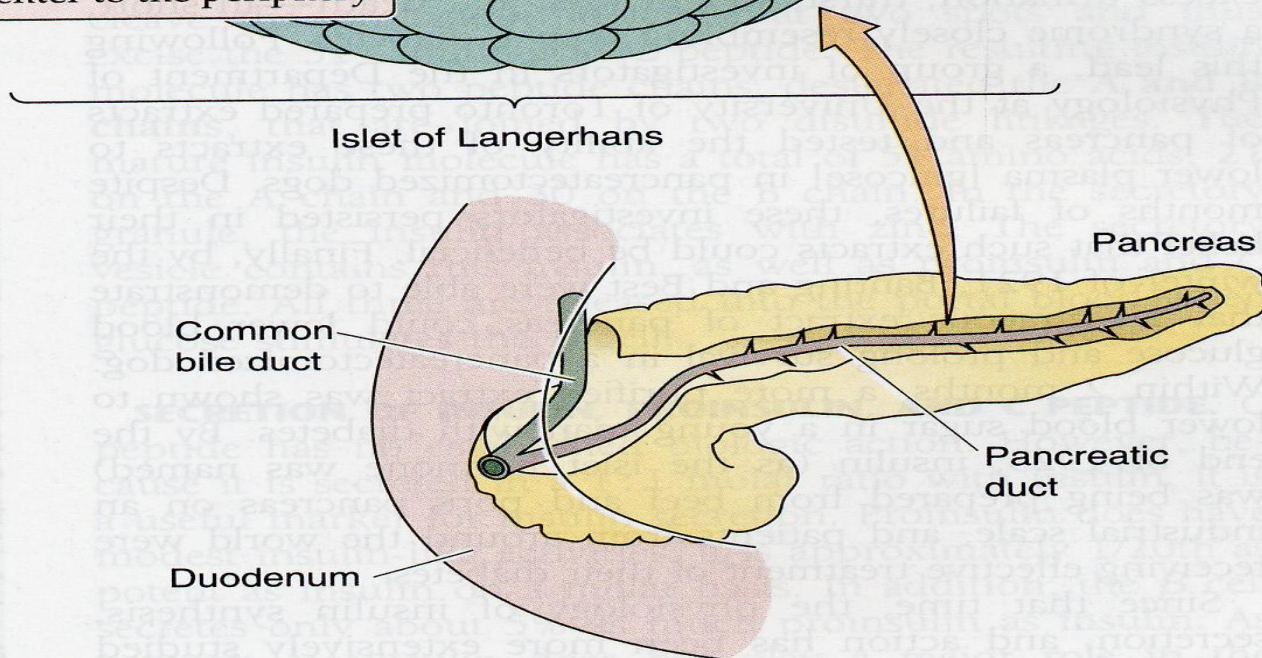
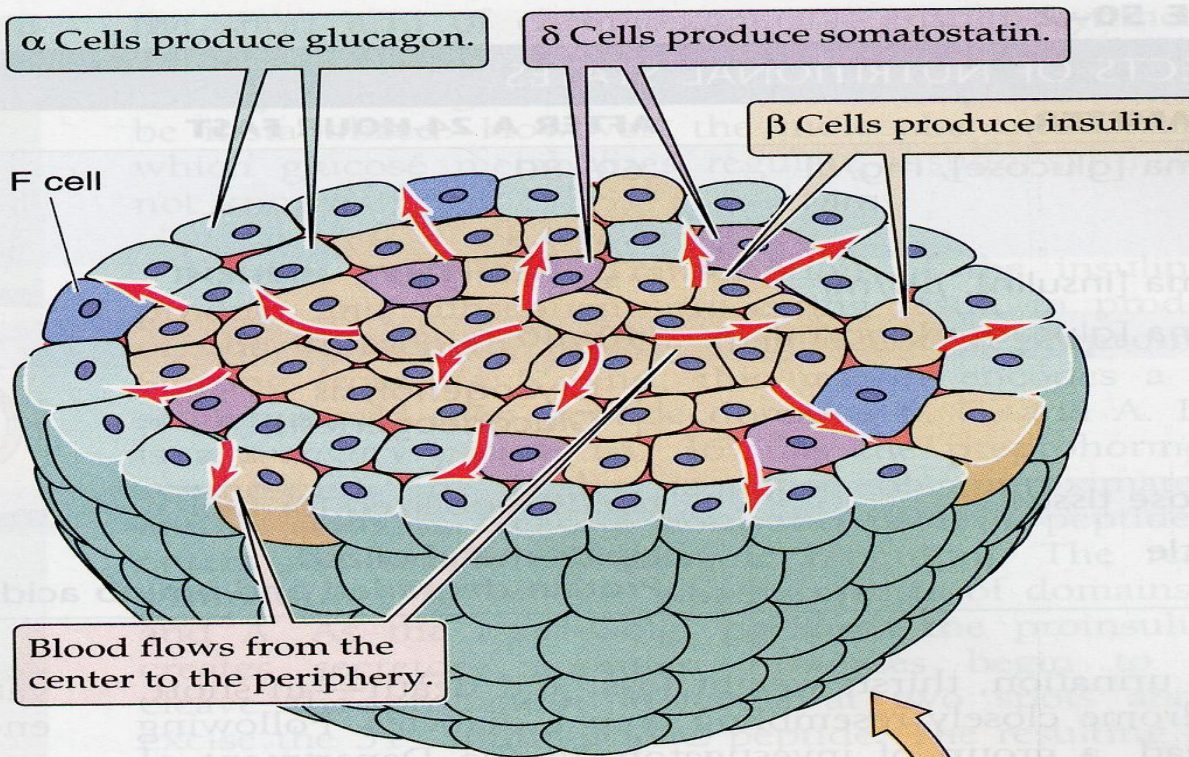


INΣΟΥΛΙΝΗ



**ΠΙΝΑΚΑΣ 50-1****ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΤΩΝ ΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΩΝ ΝΗΣΙΔΙΩΝ**

<b>Τύπος κυττάρου</b>	<b>Προϊόν</b>
$\alpha$	Γλυκαγόνη
$\beta$	Ινσουλίνη Προϊνσουλίνη πεπτίδιο C Αμυλίνη
$\delta$	Σωματοστατίνη
F	Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο

Η Ινσουλίνη ρυθμίζει το μεταβολισμό των ενεργειακών πηγών τόσο σε περιόδους νηστείας σο και σε περιόδους σίτισης

Σε περιόδους νηστείας  
(-) Ινσουλίνη



Κινητοποιούνται λιπίδια  
(από τον λιπώδη ιστό)



Κετονοώματα (ήπαρ)

Κινητοποιούνται αμινοξέα  
(από τους μες και άλλους ιστούς)



Γλυκόζη

(γλυκονεογένεση στο ήπαρ)

