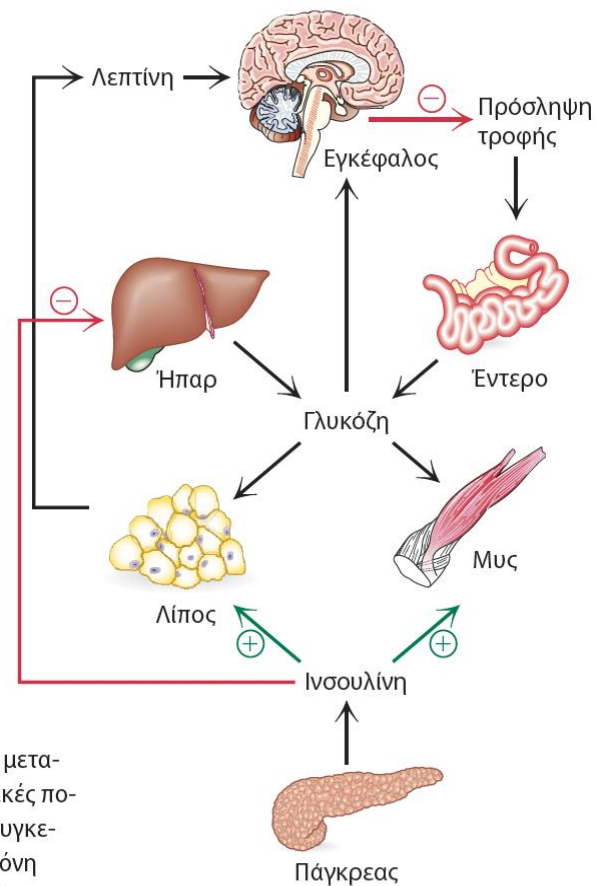


# Ορμονική ρύθμιση και ενοποίηση του μεταβολισμού

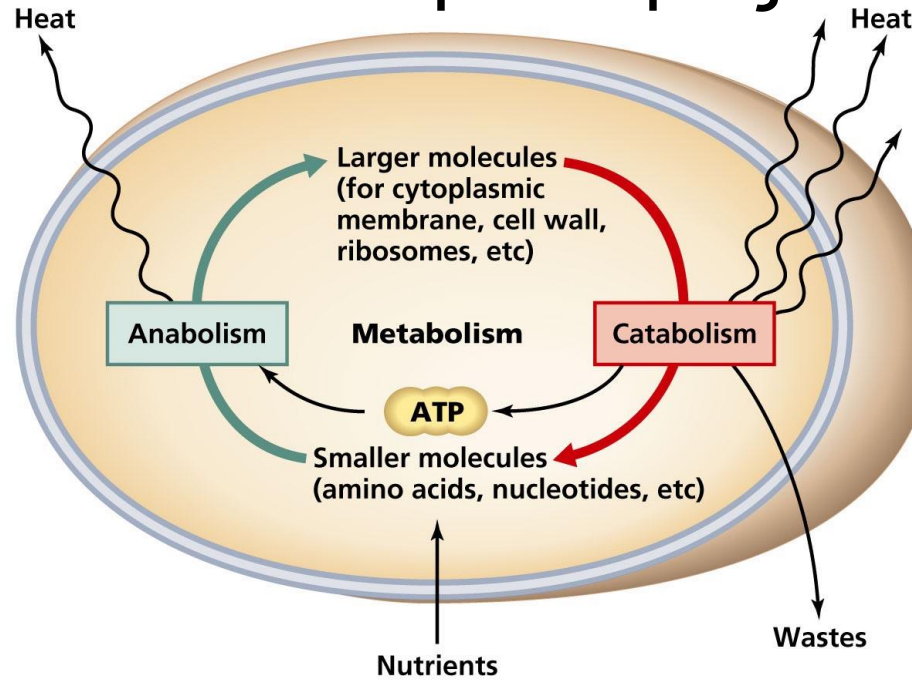


Debbie Eckert/Alamy



Η διατήρηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα απαιτεί την αλληλεπίδραση πολλών και περίπλοκων μεταβολικών πορειών. Διαταραχές που πλήττουν τα κύρια όργανα, τις ορμόνες και τις εμπλεκόμενες βιοχημικές πορείες μπορούν να προκαλέσουν νόσο. Ο διαβήτης τύπου 1, λόγω χάρη, οφείλεται στη δυσλειτουργία συγκεκριμένων κυττάρων του παγκρέατος, τα οποία φυσιολογικά απελευθερώνουν μετά τα γεύματα την ορμόνη ινσουλίνη. Από την εν λόγω νόσο πλήττονται παγκοσμίως περί τα εννέα εκατομμύρια άτομα, εξού και γίνονται πολλές προσπάθειες συγκέντρωσης χρημάτων, προκειμένου να ενισχυθεί η σχετική έρευνα και να βελτιωθούν οι θεραπευτικές προσεγγίσεις.

# Μεταβολισμός



Copyright © 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

**Αυτότροφοι** συνθέτουν γλυκόζη και όλες τις άλλες οργανικές ενώσεις από ανόργανο άνθρακα  $\text{CO}_2$  (**Φυτά**)

**Ετερότροφοι** συνθέτουν οργανικές ενώσεις μόνο από άλλες οργανικές ενώσεις που θα πρέπει να καταναλώνουν (**Ζώα**)

ATP: νόμισμα ενέργειας

Παράγεται από την οξείδωση καυσίμων (γλυκόζη, λιπαρά οξέα, αμινοξέα--> $\text{CO}_2$ )

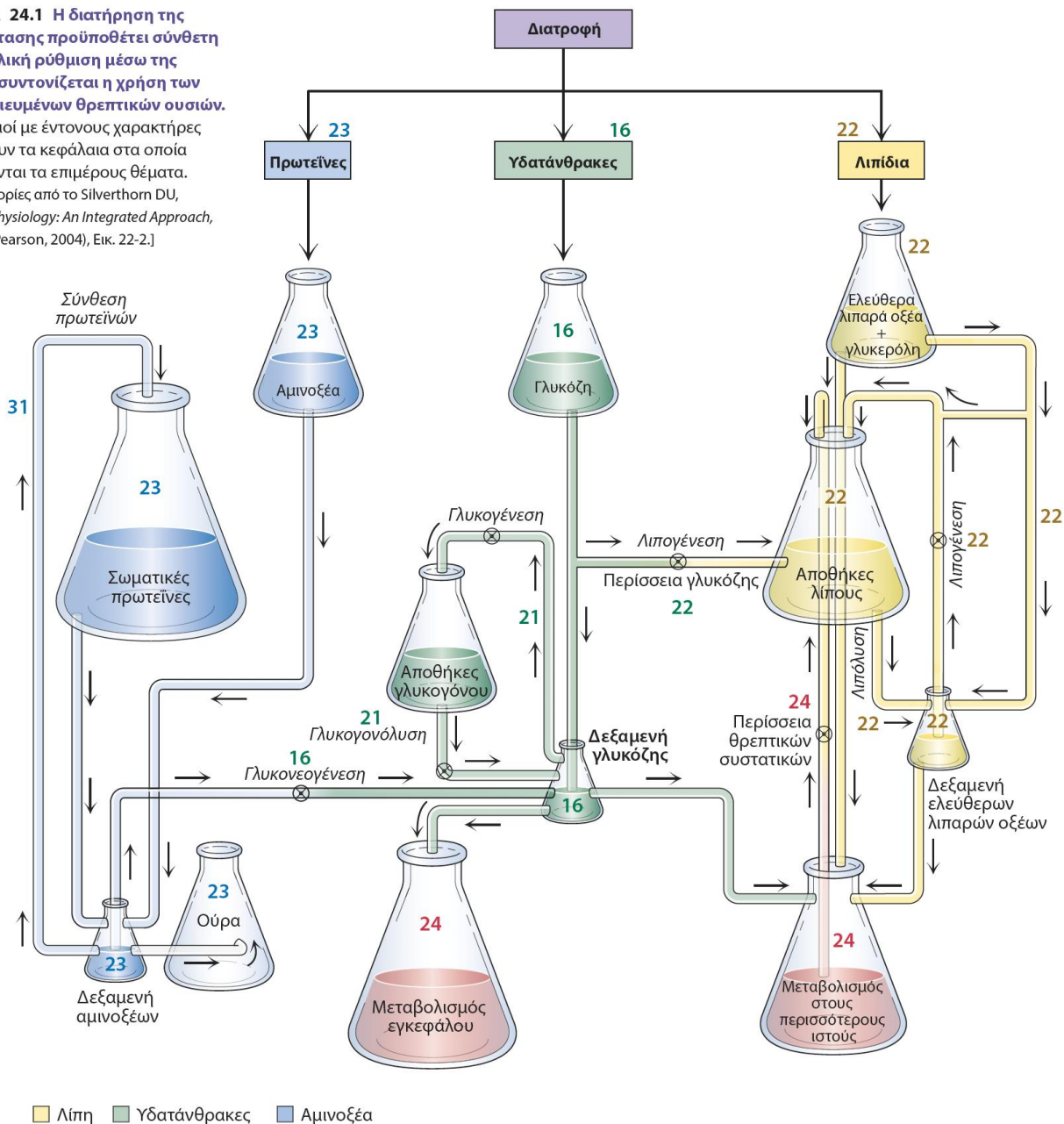
NADH, FADH, e carrier,  $\text{H}^+$  gradient

NADPH: δότης  $\text{e}^-$  σε αναγωγικές βιοσυνθέσεις

Τα βιομόρια οικοδομούνται από μικρή ομάδα δομικών λίθων

# Ο ρόλος των θρεπτικών ουσιών

**ΕΙΚΟΝΑ 24.1** Η διατήρηση της ομοιόστασης προϋποθέτει σύνθετη μεταβολική ρύθμιση μέσω της οποίας συντονίζεται η χρήση των αποταμιευμένων θρεπτικών ουσιών. Οι αριθμοί με έντονους χαρακτήρες δηλώνουν τα κεφάλαια στα οποία εξετάζονται τα επιμέρους θέματα. [Πληροφορίες από το Silverthorn DU, *Human Physiology: An Integrated Approach*, 3η έκδ. (Pearson, 2004), Εικ. 22-2.]



# Κύρια όργανα που μεταβολίζουν καύσιμα

TABLE 17.1 Profiles of the major vertebrate organs in fuel metabolism

Tissue	Fuel Reserves	Preferred Fuel	Fuel Sources Exported
Brain	None	Glucose (ketone bodies during starvation)	None
Skeletal muscle (resting)	Glycogen, protein	Fatty acids	None
Skeletal muscle (during exertion)	None	Glucose	Lactate
Heart muscle	None	Fatty acids	None
Adipose tissue	Triacylglycerols	Fatty acids	Fatty acids, glycerol
Liver	Glycogen, triacylglycerols	Glucose, fatty acids, amino acids	Fatty acids, glucose, ketone bodies

Ο εγκέφαλος, οι μύες, το ήπαρ, ο λιπώδης ιστός και η καρδιά είναι τα κύρια όργανα που μεταβολίζουν τα καύσιμα.

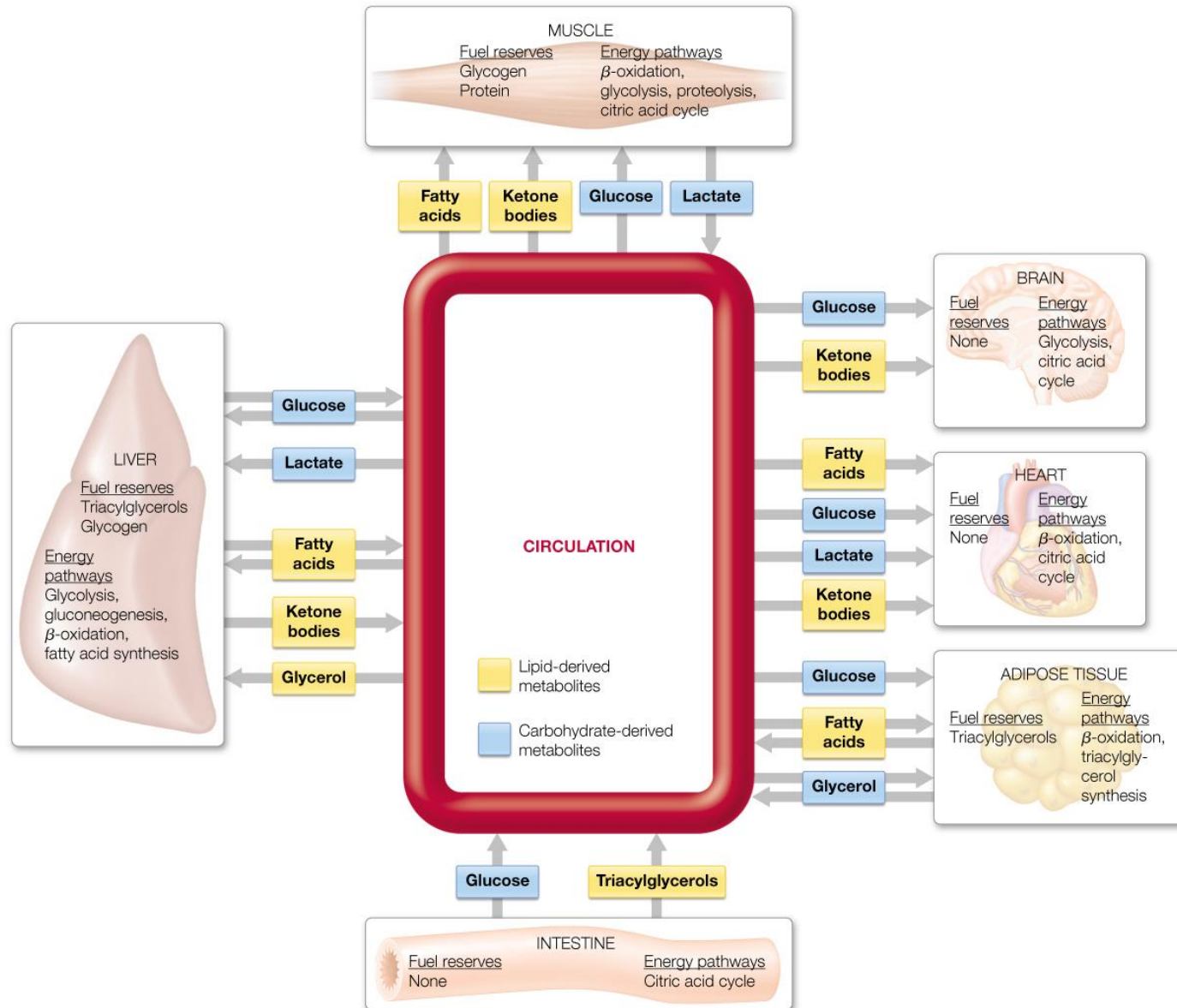
Οι τριακυλογλυκερόλες (λιπώδης ιστός), οι πρωτεΐνες (σκελετικοί μύες) και το γλυκογόνο (ήπαρ και μύες) είναι τα κύρια αποθέματα καυσίμων.

Αίμα (συνδέει τα όργανα):

Μεταφορά αερίων και μεταβολιτών

Τα ερυθροκύτταρα αντιπροσωπεύουν περίπου το ήμισυ του συνολικού όγκου του αίματος καλύπτουν τις ενεργειακές τους ανάγκες κυρίως από τη γλυκόλυση- δεν υπάρχουν μιτοχόνδρια στα ώριμα κύτταρα

# Μεταβολικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κύριων οργάνων που μεταβολίζουν καύσιμα.



# Θερμιδική ομοιόσταση

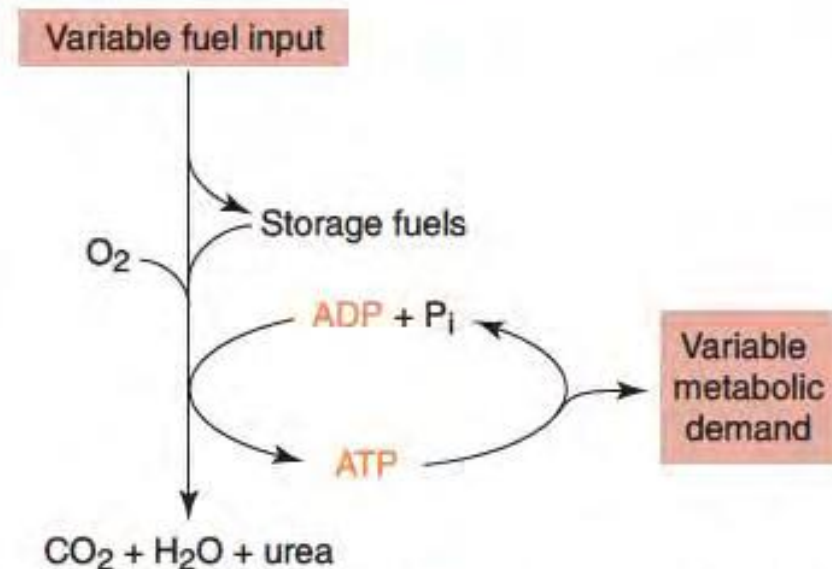
**Θερμιδική ομοιόσταση:** Η ικανότητα να διατηρεί επαρκή αλλά όχι υπερβολικά αποθέματα ενέργειας (ομοιοστασία της ενέργειας).

