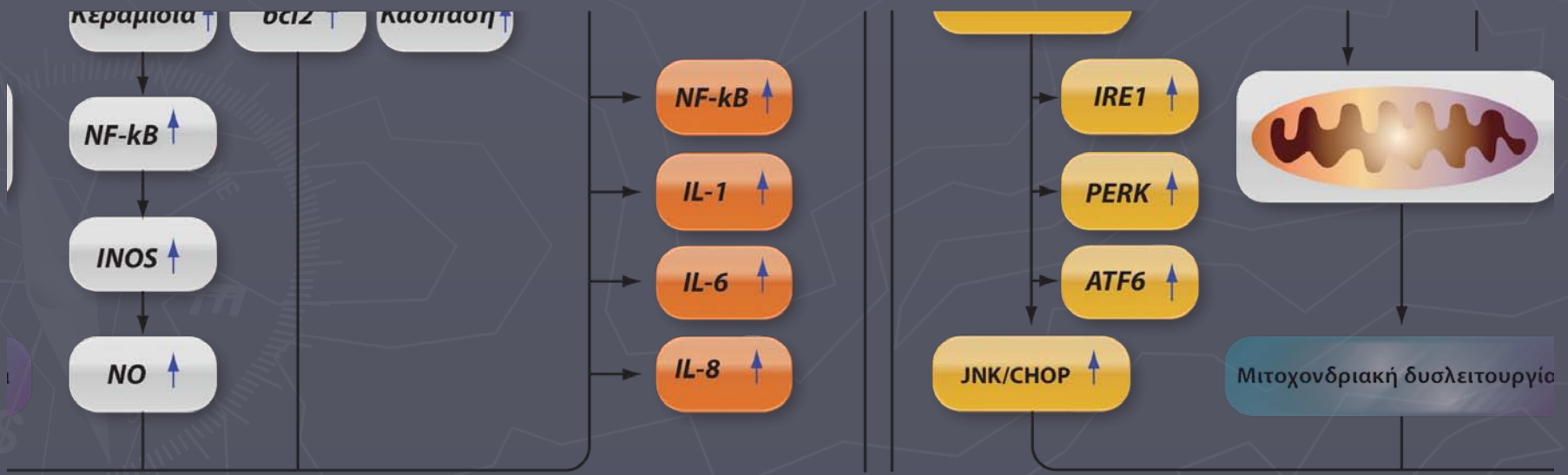


Eizirik, D. L. et al. *Endocr Rev* 2008;29:42-61

Απόπτωση β-κυττάρου: In vitro Δύσκολη ερμηνεία

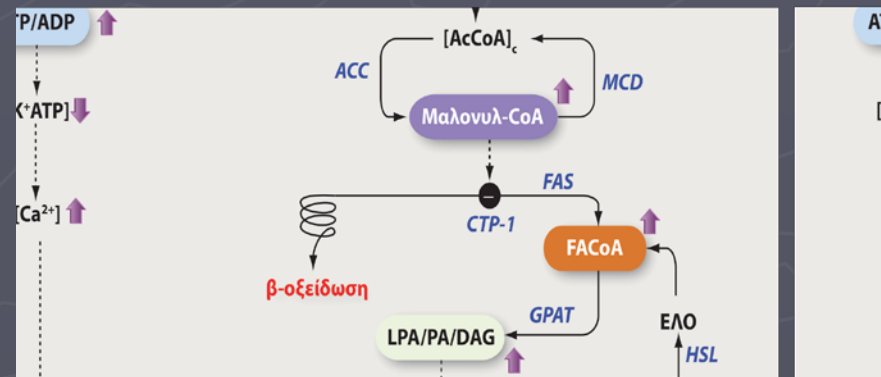
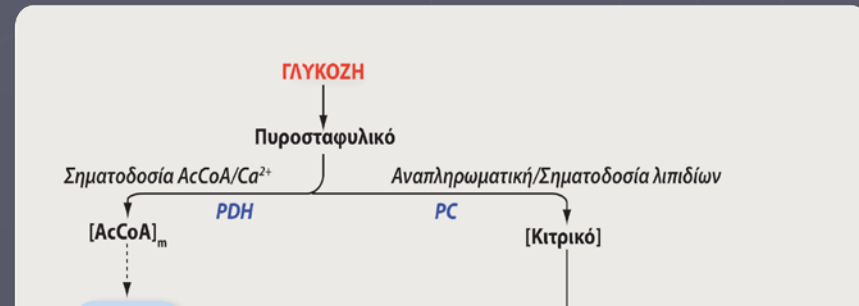
- ▶ Διαφορετική ευαισθησία κυτταρικών σειρών σε λιποτοξικότητα
- ▶ Διαφορές ανάλογα με το είδος
- ▶ Διαφορετικές περιεκτικότητες λιπαρών οξέων σε διαφορετικά πειράματα
- ▶ Η συγκέντρωση των λιπαρών οξέων στο περιβάλλον του β-κυττάρου εξαρτάται από πολλούς παράγοντες (πχ λιποπρωτεϊνική λιπάση)



