

## Συμπεριφορά μεταμοσχευμένων ανθρώπινων παγκρεατικών νησιδίων σε συνθήκες ενεργειακής υπερφόρτωσης\*

Σ.Α. Γαργάνη<sup>1,2</sup>  
J. Thévenet<sup>1</sup>  
B. Lefebvre<sup>1</sup>  
V. Pawlowski<sup>1</sup>  
V. Gmyr<sup>1</sup>  
F. Pattou<sup>1</sup>  
I. Γιώβος<sup>2</sup>  
M. Γιαβροπούλου<sup>2</sup>  
J. Kerr-Conte<sup>1</sup>

### Περίληψη

Η προσαρμογή των παγκρεατικών νησιδίων σε συνθήκες ενεργειακής υπερφόρτωσης είναι ευρέως μελετημένη σε πειραματόζωα, ενώ οι *in vivo* προσαρμοστικές μεταβολές στο ανθρώπινο πάγκρεας είναι δύσκολο να μελετηθούν. Τα τελευταία χρόνια, η μεταμόσχευση ανθρώπινων παγκρεατικών νησιδίων από δότες οργάνων σε ανοσοανεπαρκή ποντίκια παρέχει τη δυνατότητα μελέτης των παγκρεατικών νησιδίων *in vivo*. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της ποσοτικής και ποιοτικής προσαρμογής μεταμοσχευμένων ανθρώπινων νησιδίων σε περιβάλλον ενεργειακής υπερφόρτωσης. *Υλικά και Μέθοδοι*: Τριακόσια ανθρώπινα παγκρεατικά νησίδια από 3 δότες οργάνων μεταμοσχεύθηκαν σε 30 C57Bl6 ποντίκια knock-out για την πρωτεΐνη RAG 2 (πειραματικό μοντέλο ανοσοανεπάρκειας). Τα πειραματόζωα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την περιεκτικότητα της διατροφής σε λιπαρά (φυσιολογική και υψηλή περιεκτικότητα) την οποία έλαβαν για 12 εβδομάδες με εβδομαδιαία καταγραφή του σωματικού βάρους. Μετά τη 12η εβδομάδα προσδιορίστηκαν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, γλυκόζης και του ανθρώπινου c-πεπτιδίου στον ορό του αίματος. Παράλληλα πραγματοποιήθηκε ιστομορφομετρική ανάλυση της ενδοκρινικής μάζας (προσδιορισμός συνολικής επιφάνειας, αναλογίας των β-παγκρεατικών κυττάρων και πολλαπλασιασμού των παγκρεατικών κυττάρων), η οποία επικεντρώθηκε τόσο στο ενδογενές πάγκρεας όσο και στα ανθρώπινα μοσχεύματα. *Αποτελέσματα*: Η διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (ΥΠΛ) αύξησε σημαντικά το σωματικό βάρος των ποντικών μετά την 4η εβδομάδα ( $p < 0,005$ ), συγκριτικά με τα ποντίκια που ελάμβαναν φυσιολογική διατροφή (Φ). Στο τέλος της 12ης εβδομάδας παρατηρήθηκε διπλασιασμός της ενδοκρινικής μάζας και αύξηση του ποσοστού των β-κυττάρων τόσο στο ενδογενές πάγκρεας όσο και στα ανθρώπινα μοσχεύματα των παχύσαρκων ποντικών. Επίσης τα παχύσαρκα ποντίκια παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα ανθρώπινου c-πεπτιδίου και γλυκόζης στον ορό. *Συμπεράσματα*: Στην παρούσα εργασία παρουσιάζεται η επιτυχής δημιουργία ενός μοντέλου ανοσοανεπαρκών ποντικών με ταυτόχρονη μεταμόσχευση ανθρώπινων παγκρεατικών νησιδίων. Σε συνθήκες ενεργειακής υπερφόρτωσης παρατηρείται αύξηση της ενδοκρινικής μάζας και της λειτουργίας των β-κυττάρων στα ανθρώπινα παγκρεατικά νησίδια, ευρήματα συμβατά με

<sup>1</sup> Εργαστήριο Κυτταρικής Θεραπείας του Διαβήτη, Πανεπιστήμιο Lille, Lille, Γαλλία

<sup>2</sup> Εργαστήριο Μοριακής Ενδοκρινολογίας, Α' Παθολογική Κλινική ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

\*Βραβεύτηκε στο 25<sup>ο</sup> Ετήσιο Συνέδριο της ΔΕΒΕ (2011).