Ο πρώτος νόμος της θερμοδυναμικής:

**Energy consumed = energy expended + energy stored**

Αρχή διατήρησης της ενέργειας

Η ενέργεια ούτε καταστρέφεται ούτε δημιουργείται από του μηδενός, αλλά μετατρέπεται από τη μια μορφή σε μια άλλη.



# Θερμιδική ομοιότητα

Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) είναι ένα μέσο για τον προσδιορισμό εάν ένα άτομο είναι υπέρβαρο ή παχύσαρκο.

Αν καταναλώνονται περισσότερα καύσιμα από τις ανάγκες η περίσσεια αποθηκεύεται.

Η υπερβολική αποθήκευση των καυσίμων θα οδηγήσει σε **παθολογικές καταστάσεις** (παχυσαρκία).

Η κατανάλωση ακόμη και μικρών ποσοτήτων επιπλέον θερμίδων την ημέρα μπορεί να οδηγήσει σε παχυσαρκία σε βάθος πολλών ετών.

		Υψος σε πόδια και ίντσες (σε cm)										
		4'8" (142)	4'10" (147)	5'0" (152)	5'2" (157)	5'4" (163)	5'6" (168)	5'8" (173)	5'10" (178)	6'0" (183)	6'2" (188)	6'4" (193)
Βάρος σε λίβρες (σε kg)	260 (117,9)	58	54	51	48	45	42	40	37	35	33	32
	250 (113,4)	56	52	49	46	43	40	38	36	34	32	30
	240 (108,9)	54	50	47	44	41	39	36	34	33	31	29
	230 (104,3)	52	48	45	42	39	37	35	33	31	30	28
	220 (99,8)	49	46	43	40	38	36	33	32	30	28	27
	210 (95,3)	47	44	41	38	36	34	32	30	28	27	26
	200 (90,7)	45	42	39	37	34	32	30	29	27	26	24
	190 (86,2)	43	40	37	35	33	31	29	27	26	24	23
	180 (81,6)	40	38	35	33	31	29	27	26	24	23	22
	170 (77,1)	38	36	33	31	29	27	26	24	23	22	21
	160 (72,6)	36	33	31	29	27	26	24	23	22	21	19
	150 (68,0)	34	31	29	27	26	24	23	22	20	19	18
	140 (63,5)	31	29	27	26	24	23	21	20	19	18	17
130 (59,0)	29	27	25	24	22	21	20	19	18	17	16	
120 (54,4)	27	25	23	22	21	19	18	17	16	15	15	
110 (49,9)	25	23	21	20	19	18	17	16	15	14	13	
100 (45,4)	22	21	20	18	17	16	15	14	14	13	12	
90 (40,8)	20	19	18	16	15	15	14	13	12	12	11	
80 (36,3)	18	17	16	15	14	13	12	11	11	10	10	

>30	Παχύσαρκος
25-30	Υπέρβαρος
18,5-25	Κανονικός
<18,5	Λιποβαρής

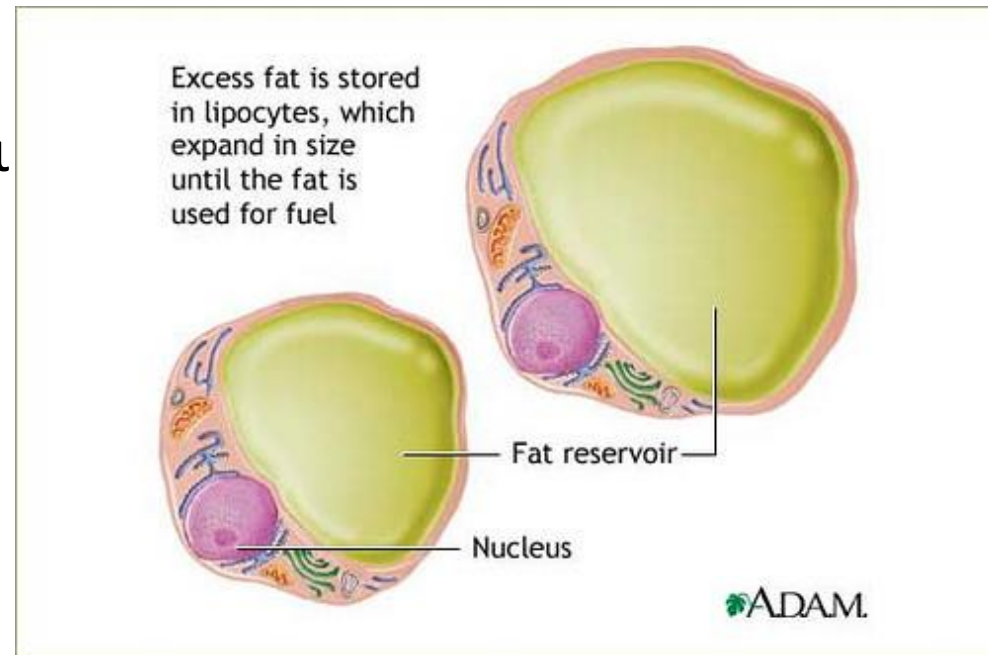
$$BMI = \frac{\text{Βάρος}}{\text{Υψος}^2}$$

# Θερμιδική ομοιόσταση

Σοβαρές συνέπειες (**υγεία και φυσιολογία**): υπέρβαροι ή παχύσαρκοι

Το υπερβολικό λίπος αποθηκεύεται στα λιποκύτταρα ως τριγλυκερίδια.

Ο αριθμός των λιποκυττάρων είναι σταθερός σε ενήλικες και το αποτέλεσμα της παχυσαρκίας είναι η διόγκωση των λιποκυττάρων (1000-πλάσια σε μέγεθος).



# Επιδημική Παχυσαρκία

Ο οργανισμός μας είναι προγραμματισμένος να αποθηκεύει γρήγορα επιπλέον θερμίδες σε περιόδους αφθονίας

## 1. Εξελικτική προσαρμογή από περασμένες εποχές

Όταν οι άνθρωποι δεν ήταν βέβαιοι ότι θα έχουν άφθονη τροφή, όπως πολλοί από εμάς σήμερα.

## 2. Κίνδυνοι θήρευσης.

Παχυσαρκα άτομα ήταν ποιο πιθανόν να θανατωθούν από τα απαχα και ευκίνητα. Δεδομένου ότι ο κίνδυνος θήρευσης έχει μειωθεί, το πλεονέκτημα της ισχνότητας έχει μειωθεί.

## 3. Εύγευστα τρόφιμα μπορεί να δρουν ως «φαρμακα» και διεγείρουν την διάβαση ανταμοιβής (νευρωνικό κύκλωμα που η διέγερση του προκαλεί στο άτομο ευχάριστα συναισθήματα ικανοποίησης, το ίδιο που διεγείρουν τα ναρκωτικά)

## 4. Αλλαγές στην εντερική μικροχλωρίδα μας μπορεί να διευκολύνει τη συσσώρευση επιπλέον θερμίδων.

Γενετικές διαφορές αλλάζουν τον τρόπο της αποκρίσης των ατόμων στις περιβαλλοντικές συνθήκες που προκαλούν παχυσαρκία (κληρονομικές).

Η τάση να κερδίσει βάρος μπορεί να αναιρεθεί με την κατανάλωση λιγότερων τροφών και περισσότερη άσκηση.

# Συνέπειες της παχυσαρκίας

**Πίνακας 27.1** Οι συνέπειες της παχυσαρκίας ή του υπερβολικού βάρους στην υγεία

---

Καρδιαγγειακή νόσος

Διαβήτης τύπου 2

Καρκίνοι (ενδομητρίου, μαστού και παχέος εντέρου)

Υπέρταση

Δυσλιπιδαιμία (διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων, π.χ. υψηλή χοληστερόλη και τριγλυκερίδια)

Εγκεφαλικό αγγειακό επεισόδιο

Νοσήματα του ήπατος και της χοληδόχου κύστης

Άπνοια του ύπνου (υπνική άπνοια) και προβλήματα αναπνοής

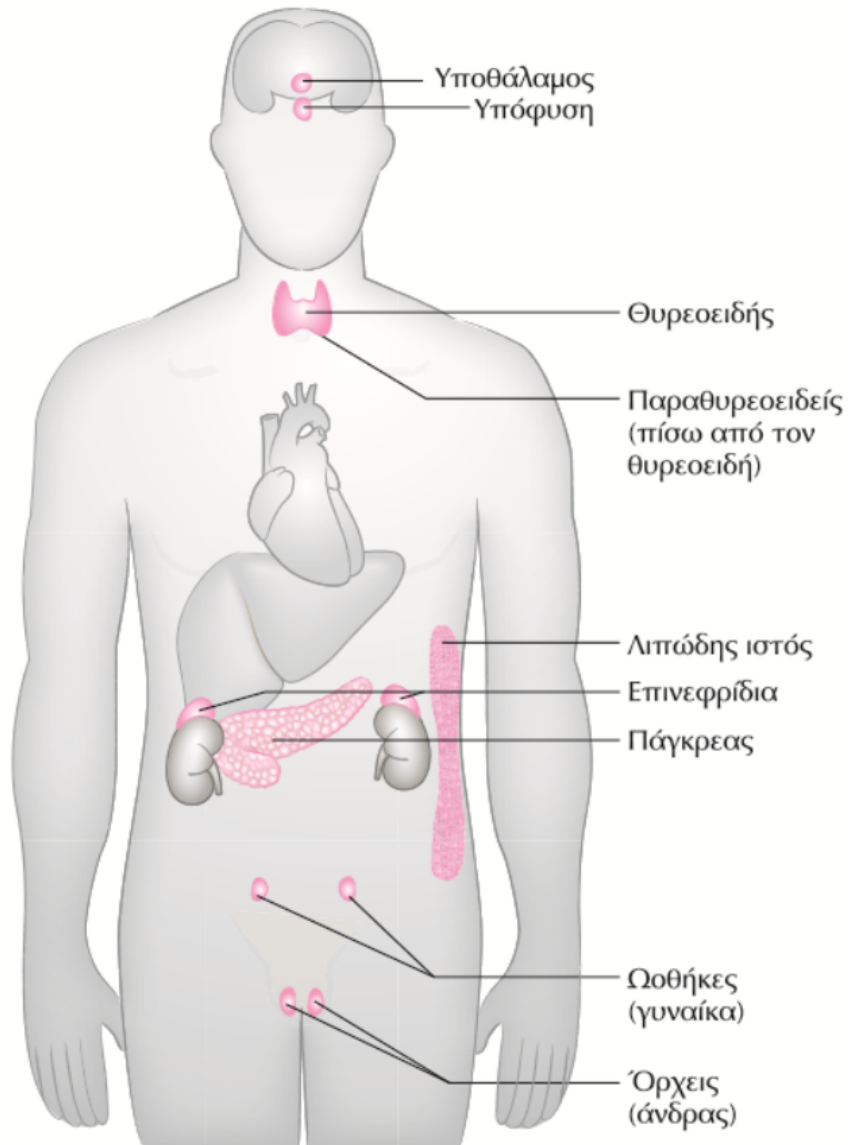
Οστεοαρθρίτιδα (εκφύλιση του χόνδρου και του υποκείμενου οστού σε μια άρθρωση)

Γυναικολογικά προβλήματα (ανώμαλη έμμηνος ρύση, στειρότητα)

---

Πηγή: Ιστοσελίδα των Κέντρων Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων ([www.cdc.gov](http://www.cdc.gov))

# Ορμόνες



Η μεταγωγή σήματος ορίζεται ως η λήψη ενός περιβαλλοντικού ερεθίσματος από ένα κύτταρο, η οποία οδηγεί σε μεταβολικές αλλαγές που προσαρμόζουν το κύτταρο στο ερέθισμα. Υπάρχουν τέσσερις κύριες κατηγορίες παραγόντων στη μεταγωγή σήματος- όλοι δρουν μέσω υποδοχέων:

- ορμόνες (δρουν εξ αποστάσεως)
- αυξητικοί παράγοντες (δράση μακράς διάρκειας)
- νευροδιαβιβαστές (έκκριση κοντά στα κύτταρα-στόχους)
- φερομόνες (δρουν σε κύτταρα διαφορετικού οργανισμού)

# Ορμονική Ρύθμιση

Νευρικό/Ορμονικό Σήμα

## Νευρική σηματοδότηση

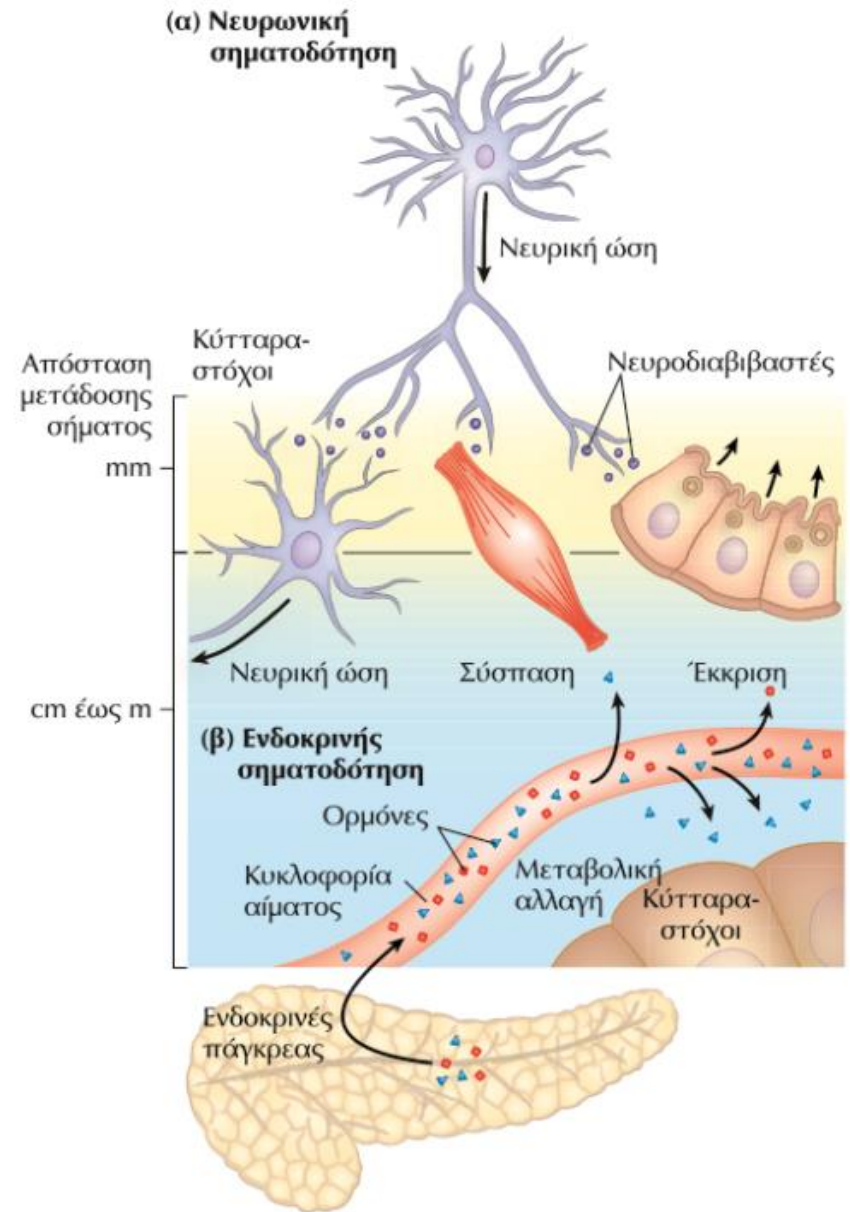
τα νευρικά κύτταρα απελευθερώνουν τους νευροδιαβιβαστές που δρουν σε γειτονικά κύτταρα

Απόσταση μπορεί να είναι μικρή (~ μm)

## Ορμονική σηματοδότηση

οι ορμόνες που μεταφέρονται με την κυκλοφορία του αίματος προς γειτονικά κύτταρα ή άλλα όργανα

Απόσταση μπορεί να είναι μεγάλη (1 m ή περισσότερο)



# Ορμόνες: εξωκυτταρικές ή ενδοκυτταρικές

Διαφορετικοί τύποι κυττάρων έχουν διαφορετικά σύνολα υποδοχέων.