Σε περιόδους σίτισης

(+) Ινσουλίνη



Δεν κινητοποιούνται οι  
ενδογενείς πηγές  
ενέργειας

Διεγείρεται η πρόσληψη

Υδατανθράκων

Λιπιδίων

Αμινοξέων

από ειδικούς ινσουλινοευαίσθητους  
ιστούς

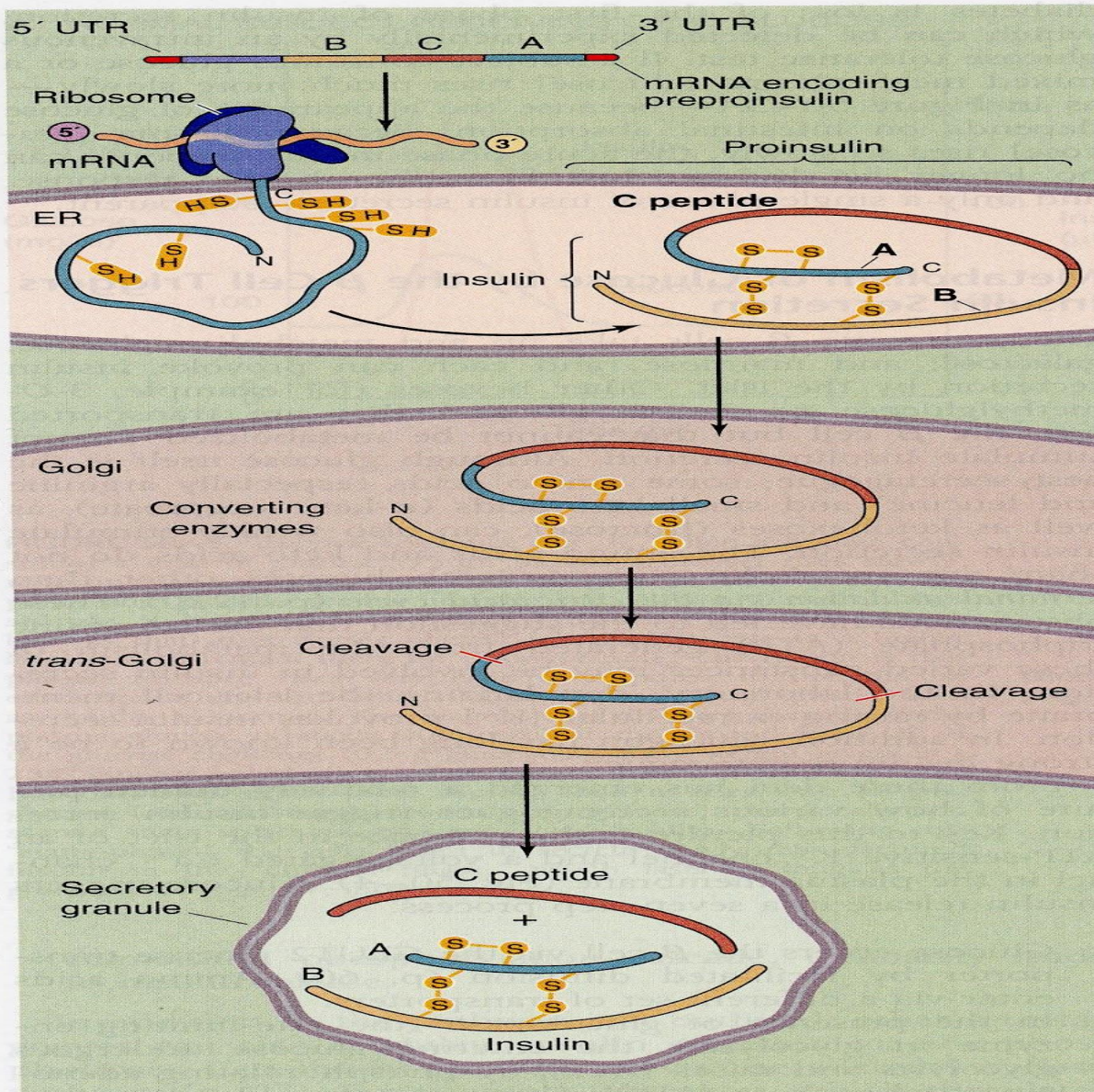
## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

---

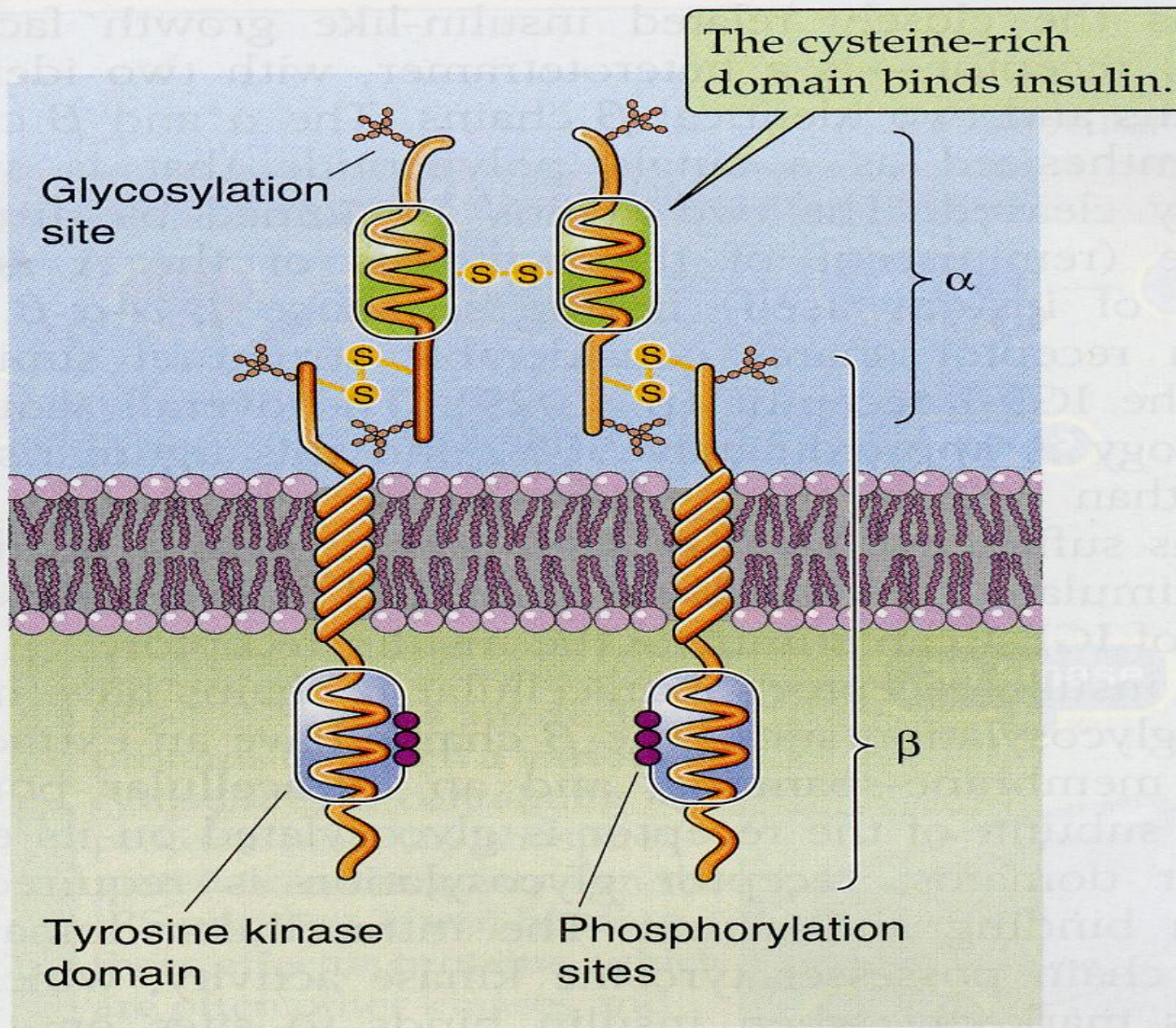
**Υπογλυκαιμία:** Πρώιμες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, εφίδρωση, άγχος, υπεραερισμό, τρόμο, αδυναμία, πείνα και ναυτία. Σε παρατεταμένη ή σε βαριά υπογλυκαιμία, οι εκδηλώσεις περιλαμβάνουν σύγχυση, ασυνήθιστη συμπεριφορά, ψευδαισθήσεις, σπασμούς, υποθερμία, εστιακά νευρολογικά σημεία και κώμα.

**Υπεργλυκαιμία:** Πρώιμες εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αδυναμία, πολουρία, πολυδιψία, διαταραχές όρασης, απώλεια βάρους, και ήπια αφυδάτωση. Σε παρατεταμένη ή σε σοβαρή υπεργλυκαιμία, οι εκδηλώσεις περιλαμβάνουν αναπνοή Kussmaul, υπεραερισμό (βαθείς και ταχείες αναπνοές), λήθαργο, κώμα, υπόταση και καρδιακή αρρυθμία.

Παράμετρος	Μετά από 24ωρη νηστεία	2 ώρες μετά από μεικτό γεύμα
Γλυκόζη πλάσματος mg/dl mM	60-80 3,3-4,4	100-140 5,6-7,8
Ινσουλίνη [πλάσματος], μU/ml	3-8	50-150
Γλυκαγόνη [πλάσματος], pg/ml	40-80	80-200
Ήπαρ	↑ Γλυκογονόλυση ↑ Γλυκονεογένεση	↓ Γλυκογονόλυση ↓ Γλυκονεογένεση ↑ Σύνθεση γλυκογόνου
Λιπώδης ιστός	Τα λιπίδια κινητοποιούνται για να χρησιμοποιηθούν ως πηγή ενέργειας	Σύνθεση λιπιδίων
Μυς	Τα λιπίδια μεταβολίζονται Οι πρωτεΐνες καταβολίζονται και απελευθερώνονται αμινοξέα	Η γλυκόζη οξειδώνεται ή αποθηκεύεται ως γλυκογόνο Οι πρωτεΐνες δεν επηρεάζονται



