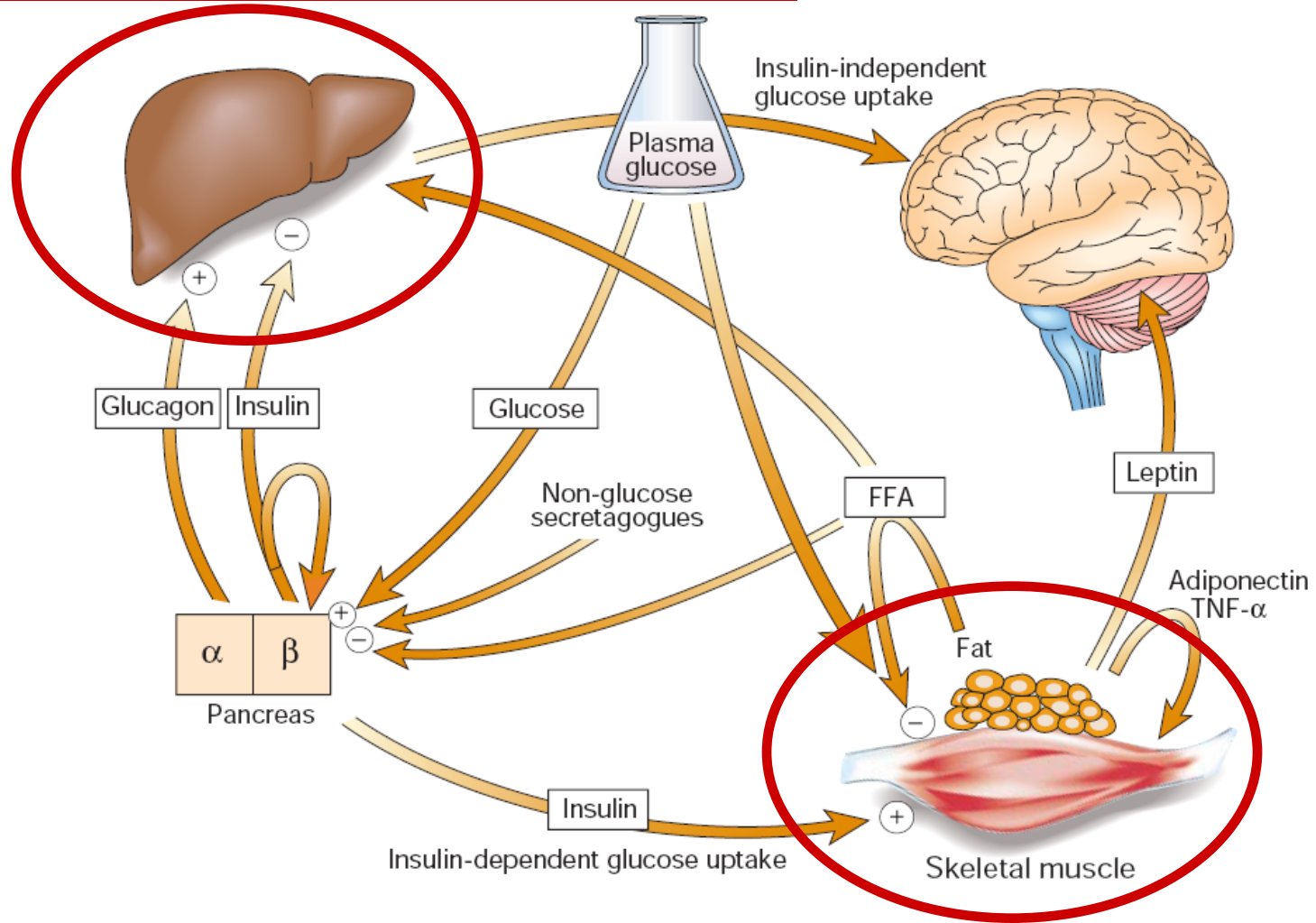


Ινσουλίνη και καρδιά

**Ηλιάδης Φώτης
Λέκτορας Α.Π.Θ.**

Επίδραση ινσουλίνης στο ήπαρ, στους μύς και στον λιπώδη ιστό : Διατήρηση ευγλυκαιμίας



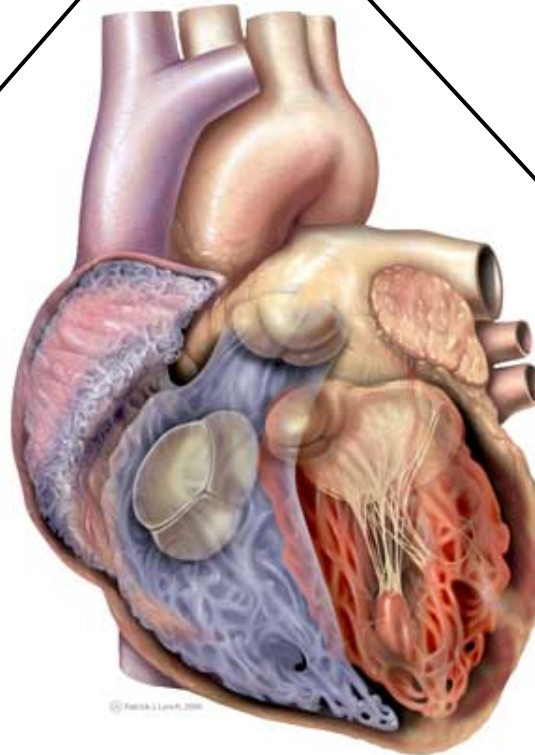
Ινσουλίνη ?

Λειτουργικότητα

Μορφολογία

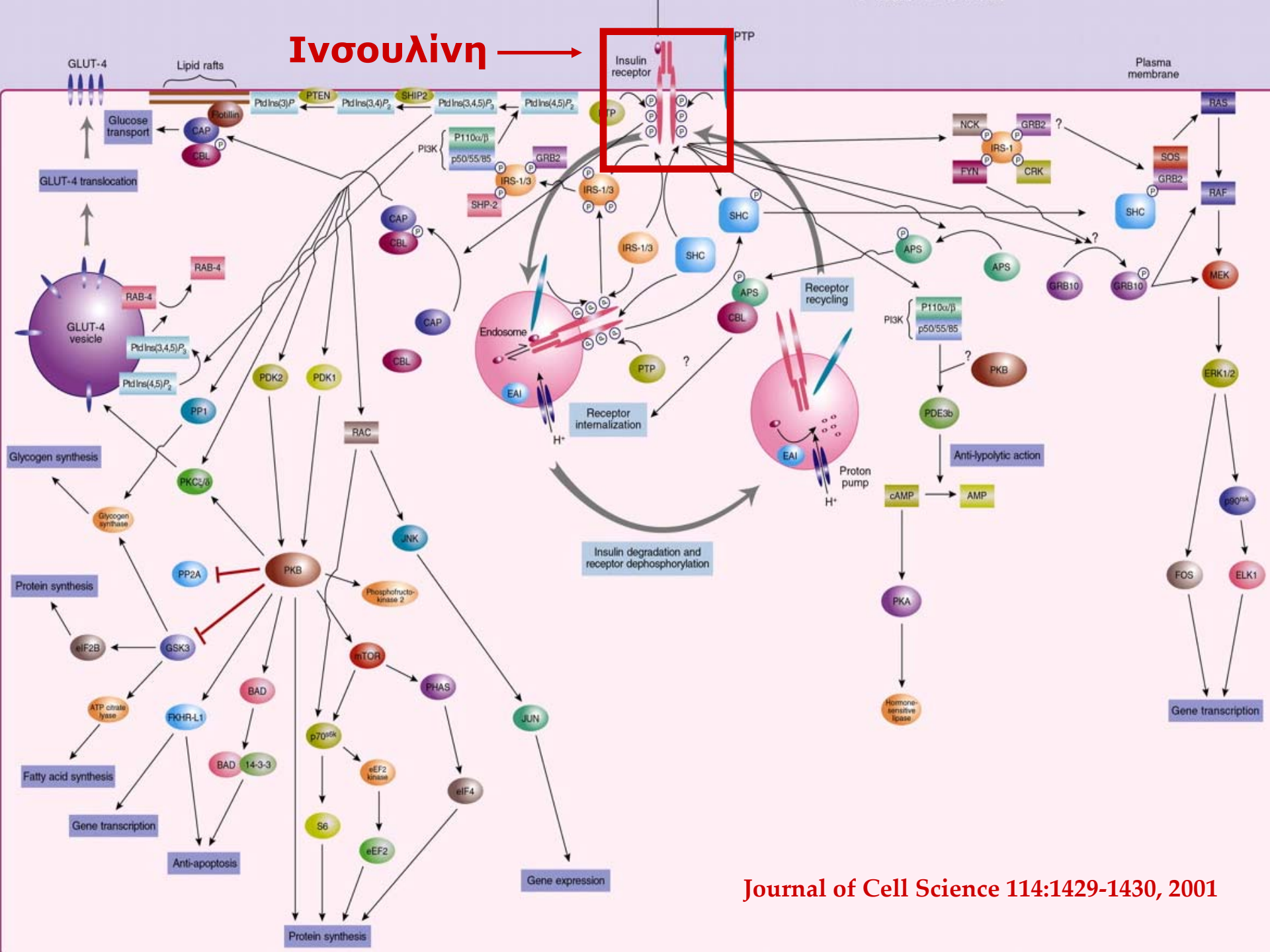
Βιωσιμότητα

Αιμάτωση



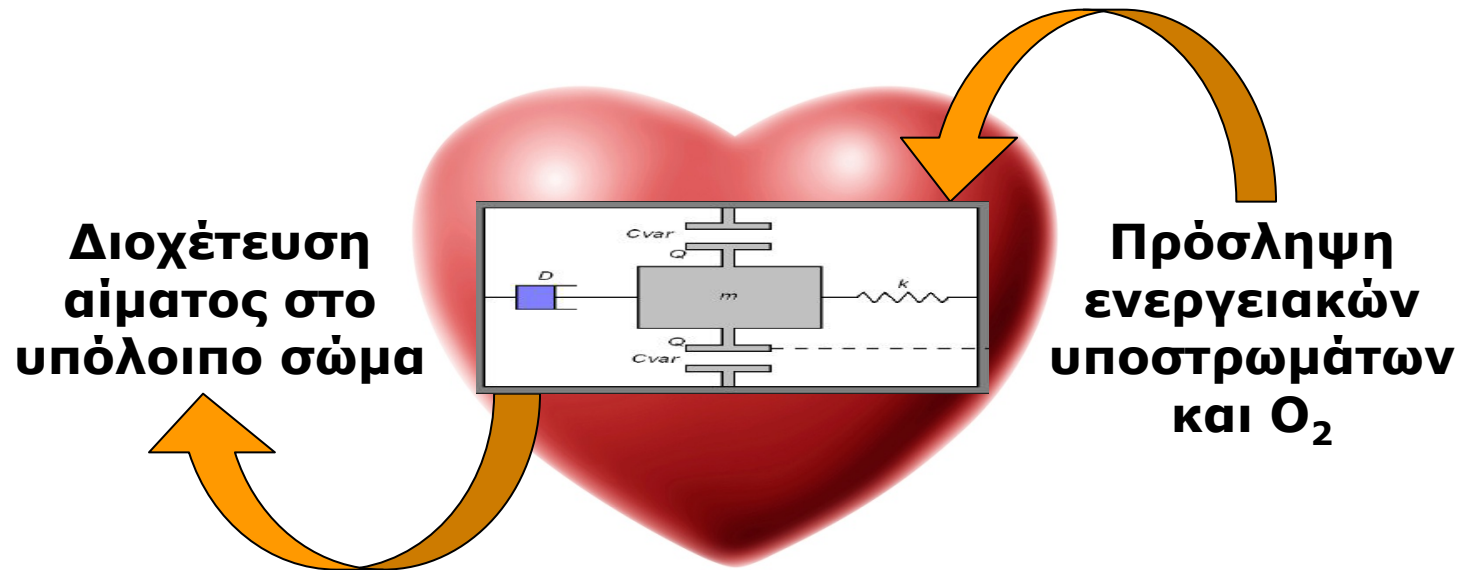
Τόσο σε συνθήκες ηρεμίας, όσο και σε συνθήκες καρδιακής καταπόνησης

Ινσουλίνη



Ινσουλίνη και καρδιακός μεταβολισμός

Καρδιά: ο ανθρώπινος μετασχηματιστής

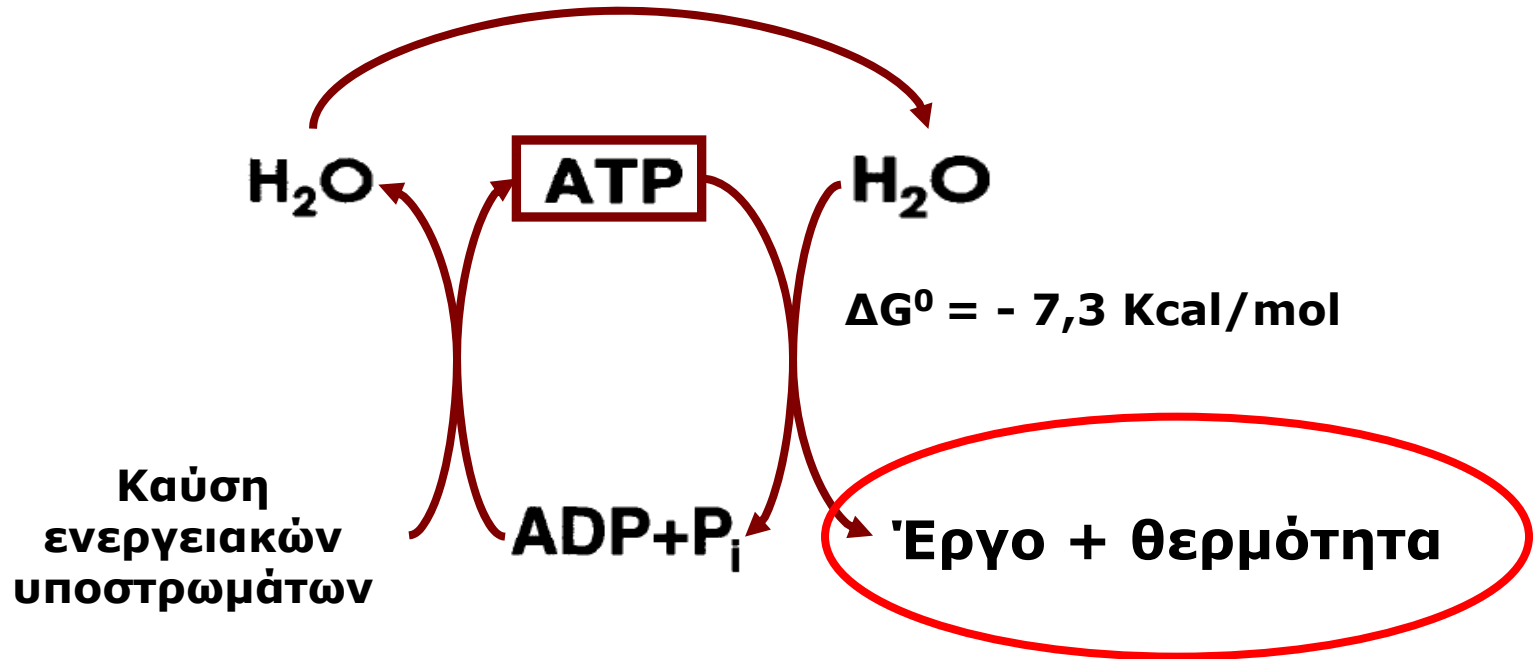


Μηχανική ενέργεια



Χημική ενέργεια

ΑΤΡ: ο ενεργειακός διαμεσολαβητής

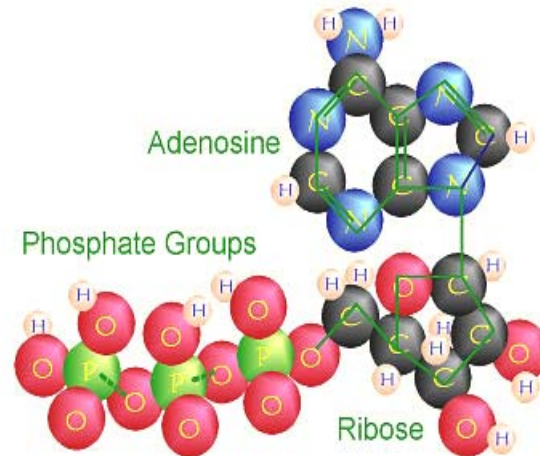


ΑΤΡ: Φορέας ελεύθερης ενέργειας

Καρδιά: αδηφάγα

Ημερήσια παραγωγή και κατανάλωση ATP ~ 3,5 - 5 kg !!!!

Βάρος ~ 300 mg



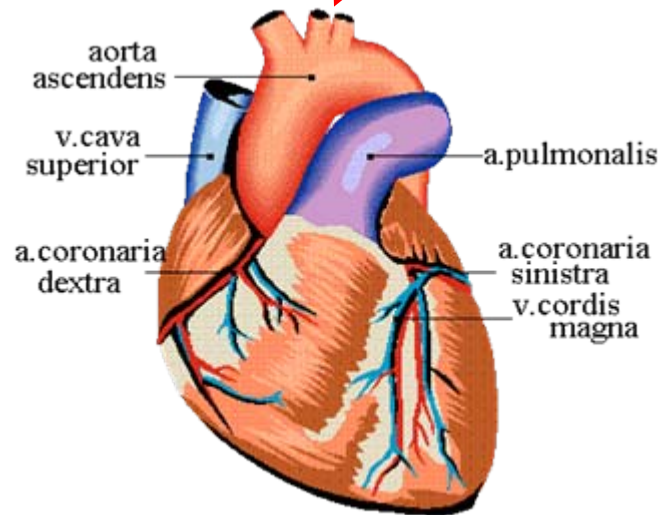
10 - 15 φορές μεγαλύτερο από το βάρος της καρδιάς

**Τεράστια ποσά
απαιτούμενου ATP**

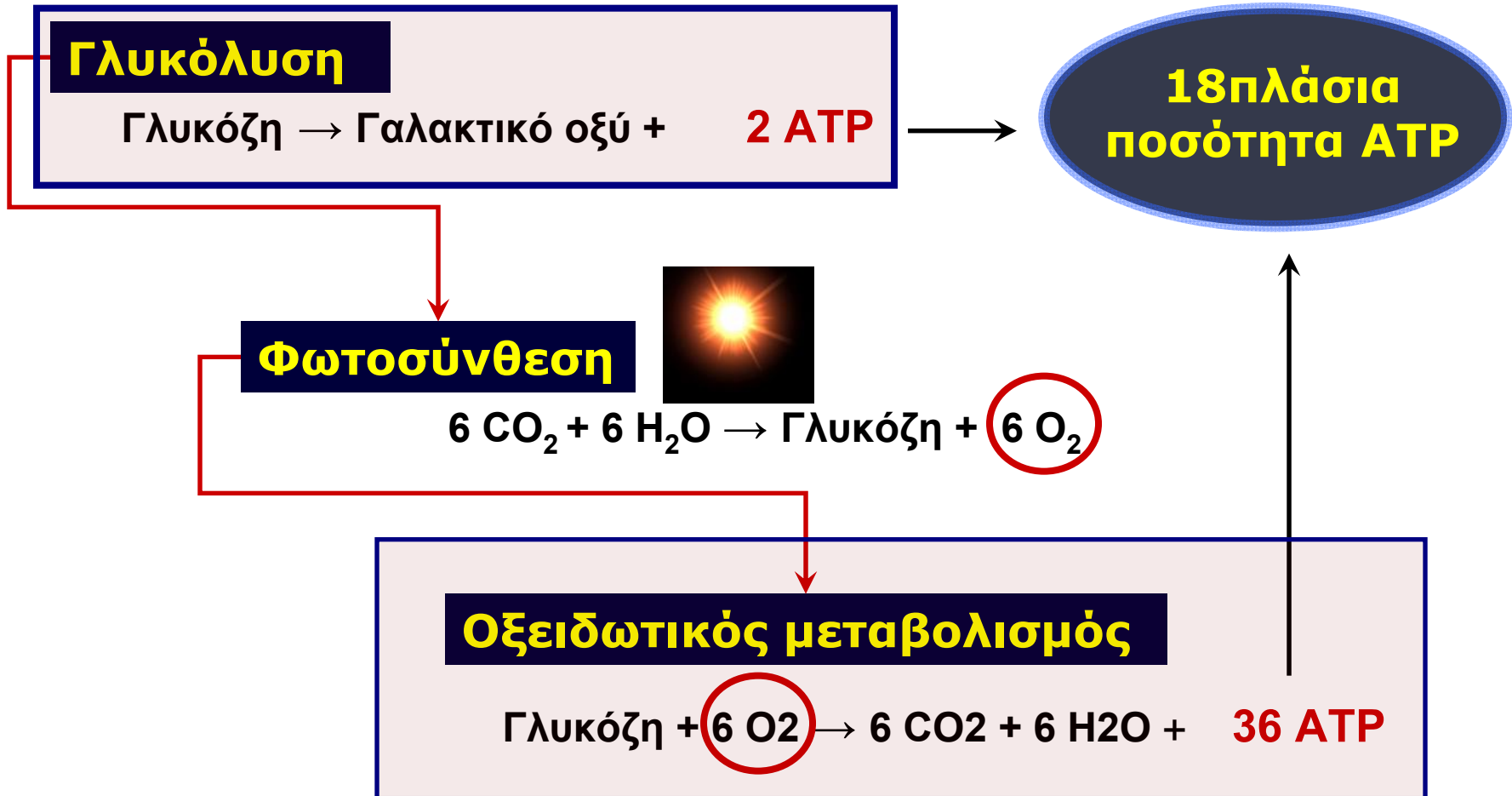
**Τα καρδιακά αποθέματα ATP
αρκούν μόνο για 10 sec**

**Απαραίτητη η αδιάκοπη και
συνεχής παροχή ενεργειακών
υποστρωμάτων**

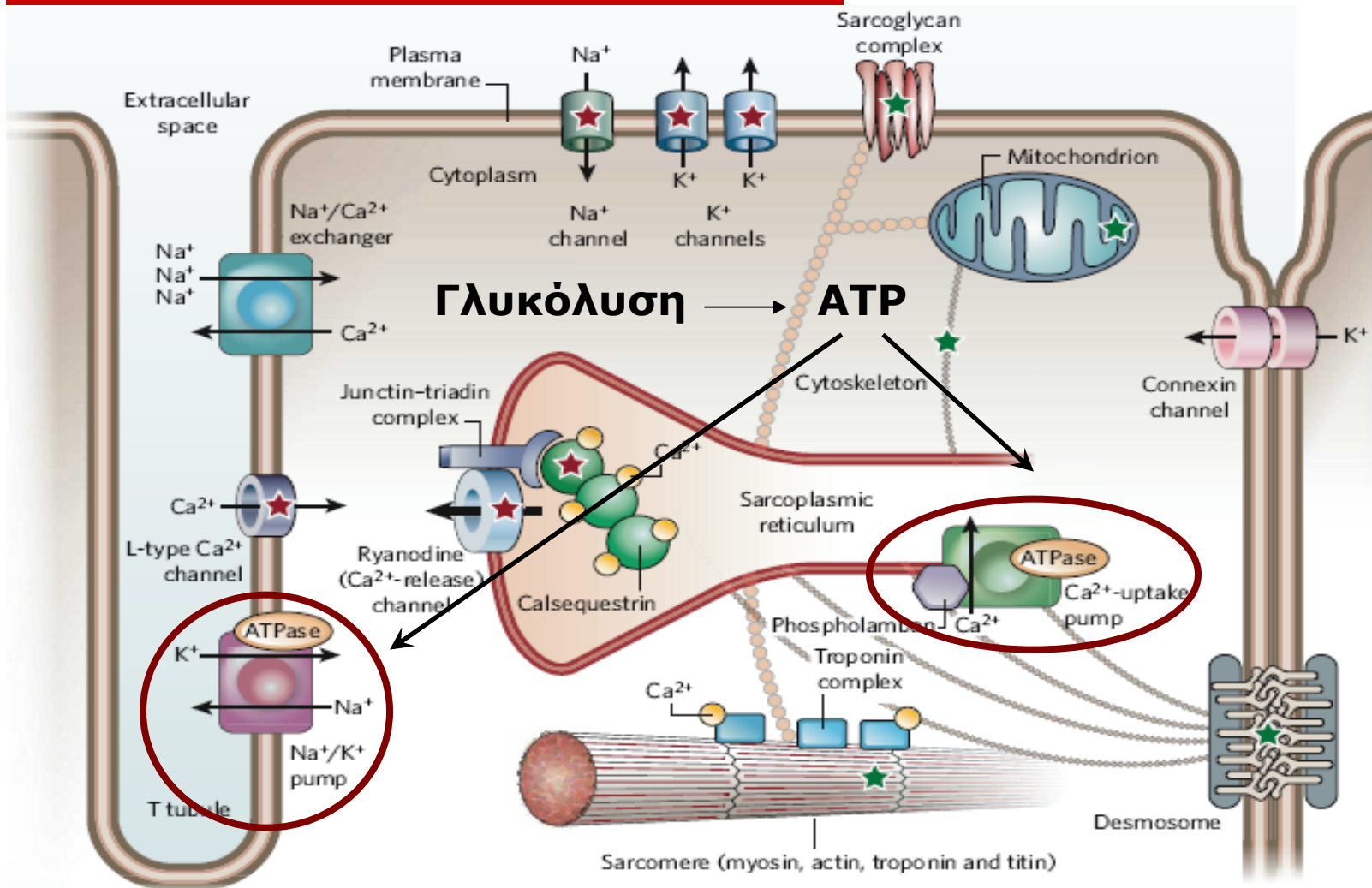
**Απαραίτητη η αδιάκοπη
και συνεχής παροχή O₂**



Οξειδωτικός μεταβολισμός: αποτελεσματικότερος στη παραγωγή ενέργειας



Γλυκόλυση: 5-10 % του συνολικά παραγόμενου ATP - ρύθμιση διαμεμβρανικής ροής ιόντων



J Mol Cell Cardiol 9: 515–528,1977, J Mol Cell Cardiol 34:1077-1089,2002
Circ Res 70: 1180–1190, 1992 , J Gen Physiol 94: 911–935, 1989, Nature 451:929-936, 2008

Αδηφάγα



και

Παμφάγα

Καρδιά: παμφάγα



Λιπαρά οξέα: 60-70 %

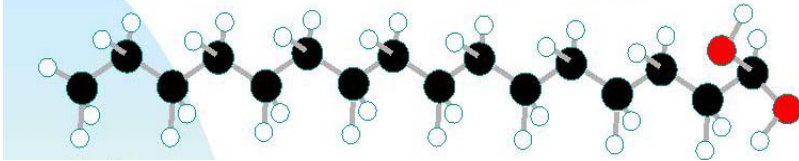
Υδατάνθρακες: 20 %

Γαλακτικό οξύ: 10 %

**Άλλα: κετόνες,
αμινοξέα**

Τα λιπαρά οξέα αποδίδουν περισσότερη ενέργεια

Palmitic Acid - $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$



MB: 246,42

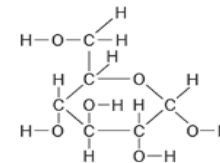


Η οξείδωση ενός μορίου
αποδίδει 129 ATP

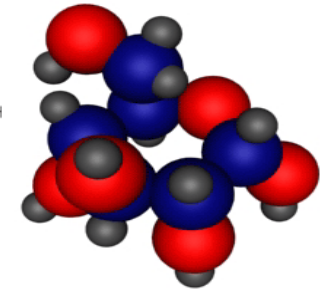
Η οξείδωση ενός μορίου
αποδίδει 36 ATP



MB: 180,15



● Hydrogen
● Carbon
● Oxygen



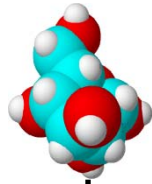
Τα αποθέματα των υδατανθράκων αποδίδουν 1000-2000 Kcal

