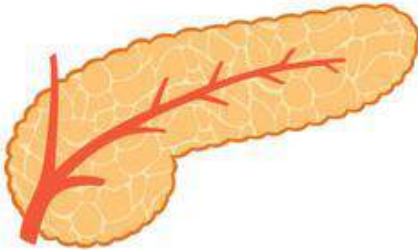


# Glukotoksisite ve Lipotoksisitede Organ Spesifik Yaklaşım ve Kliniğe Yansımaları

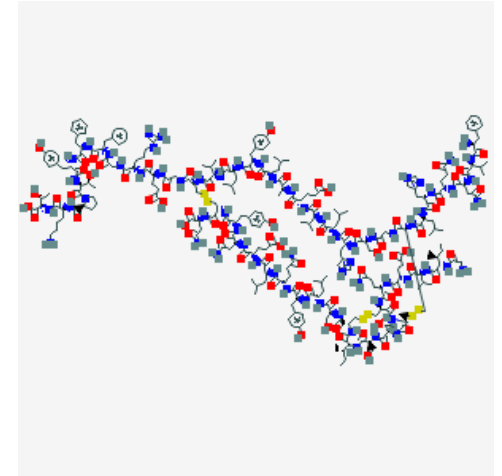
## “Pankreas”



**Dr. Ceyla Konca Değertekin**

*Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi*

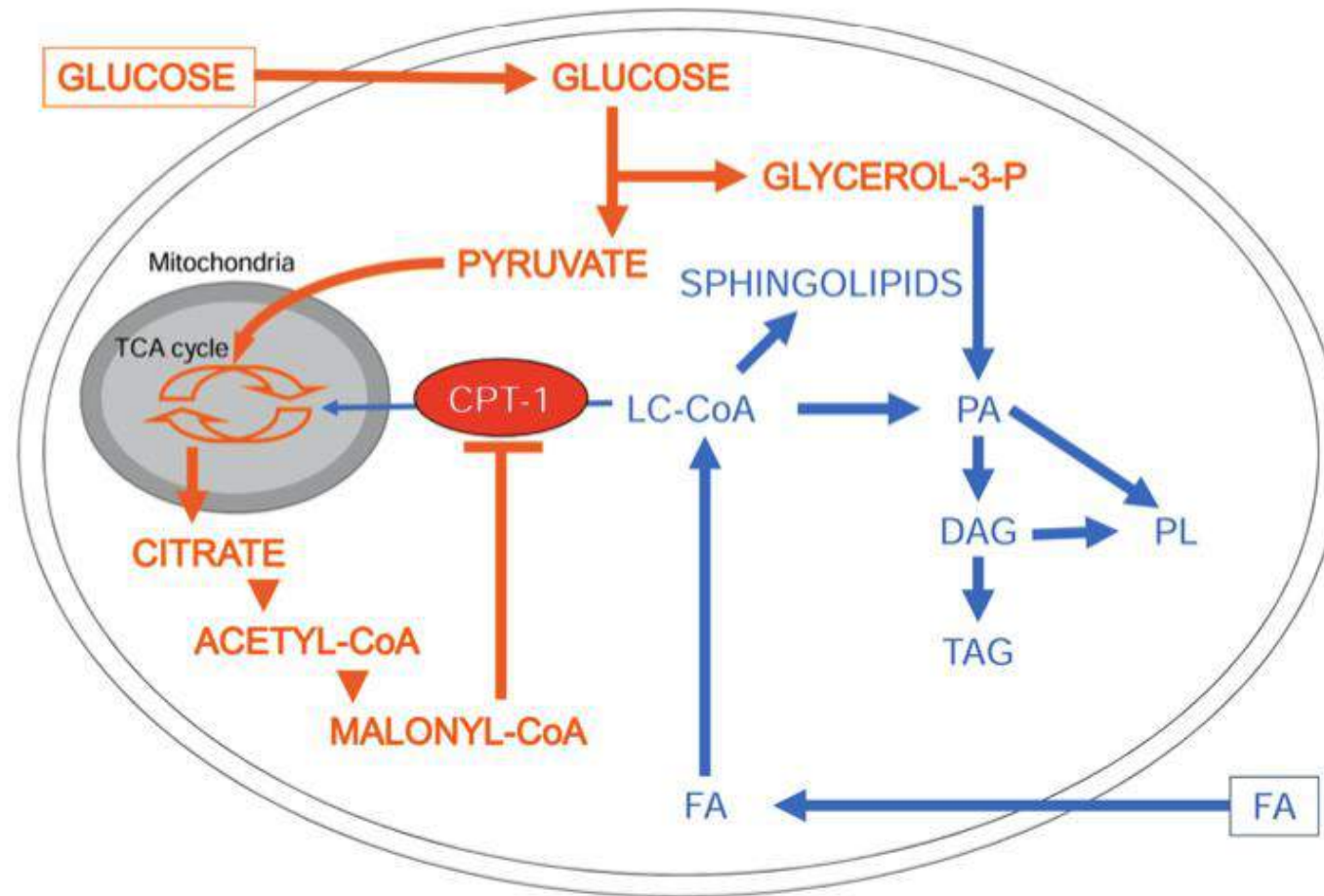
*Endokrinoloji ve Metabolizma BD*



