

İnsülin Rezistansında Yeni Görüşler: Yeni Hedef Moleküller (Seramid yolağı, Diaçilgliserol, Açil-CoA) ve Güncel Tedavi Yaklaşımları



Dr. Gülhan AKBABA

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları

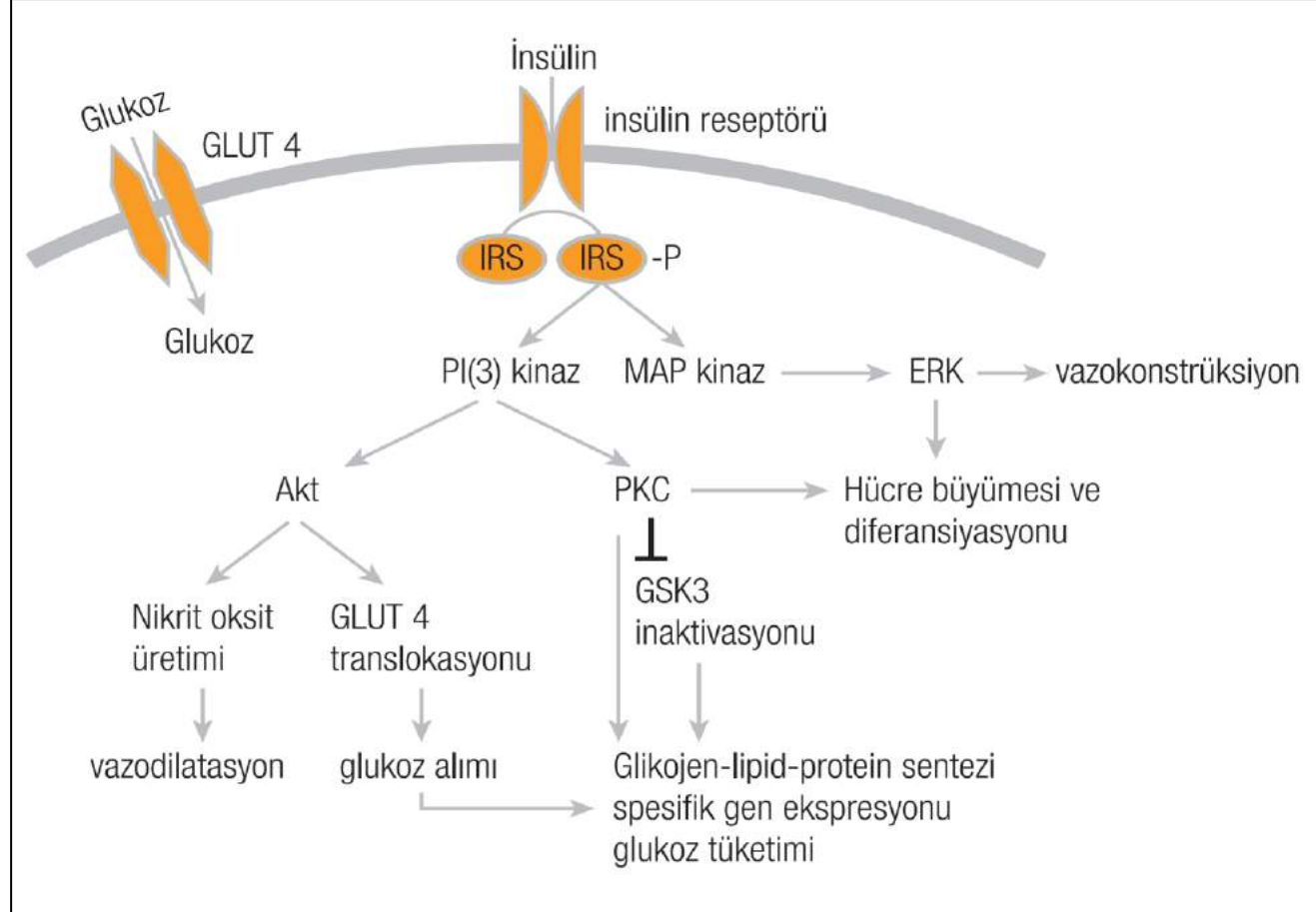
57. Ulusal Diyabet Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları KONGRESİ

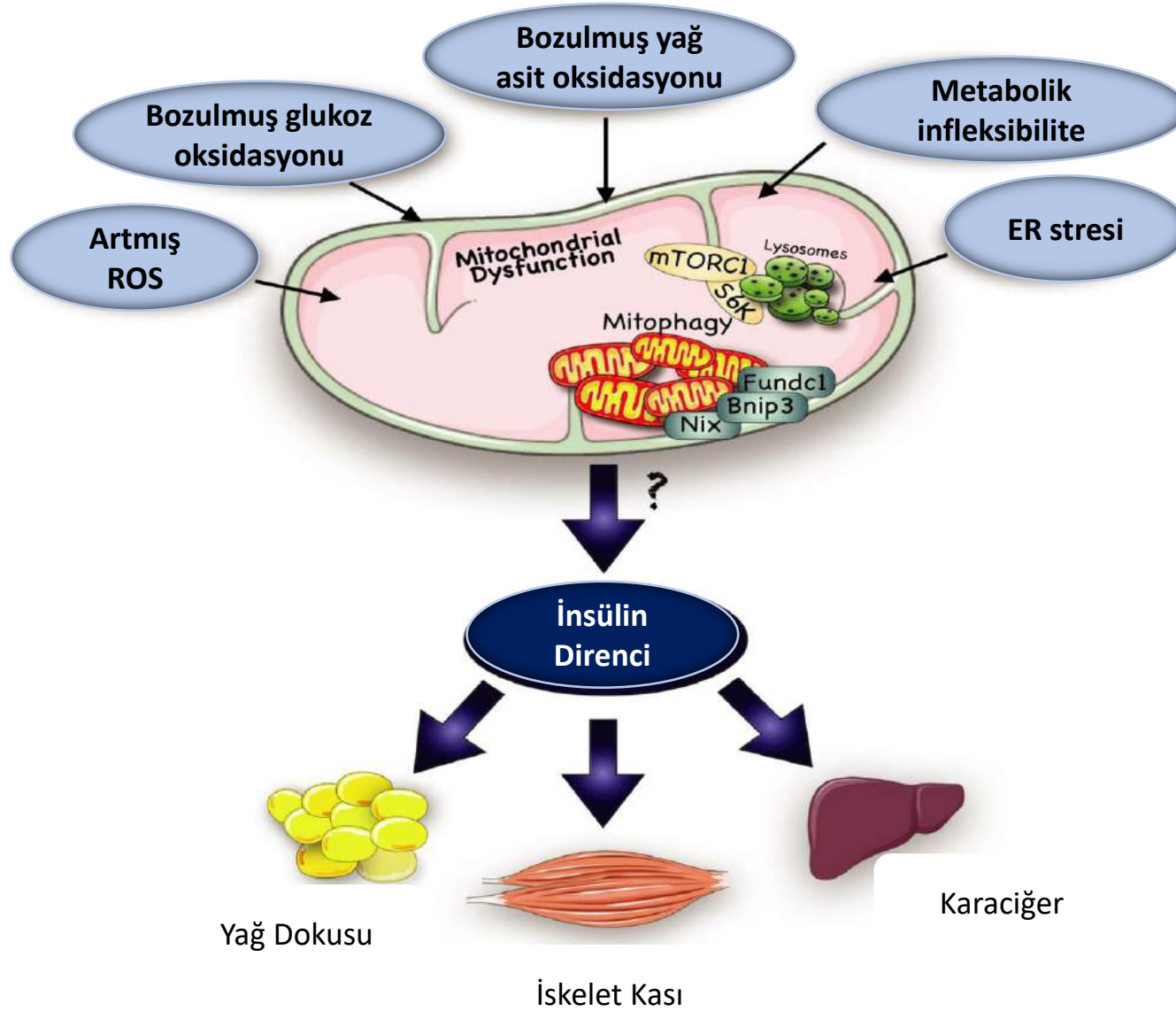
1-4 Haziran, Bodrum

Sunum Planı

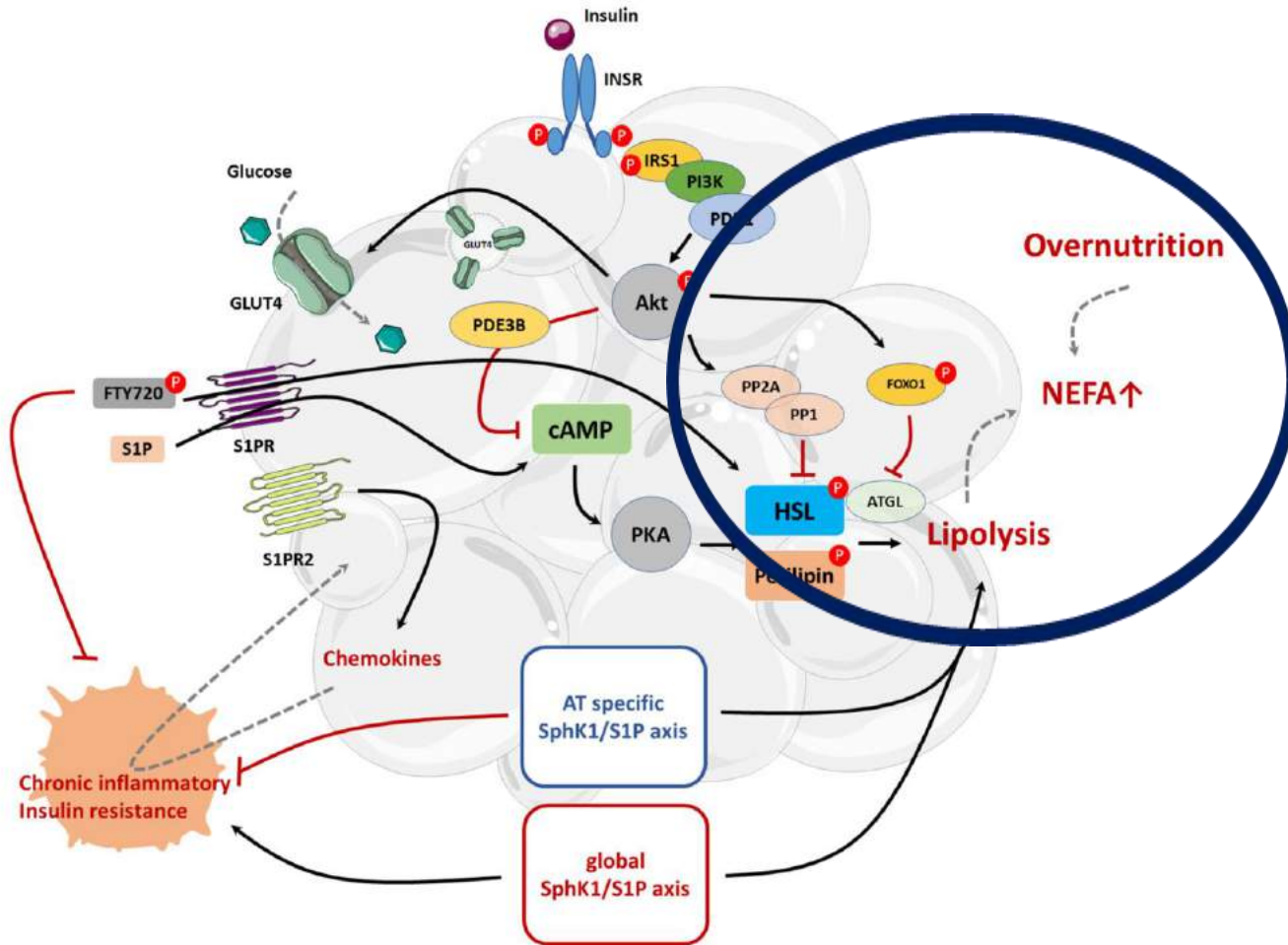
- Obezite – Lipotoksisite
 - Seramid – İnsülin Direnci
 - DAG – İnsülin Direnci
 - Antidiyabetik Ajanların Bu Yolaklara Etkileri
- } Deneysel tedaviler

İnsülinin Hücre İçi Etkileri



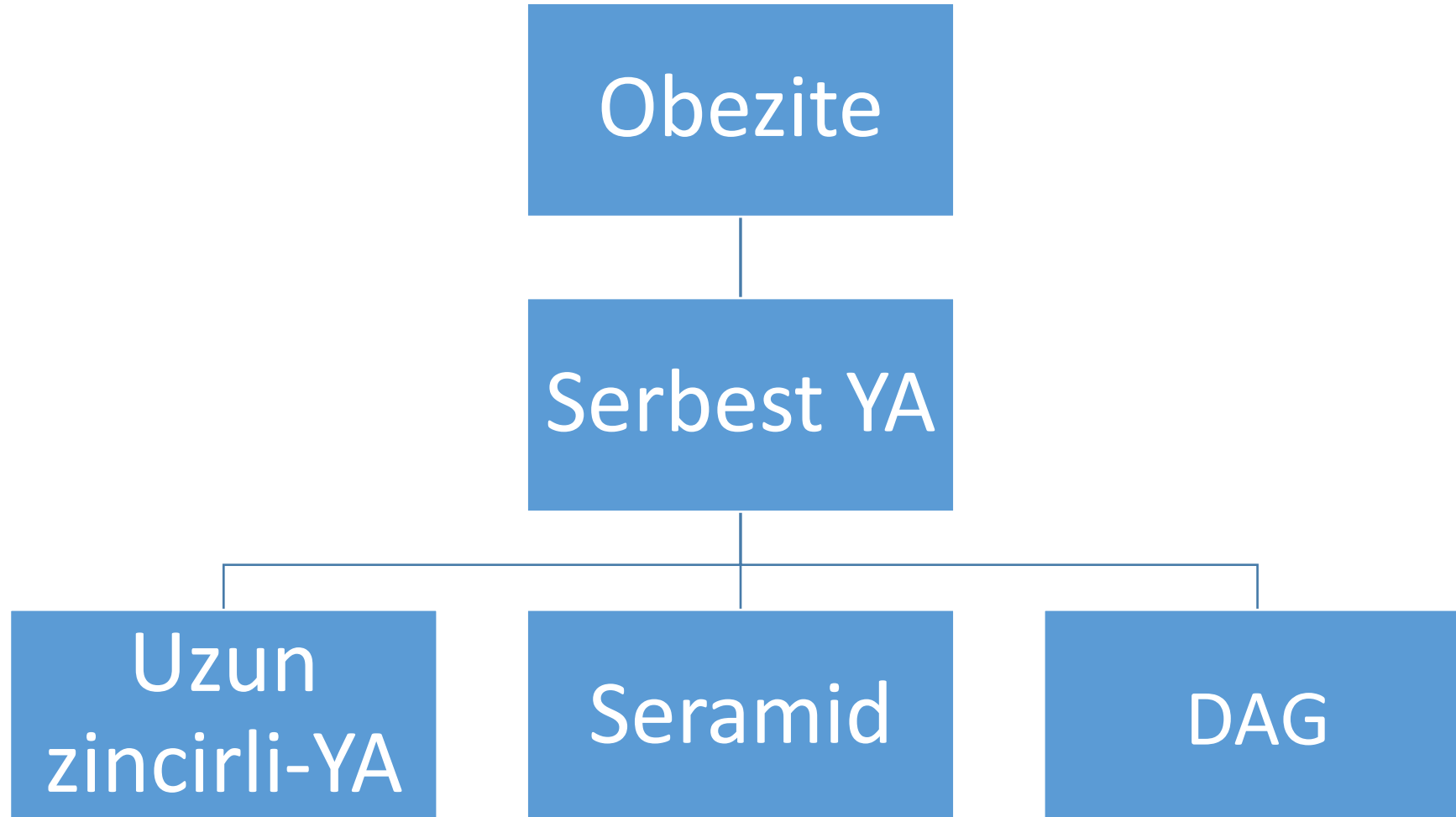


Obezite - Lipotoksisite



- Adiposit hipertrofisi ve hiperplazisi
- İnsülinin HSL ve ATGL baskılayıcı etkisine duyarlılık azalır
- Yağ dokusundan serbest yağ asidi çıkışı artar
- İskelet kası-karaciğer-pankreas