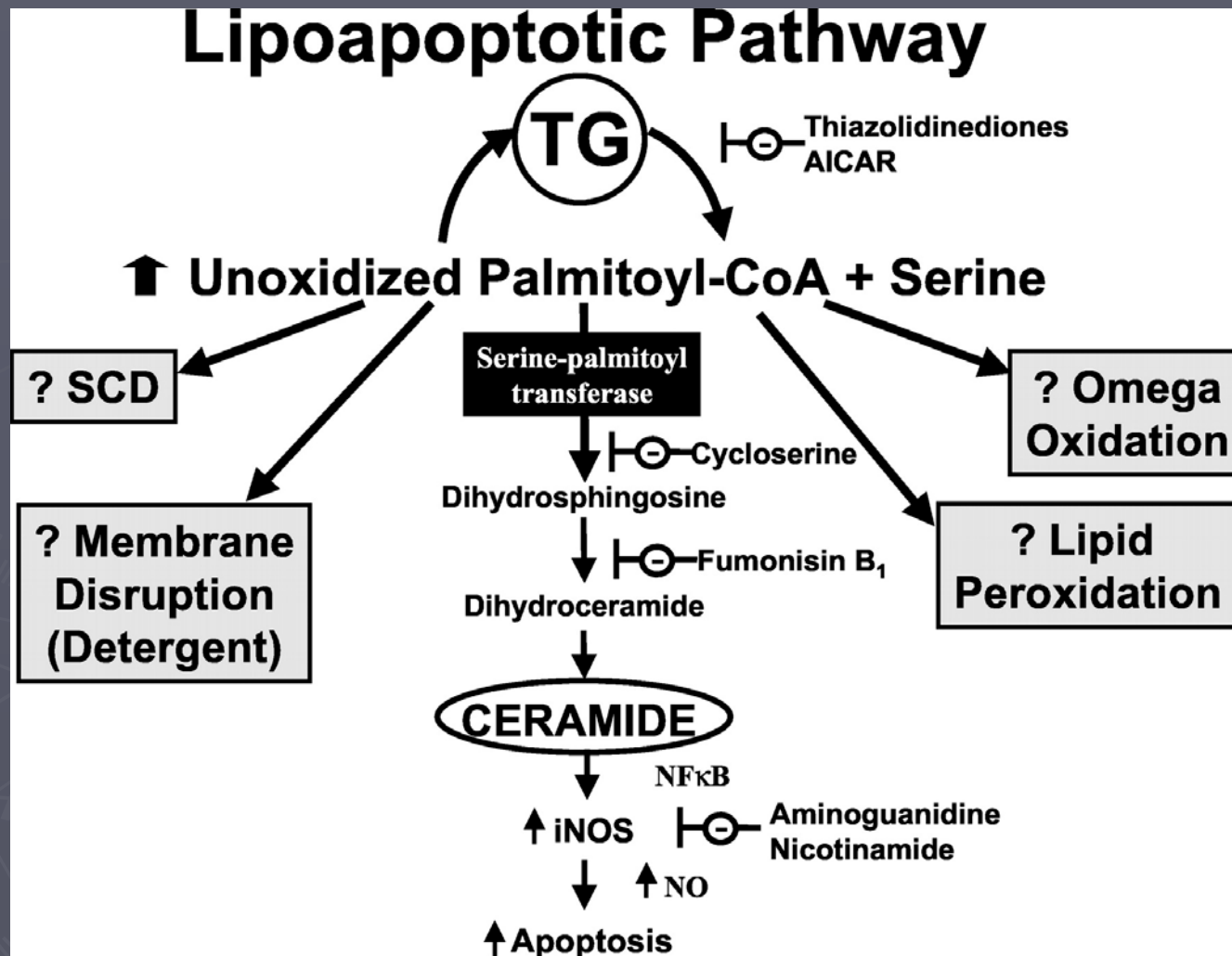


Απόπτωση β-κυττάρου: In vivo ZDF fa/fa rats

- ▶ Αυξημένη λιπογένεση και εναπόθεση TG στα νησίδια
- ▶ 10X αύξηση σε GPAT
- ▶ Η λεπτίνη προάγει CPT-1 και μειώνει GPAT, ACC
- ▶ Obese ZDF fa/fa rats με υπερέκφραση του υποδοχέα της λεπτίνης= αναστροφή του διαβητικού φαινότυπου