Τα αποθέματα **λιπών** αποδίδουν 90.000-225.000 Kcal

Καρδιακή πρόσληψη ενεργειακών υποστρωμάτων υπό φυσιολογικές συνθήκες

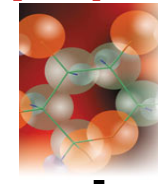
Λιπαρά οξέα μακράς αλύσου

Γλυκόζη



→ 20%

60-70%



Glut4

FAT/CD36

Γλυκογόνο

Glu-6-P

Γλυκόλυση

PFK-1

Fru-1,6-P₂

ATP

Πυρουβικό

Κιτρικό οξύ

Acyl-CoA

Κιτρικό οξύ

Πυρουβικό

PDH

Οξειδωση γλυκόζης

Acetyl-CoA

Acyl-CoA

β-Οξειδωση

TCA cycle

O₂

ATP

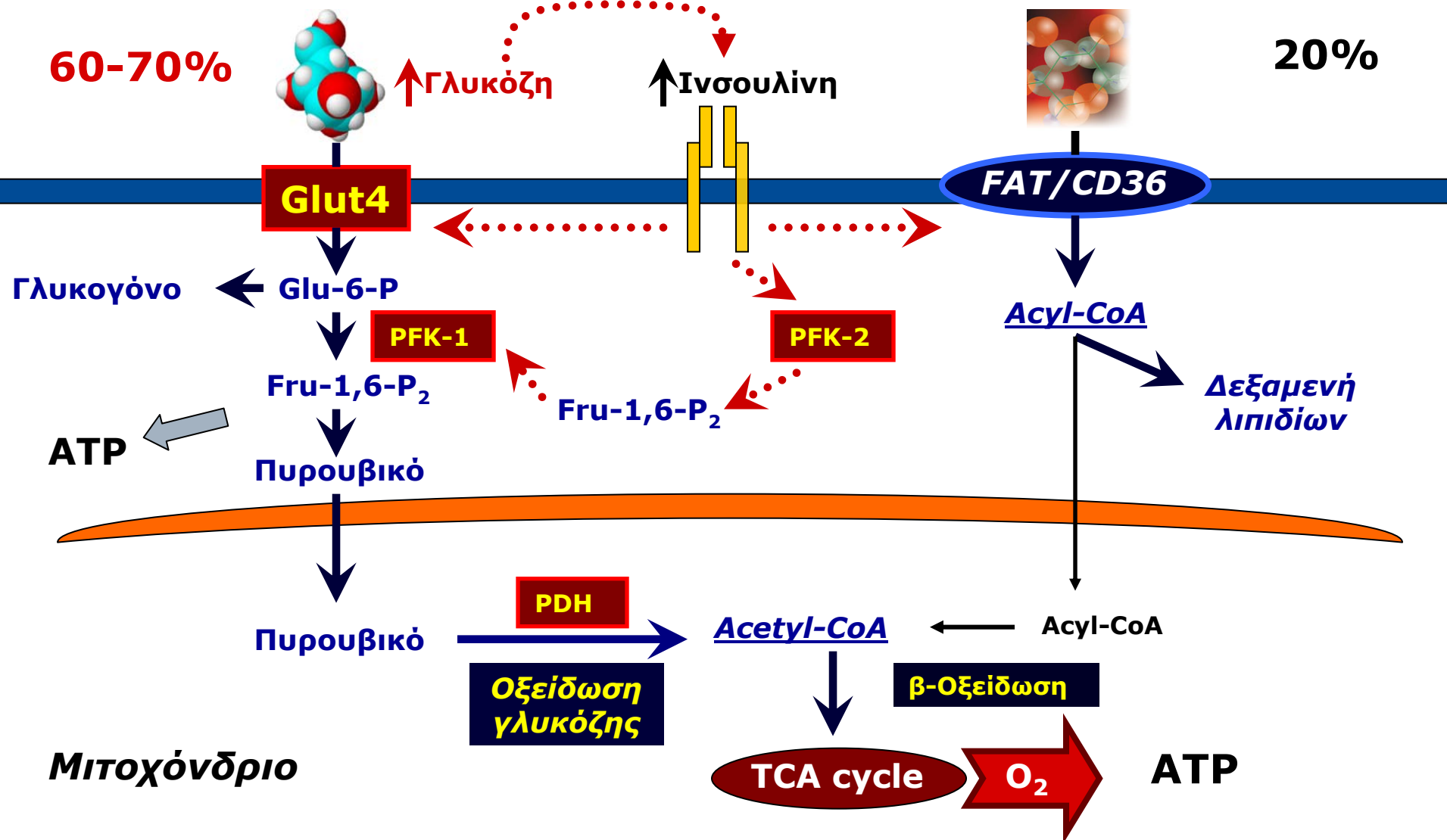
Μιτοχόνδριο

Καρδιακή πρόσληψη ενεργειακών υποστρωμάτων μετά υδατανθρακούχο γεύμα

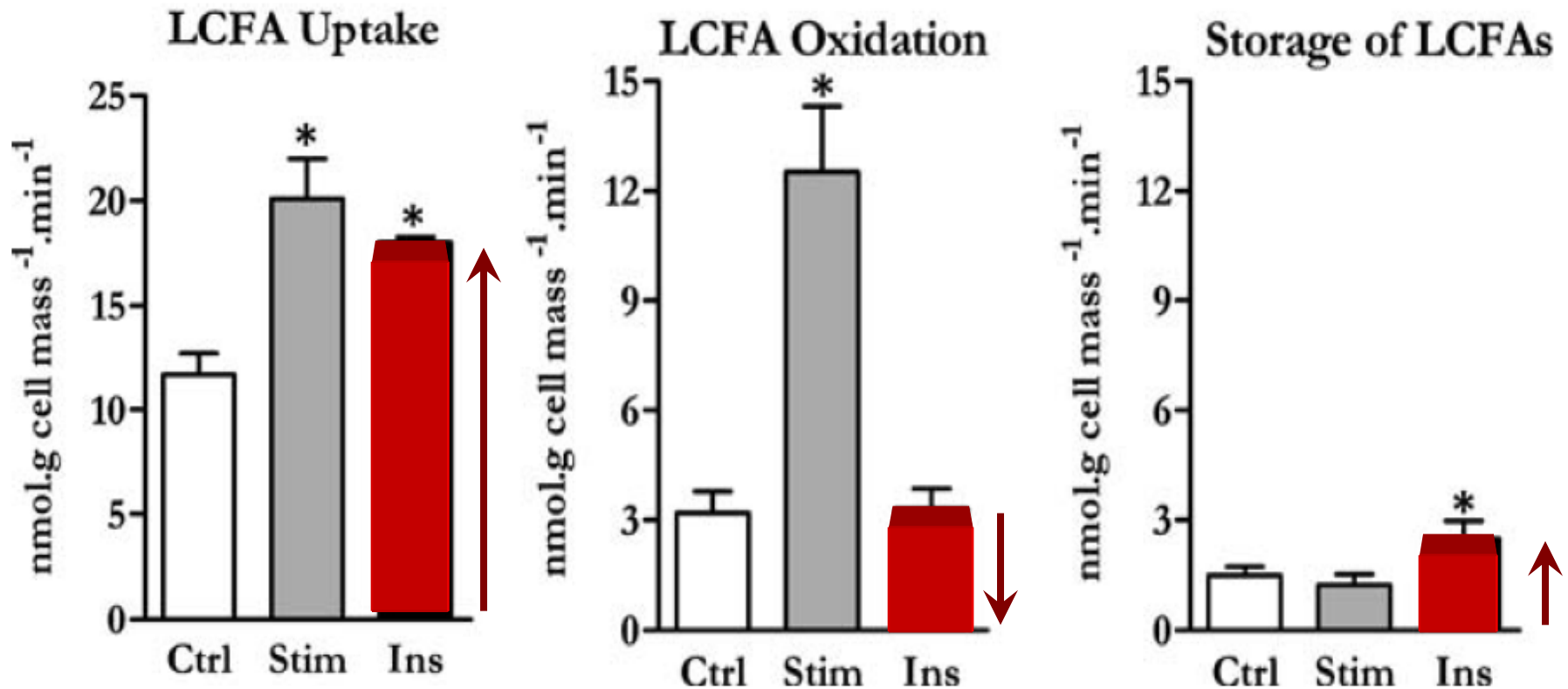
60-70%

Λιπαρά οξέα μακράς αλύσου

20%

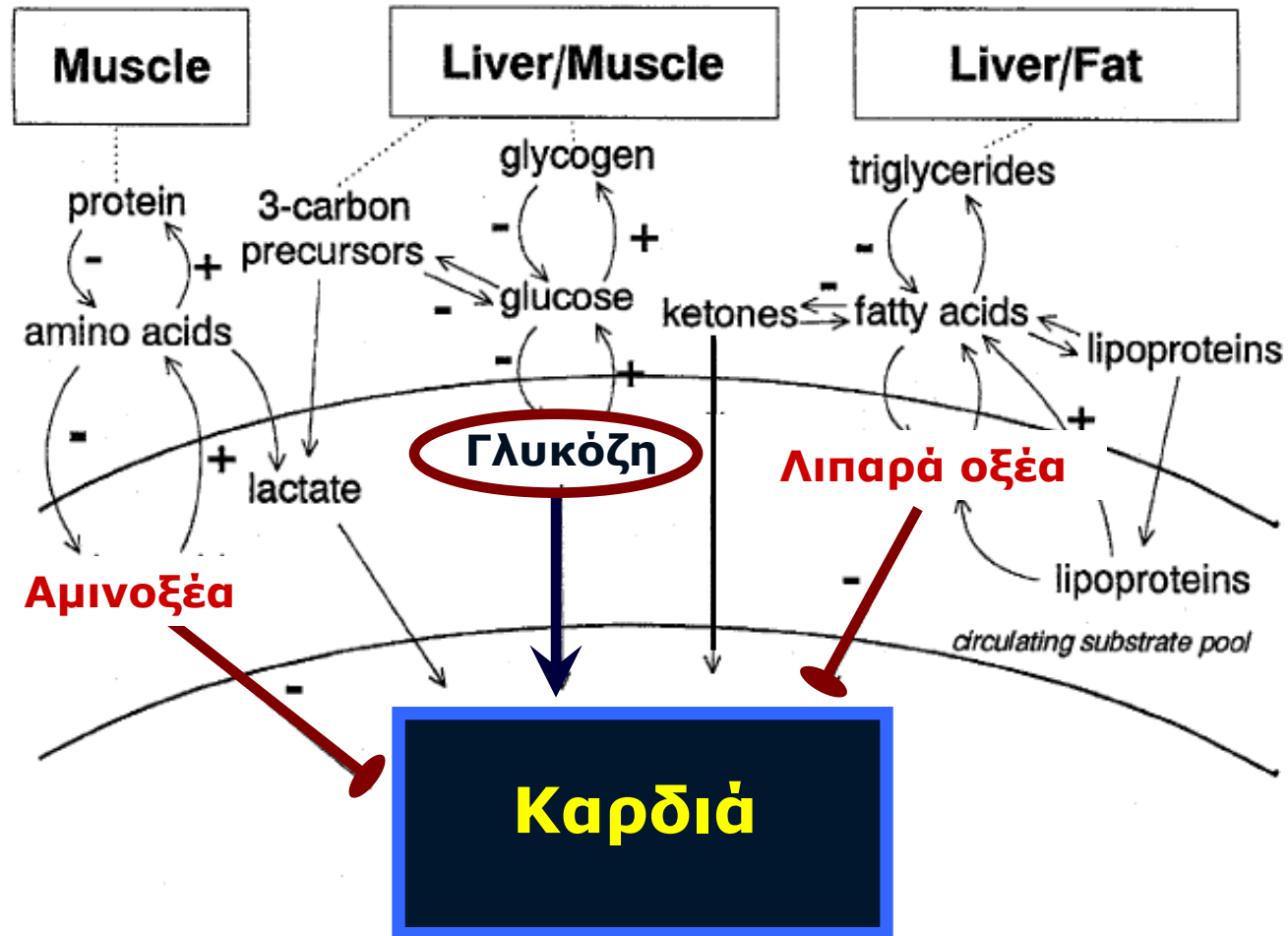


Επίδραση ινσουλίνης στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων



Diabetes 57:32–40, 2008, Molecular and Cellular Biochemistry 299: 5–18,2007
Am J Physiol Endocrinol Metab 281:600-607, 2001

Έμμεση επίδραση Ινσουλίνης στον καρδιακό μεταβολισμό

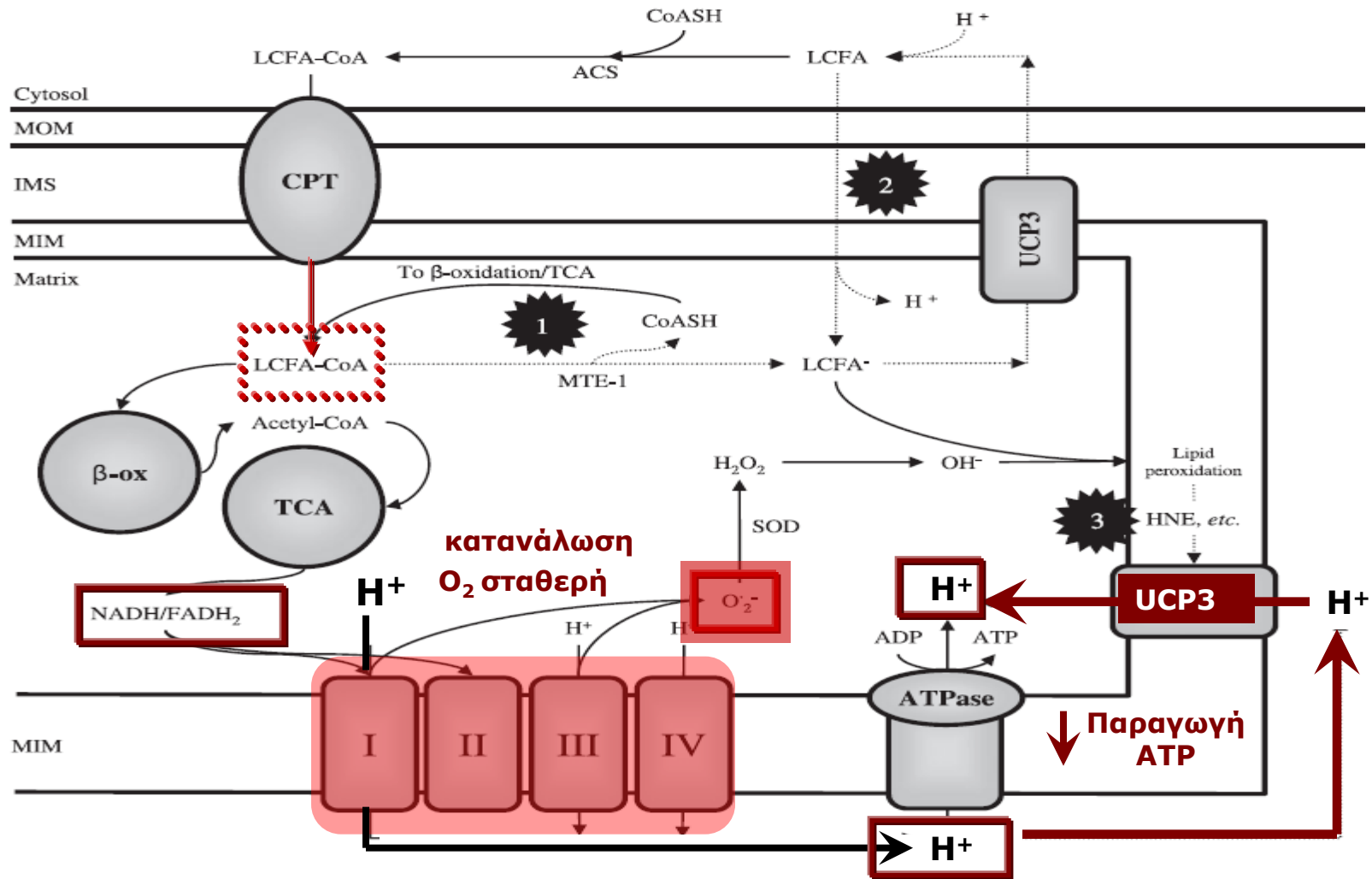


**Η Ινσουλίνη τελικά μειώνει την μυοκαρδιακή
δυνατότητα παραγωγής ATP ;**



Όχι

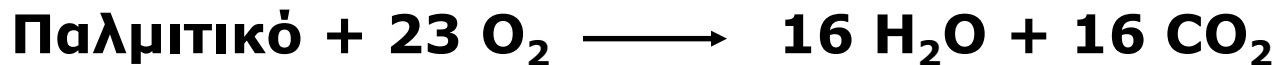
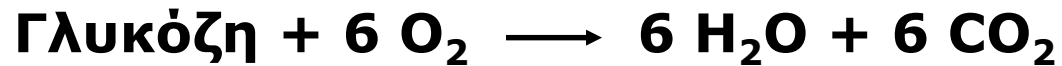
Τα λιπαρά οξέα αυξάνουν τις πρωτεΐνες αποσύζευξης που μειώνουν την παραγωγή ATP μέσω επανεισόδου H⁺



The FASEB Journal 21:312-324, 2007

Am J Physiol Heart Circ Physiol 290:2480-2497, 2006, Diabetes 49:143-156, 2000

Η οξείδωση των λιπαρών οξέων απαιτεί περισσότερο O₂



**4πλάσια
ποσότητα
οξυγόνου**

**Για την ίδια ποσότητα παραγόμενου ATP
η οξείδωση των λιπαρών οξέων
καταναλώνει 12% περισσότερο O₂ σε
σχέση με την οξείδωση της γλυκόζης**

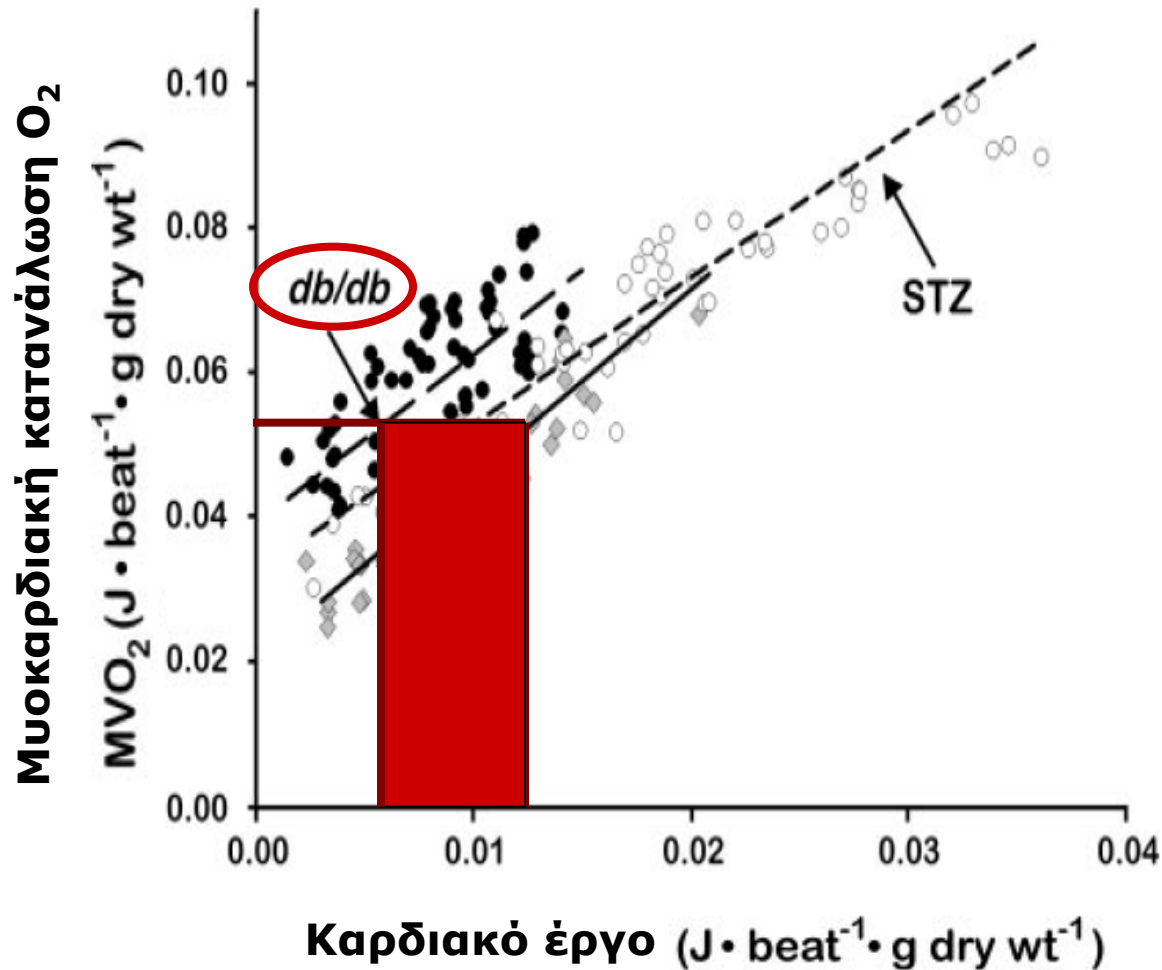
Οξείδωση Γλυκόζης : οικονομία O₂

Παραγωγή ATP
Κατανάλωση O₂

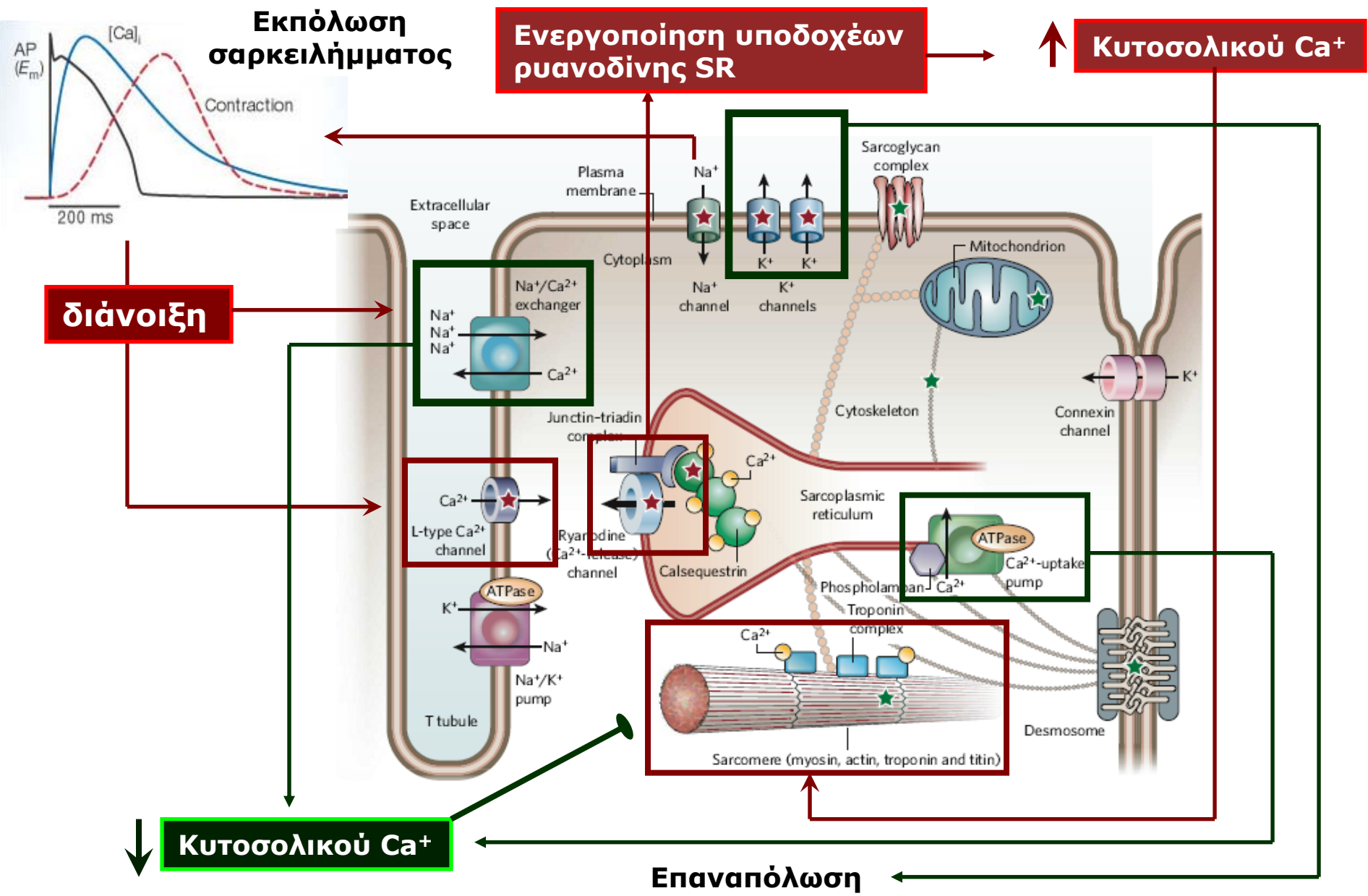


Η Ινσουλίνη μειώνει τις απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε O₂

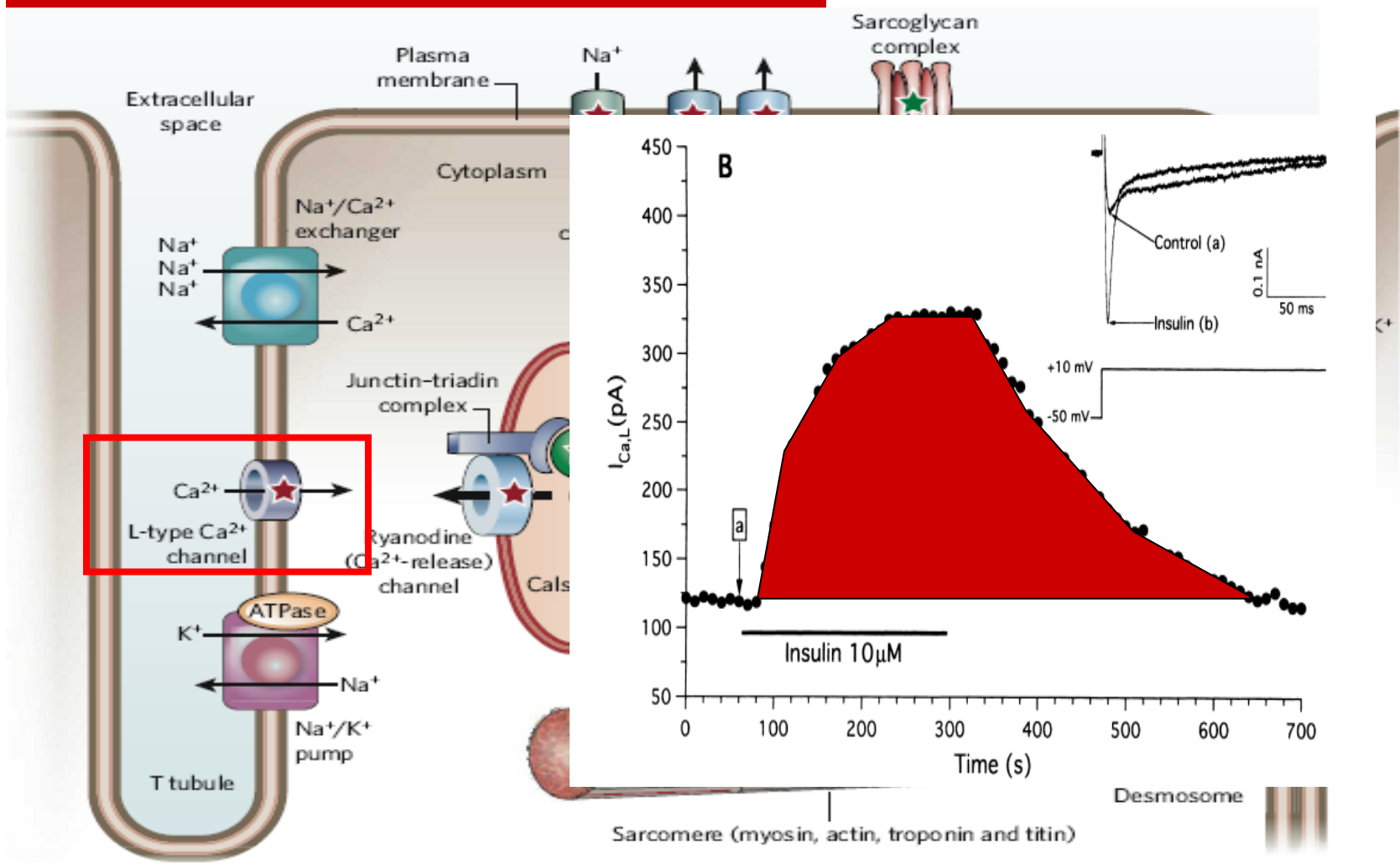
Σε ΣΔ η αυξημένη κατανάλωση O_2 μειώνει την καρδιακή αποδοτικότητα (καρδιακό έργο / κατανάλωση O_2)



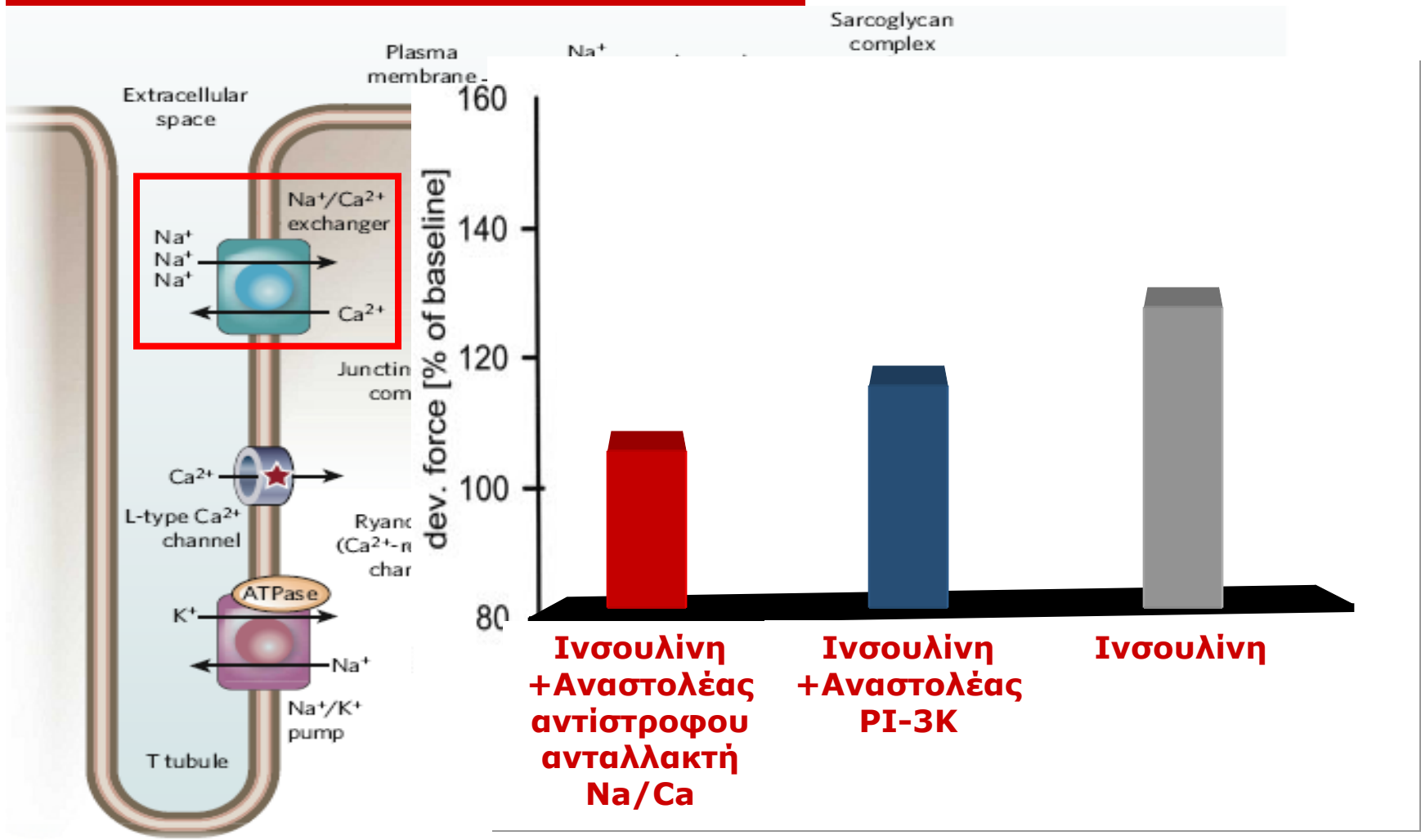
Ινσουλίνη και καρδιακή συσταλτικότητα



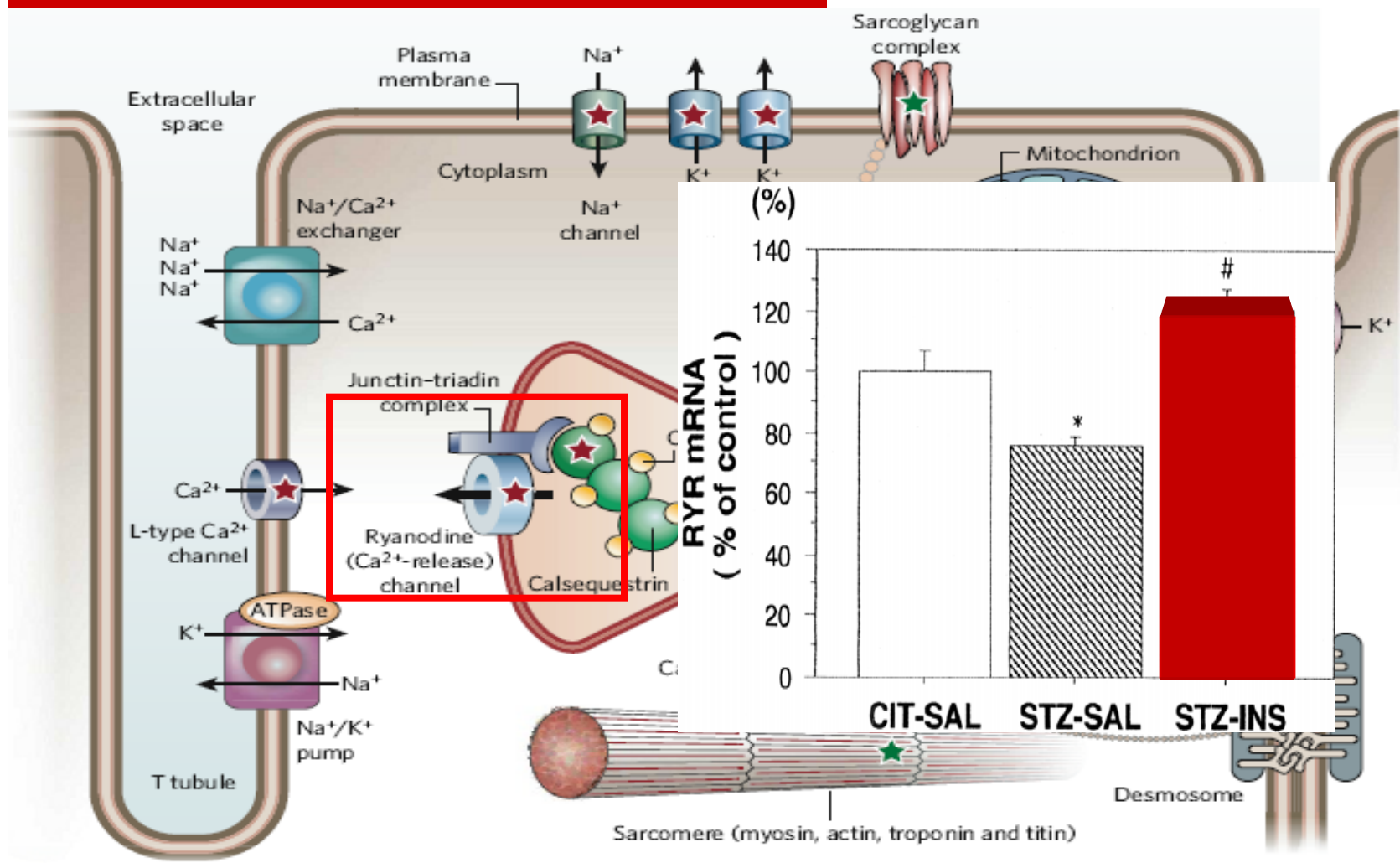
Η Ινσουλίνη αυξάνει την εισροή Ca μέσω L διαύλων Ca σε καρδιακά μυϊκά κύτταρα



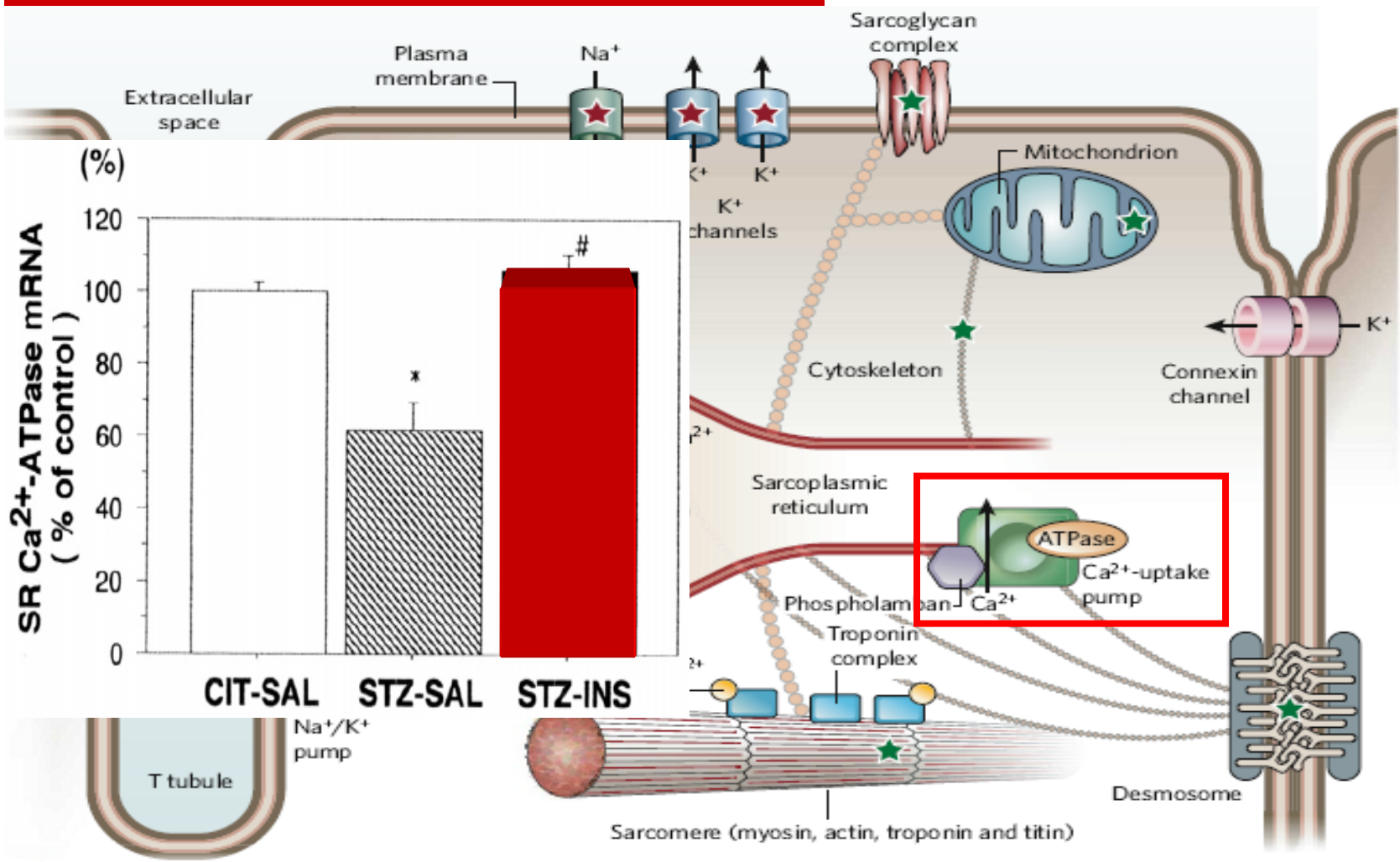
Η επίδραση της Ινσουλίνης στη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα εξαρτάται από τον ανταλλακτή $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$