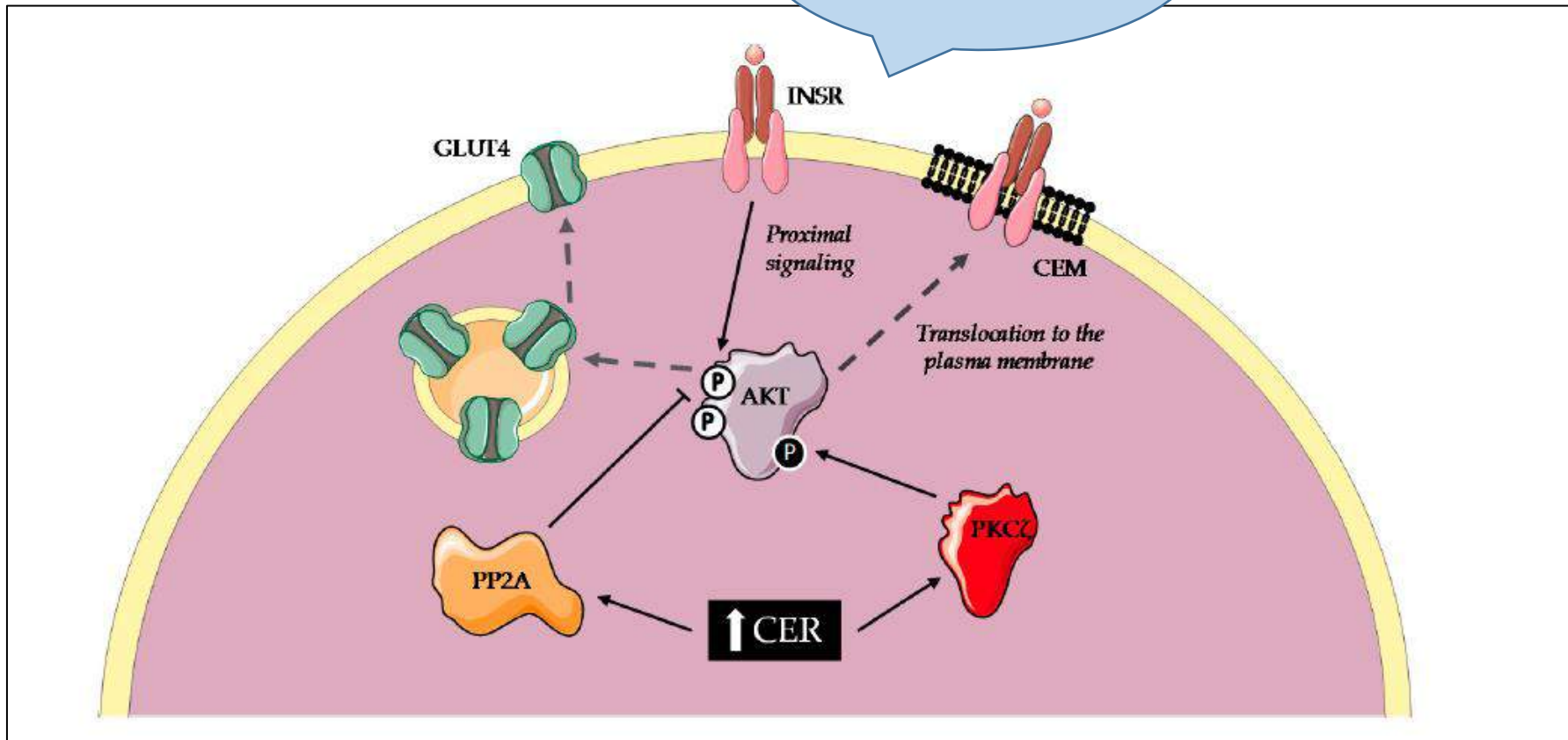
Obezite - Lipotoksisite



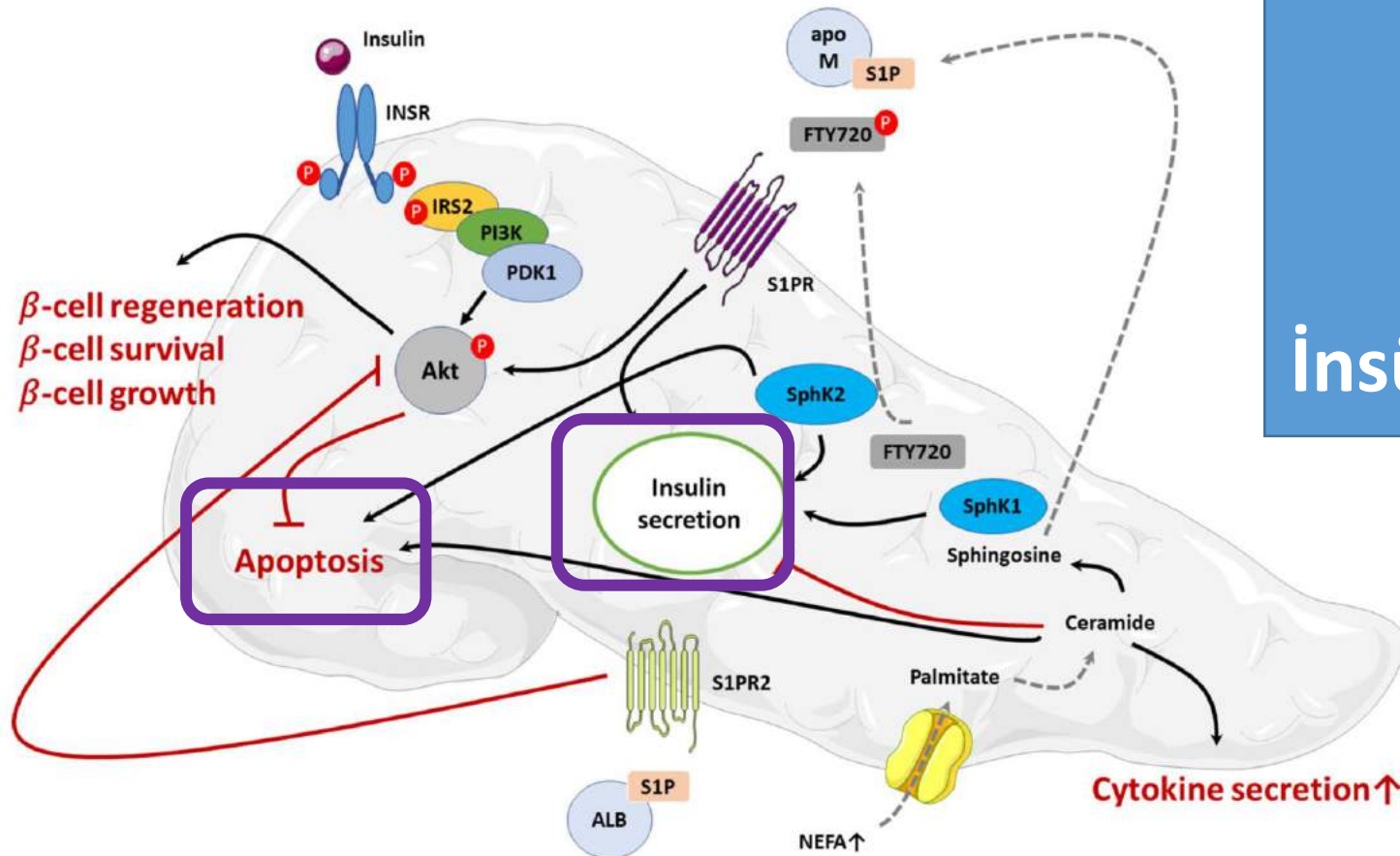
Seramid – İnsülin Direnci

Seramid - İnsülin Direnci

IRS-1 Ser/Thr
fosforilasyonu



Seramid – Beta Hücre



Apoptozis
İnflamasyon
Oksidatif stres
İnsülin salınımında bozulma

Dolaşımdaki Seramid - İnsülin Direnci

- Meikle ve ark (Avustralya)
 - n= 640
 - Seramid – APG pozitif korele
- Herr ve ark (Çin)
 - n= 2302
 - Seramid – HOMA-IR pozitif korele
- Lemaitra ve ark (ABD)
 - n=2086
 - C16:0 ve C18:0 seramidler – HOMA-IR pozitif korele

Dolaşımdaki **dihidroseramid**lerin
Tip 2 diyabet ortaya çıkmadan 9 yıl
kadar önce diyabeti güçlü bir şekilde
öngördürdüğü gösterilmiştir

Doku Seramid - İnsülin Direnci

- Yki-Javinen ve ekibi¹
 - n=125 hepatik biyopsi
 - C16:0, C18:0, C20:0, C22:0, C24:1 seramid türleri – İD ile korele
 - Hepatik TG ve VA'dan bağımsız olarak
- Adipoz doku² ve iskelet kasında³ da seramid – ID korele

1. Luukkonen PK, J Hepatol 2016;64:1167-75
2. Kolak M, Diabetes 2007;56:1960-68
3. Coen PM, Obesity, 2013; 21:2362-71

Seramid Yolağına Yönelik Tedaviler

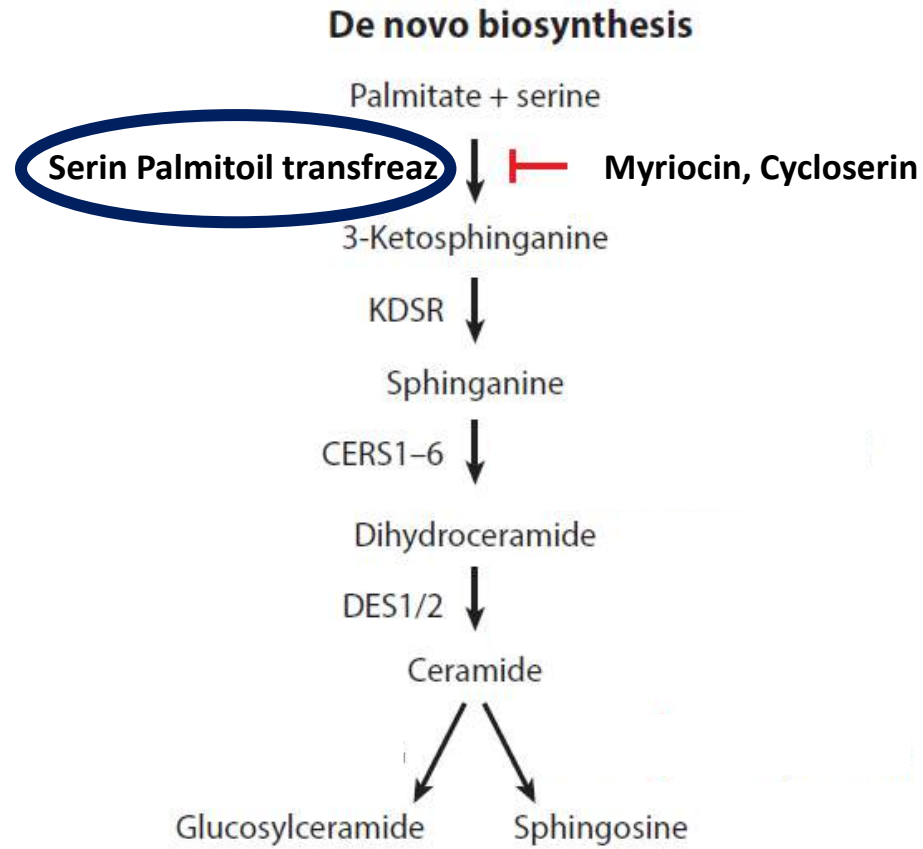
Seramid Yolağına Yönelik Tedaviler

- **Seramid sentez inhibisyonu**
 - Serin palmitoil transferaz (SPT)
 - Seramid sentataz (SerS)
 - Dihidroseramid desatüraz-1 (DES1)
- **Seramid yıkımında rol alan enzimlerin aktivasyonu**
 - Asid seramidaz

Seramid Yolağına Yönelik Tedaviler

- **Seramid sentez inhibisyonu**
 - Serin palmitoil transferaz (SPT)
 - Seramid sentataz (SerS)
 - Dihidroseramid desatüraz-1 (DES1)
- **Seramid yıkımında rol alan enzimlerin aktivasyonu**
 - Asid seramidaz