την ανάπτυξη αντιρροπιστικών μηχανισμών για την αντιμετώπιση της ενεργειακής περίσσειας.

## Εισαγωγή

Η προσαρμογή των παγκρεατικών νησιδίων σε συνθήκες ενεργειακής υπερφόρτωσης είναι ευρέως μελετημένη σε πειραματόζωα<sup>1</sup>, ενώ οι *in vivo* προσαρμοστικές μεταβολές στο ανθρώπινο πάγκρεας είναι δύσκολο να μελετηθούν. Οι διαφορές στη φυσιολογία των νησιδίων των διαφόρων ειδών και η αδυναμία κλινικής εξέτασης του ανθρώπινου παγκρέατος δημιουργούν την ανάγκη εύρεσης μεθόδου μελέτης των ανθρώπινων νησιδίων *in vivo*<sup>2</sup>. Τα μέχρι τώρα δεδομένα αναφορικά με τις μεταβολές που παρατηρούνται στην ενδοκρινική μείρα του παγκρέατος στον άνθρωπο σε συνθήκες ενεργειακής υπερφόρτωσης προέρχονται από ιστομορφομετρικές μελέτες σε νεκροτομικό υλικό<sup>3</sup>.

Τα τελευταία χρόνια, η μεταμόσχευση ανθρώπινων παγκρεατικών νησιδίων από δότες οργάνων σε ανοσοανεπαρκή ποντίκια παρέχει τη δυνατότητα μελέτης των παγκρεατικών νησιδίων *in vivo*<sup>4</sup>. Η μέτρηση του εκκρινόμενου c-πεπτιδίου στο πλάσμα αίματος των ποντικών-δεκτών αποτελεί αξιόπιστο δείκτη προσδιορισμού της λειτουργίας των μεταμοσχευόμενων β-παγκρεατικών κυττάρων<sup>5-6</sup>. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι ο προσδιορισμός των μεταβολών που παρατηρούνται στα ανθρώπινα νησίδια *in vivo* σε συνθήκες ενεργειακής υπερφόρτωσης.

## Υλικά και Μέθοδοι

Τριακόσια ανθρώπινα παγκρεατικά νησίδια από τρεις δότες οργάνων προσαρμοσμένα σε νεφρική κάψουλα μεταμοσχεύτηκαν σε 30 C57Bl6 ποντίκια knockout για την πρωτεΐνη RAG 2 (πειραματικό μοντέλο ανοσοανεπάρκειας), (χορηγία του καθηγητού A. Bouloumié, του πανεπιστημίου INSERM U858 Toulouse France). Η χρήση των μοσχευμάτων έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης και της Επιτροπής Βιοηθικής της Γαλλίας (Institutional Ethical Committee). Η απομόνωση των νησιδίων επιτεύχθηκε στο εργαστήριο κυτταρικής θεραπείας του διαβήτη του νοσοκομείου της Lille στη Γαλλία όπως έχει περιγραφεί σε προηγούμενη μελέτη<sup>7</sup>. Τα ποντίκια χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την περιεκτικότητα της τροφής σε λιπαρά (φυσιολογική ή υψηλή περιεκτικότητα) την οποία έλαβαν για 12 εβδομάδες. Υπήρξε εβδομαδιαία καταγραφή του σω-

ματικού βάρους των πειραματόζωων καθώς και προσδιορισμός των τριγλυκεριδίων, της γλυκόζης και του ανθρώπινου c-πεπτιδίου του αίματος καθ' όλη τη διάρκεια του ερευνητικού πρωτοκόλλου. Παράλληλα πραγματοποιήθηκε ιστομορφομετρική ανάλυση της ενδοκρινικής μάζας (προσδιορισμός συνολικής επιφάνειας, αναλογίας των β-παγκρεατικών κυττάρων και πολλαπλασιασμού του συνόλου των παγκρεατικών κυττάρων), η οποία επικεντρώθηκε τόσο στο ενδογενές πάγκρεας όσο και στα ανθρώπινα μοσχεύματα.