Διαφορετικά κύτταρα με τον ίδιο υποδοχέα μπορεί να έχουν διαφορετικά αποτελέσματα

Ακόμη και δομικά παρόμοιες ορμόνες μπορούν να συνδέονται με διαφορετικούς υποδοχείς.

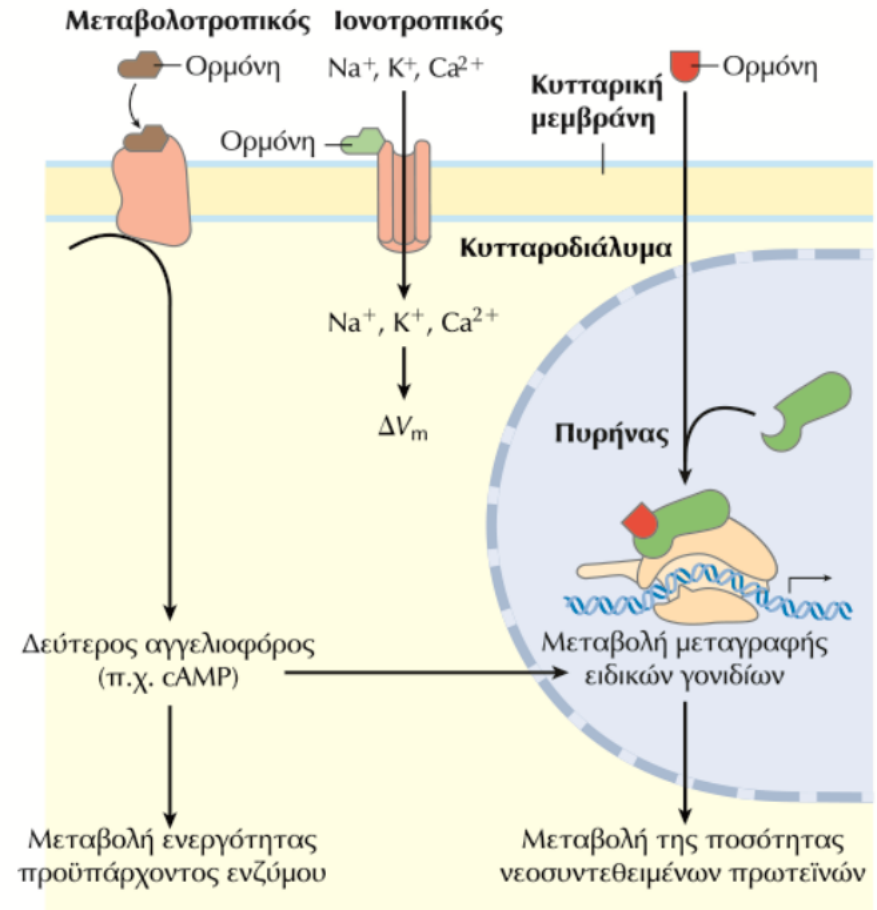
Οι αλληλεπιδράσεις είναι υψηλής συγγένειας, έτσι ώστε να απαιτούνται μόνο χαμηλές ποσότητες ορμόνης.

## Υποδοχέας κυτταρικής επιφάνειας

Πεπτιδικές ή αμινικές ορμόνες προσδένονται σε υποδοχείς στο εξωτερικό του κυττάρου. Δρουν μέσω υποδοχέων χωρίς να εισέρχονται στο κύτταρο.

## Πυρηνικός υποδοχέας

Στεροειδείς ή θυρεοειδείς ορμόνες εισέρχονται στο κύτταρο. Το σύμπλοκο ορμόνης-υποδοχέα δρα στον πυρήνα.



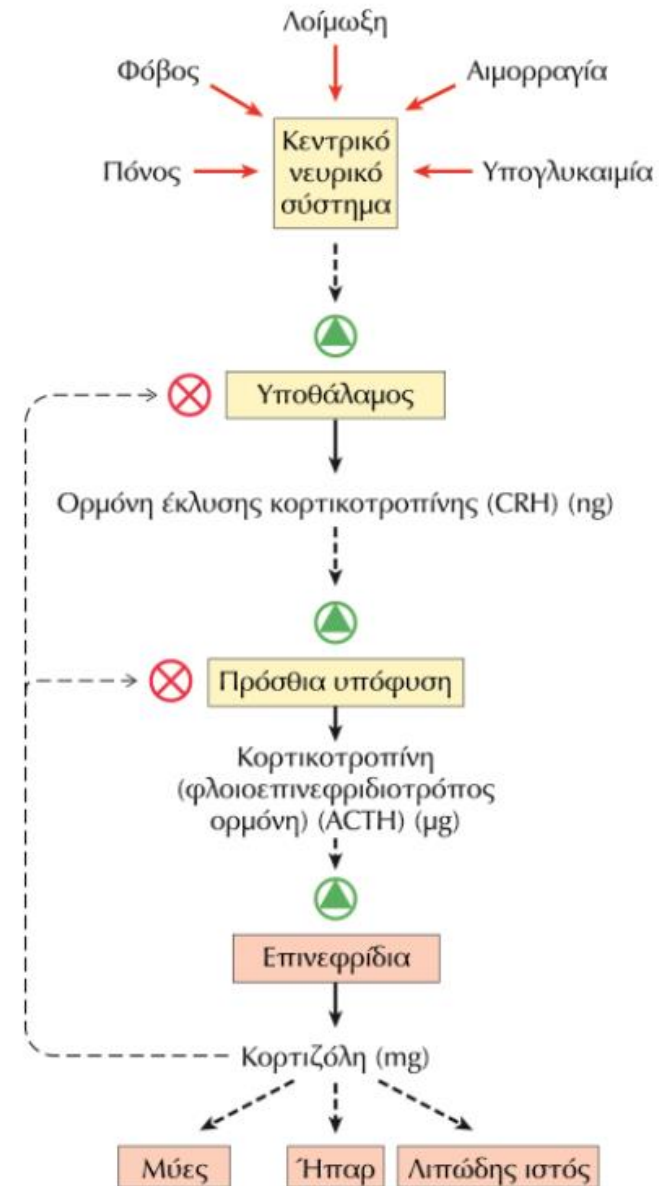
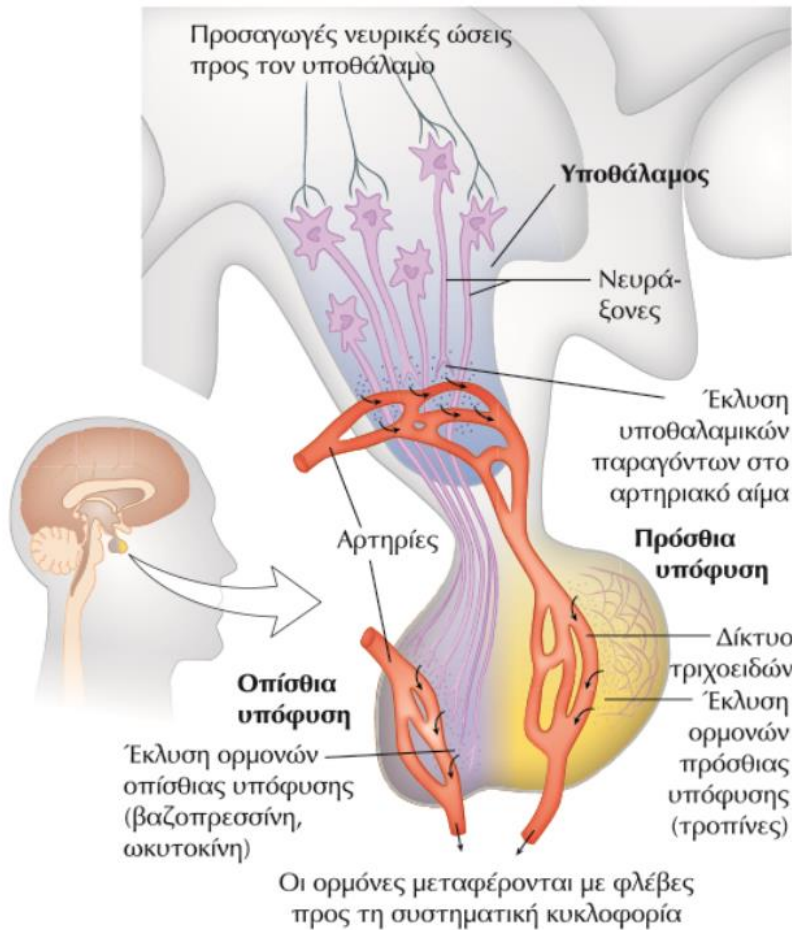
**ΕΙΚΟΝΑ 23-3** Δύο γενικοί μηχανισμοί δράσης ορμονών. Οι πεπτιδικές και αμινικές ορμόνες δρουν ταχύτερα από τις στεροειδείς και τις θυρεοειδικές ορμόνες.

# χημική ποικιλία των ορμονών

**TABLE 23-1**
**Classes of Hormones**

Type	Example	Synthetic path	Mode of action
Protein	Insulin (Fig. 23-4)	Proteolytic processing of prohormone	Plasma membrane RTK
Protein	Glucagon		
Peptide	Vasopressin (p. 880)		
Catecholamine	Epinephrine (Fig. 22-31)	From tyrosine	Plasma membrane GPCRs; second messengers
Eicosanoid	Prostaglandin E <sub>2</sub> (Fig. 10-17)	From arachidonate	
Endocannabinoid	Anandamide (Fig. 23-40)		
Steroid	Testosterone (Fig. 10-18)	From cholesterol	Nuclear receptors; transcriptional regulation
Corticosteroid	Cortisol (Fig. 10-18)		
Vitamin D	Calcitriol (Fig. 10-19)		
Retinoid	Retinoic acid (Fig. 10-20)	From vitamin A	
Thyroid	Triiodothyronine (T <sub>3</sub> )	From Tyr in thyroglobulin	
Nitric oxide	NO• (Fig. 22-33)	From arginine	Cytosolic receptor; second messenger

# Καταρράκτης έκλυσης ορμονών



# Ρόλος του εγκεφάλου στην θερμιδική ομοιόσταση

Η πρόσληψη τροφής ελέγχεται από την πείνα (επιθυμία για φαγητό) την όρεξη (επιθυμία για ένα συγκεκριμένο φαγητό)

Βασικά βιοχημικά σήματα:

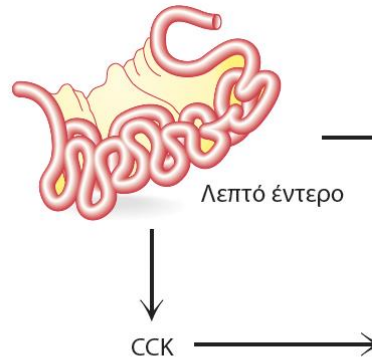
**Βραχύχρονα σήματα:** είναι ενεργά κατά τη διάρκεια ενός γεύματος

**Μακρόχρονα σήματα :** αναφέρουν σχετικά τη συνολική κατάσταση της ενέργειας του σώματος.

Όργανα προέλευσης  
γαστρεντερική οδός,  
β κύτταρα παγκρέας  
λιποκύτταρα

Στόχος των σημάτων:

ο **εγκέφαλος**, μια περιοχή του υποθαλάμου που ονομάζεται τοξοειδής πυρήνα.



**Πίνακας 27.2** Γαστρεντερικά πεπτίδια που ρυθμίζουν την πρόσληψη της τροφής

**Σήματα που καταστέλλουν την όρεξη**

Χοληκυστοκίνη (CCK)

Γλυκαγονοειδές πεπτίδιο 1 (GLP-1)

Γλυκαγονοειδές πεπτίδιο 2 (GLP-1)

Αμυλίνη

Σωματοστατίνη

Βομβεσίνη

Εντεροστατίνη

Απολιποπρωτεΐνη A-IV

Γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο (GIP)

**Σήματα που αυξάνουν την όρεξη**

Γκρελίνη

Πηγή: Κατά M. H. Stipanuk, Ed., *Biochemical, Physiological, Molecular Aspects of Human Nutrition*, 2nd ed. (Saunders/Elsevier, 2006), p. 627, Box 22-1.

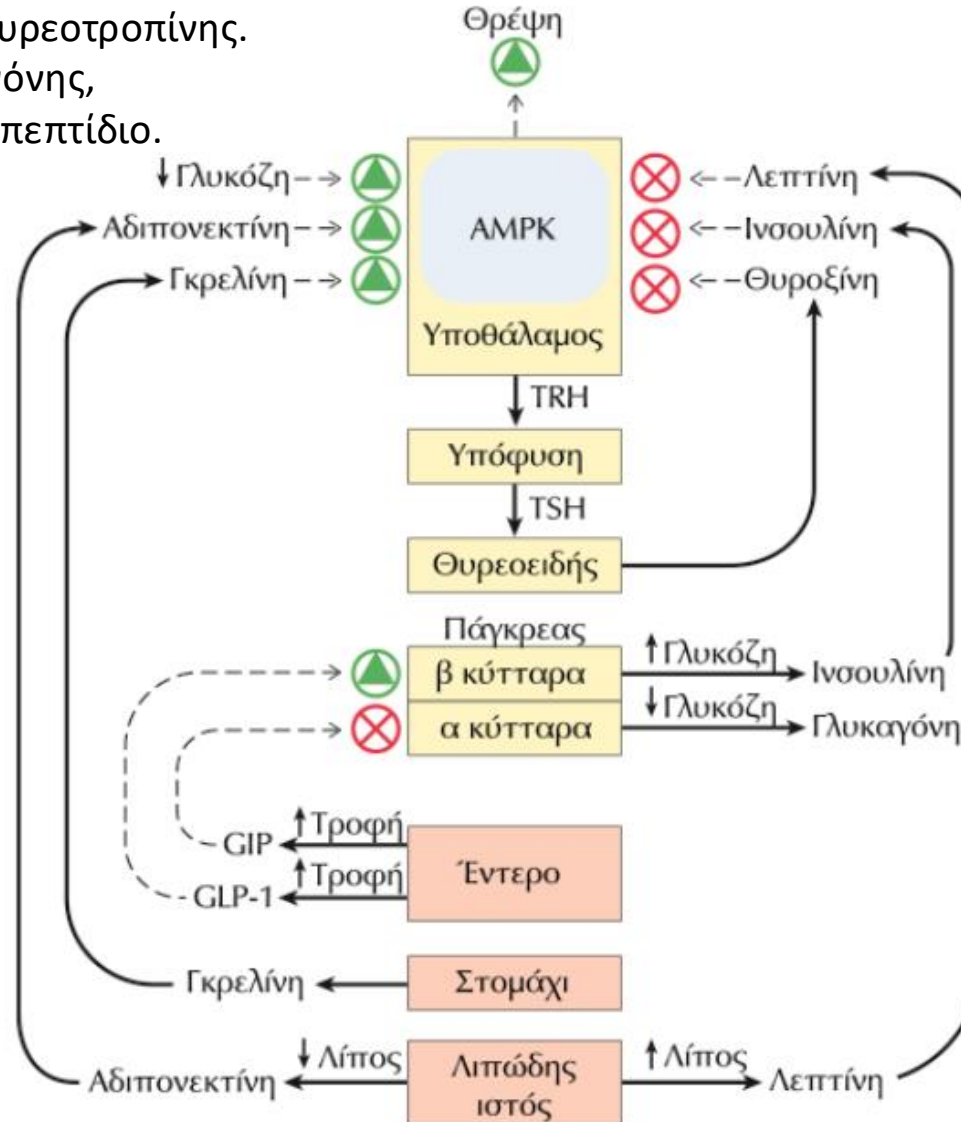
Βραχύχρονα σήματα κορεσμού από το έντερο σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου  
-----> μείωση της ανάγκης για τροφή

# Ρύθμιση της σίτισης με αμφίδρομη ροή πληροφοριών μεταξύ των ιστών και του υποθαλάμου

TRH, ορμόνη απελευθέρωσης θυρεοτροπίνης.