Λιποαπόπτωση σε β-κύτταρα από ZDF rats

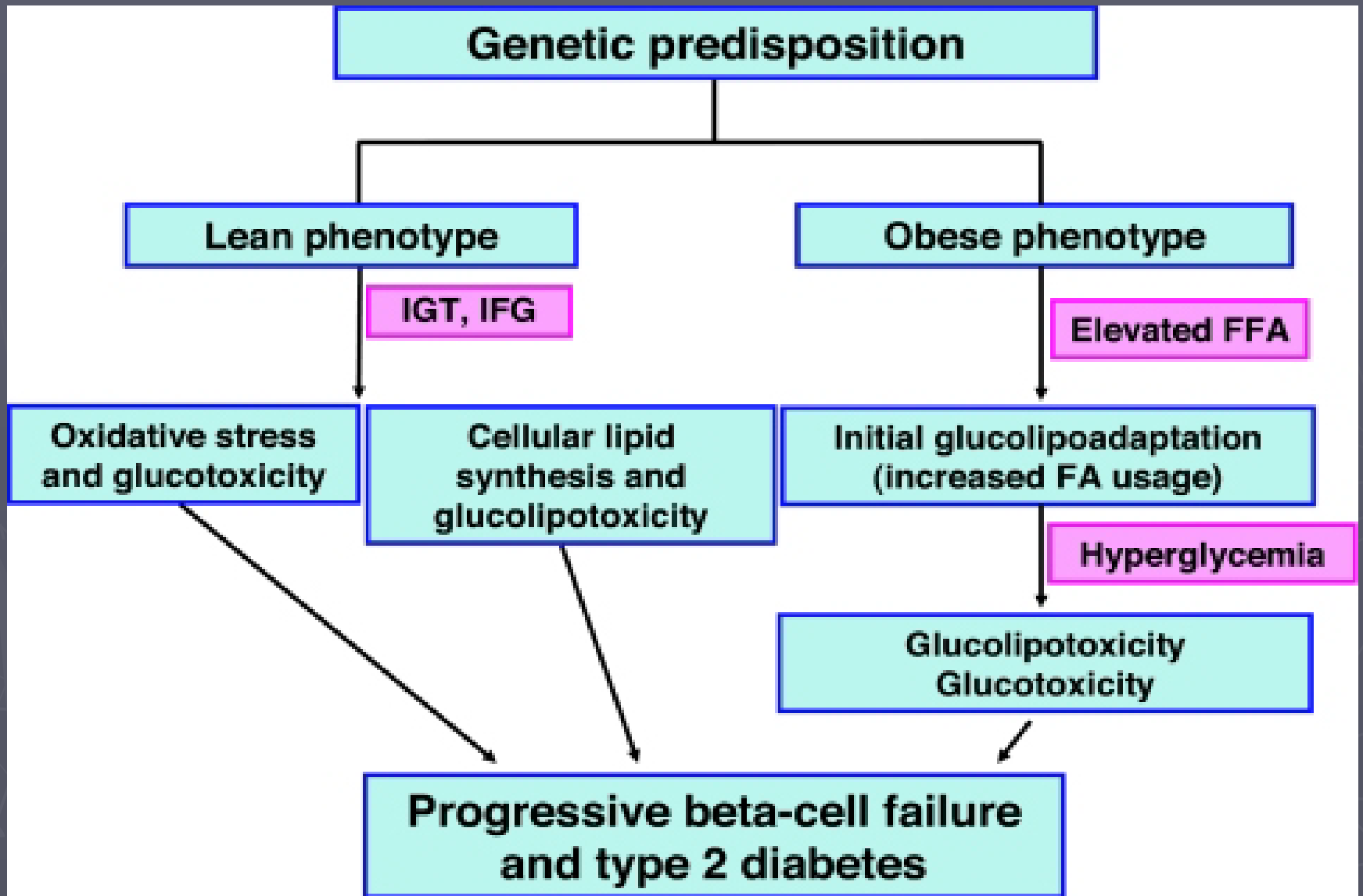


Unger, R. H. Endocrinology 2003;144:5159-5165

Απόπτωση β-κυττάρου

- ▶ Αναστολή CPT-1 αυξάνει την απόπτωση από παλμιτικό μέσω κεραμιδίων
- ▶ Αλληλεπίδραση CPT-1 και Bcl-2
- ▶ Σε χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, τα FAs προάγουν CPT-1 και μειώνουν ACC = αυξημένη οξείδωση λιπαρών οξέων = αμυντικός μηχανισμός προστασίας από λιποαπόπτωση
- ▶ malonylCoA και FFaFaCoAs συνεργικά προαποπτωτικά σήματα συνδέοντας γλυκολιποτοξικότητα με κυτταρικό θάνατο





- ▶ Diabet Med. 2010 Nov;27(11):1312-7.
- ▶ **Regression to normoglycaemia by fenofibrate in pre-diabetic subjects complicated with hypertriglyceridaemia: a prospective randomized controlled trial.**
- ▶ Wan Q, Wang F, Wang F, Guan Q, Liu Y, Wang C, Feng L, Gao G, Gao L, Zhao J.