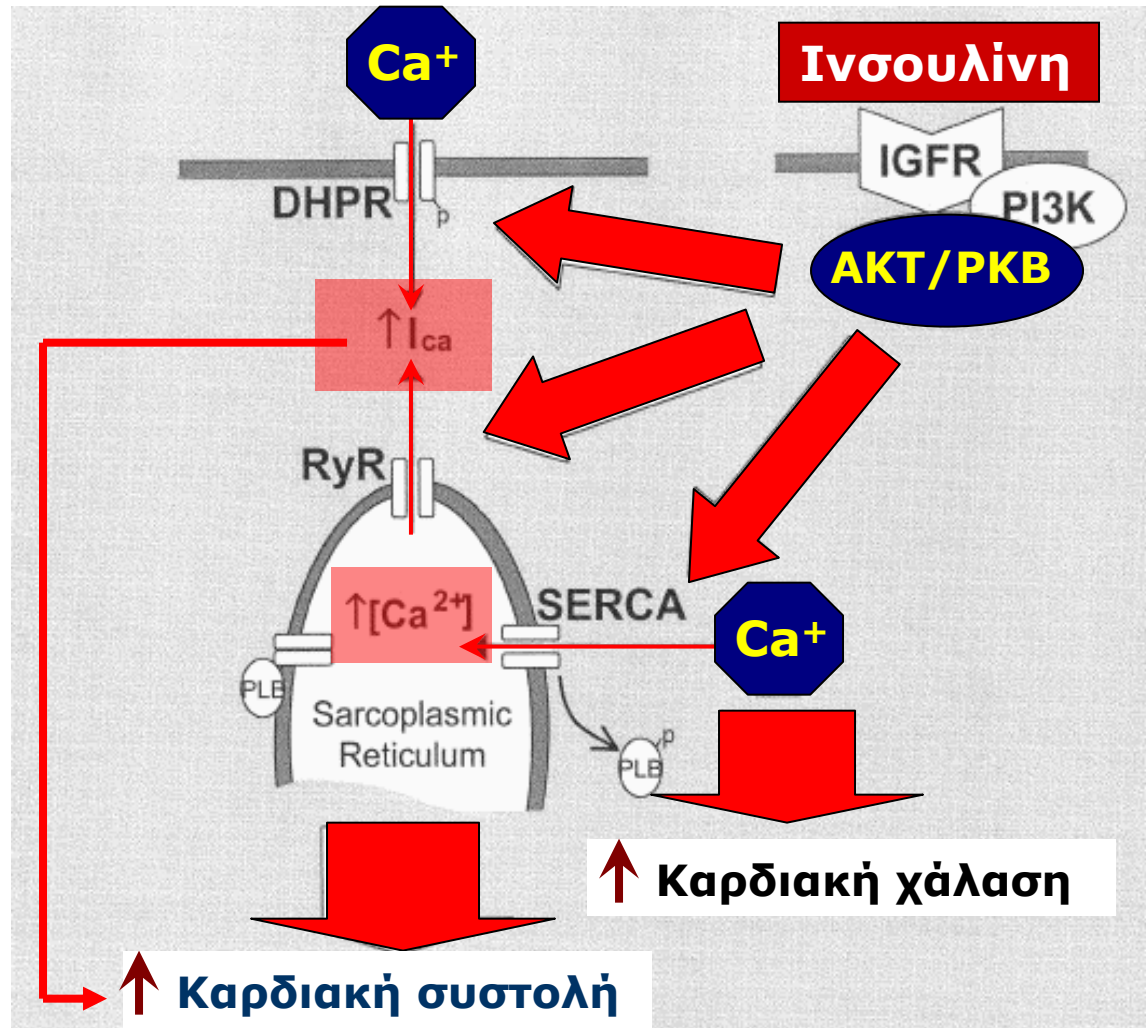
Η Ινσουλίνη αυξάνει την έκφραση του mRNA του RYR



Η Ινσουλίνη αυξάνει την έκφραση του mRNA της SR Ca²⁺-ATPase

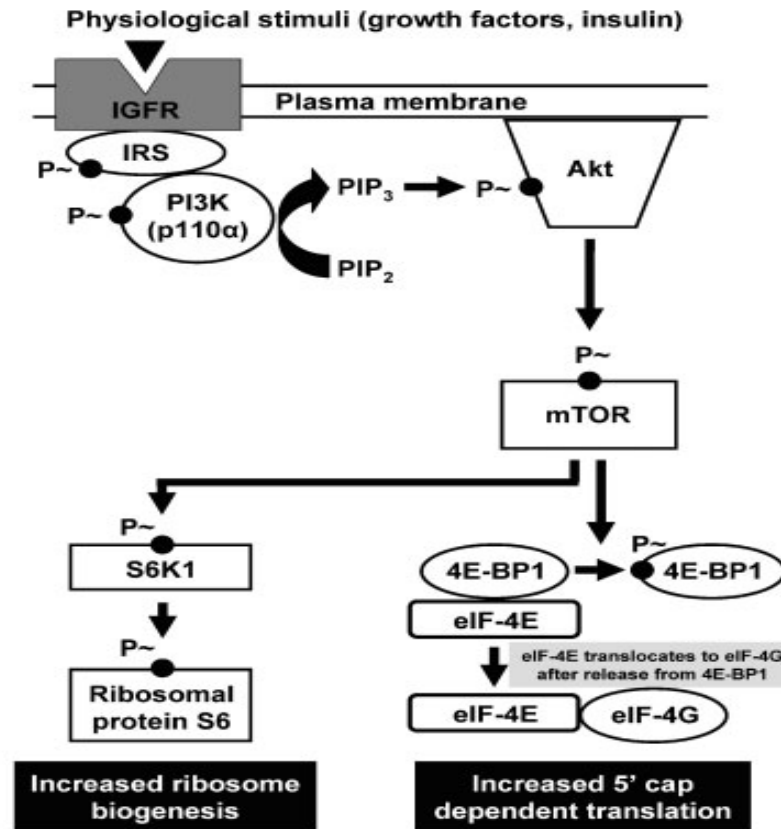


Η Ινσουλίνη βελτιώνει τη μυοκαρδιακή σύσπαση και τη μυοκαρδιακή χάλαση



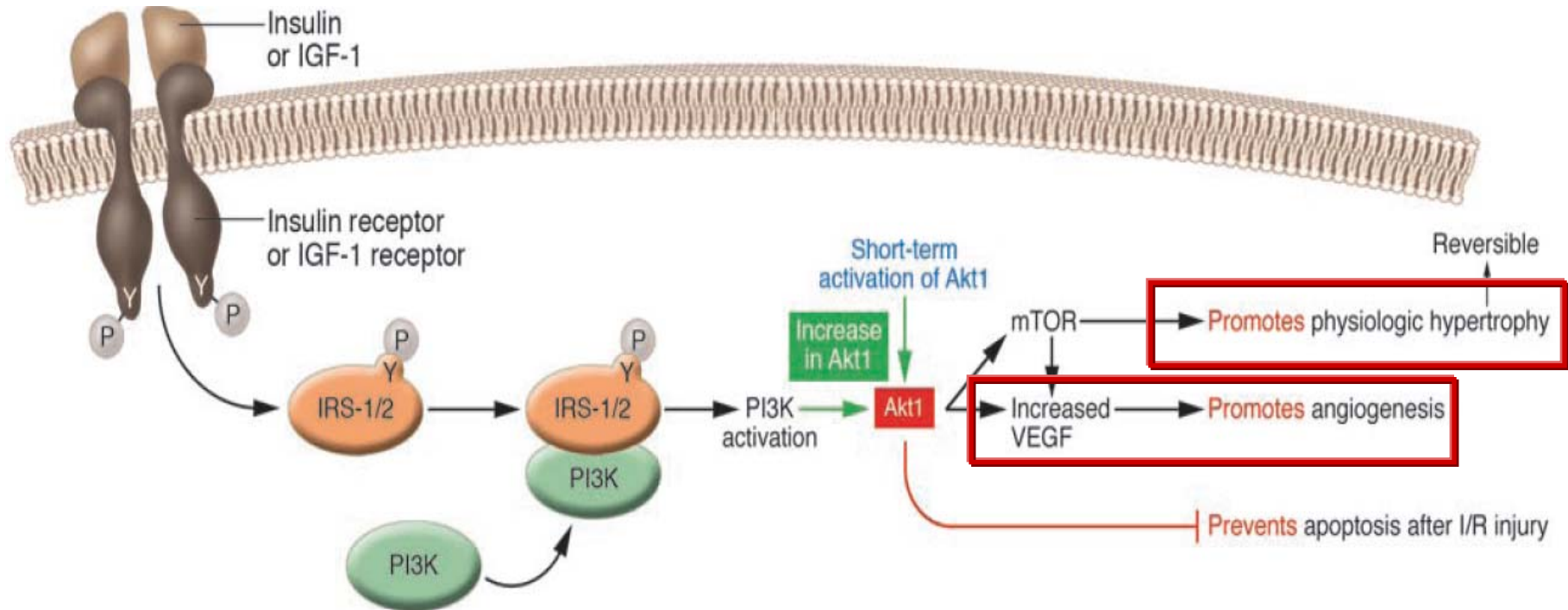
Αναβολικές δράσεις Ινσουλίνης

Η Ινσουλίνη διεγείρει την πρωτεϊνοσύνθεση και τη ριβοσωμιακή δραστηριότητα

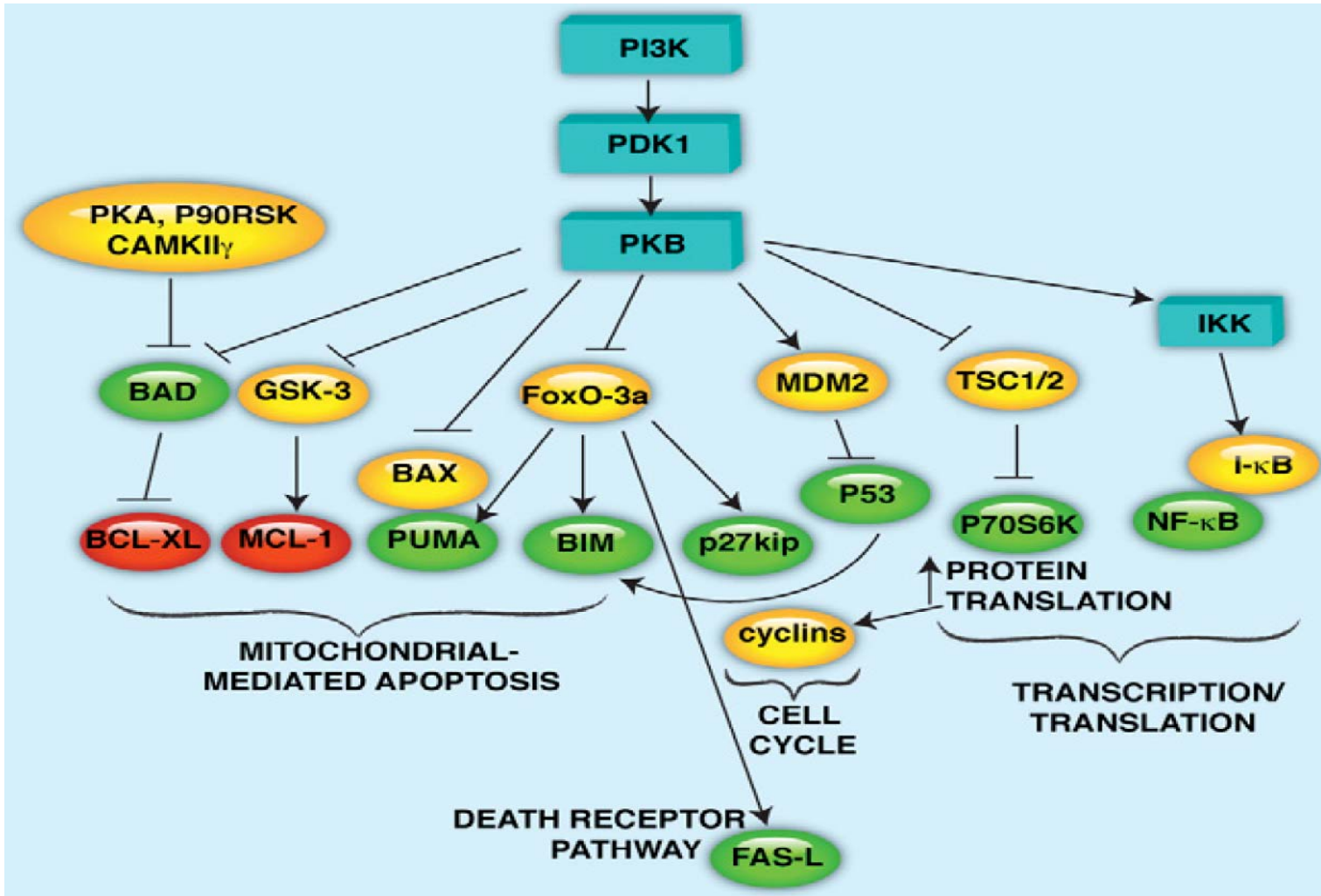


Διέγερση ριβοσωμιακής δραστηριότητας και πρωτεϊνοσύνθεσης

Η Ινσουλίνη διεγείρει την υπερτροφία και την αγγειογένεση

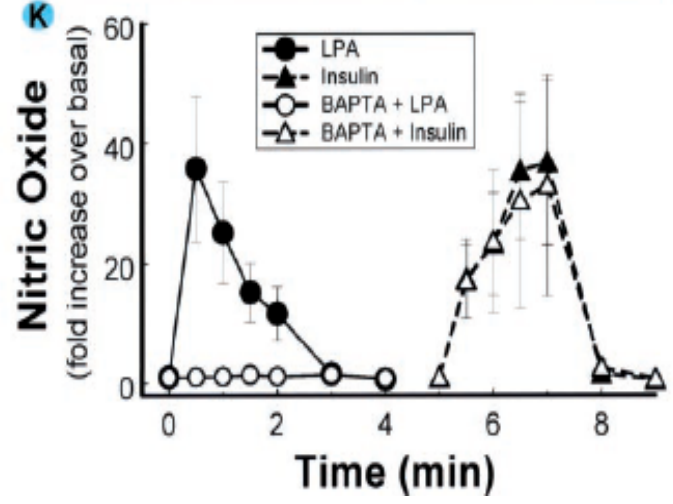
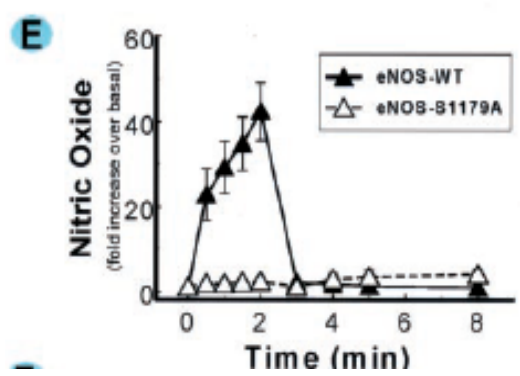
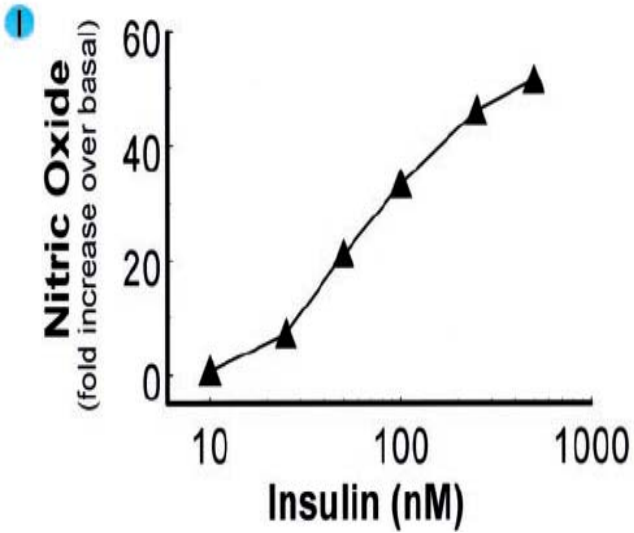
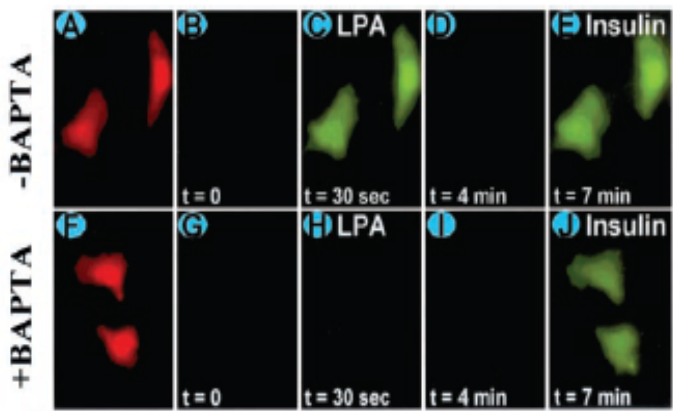
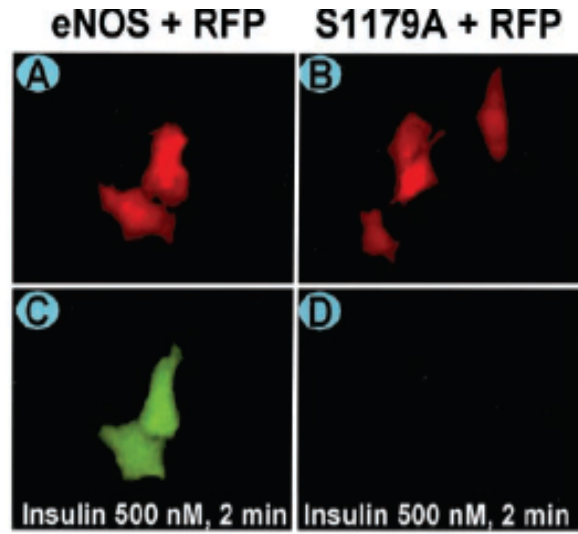
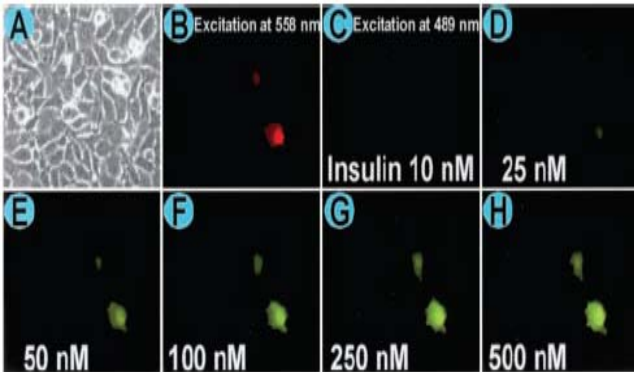


Μείωση απόπτωσης μέσω της οδού PI3K/PKB



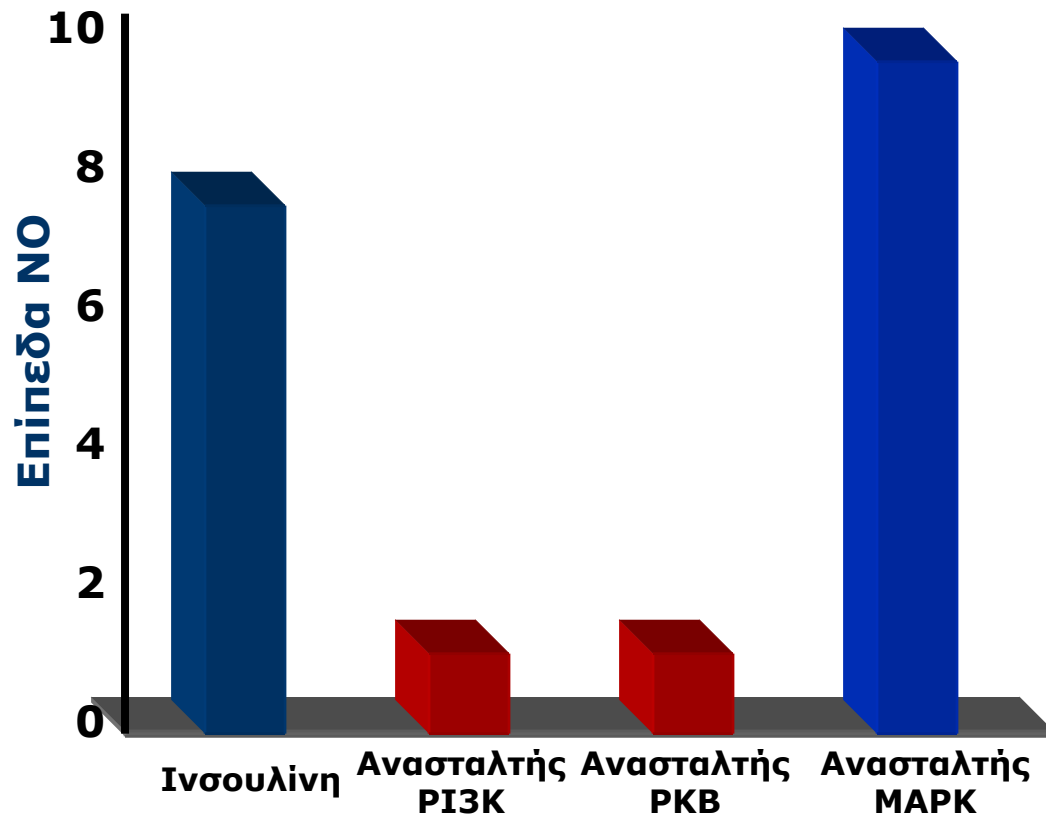
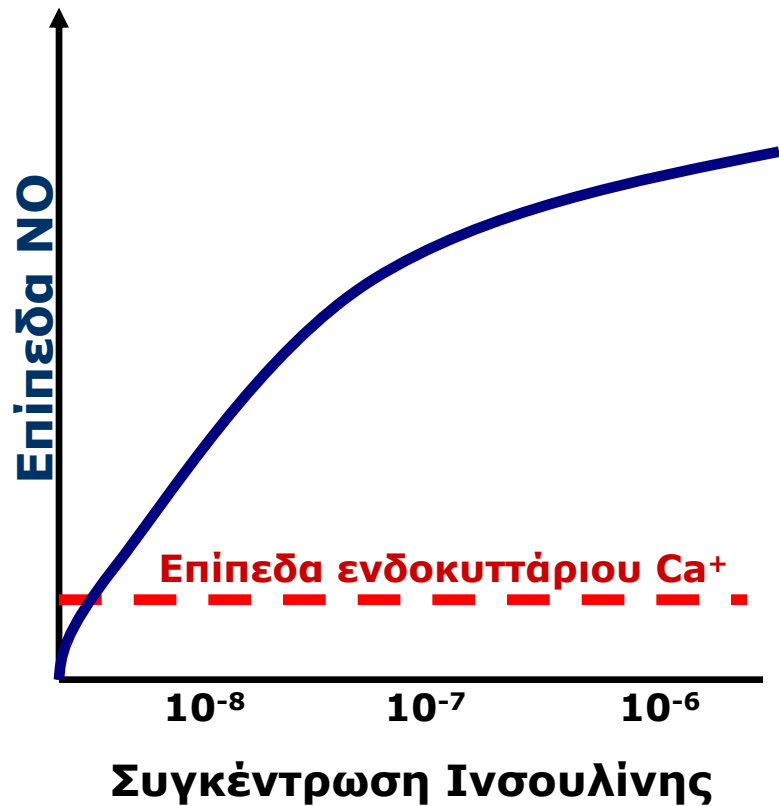
Ινσουλίνη και μυοκαρδιακή αιμάτωση

Η Ινσουλίνη ενεργοποιεί το eNOS

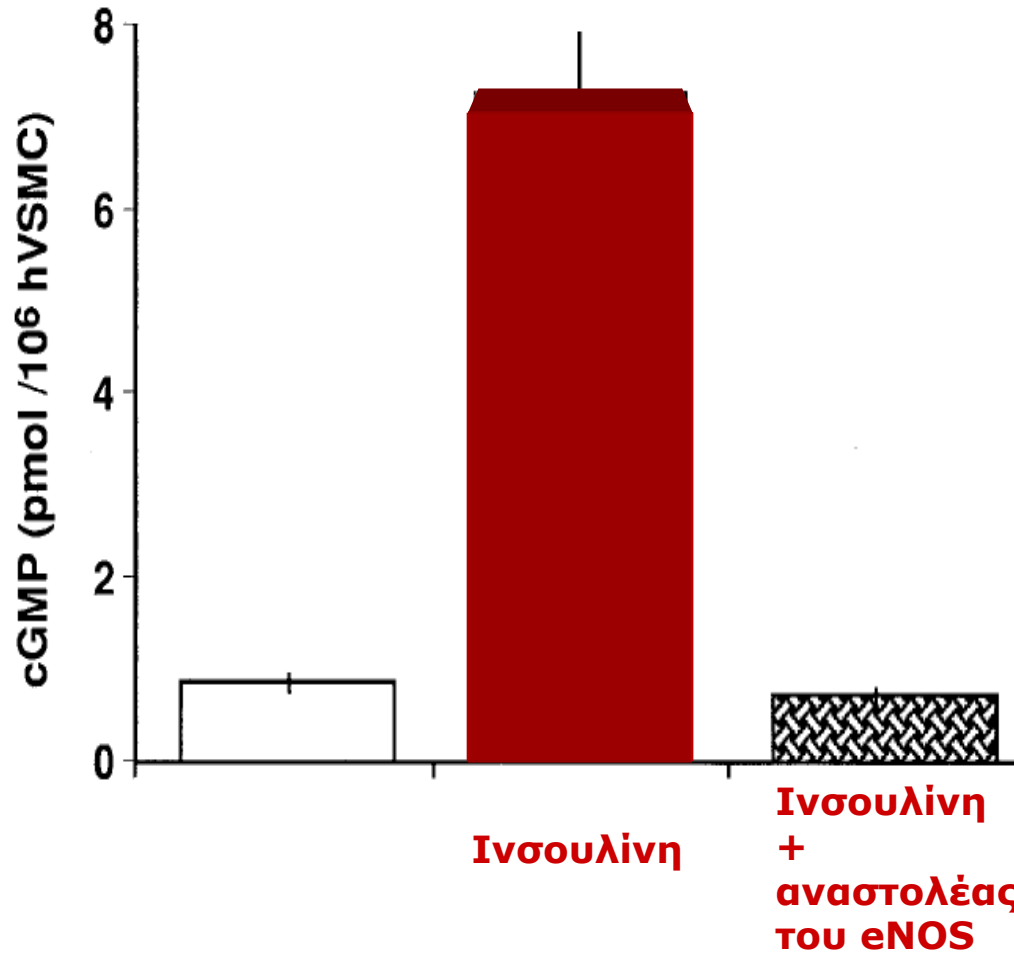


The Journal of Biological Chemistry 276, 30392–30398, 2001
 Biol Chem 278:30821-30827, 2003

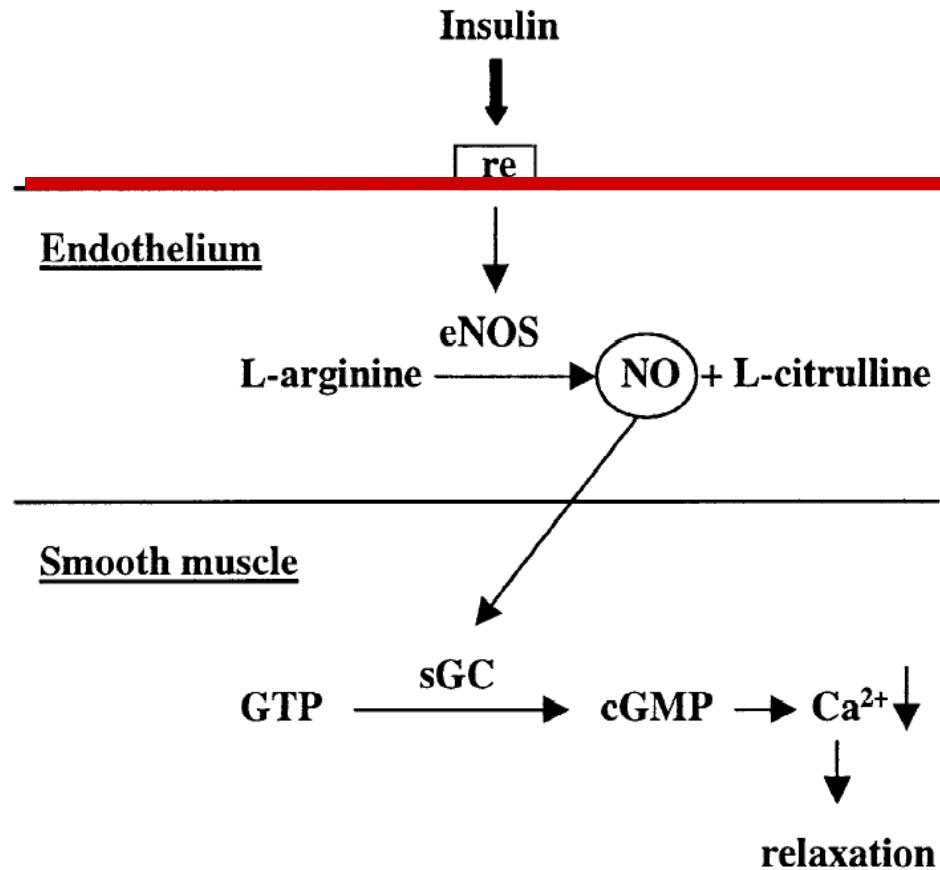
Η Ινσουλίνη αυξάνει το NO ανεξάρτητα από Ca^{2+} , μέσω PI3K και PKB



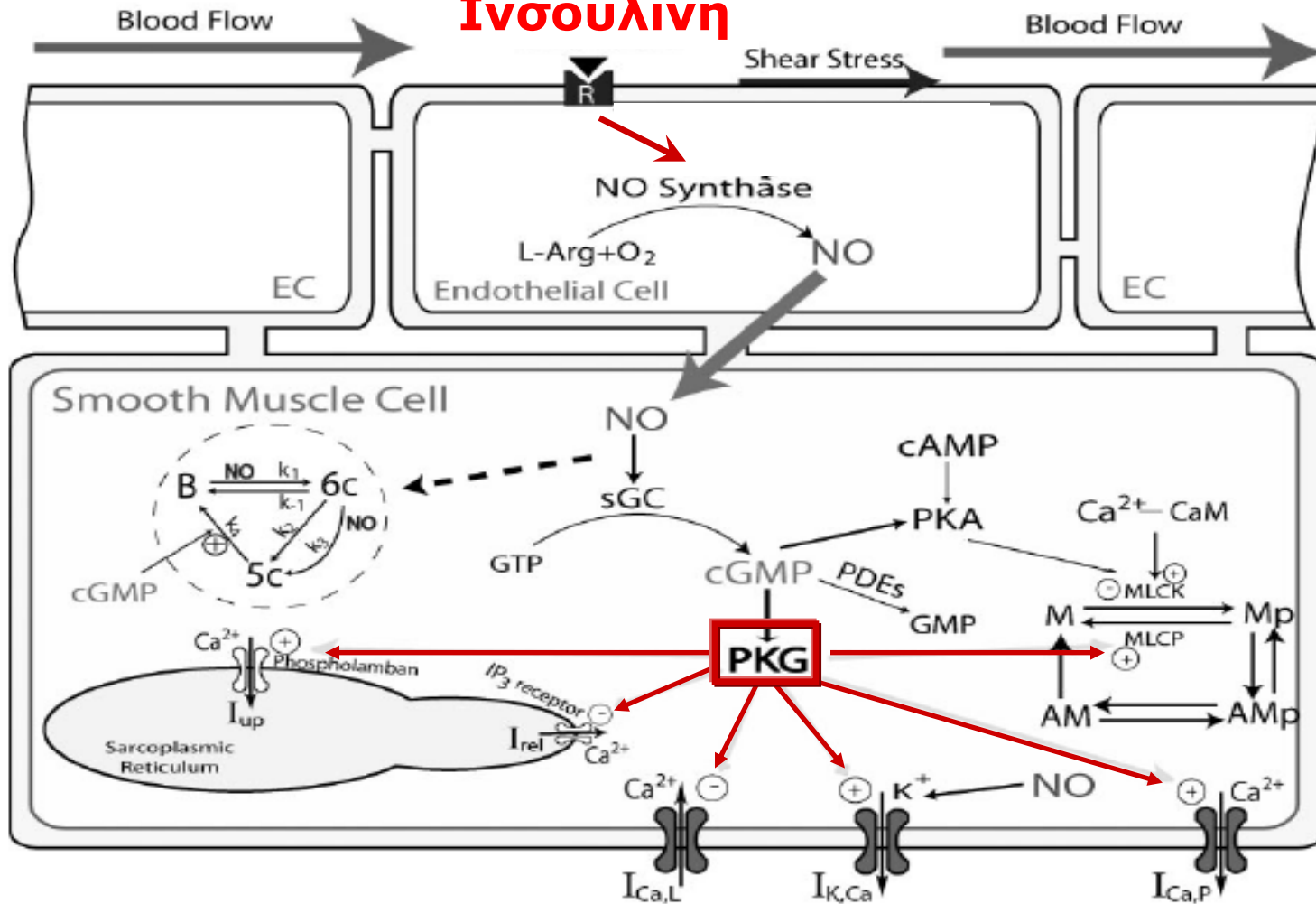
Η Ινσουλίνη αυξάνει τη cGMP στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων



Ινσουλίνη και μυοκαρδιακή ροή αίματος



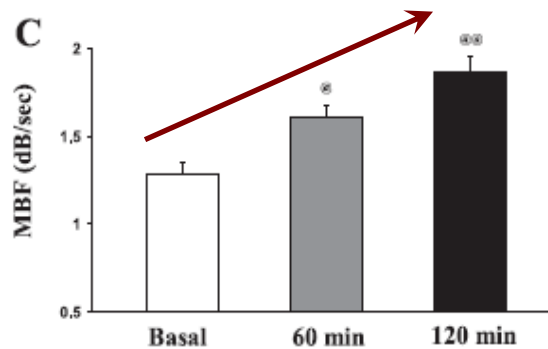
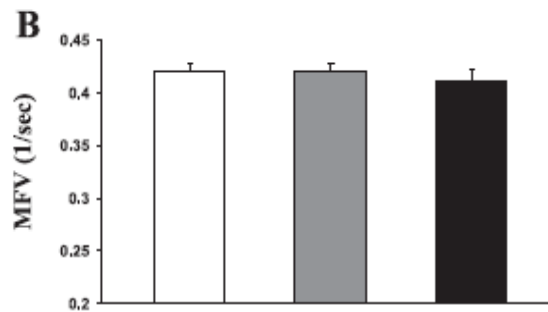
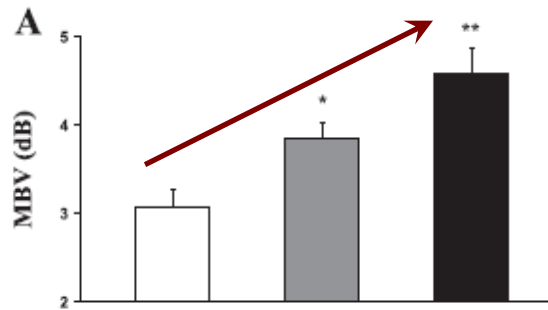
Ινσουλίνη