## Ανοσοϊστοχημεία ενδογενούς παγκρέατος και ανθρώπινων μοσχευμάτων

Ο προσδιορισμός της ενδοκρινικής μάζας και του ποσοστού των β-παγκρεατικών κυττάρων στο ενδογενές πάγκρεας των ποντικών πραγματοποιήθηκε με ανοσοϊστοχημική χρώση με την τεχνική Παπανικολάου<sup>8</sup> και με την τεχνική ανοσοφθορισμού με χρώση της εκκρινόμενης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα (Linked Kit Alexa Fluor® 488), αντίστοιχα. Παράλληλα, έγινε προσδιορισμός της ενδοκρινικής μάζας και των β-κυττάρων των ανθρώπινων μοσχευμάτων με τη χρήση αντισώματος για την πρωτεΐνη χρωμογρανίνη A (Dako, Denmark A/S Clone M0869) και με την τεχνική ανοσοφθορισμού για το εκκρινόμενο ανθρώπινο c-πεπτίδιο (Monsam, MON5021), αντίστοιχα.

Ο υπολογισμός του ρυθμού πολλαπλασιασμού του συνόλου των παγκρεατικών κυττάρων, τόσο στο ενδογενές όσο και στα μοσχευμένα νησίδια, πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της βρωμοδεοξουριδίνης (BrdU incorporation assay)<sup>1</sup>.

## Ιστομορφομετρία

Η επιφάνεια της ενδοκρινικής μάζας υπολογίστηκε με τη χρήση του μικροσκοπίου Nikon Eclipse Ti (Nis Elements AR 3.0), ενώ η επιφάνεια των β-κυττάρων με τη χρήση του μικροσκοπίου Leica DM-R.

## Ο προσδιορισμός c-πεπτιδίου και γλυκόζης

Ο προσδιορισμός του ανθρώπινου c-πεπτιδίου έγινε στον ορό αίματος με ειδικό ELISA kit (Mercodia). Η συγκεκριμένη μέθοδος δεν παρουσιάζει διασταυρούμενη αντίδραση με την πρωτεΐνη του ποντικού. Η τεχνική βασίζεται στη σύνδεση δύο μονόκλωνων αντισωμάτων στο μόριο του ανθρώπινου c-πεπτιδίου. Η μέτρηση της γλυκόζης έγινε με ειδικό μετρητή σακχάρου (One Touch Ultra Lab Lifespan tool).

### Εκτίμηση του ολικού σωματικού λίπους

Η εκτίμηση του ολικού σωματικού λίπους έγινε 12 ώρες πριν την απομόνωση του ενδογενούς παγκρέατος και του μοσχεύματος με Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού - MRI (IMPRT/IFR Biospec 70/20USR).

### Στατιστική ανάλυση

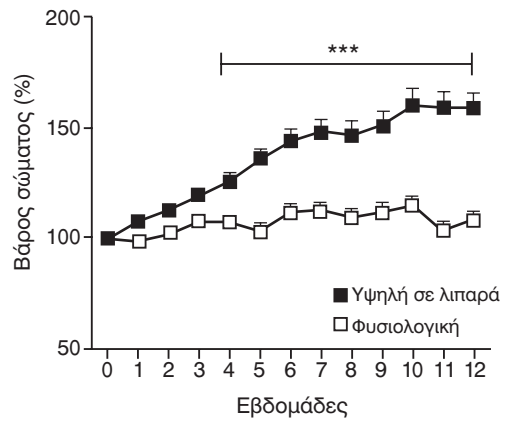
Όλα τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσος όρος + σταθερό σφάλμα μέσου (SEM). Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα Statview 5.0 και στατιστικώς σημαντικά θεωρήθηκαν τα αποτελέσματα με  $p < 0.05$  όπως προέκυψαν από την εφαρμογή Student's t test.