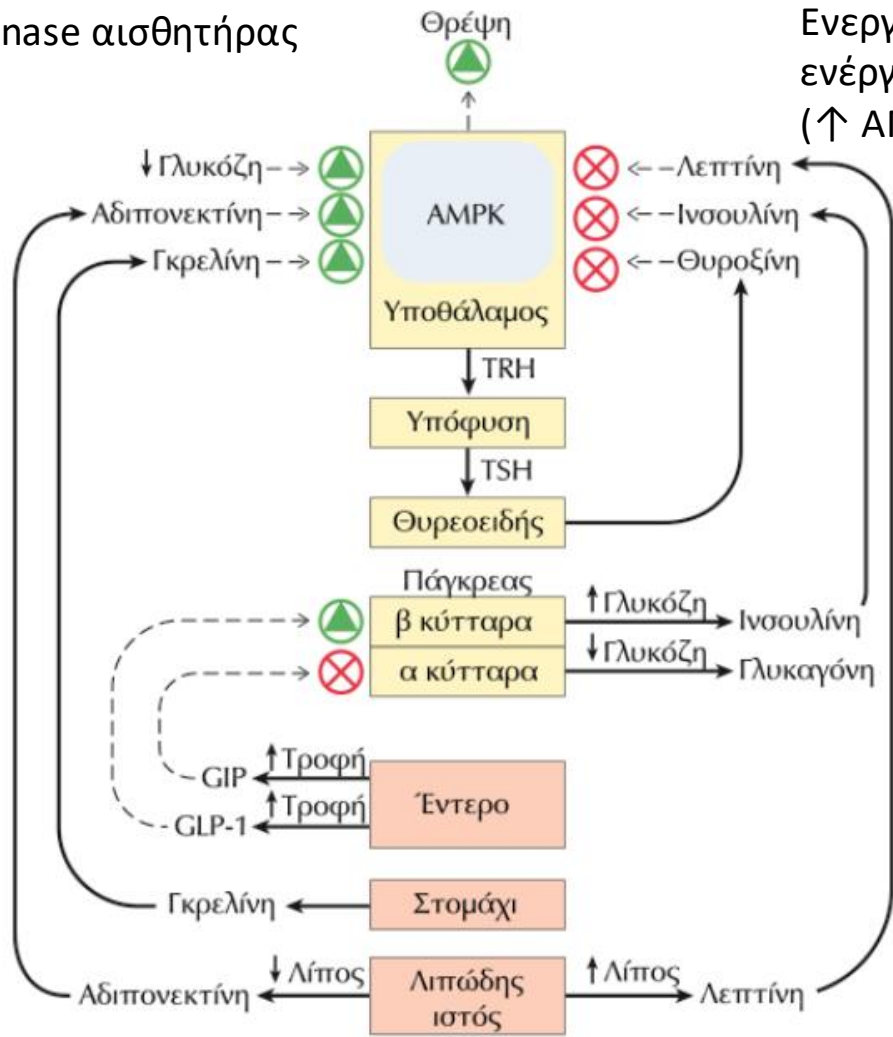
GLP-1, πεπτίδιο-1 τύπου γλυκαγόνης,

GIP, γαστρικό ανασταλτικό πολυπεπτίδιο.



Η AMP-activated protein kinase αισθητήρας ενέργειας

Ενεργοποιείται όταν τα επίπεδα ενέργειας στο κύτταρο είναι χαμηλά (↑ AMP / ↓ ATP)



**Γκρελίνη** → ενεργοποιεί AMPK → αυξάνει την όρεξη

Όρεξη και πρόσληψη τροφής  
**Ενεργοποίηση AMPK**  
 αυξάνει την όρεξη  
**Αναστολή AMPK**  
 μειώνει την όρεξη

**Λεπτίνη** → αναστέλλει AMPK  
 → μειώνει την όρεξη  
**Ινσουλίνη** → επίσης καταστέλλει AMPK

**Ενεργειακή ομοιόσταση**

Ενσωματώνει σήματα από ορμόνες και θρεπτικά συστατικά. Συντονίζει την ισορροπία μεταξύ πρόσληψης και κατανάλωσης ενέργειας

Η δυσλειτουργία της υποθαλαμικής AMPK συνδέεται με: Παχυσαρκία Μεταβολικό σύνδρομο

Διαταραχές πρόσληψης τροφής

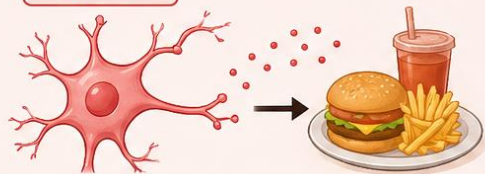
ON (ενεργή) → πείνα, εξοικονόμηση ενέργειας OFF (ανενεργή) → κορεσμός, κατανάλωση ενέργειας

# Ορμονικά κυκλώματα

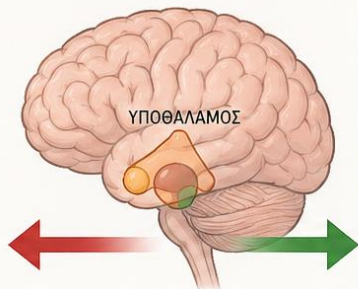
## ΟΡΕΞΙΟΓΟΝΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ

Νευροπεπτίδιο NPY  
Agouti related peptide AgRP

**NPY**



- Στέλνει σήμα για πρόσληψη τροφής
- Τα επίπεδα αυξάνονται σε περίοδο ασιτείας
- Αναστέλλεται από λεπτίνη και ινσουλίνη



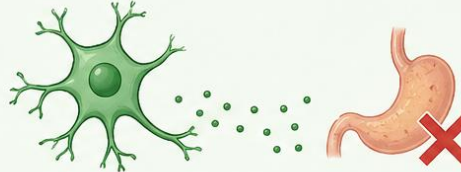
## ΑΝΟΡΕΞΙΟΓΟΝΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ

**POMC**

Προοπιομελανοκορτίνη

**α-MSH**

Μελανιοτροπος ορμονη



**MSH**

- Στέλνει σήμα για να σταματήσει η πρόσληψη τροφής
- Η λεπτίνη διεγείρει την εκκρίση της



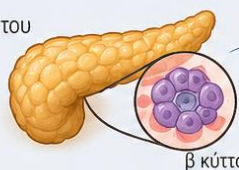
Ανορεξιογόνα πεπτίδια  
**POMC**-----> **α-MSH**  
Προοπιομελανοκορτίνη  
Μελανιοτροπος ορμονη

**MSH**  
Στέλνει σήμα για να σταματήσει η πρόσληψη τροφής  
Η λεπτίνη διεγείρει την εκκρίση της

**ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ**  
εκκρίνεται από τα β κύτταρα του πάγκρεας  
Κατάσταση της γλυκόζης στο αίμα (διαθεσιμότητα των υδατανθράκων)

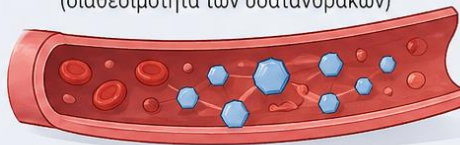
## ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

εκκρίνεται από τα β κύτταρα του πάγκρεας



ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Κατάσταση της γλυκόζης στο αίμα  
(διαθεσιμότητα των υδατανθράκων)



Ορεξιογόνα πεπτίδια  
Νευροπεπτίδιο NPY  
Agouti related peptide AgRP  
**NPY**

Στέλνει σήμα για πρόσληψη τροφής Τα επίπεδα αυξάνονται σε περίοδο ασιτείας Αναστέλλεται από λεπτίνη και ινσουλίνη

# Ρυθμίσση της θερμιδικής ομοιόστασης

Leptin and insulin regulate long-term control over caloric homeostasis

Λιπώδης ιστός είναι επίσης ένα ενδοκρινές όργανο (λιποκινέες):

λεπτίνη, λιπονεκτίνη

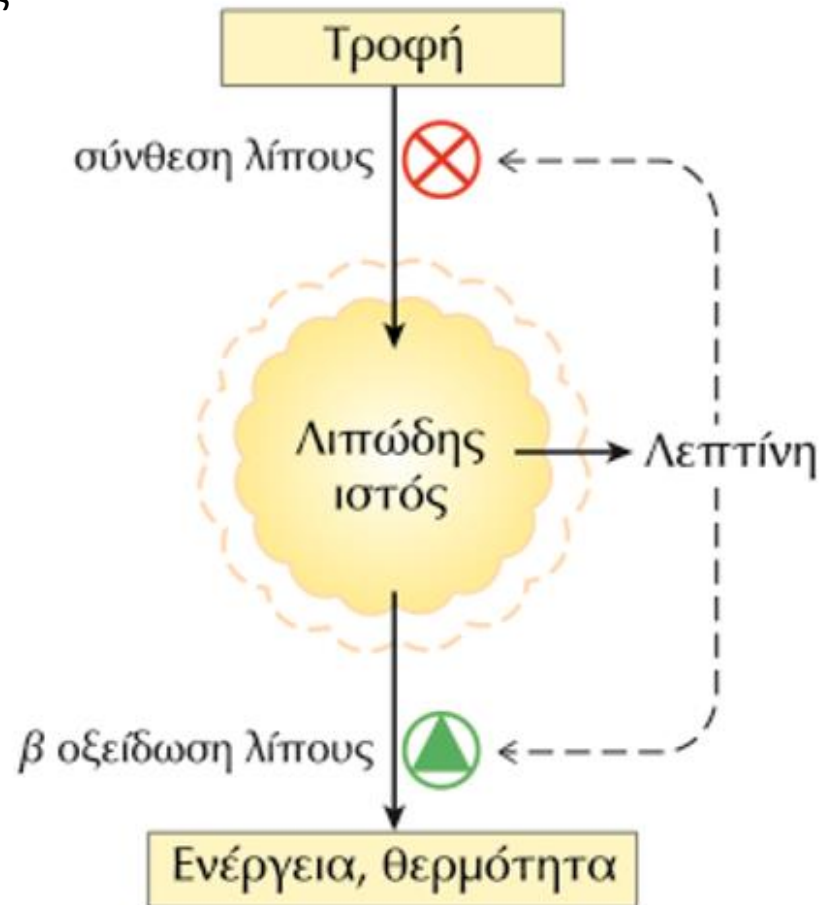
**Λεπτίνη:** σε άμεση αναλογία με την ποσότητα του υπάρχοντος λίπους.

Κατάσταση των αποθηκευμένων TAGs

Μεταφέρει πληροφορίες από τον λιπώδη ιστο στον εγκέφαλο για τα καυσίμα

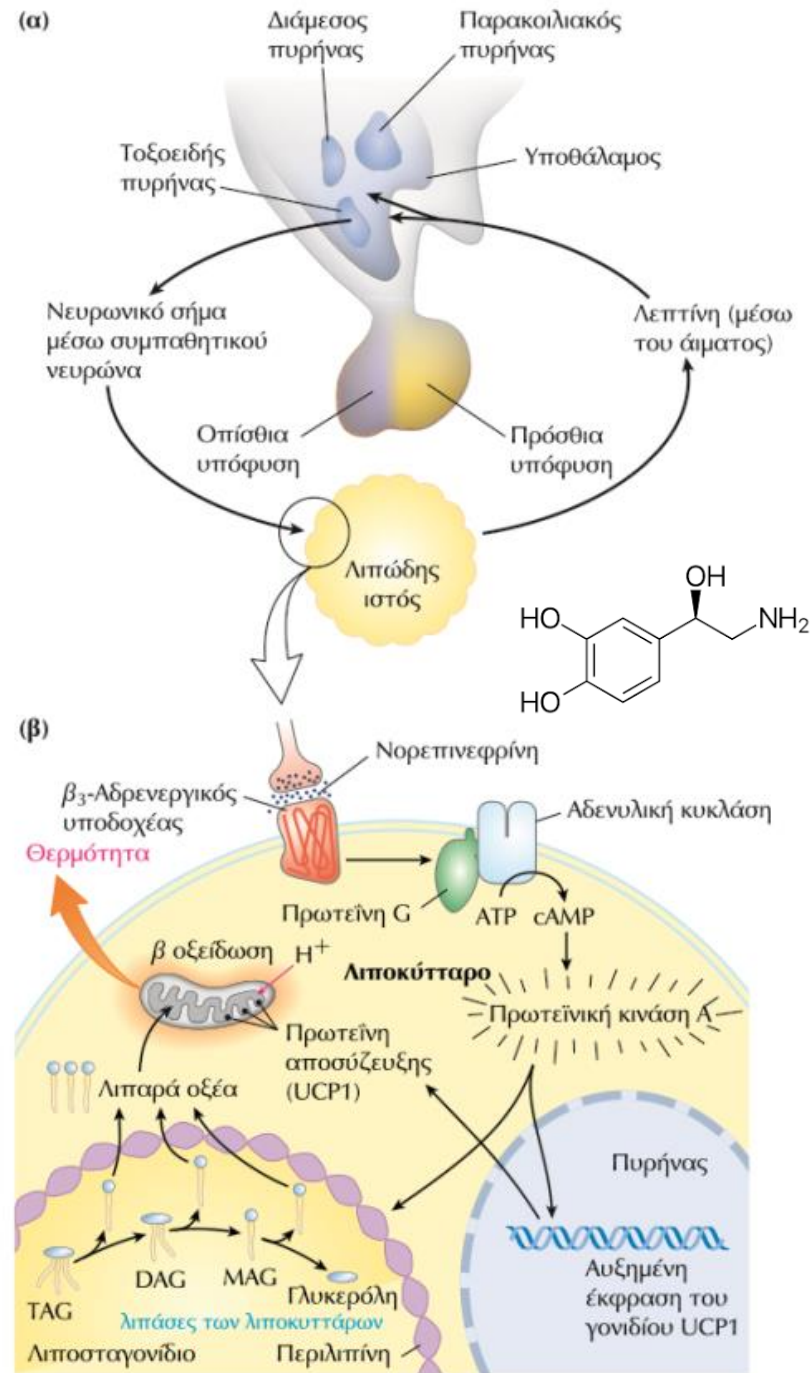
Μειώνει την όρεξη

Αδιπιολεκτίνη μειωμένο επίπεδο λίπους



# Δράση λεπτίνης

Συνδέση στον υποδοχέα αυξάνει την ευαισθησία των μυών και του ήπατος στην ινσουλίνη διεγείρει οξείδωση των λιπαρών οξέων μειώνει τη σύνθεση TAG

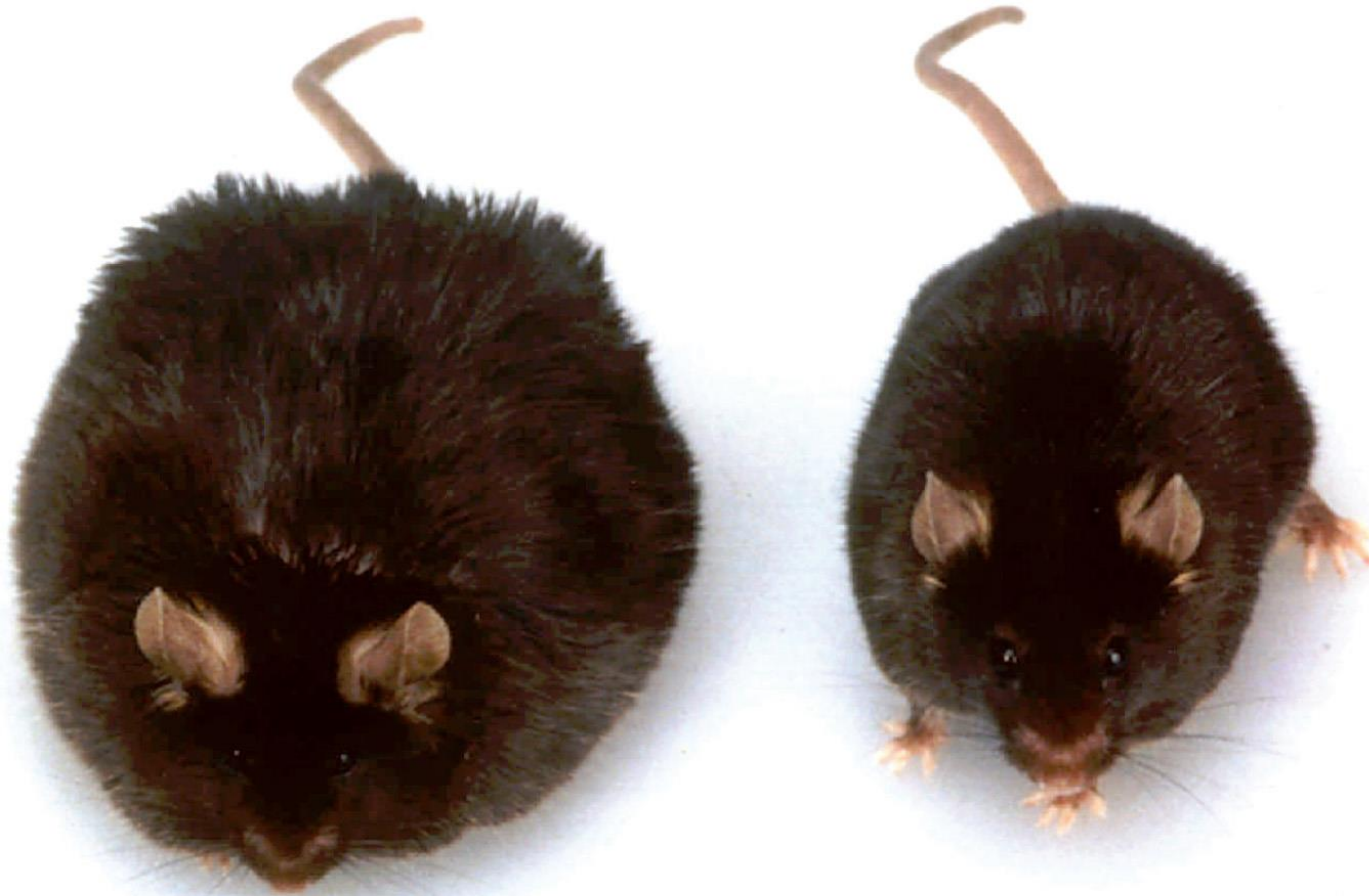


# Αντίσταση στην λεπτίνη

1. αποτυχία της υπάρχουσας λεπτίνης να διασχίσει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να φθάσει τους στόχους νευρώνων στον εγκέφαλο
2. αναστολή του καταρράκτη σηματοδότησης της λεπτίνης σε νευρώνες σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου
3. «αμυντική» μείωση στην έκφραση των υποδοχέων λεπτίνης
4. μία απευαισθητοποίηση των κυτταρικών καταρακτών σηματοδότησης σε κεντρικό και περιφερικό επίπεδο