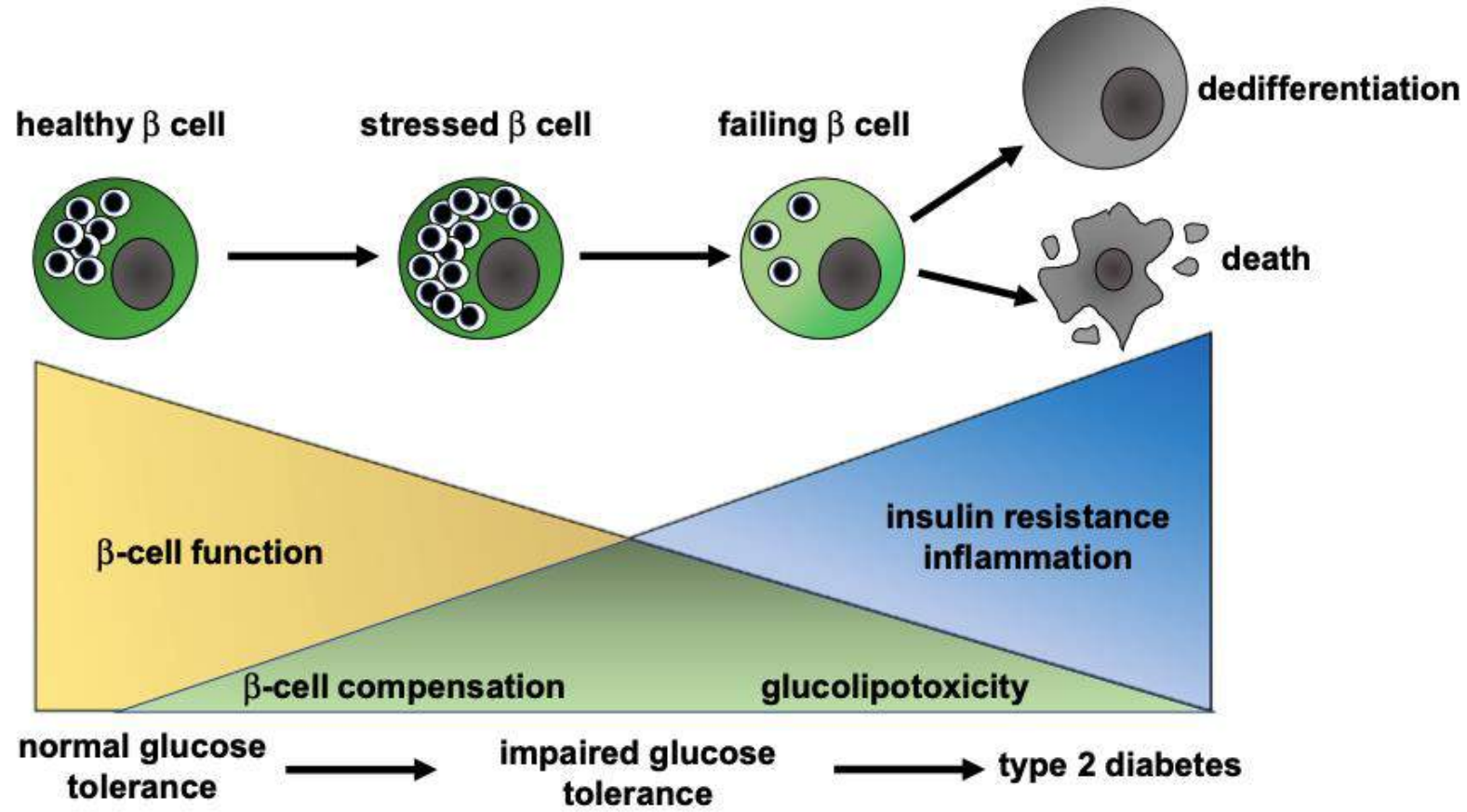
**57. Ulusal Diyabet Kongresi**

*3 Haziran 2021 - Bodrum*

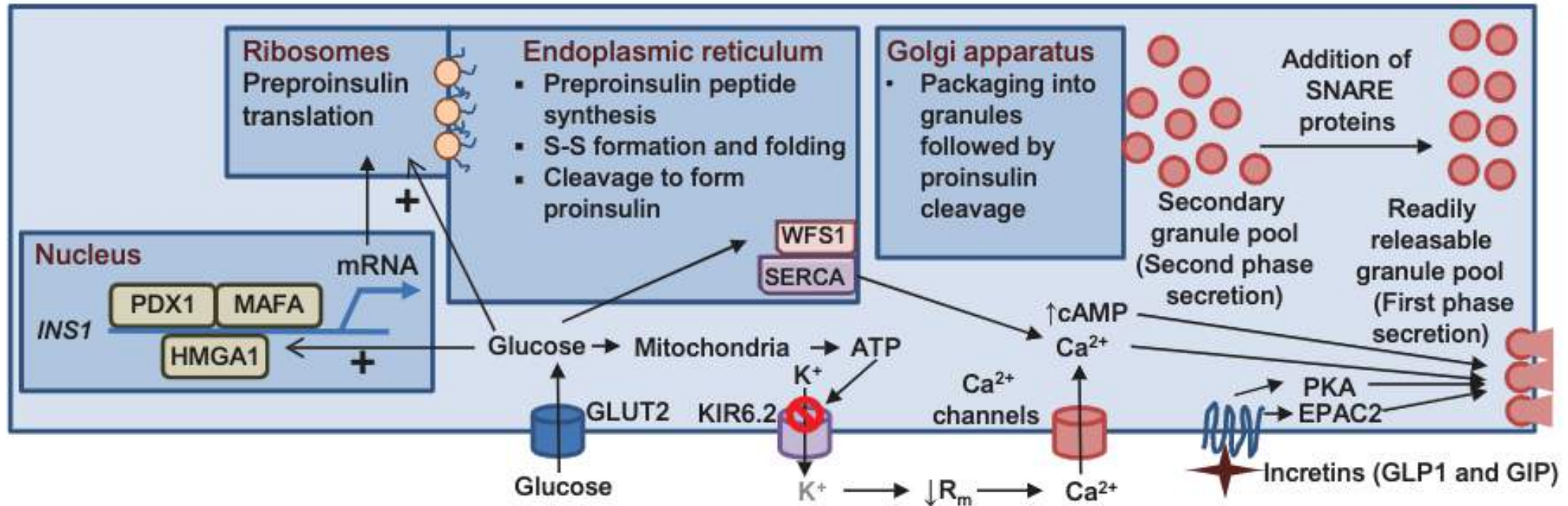
# Glukotoksisite + Lipotoksisite $\neq$ Glukolipotoksisite



# T2DM aslında bir insülin direnci problemi mi?



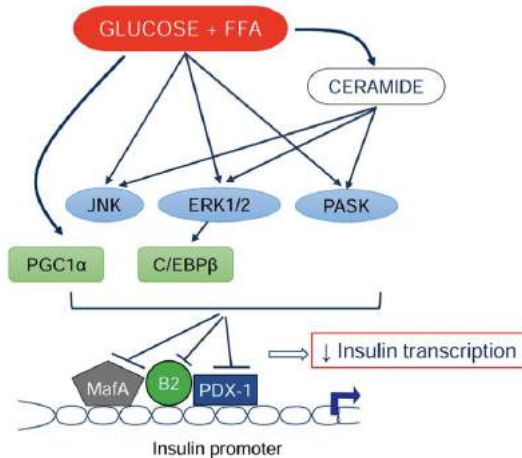
# $\beta$ hücresi nasıl çalışır?