Serin Palmitoil Transferaz (SPT) İnhibitörleri



- **Myriocin**

- irreversible SPT inh
- YYD /fruktozla beslenen/leptin⁻ farelerde ID önler ya da düzeltir
- Beta hücre yetmezliğini önler

- **Cycloserin**

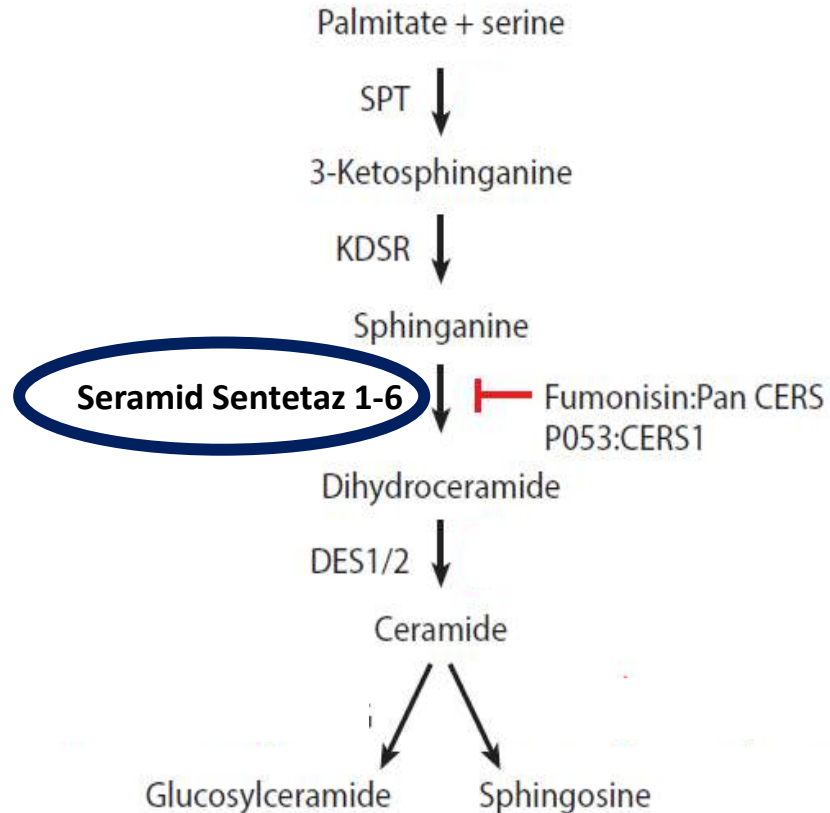
- SPT inh
- Diyabetik ratlarda
- Beta hücre yetmezliğini önler

Seramid Yolağına Yönelik Tedaviler

- **Seramid sentez inhibisyonu**
 - Serin palmitoil transferaz (SPT)
 - Seramid sentataz (SerS)
 - Dihidroseramid desatüraz-1 (DES1)
- **Seramid yıkımında rol alan enzimlerin aktivasyonu**
 - Asid seramidaz

Seramid Sentataz (SerS) inhibitörleri

De novo biosynthesis



- **SerS1**- kas dokusunda- C18seramid
- SerS1 delesyonu
 - ID düzelme

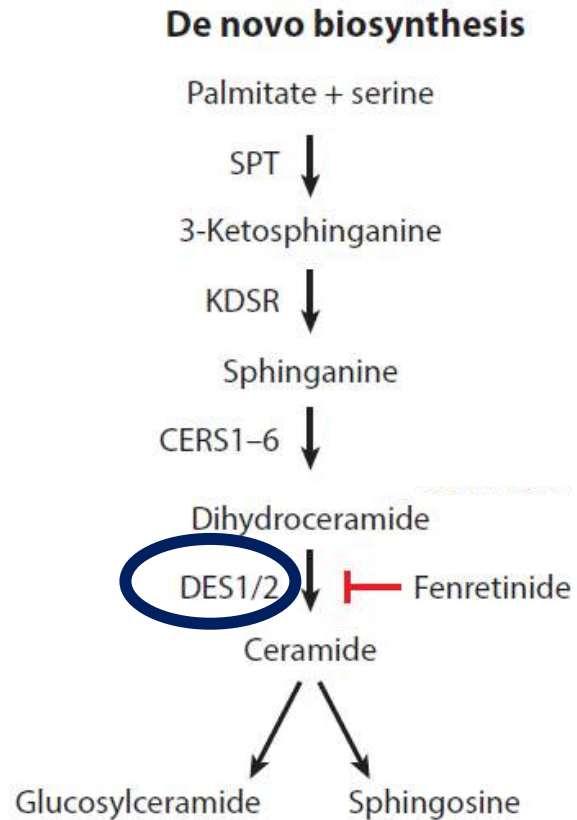
Seramid Sentataz (SerS) inhibitörleri

- **SerS6**- C16 seramid - hepatik İD
- Adipoz dokuda SerS6 delesyonu
 - mitokondriyal beta oksidasyonda düzelme
 - obezitede azalma
- Hepatik SerS6 delesyonu
 - obezitede azalma
 - glukoz intoleransı ve ID de düzelme

Seramid Yolağına Yönelik Tedaviler

- **Seramid sentez inhibisyonu**
 - Serin palmitoil transferaz (SPT)
 - Seramid sentataz (SerS)
 - Dihidroseramid desatüraz-1 (DES1)
- **Seramid yıkımında rol alan enzimlerin aktivasyonu**
 - Asid seramidaz

Dihidroseramid desatüraz-1 (DES1) İnhibitörleri



- **Fenretinide**

- YYD beslenen farelerde ID de düzelme

- **Degs 1 ablasyonu**

- Hepatosteatoz ve ID de düzelme

Fenretinide – Faz 2

NIH U.S. National Library of Medicine
ClinicalTrials.gov

A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Fenretinide in Subjects With Obstructive Lung Disease

The safety of Fenretinide was evaluated in a Phase 2 study. The study was terminated due to expired drug with possibility of re-starting in the future. For this reason the randomization code has not been broken and the data has not been analyzed and there is no way to report the outcome measures.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00420500

Recruitment Status : Suspended (Recruitment is not starting in the future.)
First Posted : October 19, 2007
Results First Posted : February 10, 2021
Last Update Posted : February 10, 2021

ilacın son kullanma tarihi geçmiş olması ve gelecekte yeniden başlama olasılığı ile sonlandırılmıştır

Arms and Interventions Go to [v]

Arm	Intervention/treatment
Experimental: A Subjects in this cohort will be given Fenretinide	Drug: Fenretinide 200 mg/day
Placebo Comparator: B Subjects in this cohort will be given placebo.	Drug: Placebo 2 capsules/day

Outcome Measures Go to [v]

Primary Outcome Measures :

1. Assessment of the Effect on Insulin Resistance [Time Frame: 30 days]
This study was terminated due to expired drug with possibility of re-starting in the future. For this reason the randomization code has not been broken and the data has not been analyzed and there is no way to report the outcome measures.

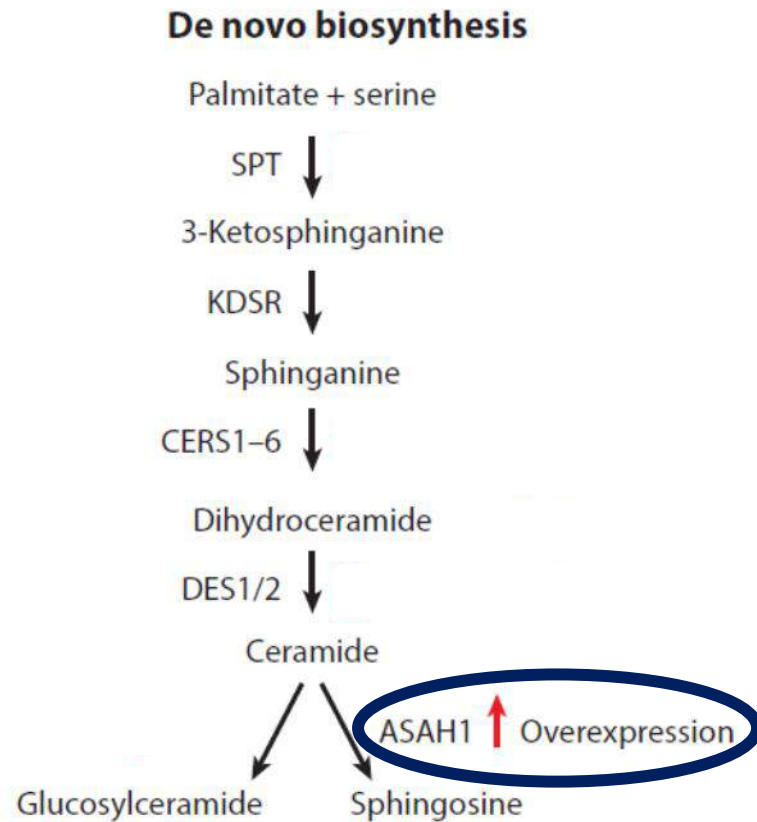
Secondary Outcome Measures :

1. Assessment of the Biochemical Response in Cholesterol, Glucose and Related Blood Tests. [Time Frame: 30 days]
This study was terminated due to expired drug with possibility of re-starting in the future. For this reason the randomization code has not been broken and the data has not been analyzed and there is no way to report the outcome measures.

Seramid Yolağına Yönelik Tedaviler

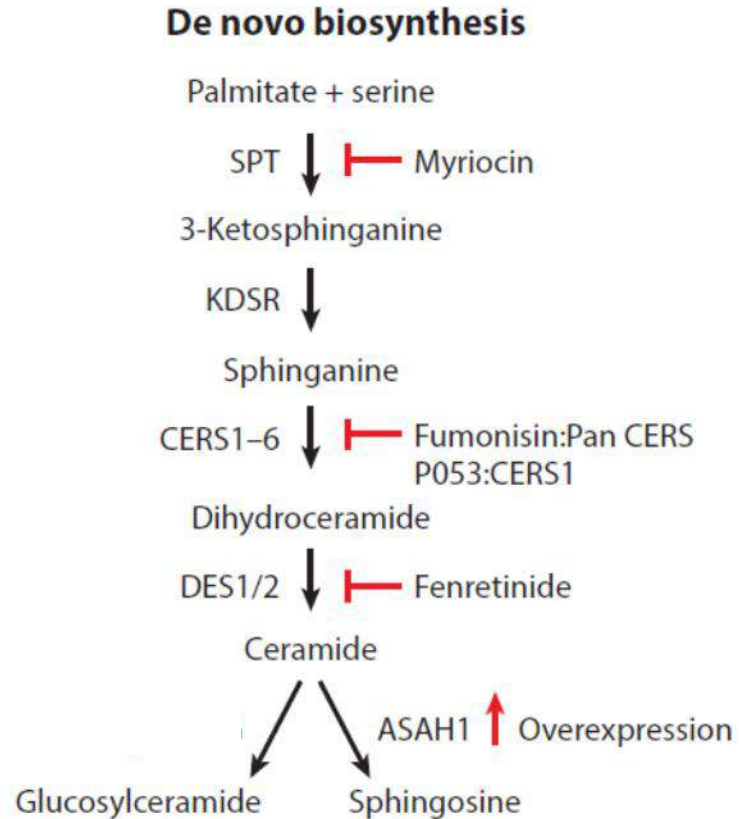
- Seramid sentez inhibisyonu
 - Serin palmitoil transferaz (SPT)
 - Seramid sentataz (SerS)
 - Dihidroseramid desatüraz-1 (DES1)
- Seramid yıkımında rol alan enzimlerin aktivasyonu
 - Asid seramidaz

Asid Seramidaz Aktivasyonu



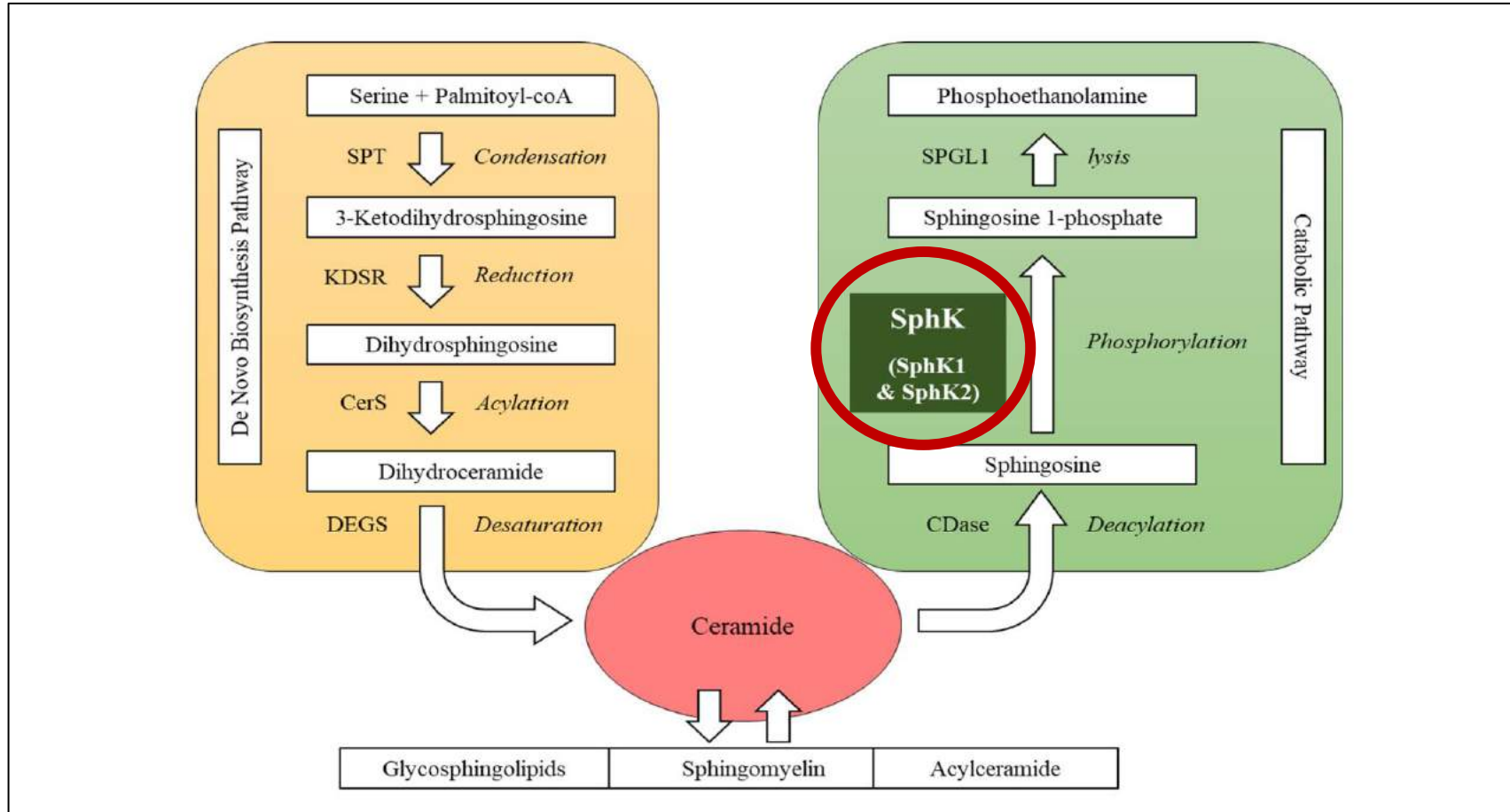
- YYD beslenen farelerde Asid seramidaz aktivasyonu
 - hepatosteatozda,
 - adiposit morfolojisinde
 - insülin duyarlılığında düzelme