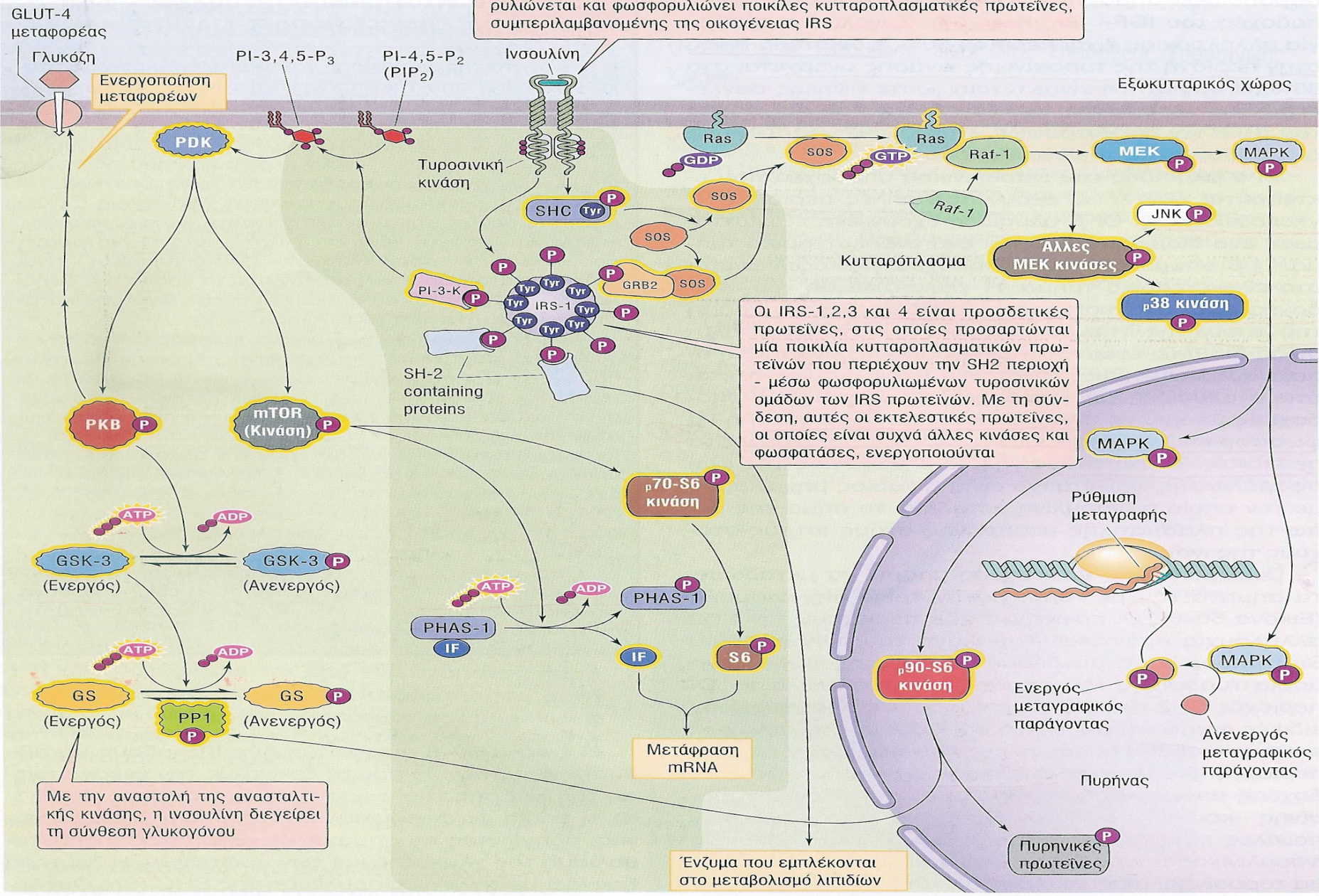
**FIGURE 50-2.** Synthesis and processing of the insulin molecule. The mature mRNA of the insulin gene product contains a 5' untranslated region (UTR); nucleotide sequences that encode a 24-amino acid leader sequence, as well as B, C, and A peptide domains; and a 3' UTR. Together, the leader plus the B, C, and A domains constitute preproinsulin. During translation of the mRNA, the leader sequence is cleaved in the lumen of the rough endoplasmic reticulum. What remains is proinsulin, which consists of the B, C, and A domains. Beginning in the *trans*-Golgi, proteases cleave the proinsulin at two sites, releasing the C peptide as well as the mature insulin molecule, which consists of the B and A chains that are connected by two disulfide bonds. The secretory



**FIGURE 50–5.** The insulin receptor. The insulin receptor is a heterotetramer that consists of two extracellular  $\alpha$  chains and two membrane-spanning  $\beta$  chains. Insulin binding takes place on the cysteine-rich region of the  $\alpha$  chains.



Με τη σύνδεση της ινσουλίνης, ο αλληλεσχεσ της αμοφορικής πρωτεΐνης ρυλιώνεται και φωσφορυλιώνεται ποικίλες κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της οικογένειας IRS



GLUT-4 μεταφορέας

Ενεργοποίηση μεταφορέων

PI-3,4,5-P<sub>3</sub>

PI-4,5-P<sub>2</sub> (PIP<sub>2</sub>)

Ινσουλίνη

Τυροσινική κινάση

Ras

SOS

Raf-1

MEK

MAPK

Κυτταρόπλασμα

JNK

Άλλες MEK κινάσες

p38 κινάση

SH-2 containing proteins

Οι IRS-1,2,3 και 4 είναι προσδετικές πρωτεΐνες, στις οποίες προσαρτώνται μία ποικιλία κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών που περιέχουν την SH2 περιοχή - μέσω φωσφορυλιωμένων τυροσινικών ομάδων των IRS πρωτεϊνών. Με τη σύνδεση, αυτές οι εκτελεστικές πρωτεΐνες, οι οποίες είναι συχνά άλλες κινάσες και φωσφατάσες, ενεργοποιούνται

MAPK

Ρύθμιση μεταγραφής

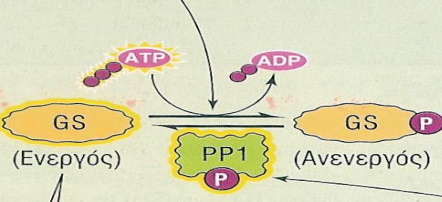


Ενεργός μεταγραφικός παράγοντας

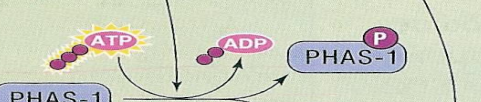
Ανεργός μεταγραφικός παράγοντας

Πυρήνας

Πυρηνικές πρωτεΐνες



Με την αναστολή της ανασταλτικής κινάσης, η ινσουλίνη διεγείρει τη σύνθεση γλυκογόνου