# Glukolipotoksisite $\beta$ -hücrelerinden insülin üretimini ve sekresyonunu bozar

## İnsülin üretiminde azalma

- İnsülin gen transkripsiyon faktörlerinde baskılanma  $\rightarrow$  İnsülin sentezinde  $\downarrow$
- Proinsülin-İnsülin dönüşümünde azalma

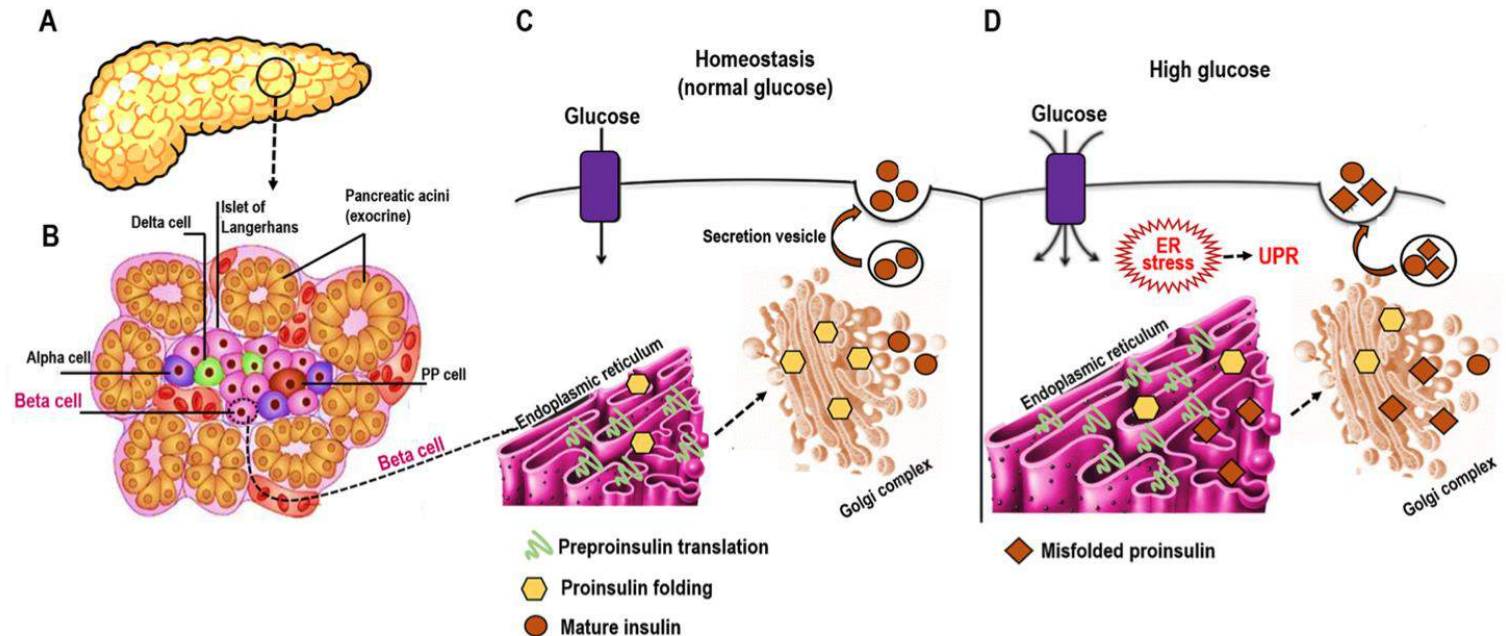
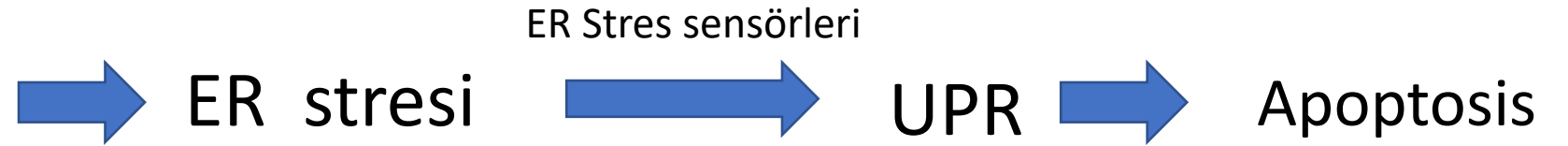


## İnsülin ekzositozunda azalma

- B hücrelerine kalsiyum girişinin düzenlenmesinde ve sekretuar granüllerin membrana yakın yerleşmesinde problem (1. faz insülin salgısı)

# Glukolipotoksisite $\beta$ -hücrelerinde ER stresine neden olur

ER lümeninde yanlış katlanmış/katlanmamış proteinler



# Glukolipotoksisite $\beta$ -hücrelerinde oksidatif stresi artırır ve mitokondriyal disfonksiyon yaratır

Glukozun mitokondride oksidatif fosforilasyonu sonucu ROS ortaya çıkıyor...

Fizyolojik düzeyde ROS glukozun "sense" edilmesi ve GSIS için gerekli...

ROS oluşumu ve antioksidan sistemler arasındaki dengesizlik → **Oksidatif stres**

## Beta hücreleri oksidatif strese meyilli:

- "Hidrojen peroksit" inaktive eden "katalaz" beta hücre peroksizomlarında yok
- Aşırı glukoz → alternatif metabolik yollara kayış → artmış oksijen tüketimi → ROS üretiminde artış

## Oksidatif stres mitokondriyal fonksiyonu ve bütünlüğü bozar!

- Mitokondriyal DNA'da ve membran proteinlerinde bozulma
- Mitokondrinin ATP üretim verimi düşer (UCP2 düzeylerinde artış ve ısı)



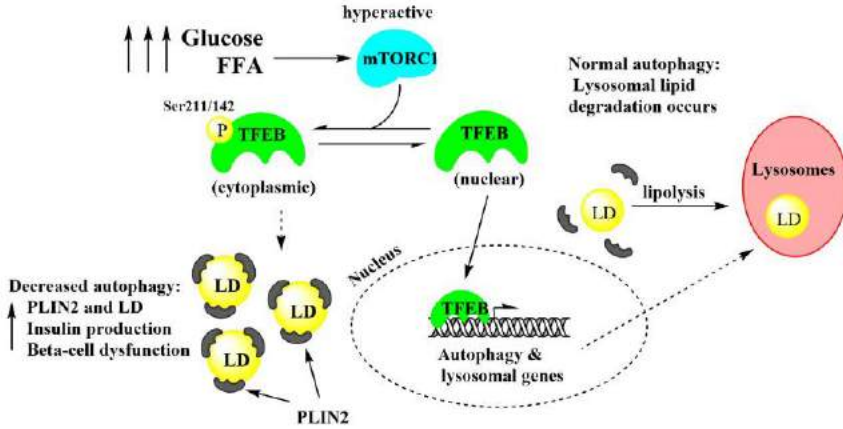
Glukoz ile uyarılan  
insülin salgısında  
azalma!!