*Φλεγμονή, διεργασίες οξειδωτικού στρες, το είδος της διατροφής μπορούν να συμβάλουν στην αντίσταση της λεπτίνης*

# Ποντίκια με ανεπάρκεια λεπτίνης



The Rockefeller University/AP Photo

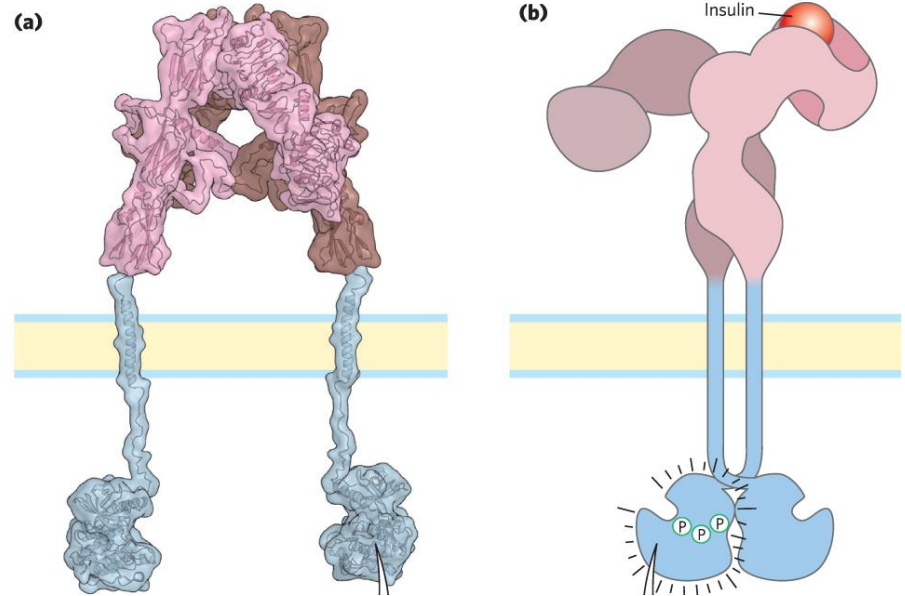
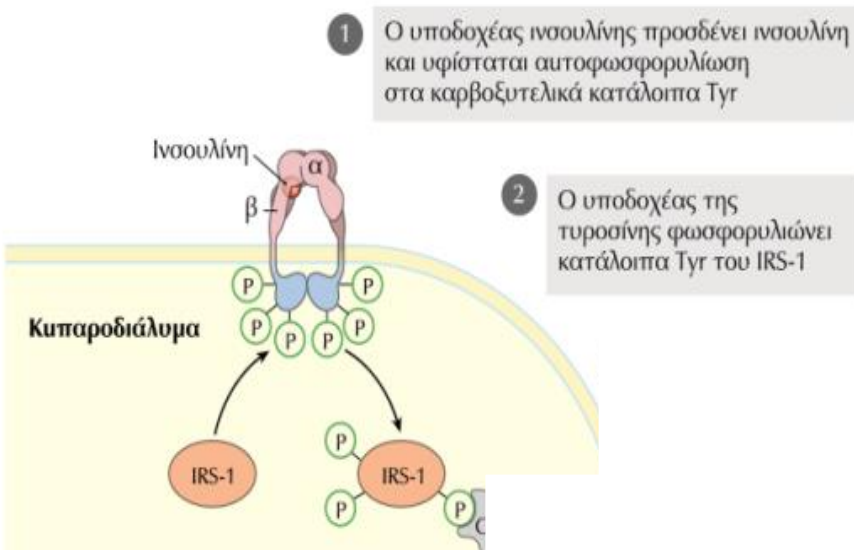
**Figure 23-34**  
*Lehninger Principles of Biochemistry, Seventh Edition*  
© 2017 W. H. Freeman and Company

χωρίς θεραπεία έναντι θεραπείας με λεπτίνη

# Δράση της ινσουλίνης

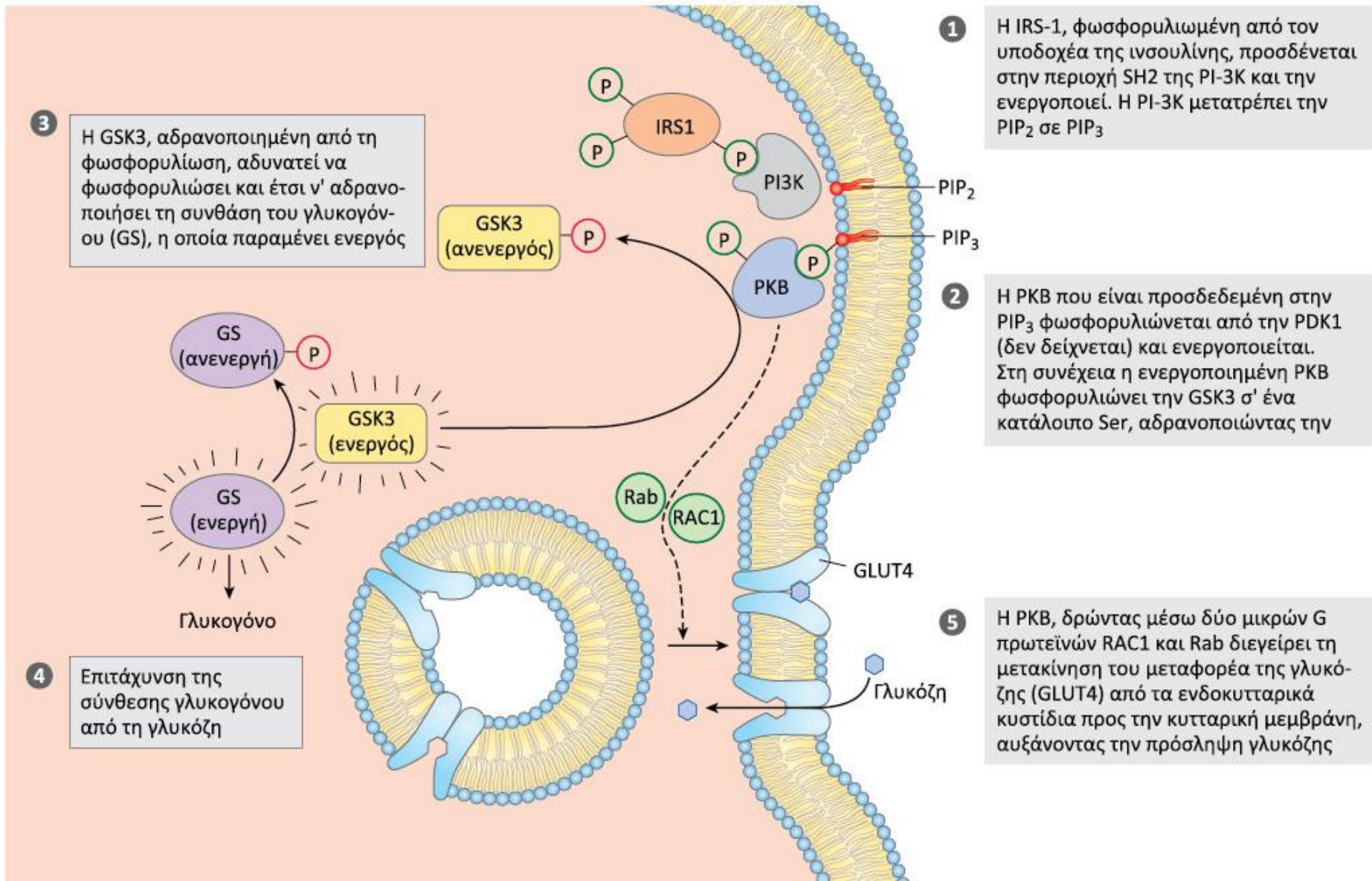
Insulin initiates a complex signal-transduction pathway in muscle

Μύς είναι το μεγαλύτερο ινσουλίνη-ευαίσθητο όργανο στο σώμα.



insulin receptor substrate 1

# Δράση της ινσουλίνης



# Απενεργοποίηση

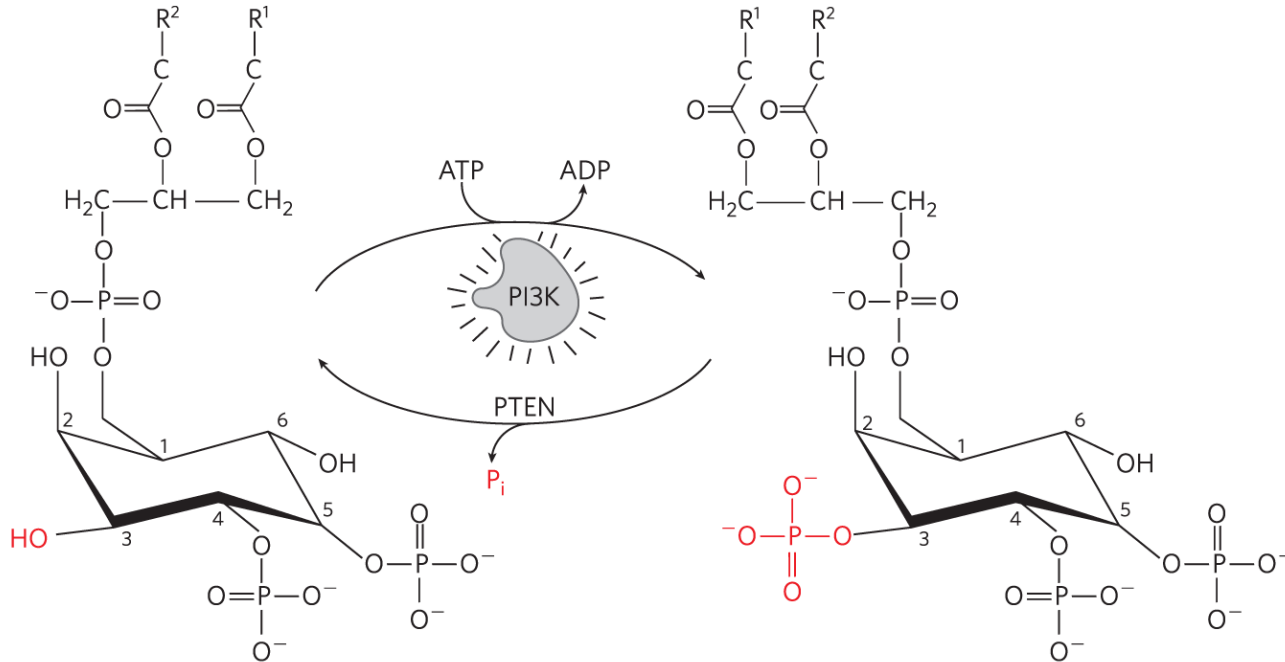
## 1. Φωσφατάσες.

Τυροσίνη φωσφατάση 1B απενεργοποιεί τον υποδοχέα

Φωσφατάση PTEN: Απο  $PIP_3$  σχηματίζεται  $PIP_2$

2. Απενεργοποίηση της IRS-1 με φωσφορυλίωση από κινάσες που ενεργοποιούνται με την υπερβολική διατροφή

3. Πρωτεΐνες SOCS βοηθούν την αποικοδόμηση του υποδοχέα



# Ρύθμιση βάρους

Αποτυχία ρύθμισης του σωματικού βάρους, λόγω συμπεριφοράς, γενετικά, ή συνδυασμό και των δύο.

Αποτέλεσμα της αποτυχίας είναι η παχυσαρκία (περίσσεια ενέργειας αποθηκεύεται ως TAGs).

Αποθήκες γλυκογόνου για ανάγκες 24 ωρων, οι υπερβολικοί υδατάνθρακες μετατρέπονται σε λίπη και στη συνέχεια σε TAGs.

Αμινοξέα δεν αποθηκεύονται καθόλου, και έτσι η περίσσεια αμινοξέων τελικά μετατρέπονται σε λίπη επίσης.

Ανεξάρτητα από τον τύπο των τροφίμων που καταναλώνονται, η υπερβολική κατανάλωση οδηγεί σε αύξηση του λίπους.

**Διαταραχές της θερμοδυναμικής ομοιόστασης**

σακχαρώδης διαβήτης

ανώμαλη χρήση καυσίμου: γλυκόζη υπερπαράγεται από το ήπαρ και υποχρησιμοποιούνται από άλλα όργανα.

# Διαβήτης

Τύπου 1: ινσουλινο-εξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη

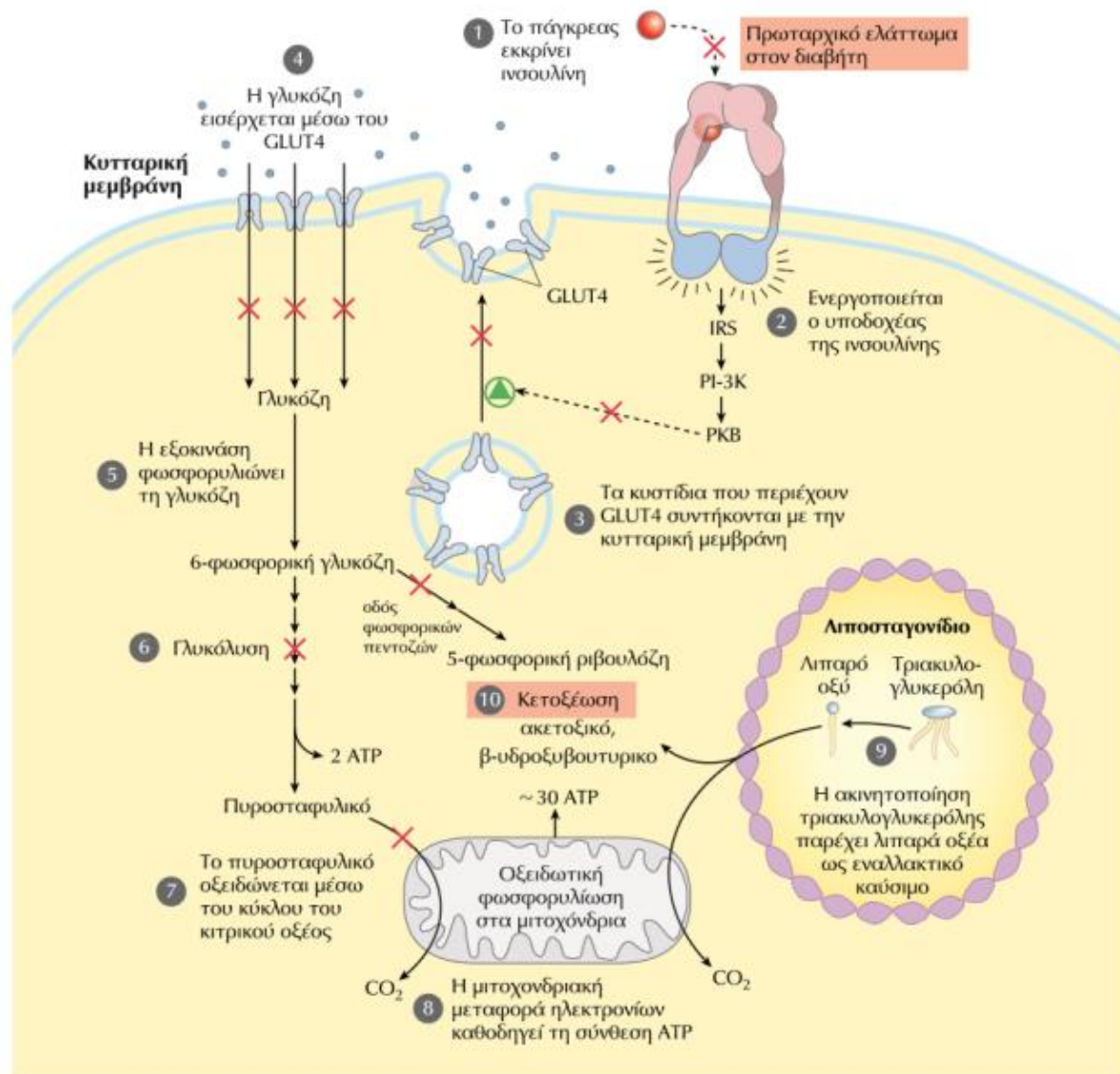
Το προσβεβλημένο άτομο απαιτεί την χορήγηση ινσουλίνης.