Μετάφραση mRNA

Ενζυμα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό λιπιδίων

↑ Αποθήκευσης γλυκόζης και οξειδωσης γλυκόζης

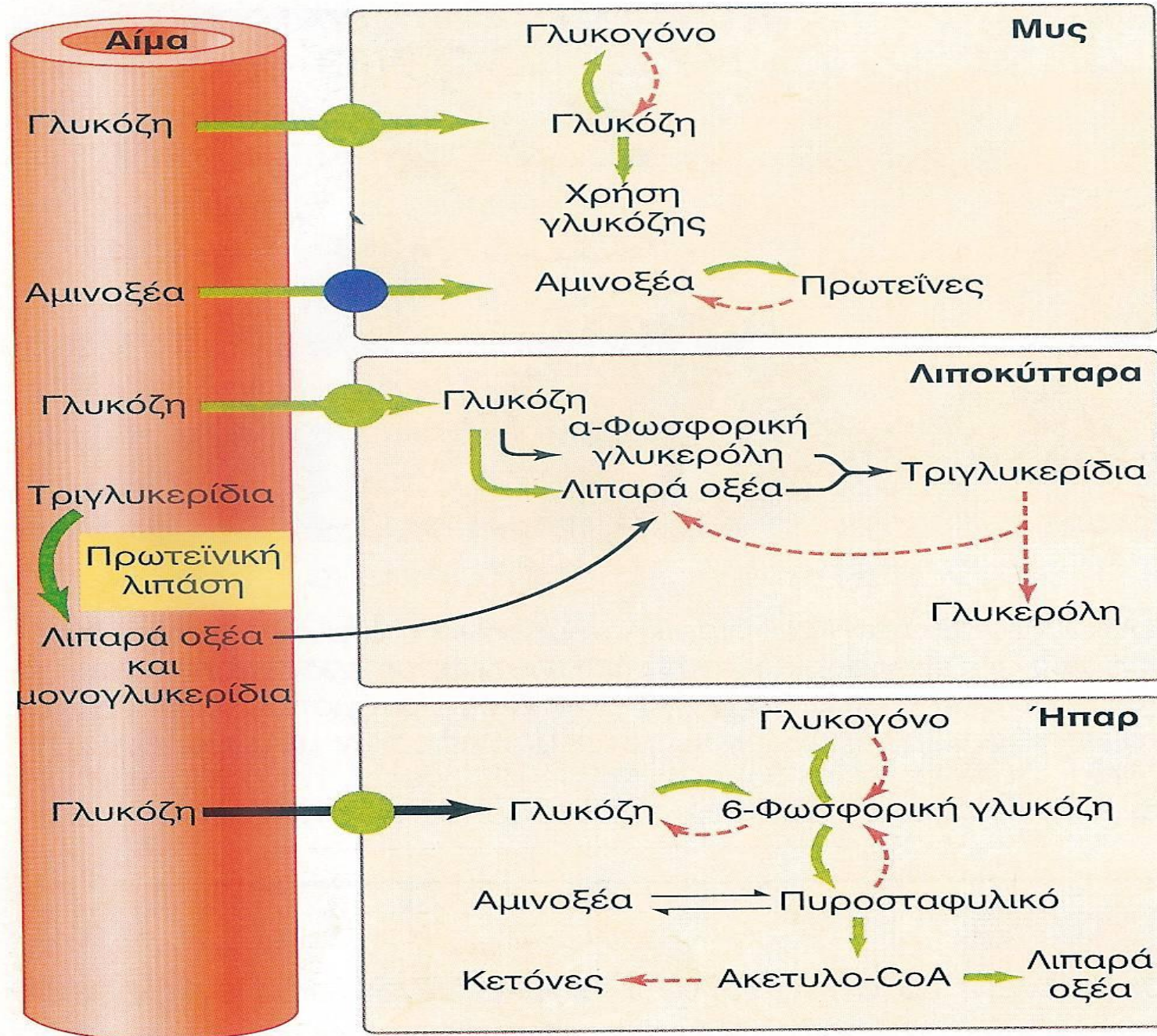
↑ Πρωτεϊνικής σύνθεσης  
↓ Πρωτεόλυσης

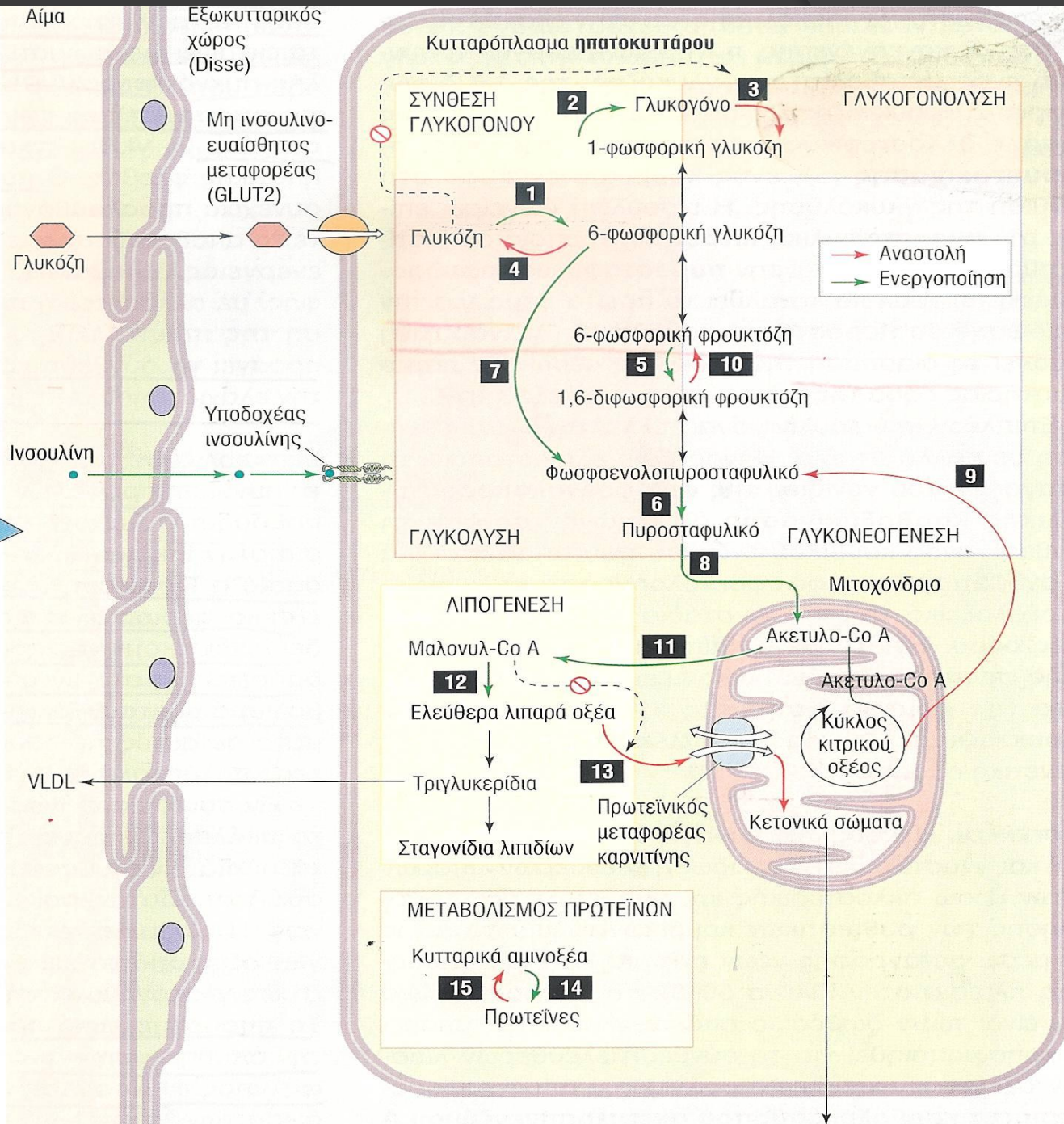
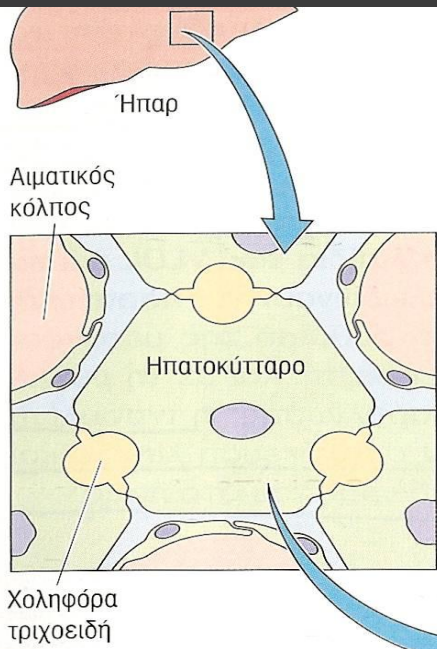
↑ Σύνθεσης τριγλυκεριδίων  
↓ Λιπόλυσης και οξειδωσης λιπών

↑ Έκφρασης γονιδίων και αύξησης

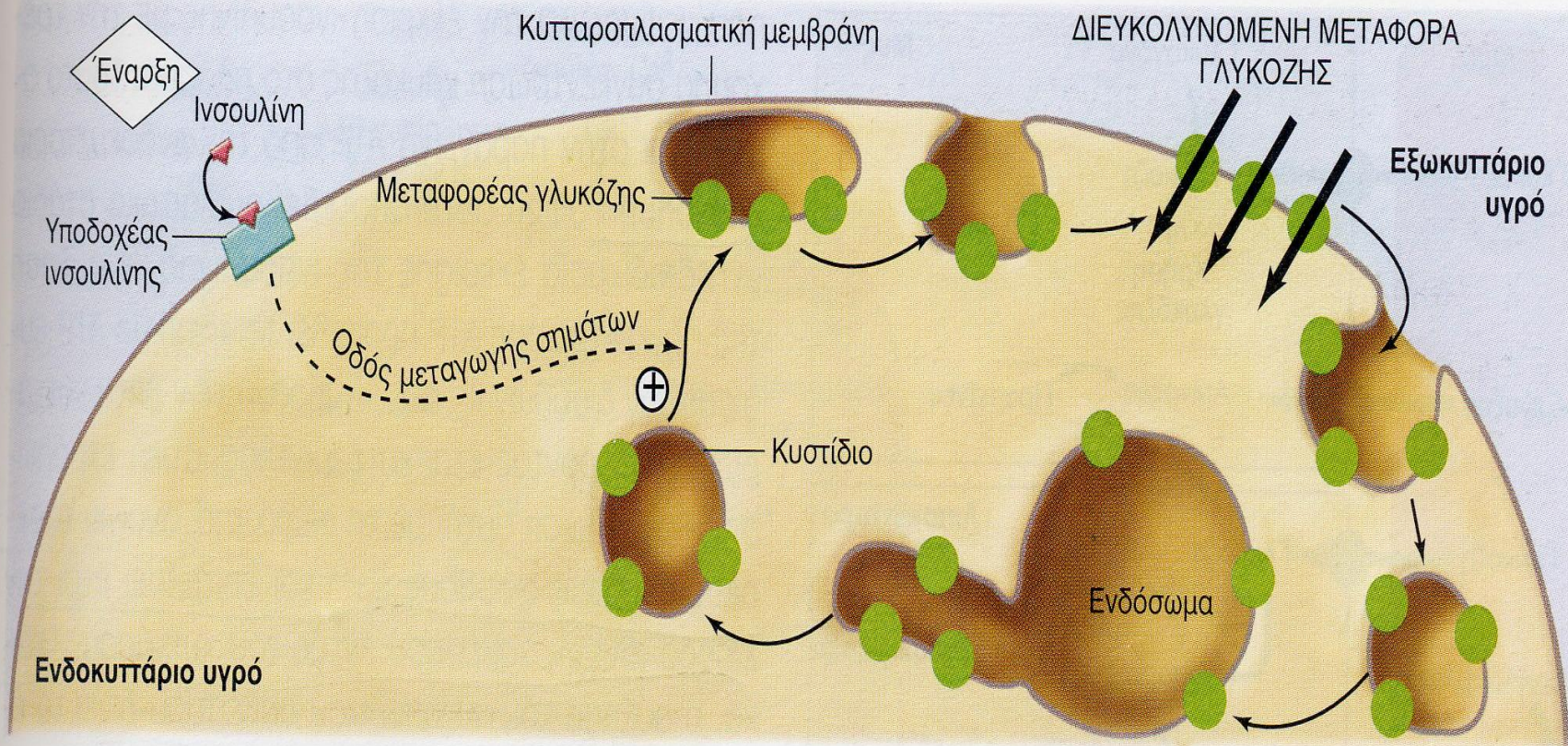
Ο αριθμός των ινσουλινικών υποδοχέων που υπάρχουν σε ένα κύτταρο καθορίζεται από την ισορροπία τριών παραγόντων