Seramid Yolağına Yönelik Tedaviler



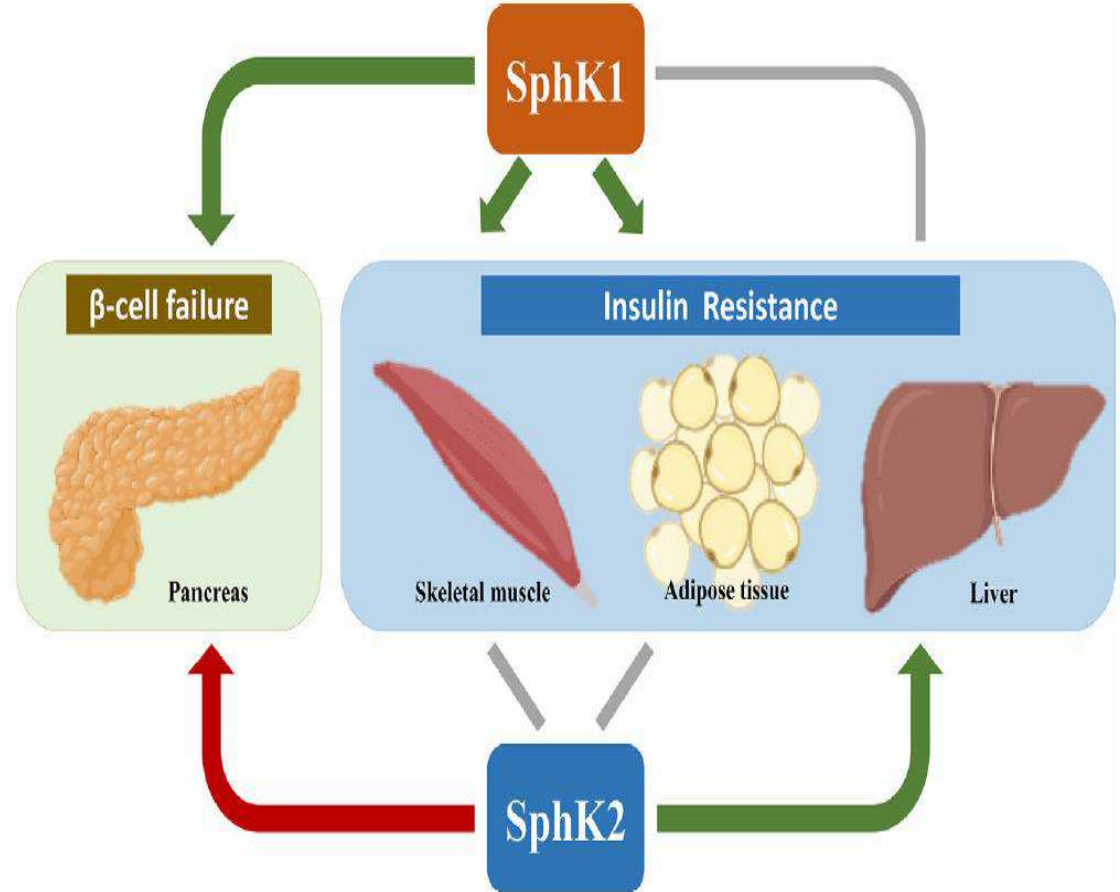
- İnsülin Direnci
- Tip 2 DM
- Hepatosteatoz
- Obezite
- Ateroskleroz
- Hipertansiyon
- Kardiyomiyopati

Sfingozin Kinaz 1/2 - İnsülin Direnci

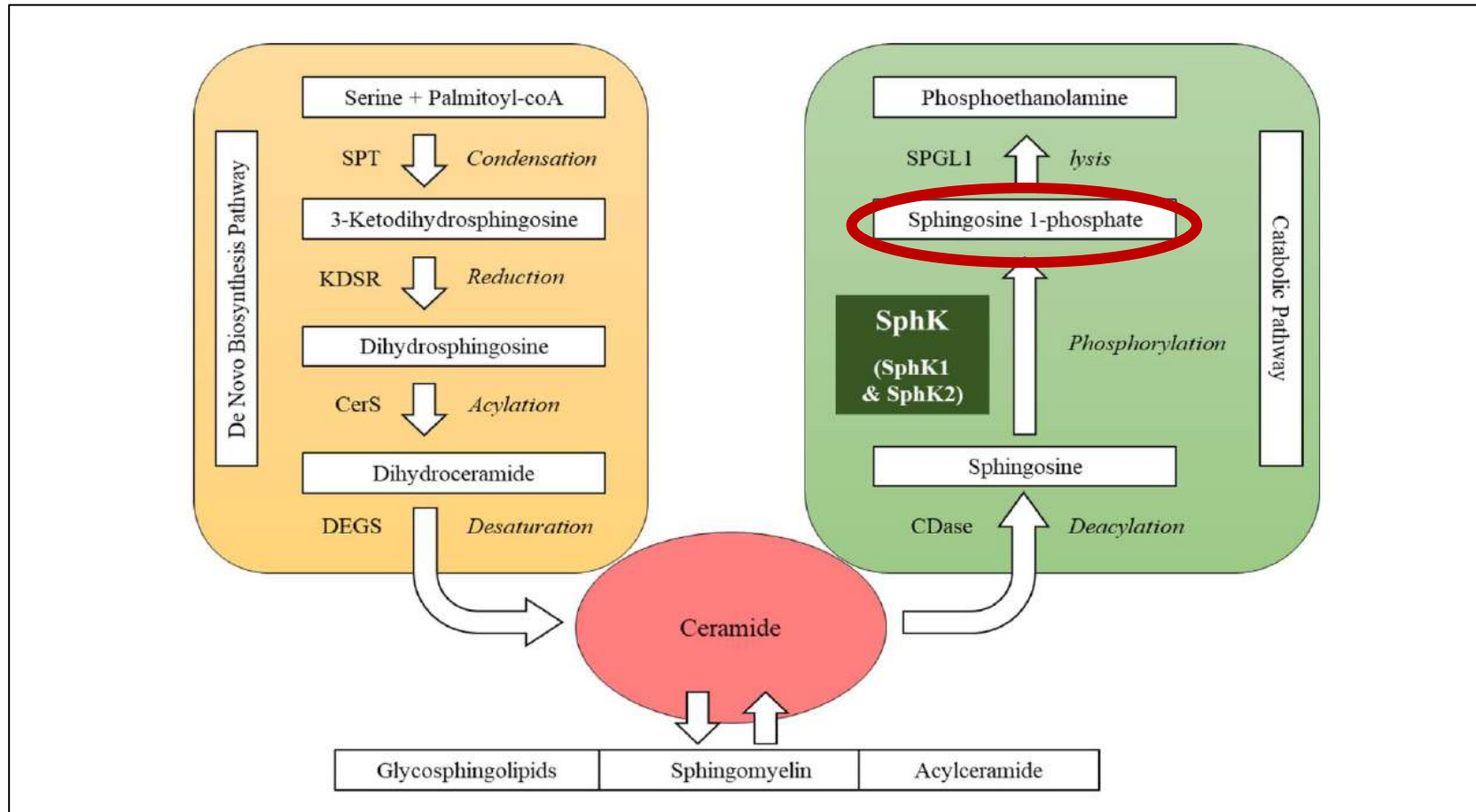


Sfingozin Kinaz 1/2 - İnsülin Direnci

- SphK1
 - sağkalım, hc proliferasyonu
 - Kas ve adipoz dokuda ID de düzelme
 - Hepatik TAG sentezini arttırır
 - Glukoz metabolizmasına etki yok
- SphK2
 - Apopitozis
 - Major hepatik izoform
 - Hepatik ID de düzelme
 - Kas ve adipoz dokuda çelişkili



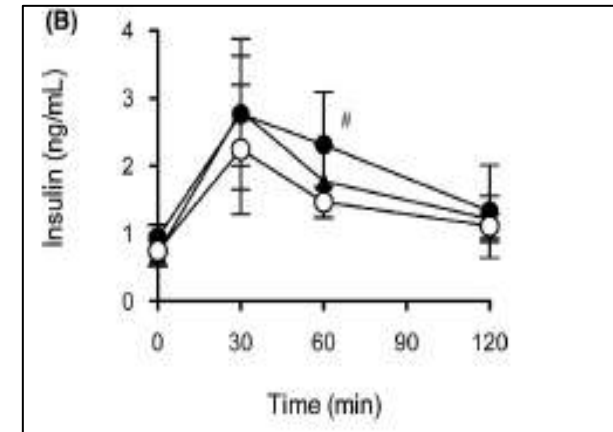
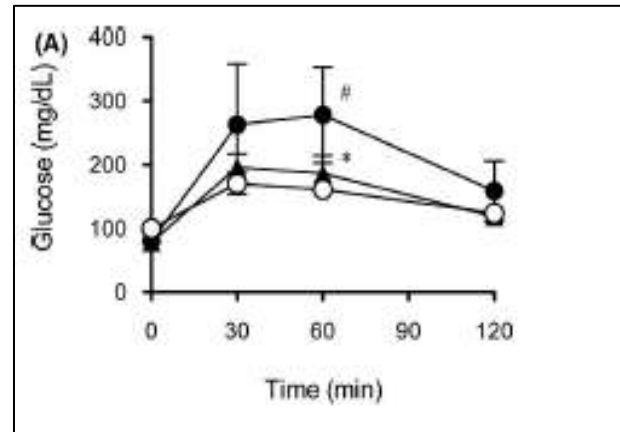
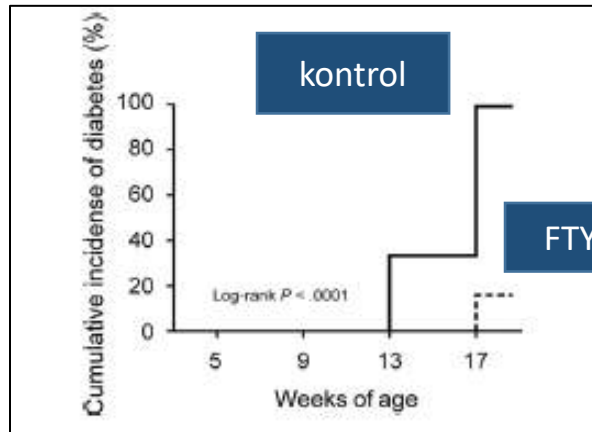
Sfingozin Kinaz 1/2 - İnsülin Direnci

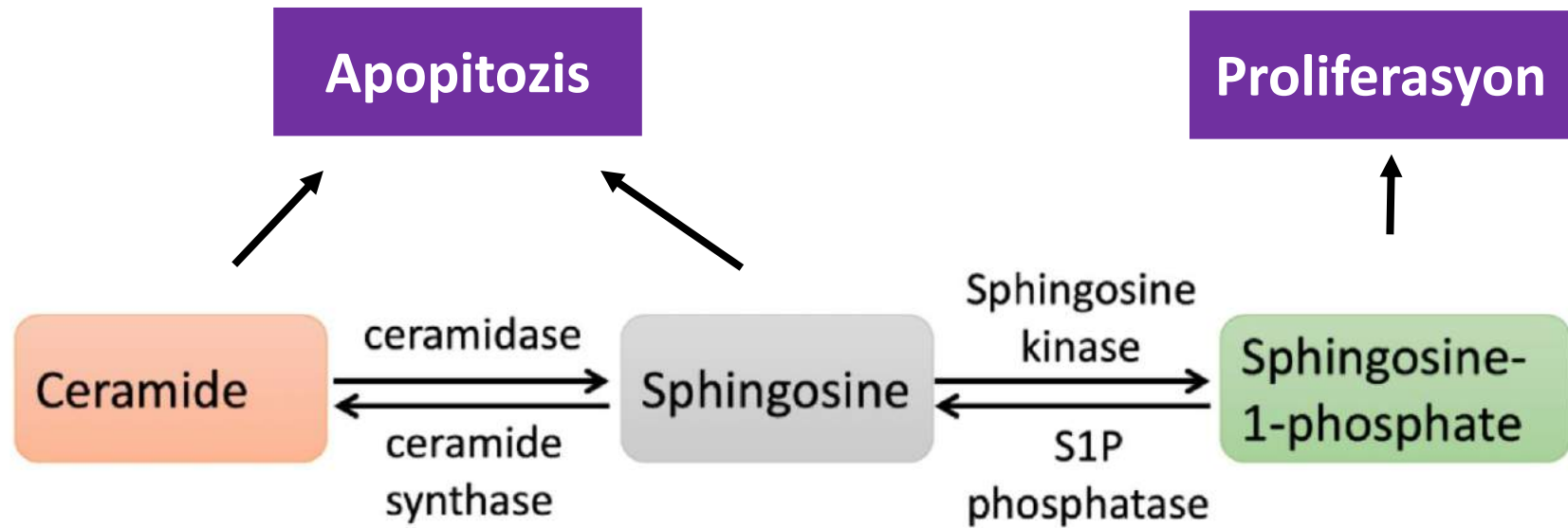


The sphingosine-1-phosphate receptor modulator, FTY720, prevents the incidence of diabetes in Spontaneously Diabetic Torii rats