Τύπου 2: αντίσταση στην ινσουλίνη

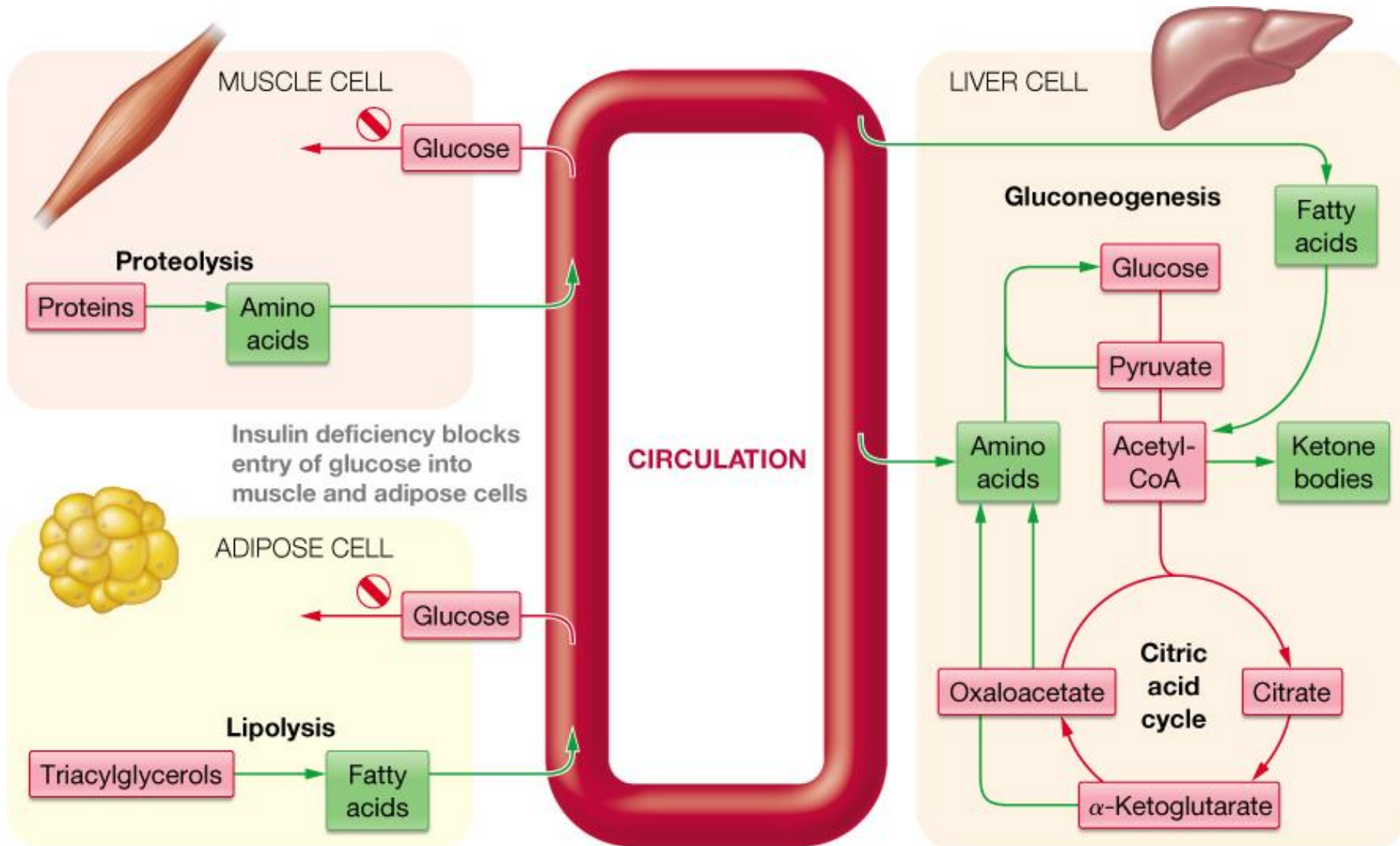
90% των περιπτώσεων του διαβήτη σε όλο τον κόσμο και είναι η πιο κοινή μεταβολική ασθένεια.

Στις ΗΠΑ, είναι η κύρια αιτία τύφλωσης, νεφρικής ανεπάρκειας, και ακρωτηριασμό.

Η παχυσαρκία είναι σημαντικός παράγοντας προδιάθεσης για την ανάπτυξη του διαβήτη τύπου 2.

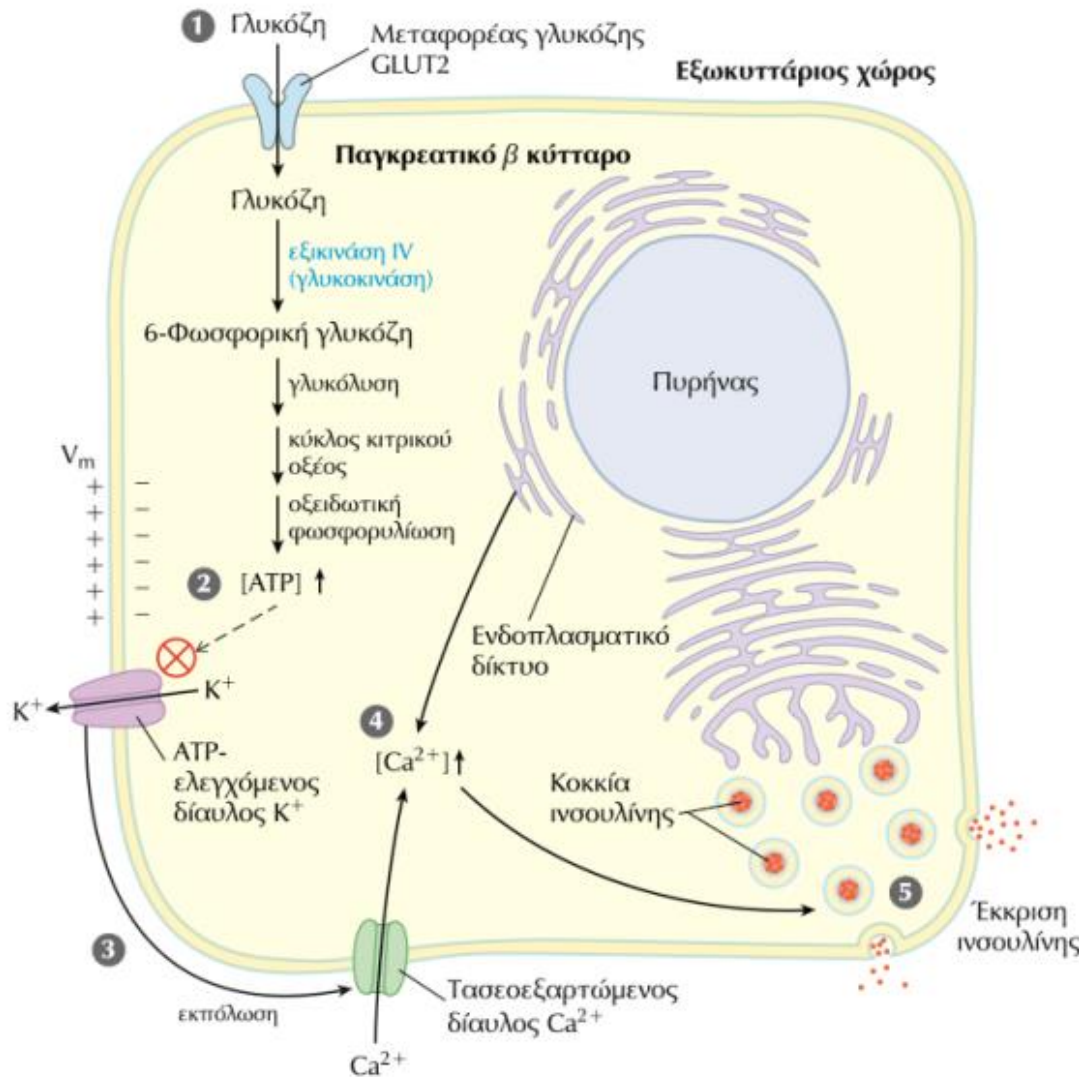


# Μεταβολικές διαταραχές στο διαβήτη



# Απελεύρωση της ινσουλίνης

## Insulin resistance in muscle facilitates pancreatic failure



Αποκριση των β κυττάρων στην αντίστασης στην ινσουλίνη

Συνθέτουν και εκκρίνουν περισσότερη ινσουλίνη σε μια προσπάθεια να ξεπεραστεί η αντίσταση στην ινσουλίνη.

Στρές του ΕΔ

Καταπόνηση

Απόκριση λόγω ξεδιπλωμένων πρωτεινων unfolded protein response (UPR).

Εάν η απόκριση λόγω ξεδιπλωμένων πρωτεινων UPR συνεχίζεται, ενεργοποιείται η απόπτωση, β κύτταρα πεθαίνουν, και η έκκριση ινσουλίνης σταματά.

# Υπερφόρτωση λιποκυττάρων

## Υπόθεση λιποτοξικότητας

### Αδύνατος

1 TAG<sub>διατροφής</sub> = TAG<sub>που καταβόλιζονται</sub>

### Υπέρβαρος

2 TAG<sub>διατροφής</sub> > TAG<sub>που καταβόλιζονται</sub>

### Προφλεγμονώδης κατάσταση

3 Μεγεθυμένα λιποκύτταρα παράγουν τη χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων (MCP-1).

### Χρόνια φλεγμονή

4 Μακροφάγα διηθούν τον λιπώδη ιστό ως απόκριση στην MCP-1.

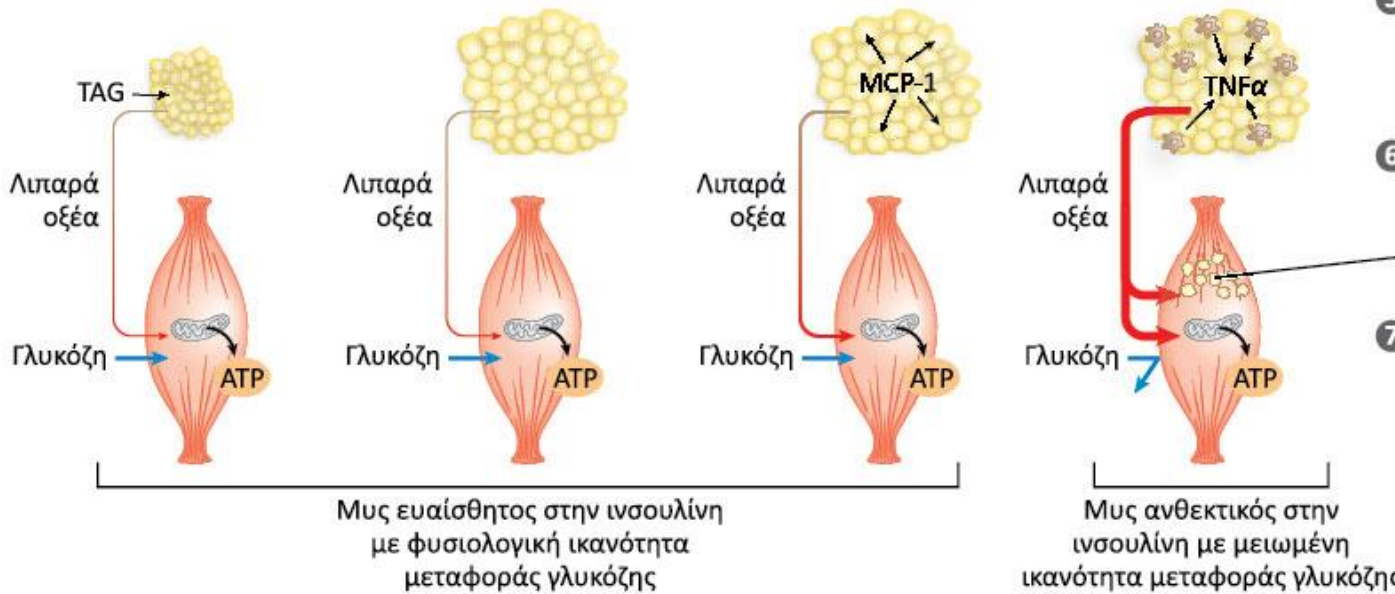
5 Τα μακροφάγα στο λιπώδη ιστό παράγουν TNF $\alpha$ , ο οποίος ευνοεί την εξαγωγή λιπαρών οξέων.

6 Τα λιποκύτταρα εξάγουν λιπαρά οξέα στους μύς, όπου σχηματίζονται εναποθέσεις έκτοπων λιπιδίων.

7 Τα έκτοπα λιπίδια παρεμβαίνουν στην μετακίνηση του GLUT4 προς την επιφάνεια των μυοκυττάρων, παράγοντας αντίσταση στην ινσουλίνη.

Μικρά λιποκύτταρα

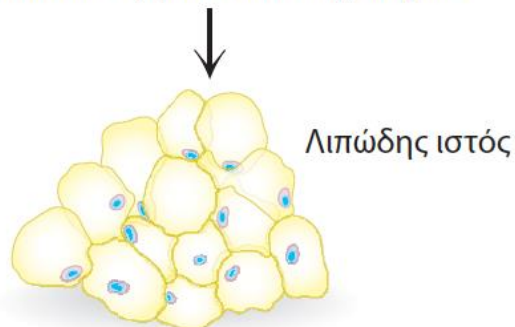
Μεγαλύτερα λιποκύτταρα



# Μεταβολικό σύνδρομο

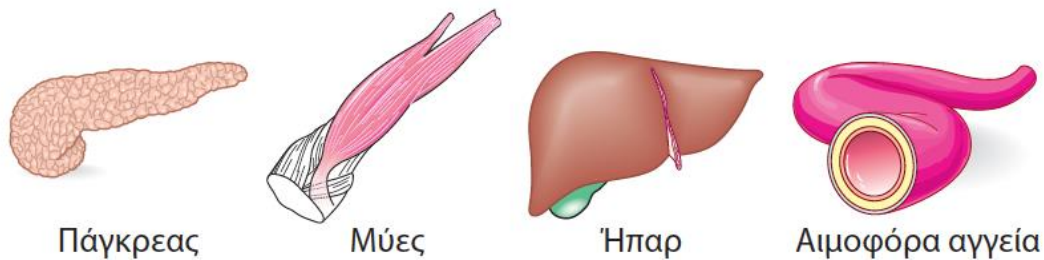
Metabolic syndrome often precedes type 2 diabetes

Περίσσεια θερμίδων και παχυσαρκία



Περίσσεια τριακυλογλυκερολών

Αντίσταση στην ινσουλίνη οργάνων/ιστών



Μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα σύμπλεγμα από ομοειδείς παθολογικές καταστάσεις

- αντίσταση στην ινσουλίνη,
- Υπεργλυκαιμία
- δυσλιπιδαιμία.