1. Τη σύνθεση των υποδοχέων
2. Την ενδοκυττάρωση των υποδοχέων που ακολουθείται από ανακύκλωση των υποδοχέων
3. Την ενδοκυττάρωση των υποδοχέων που ακολουθείται από αποδόμηση των υποδοχέων



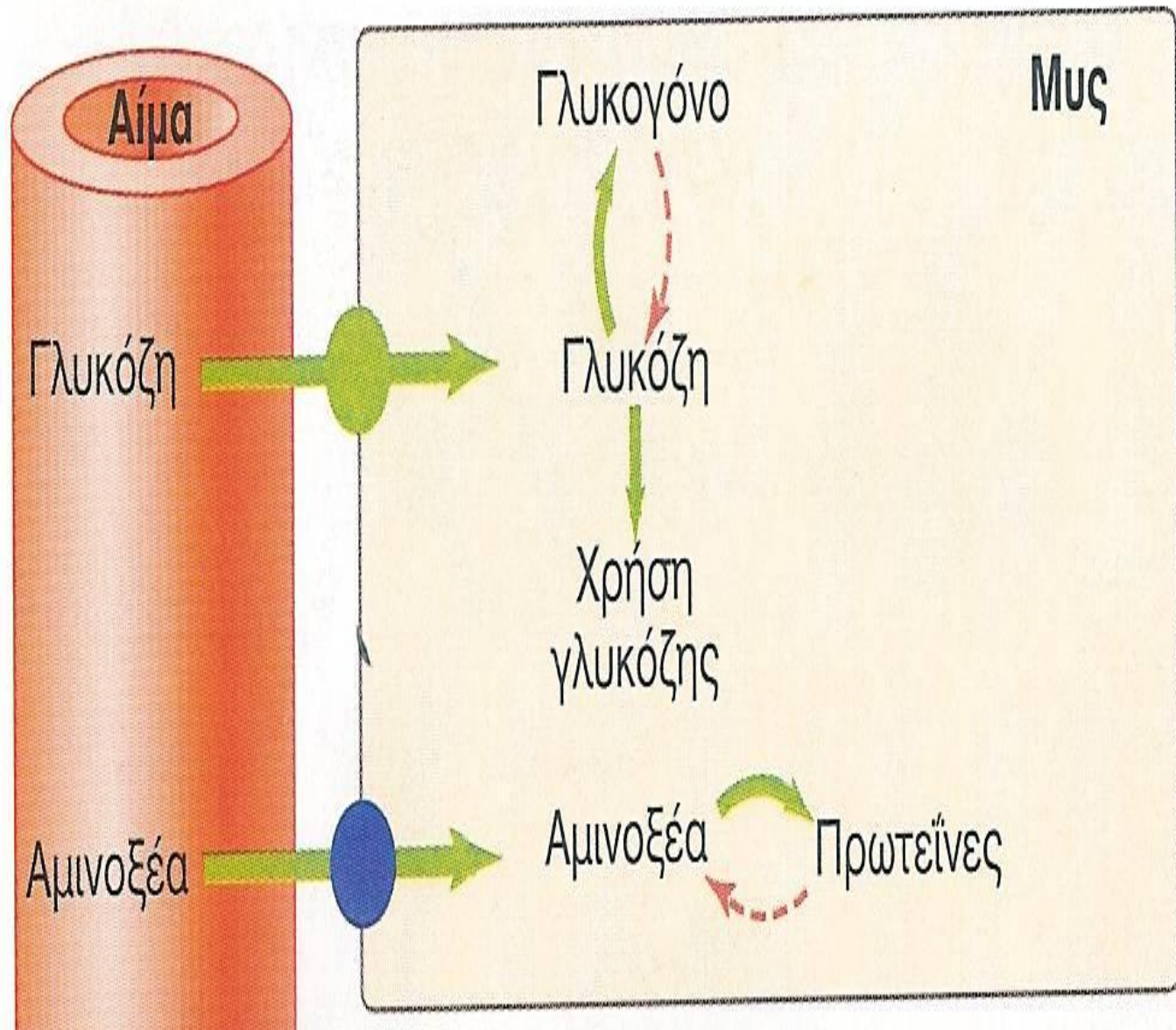


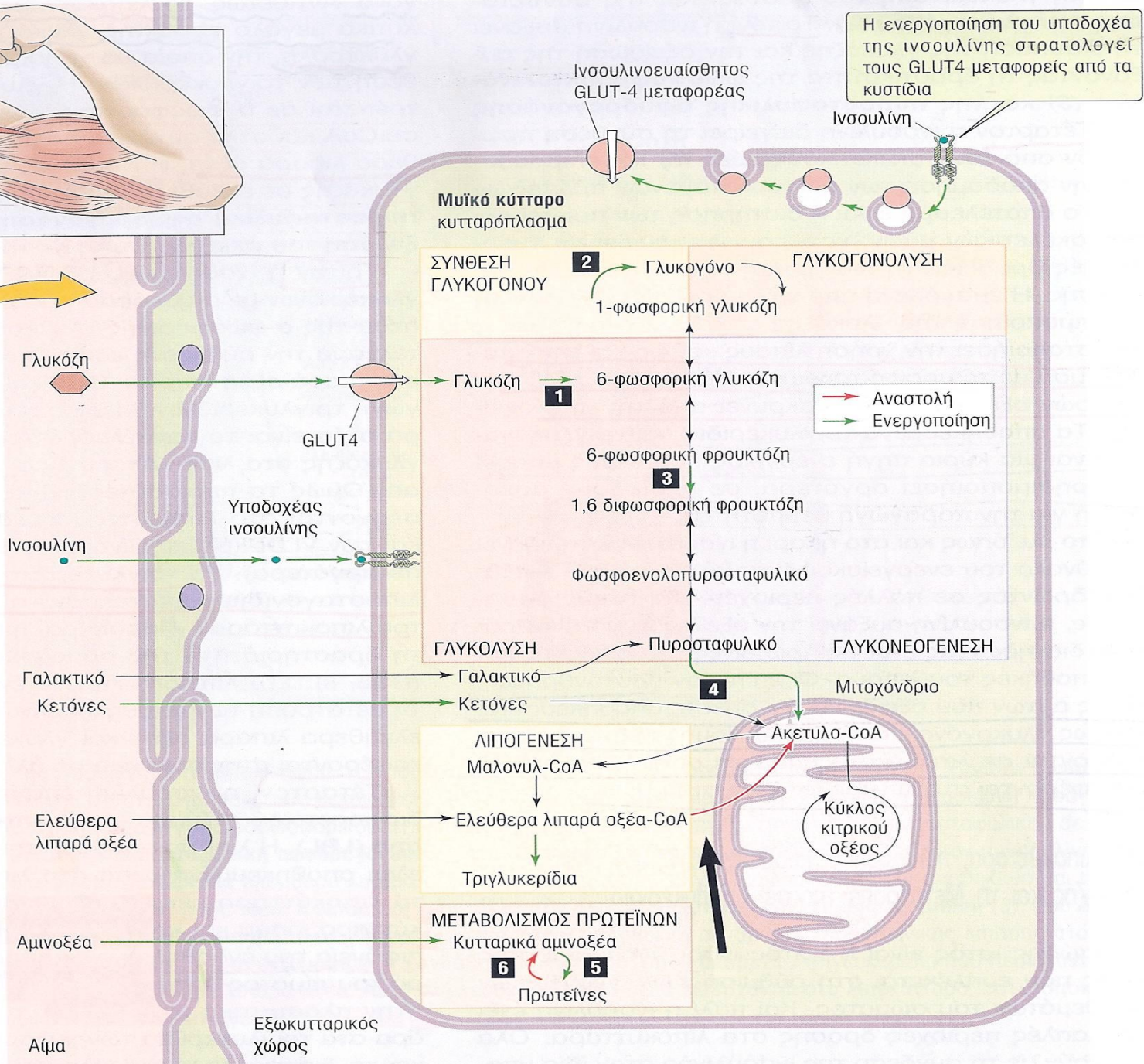
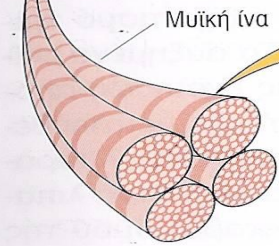
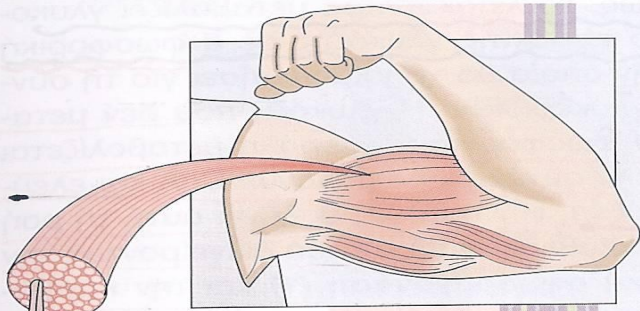