### Αποτελέσματα

Όπως αναμενόταν από τον σχεδιασμό της μελέτης, υπήρξε σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους στην ομάδα των ποντικών που ελάμβαναν διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (ΥΠΑ) συγκριτικά με τα ποντίκια που ελάμβαναν φυσιολογική διατροφή (Φ) μετά την τέταρτη εβδομάδα (Εικ. 1). Στο τέλος της 12ης εβδομάδας τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων του ορού, το ολικό ποσοστό λίπους και της γλυκόζης ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα των ποντικών με διατροφή ΥΠΑ ( $0,658 \pm 0,054$  g/l vs.  $0,903 \pm 0,105$  g/l,  $p < 0,05$ ,  $25,7 \pm 0,6\%$  vs.  $52,27 \pm 4,39\%$ , και  $78,7 \pm 8$  mg/dl vs.  $148,3 \pm 17,5$  mg/dl,  $p < 0,05$  αντίστοιχα), ενδεικτικό της ενεργειακής υπερφόρτωσης (διατητηκώς προκαλούμενη παχυσαρκία) (Εικ. 2).

### Προσαρμογή του ενδογενούς παγκρέατος των ποντικών στην ενεργειακή υπερφόρτωση

Η επιφάνεια της ενδοκρινικής μάζας και το

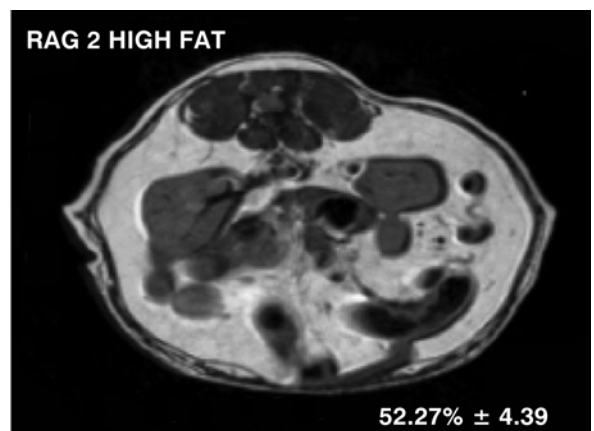
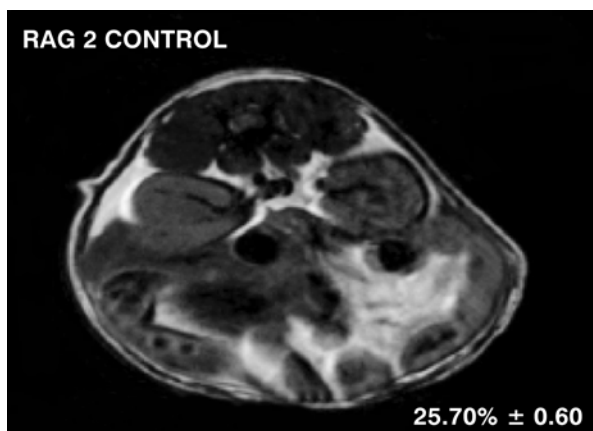


Εικ. 1. Βάρος σώματος των ποντικών κατά την περίοδο δίαιτας με φυσιολογική (RAG2 control) ή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (RAG2 High Fat) διατροφή. Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων μετά την τέταρτη εβδομάδα ( $p < 0,001$ ).