Kazuma Kobayashi^{1,2} | Tomohiko Sasase¹ | Yukihiro Ishii¹ | Yoshiaki Katsuda¹ | Katsuhiko Miyajima³ | Takahisa Yamada² | Takeshi Ohta⁴

**FTY720, S1P modülatörü
YYD ile beslenen fareler
(0.3 mg/kg p.o.) po, 12 hafta
Beta hc rejenerasyonunda
düzelme
Glukoz intoleransında düzelme**

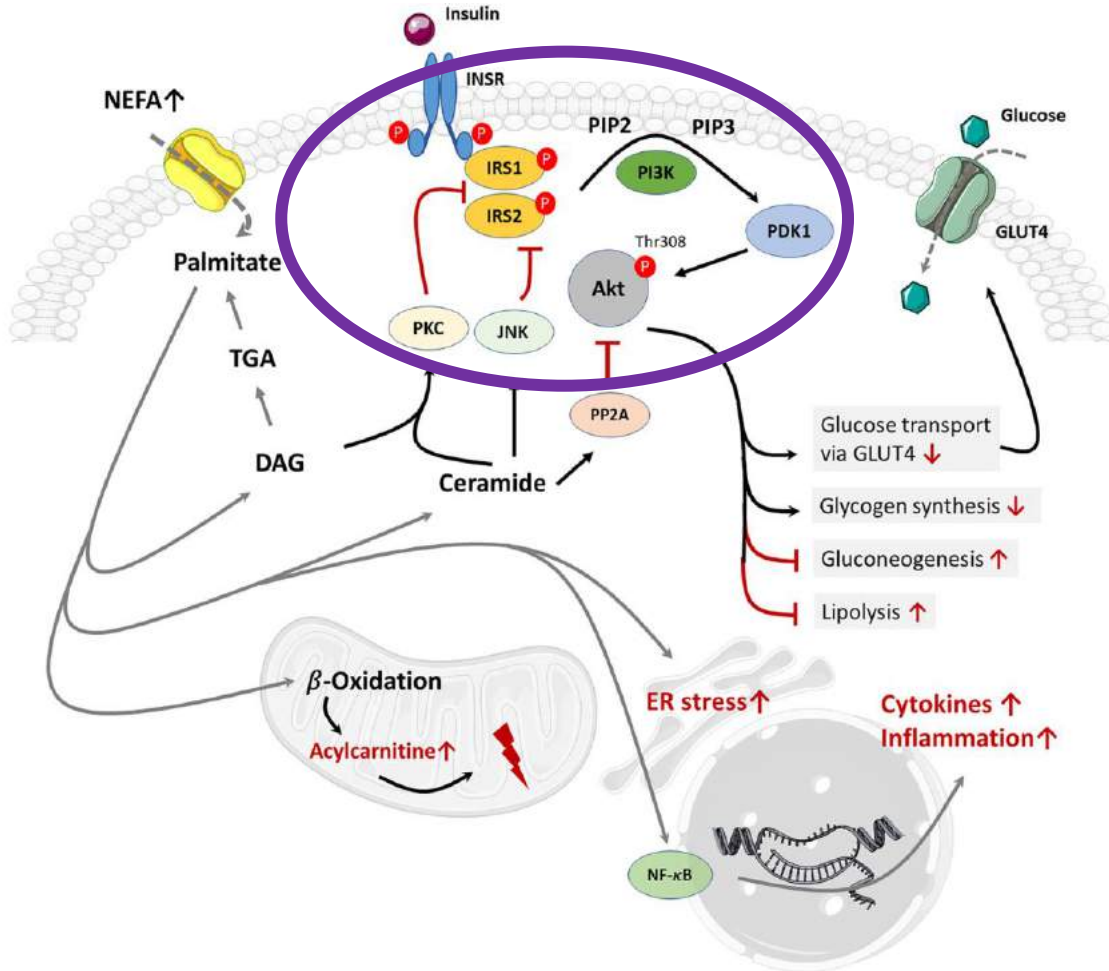




Associated Diseases	
T2DM induced Insulin Resistance	Inflammatory Bowel Disease
Non-Alcoholic Fatty Liver Disease	Traumatic Brain Injury
Alzheimer's Disease	Cancer

DAG – İnsülin Direnci

DAG-Kas Dokusunda İnsülin Direnci



- Kas dokusunda PKC- θ fosfotidil inozitol bağımlı kinaz (PDK1) fosforilasyonu ile **Akt/PKB** aktivasyonunu inhibe eder.
- Ayrıca **PI3K** aktivitesini inhibe ederek insülin direncine yol açar

İntramüsküler DAG – İnsülin Direnci İlişkisi Gösterilemeyen Çalışmalar

İlk Yazar	Yıl	DAG Ölçüm Yöntemi	Sonuç
Coen	2013	HPLC-MS/MS	Obez ve Lean ID olan kadınlarda total DAG benzer
De La Maza	2015	LC-MS/MS	Sağlıklı sedanter kadınlarda DAG obezite, ID ve yaşla ilişkili değil
Perreault	2018	HPLC-MS	Total DAG düzeyleri Tip2DM ve atletlerde benzer.
Bak	2018	Non-targeted gas Chromatography-MS ve LC-MS	Obez +/- başlangıç ve 72 saat açlık sonrası 1,2 DAG ve 1,3 DAG benzer. IS azalmasına rağmen DAG düzeyleri stabil.
Sogaard	2019	TLC	Farklı yaş ve egzersiz gruplarında ID ile total ve bazı spesifik DAG türleri arasında ilişki yok

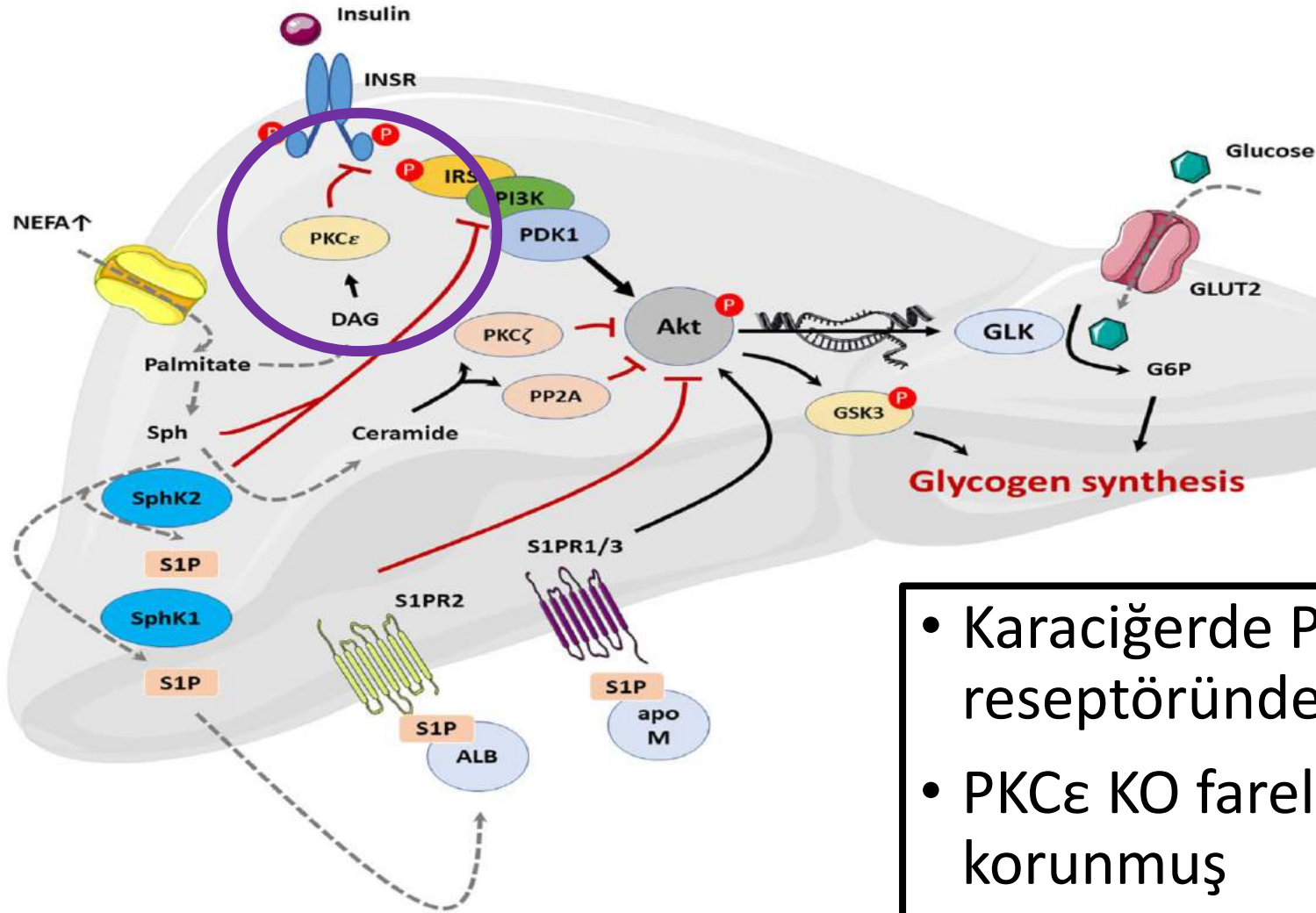
İntramüsküler DAG – İnsülin Direnci İlişkisi Gösterilebilen Çalışmalar

İlk Yazar	Yıl	DAG Ölçüm Yöntemi	Sonuç
Bergman	2012	HPLC-MS	Membran DAG ve di-C18:0 İS ile negatif korele Sitozolik DAG ile korelasyon yok
Jocken	2013	TLC	Total ve membran DAG Tip2DM de yüksek. Sitozolik DAG düzeyleri benzer. Satüre membran DAG düzeyleri IS ile negatif korele.
Nowotny	2013	LC-MS/MS	Lipid infüzyonu ile akut ID geliştirilmiş. Total, sitozolik ve membran DAG düzeyleri artmış. Sadece sitozolik DAG IS ile negatif korele.

DAG-Hepatik İnsülin Direnci

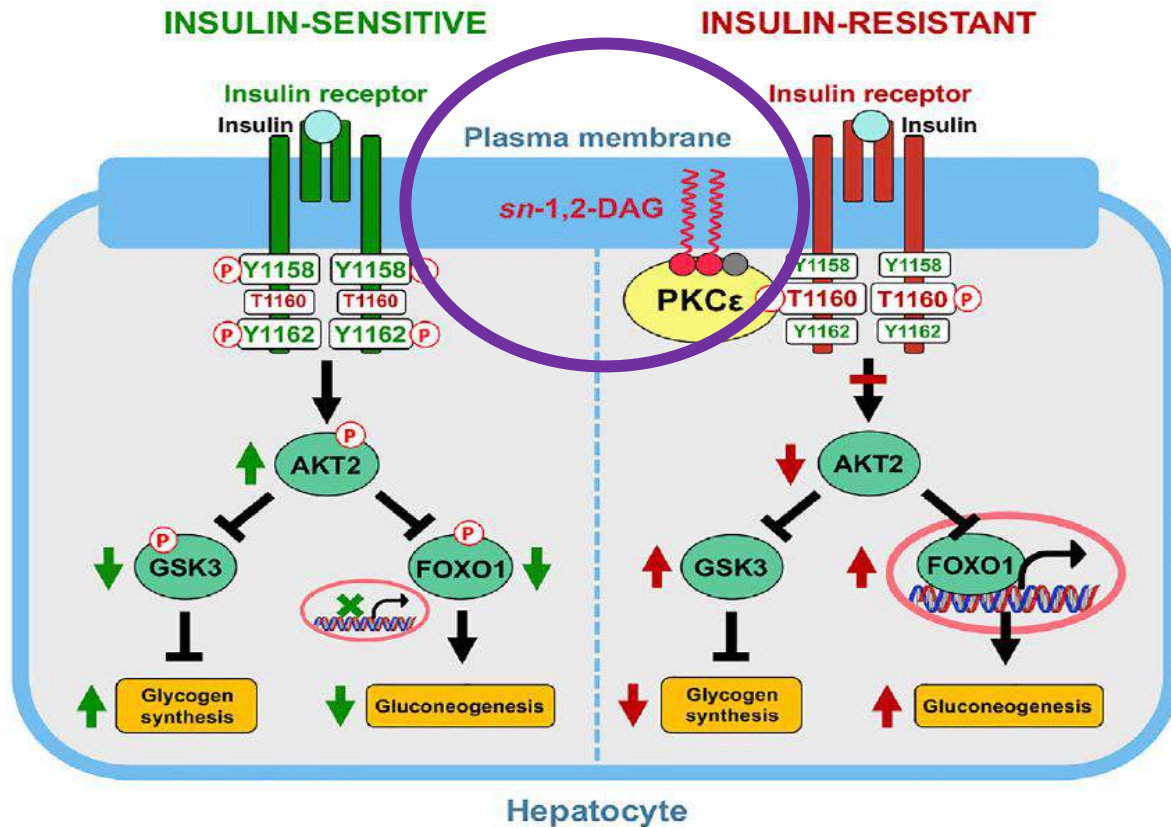
- Obez ratlarda 1,2 DAG **x1.8**
- Diyabetik olmayan obez bireylerde
 - total hepatik DAG – İD güçlü korele
- Rodent Çalışmalarında intrahepatik DAG azaltılınca yüksek yağlı beslenme ile ilişkili hepatik İD azalmış

DAG-Hepatik İnsülin Direnci



- Karaciğerde PKCε insülin reseptöründe Thr1160 fosforilasyonu
- PKCε KO fareler hepatik ID den korunmuş