Am J Physiol Heart Circ Physiol 289:886-897, 2005

Pharmacol Rev 52:375-413, 2000

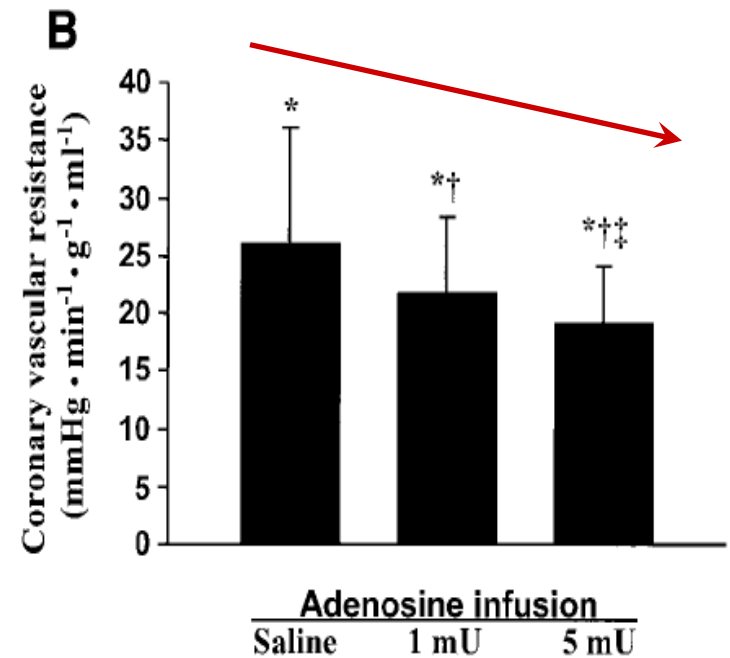
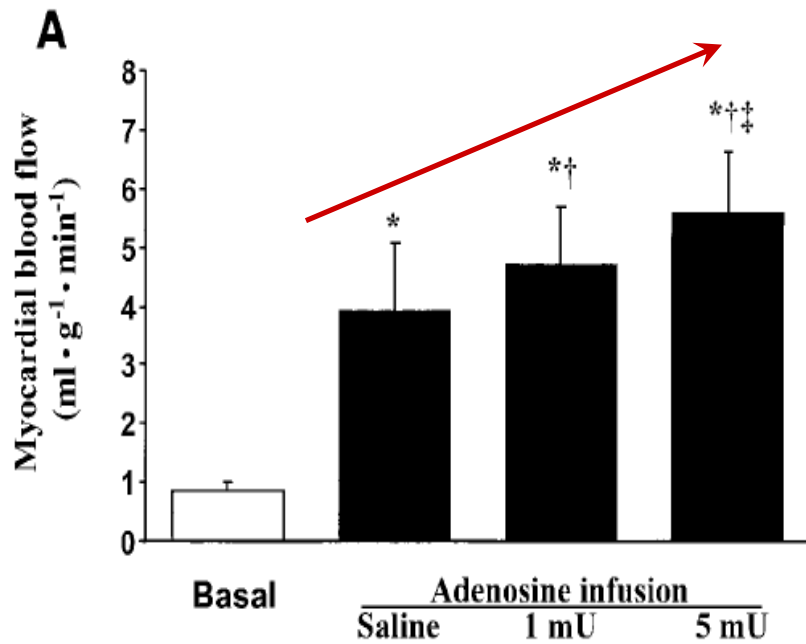
Η ινσουλίνη αυξάνει την μυοκαρδιακή μικροκυκλοφορία



$$MBF = MBV \times MFV$$

Η αύξηση της αιματικής ροής οφείλεται σε αύξηση του όγκου αίματος

Η Ινσουλίνη αυξάνει τη μυοκαρδιακή ροή αίματος και μειώνει τις στεφανιαίες αγγειακές αντιστάσεις



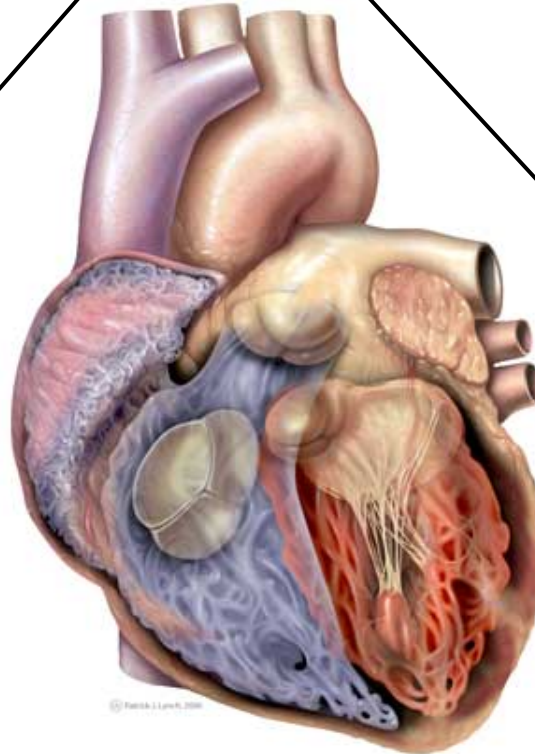
Ινσουλίνη

Λειτουργικότητα

Μορφολογία

Βιωσιμότητα

Αιμάτωση



© Patricia J. Lynch, 2008

Ινσουλίνη



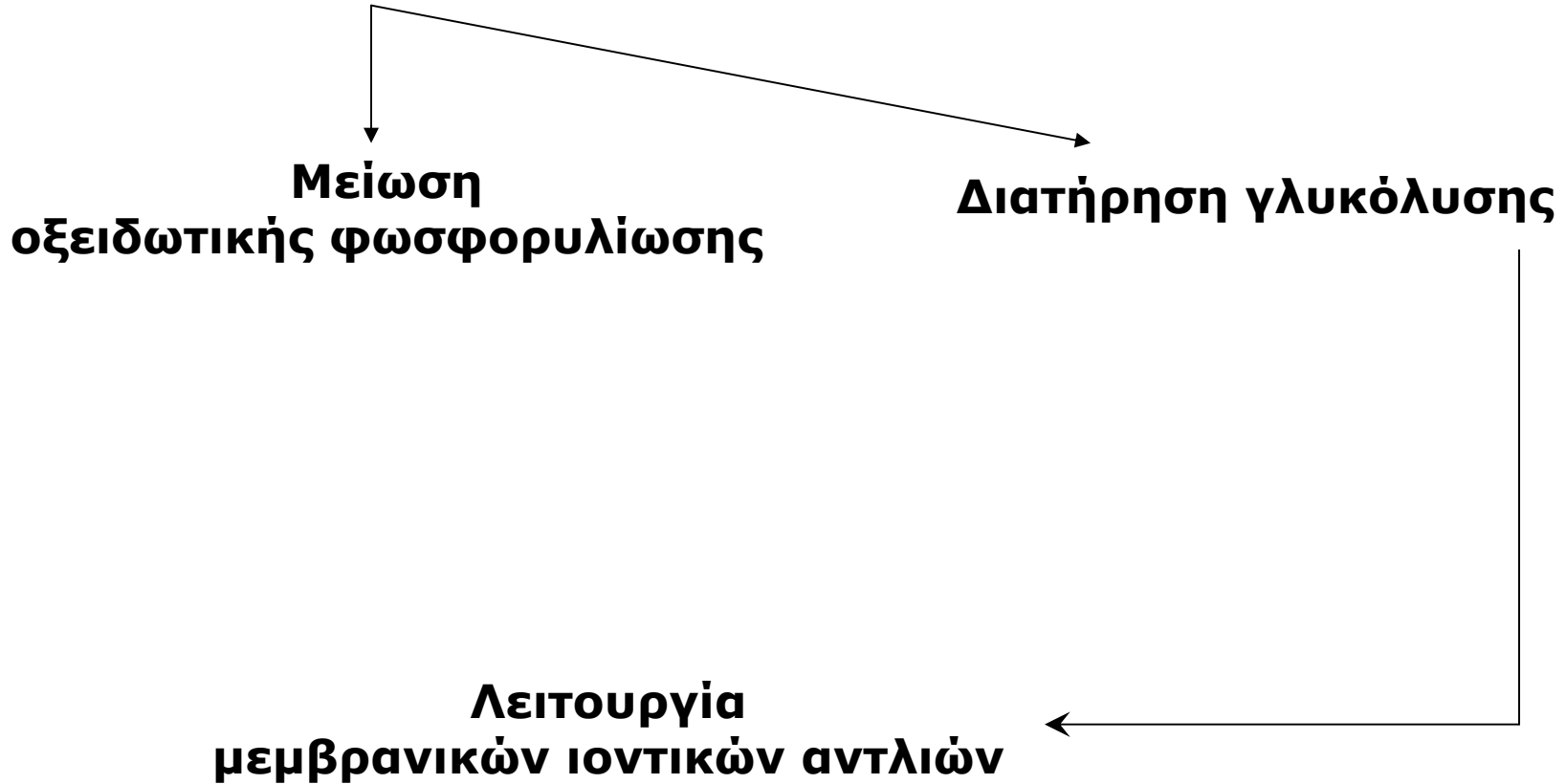
Δυνατή και υγιής καρδιά

Μπορούμε να εκμεταλλευτούμε αυτή την ευεργετική επίδραση της ινσουλίνης πάνω στην καρδιακή λειτουργία ;

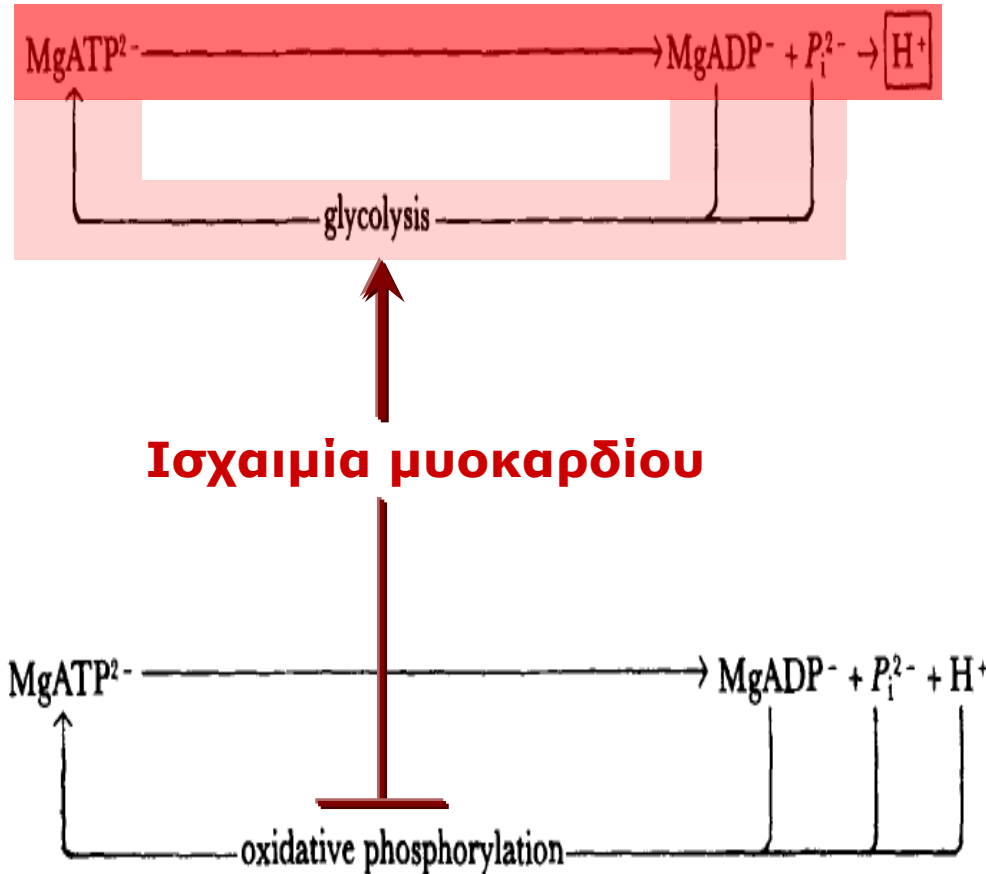


Εδώ και 40 περίπου έτη υπήρξε η σκέψη της χρησιμοποίησης της ινσουλίνης για τη βελτίωση της έκβασης των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων

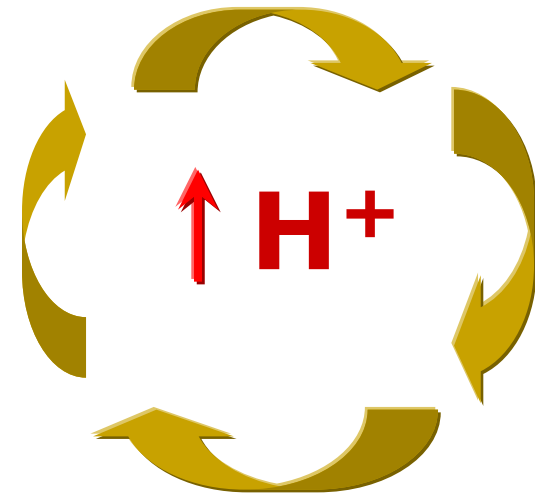
Ισχαιμία μυοκαρδίου



Ισχαιμία και αύξηση πρωτονίων: από πού προέρχονται ;

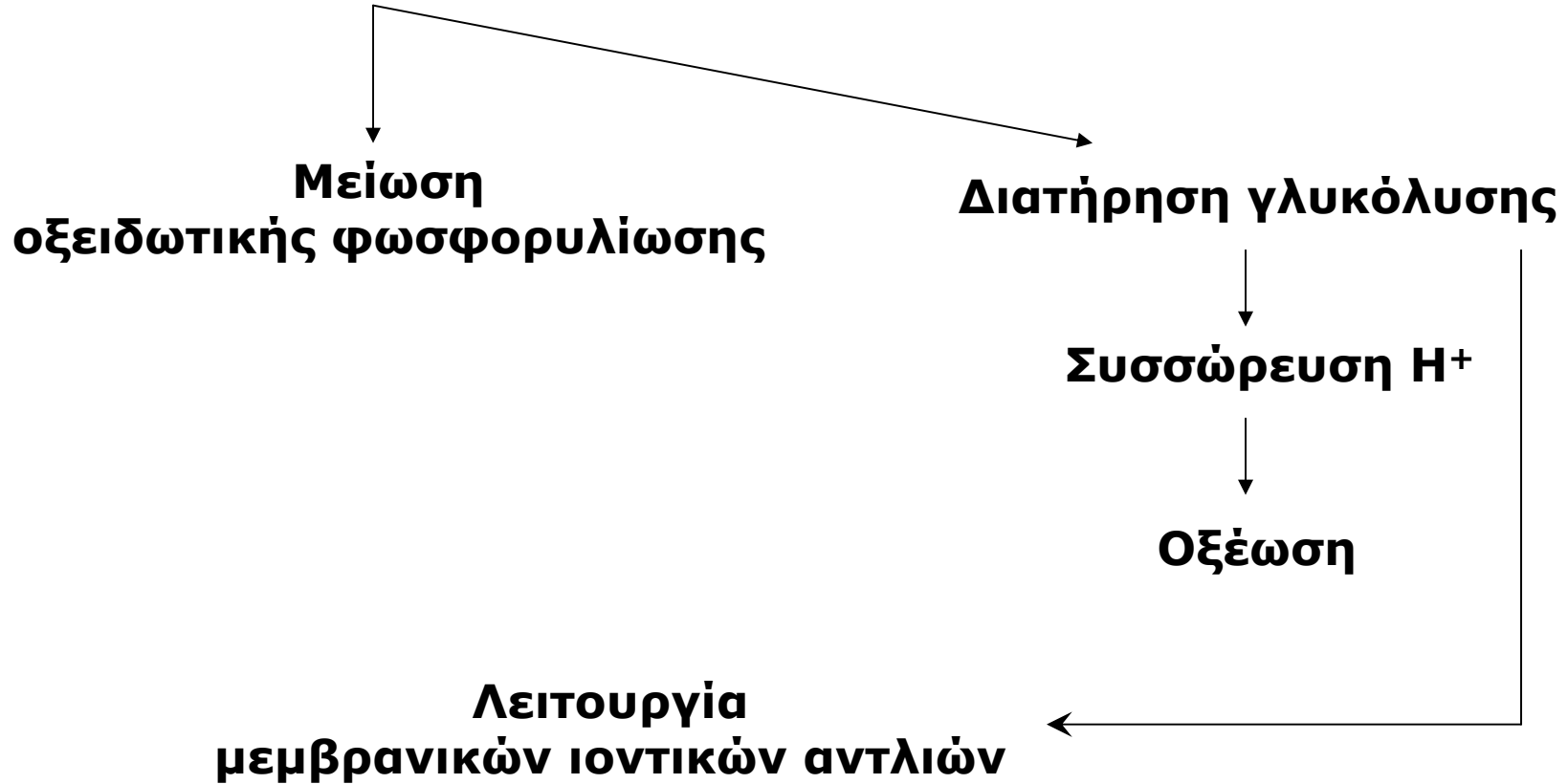


Η γλυκολυτική σύνθεση ATP
δεν καταναλώνει H^+

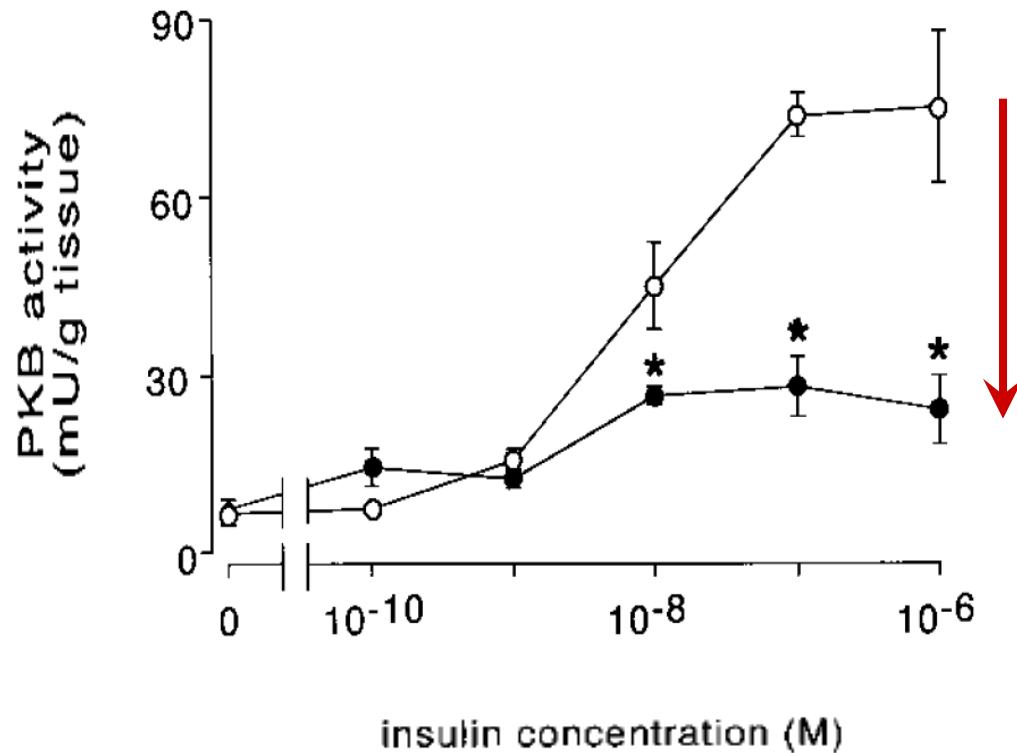


Η διάσπαση του ATP
αποδίδει ένα H^+

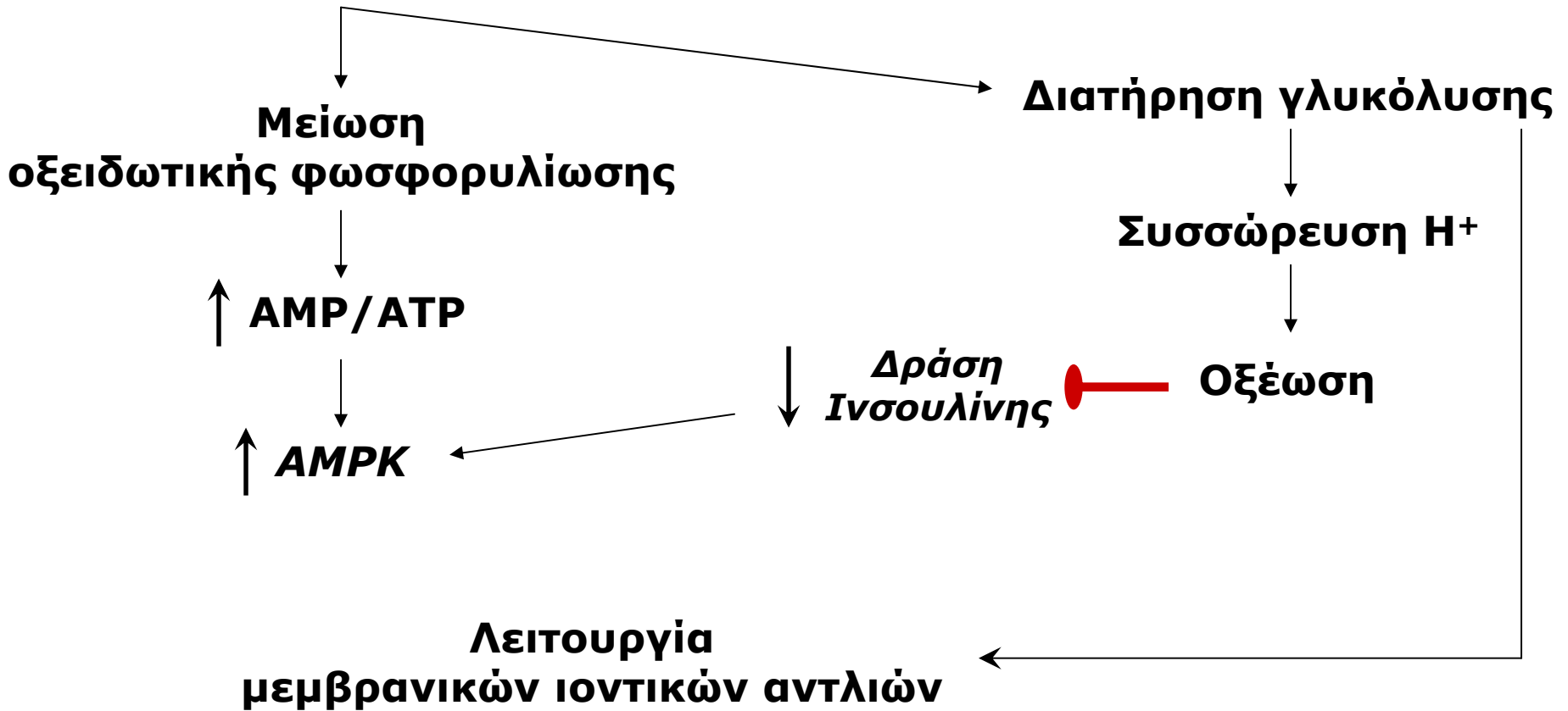
Ισχαιμία μυοκαρδίου



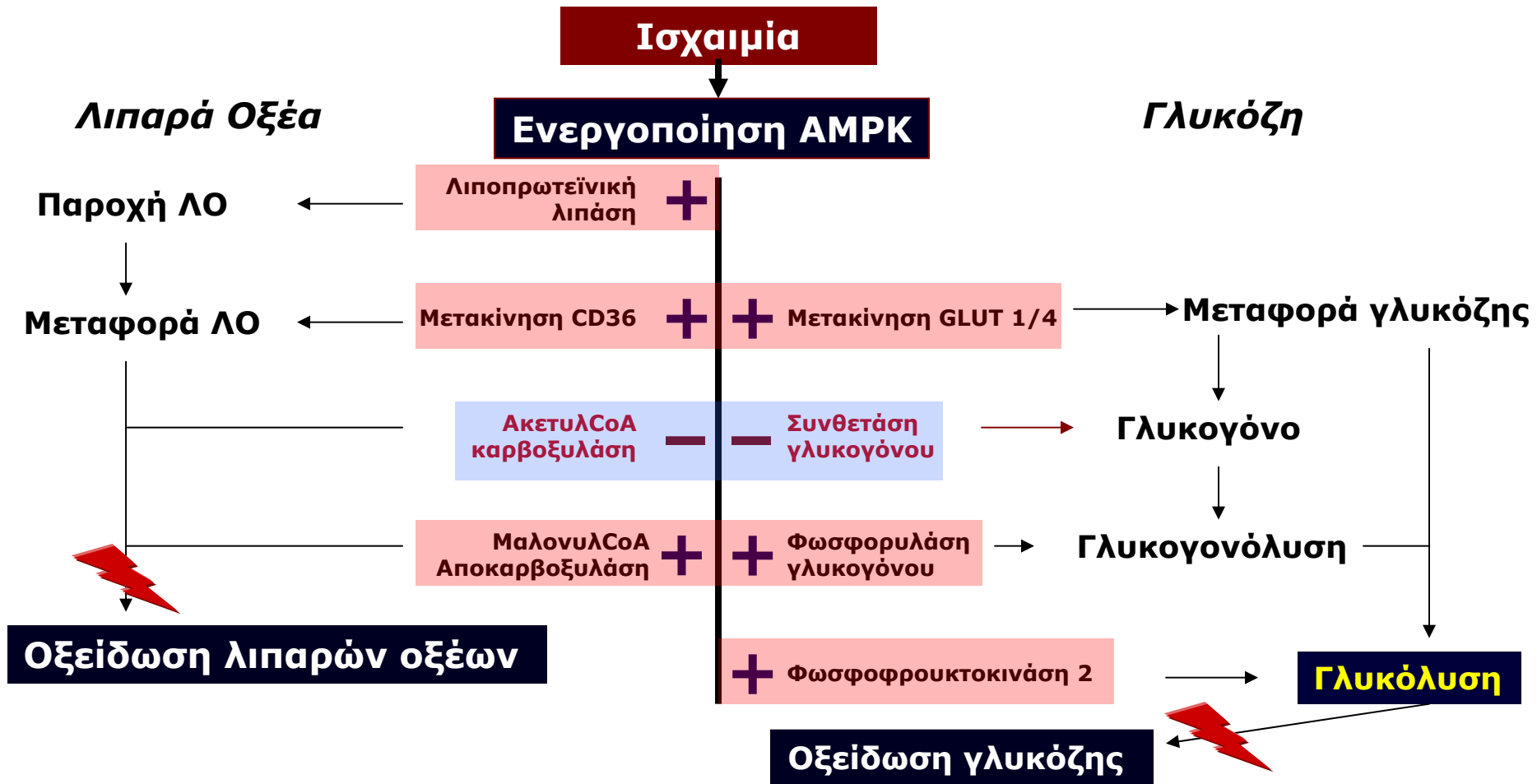
Η μυοκαρδιακή ισχαιμία αναστέλλει τη δράση της ινσουλίνης λόγω μείωσης του ενδοκυττάρριου ΡΗ



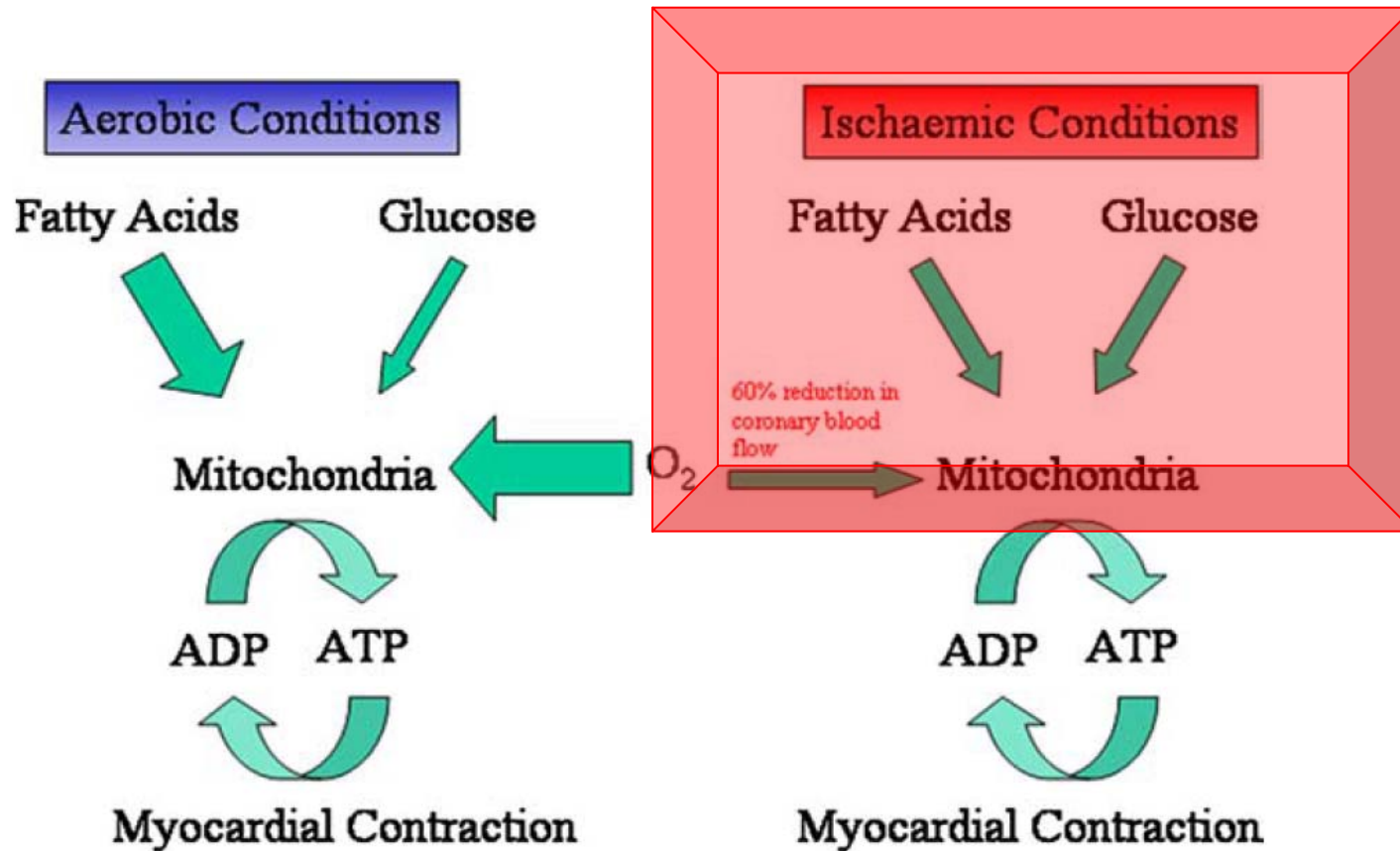
Ισχαιμία μυοκαρδίου



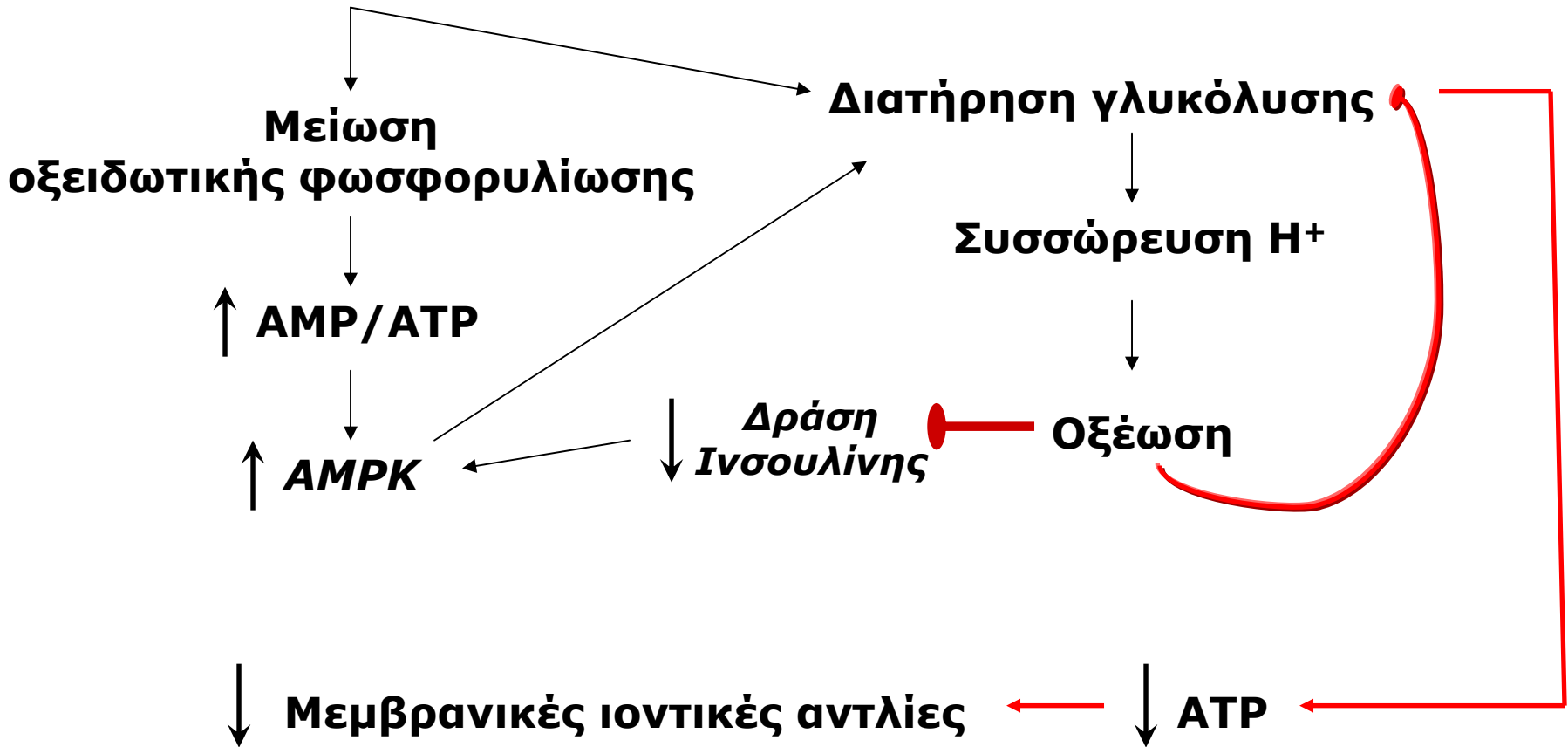
AMPK: Ο ενεργειακός μετρητής



Η μυοκαρδιακή ισχαιμία αυξάνει τον καρδιακό μεταβολισμό της γλυκόζης και μειώνει τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων

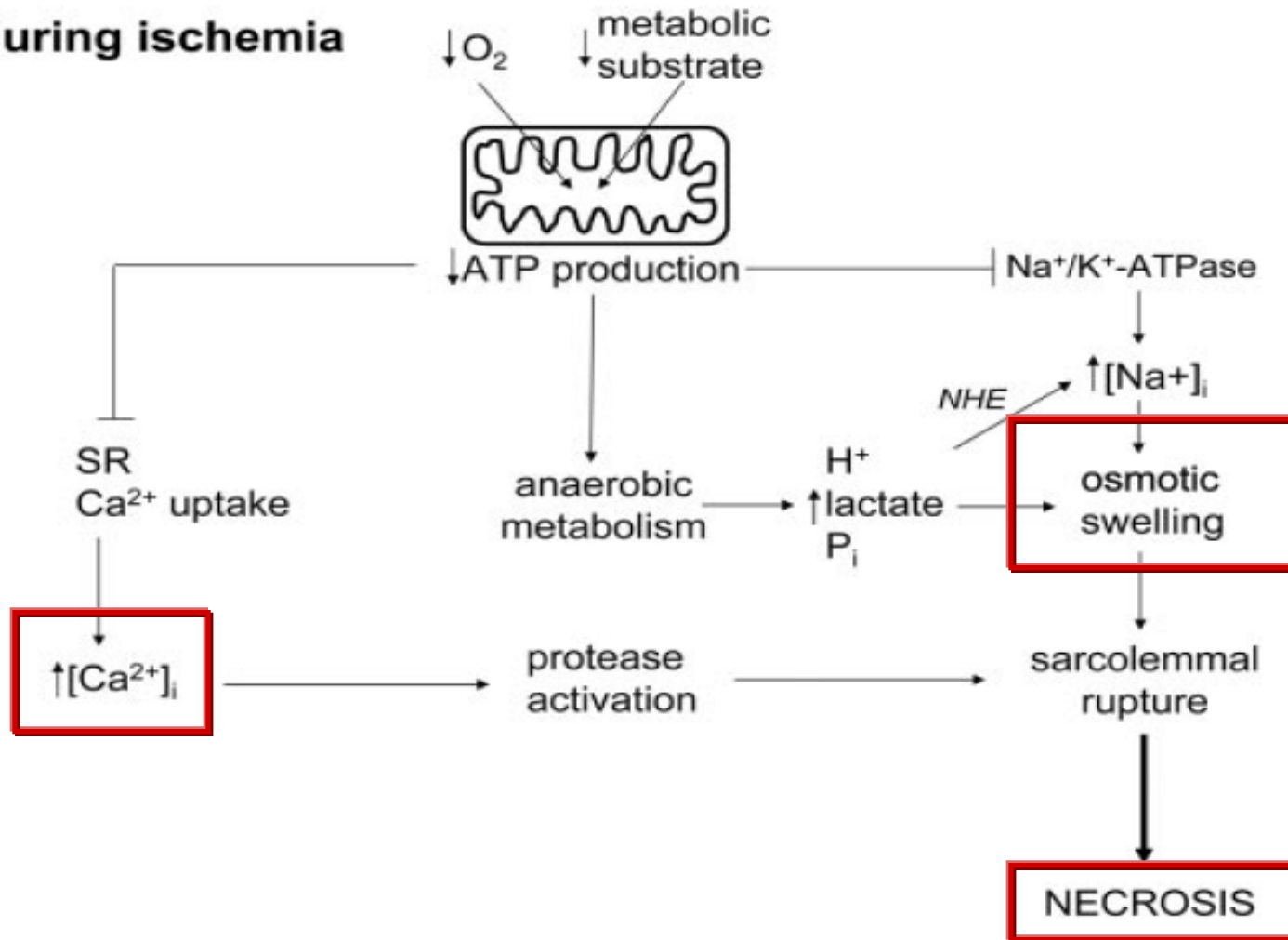


Παρατεταμένη Ισχαιμία μυοκαρδίου



Μηχανισμοί πρόκλησης νέκρωσης μυοκαρδιακών κυττάρων από ισχαιμία

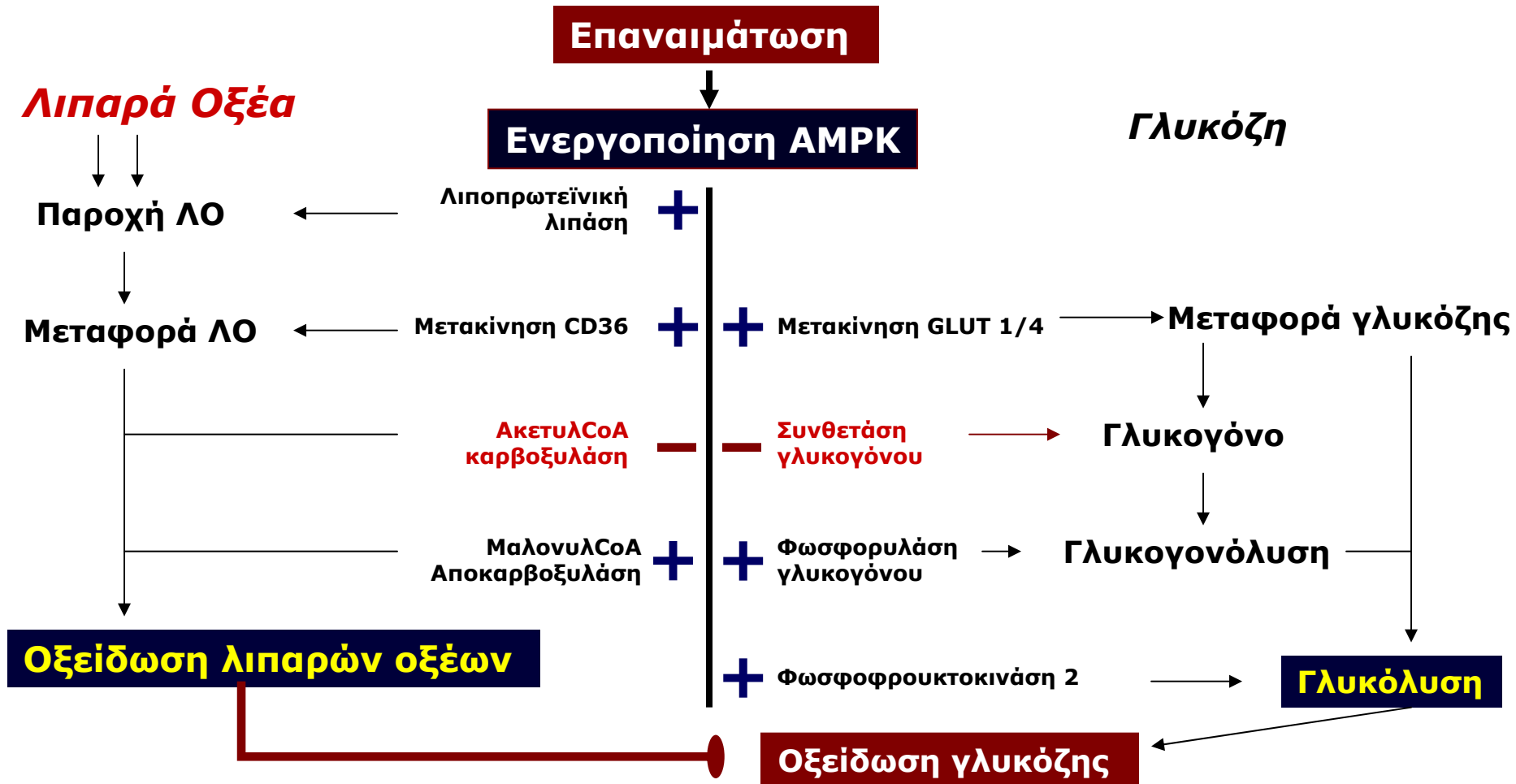
during ischemia



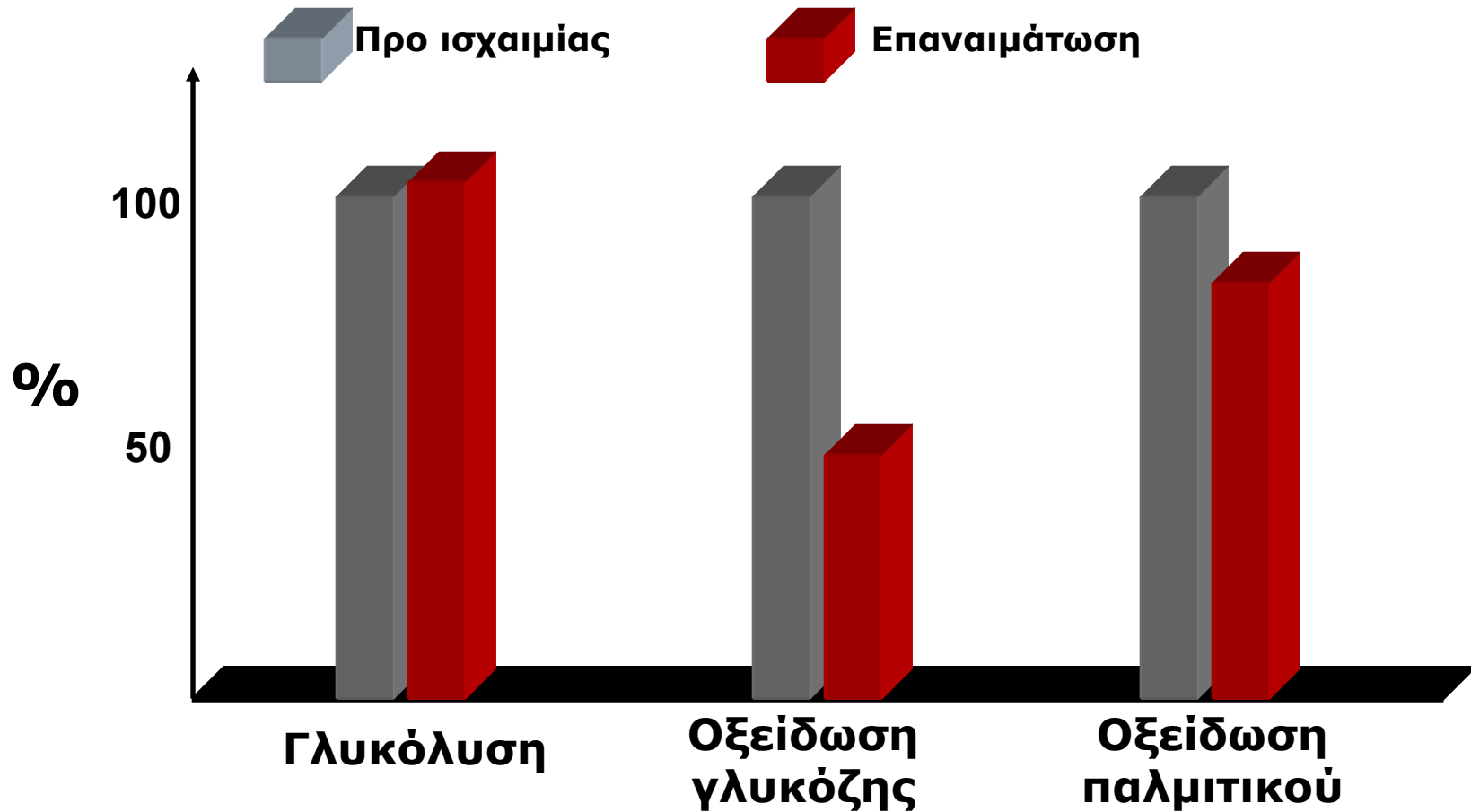
Επανάιμáτωση :

κίνδυνος μυοκαρδιακής βλάβης

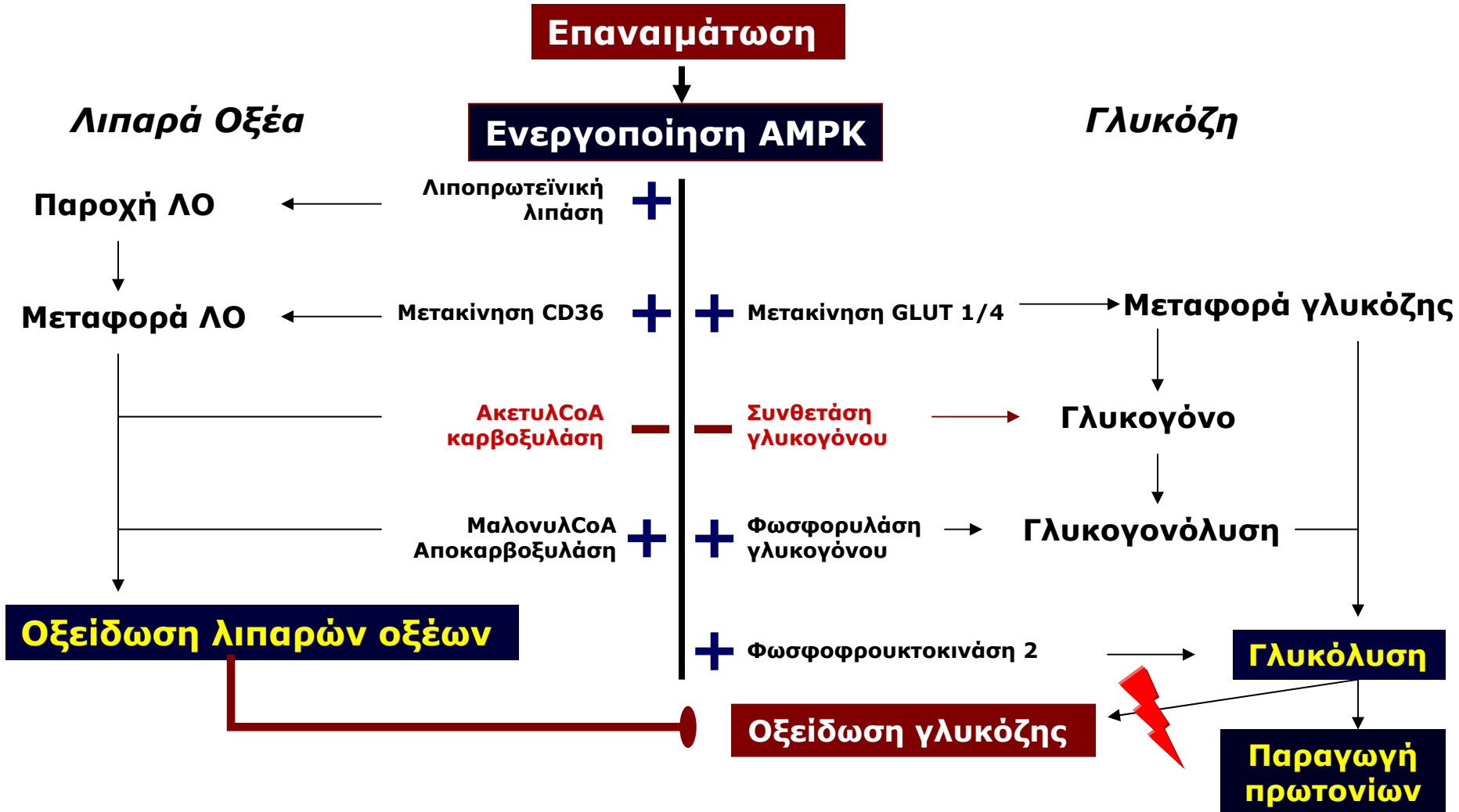
AMPK: Ο ενεργειακός μετρητής



Επαναιμάτωση: Η οξείδωση της γλυκόζης υπολείπεται σε σχέση με την οξείδωση των λιπαρών οξέων



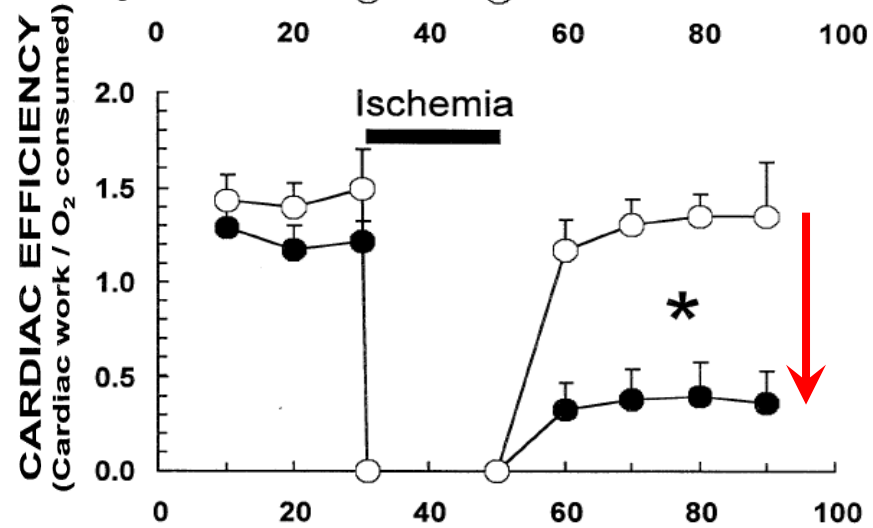
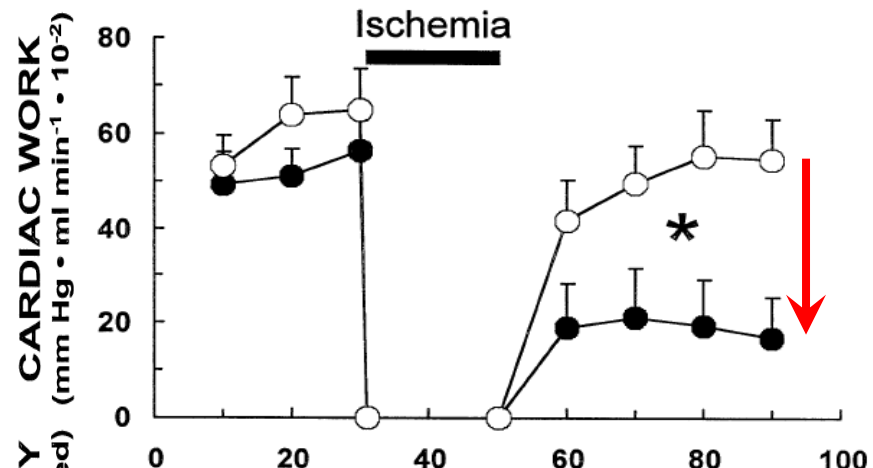
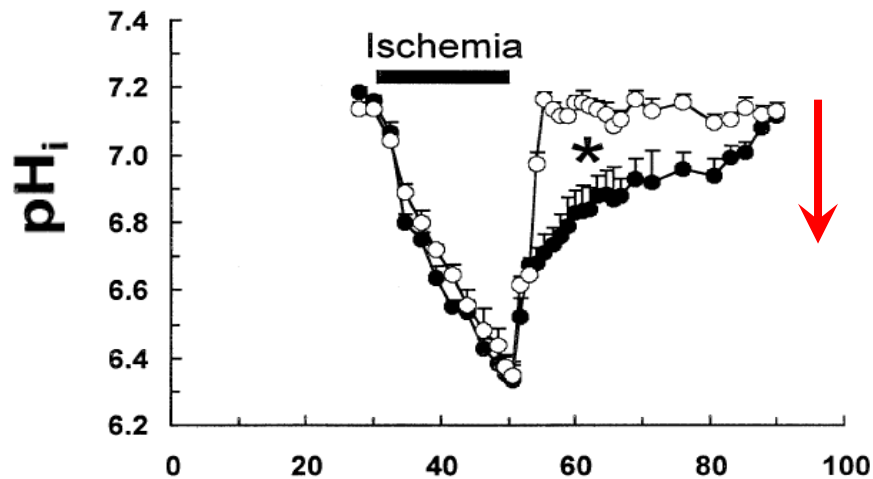
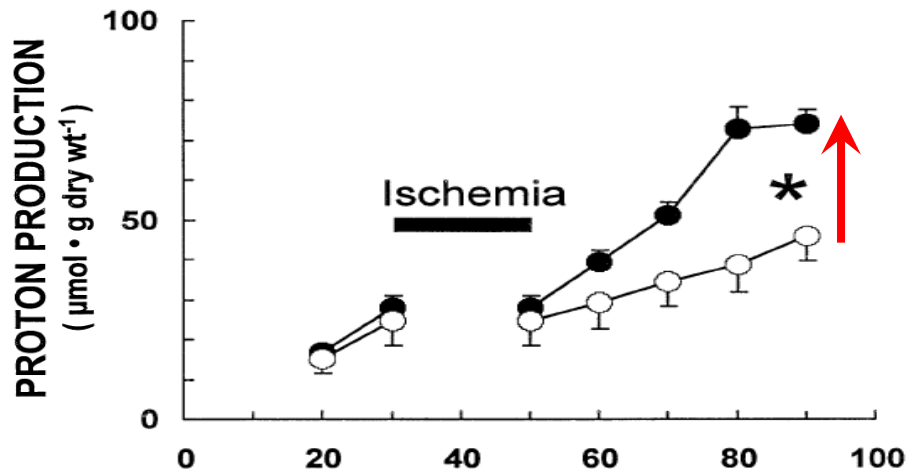
AMPK: Ο ενεργειακός μετρητής



Επανάιμáτωση: αυξημένη παραγωγή H⁺

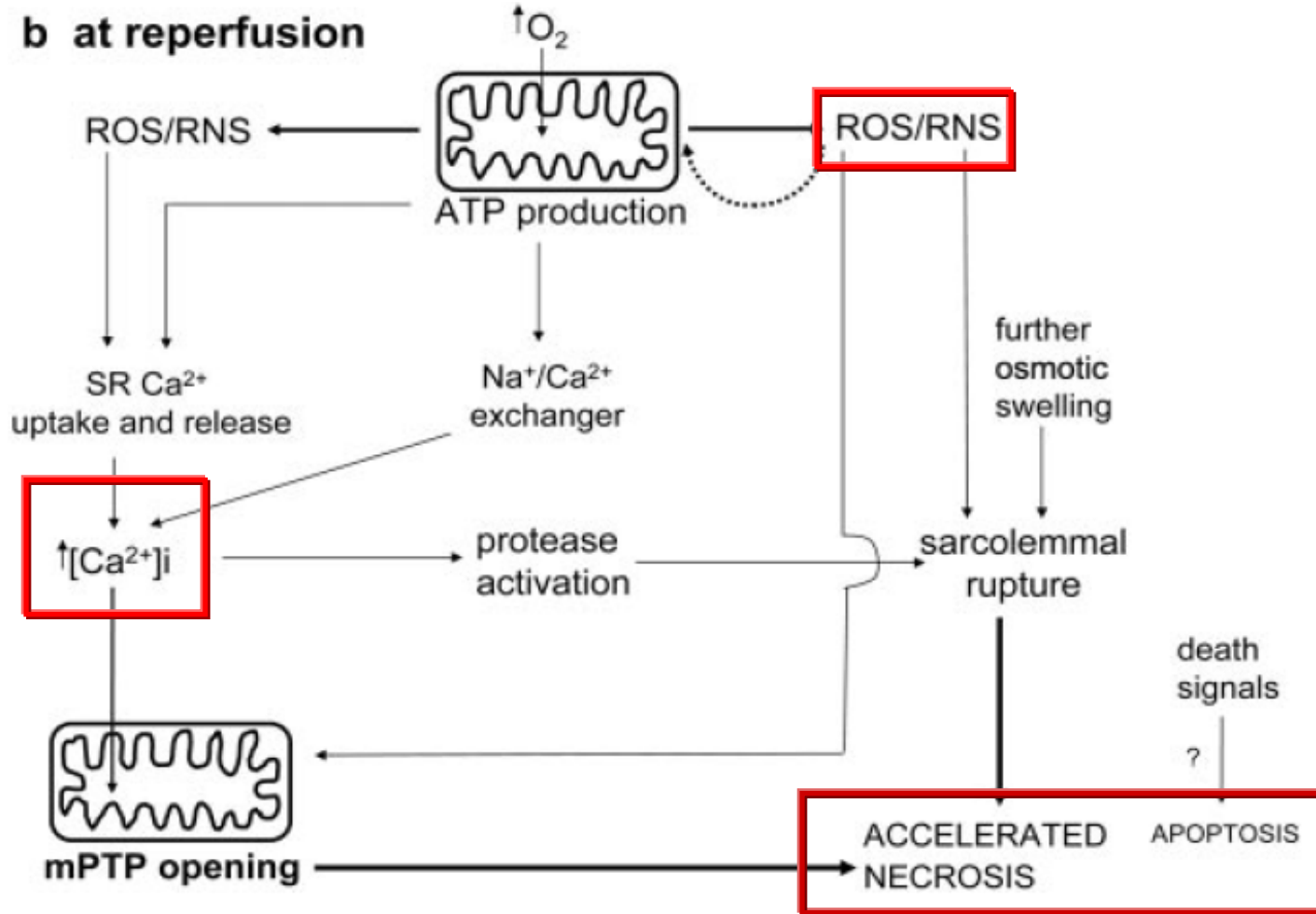
Period	Cumulative H ⁺ Production from Glucose Metabolism
Ischemia	87.7 ± 7.8
Reperfusion	606 ± 66
Total	693.7

Στην επαναιμάτωση τα υψηλά επίπεδα λιπαρών οξέων καθυστερούν την αύξηση του P_H και την ανάνηψη της καρδιακής αποδοτικότητας λόγω μειωμένης οξειδωσης της γλυκόζης

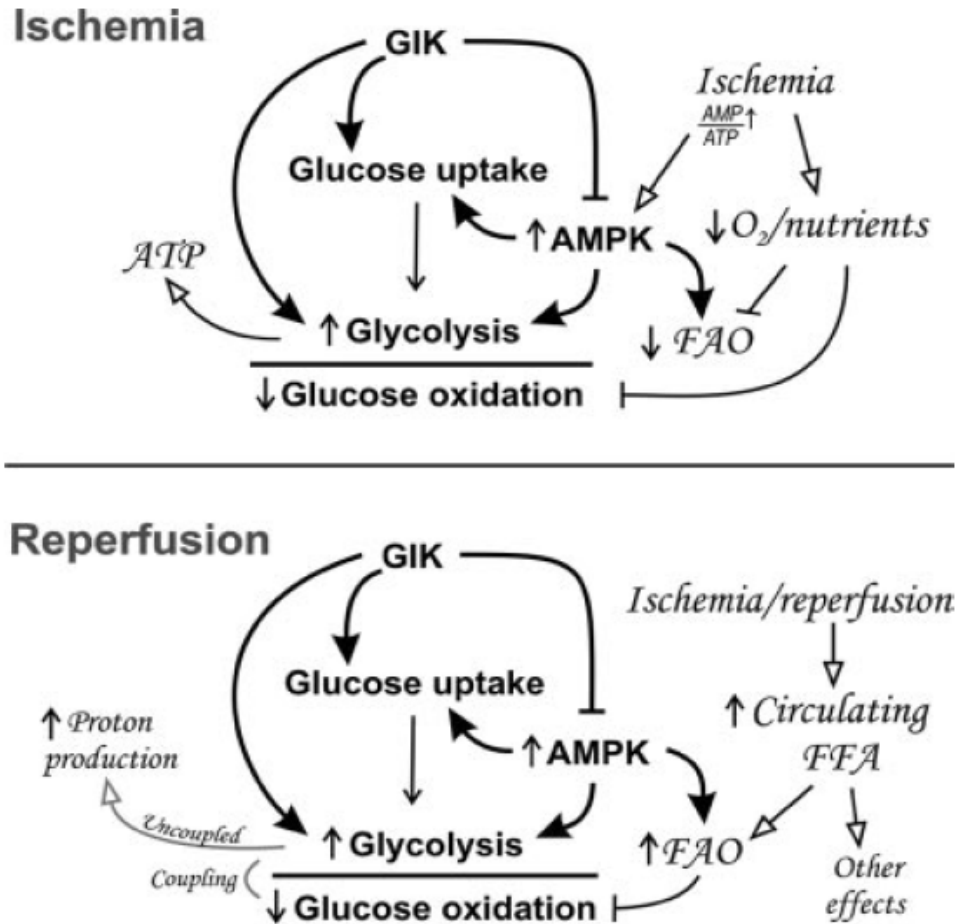


Μυοκαρδιακή βλάβη κατά την επαναιμάτωση

b at reperfusion



GIK: Ευνοϊκή επίδραση τόσο κατά την ισχαιμία όσο και κατά την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου



GIK: Ευνοϊκή επίδραση τόσο κατά την ισχαιμία όσο και κατά την επαναιμάτωση του μυοκαρδίου

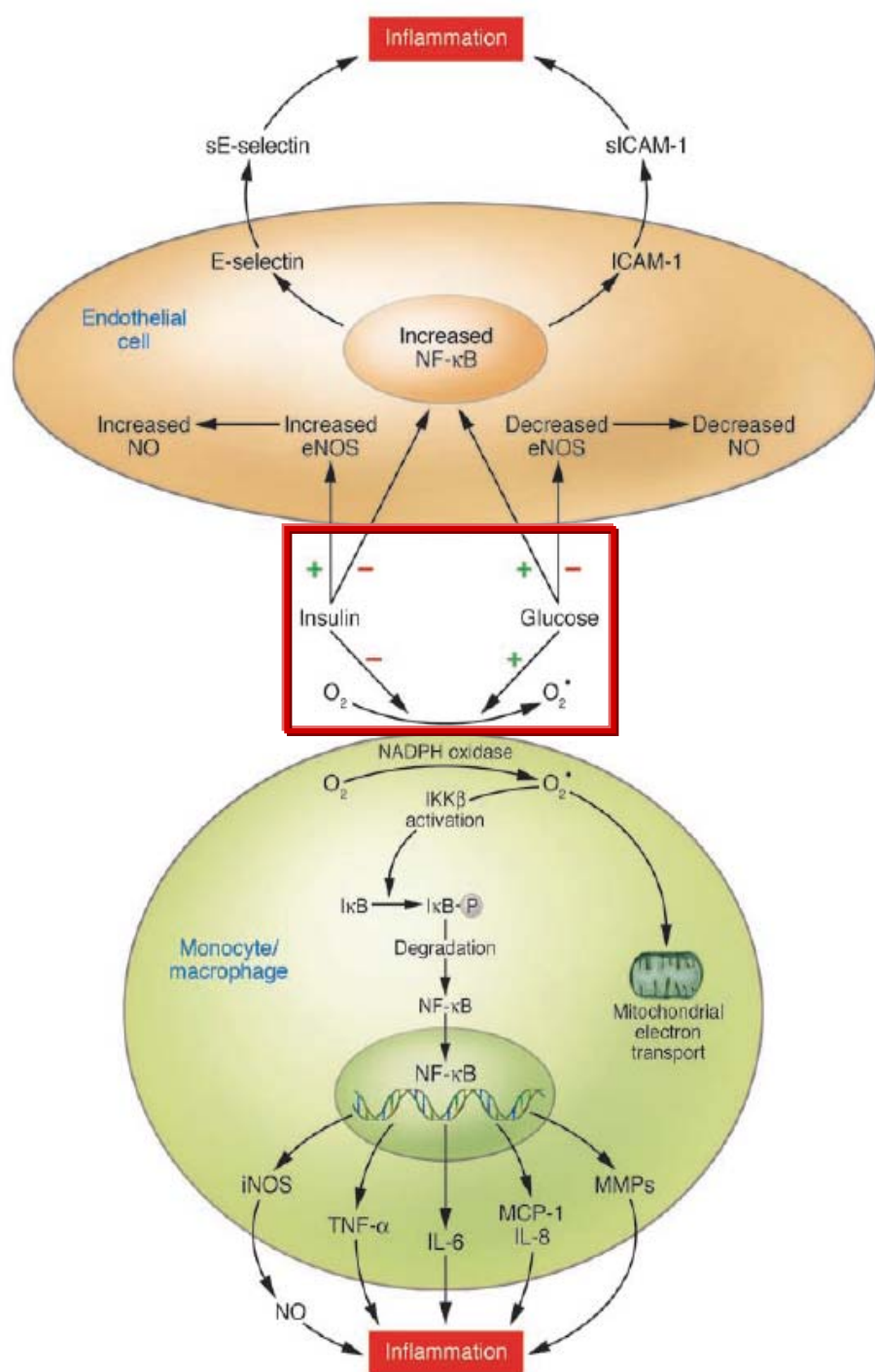
- **Διεγείρει την παραγωγή ATP από γλυκόζη**
- **Μειώνει τα υψηλά επίπεδα λιπαρών οξέων**

**Μείωση ROS και
κατανάλωσης O₂**

Αύξηση ATP

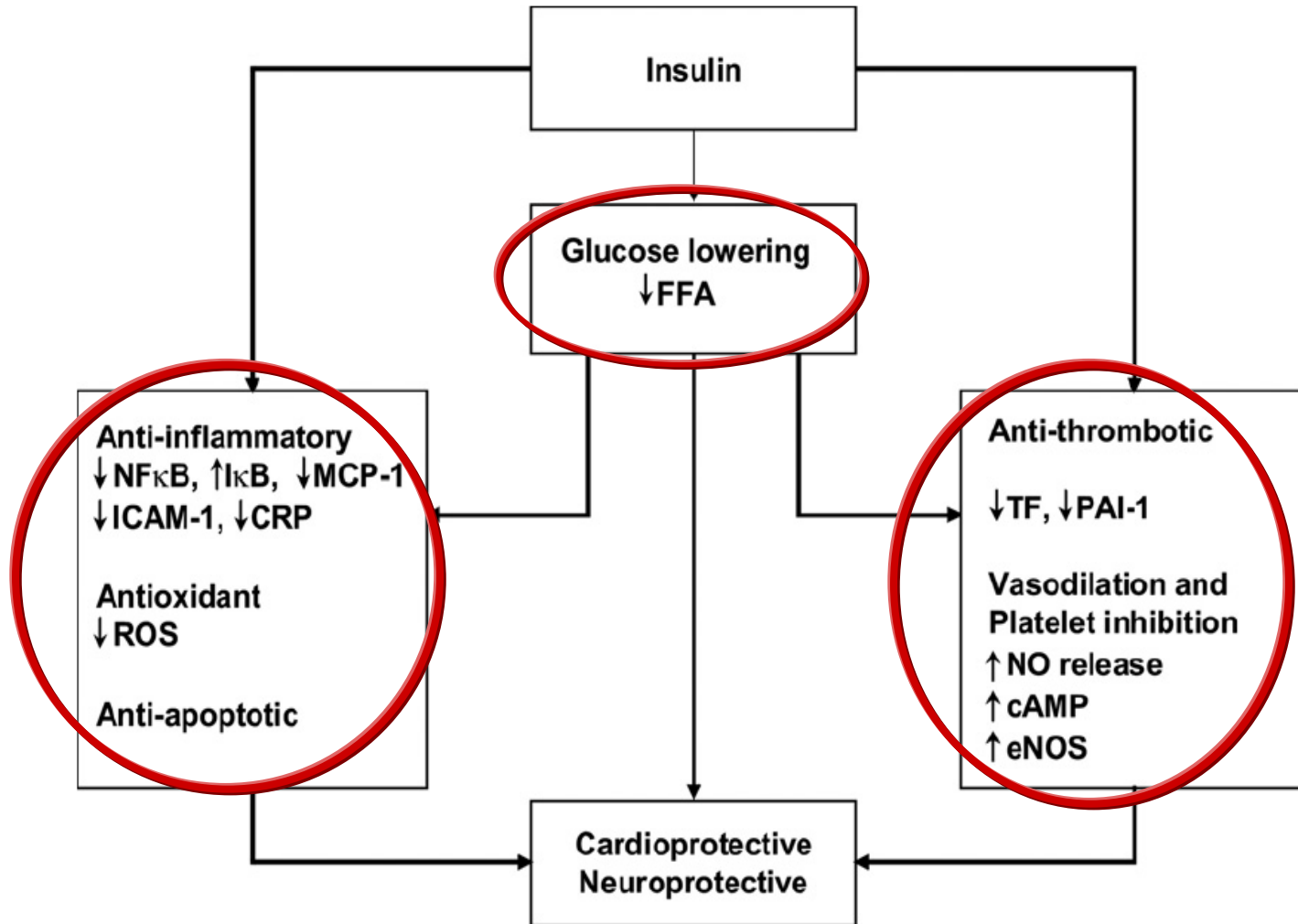
- **Ανταγωνίζεται τη δυσμενή δράση της AMPK κατά την επαναιμάτωση**

