

## ***Pancreas endocrino e metabolismo del colesterolo***

1Alessandra Galli , 1Eliana Sara Di Cairano, 1Carla Perego

Lab di Fisiologia cellulare e molecolare  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari,  
Università degli Studi di Milano  
Via Trentacoste 2, 20134 Milano  
Tel 02-50315782

### Autore corrispondente:

Prof.ssa Carla Perego  
Lab di Fisiologia cellulare e molecolare  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari,  
Università degli Studi di Milano  
Via Trentacoste 2, 20134 Milano  
Tel 02-50315782

## **Sommario**

Il diabete di tipo 2 comprende un complesso gruppo di disordini metabolici eterogenei caratterizzati da un deficit di secrezione di insulina accompagnato da insulino-resistenza. E' spesso associato a dislipidemia che contribuisce sia alla progressiva disfunzione beta-pancreatica sia all'aumentato rischio di complicanze cardiovascolari. Queste ultime rappresentano la principale causa di mortalità nei soggetti diabetici.

Studi condotti in questi anni supportano un ruolo chiave del colesterolo non solo nello sviluppo di complicanze cardiovascolari ma anche direttamente nel controllo della funzionalità beta-pancreatica, fondamentale per garantire la secrezione di insulina e l'omeostasi glicemica. Le cellule beta-pancreatiche sono sensibili alle variazioni di colesterolo ed hanno sviluppato un complesso sistema per controllarne omostaticamente la concentrazione intracellulare.

Dopo una breve introduzione sul pancreas endocrino e sui meccanismi molecolari che sono alla base del controllo della secrezione di insulina, la rassegna prende in esame il metabolismo del colesterolo nella cellula beta-pancreatica ed esamina l'impatto del lipide sulla funzione e disfunzione di questa cellula. Infine, nell'ultima parte, vengono analizzate le evidenze che legano il metabolismo del colesterolo, alla funzionalità beta-pancreatica e al metabolismo glucidico nell'uomo.

La conoscenza degli specifici meccanismi molecolari responsabili del metabolismo e della tossicità del colesterolo nella cellula beta-pancreatica rappresenta un fondamentale obiettivo della ricerca sperimentale per identificare nuovi target di intervento farmacologico per il trattamento del diabete e delle sue complicanze, possibilmente ancora più efficaci e sicuri di quelle ora disponibili.

**Parole chiave:** pancreas endocrino, insulina, colesterolo, LDLR, PCSK9.

## **Introduzione:**

Il diabete di tipo 2 (DMT2), comprende un complesso gruppo di disordini metabolici eterogenei caratterizzati da un deficit di secrezione di insulina accompagnato da insulino-resistenza. L'eziologia del diabete è multifattoriale e dipende sia da fattori genetici sia da fattori ambientali. Il diabete si accompagna spesso a dislipidemia che in questi pazienti si caratterizza per un aumento dei trigliceridi, delle lipoproteine plasmatiche a bassissima densità (VLDL) e a bassa densità (LDL) e per la riduzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL) (1). L'anomalo metabolismo lipidico contribuisce alla disfunzione beta-pancreatica ed è alla base dell'aumentato rischio di aterosclerosi e danno cardiovascolare, complicanze che rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità nei diabetici.

Studi condotti in questi anni supportano un ruolo chiave delle LDL e del colesterolo nell'eziologia dell'aterosclerosi e della malattia coronarica. Poiché l'abbassamento del LDL-colesterolo riduce il rischio di morte cardiovascolare, le linee guida europee per la gestione delle dislipidemie raccomandano di mantenere i livelli di LDL-colesterolo al di sotto del valore di 100 mg/dL in soggetti diabetici senza eventi cardiovascolari (2).

Le cellule beta-pancreatiche, fondamentali per garantire la secrezione di insulina e l'omeostasi glicemica, sono però sensibili alle variazioni di colesterolo ed hanno sviluppato un complesso sistema per controllarne omeostaticamente le concentrazioni intracellulari, dato che il loro funzionamento dipende dalla presenza del lipide ma un eccesso ne provoca la disfunzione e morte (3, 4).

Pertanto lo sviluppo di qualsiasi strategia terapeutica non può prescindere dalla conoscenza del loro effetto sul metabolismo del colesterolo in queste cellule.

## ***Il pancreas endocrino***

Le cellule beta costituiscono circa il 60% (70-80% nel topo) delle cellule endocrine del pancreas e sono uniche nel corpo umano per la capacità di produrre l'ormone insulina, un importante ormone ad azione ipoglicemizzante e glicogenosintetica. Si trovano organizzate in piccoli clusters di cellule, insieme ad altre cellule a funzione endocrine, a formare le isole di Langerhans e sono strettamente associate al sistema circolatorio, all'interno del quale rilasciano l'ormone prodotto. Ogni isola del Langerhans può essere considerata un piccolo organo endocrino in miniatura perché contiene tutte e cinque i tipi cellulari responsabili della sintesi e secrezione dei diversi ormoni implicati nel controllo glucidico. Infatti oltre alle cellule beta, sono presenti le cellule alfa, che costituiscono circa il 30-40% delle cellule totali, e sintetizzano l'ormone glucagone, un peptide ad azione glicogenolitica e iperglicemizzante. Le cellule  $\delta$  rappresentano circa il 10% delle cellule endocrine pancreatiche e producono somatostatina, un ormone con un'importante funzione di modulazione della secrezione di glucagone e insulina nel pancreas. Le cellule PP, molto rare, costituiscono l'1-2% delle cellule totali e producono il polipeptide pancreatico, un ormone coinvolto soprattutto nella regolazione dell'appetito; infine, vi sono le cellule  $\epsilon$  che costituiscono meno dell'1% del totale nell'adulto e sono deputate alla secrezione di grelina, un ormone coinvolto nella regolazione del senso della fame e nel bilancio energetico.

Cellule macrofagiche, terminazioni del sistema nervoso autonomo e cellule endoteliali sono strettamente associate alle cellule endocrine insulari e partecipano ai complessi meccanismi di regolazioni della funzionalità dell'isola.

Le cellule endocrine giocano un ruolo fondamentale nella regolazione dei livelli di glicemia e una qualsiasi alterazione dei complessi sistemi di regolazione delle loro secrezione e/o della loro massa può essere responsabile dell'insorgenza di diversi disturbi metabolici, tra i quali il più importante è il diabete mellito.

Per quanto diversi nei meccanismi patofisiologici, gli studi recenti hanno messo in evidenza come la progressiva disfunzione e morte beta cellulare rappresenti una componente fondamentale nello sviluppo e progressione delle diverse forme di diabete (5, 6). Pertanto la maggior parte degli studi si sono concentrati

su questa sottopopolazione pancreatica con l'obiettivo di identificare e sviluppare nuove strategie terapeutiche mirate a ripristinare la funzionalità e vitalità beta cellulare.