Apoptosis

# Glukolipotoksosite otofajiyi bozar

Hücresel otofaji= Kalite kontrol sistemi



T2DM bireylerin  $\beta$  hücrelerinde

Otofajide azalma  
Otofajide ve lizomal fonksiyonlarda rol alan genlerin ekspresyonunda ↓

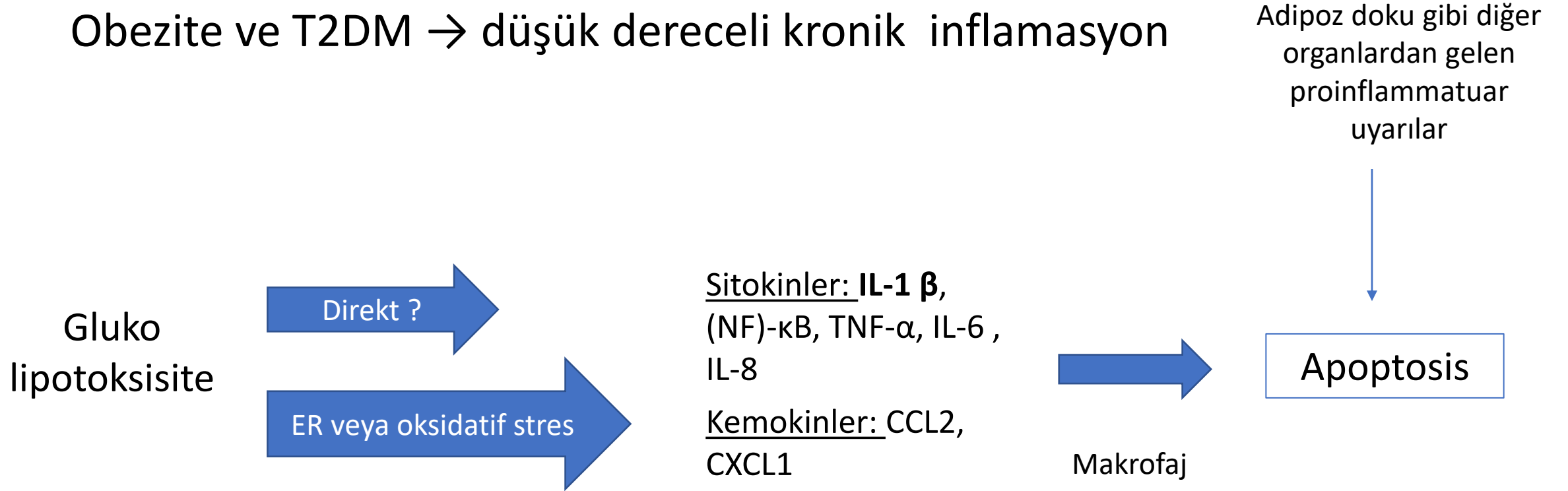
Bozulmuş otofaji  
Otofajik vakuollerde artış fakat lizozomlarla birleşmede azalma

***Otofaji sistemleri bozuk  $\beta$  hücrelerinde insülin sekresyonu bozuluyor***



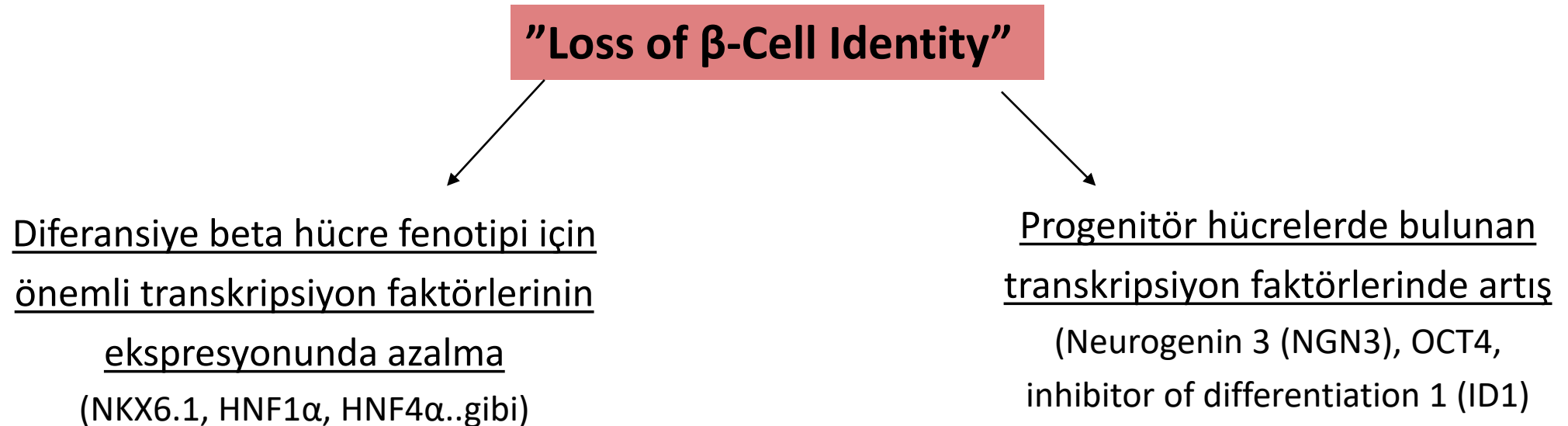
# Glukolipotoksisite $\beta$ -hücre inflamasyonunu artırır

Obezite ve T2DM  $\rightarrow$  düşük dereceli kronik inflamasyon



# Glukolipotoksisite $\beta$ -hücre dediferensiasyonuna neden olur

Uzun süren glukolipotoksisite  $\beta$ -hücre diferensiasyonunda bozulmaya neden oluyor!