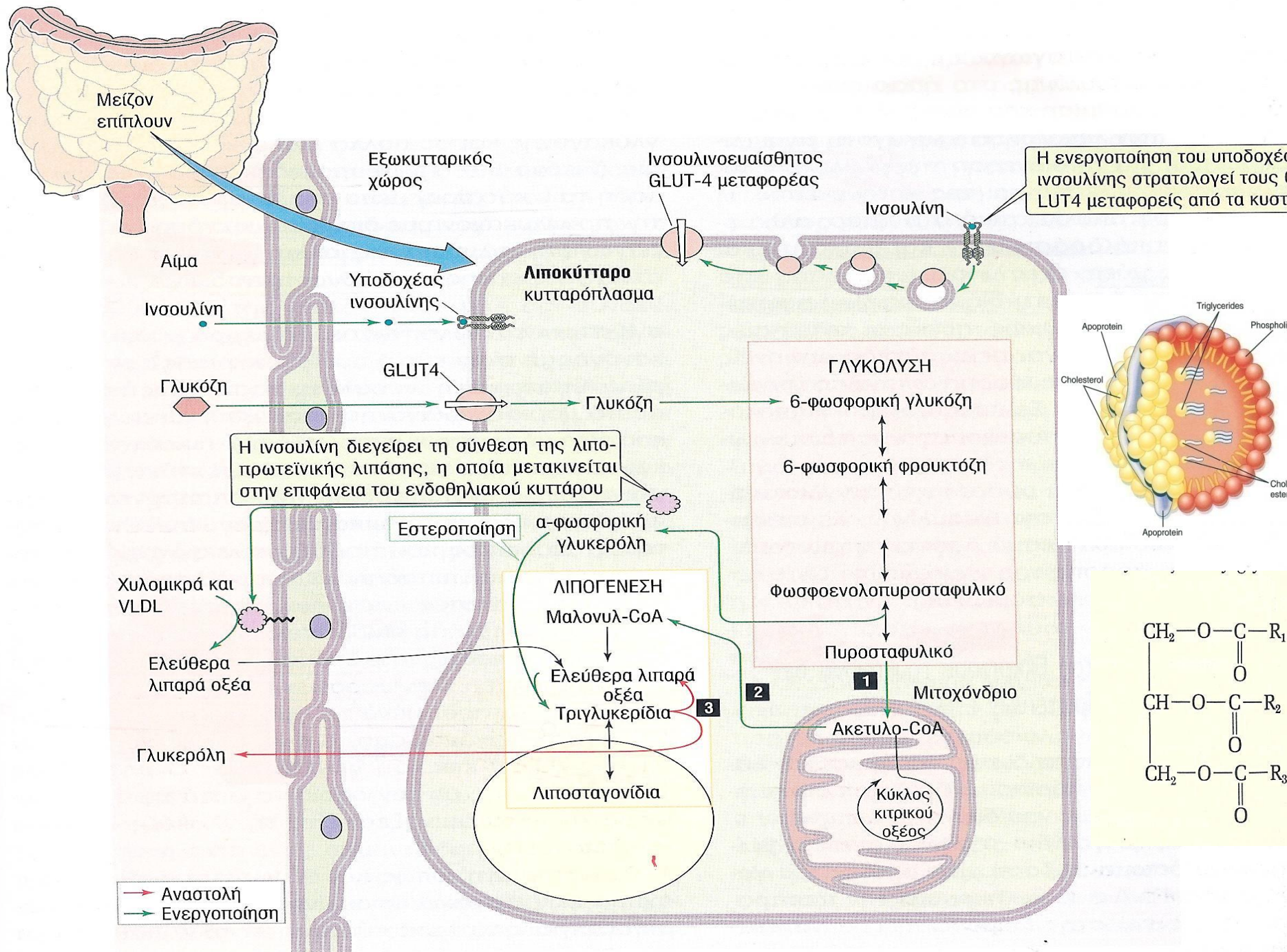
### ΣΧΗΜΑ 18-5

Επανατοποθέτηση των μεταφορέων γλυκόζης από τα κυτταροπλασματικά κυστίδια στην κυτταρική μεμβράνη του μύος και των λιποκυττάρων, ύστερα από ινσουλινικό ερεθισμό. Σημειώνεται ότι οι μεταφορείς αυτοί επανακυκλούνται σταθερά, με ενδοκυττάρωση, από την κυτταρική μεμβράνη στα κυστίδια του κυτταροπλάσματος, όπως φαίνεται στη δεξιά μεριά αυτού του σχήματος. Καθόσον το επίπεδο ινσουλίνης είναι υψηλό, ολόκληρος ο κύκλος εξακολουθεί να πορεύεται κανονικά και έτσι ο αριθμός των μεταφορέων της γλυκόζης στην κυτταρική μεμβράνη παραμένει υψηλός, επίσης. Αντίθετα, όταν το επίπεδο ινσουλίνης μειώνεται, η πορεία του κύκλου διακόπτεται, τα κυστίδια συσσωρεύονται στο κυτταρόπλασμα και ο αριθμός των πρόσφορων μεταφορέων στην κυτταρική μεμβράνη μειώνεται.