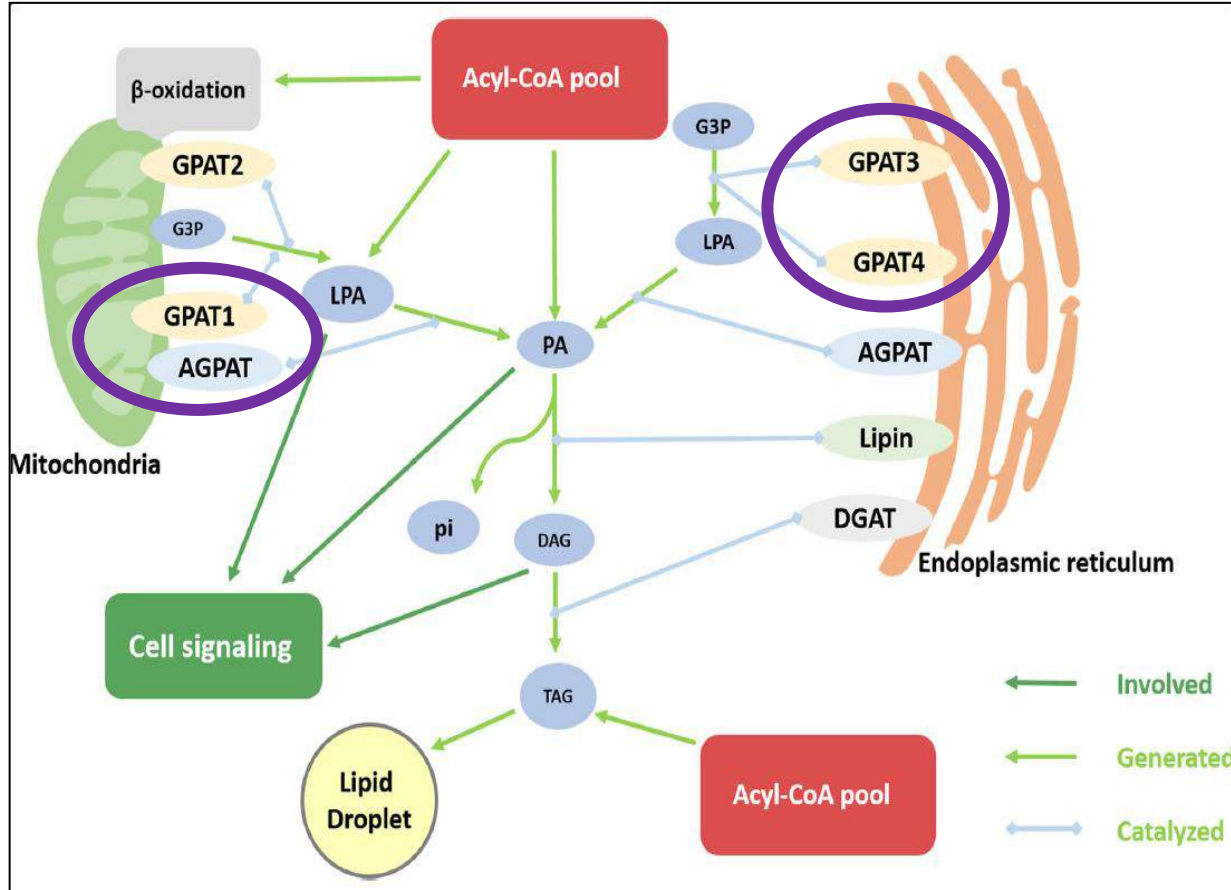
DAG-Hepatik İnsülin Direnci



- Plazma membran 1,2 DAG karaciğerde PKCε aktivasyonuna neden olmakta

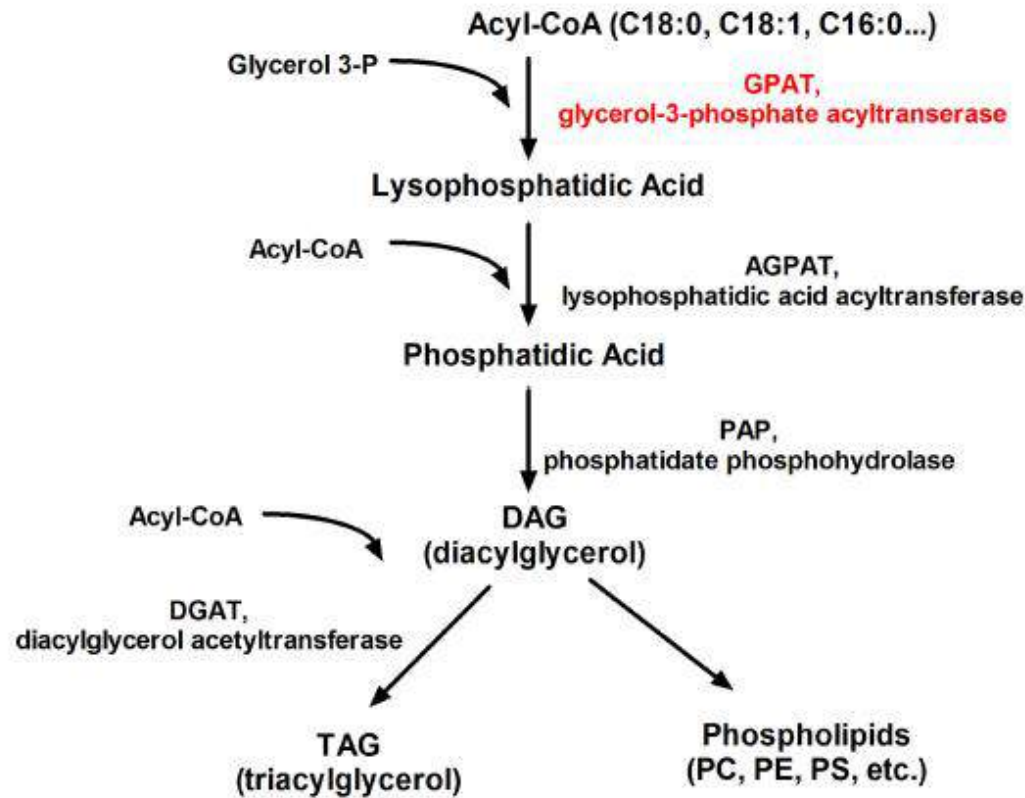
DAG Yolağına Yönelik Tedaviler

Gliserol 3P Açıl Transferaz (GPAT) - İnsülin Direnci



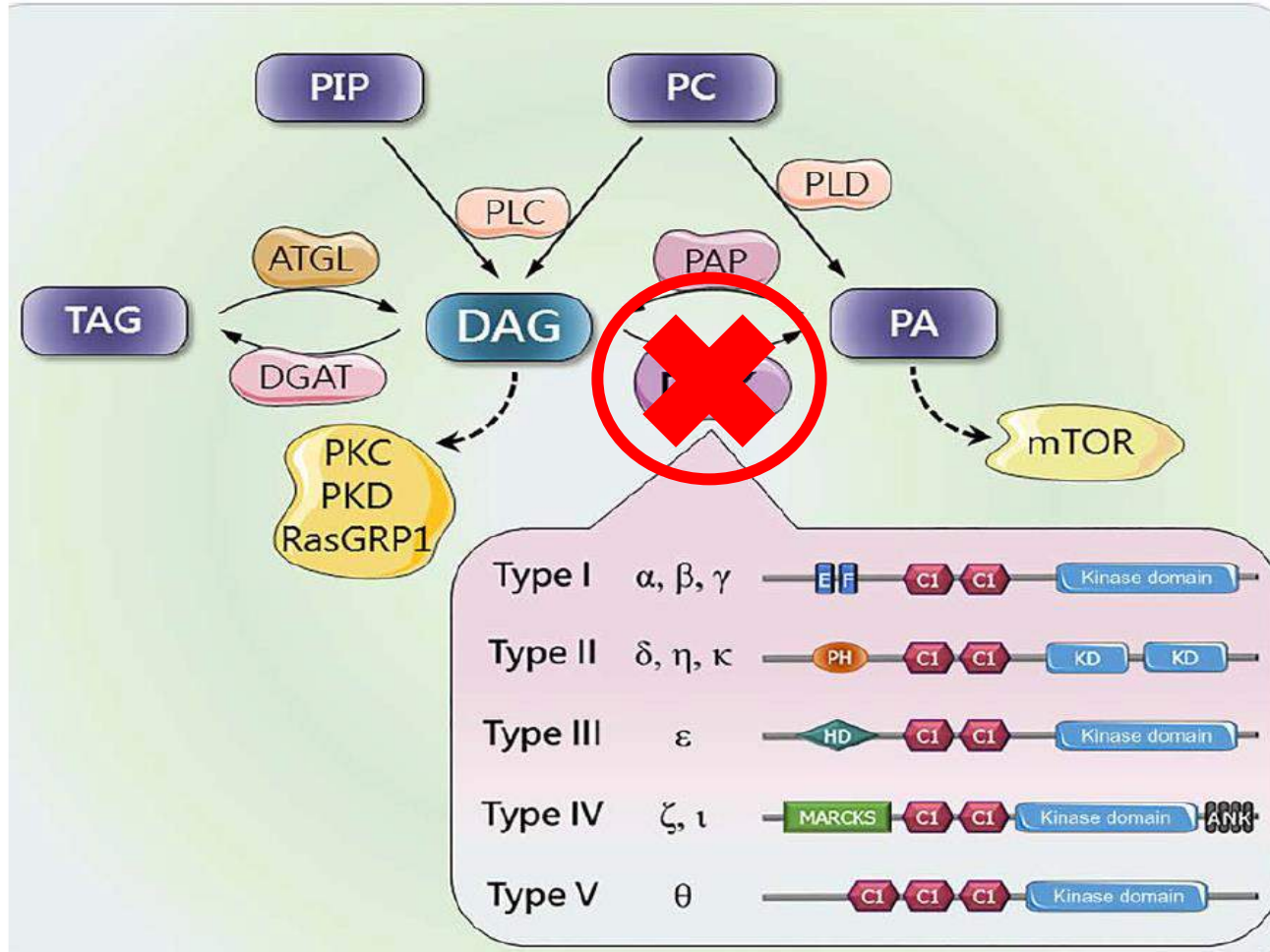
- GPAT1 ve 4 hepatic glukoz ve lipid homeostazına etkili
- GPAT3 adipoz doku, TAG sentezi

Gliserol 3P Açıl Gransferaz (GPAT) - İnsülin Direnci



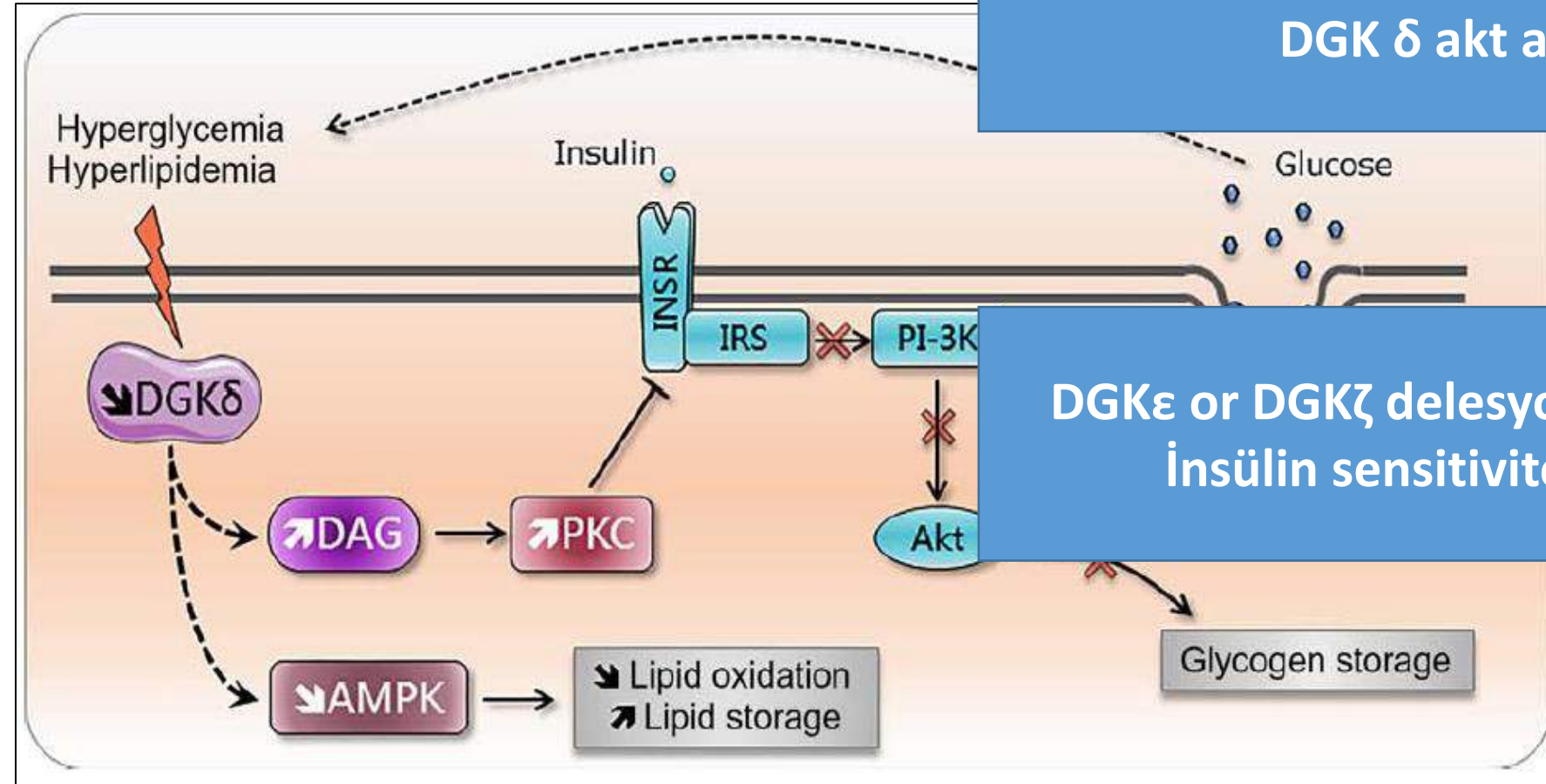
- FSG67 – GPAT inhibitörü
 - Obezitede düzelmeye
 - Glukoz intoleransında düzelmeye
 - İnsülin sensitivitesinde düzelmeye