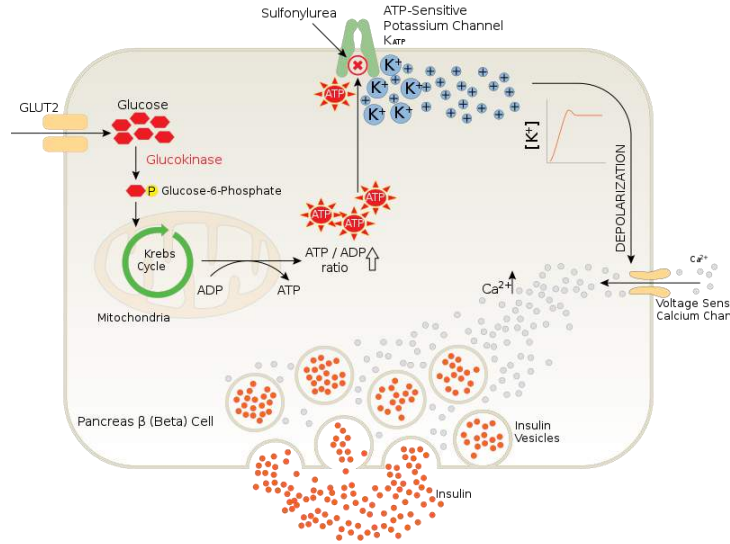
# Hedefe yönelik tedaviler

## “ $\beta$ cell rest”

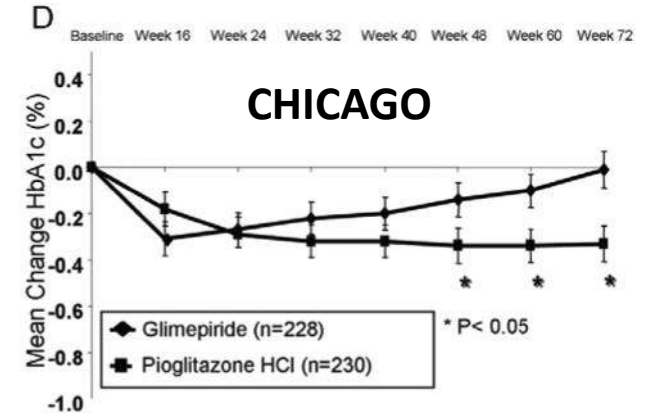
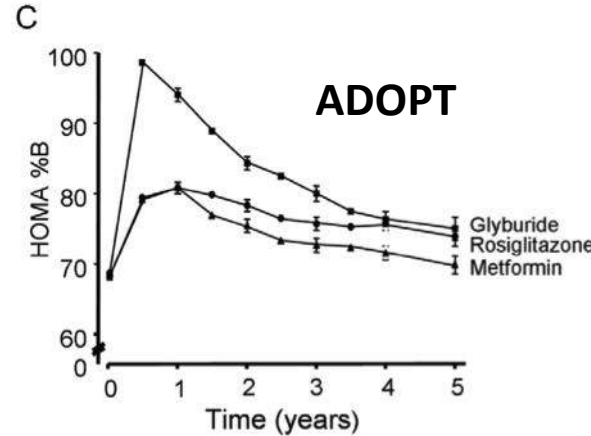
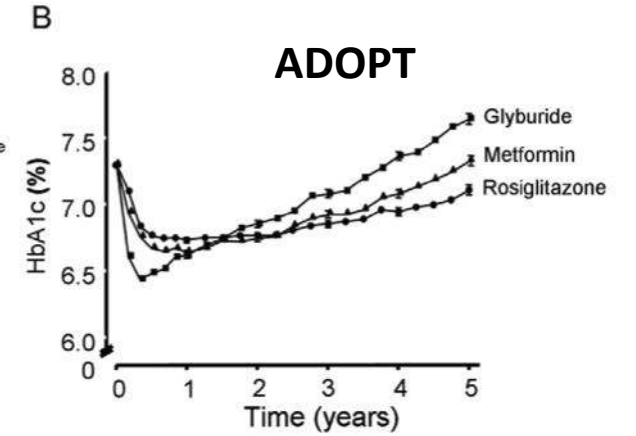
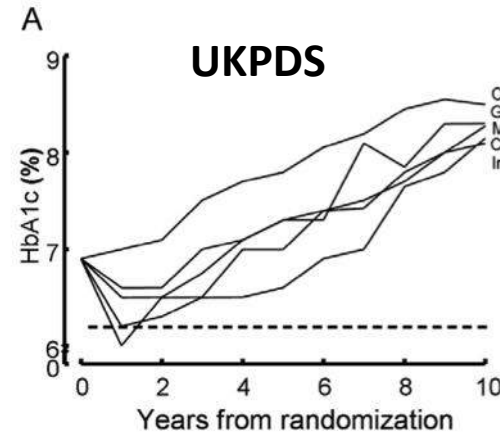
- Plazma glukozunu ve artan yağ asidi miktarını kontrol etmeye yönelik her manevra  $\beta$ -hücresi üzerindeki yükü azaltır....optimal metabolik kontrol
- Normalleşme ne kadar kısa süre içerisinde sağlanırsa hasar o kadar az.

*$\beta$  hücrelerini daha çok insülin salgılamayan zorlayan tedaviler  $\beta$  hücre stresini arttırabilir.*

# Hedefe yönelik tedaviler - Sulfonilüreler



## Klinik Çalışmalar



**In vivo/In vitro çalışmalarda:**

İnsülin sekresyonunda ↓

B hücre apoptosisinde ↑

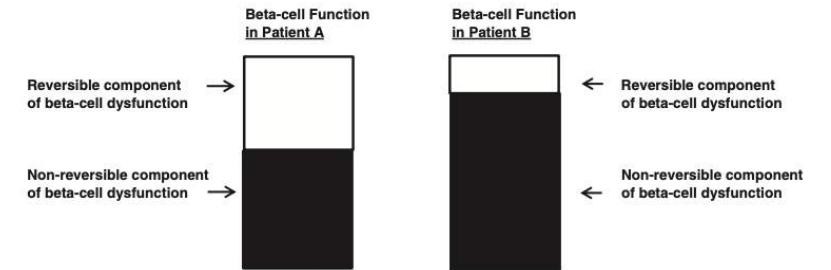
# Hedefeye yönelik tedaviler - İnsülin

## Yeni tanı diyabette intensif insülin tedavisi diyabet remisyonu sağlayabilir mi?

İnsülin → glukoz kullanımını ↑, yağ yıkımı ↓ → geri döndürülebilir β hücre disfonksiyonunu düzeltebilir mi?

*Yeni tanı DM: 2-5 hafta multipl enjeksiyon tedavisi veya CSII başlayana yeni tanı hastalarda beta hücre fonksiyonlarında düzelme*

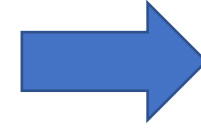
Studies	n	Age (years)	Duration of T2DM	Baseline A1c (%)	Insulin or OAD therapy	Duration of therapy (days)	Achieved euglycemia with therapy (%)	Maintained euglycemia at 1 year (%)
<b>Newly diagnosed T2DM</b>								
Li et al. [11]	138	49	New	10.1	CSII	6.3 ± 3.9	91.3	47.1
Ilkova et al. [12]	13	50	New	11.0	CSII	14	92.3	n/a
Ryan et al. [13]	16	52	New	11.8	MDI	14-21	88.9	43.8
Weng et al. [14]	382	51	New	~9.7	CSII	14-35	97.1	51.1
					MDI	14-35	95.2	44.9
					OAD	14-35	83.5	26.7
Chen et al. [15]	187	~51	New	~11.0	CSII	14-21	80.0	55.1
<b>Longer duration of T2DM</b>								
Park and Choi [16]	91	54	7.2 years	13.2	CSII	53.6 ± 39	34.4	~34
Retnakaran et al. [17]	34	56	5.9 years	7.0	MDI	28-56	67.6	n/a



# Hedefe yönelik tedaviler - Metformin

## Metforminin hücre kültürü çalışmalarında beta hücresi üzerine direkt etkileri(+)

- ER stres yanıtında ↓
- ROS oluşumunda ↓
- FFA'lerin baskıladığı AMPK aktivitesinde ↑
- Proapoptotik PERK/CHOP sinyal yolağının aktivitesinde ↓