# Τροποποίηση του μεταβολισμού

Excess fatty acids in muscle modify metabolism

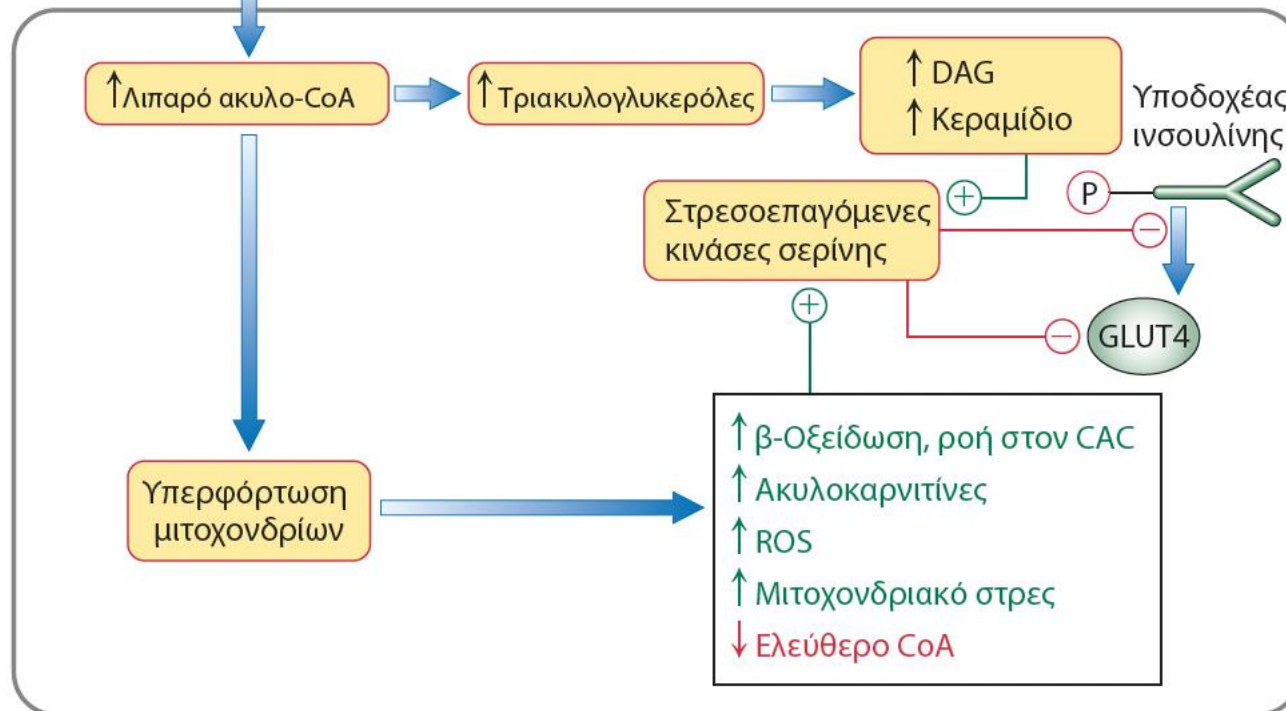
ΑΣΚΗΣΗ

η αύξηση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων και τα επιπλέον μιτοχονδρια επιτρέπουν την αποτελεσματική μεταβολισμό των λιπαρών οξέων

Στρες λόγω περίσσειας ενέργειας

Υπερκατανάλωση τροφής και έλλειψη κίνησης

↑ Παροχή λιπαρών οξέων



# Καταπολέμηση της παχυσαρκίας

Αποτελεσματική δίαιτα για απώλειας βάρους

Δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες

Δίαιτες χαμηλές σε λιπαρά.

Δίαιτες που είναι χαμηλές σε υδατάνθρακες συνήθως δίνουν έμφαση στην κατανάλωση πρωτεϊνών.

1. Οι πρωτεΐνες φαίνεται να επάγουν αίσθημα κορεσμού πιο αποτελεσματικά από ό, τι τα λίπη ή υδατάνθρακες.
2. Οι πρωτεΐνες απαιτούν περισσότερη ενέργεια για να αποικοδομηθούν από τα λίπη ή υδατάνθρακες.

Η αυξημένη δαπάνη ενέργειας συμβάλλει στην απώλεια βάρους

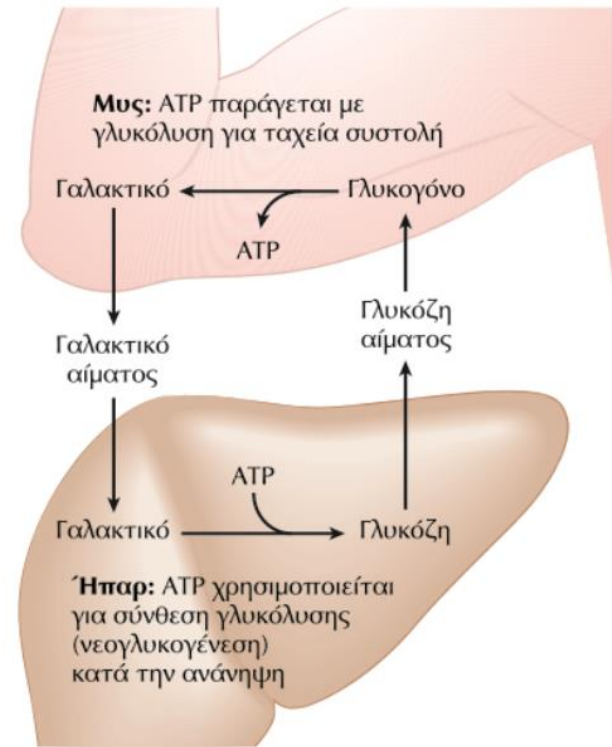
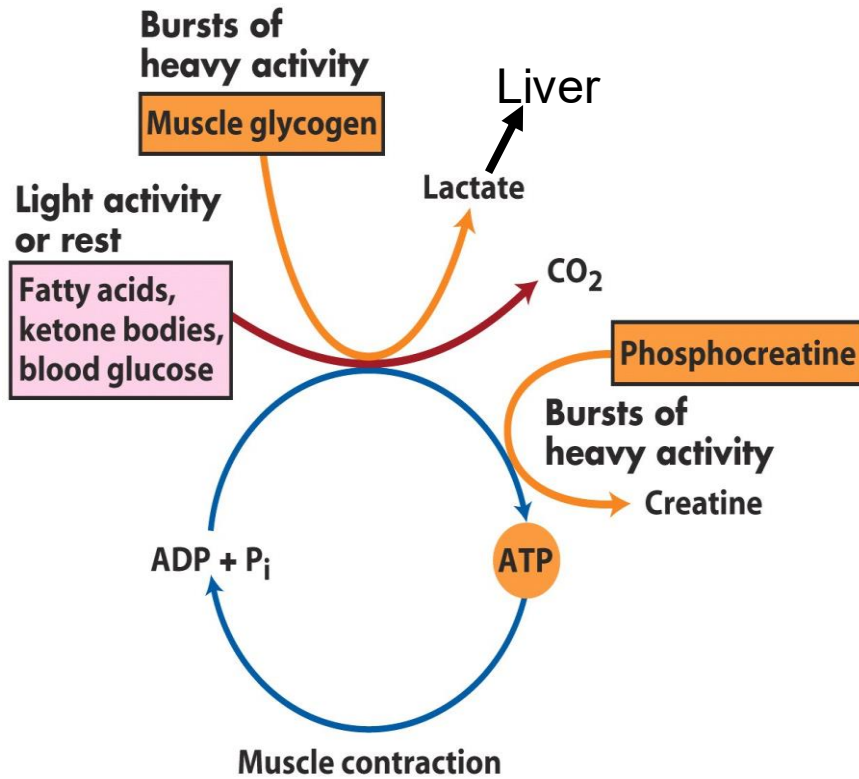
Ανεξάρτητα από το είδος της διατροφής, ισχύει πάντα

"Λιγότερο τροφή, περισσότερο γυμναστική"

# Θεραπεία του διαβήτη 2

Table 23-7 Treatments for Type 2 Diabetes Mellitus		
Intervention/treatment	Direct target	Effect of treatment
Weight loss	Adipose tissue; reduction in TAG content	Reduces lipid burden; increases capacity for lipid storage in adipose tissue; restores insulin sensitivity
Exercise	AMPK, activated by increasing [AMP]/[ATP]	Aids weight loss (see Fig. 23-34)
Bariatric surgery	Unknown	Leads to weight loss, better control of blood glucose
Sulfonylureas: glipizide (Glucotrol), glyburide (Micronase), glimepiride (Amaryl)	Pancreatic $\beta$ cells; $K^+$ channels blocked	Stimulates insulin secretion by pancreas (see Fig. 23-24)
Biguanides: metformin (Glucophage)	AMPK, activated	Increases glucose uptake by muscle; decreases glucose production in liver
Thiazolidinediones: rosiglitazone (Avandia), pioglitazone (Actos)	PPAR $\gamma$	Stimulates expression of genes potentiating the action of insulin in liver, muscle, adipose tissue; increases glucose uptake; decreases glucose synthesis in liver
GLP-1 modulators: exenatide (Byetta), sitagliptin (Januvia), dulaglutide (Trulicity)	Glucagon-like peptide-1, dipeptide protease IV	Enhances insulin secretion by pancreas

# Επιλογή καυσίμων



**ΕΙΚΟΝΑ 23-21** Μεταβολική συνεργασία μεταξύ των σκελετικών μυών και του ήπατος: ο κύκλος Cori. Σε περιόδους έντονης δραστηριότητας οι μύες χρησιμο-

# Πηγές καυσίμων

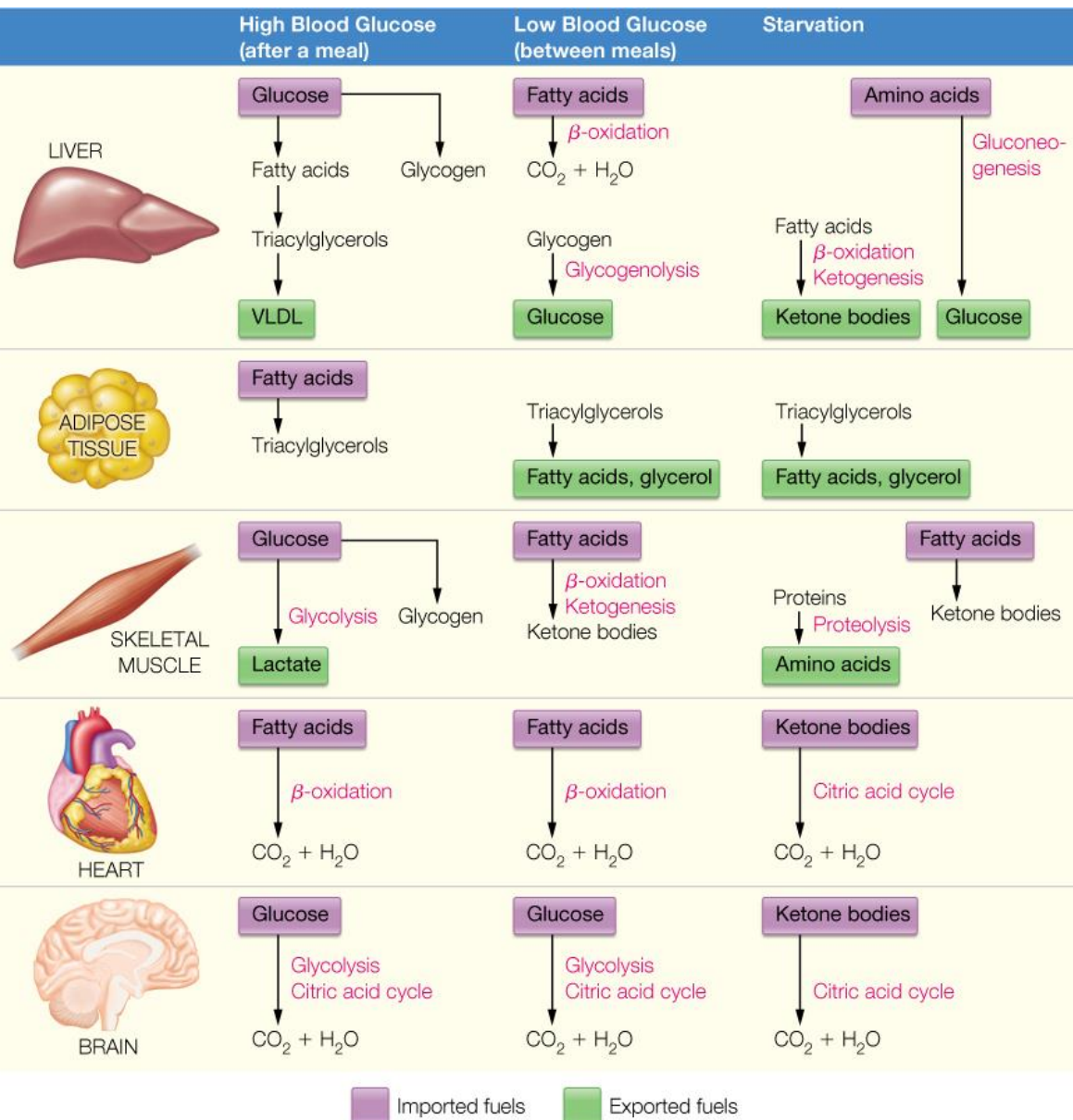
**Πίνακας 27.3** Πηγές καυσίμων για τη σύσπαση των μυών

Πηγή καυσίμων	Μέγιστη ταχύτητα παραγωγής ATP (mmol/s)	Ολικά διαθέσιμοι ~P (mmol)
Μυϊκή ATP		223
Φωσφορική κρεατίνη	73,3	446
Μετατροπή του μυϊκού γλυκογόνου σε γαλακτικό	39,1	6.700
Μετατροπή του μυϊκού γλυκογόνου σε CO <sub>2</sub>	16,7	84.000
Μετατροπή του ηπατικού γλυκογόνου σε CO <sub>2</sub>	6,2	19.000
Μετατροπή λιπαρών οξέων λιπώδους ιστού σε CO <sub>2</sub>	6,7	4.000.000

Σημείωση: Τα αποθέματα καυσίμων έχουν υπολογιστεί για ένα άτομο 70 kg, με μυϊκή μάζα 28 kg.

Πηγή: Κατά E. Hulman and R. C. Harris. Στο *Principles of Exercise Biochemistry*, edited by J. R. Pootmans (Karger, 2004), pp. 78-119.

# Αποκρίσεις στο μεταβολικό στρες



Σημαντικά γεγονότα στην αποθήκευση και τη χρήση καυσίμων στην κατάσταση τροφοδοσίας, στην κατάσταση μη τροφοδοσίας και στην αρχική πείνα. Η κατάσταση επάρκειας χαρακτηρίζεται από έκκριση ινσουλίνης.

Η παρουσία ινσουλίνης διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης και τη σύνθεση γλυκογόνου στους μυς, τον λιπώδη ιστό και το ήπαρ, ενώ καταστέλλει τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ.

Η ινσουλίνη διεγείρει τη γλυκόλυση στο ήπαρ. Η φυσιολογική απόκριση είναι η μείωση της έκκρισης ινσουλίνης και η αύξηση της έκκρισης γλυκογόνου.

Η γλυκαγόνη αποκαθιστά τα επίπεδα γλυκόζης αίματος διεγείροντας τη διάσπαση του γλυκογόνου και τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ.

Επίσης την διάσπαση των λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό προκαλώντας αλλαγή καυσίμου στους μύες από τη γλυκόζη σε λιπαρό οξύ.

# Κατάσταση επανασίτισης

Η κατάσταση επανασίτισης αρχίζει με την λήψη ενός γεύματος.

Το λίπος είναι σε επεξεργασία όπως ακριβώς σε κανονική κατάσταση σίτισης.

Γλυκόζη.

Το ήπαρ δεν απορροφά αρχικά γλυκόζη από το αίμα, αλλά την αφήνει για περιφερικούς ιστούς.

Το ήπαρ παραμένει σε λειτουργία γλυκονεογένεσης.

Η νεοσυντεθειμένη γλυκόζη χρησιμοποιείται για ανεφοδιασμό του γλυκογόνου του ήπατος.

Καθώς τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα συνεχίζουν να αυξάνονται, το συκώτι ολοκληρώνει την αναπλήρωση των αποθηκών γλυκογόνου και αρχίζει να επεξεργάζεται το υπόλοιπο περίσσειας γλυκόζης για τη σύνθεση των λιπαρών οξέων.

# Μεταβολικές προσαρμογές

Μια βασική μεταβολική προτεραιότητα κατά την παρατεταμένη νηστεία είναι η διατήρηση της ομοιοστασίας της γλυκόζης.