- **Διεγείρει την κυτταρική επιβίωση και προστατεύει από την απόπτωση**

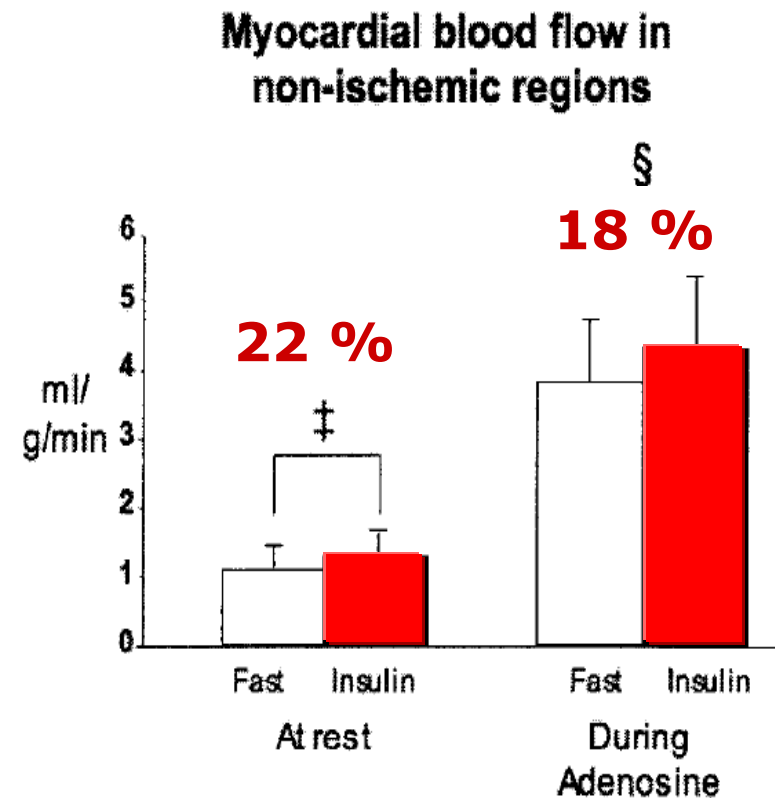
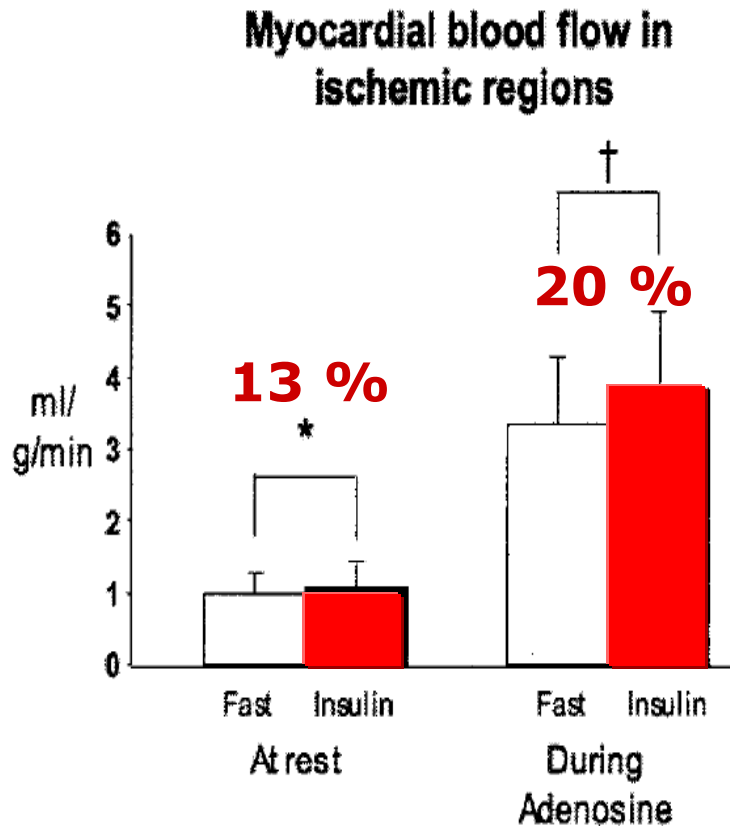


**Αντιφλεγμονώδεις δράσεις
Ινσουλίνης
και
φλεγμονώδεις δράσεις
υπεργλυκαιμίας**

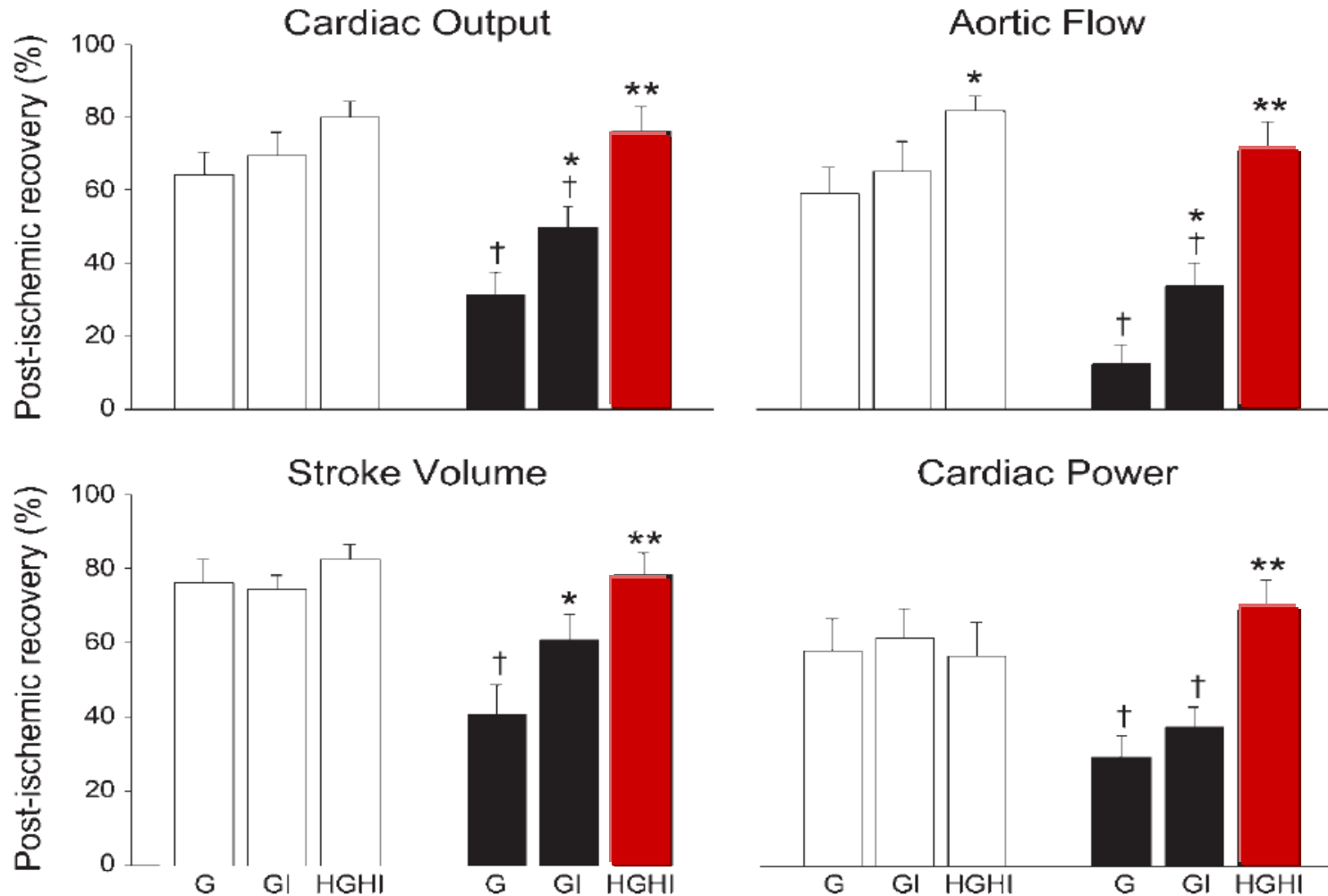
Αντιφλεγμονώδεις και αντιαθηρογόνες δράσεις ινσουλίνης



Η Ινσουλίνη αυξάνει τη μυοκαρδιακή αιματική ροή ισχαιμικών και μη περιοχών σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ΣΝ



Η χορήγηση γλυκόζης και ινσουλίνης βελτιώνει την μυοκαρδιακή λειτουργία κατά την επαναιμάτωση

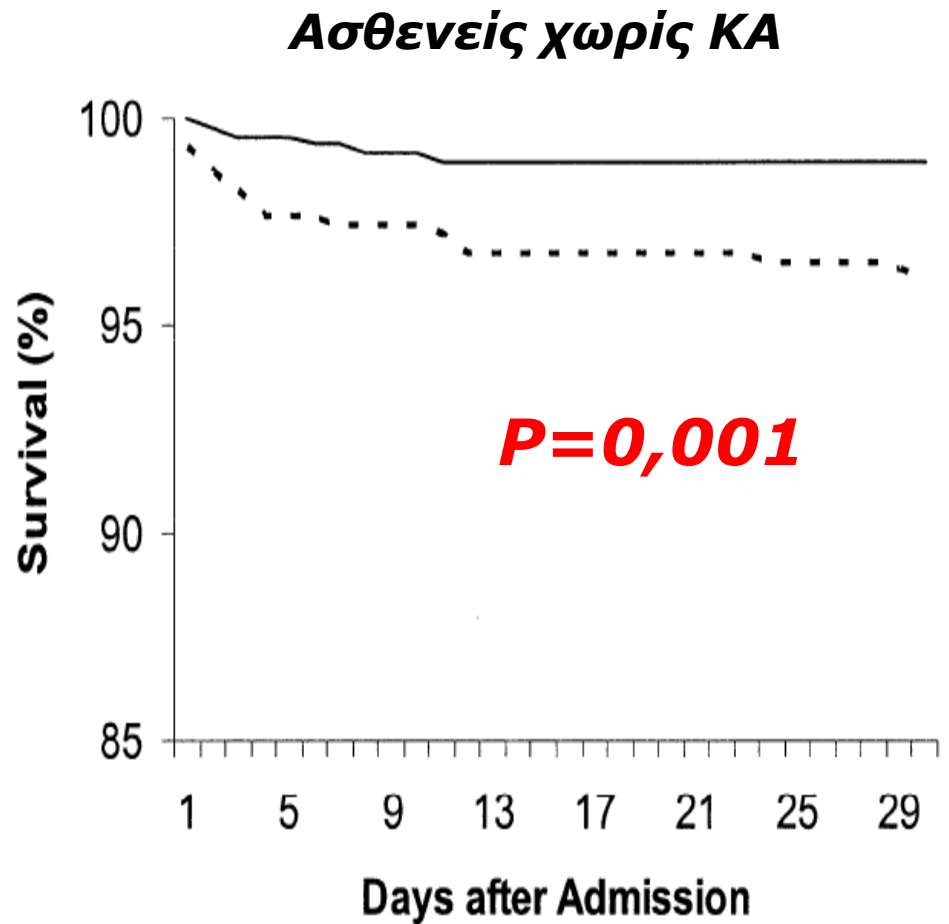
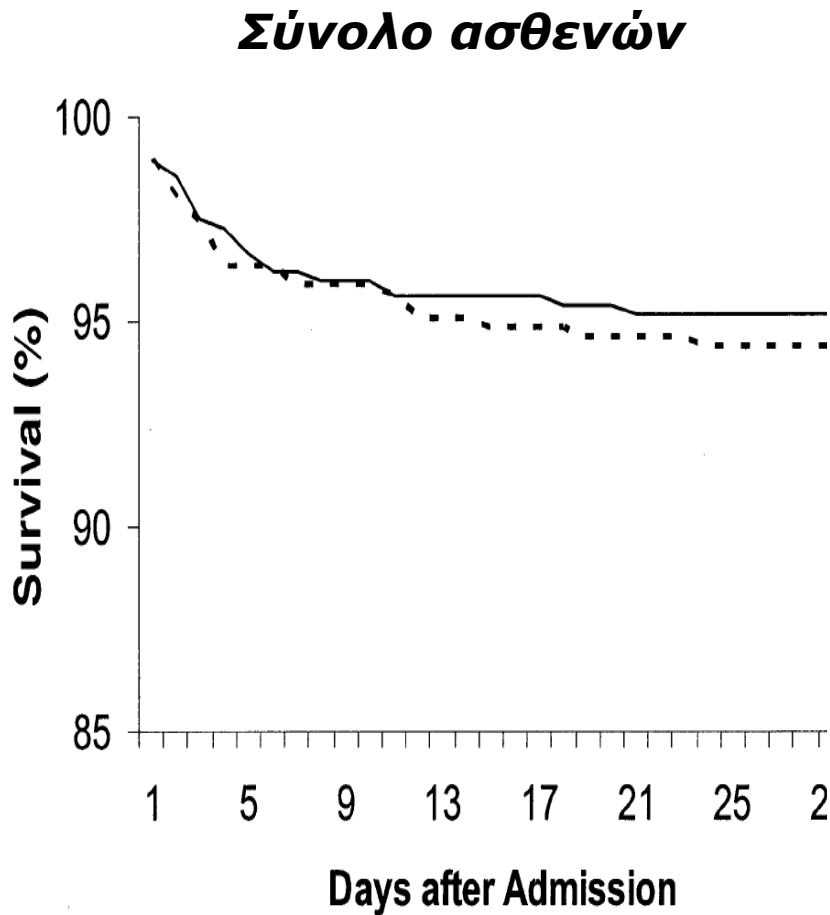


GIK: Ευνοϊκή επίδραση σε οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

9 μελέτες με 1932 ασθενείς

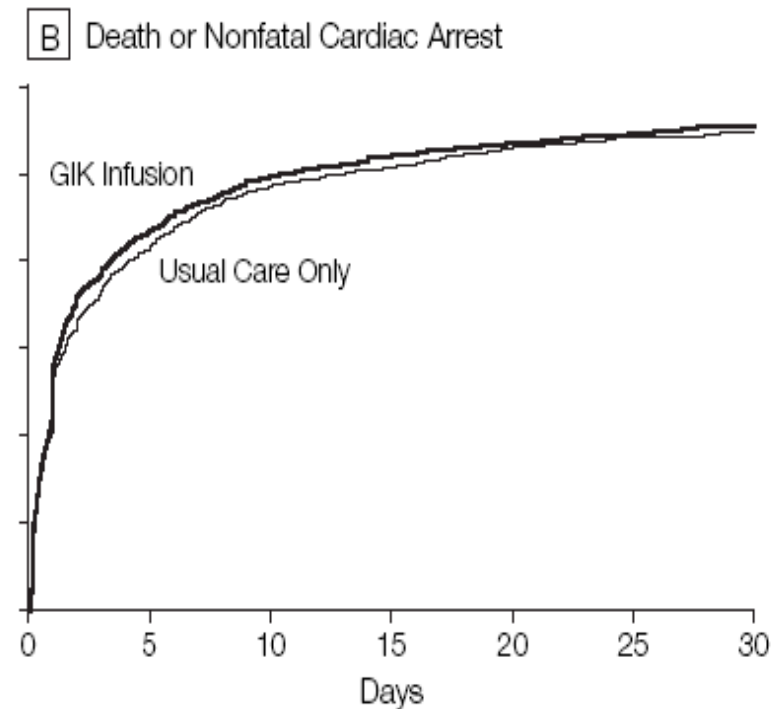
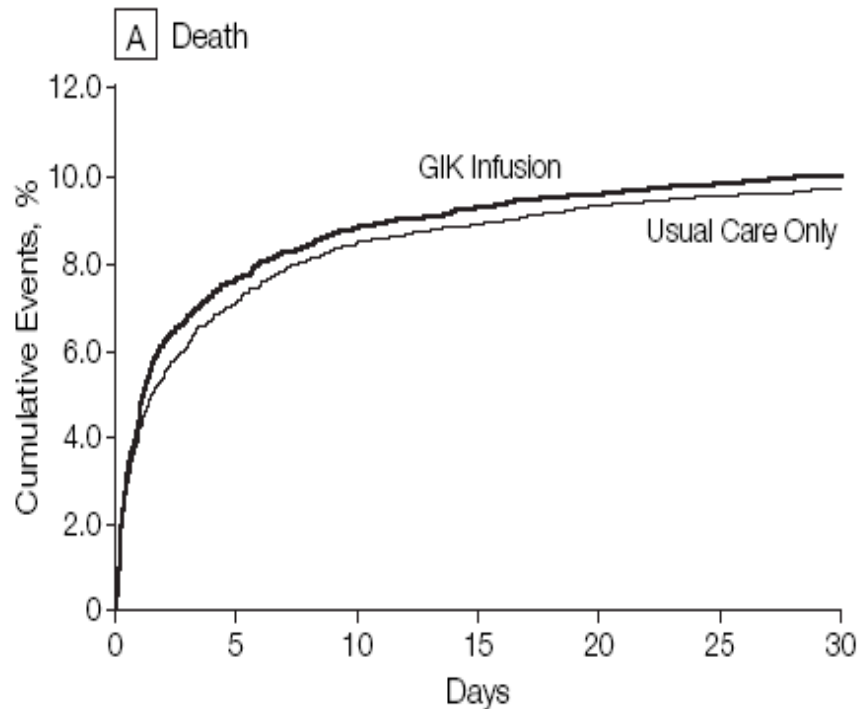
GIK : 28% μείωση της ενδονοσοκομειακής θνητότητας

ΓΙΚ: Αύξηση επιβίωσης σε ΟΕΜ χωρίς ΚΑ, που αντιμετωπίστηκαν με αγγειοπλαστική.



GIK: Κανένα όφελος σε θάνατους, ανακοπές και καρδιογενή shock ασθενών με STEMI

> 20.000 ασθενείς



Γιατί τα διαλύματα GIK δεν επιβεβαίωσαν τις προσδοκίες μας

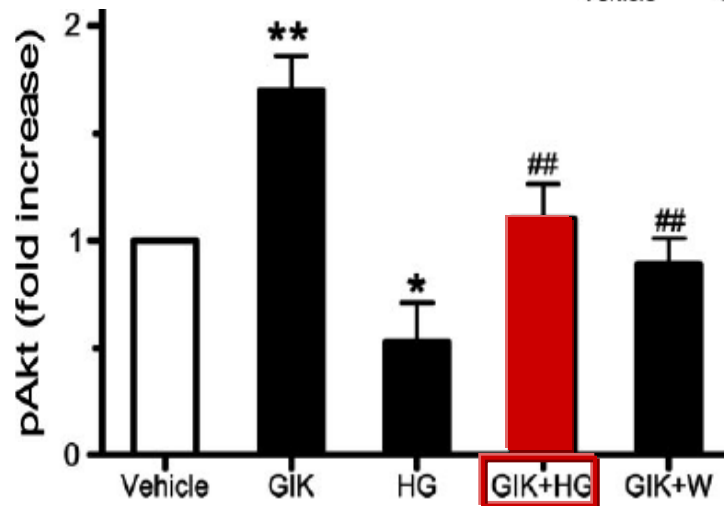
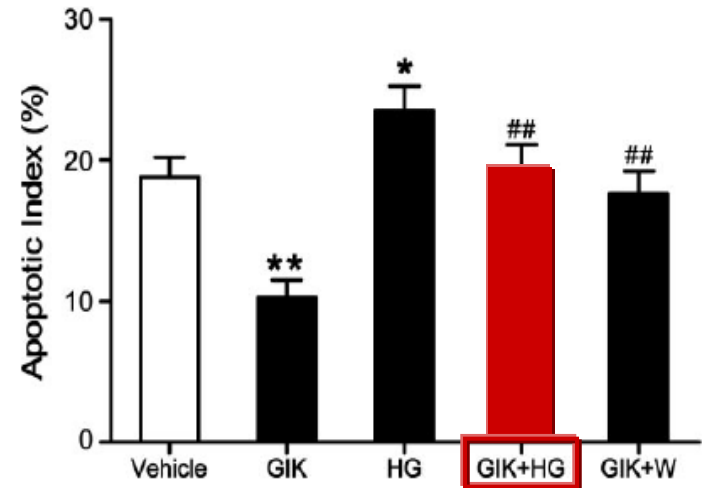
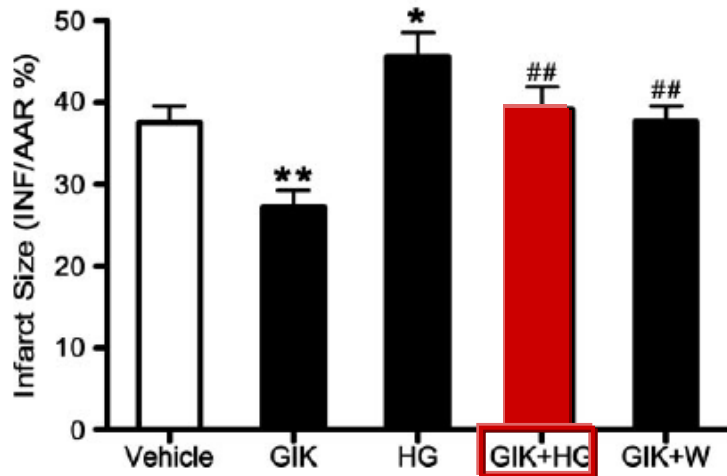
Άγνοια των επιθυμητών επιπέδων ινσουλίνης

Καθυστερημένη έναρξη χορήγησης

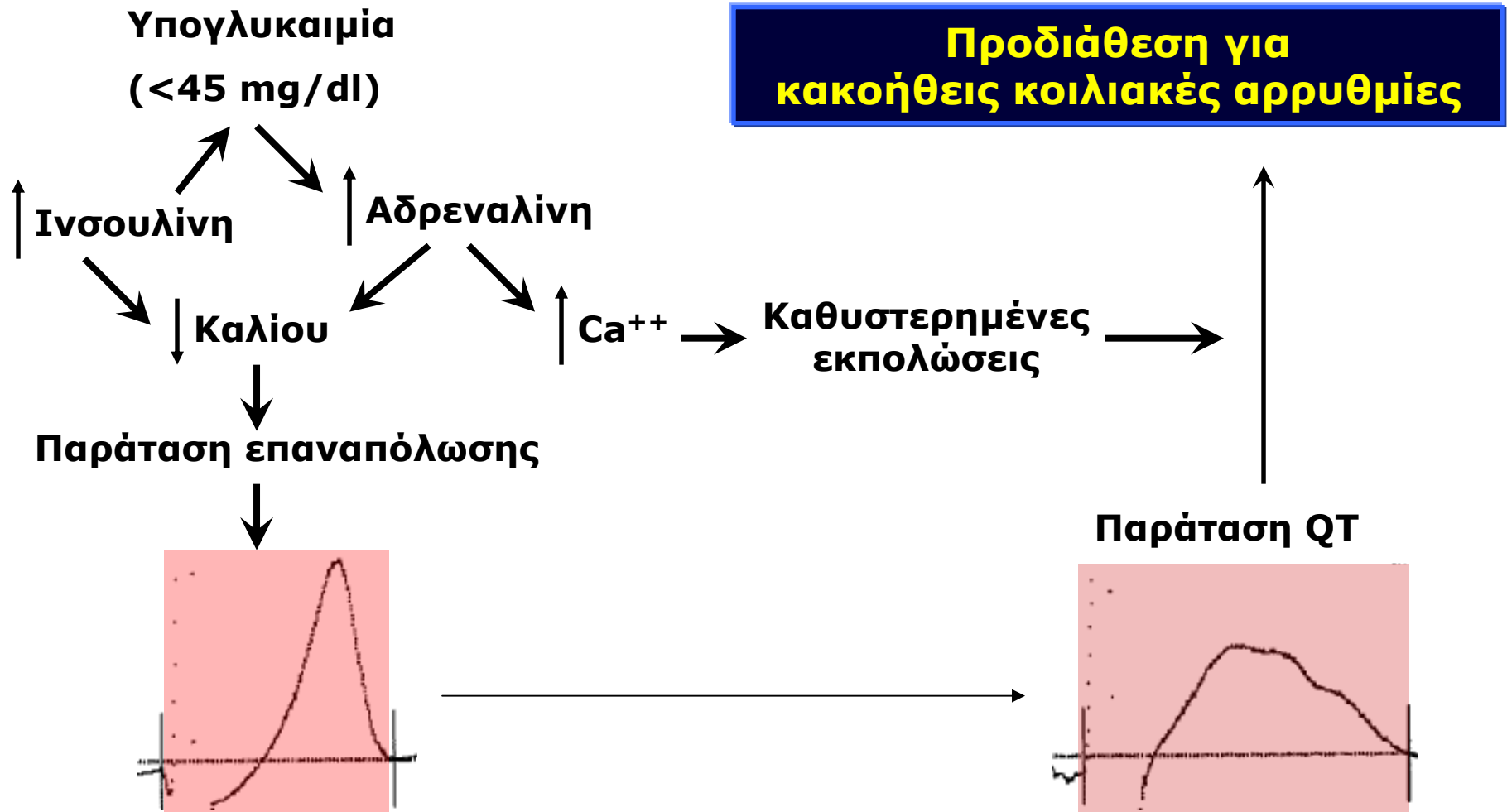
**Καλύτερη αντιμετώπιση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων
(φαρμακευτική – πρόιμη επαναιμάτωση)**

Αποτυχία επίτευξης ευγλυκαιμίας

Η Υπεργλυκαιμία αμβλύνει την ευεργετική επίδραση της Ινσουλίνης στην ισχαιμία μυοκαρδίου



Η Υπογλυκαιμία προδιαθέτει σε κακοήθεις κοιλιακές αρρυθμίες



Μελέτες σε εξέλιξη

IMMEDIATE trial ⁵²⁻⁵⁴ (ongoing)	Acute MI with or without ST elevation and unstable angina		GIK therapy initiated in the prehospital settings	15,450 patients	All-cause death at 30 days and one year	N/A
SWEET-ACS trial ⁵⁵ (ongoing)	Acute MI with or without ST elevation,		Multifactorial risk factor control	Planned 1,500 patients	Composite of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, heart failure at two years	N/A
INTENSIVE trial ^{54,57} (ongoing)	Acute anterior ST elevation MI with admission glucose ≥ 140 mg/dL (7.7 mmol/L)		Insulin-glucose infusion to maintain glucose at 90–130 mg/dL (4.9–7.2 mmol/L), versus standard care (treat only if glucose > 180 mg/dL, 9.9 mmol/L)	Planned 700 patients	Will document clinical end points, but primary end point is infarct size by cardiac MRI	N/A
RECREATE pilot study ⁵⁸ (ongoing)	Acute ST elevation MI with admission glucose > 144 mg/dL (8.0 mmol/L)	NA	Insulin infusion to maintain plasma glucose in the range of 90–120 mg/dL (4.9–6.6 mmol/L), versus standard care	Planned 500 patients	Difference in glucose levels achieved at 24 hours, and seven and 30 days	N/A

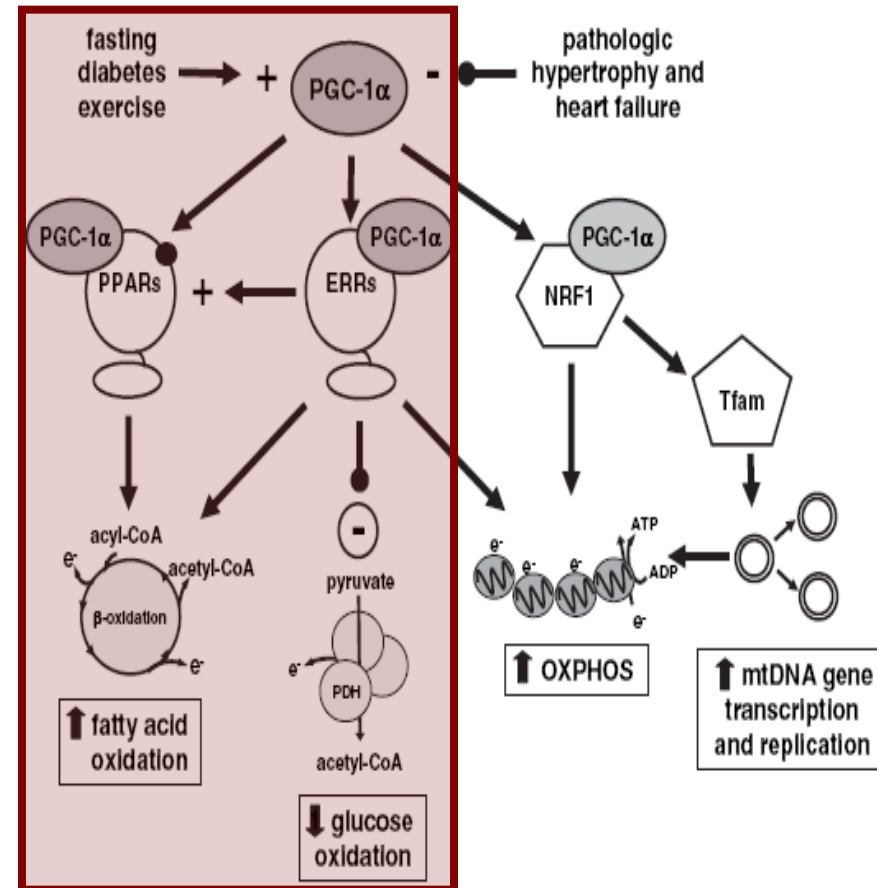
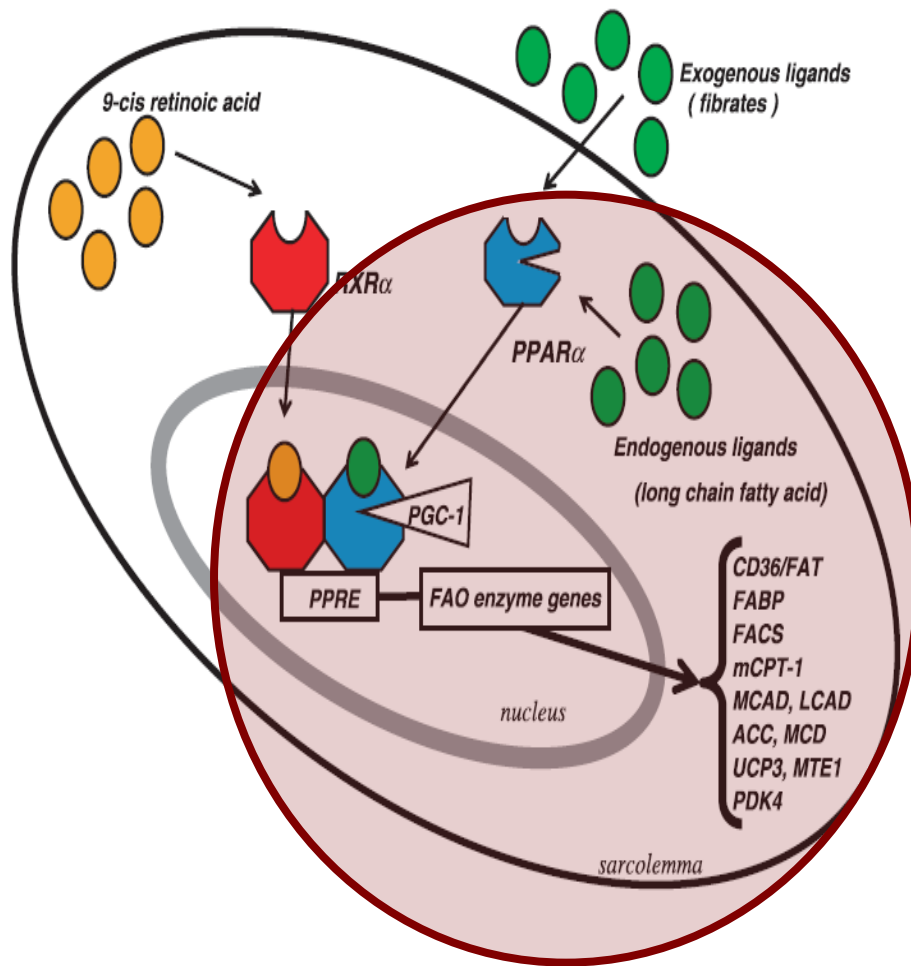
ΣΔ