**β hücre  
fonksiyonunda ↑ ve  
apoptosisinde ↓**

## β hücre kitlesi üzerine etkileri tartışmalı

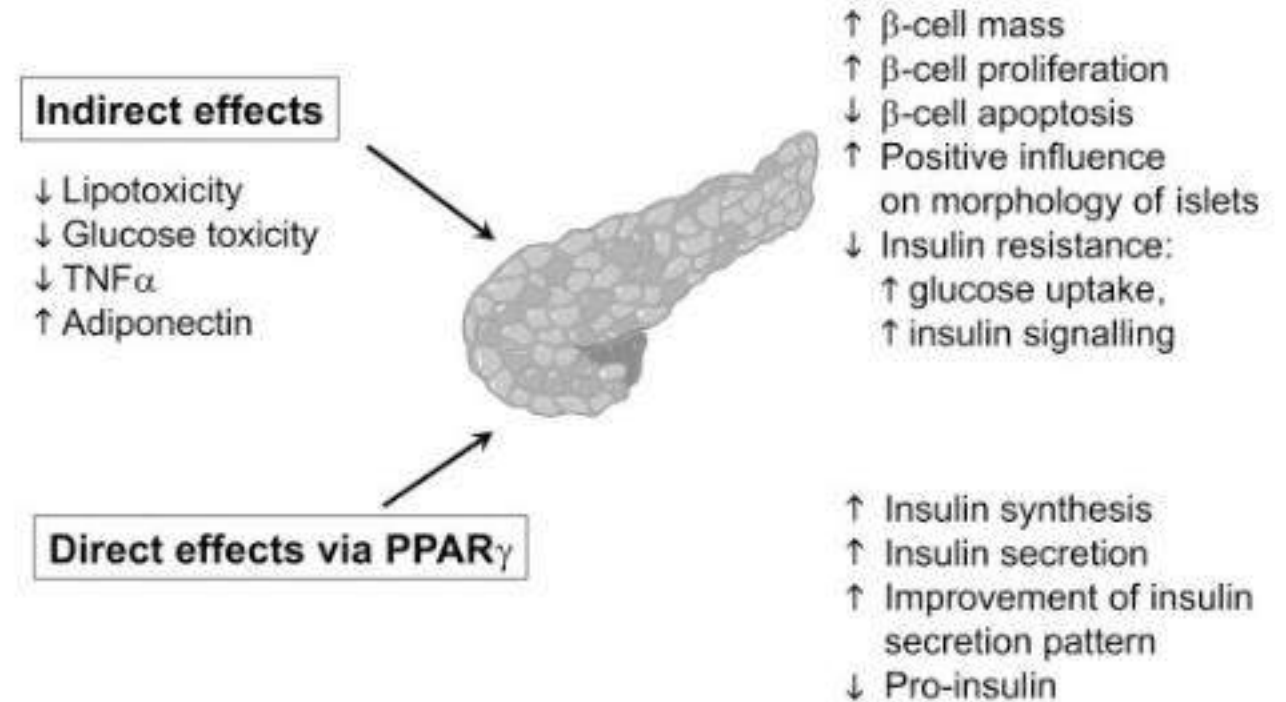
- β hücre kitlesi arttırıcı etki yok
- Yüksek glukoz/fruktozun uyardığı adaptif β hücre proliferasyonunu baskılıyor

# Hedefe yönelik tedaviler - Tiazolidinedionlar

- PPAR $\gamma$  agonistleri → Yağ dokusu, karaciğer ve kas üzerine etkileriyle plazma glukozu ve FFA düzeylerinin kontrolü → insülin ihtiyacında azalma

## Beta hücrelerine özgü etkiler:

- ✓ İnsülin sekresyonunda ↑
- ✓ Oksidatif strese ↓
- ✓ ER stresinde azalma ↓
- ✓ İnflamasyonda ↓
- ✓  $\beta$  hücre apoptosisinde ↓
- ✓  $\beta$  hücre kitlesinde ↑



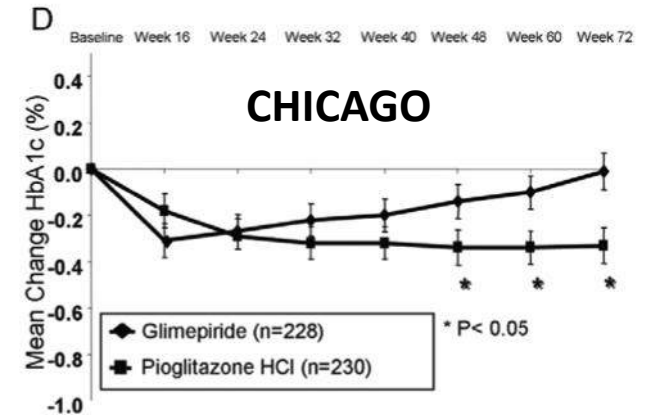
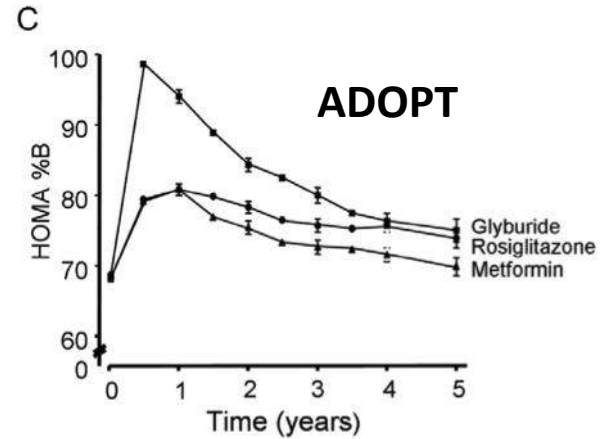
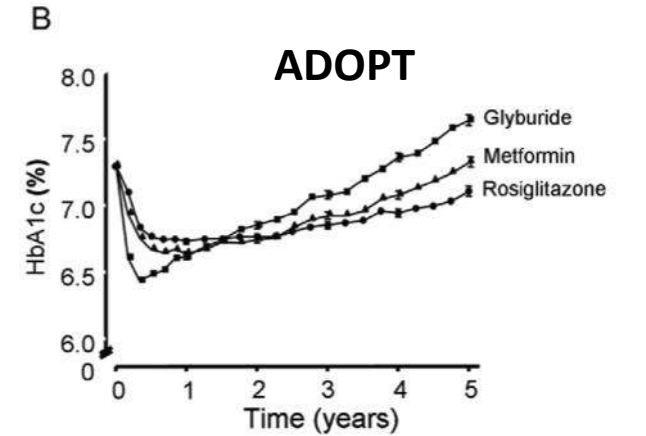
# Hedefeye yönelik tedaviler - Tiazolidinedionlar