Diaçil Gliserol Kinaz



- DAG - fosfatidik asit
- DGK aktivitesinde azalma – DAG ↑

DGK δ – Kas Dokusunda İnsülin Direnci



DGK δ iskelet kasında
Tip 2 DM de DGK δ gen ekspresyonu azalmış
DGK δ akt azalma – İD

DGK ϵ or DGK ζ delesyonu iskelet kasında –
İnsülin sensitivitesinde düzelme

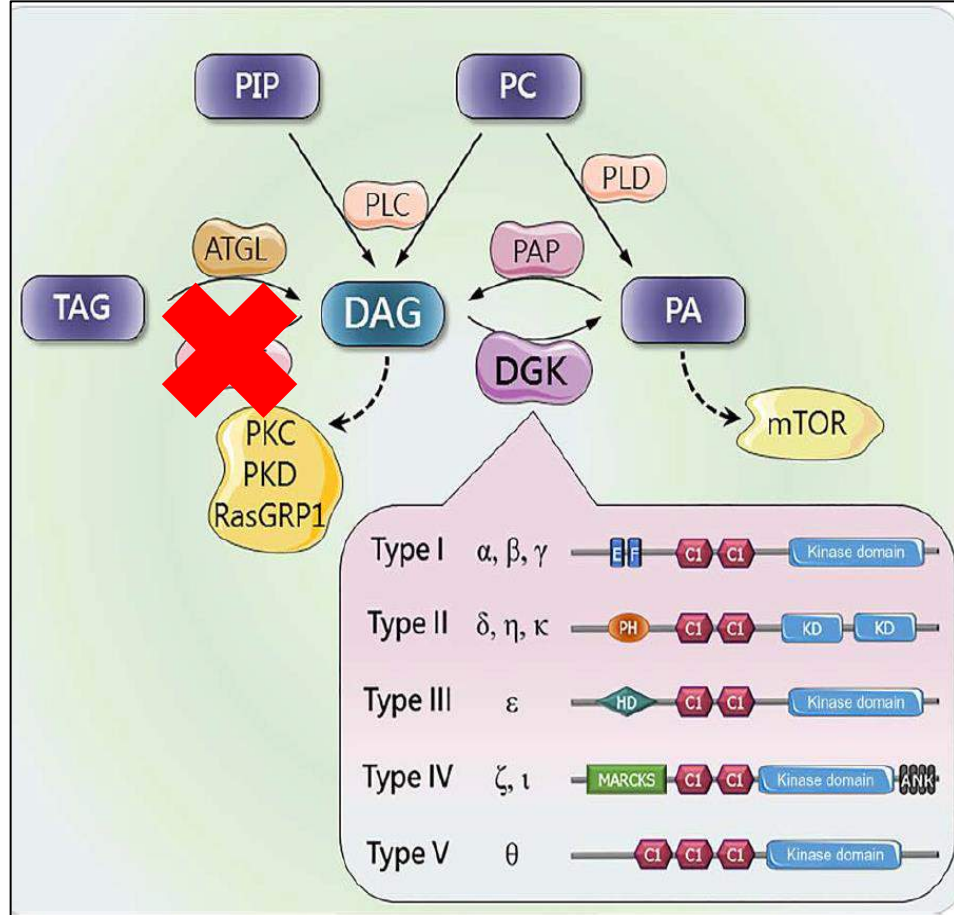
DGK θ – Hepatik İnsülin Direnci

- DGK θ delesyonu
 - Hepatik DAG \uparrow
 - PKC ϵ fosforilasyonu \uparrow



**Spesifik DGK
izoformlarının aktivitesini
modüle eden yeni
moleküller**

Diaçilgliserol Açıl Transferaz (DGAT) – İnsülin Direnci



• DGAT1 inhibisyonu

- obez farelerde – leptin ve insülin sensitivitesinde düzelme
- KC KO – hepatosteatozda düzelme
- beta hc - antiapopitotik etki

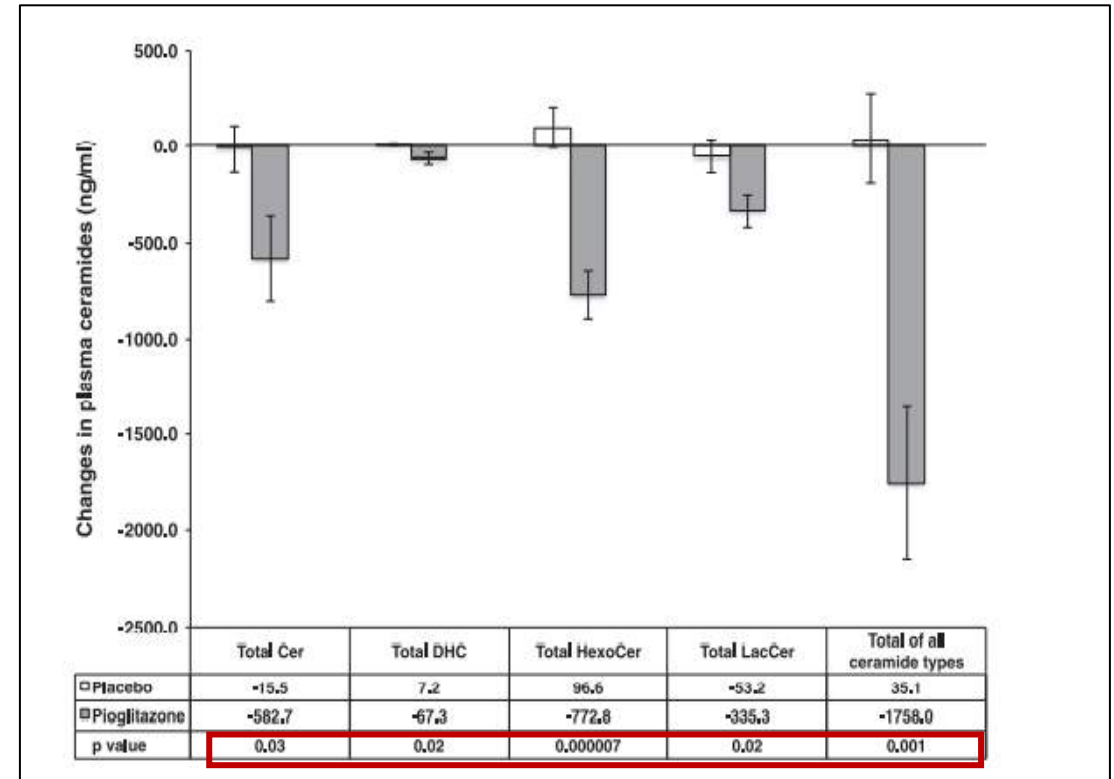
DGAT1 İnhibitörleri

İlaç	Klinik Durum	Hastalık
LCQ-908 (Novartis)	Faz 2	Kardiyovasküler risk Tip 2 DM NAYKC
	Faz 1	Hiperlipoproteinemi
	Faz 3	Familyal Şilomikronemi Sendromu
PF-04620110 (Pfizer)	Faz 1	Tip 2 DM Obezite Toplu
AZD-7687 (Astra Zeneca)	Faz 1	Tip 2 DM Obezite Toplu
A-922500, Compound 5 Compound 6.....	Preklinik Çalışmalar	



Effect of pioglitazone on plasma ceramides in adults with metabolic syndrome

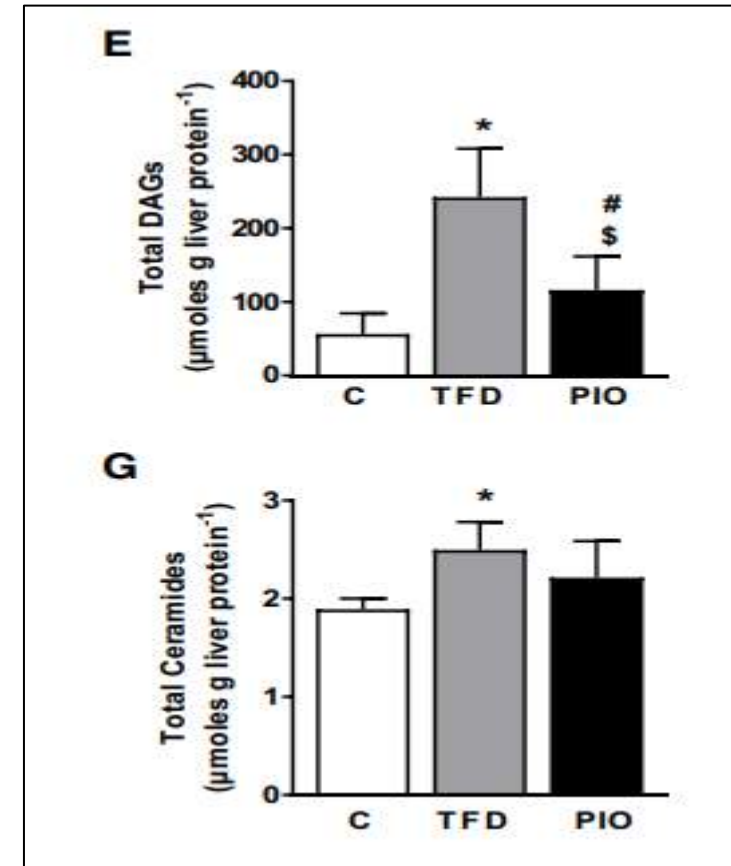
- n=42, Metabolik Send.
 - n= 23 pioglitazon (45 mg/gün)
 - n= 19 plasebo
- 6 ay
- C18:0, C20:0, C24:1, DHC18:0, DHC24:1, HexoCer16:0, HexoCer18:0, HexoCer22:0, HexoCer24:1 düzeylerinde azalma



RESEARCH ARTICLE | *Mitochondria Dysfunction in Aging and Metabolic Diseases*

Pioglitazone improves hepatic mitochondrial function in a mouse model of nonalcoholic steatohepatitis

- Yüksek fruktozla beslenen, NAYKH+, fareler
- Pioglitazon 10 mg/kg, 20 hf
- KC DAG ve seramid (C22:1, C23:0) düzeylerinde azalma



The effect of high fat diet and metformin treatment on liver lipids accumulation and their impact on insulin action

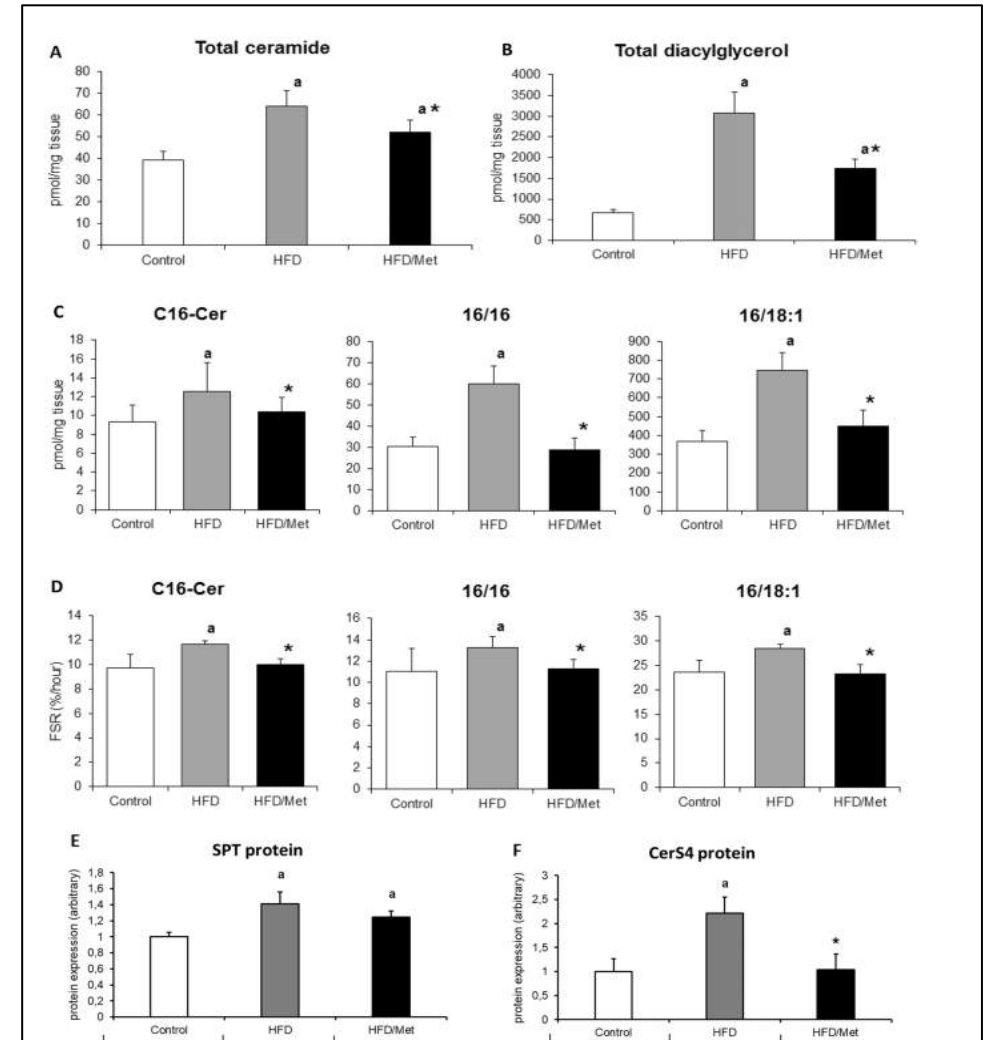
Received: 25 September 2017

Accepted: 18 April 2018

Published online: 08 May 2018

Piotr Zabielski^{1,2}, Hady Razak Hady³, Marta Chacinska^{2,4}, Kamila Roszczyc⁴, Jan Gorski^{2,5} & Agnieszka U. Blachnio-Zabielska^{2,4}

- Kontrol/YYD/YYD+metformin
- Metformin ile
 - KC total seramid ve DAG düzeyleri
 - SPT ve Cers4 ekspresyonu azalmıştır