↓ **Ινσουλίνης**

Ινσουλινοαντίσταση

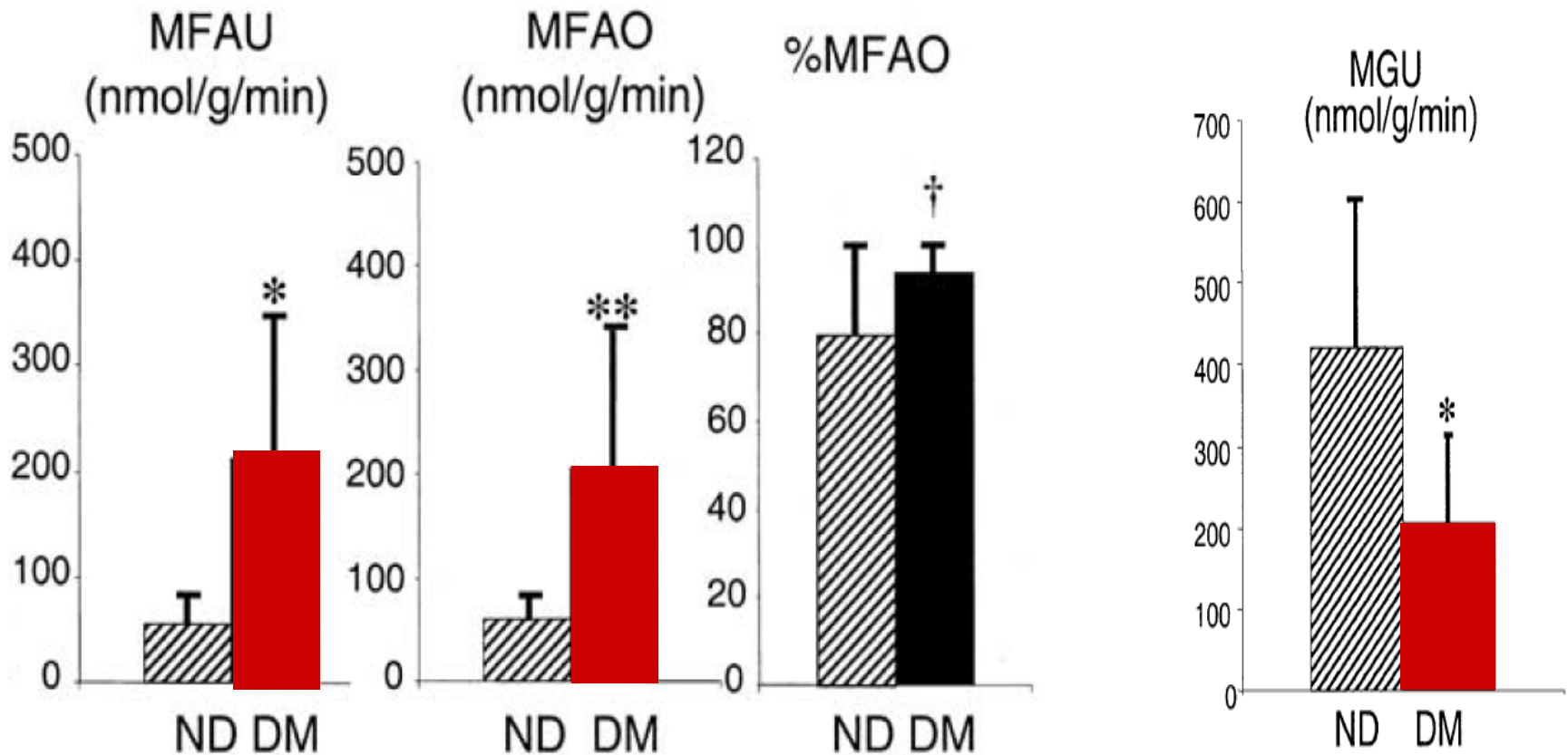
Διαταραχή καρδιακού μεταβολισμού

Ο ΣΔ αυξάνει την έκφραση μεταγραφικών συνδιεγερτών και παραγόντων που προάγουν την οξείδωση των ΛΟ

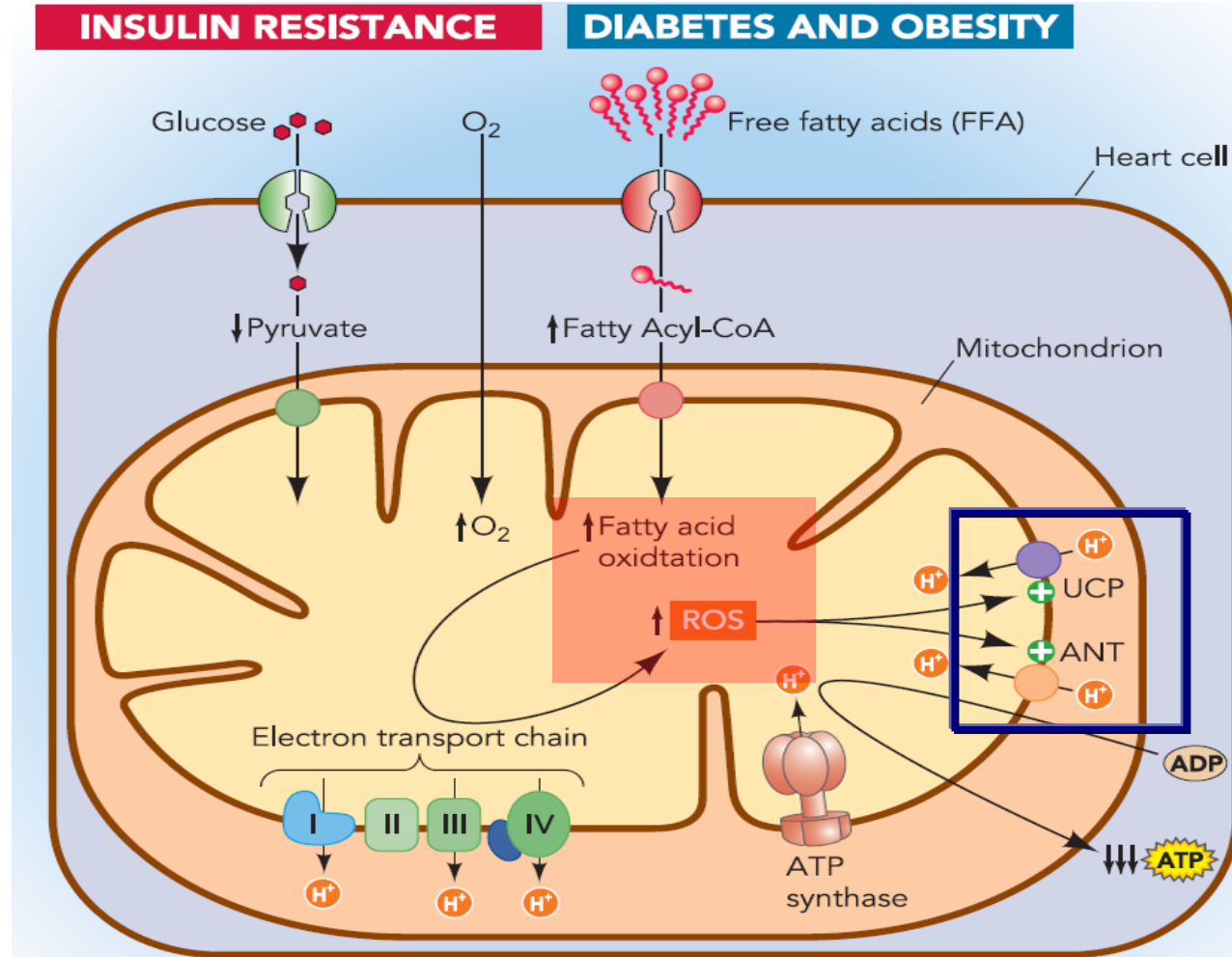


Circulation 115:2540-2548, 2007
 Physiol Rev 85: 1093–1129, 2005

Ο ΣΔ ↑ τον μυοκαρδιακό μεταβολισμό και οξείδωση των λιπαρών οξέων και ↓ τον μεταβολισμό της γλυκόζης

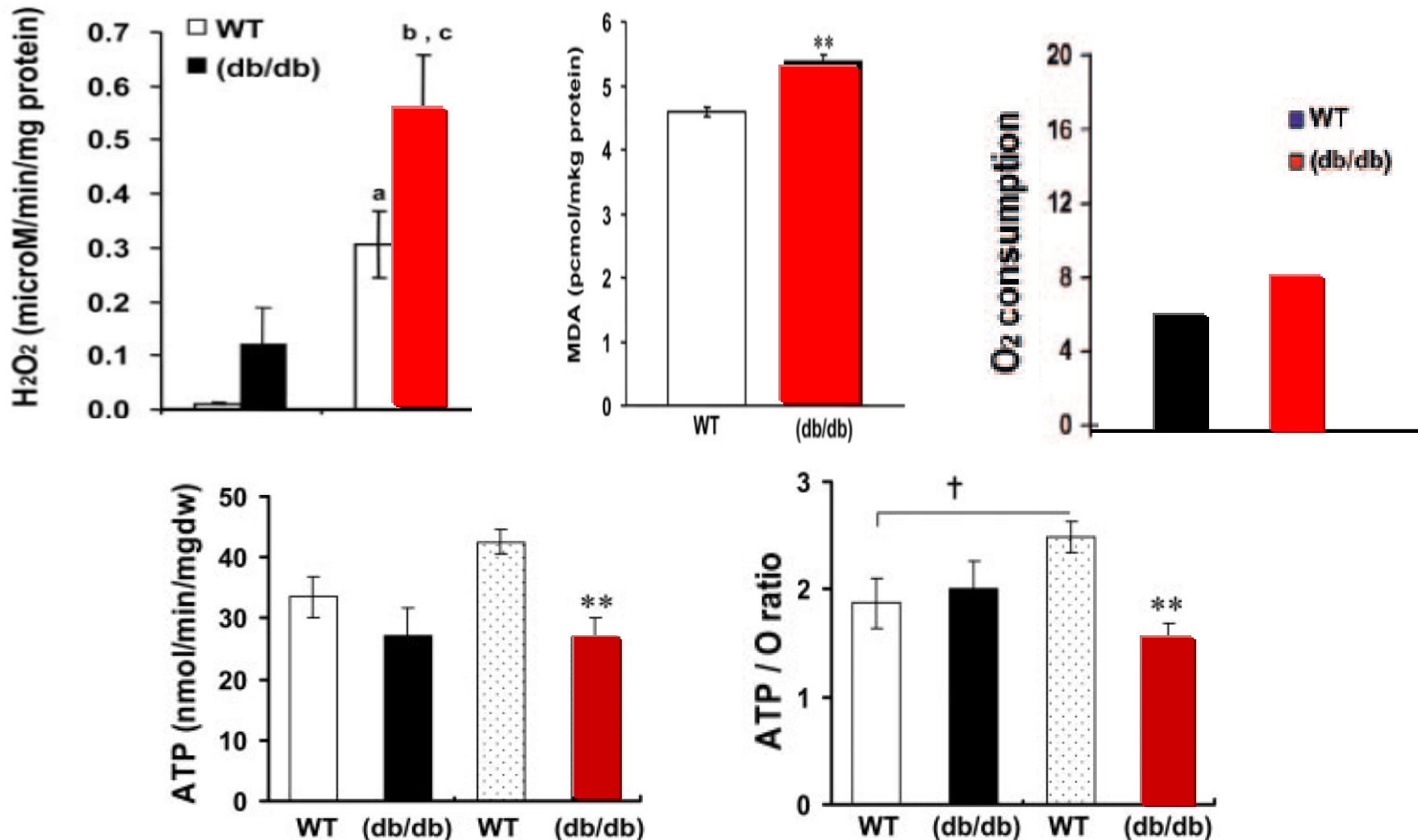


Λιπαρά οξέα και ROS αυξάνουν την έκφραση των πρωτεϊνών αποσύζευξης (UCPs)

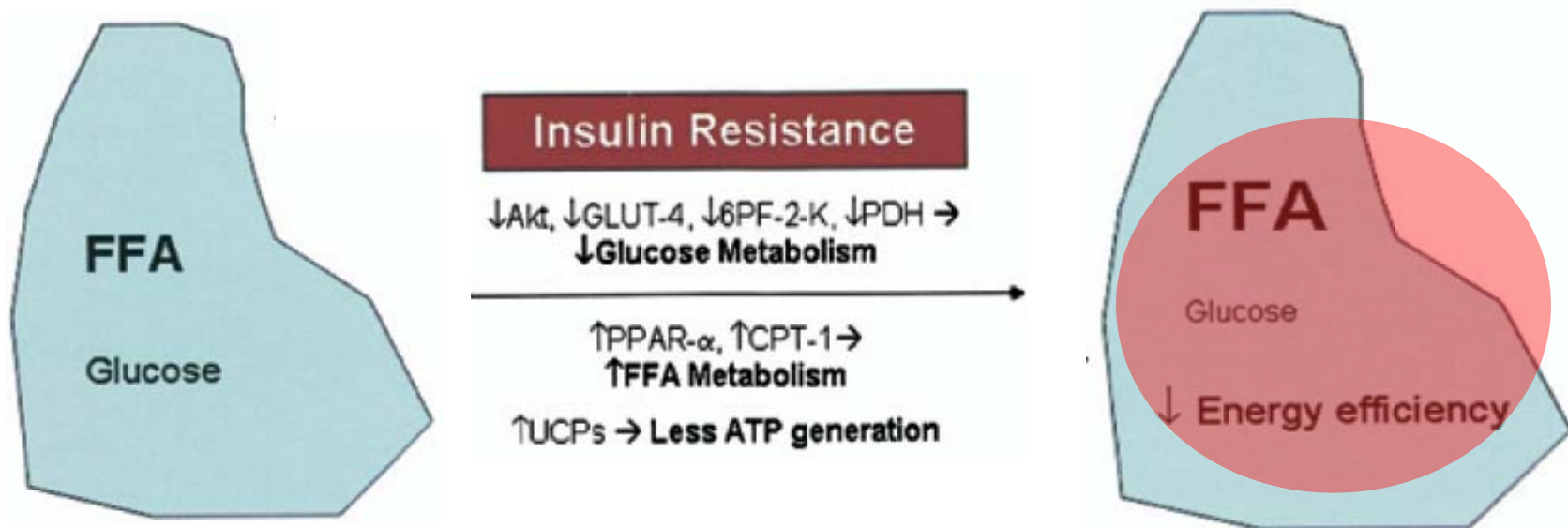


Physiology 21:250–258, 2006
J Lipid Res 48:1511–1517, 2007

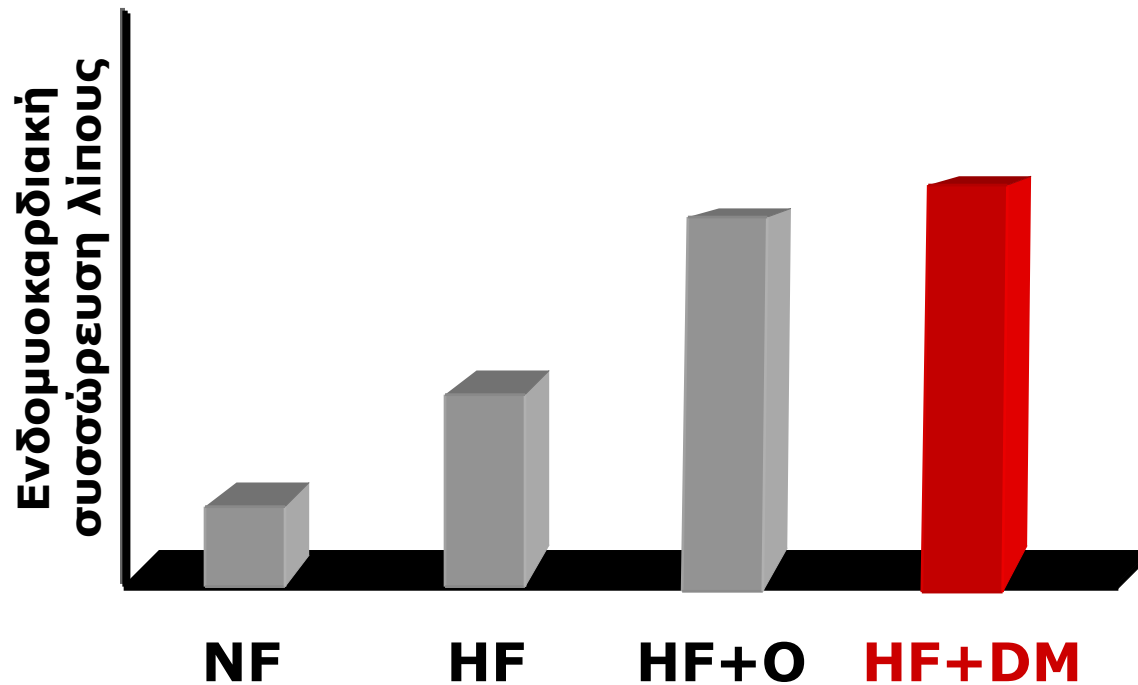
Ο ΣΔ ↑ το οξειδωτικό stress, τα προϊόντα υπεροξειδωσης των λιπιδίων, την κατανάλωση O₂ και ↓ την παραγωγή ATP



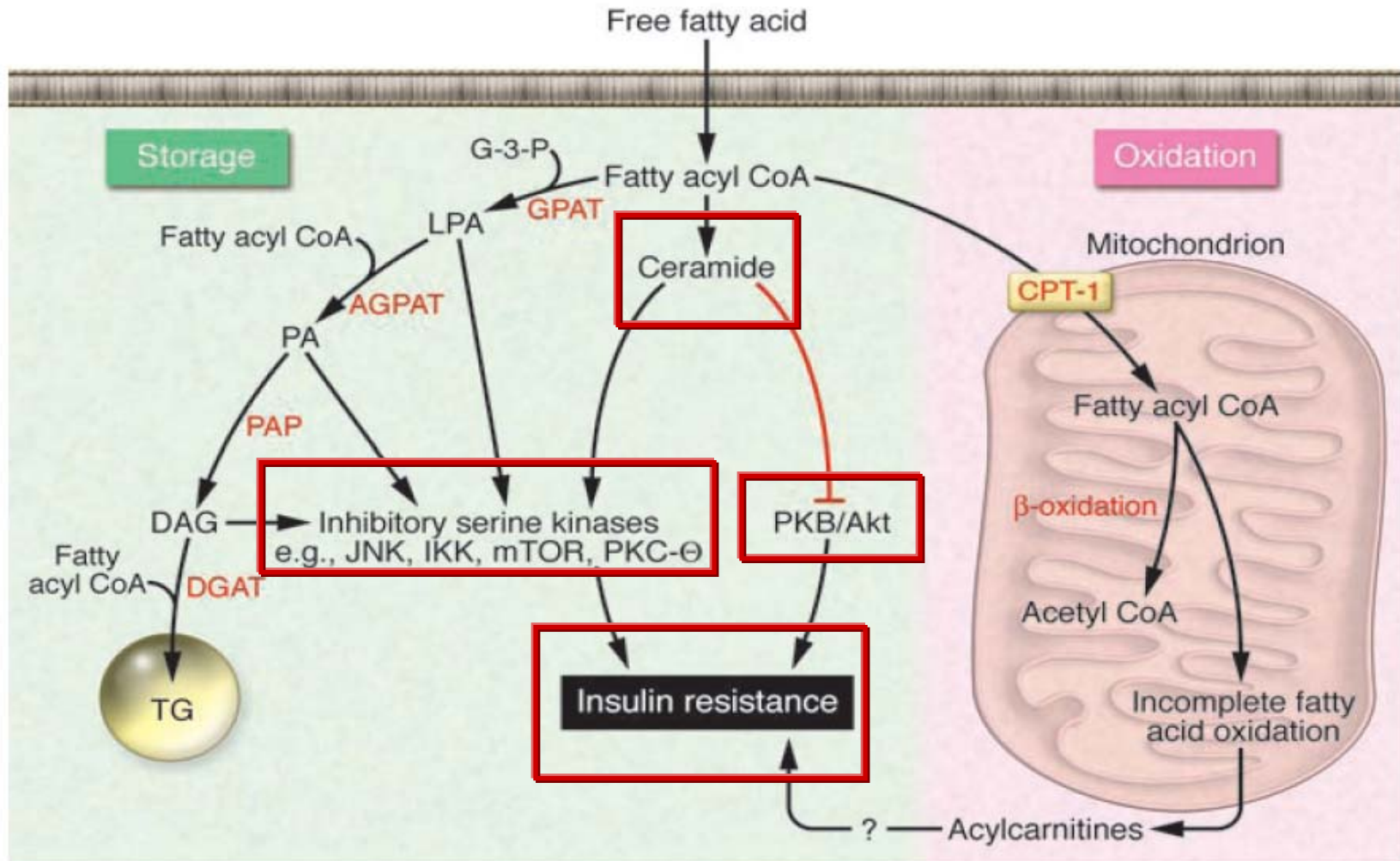
Η Ινσουλινοαντίσταση προάγοντας τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων και καταστέλλοντας τον μεταβολισμό της γλυκόζης μειώνει την καρδιακή αποδοτικότητα



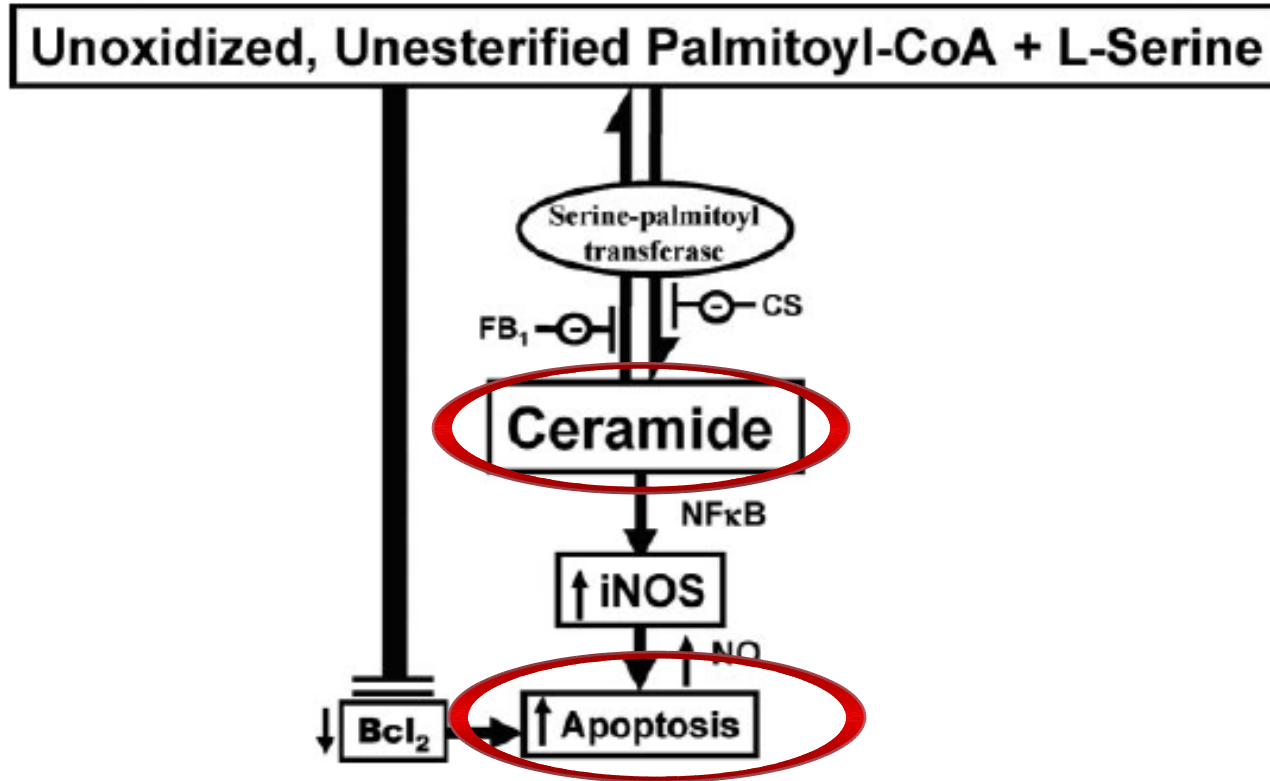
Ο ΣΔ αυξάνει την ενδομυοκαρδιακή συσσώρευση λίπους



Η μυοκαρδιακή συσσώρευση λίπους και ενδιάμεσων μεταβολιτών του, οδηγεί σε ινσουλινοαντίσταση

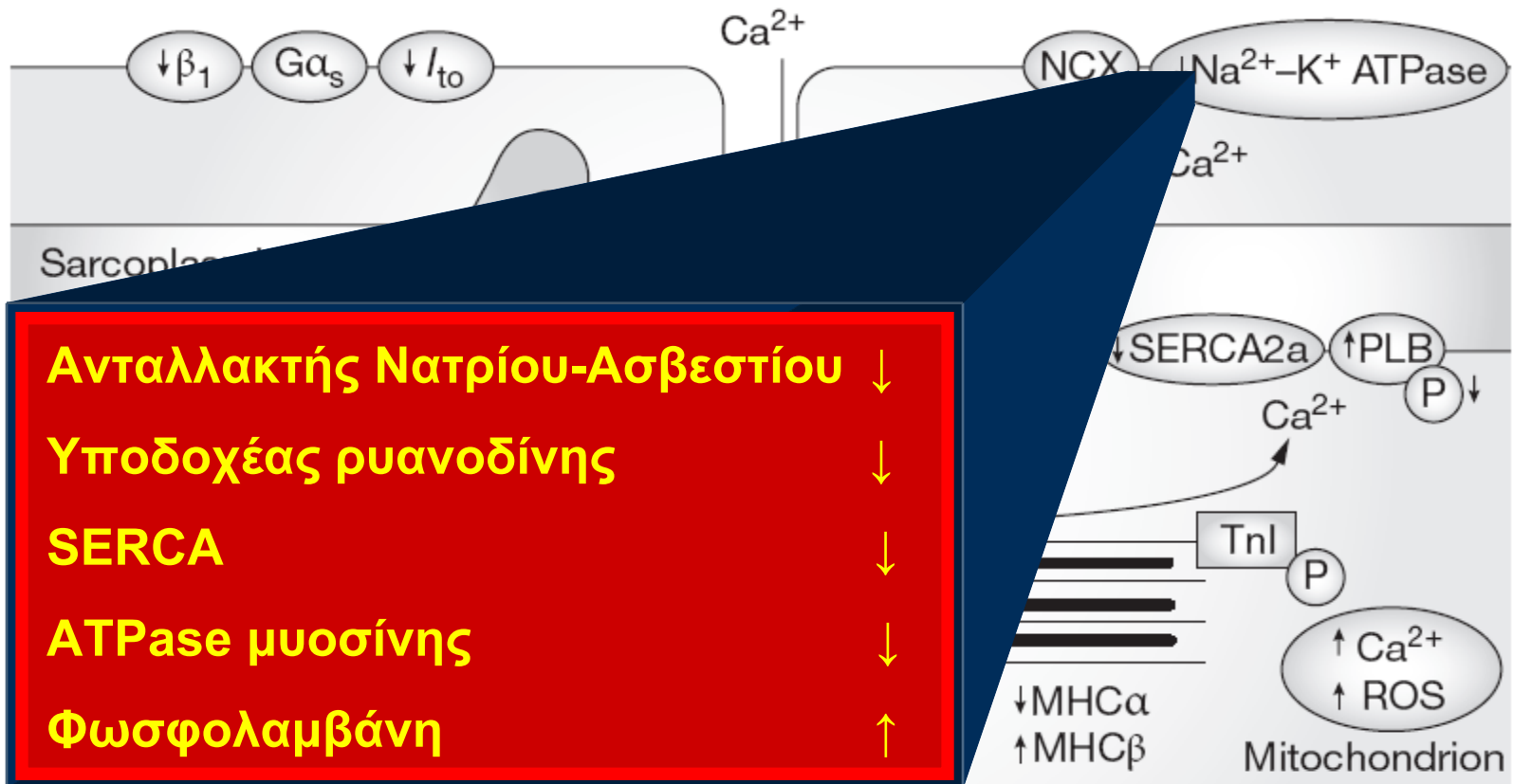


Τα κεραμίδια προάγουν την απόπτωση

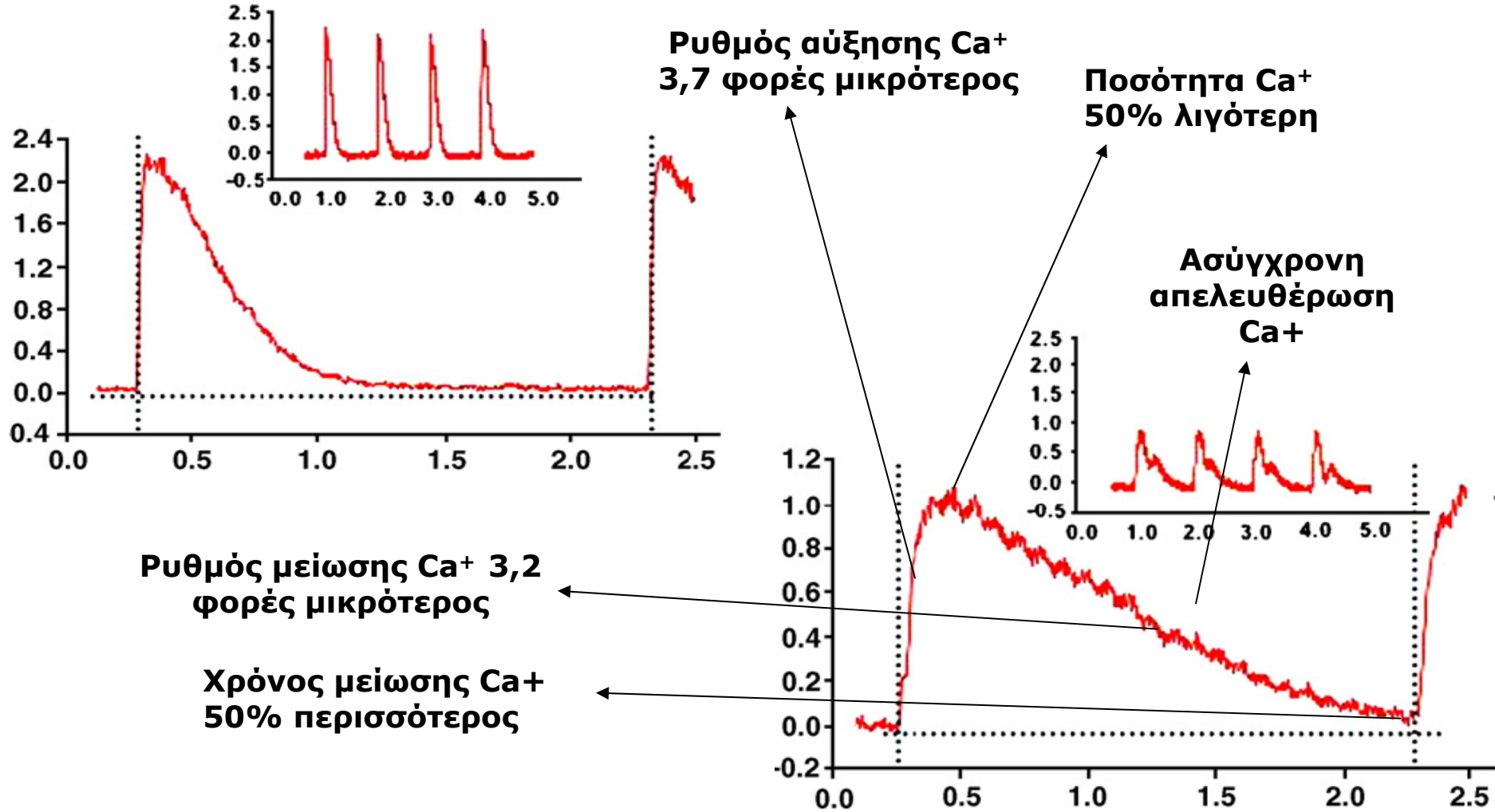


Διαταραχή καρδιακής συσταλτικότητας

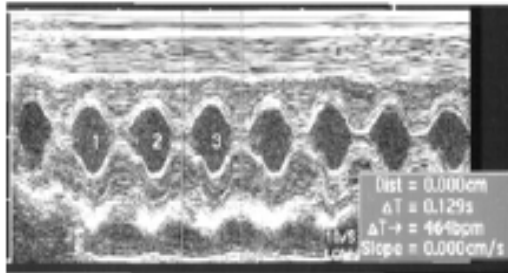
Ο ΣΔ μειώνει τη σύσπαση και διαταράσσει τη χάλαση του μυοκαρδίου



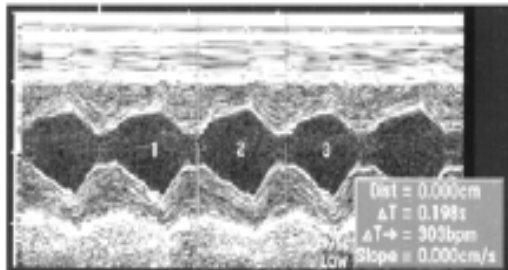
Διαταραχές απελευθέρωσης και επαναπρόσληψης ενδοκυττάριου ασβεστίου σε ΣΔ τύπου 1



Control



STZ-diabetic



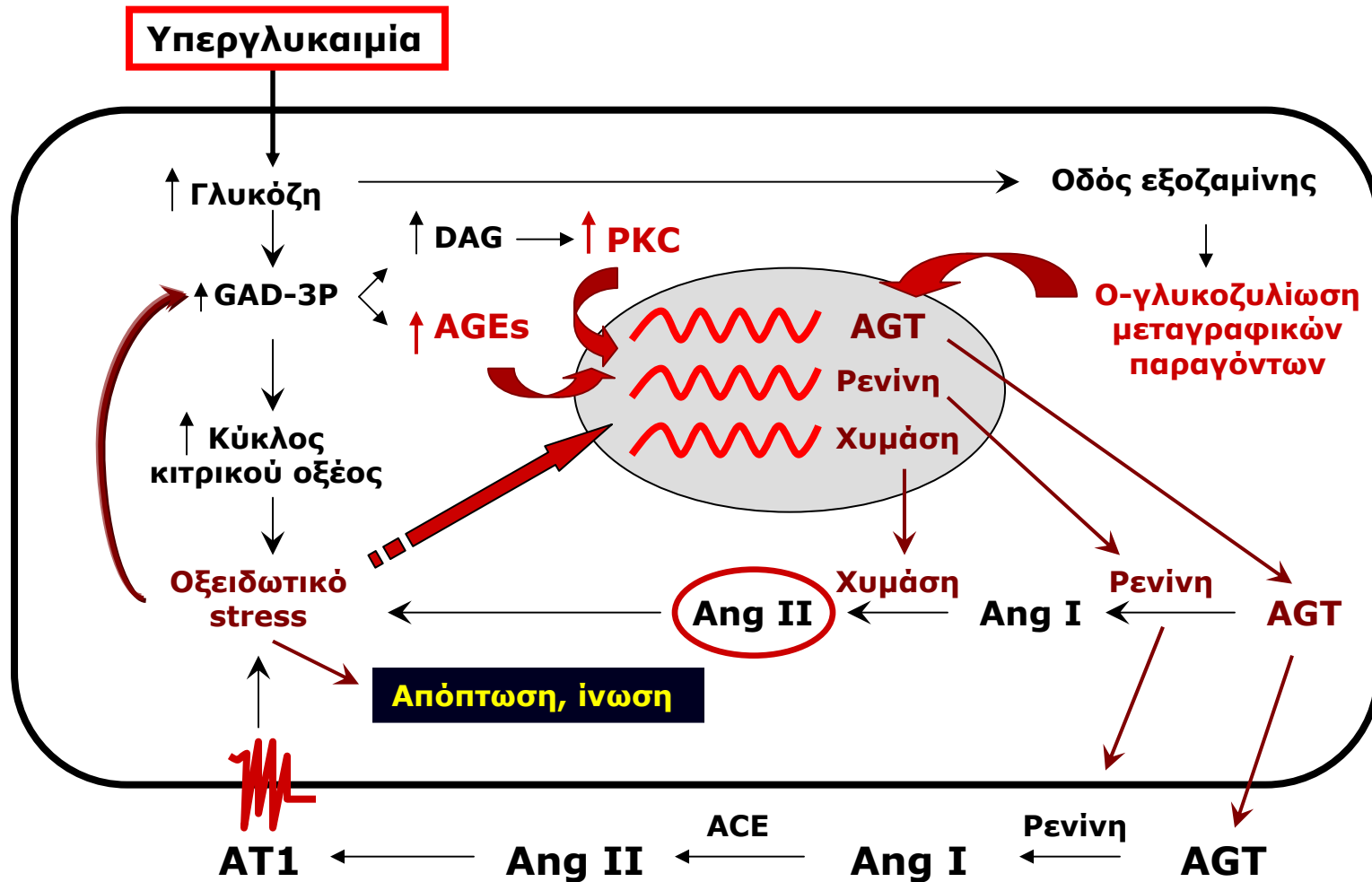
1 sec

	Control (n=6)	STZ- diabetic (n=6)
Heart Rate (bpm)	401.5 ± 10.6	320.8 ± 12.4*
LVEDD ¹ (mm)	6.58 ± 0.32	6.70 ± 0.28
LVESD ² (mm)	2.67 ± 0.33	3.24 ± 0.24
% Fractional shortening	60.6 ± 2.9	52.9 ± 2.1*
Ejection fraction	84.06 ± 2.3	71.8 ± 2.1*
Aortic Diameter (mm)	0.295 ± 0.003	0.280 ± 0.007
Stroke volume (ml)	0.32 ± 0.2	0.29 ± 0.02*
Cardiac output (ml/min)	128.4 ± 11.6	93.0 ± 8.7*
QRS interval (msec)	10.0 ± 1.6	17.5 ± 2.2*
QT interval (msec)	16.3 ± 0.7	31.3 ± 3.9*