### ***Cellule beta-pancreatiche e secrezione di insulina***

La secrezione di insulina, mediata dalle cellule  $\beta$ -pancreatiche, è un processo finemente regolato per poter assicurare concentrazioni costanti di glucosio plasmatico sia durante il digiuno sia dopo i pasti (Figura 1). Tale secrezione è principalmente regolata dalla concentrazione ematica di glucosio (rilascio di insulina indotto da glucosio o GSIS) e si articola in due fasi distinte: una iniziale, molto rapida e una secondaria, prolungata nel tempo.

La fase iniziale si innesca rapidamente quando le concentrazioni ematiche di glucosio superano i 100 mg/dL. In queste condizioni il glucosio viene internalizzato nelle cellule  $\beta$  tramite il trasportatore GLUT2 (topo) o GLUT1 (uomo), fosforilato dalla glucochinasi e avviato verso la glicolisi. Sia il trasportatore sia la glucochinasi hanno bassa affinità per il glucosio, pertanto rappresentano i veri "sensori" del glucosio perchè assicurano l'attivazione delle complesse vie metaboliche intracellulari solo quando la concentrazione ematica del glucosio diventa importante. Il piruvato che deriva dalla glicolisi, entra nel mitocondrio ed attraverso il ciclo degli acidi tricarbossilici provoca un aumento dei livelli di ATP intracellulari. La variazione di ATP determina la chiusura dei canali del  $K^+$  ATP-dipendenti con conseguente depolarizzazione della cellula ed apertura dei canali del  $Ca^{2+}$  voltaggio-dipendenti; l'ingresso dello ione  $Ca^{2+}$  rappresenta il segnale di rilascio del pool di granuli di insulina collocati in prossimità della membrana plasmatica (7). La prima fase dura circa 10 minuti ed è importante per raggiungere una concentrazione ematica ottimale di insulina e per inibire la produzione epatica del glucosio. Essa riflette l'abilità delle cellule beta-pancreatiche funzionali di rispondere rapidamente alla variazione delle concentrazioni di glucosio ematiche. Alterazioni nella prima fase di secrezione dell'insulina rappresentano il primo segno di disfunzione nelle cellule beta in pazienti affetti da DMT2.

La seconda fase potenzia gli effetti del  $Ca^{2+}$  e agisce su un secondo pool di granuli di insulina definito di "pronto rilascio". La seconda fase può diventare quantitativamente molto importante, dato che può essere mantenuta per diverse ore se i livelli di glucosio nel sangue rimangono elevati (8). Questa fase è anch'essa dipendente dall'aumento delle concentrazioni di glucosio ematico, non sfrutta i canali del potassio ATP-dipendenti, mentre sembra dipendere da molecole "segnale" generate dal metabolismo. Diversi gli intermedi metabolici a funzione segnale proposti per spiegare la seconda fase di secrezione di insulina, tra questi l'acetil-CoA, l'ATP, il NADPH e l' $\alpha$ -chetoglutarato/glutammato (9).

Non soltanto il glucosio ma anche diversi substrati quali amminoacidi, acidi grassi e segnali paracrini rilasciati dalle cellule dell'isola possono stimolare la secrezione di insulina utilizzando meccanismi alternativi (10). Particolarmente interessante e inerente allo scopo della review è l'attivazione della secrezione insulinica da parte degli acidi grassi. Per lungo tempo si è pensato che questo effetto fosse indiretto e dovuto all'accumulo citosolico di acidi grassi, la loro trasformazione a acetil-CoA e la conseguente attivazione del metabolismo lipidico. E' chiaro ora che gli acidi grassi possono agire anche come molecole segnale extracellulari attivando direttamente specifici recettori di membrana accoppiati a proteine G (GPR)(11). Tre sono i recettori per acidi grassi a catena lunga fino ad ora identificati in cellule beta pancreatiche: GPR40, GPR119 e GPR120. Il più caratterizzato è GPR40, un recettore a 7 domini transmembrana per acidi grassi (saturi, mono o poli insaturi) a catena lunga (C10-C23). Il legame con gli acidi grassi attiva vie di trasduzione del segnale che causano un incremento delle correnti di calcio e potenziano il rilascio di insulina. Proprio per questo motivo i recettori per acidi grassi rappresentano tuttora interessanti bersagli per lo sviluppo di farmaci ad azione secretagoga, utili nel trattamento del diabete di tipo 2 (12).

### ***Colesterolo e Funzionalità beta pancreatica***

Come per tutte le cellule dell'organismo, anche nella cellula beta pancreatica il colesterolo ha un importante ruolo strutturale. Partecipa alla formazione della membrana plasmatica della quale controlla la fluidità e la permeabilità. E' particolarmente arricchito nel trans-Golgi dove svolge un ruolo importante nel processo di formazione, maturazione e traffico dei granuli contenenti insulina (13).

Il colesterolo modifica la sensibilità della cellula beta pancreatica al glucosio, controllando l'attività del trasportatore GLUT1 e della glucochinasi. Infatti, il colesterolo e l'ossido nitrico sintetasi sequestrano l'enzima sulla membrana dei granuli di insulina nella forma inattiva, limitando così la sua disponibilità e il suo coinvolgimento nei processi di glicolisi (14).

Il colesterolo controlla indirettamente anche i processi di secrezione di insulina. Infatti, insieme agli sfingolipidi, è coinvolto nella formazione dei microdomini di membrana o "rafts" arricchiti in proteine fondamentali per consentire i processi di fusione dei granuli con la membrana plasmatica. E' in questi microdomini infatti che si accumulano la syntaxina e SNAP25, le proteine t-SNAREs (soluble N-ethylmaleimide-sensitive NSF-attachment protein receptor) che mediano il processo di fusione delle vescicole con la membrana plasmatica. Sempre nei rafts sono contenute le proteine chiave per i processi di secrezione regolata da nutrienti, quali i canali del K<sup>+</sup> ATP-dipendenti e i canali del Ca<sup>2+</sup> voltaggio-dipendenti (15). Una deplezione di colesterolo maggiore del 50% comporta una riduzione importante della secrezione di insulina, molto probabilmente alterando le correnti di Ca<sup>2+</sup> (16).

Infine il colesterolo è un importante precursore della vitamina D e degli acidi biliari e gli studi degli ultimi anni hanno messo in evidenza come entrambe queste molecole promuovono la secrezione insulinica.

### ***Danno a carico delle cellule beta pancreatiche indotto dalle lipoproteine plasmatiche e dal colesterolo***

Se da una parte è fondamentale mantenere una concentrazione basale di colesterolo per il corretto funzionamento della cellula beta pancreatica, è altrettanto noto che l'esposizione a elevati e cronici livelli di colesterolo provoca la progressiva disfunzione e morte della cellula beta pancreatica. Gli effetti possono essere, a seconda dei meccanismi, a breve e a lungo termine (3, 17) (Figura 2).

L'esposizione ad elevati livelli di colesterolo altera la secrezione insulinica stimolata da glucosio modificando in primo luogo la capacità della cellula di sentire le variazioni di glucosio ematiche. Infatti, il colesterolo aumenta la proporzione dell'enzima glucochinasi legata alle membrane dei granuli nella sua forma inattiva, alterando il processo glicolitico e conseguentemente la sintesi di ATP (14).

Il colesterolo può agire anche sui meccanismi distali dell'esocitosi di insulina, modificando la localizzazione e l'attività dei canali ionici del K<sup>+</sup>-ATP dipendenti e del Ca<sup>2+</sup> necessari per la fusione delle vescicole (15). Infine, un eccesso di colesterolo modifica la morfologia dei granuli di insulina alterandone la maturazione e i processi di fusione con la membrana plasmatica (13).

Croniche esposizioni a colesterolo determinano anche una riduzione della massa beta cellulare mediante aumento dell'apoptosi, dedifferenziamento beta-cellulare e diminuzione della proliferazione. I meccanismi implicati in questo processo sono l'alterato metabolismo lipidico, un aumento dei processi infiammatori nelle isole e risposte allo stress cellulare, come lo stress ossidativo mitocondriale e lo stress del reticolo endoplasmatico (18-20). In cellule beta di topo, per esempio, un eccesso di specie reattive dell'ossigeno (ROS), indotto dal colesterolo, porta all'attivazione della chinasi JNK, determinando una riduzione dell'attivazione di AKT (un importante segnale di sopravvivenza beta pancreatico) e un'aumentata espressione di geni pro-infiammatori e pro-apoptotici (19). L'aumento dei ROS e le alterazioni strutturali delle membrane del reticolo indotte da un eccesso di colesterolo causano stress nel reticolo, l'accumulo di proteine non correttamente "foldate" e l'attivazione di una risposta di stress (unfolded protein response o UPR) che causa morte beta cellulare per apoptosi.

La perdita di identità beta-pancreatica (dedifferenziamento) è emersa recentemente come ulteriore meccanismo di perdita di massa funzionale beta-cellulare nel DMT2 (21). E' un processo caratterizzato da una ridotta espressione di geni tipici delle cellule beta-pancreatiche e dalla contemporanea overespressione di geni solitamente espressi in cellule endocrine immature. Un eccesso di colesterolo sembra modificare questo processo perchè controlla, in modo negativo, la trascrizione di PDX1 e BETA2, due fattori di trascrizione fondamentali per conferire l'identità beta cellulare (22).

### **Metabolismo del colesterolo nella cellula beta pancreatica**

Poichè il colesterolo è essenziale per la normale funzione delle cellule beta-pancreatiche ma un suo eccesso causa alterazioni nella funzionalità e vitalità, la sua concentrazione deve essere finemente regolata. Tre sono i meccanismi utilizzati dalle cellule beta pancreatiche per mantenere l'omeostasi del colesterolo: sintesi *de novo* del colesterolo, captazione di colesterolo dalle lipoproteine plasmatiche ed efflusso del colesterolo (Figura 3 e Tabella 1).

*1) Biosintesi del colesterolo.* Le cellule beta pancreatiche sono in grado di sintetizzare colesterolo nel reticolo endoplasmatico liscio a partire dal suo precursore, l'acetil coenzima A (acetil-CoA), attraverso una serie di reazioni enzimatiche, in cui l'idrossimetilglutaril-CoA riduttasi (HMG-CoA-R) agisce come enzima limitante. La trascrizione del gene per la riduttasi è modulata dalla disponibilità di colesterolo all'interno della cellula ed è sotto controllo del fattore di trascrizione sterol-responsive element binding protein 2 (SREBP-2). SREBP2 è normalmente presente nella forma inattiva legata alla proteina SCAP (SREBP cleavage-activating protein), che è il vero sensore degli steroli nella cellula. Quando si abbassa la concentrazione di colesterolo, la proteina SREBP si stacca dalla SCAP, e nella forma attiva trasloca nel nucleo dove lega le sequenze di regolazione degli steroli (SRE), presenti nel promotore della HMG-CoA-R. Diversi i geni controllati da SREBP2 e coinvolti nel controllo dell'identità beta cellulare e nel metabolismo del colesterolo tra questi il recettore dell'LDL e la proteina PCSK9. (Si veda dopo per la funzione di queste due proteine).

L'importanza di SREBP-2 nell'omeostasi del colesterolo e nel controllo della funzionalità beta cellulare è stata dimostrata da studi condotti su topi transgenici che over-esprimono tale proteina. I topi presentano ridotta secrezione di insulina e di massa beta cellulare e sviluppano diabete per un eccessivo accumulo di colesterolo nelle cellule beta pancreatiche (22).

*2) La captazione del colesterolo* legato alle lipoproteine plasmatiche rappresenta un altro meccanismo attraverso il quale la cellula beta pancreatica può accumulare colesterolo. Il flusso in ingresso di colesterolo nella cellula beta pancreatica è mediato da sistemi recettoriali che legano in modo selettivo e specifico le diverse lipoproteine plasmatiche. Diversi recettori per le lipoproteine plasmatiche sono espressi nelle cellule beta-pancreatiche tra cui il recettore delle LDL (LDLR), il recettore delle VLDL (VLDLR), il recettore per LDL ossidate (CD36), le proteine correlate al recettore LDL (LRP1 specifica per chilomicroni e LRP5) e il recettore scavenger B1 (SR-B1) selettivo per le HDL (3).

La maggior parte degli studi si è concentrata sull'LDLR, selettivamente espresso nelle cellule beta-pancreatiche ma non nelle alfa-pancreatiche. Il legame con le LDL plasmatiche determina l'internalizzazione del complesso recettore-ligando e l'aumento del colesterolo intracellulare (23). Pertanto le condizioni sperimentali o farmacologiche che causano un'aumentata espressione di superficie di LDLR, determinano un sovraccarico di colesterolo nelle cellule, compromettendone la funzione. I dati *in vitro* sono corroborati dai modelli murini: l'accumulo di colesterolo nell'isola del Langerhans è notevolmente ridotto in topi knock out per LDLR (24, 25).

L'LDLR per la sua azione necessita di co-recettori, tra i quali LRP5; l'importanza di questo co-recettore per la funzione beta pancreatica deriva ancora da studi su topi knock-out per LRP5, i quali mostrano riduzione

della clearance dei chilomicroni a livello epatico, della secrezione di insulina e della tolleranza al glucosio (26).

L'emivita del LDLR ma anche di altri recettori per lipidi (CD36, VLDLR) in altri tessuti è controllata dalla proproteina plasmatica convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) che, interagendo con il recettore, ne previene il riciclo e ne favorisce la degradazione (27). Recentemente è stato osservato che anche l'espressione dell'LDLR, e quindi il trasporto di colesterolo nelle cellule beta-pancreatiche, sono modulati da PCSK9 (28–30). Topi knock out per PCSK9, indipendentemente dalla dieta, presentano riduzione del colesterolo plasmatico ma aumento del contenuto di colesterolo a livello dell'isola pancreatica come conseguenza di una maggiore espressione dell'LDLR nelle beta-cellule. Anche le isole del Langerhans sono alterate per dimensioni, per rilascio di insulina e per metabolismo lipidico (aumento dell'espressione dell'esterasi, diminuzione dell'espressione di ABCA1)(28, 30). I topi sviluppano glucosio-intolleranza che sembra essere il risultato di una insulino-insufficienza piuttosto che di una insulino-resistenza. È interessante notare che PCSK9 è espressa anche nelle isole del Langerhans dove localizza prevalentemente nelle cellule delta (31). Sembra proprio questa PCSK9 locale, e non quella epatica-circolante, maggiormente coinvolta nel controllo dell'espressione di LDLR nell'isola, dal momento che topi nei quali l'espressione di PCSK9 viene spenta nel solo fegato, presentano un livello di colesterolo circolante ridotto e un metabolismo glucidico intatto. Questo sistema paracrina ad azione locale potrebbe rappresentare un ulteriore meccanismo per controllare finemente il colesterolo e la funzionalità beta-pancreatica.

3) *Efflusso di colesterolo*. Qualora la concentrazione del colesterolo fosse elevata, la cellula beta pancreatica può controllare la concentrazione intracellulare di colesterolo promuovendo il suo efflusso. Il processo di eliminazione del colesterolo è mediata dal recettore SR-B1 (che quindi media sia l'ingresso sia l'efflusso di colesterolo) e da trasportatori appartenenti alla super-famiglia dei trasportatori ABC, proteine di membrana che mediano il trasporto attivo del colesterolo grazie all'idrolisi di ATP (3). Due sono i trasportatori di colesterolo individuati nella cellula pancreatica: i trasportatori ABCA1 e ABCG1 che consentono l'efflusso del colesterolo dalle cellule beta pancreatiche verso le lipoproteine della classe HDL. L'importanza di tali trasportatori è stata confermata da studi su topi knock-out per ABCA1 e ABCG1 che mostrano un aumentato accumulo di colesterolo nell'isola pancreatica e un'alterazione della secrezione di insulina (24, 32).

L'espressione dei geni ABCA1 e ABCG1 dipende dal contenuto intracellulare di colesterolo e/o di derivati ossidati del colesterolo (ossisteroli). Questi composti rappresentano ligandi-attivatori per un fattore di trascrizione denominato LXR (Liver-X-Receptor) il quale lavora come dimero con il fattore di trascrizione RXR (retinoic acid receptor). I topi knock-out per il gene LXR $\beta$  mostrano una riduzione dei livelli di mRNA codificante per ABCA1 con conseguente accumulo dei lipidi nell'isola, riduzione della tolleranza al glucosio e della secrezione di insulina (33). Viceversa l'attivazione di LXR $\beta$  causa un'aumentata espressione del trasportatore ABCA1 e una secrezione di insulina più efficiente (34).

A conferma del ruolo chiave del metabolismo del colesterolo nella funzionalità beta pancreatica, come mostrato nella tabella 1, lo spegnimento genico o l'overespressione di proteine coinvolte nel metabolismo del colesterolo nei modelli murini determina spesso insulino insufficienza e glucosio intolleranza.

### ***Colesterolo e rischio metabolico: studi in uomo***

Gli studi degli ultimi anni hanno evidenziato importanti differenze morfologiche e funzionali tra isole di roditori e isole umane. Possiamo pertanto ritenere valide anche per l'uomo le osservazioni fatte sul metabolismo del colesterolo nelle linee beta-pancreatiche e nei modelli murini?

Linee di cellule beta umane e isole del Langerhans umane isolate esprimono tutte le proteine responsabili del metabolismo del colesterolo precedentemente descritte, compreso LDLR, e, *in vitro*, sono anch'esse vulnerabili all'esposizione ad elevati e cronici livelli di colesterolo (23).

Studi epidemiologici confermano che la funzionalità beta-cellulare e la glucosio tolleranza sono modificate da alterazioni nei livelli plasmatici di lipoproteine, con importanti differenze tra le varie classi di lipoproteine. Infatti, un aumento di LDL o di VLDL induce disfunzione beta-cellulare, viceversa un aumento delle HDL, che funzionano nel trasporto inverso di colesterolo, risulta essere protettivo (19).

Gli studi di condizioni genetiche o acquisite in cui il metabolismo del colesterolo risulta essere alterato nell'uomo forniscono un'opportunità per esaminare l'impatto del colesterolo sul metabolismo glucidico e confermano un ruolo essenziale del trasporto in ingresso e in uscita del colesterolo per controllare la funzionalità beta-pancreatica. Infatti, polimorfismi che determinano una perdita di funzione (loss-of-function) di ABCA1, il trasportatore che media l'efflusso di colesterolo, sono significativamente associata allo sviluppo di DMT2 (25). Similmente, le varianti che comportano perdita di funzione della riduttasi HMGCoA e quindi limitano la biosintesi del colesterolo cellulare ma favoriscono l'assorbimento di colesterolo per aumentata espressione dell'LDLR, sono associate ad un maggior rischio di sviluppare DM (35).

Particolarmente interessanti sono i dati che derivano da pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare (FH) e sono associate ai geni che codificano per LDLR, per PCSK9. Le mutazioni/varianti geniche che comportano una perdita di funzione dell'LDLR sviluppano ipercolesterolemia per la mancata clearance di LDL-C a livello epatico, ma presentano un rischio ridotto di DMT2 (36). Similmente, le mutazioni a carico di PCSK9 e associate a HF che comportano questa volta un guadagno di funzione di PCSK9 (gain-of-function in quanto aumentano la capacità della proteasi di degradare l'LDLR) sviluppano ipercolesterolemia ma sono associate ad un ridotto rischio di sviluppo di DMT2 (35, 37, 38). Nell'insieme, i dati emergenti da questi studi puntano l'attenzione sull'LDLR come proteina chiave per il controllo dei livelli del colesterolo e quindi della funzionalità beta-pancreatica nell'uomo. Infatti i casi di HF legati a LDLR e PCSK9 sono entrambi caratterizzati da una situazione in cui le concentrazioni plasmatiche di LDL-C sono elevate (per la mancata clearance epatica) ma le cellule beta pancreatiche sono protette dal sovraccarico di colesterolo per la mancata e/o ridotta espressione del loro recettore in superficie.

### **Farmaci che abbassano i livelli di colesterolo e rischio metabolico nell'uomo**

La riduzione di LDL-C rappresenta una strategia terapeutica efficace per gestire le complicanze diabetiche cardiovascolari legate al DMT2 (2). Diverse le strategie messe in atto in questi anni ma due meritano particolare attenzione nel contesto di questa discussione.

Dagli anni '80, le statine rappresentano la terapia cardine per ridurre i livelli di LDL-C. Esse agiscono sopprimendo l'espressione della HMG-CoA reduttasi (39) e quindi la sintesi di colesterolo e potrebbero ridurre l'incidenza del diabete, proteggendo le beta-cellule dal sovraccarico di colesterolo. Sebbene l'efficacia della terapia con statine nella riduzione del rischio cardiovascolare primario e secondario sia indiscusso (40), diverse meta-analisi di studi randomizzati hanno riportato che la terapia con statine è associata in modo dose-dipendente all'aumento del rischio di insorgenza di DMT2 (41, 42). Per quanto le cause non siano ancora chiarite definitivamente è importante notare che questa terapia causa un aumento di espressione dell'LDR nelle cellule beta-pancreatiche e proprio questo effetto secondario potrebbe essere responsabile della loro disfunzione (43). Inoltre alcune statine diminuiscono la secrezione di insulina stimolata da glucosio inibendo direttamente l'attività dei canali del  $Ca^{2+}$  voltaggio-dipendenti (44).

Farmaci particolarmente efficaci nell'abbassare i livelli di colesterolo sono gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 (45). Essi prevengono l'interazione della proconvertasi con l'LDLR e quindi la sua degradazione, come conseguenza diminuiscono i livelli di colesterolo circolanti perchè aumenta il loro trasporto nelle cellule epatiche (27). Le terapie anti-PCSK9 sono state recentemente approvate per il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare e di pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Data l'espressione di LDLR e PCSK9 nelle cellule beta pancreatiche è possibile che queste terapie possano da una parte ridurre i livelli di



LDL-C e la mortalità correlata, ma dall'altra parte aumentare il rischio di diabete. I dati relativi all'efficacia e la sicurezza di questi farmaci, in relazione al controllo della glicemia nei pazienti con DMT2, non indicano un'aumentata incidenza di diabete rispetto al gruppo in terapia standard, almeno entro i 2,2 anni di trattamento (46, 47). Recentemente però una meta-analisi ha rilevato un modesto ma significativo aumento di glicemia e emoglobina glicata nei pazienti trattati con inibitori di PCSK9, non sufficiente però per aumentare l'incidenza del diabete (48). Resta da capire se un effetto sul controllo glicemico possa apparire dopo trattamenti a lungo termine.

I recenti dati ottenuti nei nostri laboratori utilizzando topi in cui l'espressione di PCSK9 viene spenta nel solo fegato, offrono una spiegazione alternativa. I topi presentano livelli plasmatici di PCSK9 inferiori al limite di rilevazione, ma mantengono inalterata la produzione di PCSK9 nel pancreas. Come conseguenza l'espressione di LDLR e il contenuto di colesterolo nelle isole del Langerhans sono nella norma, e i topi non manifestano intolleranza al glucosio (30). Questa situazione imita le condizioni dei pazienti trattati con anticorpi anti-PCSK9 in cui PCSK9 è assente dalla circolazione ma è ancora prodotta nei tessuti extra-epatici come il pancreas e suggerisce la possibilità che le terapie anti-PCSK9, che sono dirette verso PCSK9 circolante, possano avere un impatto limitato sull'espressione di LDLR nel pancreas e sul metabolismo glucidico.

Un diverso scenario potrebbe verificarsi qualora lo spegnimento di PCSK9 fosse ottenuto mediante silenziamento genico.

## **Conclusioni**

In conclusione, è noto che il diabete di tipo 2 si accompagna a dislipidemia caratterizzata da aumentati livelli di trigliceridi, alterazioni nei livelli di colesterolo, elevata presenza di LDL e VLDL e bassa presenza di HDL. Negli ultimi anni particolare interesse ha assunto la variazione del colesterolo in quanto questo lipide gioca un ruolo essenziale non solo nel progressivo declino della massa beta-cellulare funzionale ma anche nello sviluppo di complicanze macro e microvascolari che costituiscono la principale causa di mortalità del diabete. Gli studi *in vivo* ed *ex vivo* sugli animali e gli studi epidemiologici nell'uomo indicano però l'esistenza di peculiari differenze nei meccanismi di controllo dell'omeostasi del colesterolo nei diversi tessuti. Pertanto, la conoscenza degli specifici meccanismi molecolari responsabili del metabolismo e della tossicità del colesterolo nella cellula beta pancreatica rappresenta un fondamentale obiettivo della ricerca sperimentale, per identificare nuovi target di intervento farmacologico possibilmente ancora più efficaci e sicuri di quelli ad ora disponibili.

## **Bibliografia**

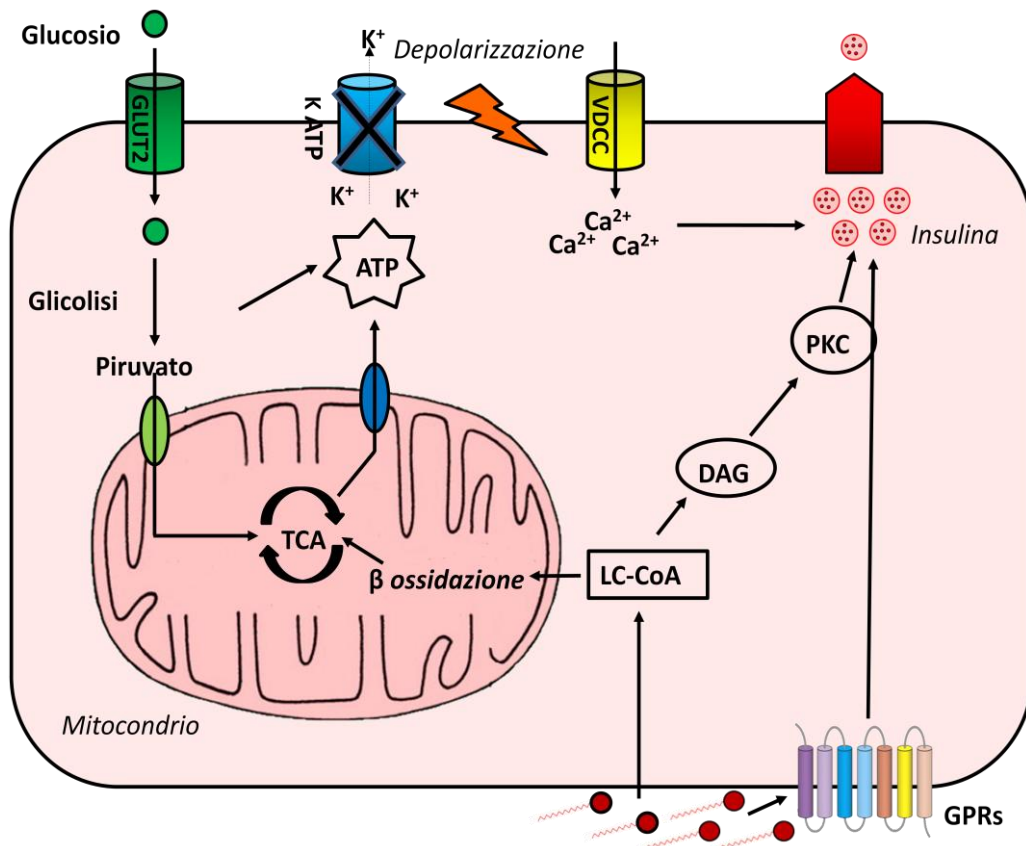
1. Goldberg IJ Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 86(3):965–971, 2001.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 37(29):2315–2381, 2016.
3. Fryirs M, Barter PJ, Rye K-A Cholesterol metabolism and pancreatic beta-cell function. *Curr Opin Lipidol* 20(3):159–164, 2009.
4. Paul R, Choudhury A, Choudhury S, et al. Cholesterol in Pancreatic  $\beta$ -Cell Death and Dysfunction: Underlying Mechanisms and Pathological Implications. *Pancreas* 45(3):317–324, 2016.