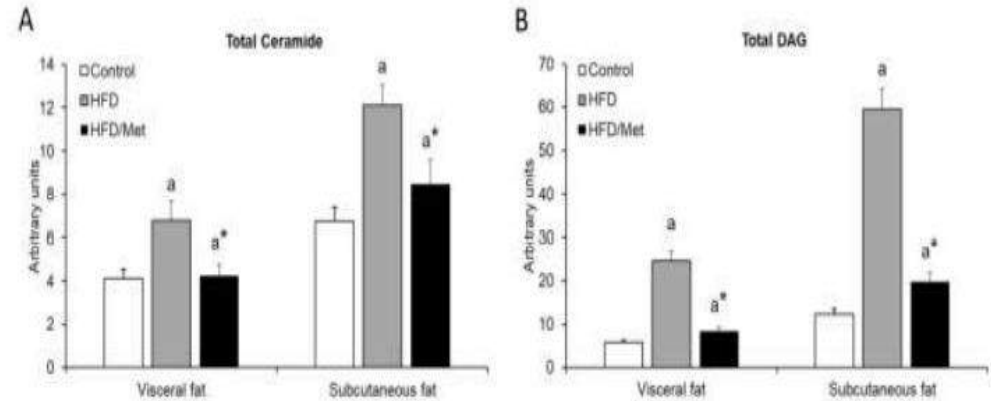


Metformin treatment affects adipocytokines secretion and lipid composition in adipose tissues of diet-induced insulin resistant rats

Sławomir Grycel , Adam R. Markowski , Hady Razak Hady ,
Piotr Zabielski , Iwona Kojta , Monika Imierska , Jan Górski ,
Agnieszka U. Blachnio-Zabielska

Nutrition (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.01.019>

- Kontrol/YD/YD+metformin
- Metformin ile
Visseral ve Subkutan yağ dokuda
total seramid ve DAG düzeyleri
azalmıştır

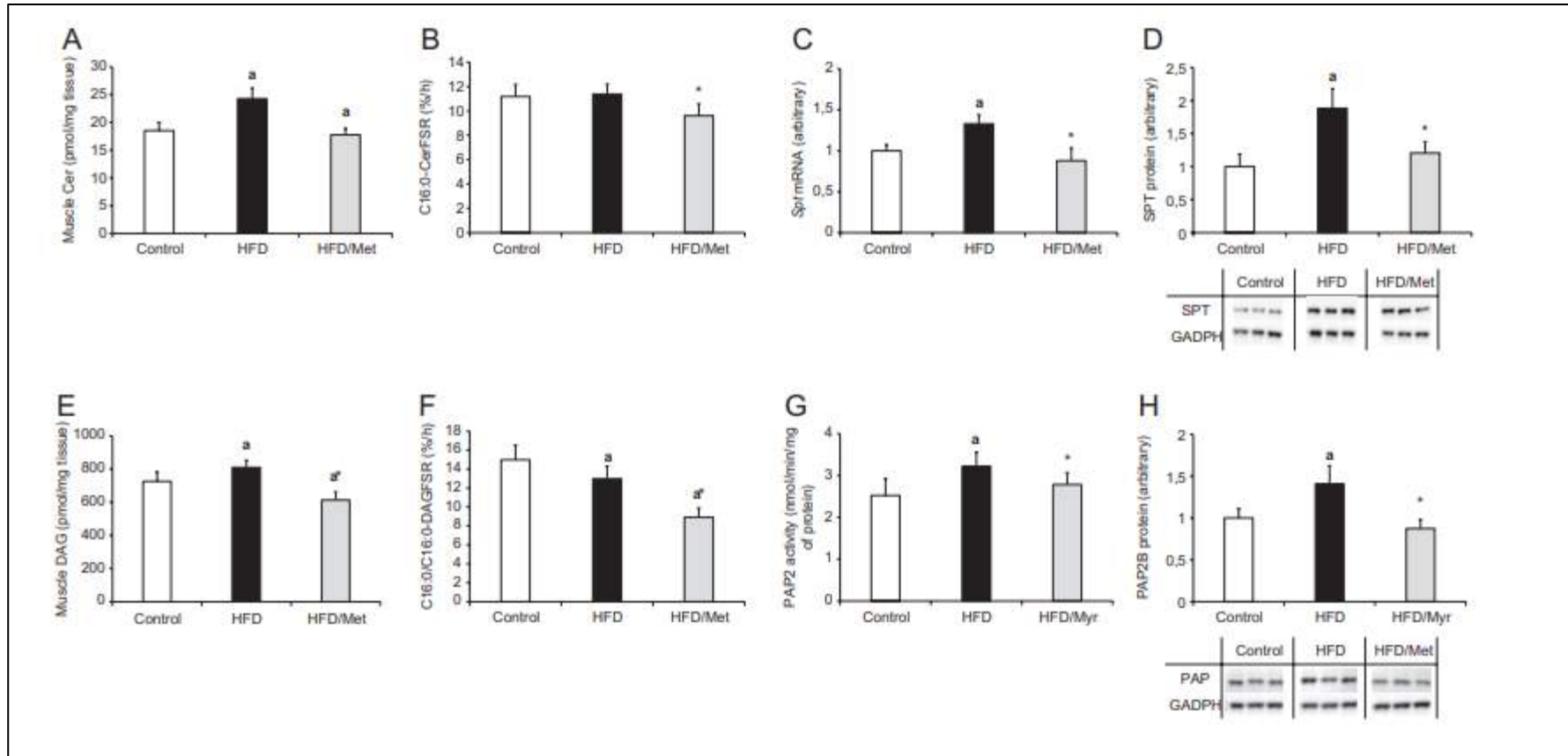


Effect of metformin on bioactive lipid metabolism in insulin-resistant muscle

Piotr Zabielski^{1,2}, Marta Chacinska^{2,3}, Karol Charkiewicz^{2,4}, Marcin Baranowski², Jan Gorski² and Agnieszka U Blachnio-Zabielska^{2,3}

Journal of Endocrinology
(2017) **233**, 329–340

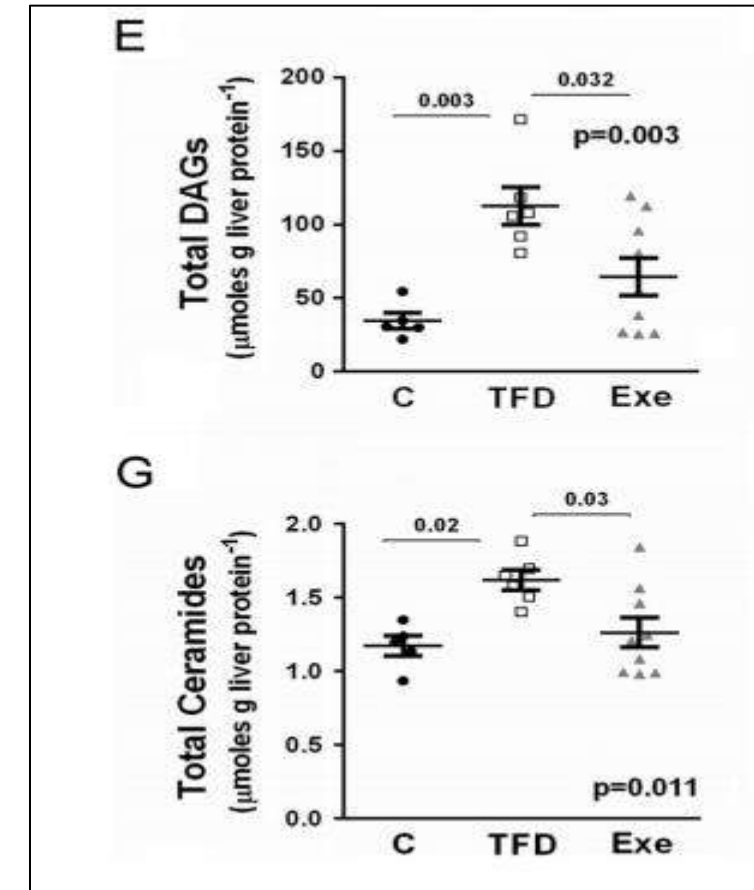
- Kontrol/YYD/YYD+metformin
- Metformin ile
 - Kasta total - C16 seramid ve DAG düzeylerinde azalma
 - SPT ekspresyonunda azalma



RESEARCH

Impact of exenatide on mitochondrial lipid metabolism in mice with nonalcoholic steatohepatitis

- Yüksek fruktozla beslenen, NAYKH+, fareler
- Kontrol/YYD/YYD+egzenatid
- KC total DAG ve seramid (C22:1, C23:0) düzeylerinde azalma

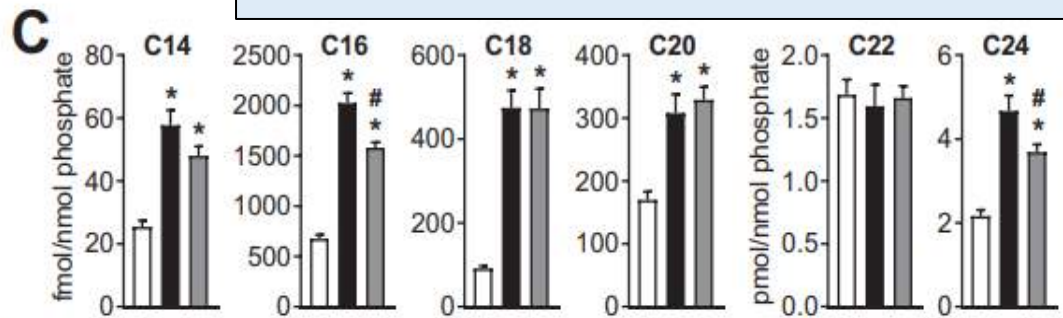
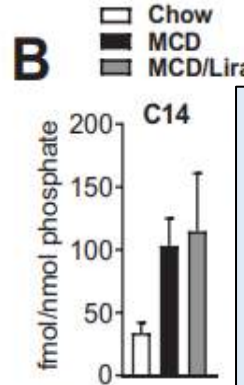
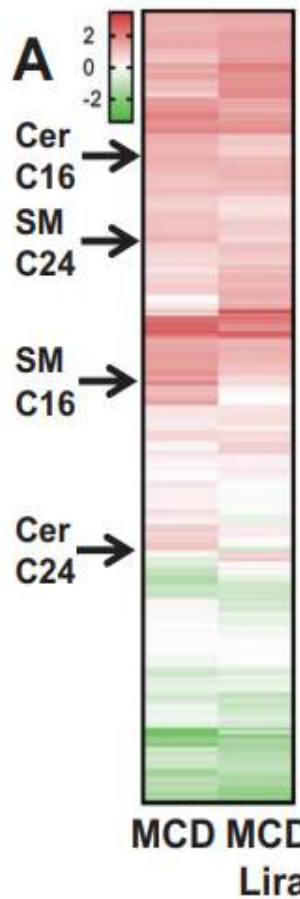
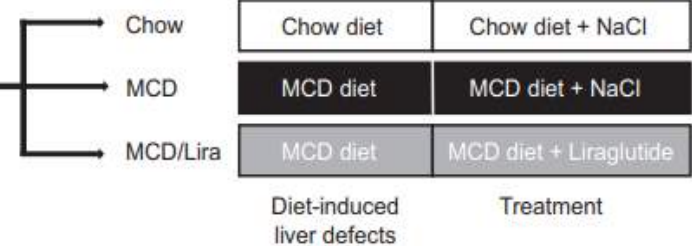


The GLP-1R agonist liraglutide limits hepatic lipotoxicity and inflammatory response in mice fed a methionine-choline deficient diet

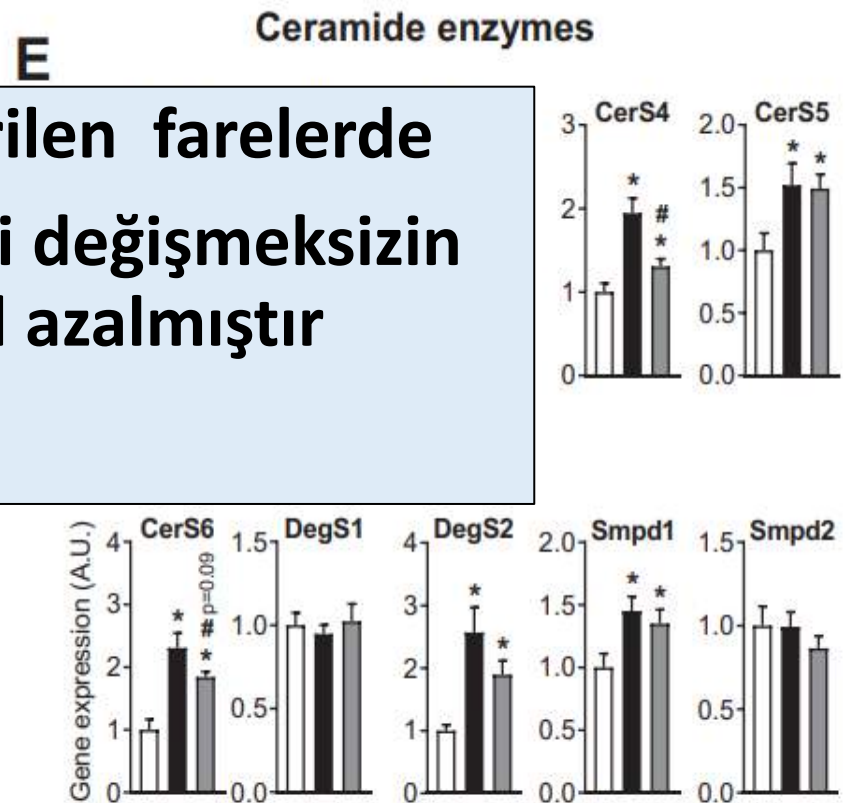


EMMANUEL SOMM¹, SOPHIE A. MONTANDON¹, URSULA LOIZIDES-MANGOLD, NADIA GAÏA, VLADIMIR LAZAREVIC, CLAUDIO DE VITO, ELODIE PERROUD, MARIE-LUCE BOCHATON-PIALLAT, CHARNA DIBNER, JACQUES SCHRENZEL, and FRANCOIS R. JORNAYVAZ

Translational Research
January 2021



• MCD diyet + liraglutid verilen farelerde
• Ağırlık ve glukoz düzeyleri değişmeksizin KC de C16 ve C24 seramid azalmıştır
• Peliotropik etki??





TEŐEKKÜR EDERİM