İnsan çalışmalarında da:

- HOMA-B
- PI/I oranı
- IV/oral glukoza insülin yanıtı

gibi beta fonksiyonu göstergelerinde iyileşme

## Klinik Çalışmalar



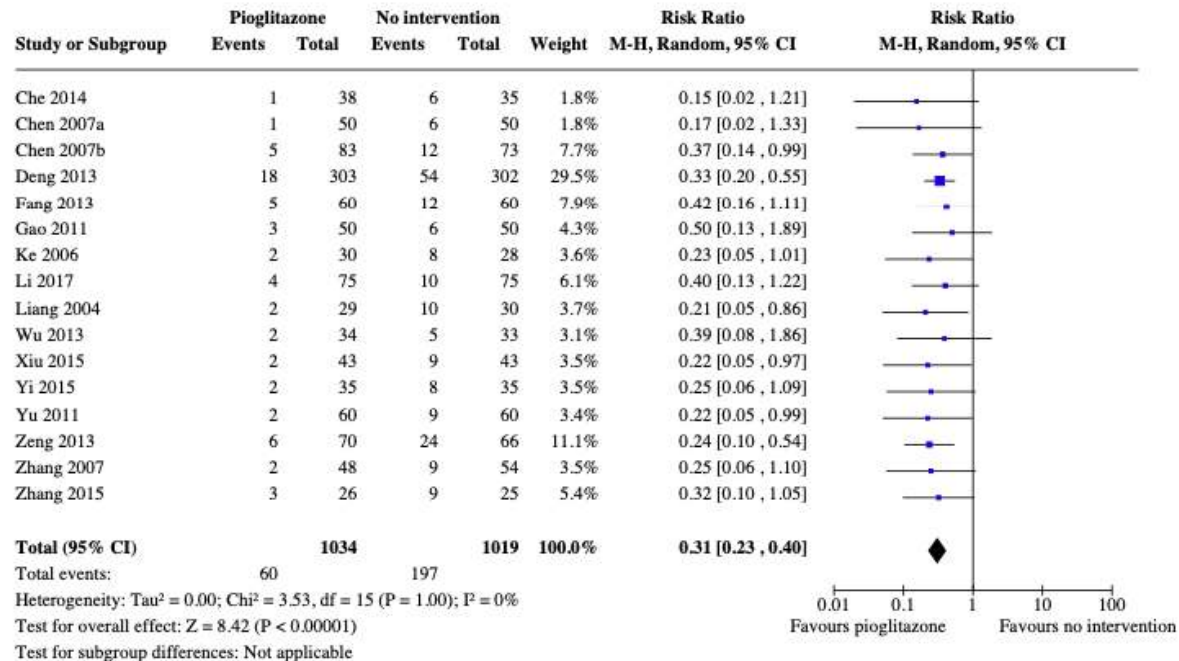


# Hedefe yönelik tedaviler - Tiazolidinedionlar

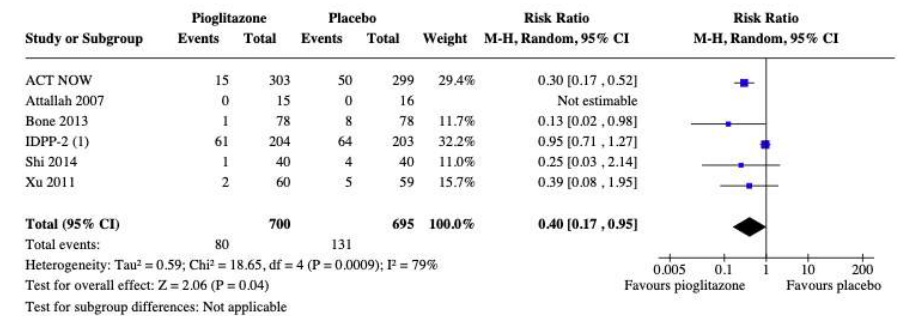


## Pioglitazone for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at risk for the development of type 2 diabetes mellitus (Review)

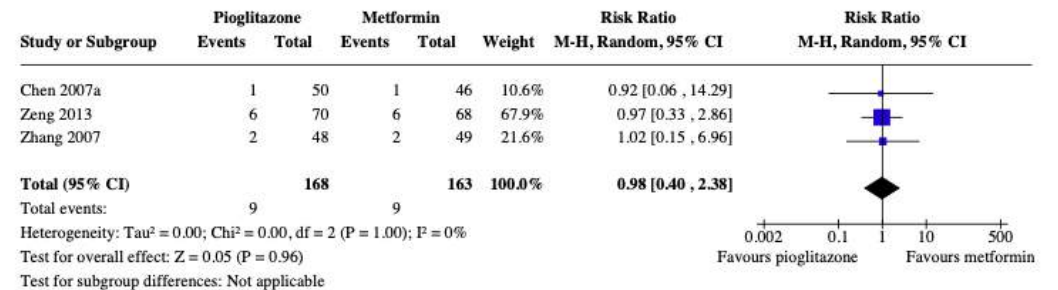
### Analysis 3.4. Comparison 3: Pioglitazone versus no intervention, Outcome 4: Incidence of T2DM



### Analysis 2.3. Comparison 2: Pioglitazone versus placebo, Outcome 3: Incidence of T2DM



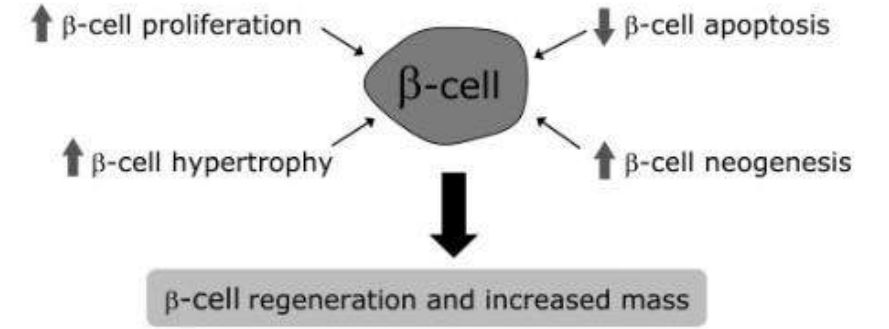
### Analysis 1.1. Comparison 1: Pioglitazone versus another glucose-lowering intervention, Outcome 1: Incidence of T2DM (comparator metformin)