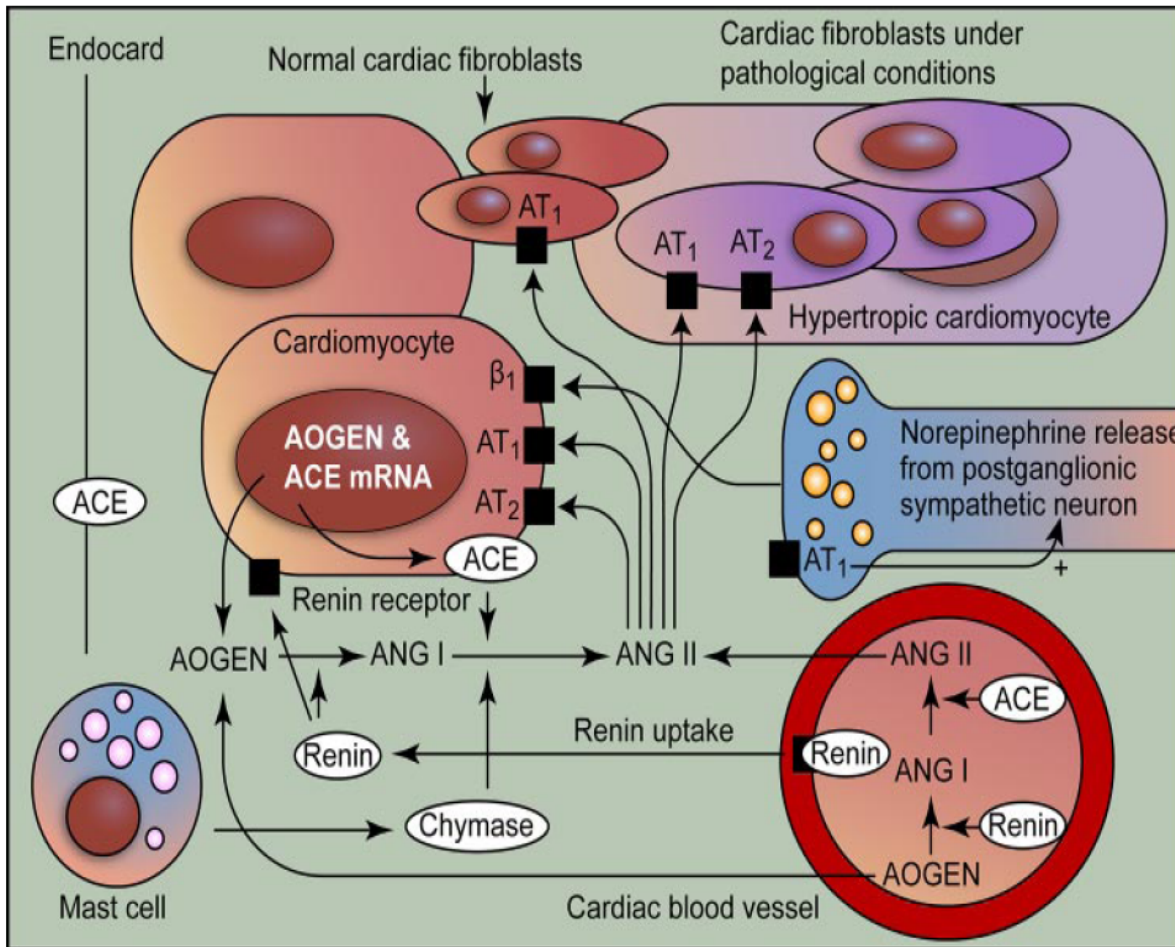
1- left ventricular end diastolic diameter, 2- left ventricular end systolic diameter

* - significantly different from control

Η υπεργλυκαιμία αυξάνει την ενδοκυττάρια παραγωγή αγγειοτενσίνης II



Καρδιακή επίδραση ενεργοποιημένου ΣΡΑ

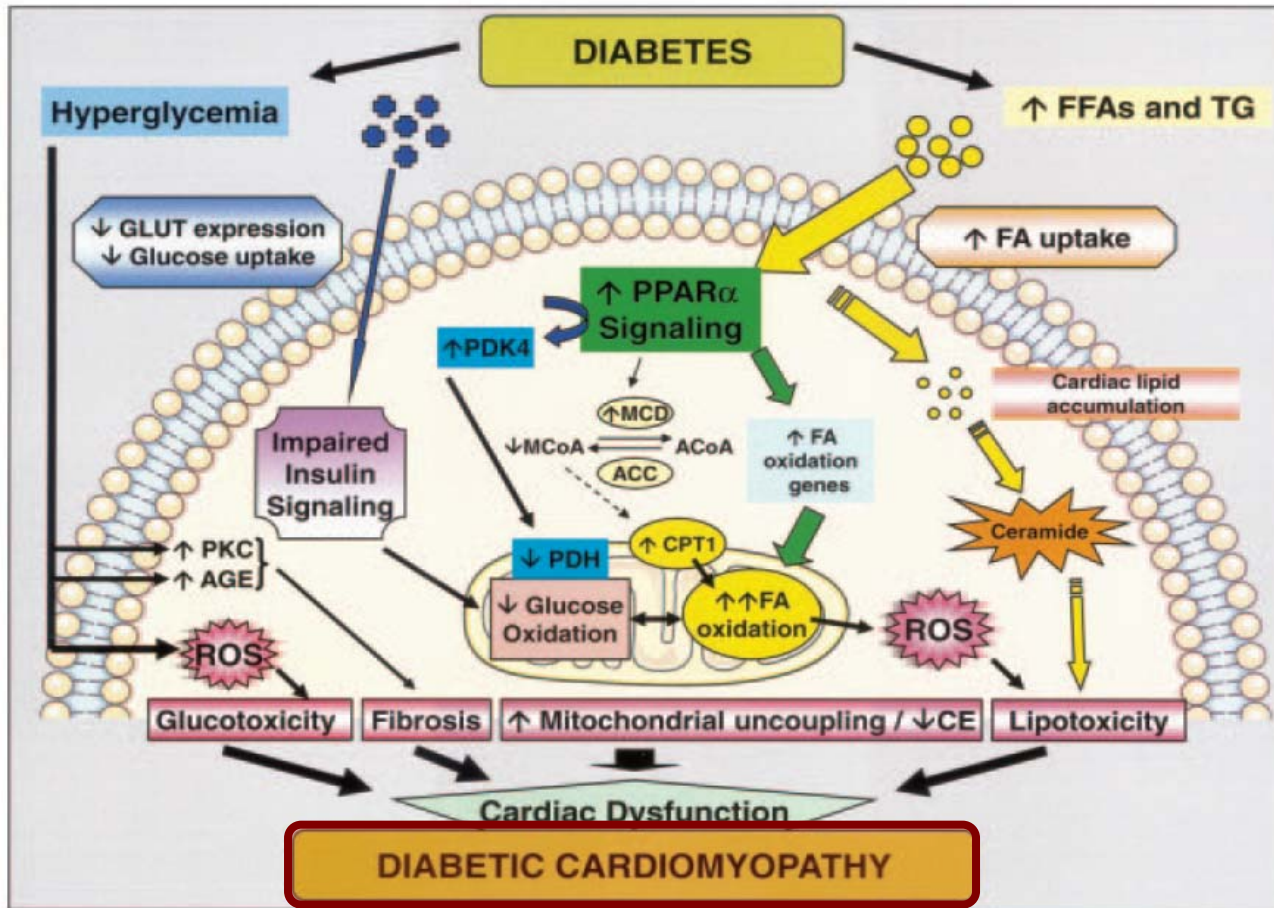


↑ **MAPK - JAK/STAT**
↓
Υπερτροφία

↑ **TGF-β**
↓
Ίνωση

↑ **Απόπτωση**

Παθογένεση διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας



Ινσουλίνη



Καρδιά αδύναμη και ασθενική

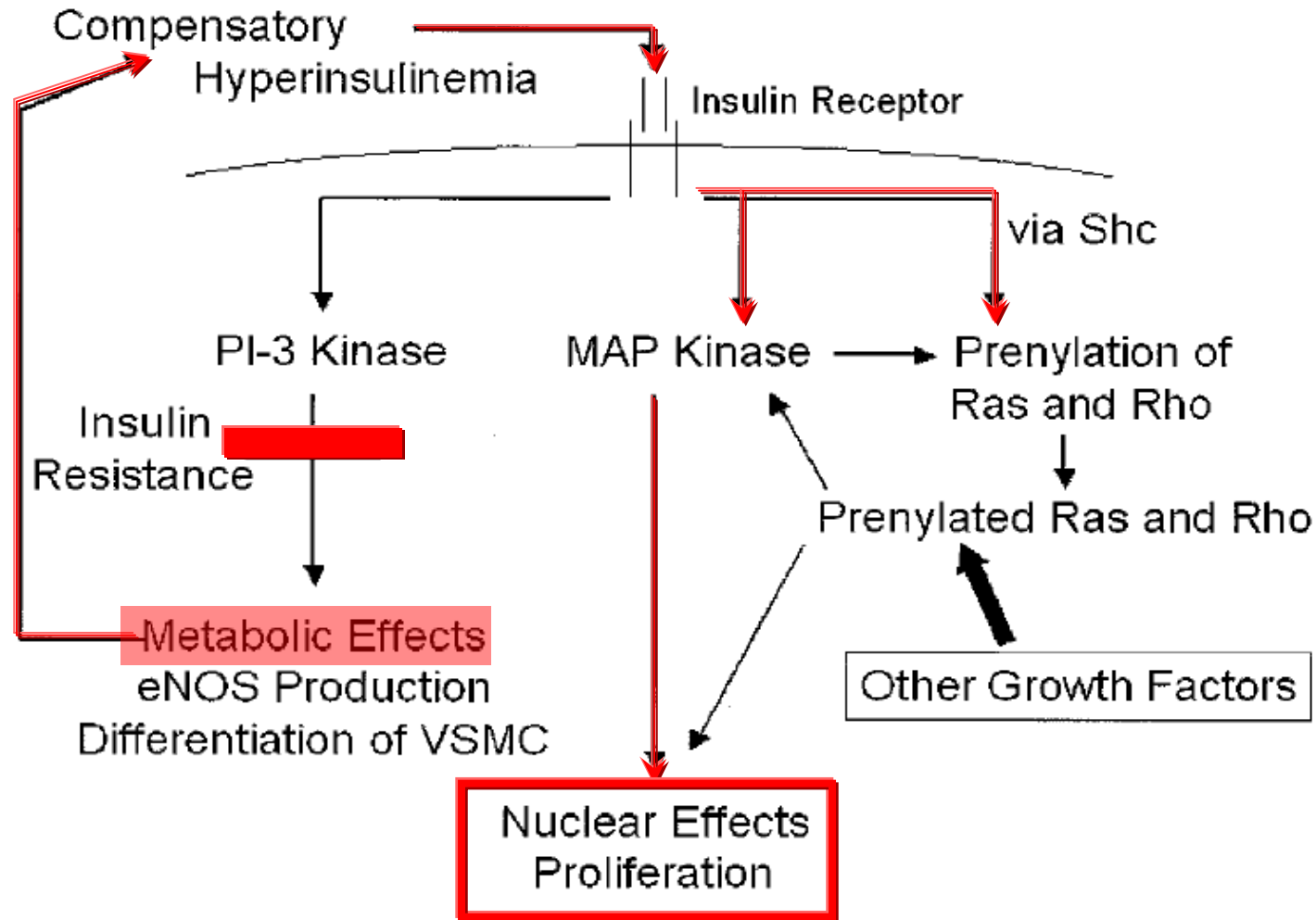


***Οι περισσότερες μελέτες εξερεύνησης της
καρδιακής λειτουργίας έχουν πραγματοποιηθεί
σε απομονωμένες καρδιές πειραματόζων
και όχι in vivo***

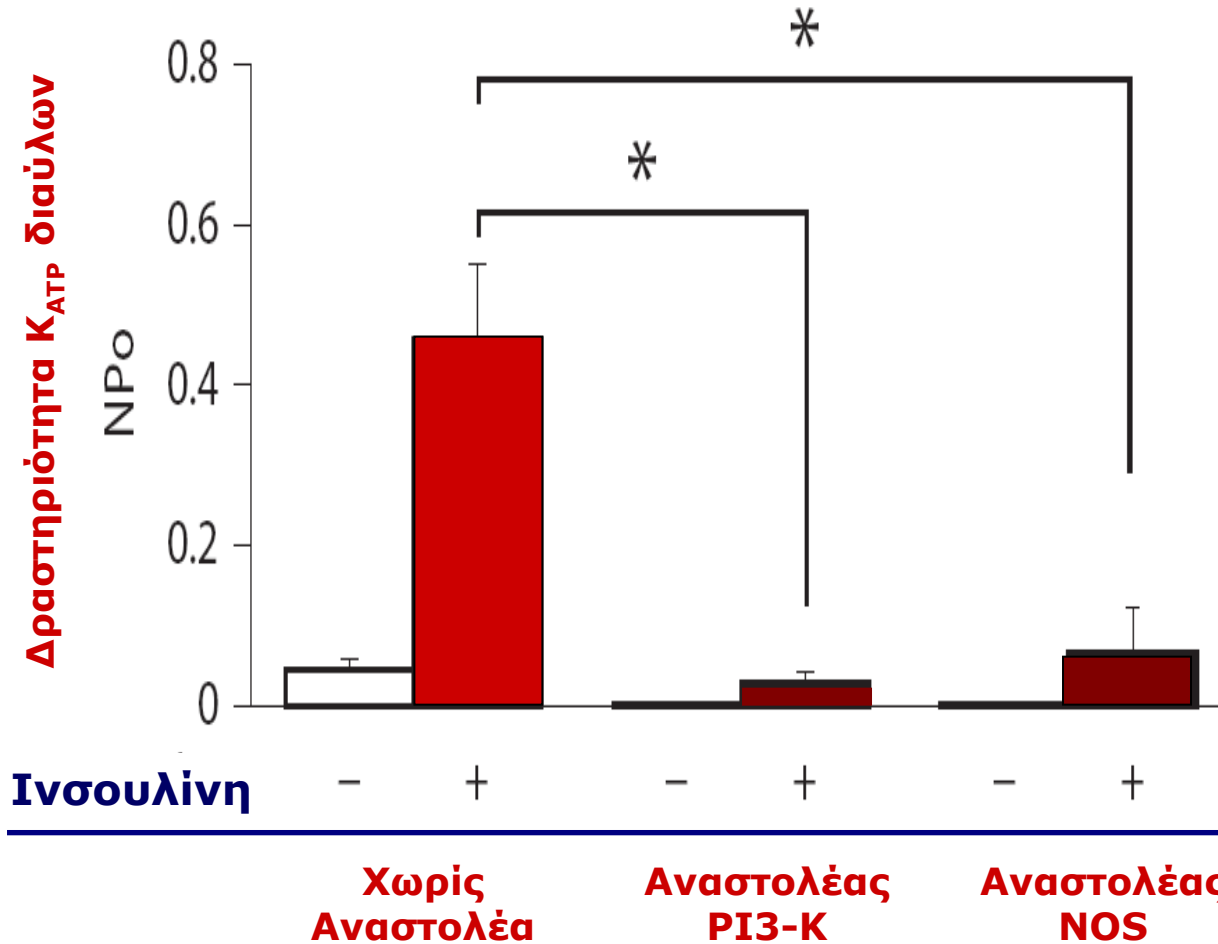
***Προσοχή στην αξιολόγηση των
αποτελεσμάτων και στην εξαγωγή
ασφαλών συμπερασμάτων***



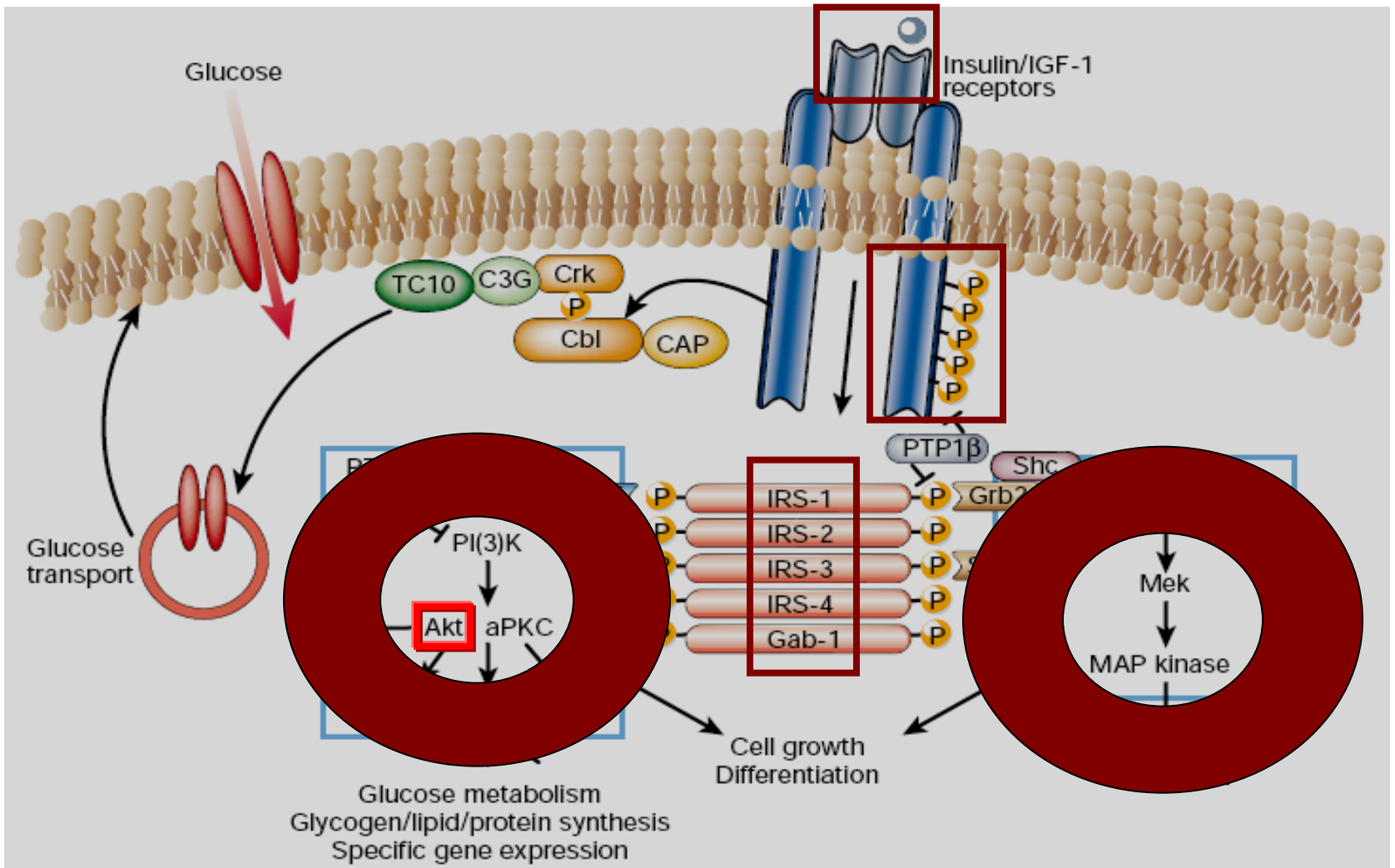
Προτεινόμενο σχήμα με το οποίο η ινσουλινοαντίσταση επηρεάζει το καρδιαγγειακό σύστημα



Η Ινσουλίνη ενεργοποιεί τους διαύλους K_{ATP} στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων

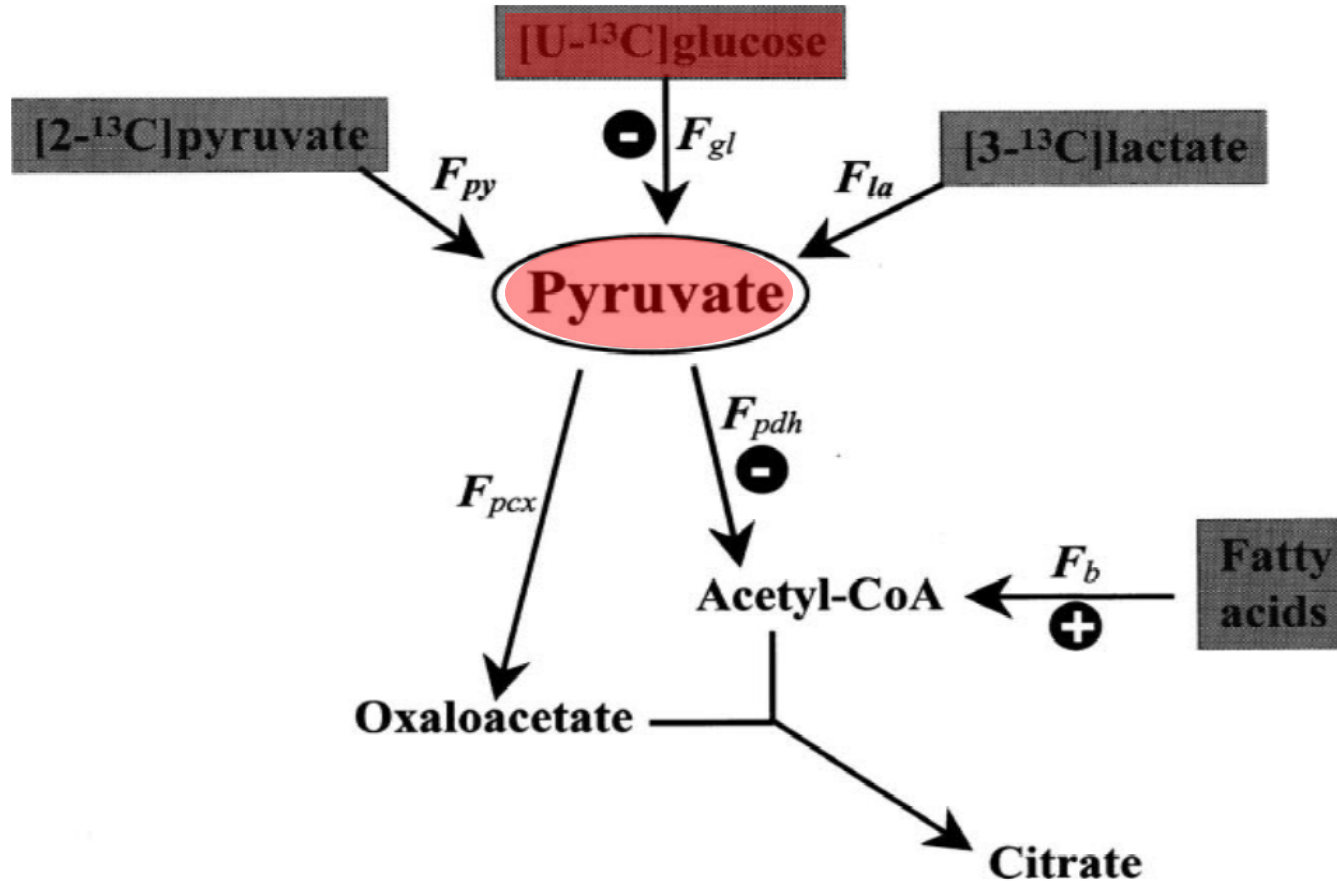


Υποδοχέας Ινσουλίνης



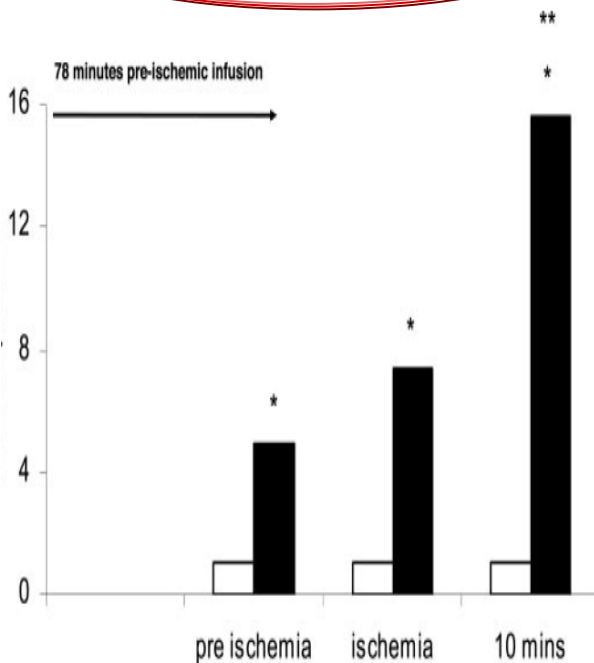
Nature 2001;414:799-806
Circ Res 2007;100:328-341

Ο ΣΔ μειώνει τον καρδιακό μεταβολισμό των υδατανθράκων

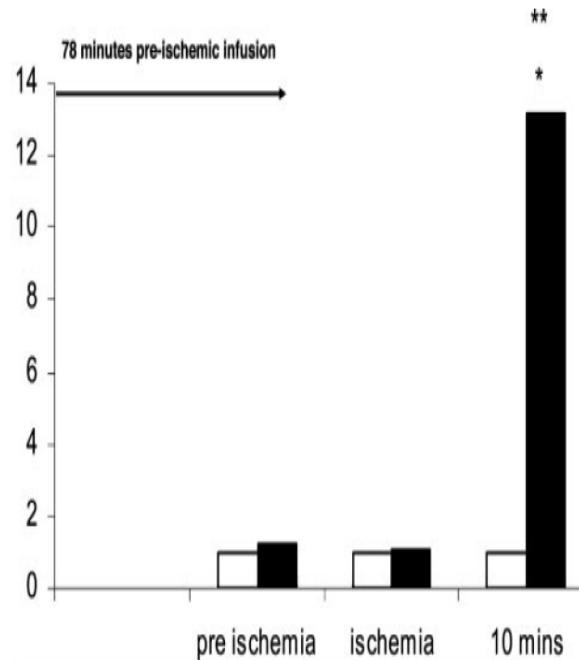


GIK: αύξηση της έκφρασης γονιδίων που κωδικοποιούν τον β1 αδρενεργικό υποδοχέα, την SERCA και την PLB

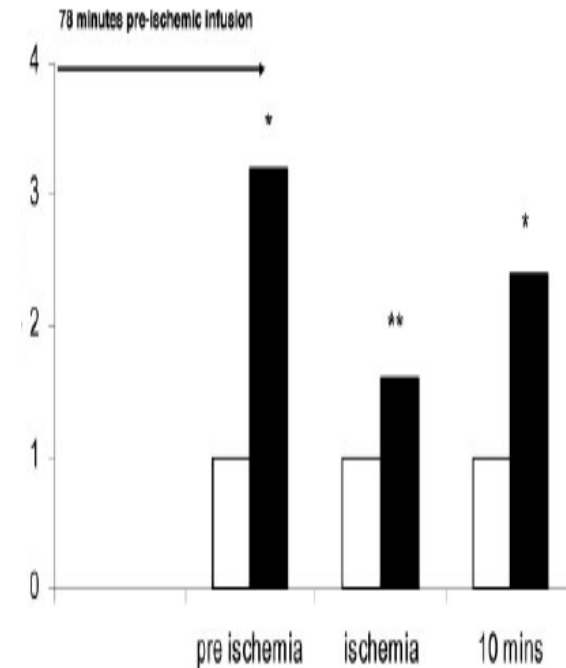
Fold change in ADRB1 mRNA expression



Fold change in SERCA2a mRNA expression

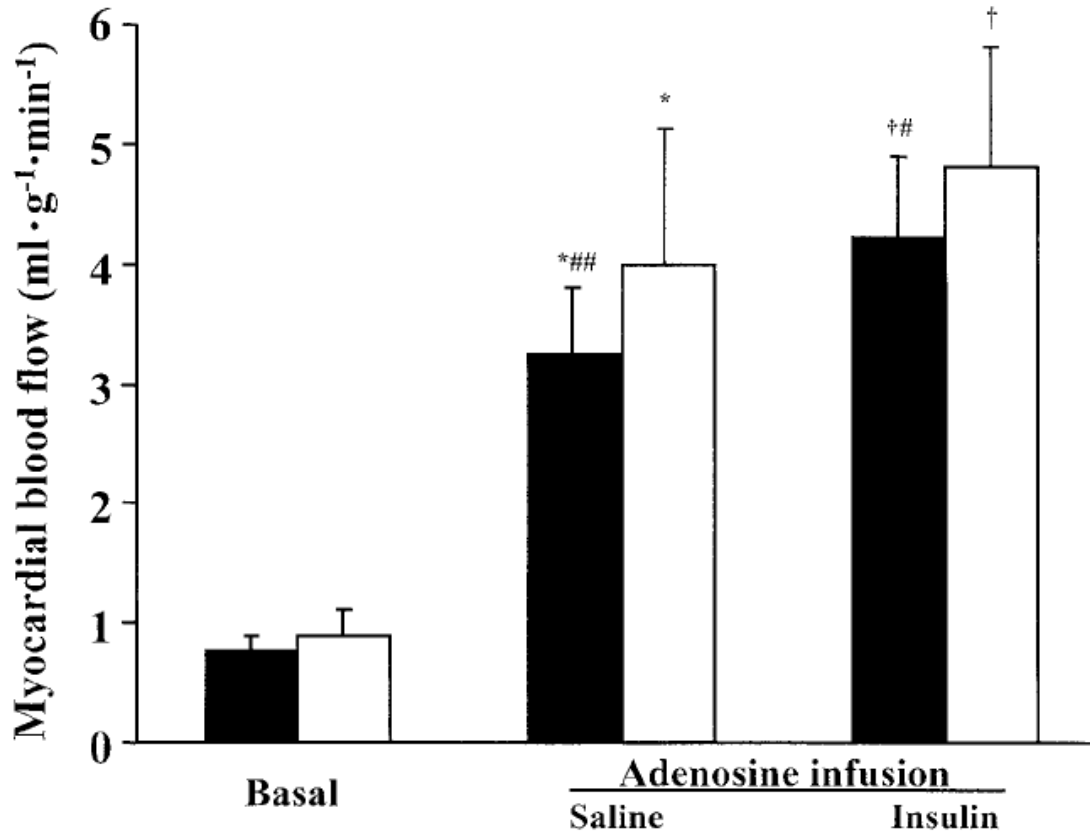


Fold change in PLB mRNA expression

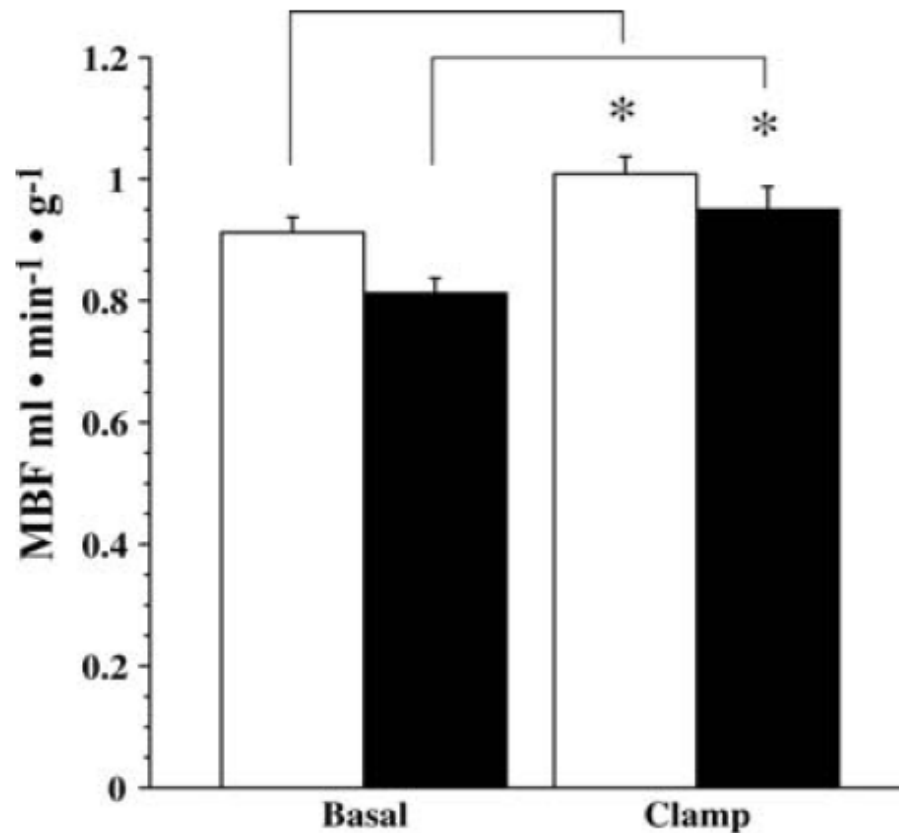


□ Placebo
■ GIK

Η Ινσουλίνη αυξάνει τη μυοκαδιακή ροή αίματος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1



Η Ινσουλίνη αυξάνει τη μυοκαρδιακή ροή αίματος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2



Η Ισχαιμία απενεργοποιεί τους μεταγραφικούς παραγόντες που προάγουν τον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων