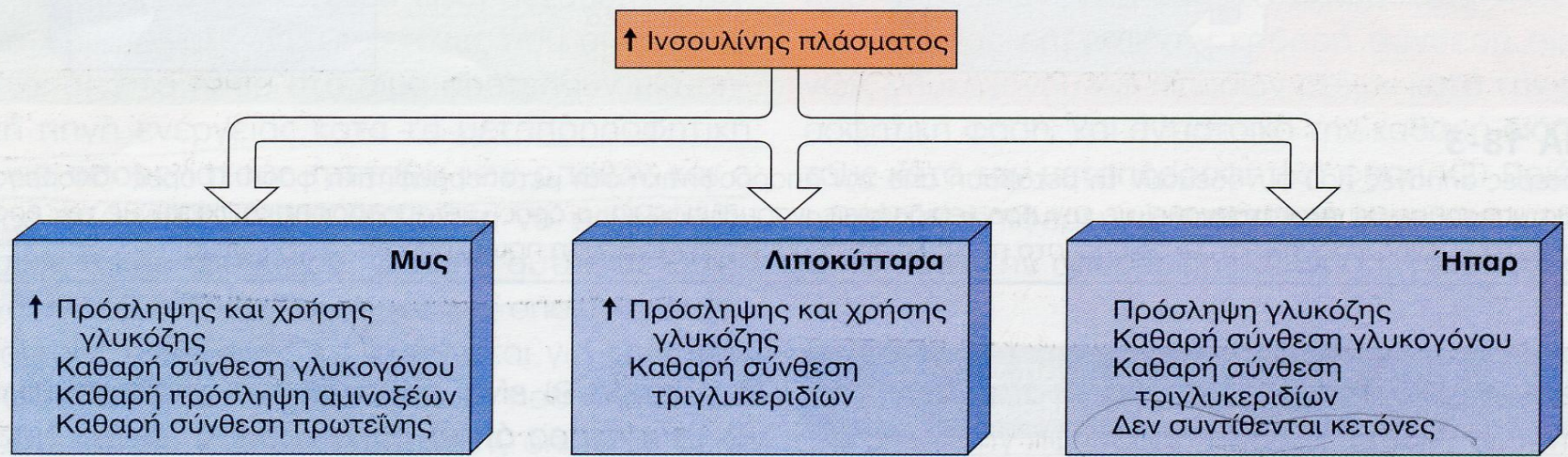




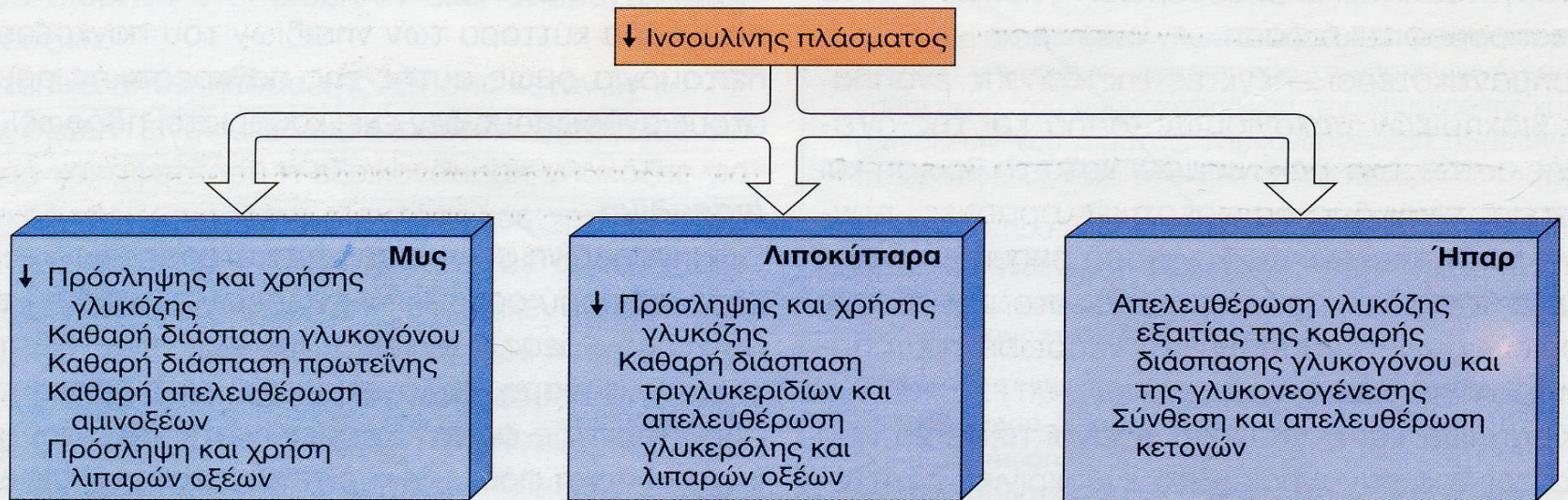




(α)



(β)

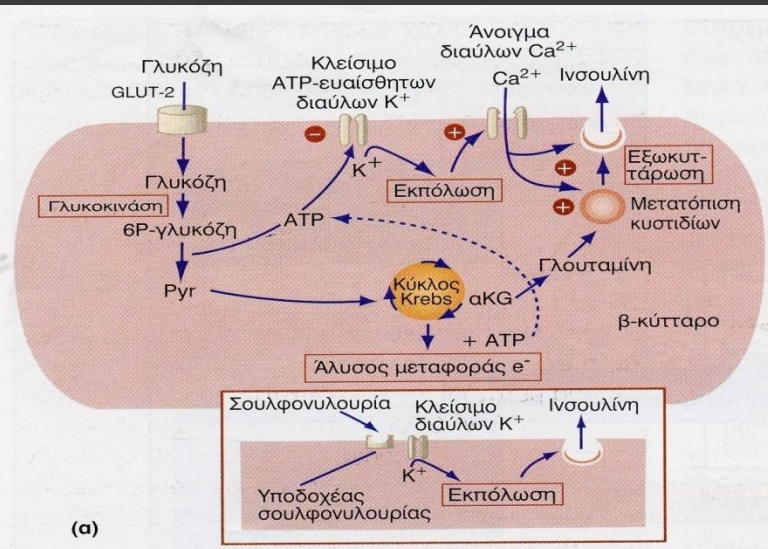


## ΣΧΗΜΑ 18-4

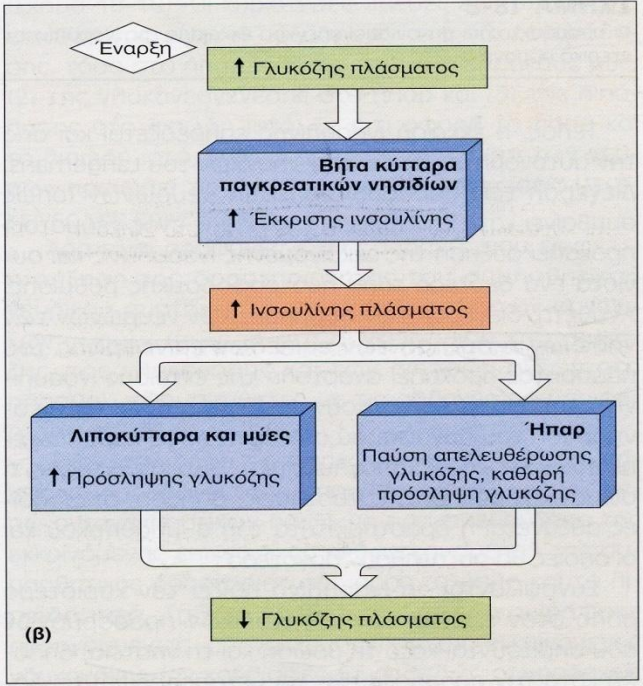
Σύνοψη της γενικής απόκρισης των κυττάρων-στόχων παρουσία (Α) αυξημένων και (Β) ελαττωμένων επιπέδων ινσουλίνης στο πλάσμα. Οι αποκρίσεις στο (α) είναι σχεδόν ταυτόσημες με εκείνες της απορροφητικής φάσης στο Σχήμα 18-1 και της αριστερής στήλης στο Σχήμα 18-3. Οι αποκρίσεις στο (β) είναι σχεδόν ταυτόσημες με εκείνες της μεταπορροφητικής φάσης στο Σχήμα 18-2 και της δεξιάς στήλης στο Σχήμα 18-3. Οι διάφοροι βιοχημικοί μηχανισμοί που επιτελούν αυτές τις κυτταρικές αποκρίσεις παρουσιάζονται στο Σχήμα 18-6.