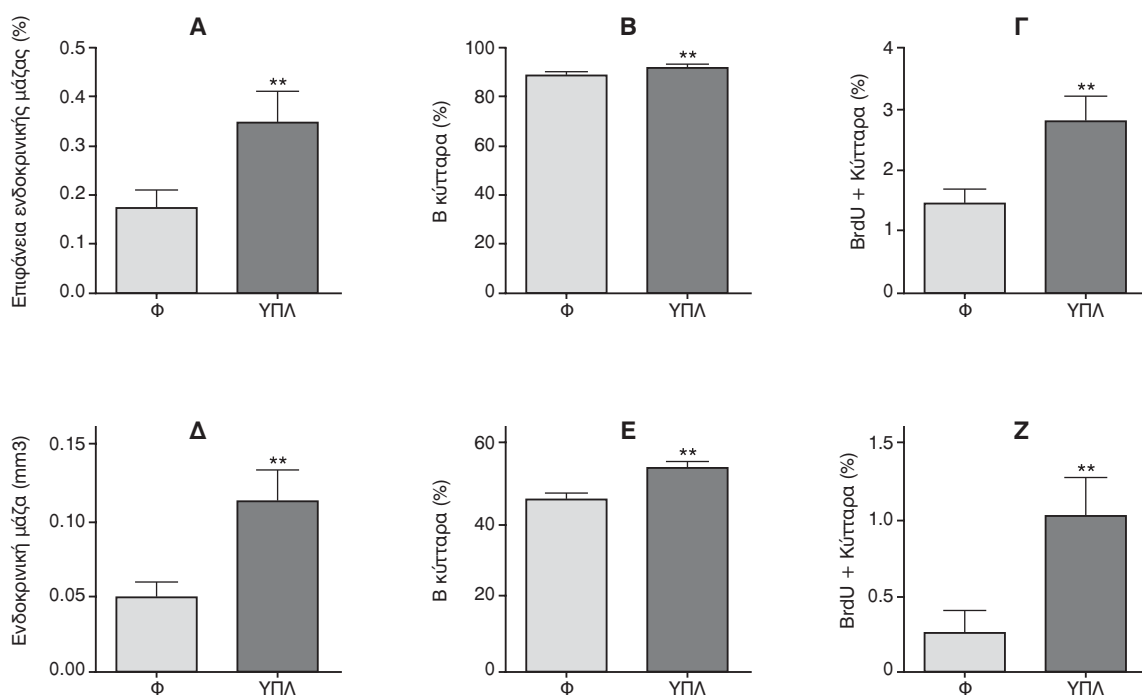
ποσοστό των β κυττάρων του ενδογενούς παγκρέατος προσδιορίστηκε έπειτα από ιστομορφομετρική ανάλυση η οποία έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση στα ποντίκια με δίαιτα ΥΠΑ ( $0,173 \pm 0,038\%$  vs.  $0,35 \pm 0,062\%$ ;  $p < 0,05$ ) και ( $89,67 \pm 1,05\%$  vs.  $92,79 \pm 0,84\%$ ;  $p < 0,05$ ), αντίστοιχα. Το ποσοστό πολλαπλασιασμού των παγκρεατικών κυττάρων ήταν επίσης σημαντικά αυξημένο στα ποντίκια με δίαιτα ΥΠΑ ( $4 \times 10^{-4} \pm 2,4 \times 10^{-5}\%$  vs.  $2,7 \times 10^{-4} \pm 4,3 \times 10^{-5}\%$ ;  $p < 0,05$ ) (Εικ. 3 Α-Γ).

### Προσαρμογή των ανθρώπινων παγκρεατικών νησιδίων στην ενεργειακή υπερφόρτωση

Τα επίπεδα του ανθρώπινου c-πεπτιδίου στο πλάσμα του αίματος αυξήθηκαν σημαντικά στα παχύσαρκα ποντίκια συγκριτικά με τα ποντίκια σε Φ δίαιτα ( $3698 \pm 695$  ng/l vs.  $1606 \pm 542$  ng/l;



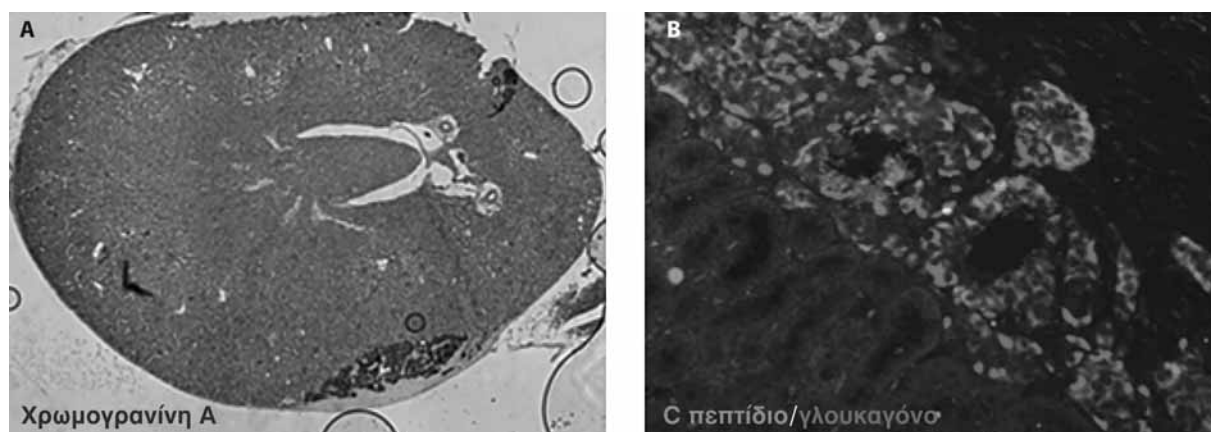
Εικ. 2. Αντιπροσωπευτική εικόνα ολικού σωματικού λίπους των ποντικών (Φ και ΥΠΑ) προσδιορισμένο από την Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού (MRI).