5. Kahn SE. Clinical review 135: The importance of beta-cell failure in the development and progression of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 86(9):4047–4058, 2001.
6. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 116(7):1802–1812, 2006.
7. Ashcroft FM, Rorsman P. Diabetes Mellitus and the  $\beta$  Cell: The Last Ten Years. *Cell* 148(6):1160–1171, 2012.
8. Henquin J-C, Nenquin M, Stiernet P, Ahren B. In vivo and in vitro glucose-induced biphasic insulin secretion in the mouse: pattern and role of cytoplasmic  $Ca^{2+}$  and amplification signals in beta-cells. *Diabetes* 55(2):441–451, 2006.
9. Prentki M, Matschinsky FM, Madiraju SRM. Metabolic Signaling in Fuel-Induced Insulin Secretion. *Cell Metab* 18(2):162–185, 2013.
10. Di Cairano ES, Moretti S, Marciani P, et al. Neurotransmitters and Neuropeptides: New Players in the Control of Islet of Langerhans' Cell Mass and Function. *J Cell Physiol* 231(4):756–767, 2016.
11. Morgan NG, Dhayal S. G-protein coupled receptors mediating long chain fatty acid signalling in the pancreatic beta-cell. *Biochem Pharmacol* 78(12):1419–1427, 2009.
12. Seino S, Sugawara K, Yokoi N, Takahashi H.  $\beta$ -Cell signalling and insulin secretagogues: A path for improved diabetes therapy: SEINO ET AL. *Diabetes Obes Metab* 19:22–29, 2017.
13. Bogan JS, Xu Y, Hao M. Cholesterol Accumulation Increases Insulin Granule Size and Impairs Membrane Trafficking: Cholesterol in Insulin Granule Regulation. *Traffic* 13(11):1466–1480, 2012.
14. Hao M, Head WS, Gunawardana SC, et al. Direct Effect of Cholesterol on Insulin Secretion: A Novel Mechanism for Pancreatic  $\beta$ -Cell Dysfunction. *Diabetes* 56(9):2328–2338, 2007.
15. Xia F, Xie L, Mihic A, et al. Disruption of pancreatic beta-cell lipid rafts modifies Kv2.1 channel gating and insulin exocytosis. *J Biol Chem* 279(23):24685–24691, 2004.
16. Xia F, Gao X, Kwan E, et al. Inhibition of cholesterol biosynthesis impairs insulin secretion and voltage-gated calcium channel function in pancreatic beta-cells. *Endocrinology* 149(10):5136–5145, 2008.
17. Brunham LR, Kruit JK, Verchere CB, Hayden MR. Cholesterol in islet dysfunction and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 118(2):403–408, 2008.
18. Cnop M, Hannaert JC, Gruppig AY, Pipeleers DG. Low Density Lipoprotein Can Cause Death of Islet  $\beta$ -Cells by Its Cellular Uptake and Oxidative Modification. *Endocrinology* 143(9):3449–3453, 2002.
19. Roehrich ME, Mooser V, Lenain V, et al. Insulin-secreting  $\beta$ -Cell Dysfunction Induced by Human Lipoproteins. *J Biol Chem* 278(20):18368–18375, 2003.
20. Kruit JK, Brunham LR, Verchere CB, Hayden MR. HDL and LDL cholesterol significantly influence beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Lipidol* 21(3):178–185, 2010.
21. Cinti F, Bouchi R, Kim-Muler JY, et al. Evidence of  $\beta$ -Cell Dedifferentiation in Human Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 101(3):1044–1054, 2016.
22. Ishikawa M, Iwasaki Y, Yatoh S, et al. Cholesterol accumulation and diabetes in pancreatic beta-cell-specific SREBP-2 transgenic mice: a new model for lipotoxicity. *J Lipid Res* 49(12):2524–2534, 2008.
23. Gruppig AY, et al. Low density lipoprotein binding and uptake by human and rat islet beta cells. *Endocrinology* 138(10):4064–4068, 1997.

24. Kruit JK, Cnop M, Van Schravendijk CF, et al. Cholesterol efflux via ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) and cholesterol uptake via the LDL receptor influences cholesterol-induced impairment of beta cell function in mice. *Diabetologia* 53(6):1110–1119, 2010.
25. Brunham LR, Kruit JK, Verchere CB, Hayden MR. Cholesterol in islet dysfunction and type 2 diabetes. *J Clin Invest* 118(2):403–408, 2008.
26. Fujino T, Asaba H, Kang MJ, et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(1):229–234, 2003.
27. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Molecular biology of PCSK9: its role in LDL metabolism. *Trends Biochem Sci* 32(2):71–77, 2007.
28. Mbikay M, Sirois F, Mayne J, et al. PCSK9-deficient mice exhibit impaired glucose tolerance and pancreatic islet abnormalities. *FEBS Lett* 584(4):701–706, 2010.
29. Cariou B, Si-Tayeb K, Le May C. Role of PCSK9 beyond liver involvement: *Curr Opin Lipidol* 26(3):155–161, 2015.
30. Da Dalt L, Ruscica M, Bonacina F, et al. PCSK9 deficiency reduces insulin secretion and promotes glucose intolerance: the role of the LDL receptor. *Eur Heart J*. In press.
31. Langhi C, Le May C, Gmyr V, et al. PCSK9 is expressed in pancreatic delta-cells and does not alter insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 390(4):1288–1293, 2009.
32. Brunham LR, Kruit JK, Pape TD, et al. Beta-cell ABCA1 influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med* 13(3):340–347, 2007.
33. Gerin I, Dolinsky VW, Shackman JG, et al. LXRbeta is required for adipocyte growth, glucose homeostasis, and beta cell function. *J Biol Chem* 280(24):23024–23031, 2005.
34. Efanov AM, Sewing S, Bokvist K, Gromada J. Liver X receptor activation stimulates insulin secretion via modulation of glucose and lipid metabolism in pancreatic beta-cells. *Diabetes* 53 Suppl 3:S75-78, 2004.
35. Ference BA, Robinson JG, Brook RD, et al. Variation in PCSK9 and HMGCR and Risk of Cardiovascular Disease and Diabetes. *N Engl J Med* 375(22):2144–2153, 2016.
36. Besseling J, Kastelein JJP, Defesche JC, et al. Association Between Familial Hypercholesterolemia and Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus. *JAMA* 313(10):1029, 2015.
37. Lotta LA, Sharp SJ, Burgess S, et al. Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Genetic Variants and Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA* 316(13):1383, 2016.
38. Schmidt AF, Swerdlow DI, Holmes MV, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(2):97–105, 2017.
39. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2(7):517–526, 2003.
40. Vreecer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Pharmacol Ther* 41(12):567–577, 2003.
41. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy: A Meta-analysis. *JAMA* 305(24):2556, 2011.