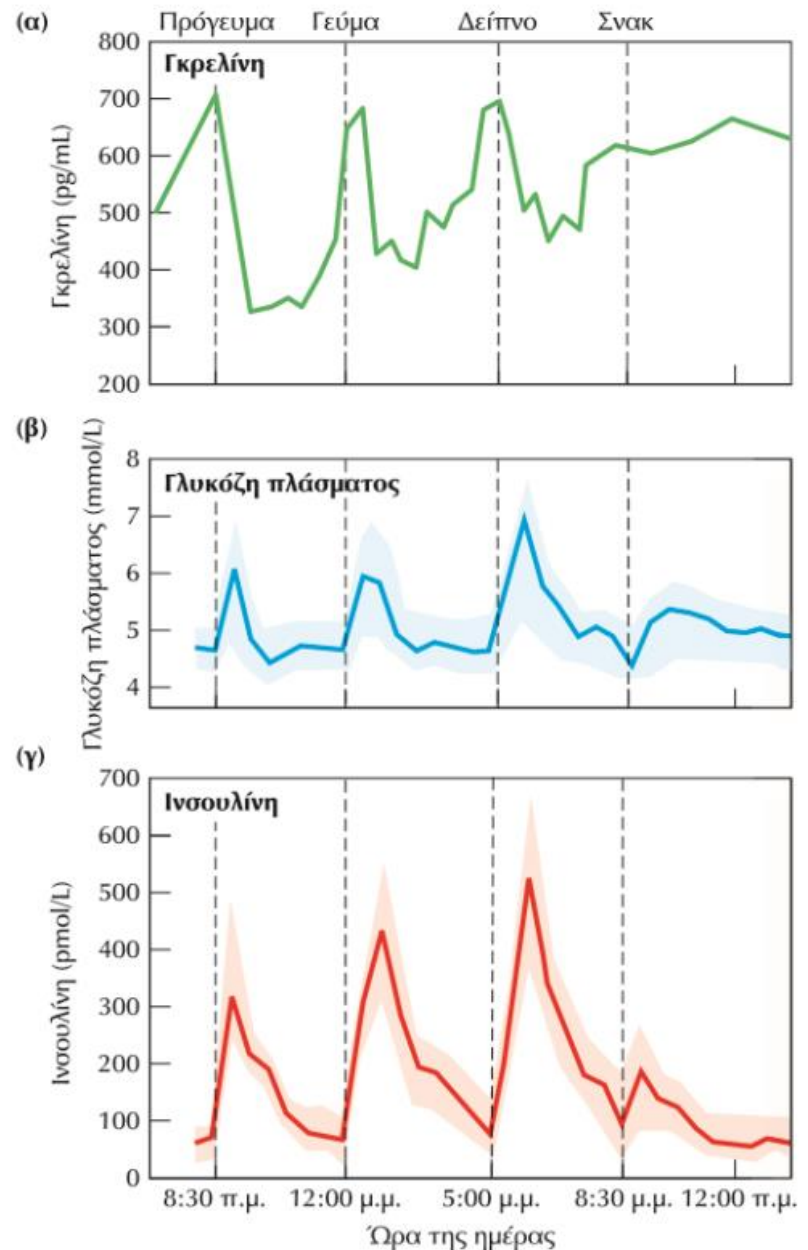
Κατά τη διάρκεια των αρχικών σταδίων της παρατεταμένης νηστείας, οι πρωτεΐνες αποικοδομούνται και οι άνθρακικοί σκελετοί χρησιμοποιούνται ως πρόδρομοι της γλυκονεογένεσης

Μια άλλη μεταβολική προτεραιότητα είναι η προστασία των πρωτεϊνών. Αυτό επιτυγχάνεται αλλάζοντας το καυσίμο από γλυκόζη σε λιπαρά οξέα.

Τα λιπαρά οξέα μεταφέροντε από τους λιπώδεις ιστούς για χρήση στους περιφερειακούς ιστούς προκειμένου να επιτραπεί η συνεχής χρήση της γλυκόζης από τον εγκέφαλο.

Το ήπαρ μετατρέπει τα λιπαρά οξέα σε κετόνες, τα οποία μετά από μερικές εβδομάδες ασιτίας γίνονται το κυριότερο καύσιμο για τον εγκέφαλο.

# Αλλαγές γλυκόζη, Ghrelin και ινσουλίνης



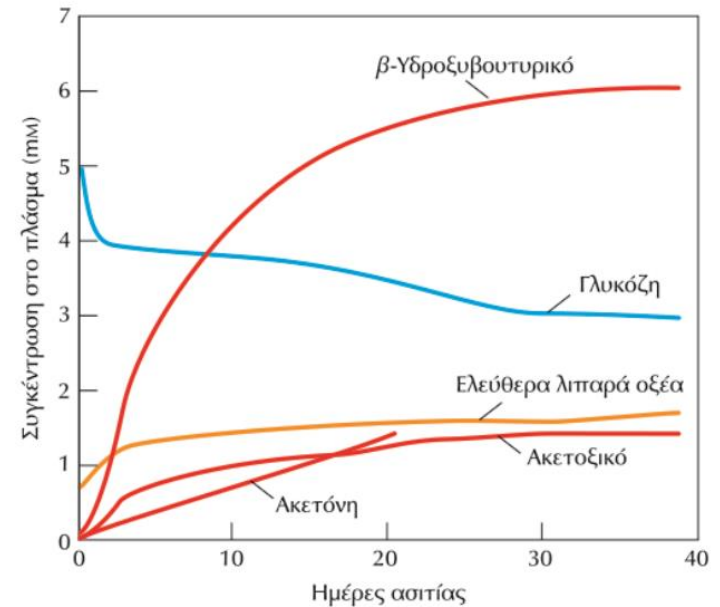
**ΕΙΚΟΝΑ 23-44** Διακυμάνσεις των συγκεντρώσεων στο αίμα της γλυκόζης, της γκρελίνης και της ινσουλίνης σε σχέση με την ώρα των γευμάτων. (α) Τα επίπε-

# Μεταβολισμός καυσίμων στο ήπαρ

## κατάσταση ασιτίας

TABLE 27.2 Fuel metabolism in starvation

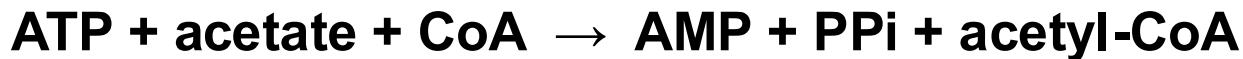
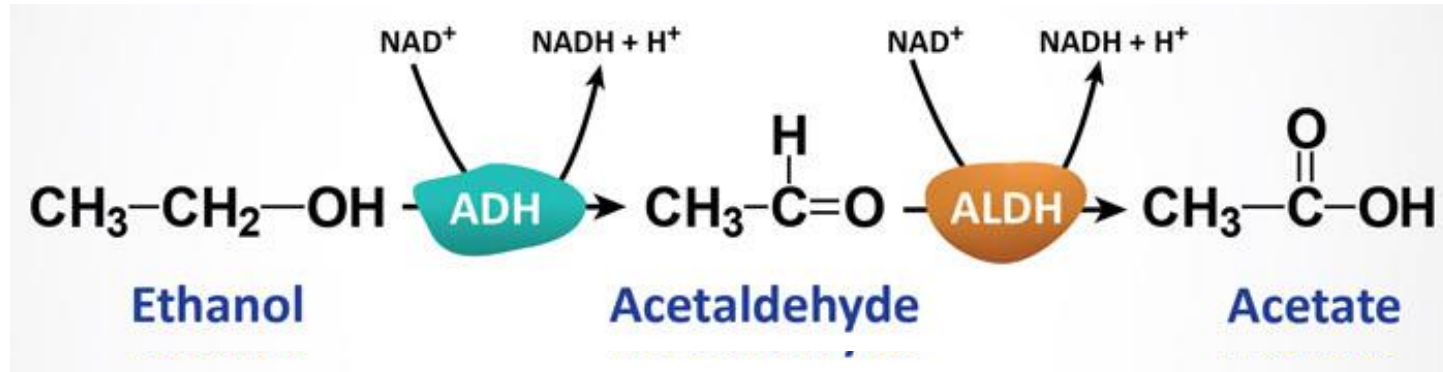
Fuel exchanges and consumption	AMOUNT FORMED OR CONSUMED IN 24 HOURS (GRAMS)	
	3d day	40th day
<b>Fuel use by the brain</b>		
Glucose	100	40
Ketone bodies	50	100
All other use of glucose	50	40
<b>Fuel mobilization</b>		
Adipose-tissue lipolysis	180	180
Muscle-protein degradation	75	20
<b>Fuel output of the liver</b>		
Glucose	150	80
Ketone bodies	150	150



# Μεταβολισμός της αιθανόλης

στο ήπαρ

Ethanol metabolism leads to an excess of NADH



Η πιο σημαντική οδός, για το μεγαλύτερο μέρος της του μεταβολισμού της

Ακεταλδεΐδη εισέρχεται στα μιτοχόνδρια όπου οξειδώνεται προς οξικό

Περίσσεια  $\text{NADH}$  δημιουργεί υπογλυκεμία και γαλακτική οξέωση.

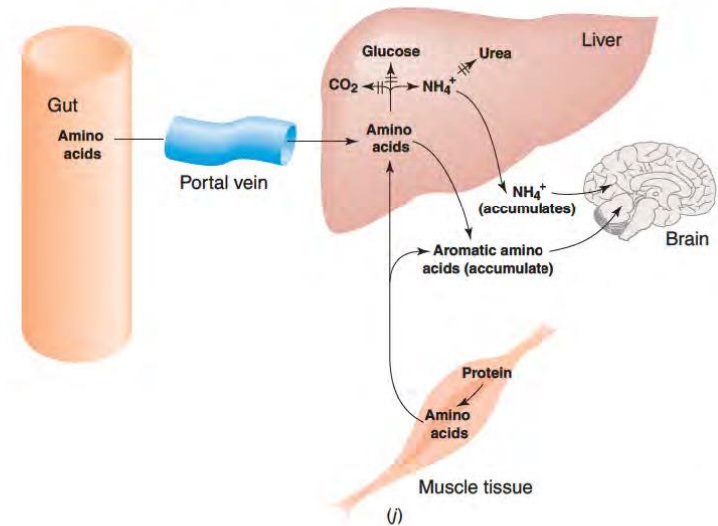
Αναστολή αποικοδόμησης λιπαρών οξέων.

Ενεργοποίηση της σύνθεσης των λιπαρών οξέων και δημιουργία τριακυλογλυκερολών.

Επικάθηση στο ήπαρ. Λιπώδες ήπαρ

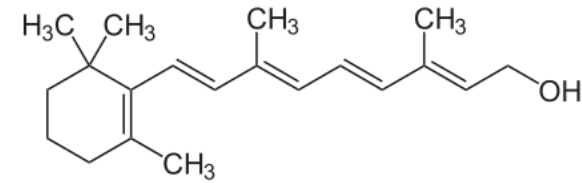
# Μεταβολισμός της αιθανόλης

Ethanol metabolism leads to an excess of NADH



# Δυσμενείς επιπτώσεις της αλκοόλης

Excess ethanol consumption disrupts vitamin metabolism



Τα ένζυμα P450 που ενεργοποιούνται από την κατανάλωση αιθανόλης διαταράσσουν το σηματοδοτικό μονοπάτι της βιταμίνη A που είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη στα σπονδυλωτά

Η βιταμίνη A μετατρέπεται σε ρετινοϊκό οξύ από τις ίδιες αφυδρογονάσες που μεταβολίζουν αιθανόλη.

Το σύστημα MEOS που επάγεται από την αιθανόλη αδρανοποιεί το ρετινοϊκό οξύ

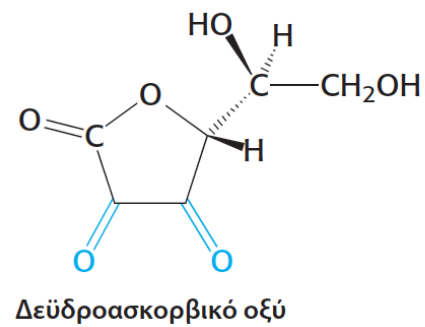
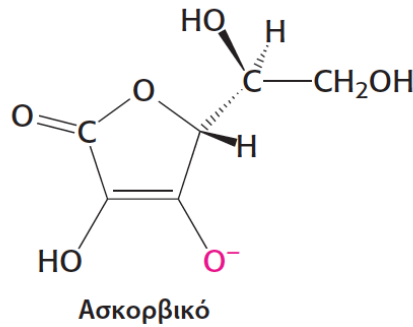
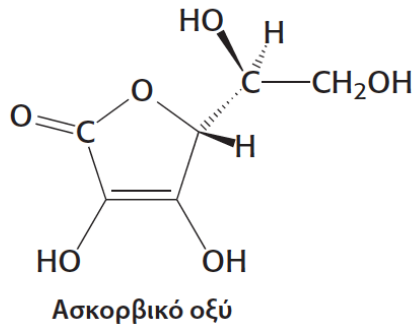
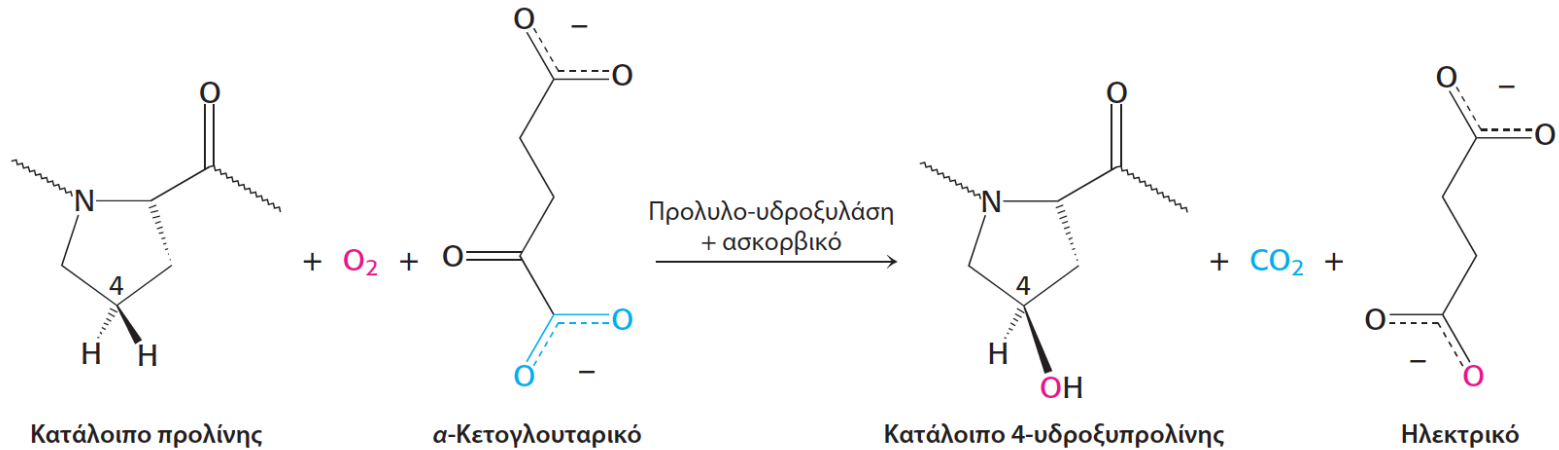
Χαρακτηριστικό των αλκοολικών είναι ο υποσιτισμός. Ελλειψη θειαμίνης μη λειτουργία του συμπλόκου της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης σύνδρομο Wernicke-Korsakoff.

Αλκοολικό σκορβούτο περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθεί λόγω της ανεπαρκούς πρόσληψης της βιταμίνης C.

### Εικόνα 27.15 Σχηματισμός της

#### 4-υδροξυπρολίνης. Η προλίνη

υδροξυλιώνεται στον άνθρακα 4 από τη δράση της προλυλο-υδροξυλάσης, ενζύμου που ενεργοποιεί το μοριακό οξυγόνο.



### Εικόνα 27.16 Τύποι του ασκορβικού

οξέος (βιταμίνη C). Το ασκορβικό είναι η ιοντισμένη μορφή της βιταμίνης C και το δεϋδροασκορβικό οξύ είναι η οξειδωμένη μορφή του ασκορβικού.

# Σύνοψη

- Θερμιδική ομοιόσταση, ρύθμιση του βάρους του σώματος
- Ρόλος του εγκεφάλου στην θερμιδική ομοιόσταση
- Διαβήτης και παχυσαρκία
- Η άσκηση επιφέρει ευεργετικές μεταβολές στην βιοχημεία των κυττάρων
- Μεταβολικές αλλαγές με την πρόληψη της τροφής και σε περίοδο ασιτείας
- Αιθανόλη:Αλλαγή μεταβολισμού στο ήπαρ