**Εικ. 3.** Ιστομορφομετρικές μεταβολές στο ενδογενές πάγκρεας των ποντικών: Α) επιφάνεια ενδοκρινικής μάζας, Β) ποσοστό β-κυττάρων, Γ) ποσοστό κυττάρων θετικών για BrdU και στα μοσχεύματα ανθρώπινων νησιδίων, Δ) όγκος ενδοκρινικής μάζας, Ε) ποσοστό β-κυττάρων, Ζ) ποσοστό κυττάρων θετικών για BrdU, φυσιολογικής (Φ) διαίτας και διαίτας υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (ΥΠΛ).

$p < 0,05$ ). Ιστομορφομετρική ανάλυση των μεταμοσχευμένων παγκρεατικών νησιδίων (Εικ. 4), έδειξε διπλασιασμό της ενδοκρινικής μάζας και σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των β-κυττάρων στα παχύσαρκα ποντίκια ( $0,05 \pm 0,009 \text{ mm}^3$  vs  $0,097 \pm 0,022 \text{ mm}^3$ ;  $p < 0,05$  και  $45,31\% \pm 2,00$  vs  $53,52\% \pm 0,186$ ;  $p < 0,05$ , αντίστοιχα). Ο ρυθμός του πολλαπλασιασμού των ενδοκρινικών κυττάρων του παγκρέατος μεταξύ της 2<sup>ης</sup> και 12<sup>ης</sup>

εβδομάδας ανευρέθηκε επίσης αυξημένος, αν και χωρίς στατιστική σημαντικότητα, ενώ σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στον ρυθμό πολλαπλασιασμού του συνόλου των παγκρεατικών κυττάρων του μοσχεύματος ( $1,027 \pm 0,259\%$  vs.  $0,259 \pm 0,157\%$ ) (κύτταρα ενδοκρινούς και εξωκρινούς μοίρας) στα παχύσαρκα ποντίκια συγκριτικά με τα ποντίκια φυσιολογικού σωματικού βάρους (Εικ. 3 Δ-Ζ).



**Εικ. 4.** Α) Ανοσοϊστοχημεία ανθρώπινων νησιδίων με χρώση χρωμογρανίνης Α και Β) ανθρώπινων β κυττάρων με c-πεπτίδιο.

## Συζήτηση

Στην παρούσα εργασία δημιουργήσαμε ένα μοντέλο ανοσοανεπαρκών ποντικών με ταυτόχρονη μεταμόσχευση ανθρώπινων νησιδίων, τα οποία σε συνθήκες ενεργειακής υπερφόρτωσης (δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά) εμφάνισαν παχυσαρκία. Τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι σε συνθήκες ενεργειακής υπερφόρτωσης μέσης διάρκειας (12 εβδομάδων), τα ανθρώπινα παγκρεατικά νησίδα προσαρμόζονται στην περίσσεια ενέργειας με αύξηση της ενδοκρινικής τους μάζας και αυξημένη έκκριση της ινσουλίνης.