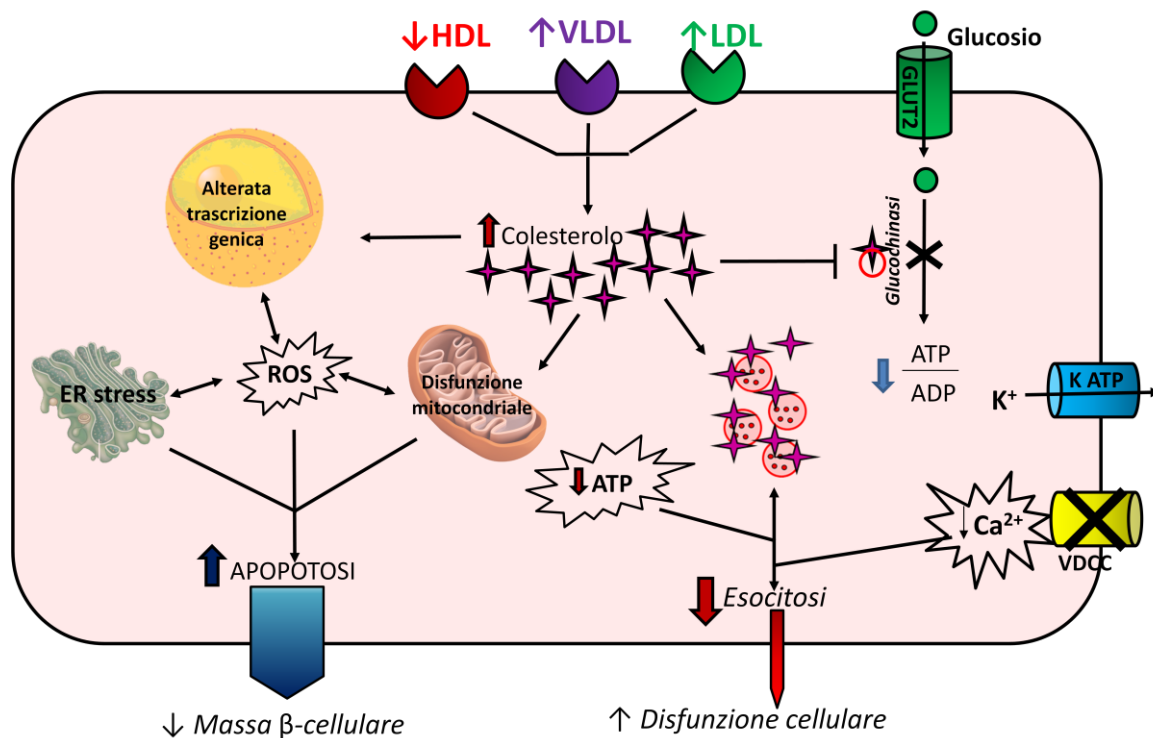
42. Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, et al. Meta-Analysis of Impact of Different Types and Doses of Statins on New-Onset Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* 111(8):1123–1130, 2013.
43. Yu Q, Chen Y, Xu C-B. Statins and New-Onset Diabetes Mellitus: LDL Receptor May Provide a Key Link. *Front Pharmacol* 8:372, 2017.
44. Salunkhe VA, Elvstam O, Eliasson L, Wendt A. Rosuvastatin Treatment Affects Both Basal and Glucose-Induced Insulin Secretion in INS-1 832/13 Cells. *PLOS ONE* 11(3):e0151592, 2016.
45. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for Hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 54(1):273–293, 2014.
46. Blom DJ, Koren MJ, Roth E, et al. Evaluation of the efficacy, safety and glycaemic effects of evolocumab (AMG 145) in hypercholesterolaemic patients stratified by glycaemic status and metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 19(1):98–107, 2017.
47. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(12):941–950, 2017.
48. de Carvalho LSF, Campos AM, Sposito AC. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibitors and Incident Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis With Over 96,000 Patient-Years. *Diabetes Care* 41(2):364–367, 2018.
49. Saarinen A, Saukkonen T, Kivelä T, et al. Low density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) mutations and osteoporosis, impaired glucose metabolism and hypercholesterolaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 72(4):481-488, 2010.
50. Dayeh T, Tuomi T, Almgren P, et al. DNA methylation of loci within ABCG1 and PHOSPHO1 in blood DNA is associated with future type 2 diabetes risk. *Epigenetics*; 2;11(7):482-488, 2016.

FIGURA 1



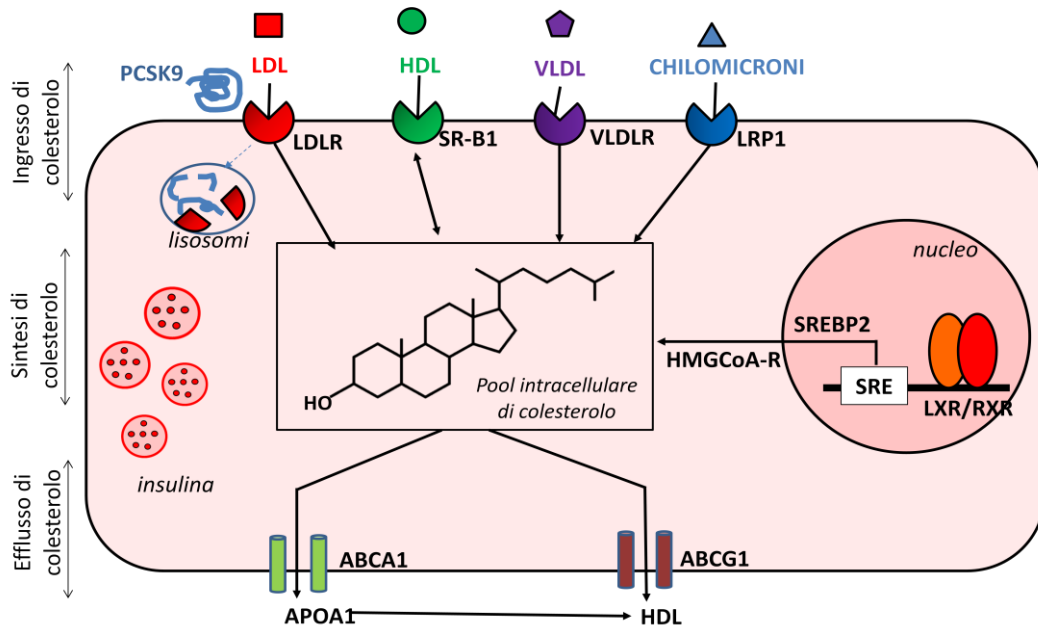
**Figura 1: Meccanismi molecolari della secrezione di insulina nella cellula beta-pancreatica.** La secrezione di insulina è principalmente promossa dall'aumento di glucosio ematico e comporta il trasporto del glucosio all'interno della cellula, la sua metabolizzazione attraverso la glicolisi e il ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA). Il risultante aumento della concentrazioni di ATP è il segnale che induce la depolarizzazione della membrana plasmatica e l'aumento locale di  $\text{Ca}^{2+}$  necessario per l'esocitosi dei granuli di insulina. La secrezione mediata da acidi grassi è promossa dall'attivazione di recettori accoppiati a G-proteine (GPRs) o da variazioni del metabolismo degli acidi grassi che modificano le correnti di  $\text{Ca}^{2+}$ . KATP canali del  $\text{K}^+$  ATP-dipendenti; VDCC canali del  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-dipendenti; DAG diacilglicerolo, LC-CoA