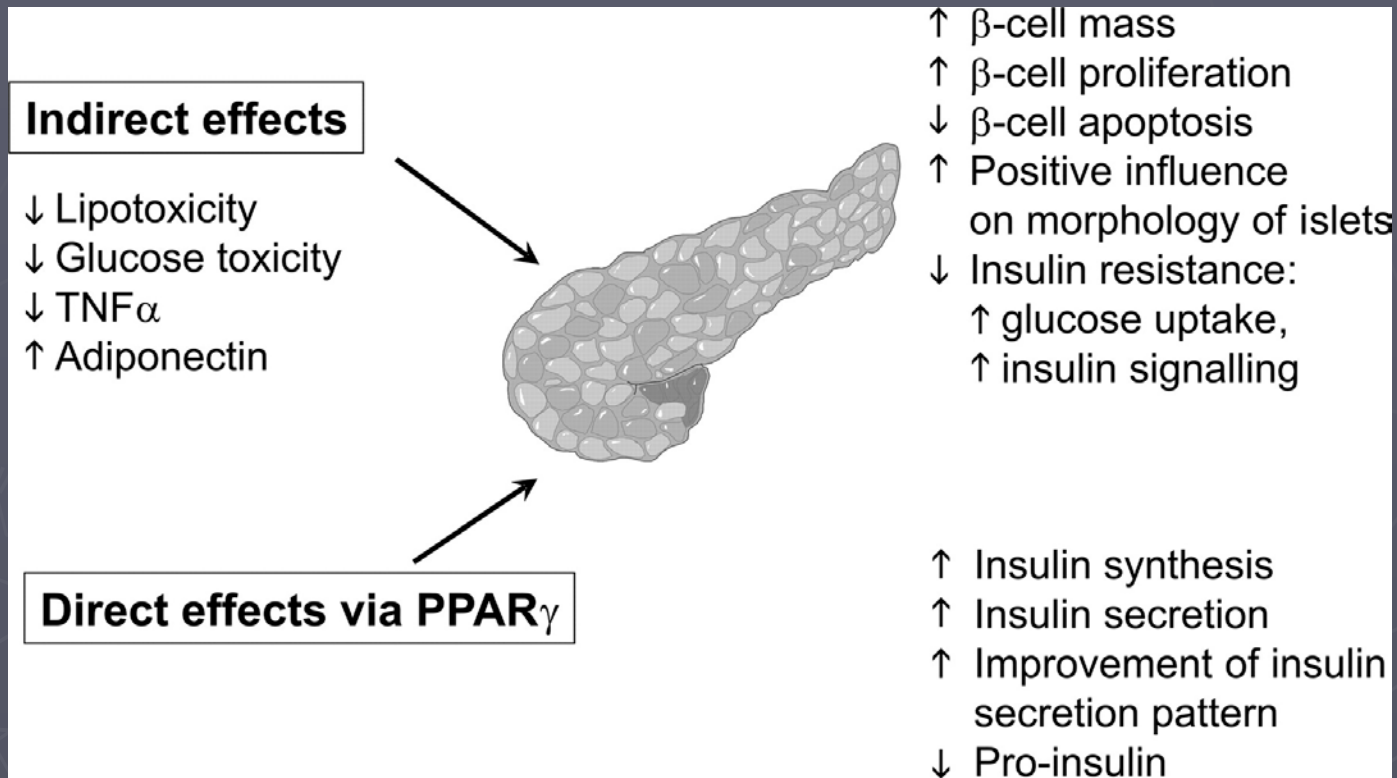
Θειαζολιδινεδιόνες: κατευθύνουν το λίπος στη σωστή του θέση

- ▶ Βελτίωση της εκκριτικής ικανότητας του β-κυττάρου
- ▶ Διατήρηση της κυτταρικής μάζας με μείωση απόπτωσης και διατήρηση νεογένεσης σε ZDF rats και σε άλλα ζωικά μοντέλα ΣΔ2
- ▶ Σε ανθρώπους TZDs αποκαθιστούν την κυτταρική λειτουργία (???μάζα) εκτός από την ευαισθησία στην ινσουλίνη

TZTs

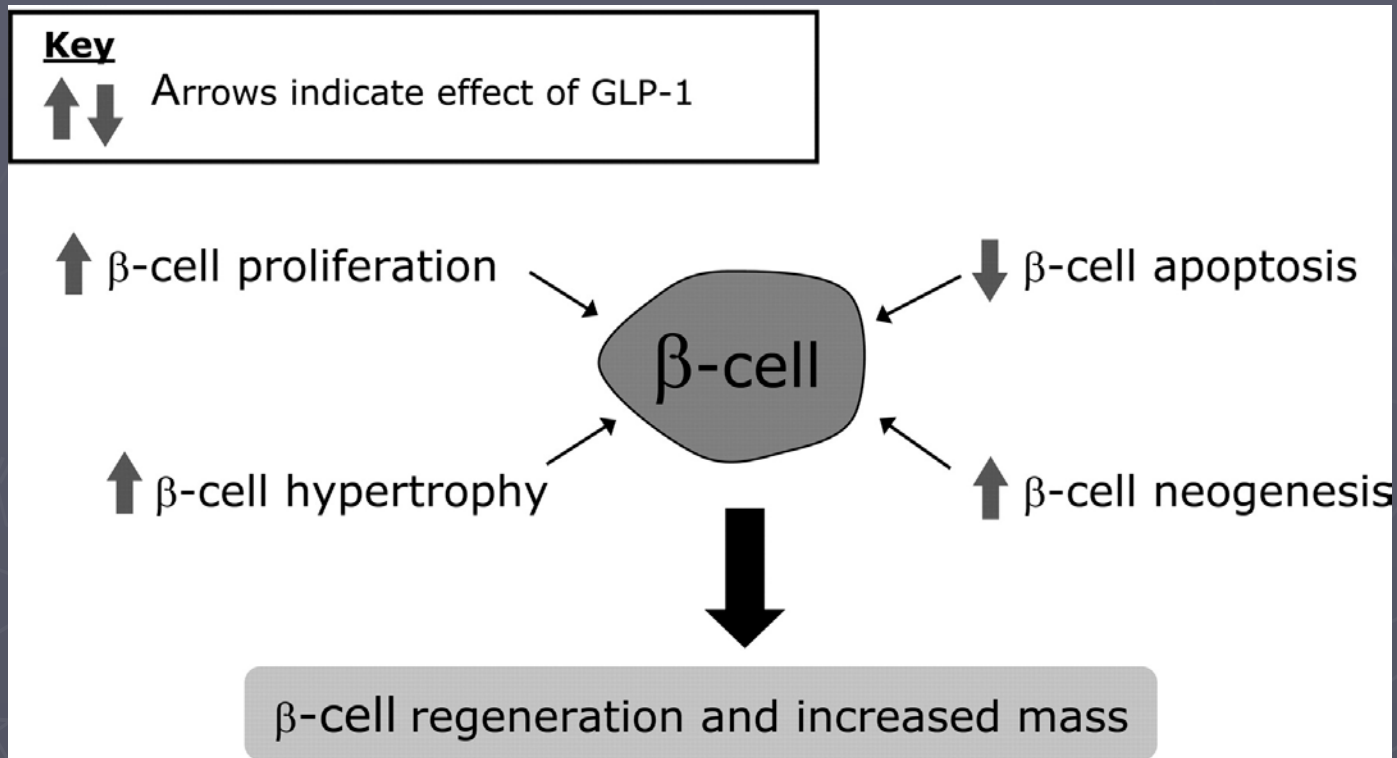
- ▶ PPAR γ υπερέχουν των PPAR α στο β -κύτταρο
- ▶ Έκθεση β -κυττάρου σε προοδευτικά αυξανόμενες συγκεντρώσεις FFA μειώνει την έκφραση PPAR γ και ταυτόχρονα την έκκριση και παραγωγή ινσουλίνης
- ▶ Η Ροζιγλιταζόνη αναστρέφει όλα τα ανωτέρω και μειώνει δείκτες κυτταρικής απόπτωσης

Μηχανισμοί δράσης TZT στο β-κύτταρο



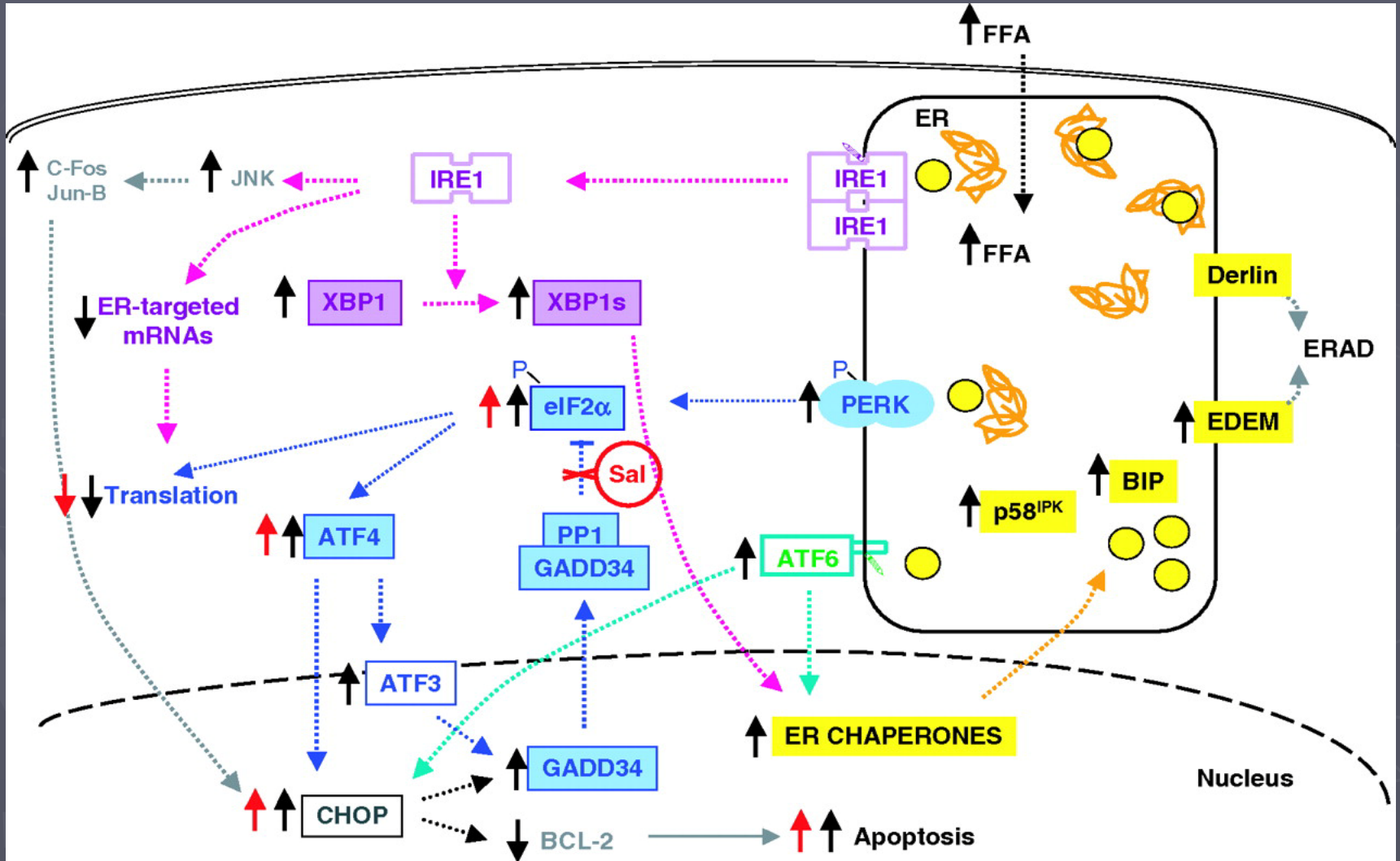
Wajchenberg, B. L. Endocr Rev 2007;28:187-218

Δράσεις των αγωνιστών GLP-1 στο β-κύτταρο



Wajchenberg, B. L. Endocr Rev 2007;28:187-218

Enhanced Signaling Downstream of Ribonucleic Acid-Activated Protein Kinase-Like Endoplasmic Reticulum Kinase Potentiates Lipotoxic Endoplasmic Reticulum Stress in Human Islets





“Well, heaven knows what it is or where it came from—just get rid of it! But save that cheese first.”