Η μεταμόσχευση ανθρώπινων νησιδίων είχε δοκιμασθεί σε γενετικώς τροποποιημένα παχύσαρκα και ανοσοανεπαρκή ποντίκια ob/ob και nu/nu<sup>9-11</sup>. Στις εν λόγω μελέτες, ωστόσο, λόγω μεταβολών που προκύπτουν από τη γενετική τροποποίηση του ενεργειακού ισοζυγίου (ανεπάρκεια λεπτίνης στα ob/ob ποντίκια), η περαιτέρω αξιολόγηση των αποτελεσμάτων παραμένει ελλιπής. Στην παρούσα μελέτη η δημιουργία συνθηκών ενεργειακής υπερφόρτωσης με φυσικό τρόπο (δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά) προσομοιάζει καλύτερα στις συνήθεις συνθήκες πρόκλησης παχυσαρκίας μέσω της διατροφής και αποφεύγεται έτσι η επίδραση άλλων ορμονικών μεταβολών στα τελικά αποτελέσματα. Τα ανοσοανεπαρκή ποντίκια μετά από δίαιτα ΥΠΛ διάρκειας 12 εβδομάδων παρουσίασαν σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους, των τριγλυκεριδίων του ορού και του λιπώδους ιστού, όπως θα αναμενόταν και σε ποντίκια χωρίς διαταραχή του ανοσιακού συστήματος.

Μετά το τέλος της 12ης εβδομάδας οι ανοσοϊστοχημικές αναλύσεις τομών του ενδογενούς παγκρέατος των ποντικών έδειξαν αύξηση της ενδοκρινικής μάζας με ταυτόχρονη αύξηση του ποσοστού των β-παγκρεατικών κυττάρων και υψηλότερο ρυθμό πολλαπλασιασμού του συνόλου των παγκρεατικών κυττάρων στα παχύσαρκα ποντίκια συγκριτικά με τα ποντίκια φυσιολογικού σωματικού βάρους.

Για τη διάκριση της λειτουργίας μεταξύ του ενδογενούς παγκρέατος και των ανθρώπινων μεταμοσχευμένων νησιδίων μετρήθηκαν τα επίπεδα του ανθρώπινου c-πεπτιδίου στον ορό. Το c-πεπτιδιο αποτελείται από 31 αμινοξέα, είναι τμήμα του μορίου της προϊνσουλίνης και είναι αξιόπιστος δείκτης της εκκριτικής λειτουργίας των β-κυττάρων<sup>5-6</sup>, ενώ δεν παρουσιάζει ομολογία με την ινσουλίνη των ποντικών. Κατ' αναλογία με τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στο ενδογενές πάγκρε-

ας σε περιβάλλον ενεργειακής υπερφόρτωσης, στα μεταμοσχευμένα ανθρώπινα παγκρεατικά νησίδα παρατηρήθηκε επίσης διπλασιασμός της ενδοκρινικής μάζας και αύξηση κατά περίπου 19% του ποσοστού των β-κυττάρων. Ωστόσο, η μη σημαντική αύξηση του πολλαπλασιασμού των ενδοκρινικών κυττάρων δημιουργεί ερωτηματικά σχετικά με τον μηχανισμό των παρατηρούμενων μεταβολών στην ενδοκρινική μάζα και στο ποσοστό των β-κυττάρων. Περαιτέρω έρευνα αναφορικά με τους μηχανισμούς πιθανής νεογένεσης των νησιδίων και αποδιαφοροποίησης των α-κυττάρων σε β-κύτταρα<sup>12-14</sup> θα μπορούσε να δώσει περισσότερες απαντήσεις στις παρατηρούμενες μεταβολές.

Στόχος της παρούσας εργασίας ήταν η δημιουργία ενός μοντέλου ανοσοανεπαρκών ποντικών με φαινότυπο παχυσαρκίας και η ταυτόχρονη μεταμόσχευση ανθρώπινων παγκρεατικών νησιδίων. Τα αποτελέσματα, για πρώτη φορά, επιβεβαιώνουν τις προσαρμογές που συμβαίνουν στην ενδοκρινή μοίρα του ανθρώπινου παγκρέατος σε συνθήκες ενεργειακής υπερφόρτωσης, όπως έχει ήδη περιγραφεί στα ποντίκια. Παράλληλα, παρέχεται ένα πολύτιμο εργαλείο για την in vivo παρακολούθηση των μεταμοσχευμένων παγκρεατικών νησιδίων και την περαιτέρω διερεύνηση των προσαρμοστικών μηχανισμών που αναπτύσσονται στην παχυσαρκία.

## ABCTRACT

**Gargani SA, Thévenet J, Lefebvre B, Pawlowski V, Gmyr V, Pattou F, Yovos J, Yavropoulou M, Kerr-Conte J. Behaviour of transplanted human pancreatic islets in conditions of energy overload. *Hellen Diabetol Chron* 2012; 1: 39-44.**

Islet adaptation to obesity in rodents is well established, yet major differences have emerged in the field of beta cell expansion between rodent and human cells, making work with human islets indispensable. No direct evidence exists proving human islet mass adapts to obesity in vivo, and even less information is available on the mechanism and cell type(s) involved. The aim of this study was to identify a murine model associating immunodeficiency and obesity to longitudinally study in vivo human islet adaptation to obesity. 30 adult male C57Bl6 RAG 2 immunodeficient mice were transplanted under the kidney capsule with a suboptimal number of human islets. Animals were fed 12 weeks with Control or High fat diet. All mice were followed up for weight, 6 hour fasting glycemia and human c-peptide over 12 weeks. Results

showed that High fat diet mice had increased body weights after four weeks versus controls. Human c-peptide levels were consistently higher in High fat diet mice at 12 weeks. Also, it confirmed the near doubling of human endocrine graft volume and the increase of beta cells.

## Βιβλιογραφία

1. *Sachdeva MM, Stoffers DA.* Minireview: Meeting the demand for insulin: molecular mechanisms of adaptive postnatal beta-cell mass expansion. *Mol Endocrinol* 2009; 23: 747-58.
2. *Parnaud G, et al.* Proliferation of sorted human and rat beta cells. *Diabetologia* 2008; 51: 91-100.
3. *Butler AE, et al.* Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2009; 52: 102-10.
4. *Fiaschi-Taesch N, et al.* Survey of the human pancreatic beta-cell G1/S proteome reveals a potential therapeutic role for cdk-6 and cyclin D1 in enhancing human beta-cell replication and function in vivo. *Diabetes* 2009; 58: 882-93.
5. *Caiazzo R, et al.* Quantitative in vivo islet potency assay in normoglycemic nude mice correlates with primary graft function after clinical transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 360-3.
6. *Kroon E, et al.* Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 443-52.
7. *Vantyghem MC, et al.* Primary graft function, metabolic control, and graft survival after islet transplantation. *Diabetes Care* 2009; 32: 1473-8.
8. *Lalloyer F, et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor alpha improves pancreatic adaptation to insulin resistance in obese mice and reduces lipotoxicity in human islets. *Diabetes* 2006; 55: 1605-13.
9. *Meade CJ, Ashwell M.* A quantitative study of human fat transplants in obese nude mice and their lean littermates. *Metabolism* 1981; 30: 376-9.
10. *Larcher F, et al.* A cutaneous gene therapy approach to human leptin deficiencies: correction of the murine ob/ob phenotype using leptin-targeted keratinocyte grafts. *FASEB J* 2001; 15: 1529-38.
11. *Ablamunits V, et al.* Acute rejection of white adipose tissue allograft. *Cell Transplant* 2007; 16: 375-90.
12. *Kerr-Conte J, et al.* Ductal cyst formation in collagen-embedded adult human islet preparations. A means to the reproduction of nesidioblastosis in vitro. *Diabetes* 1996; 45: 1108-14.
13. *Gmyr V, et al.* Adult human cytokeratin 19-positive cells reexpress insulin promoter factor 1 in vitro: further evidence for pluripotent pancreatic stem cells in humans. *Diabetes* 2000; 49: 1671-80.
14. *Bouwens L.* Cytokeratins and cell differentiation in the pancreas. *J Pathol* 1998; 184: 234-9.

## Λέξεις-κλειδιά:

Παγκρεατικά νησίδα  
Παχυσαρκία  
Β-παγκρεατικά κύτταρα

## Key-words:

Pancreatic islets  
Obesity  
Pancreatic B-cells