FIGURA 2



**Figura 2: Meccanismi molecolari alla base del danno lipotossico indotto dal colesterolo nella cellula beta-pancreatica.** L'esposizione a livelli elevati di colesterolo causa diminuzione della secrezione di insulina (parte destra) e della massa beta-cellulare (parte sinistra), due fattori che contribuiscono allo sviluppo di DMT2. I meccanismi molecolari coinvolti nei difetti di secrezione sono: la variazione dell'attività della glucocinasi, le alterazioni morfologiche dei granuli di insulina e la modulazione della densità di membrana e dell'attività dei canali ionici del  $K^+$  ATP-dipendenti (KATP) e del  $Ca^{2+}$  voltaggio-dipendenti (VDCC). I meccanismi intracellulari coinvolti nell'apoptosi comprendono alterazioni nel metabolismo lipidico e nella trascrizione genica, alterazione della permeabilità e fluidità delle diverse membrane cellulari, stress a livello del reticolo endoplasmatico (ER), disfunzione mitocondriale e stress ossidativo.

FIGURA 3



**Figura 3: Metabolismo del colesterolo nelle cellule beta pancreatiche.** La concentrazione intracellulare di colesterolo è finemente controllata da meccanismi di sintesi endogena innescati dalla HMGCoA riduttasi sotto controllo di SREBP2 (parte centrale dell'immagine), processi di trasporto verso l'interno della cellula mediati da recettori per lipoproteine (parte superiore dell'immagine) e meccanismi di efflusso mediati dai due trasportatori ABCA1 e ABCG1 (parte inferiore dell'immagine). Il ruolo di PCSK9 nella regolazione della degradazione dell'LDLR è mostrato.

	FUNZIONE	TOPO	UOMO
<b>SREBP-2</b> (Sterol-responsive element-binding protein 2)	Fattore di trascrizione e importante regolatore della sintesi del colesterolo.	Over-espressione di SREBP-2: riduzione dell'espressione di PDX1 e BETA2 con conseguente diminuzione della massa delle isole di Langerhans. <sup>22</sup>	
<b>HMG-CoA reductase</b> (3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase)	Enzima chiave nella sintesi del colesterolo.		Mutazioni loss-of-function di HMG-CoA-R: aumentato rischio di DMT2 <sup>35</sup> L'inibizione dell'attività dell'enzima con statine aumenta il rischio di DM. <sup>10</sup>
<b>LDLR</b> (LDL receptor)	Recettore dell'LDL	LDLR knock-out: riduzione della clearance dei chilomicroni, della tolleranza al glucosio e della secrezione di insulina. <sup>24,25</sup>	Varianti LDLR loss-of-function: ipercolesterolemia MA diminuito rischio di DMT2 <sup>36</sup>
<b>LPR5</b> (LDL receptor-related protein 5)	Co-recettore nella via di trasduzione del segnale mediata da Wnt.	LPR5 knock-out: riduzione della clearance dei chilomicroni, della tolleranza al glucosio e della secrezione di insulina. <sup>26</sup>	Mutazioni gain-of-function di LPR5: riduzione della tolleranza al glucosio e alterazione del metabolismo glucidico. <sup>49</sup>
<b>PCSK9</b> Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	Regola l'espressione dell'LDLR modulandone la degradazione	PCSK9 knock-out: aumento espressione LDLR → accumulo di lipidi nell'isola, diminuita secrezione di insulina, glucosio intolleranza <sup>30-31</sup>	Varianti loss-of-function: ridotti livelli di LDL plasmatico MA aumentato rischio di DMT2 Varianti gain-of-function: ipercolesterolemia MA ridotto rischio di DMT2 <sup>35,37,38</sup>
<b>ABCA1</b> (ATP-binding cassette transporter, subfamily A, member 1)	Trasportatore che media l'efflusso del colesterolo dalla cellula, convertendolo in HDL. Necessita del cofattore ApoA1.	ABCA1 knock-out: riduzione della tolleranza al glucosio e della secrezione di insulina. <sup>24</sup>	Numerose varianti riscontrate in diversi gruppi etnici che predispongono allo sviluppo di DMT2: <b>R230C</b> (polimorfismo, loss-of-function) → riduzione del colesterolo HDL, aumento dell'indice di massa corporea (BMI) → aumentato rischio di DMT2 <sup>25</sup>
<b>ABCG1</b> (ATP-binding cassette transporter, subfamily G, member 1)	Trasportatore che media l'efflusso del colesterolo dalla cellula.	ABCG1 knock-out: riduzione della secrezione di insulina per alterazione della morfologia dei granuli di insulina. <sup>32</sup>	Metilazione a carico dei siti CpG di ABCG1: aumento dell'indice di massa corporea, dei livelli di trigliceridi e dei livelli di insulina a digiuno, aumento del rischio di sviluppare diabete mellito. <sup>50</sup>
<b>LXR</b> (liver X receptor)	Recettore nucleare e attivatore trascrizionale di ABCA1.	LXRβ knock-out: riduzione di espressione ABCA1 → accumulo di lipidi nell'isola, riduzione della tolleranza al glucosio e della secrezione di insulina. <sup>33</sup> Topi transgenici con over-espressione di LXR: disfunzione e apoptosi β cellulare. <sup>34</sup>	

**Tabella 1: Proteine coinvolte nel metabolismo del colesterolo e impatto di modifiche nella loro espressione sul metabolismo glucidico in modelli murini e nell'uomo**



**Elenco degli argomenti trattati:**

- Tre meccanismi assicurano l'omeostasi del colesterolo nella cellula beta-pancreatica: la produzione endogena promossa dalla HMG-CoA-reduttasi, il trasporto intracellulare mediato da recettori delle lipoproteine tra cui il più importante è l'LDLR, l'efflusso di colesterolo mediato da trasportatori della famiglia ABC.
- Il colesterolo nella cellula beta-pancreatica partecipa all'organizzazione strutturale e funzionale dell'apparato secretorio beta-cellulare.
- L'esposizione cronica ad alti livelli di colesterolo-LDL causa disfunzione e apoptosi beta-cellulare.
- I meccanismi molecolari di tossicità sono molteplici e comprendono alterazione del metabolismo lipidico e della trascrizione genica, alterazioni strutturali delle membrane biologiche, disfunzione mitocondriale e induzione di risposte cellulari allo stress quali stress del reticolo endoplasmatico, stress ossidativo.
- Nell'uomo, gli studi di condizioni genetiche o acquisite in cui il metabolismo del colesterolo risulta essere alterato confermano il ruolo chiave dell'LDLR e del colesterolo nella funzione beta-pancreatica e nel controllo del metabolismo glucidico.