# Hedefe yönelik tedaviler – İnkretin bazlı tedaviler

## GLP1'in in vivo ve in vitro etkileri

- Akut etki: glukozun uyardığı insülin salgısında artış
- Kronik etki:
  - ✓  $\beta$  hücresinde insülin mRNA düzeylerini  $\uparrow$ , bozulmuş proinsülin/insülin dönüşümünü düzeltir, insülin salgısını  $\uparrow$
  - ✓ ER şaperonlarını arttırarak ER stresini  $\downarrow$
  - ✓ Glukotoksisitenin uyardığı stres kinazları  $\downarrow$
  - ✓ Otofaji için gereken lizozomal fonksiyonları iyileştirir
  - ✓ B hücre apoptosisini  $\downarrow$  rejenerasyonunu  $\uparrow$  .... B hücre kitesini  $\uparrow$

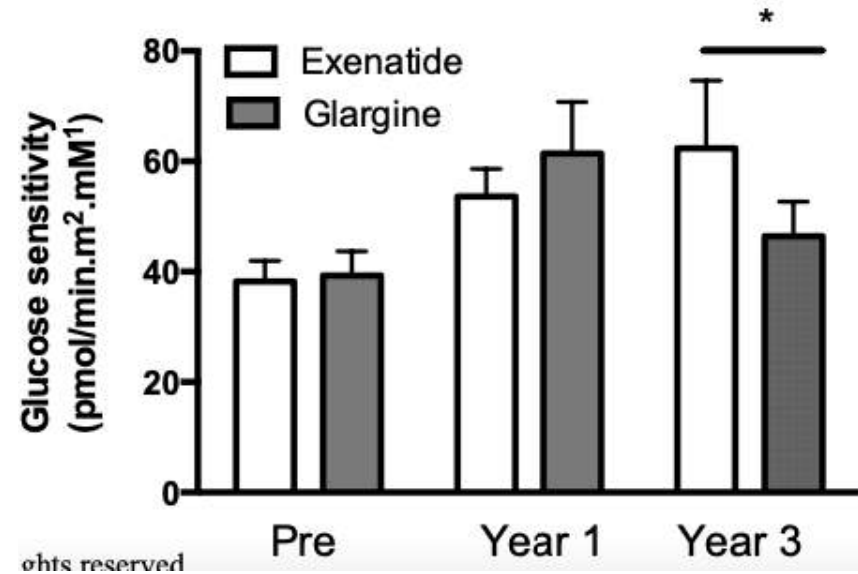


**GLP1A**  
**DPP4i**

# Hedefe yönelik tedaviler – İnkretin bazlı tedaviler

Klinik çalışmalarda GLP1A ve DPP4i ile HOMA-B ve PI/I oranı gibi parametrelerde iyileşme, hiperglisemik klamp modellerinde insulin sekresyonunda artış

*Bu etkilerin ne kadar süregen olduğu bilinmiyor*



# Hedefe yönelik tedaviler - SGLT2i

Glukozurik etki ile  
glisemik kontrol

Kilo kontrolü



β hücre  
yükünde ↓

## Direkt beta hücresi üzerine etki?

> [Mol Metab.](#) 2020 Dec;42:101071. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101071. Epub 2020 Sep 5.

**SGLT2 is not expressed in pancreatic  $\alpha$ - and  $\beta$ -cells, and its inhibition does not directly affect glucagon and insulin secretion in rodents and humans**

## PreDM'de beta hücresini koruyabilir mi?

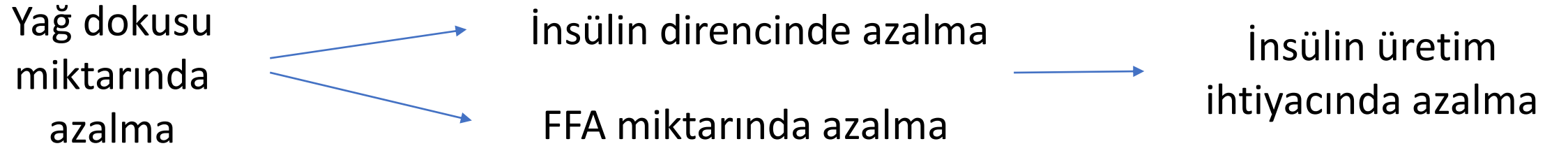
> [Ann Anat.](#) 2019 Jul;224:153-160. doi: 10.1016/j.aanat.2019.05.002. Epub 2019 May 17.

**Modulatory effect of empagliflozin on cellular parameters of endocrine pancreas in experimental pre-diabetes**

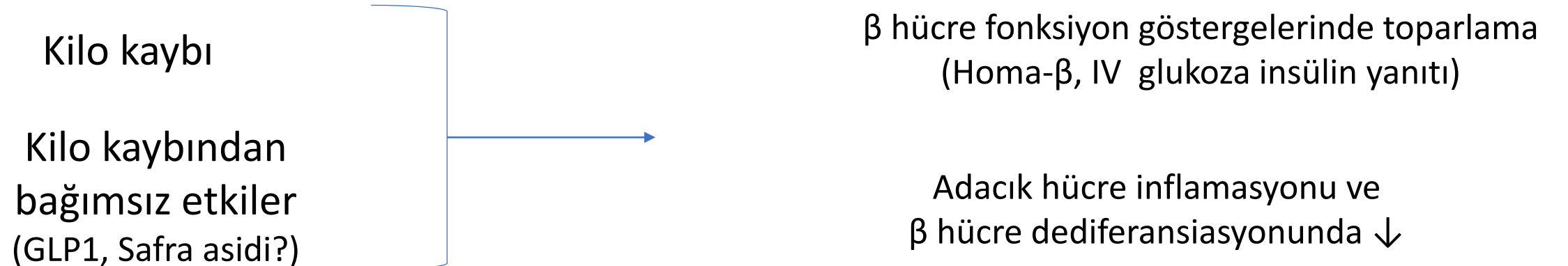
Empa → PreDM'lerdeki genişlemiş Langerhans adacık hacminde azalma, bozulmuş  $\alpha$  ve  $\beta$  hücre oranında düzelme,  $\beta$  hücre hacminde artış

# Hedefe yönelik tedaviler – Kilo Kontrolü ve Egzersiz

## Kalori Kısıtlaması ve Egzersiz



## Bariatrik Cerrahi



# Özetle...

- Glukolipotoksisite  $\beta$  hücresi üzerindeki yükü arttırarak  $\beta$  hücre disfonksiyonuna ve kaybına yol açmaktadır.
- Hangi yolla olursa olsun plazma glukozunun ve vücuttaki fazla yağın kontrol edilmesi  $\beta$  hücre fonksiyonlarının düzelmesine yardımcı olur.
- Glukolipotoksisitenin mümkün olduğunca erken ve etkin kontrolü geri çevrilebilir  $\beta$  hücre hasarını düzeltebilir.
- B hücresine özgü etkileri açısından erken insülinizasyonun, TZD'lerin ve inkretin bazlı tedavilerin etkisi öne çıkmaktadır.



“INSULIN  
BELONGS  
TO THE  
WORLD”

100  
Years of Insulin

*Teşekkürler!!*