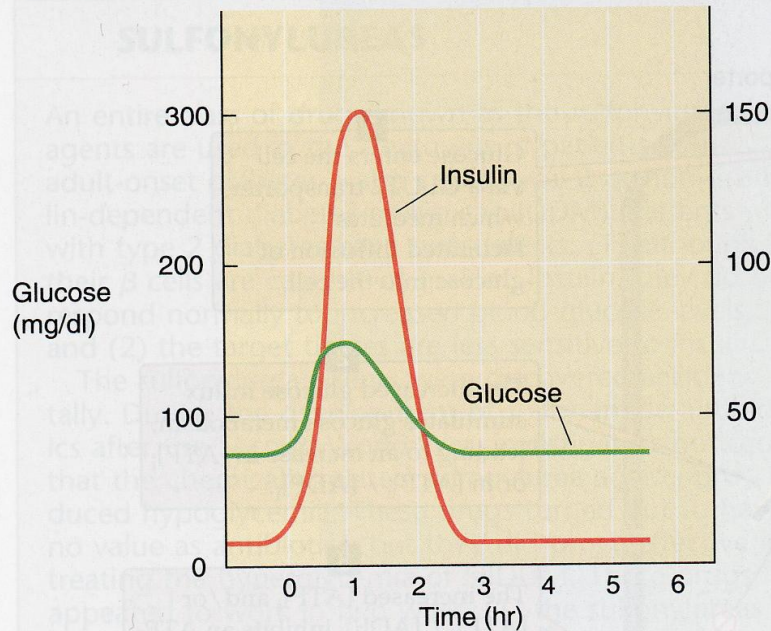
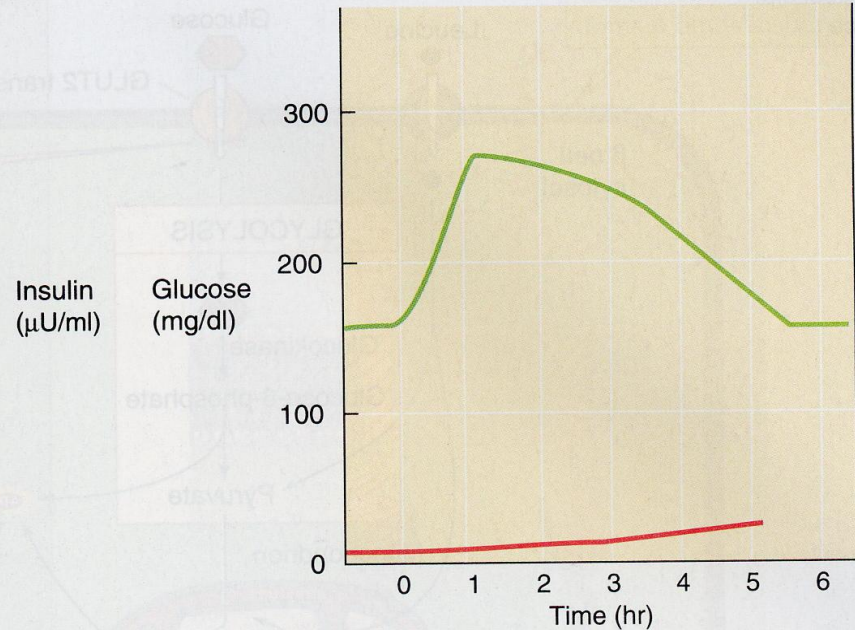
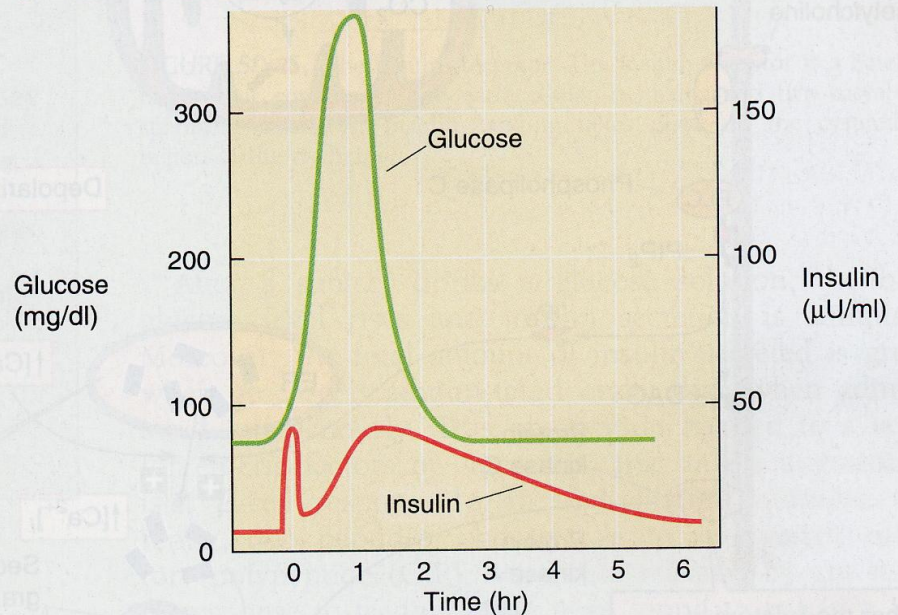
(α)



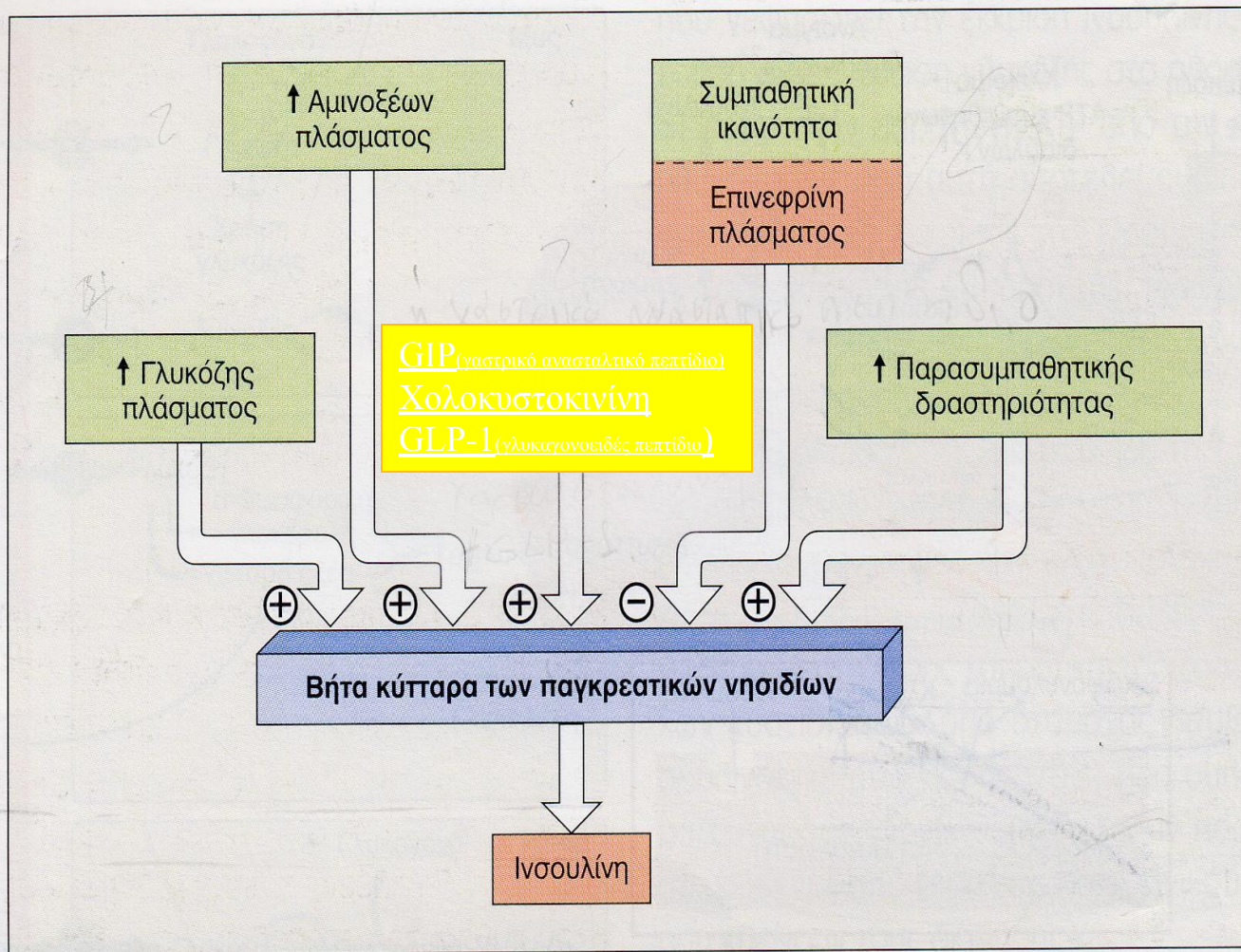
(β)

**ΣΧΗΜΑ 18-7**

Η συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα ελέγχει την έκκριση ινσουλίνης μέσω: (α) της ρυθμιστικής δράσης της γλυκοκινάσης σε επίπεδο βήτα κυττάρων και (β) του μηχανισμού αρνητικής ανατροφοδότησης σε ομοιοστατικό επίπεδο. (Από: Μ. Τσακόπουλο).

**A NORMAL SUBJECT RECEIVING ORAL GLUCOSE****B DIABETIC SUBJECT RECEIVING ORAL GLUCOSE****C NORMAL SUBJECT RECEIVING IV GLUCOSE**

**FIGURE 50–3.** Glucose tolerance test. *A*, When a human consumes a load of glucose (75 g), plasma [glucose] rises slowly, reflecting the intestinal uptake of the glucose. In response, the pancreatic  $\beta$  cells secrete insulin and plasma [insulin] rises sharply. *B*, In a patient with type 1 diabetes, the same glucose load as that in *A* causes plasma [glucose] to rise to a higher level and to remain there for a longer time. The reason is that plasma [insulin] rises very little in response to the glucose challenge so that the tissues fail to dispose of the glucose load as rapidly as normal. The diagnosis of diabetes is made if the plasma glucose is above 200 mg/dl at the second hour. *C*, If the glucose challenge (0.5 g glucose/kg body weight given as a 25% glucose solution) is given intravenously, then the plasma [glucose] rises much more rapidly than it does with an oral glucose load. Sensing a rapid rise in [glucose], the  $\beta$  cells first secrete their stores of presynthesized insulin. Following this “acute-phase,” the cells begin to secrete newly manufactured insulin in the “chronic phase,” which lasts as long as the glucose challenge. IV, intravenous.



### ΣΧΗΜΑ 18-8

Οι σπουδαιότεροι μηχανισμοί ελέγχου έκκρισης της ινσουλίνης. Το γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινότροπο πεπτίδιο (GIP) είναι γαστρεντερική ορμόνη.

# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΣΤΗΝ ΕΚΚΡΙΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

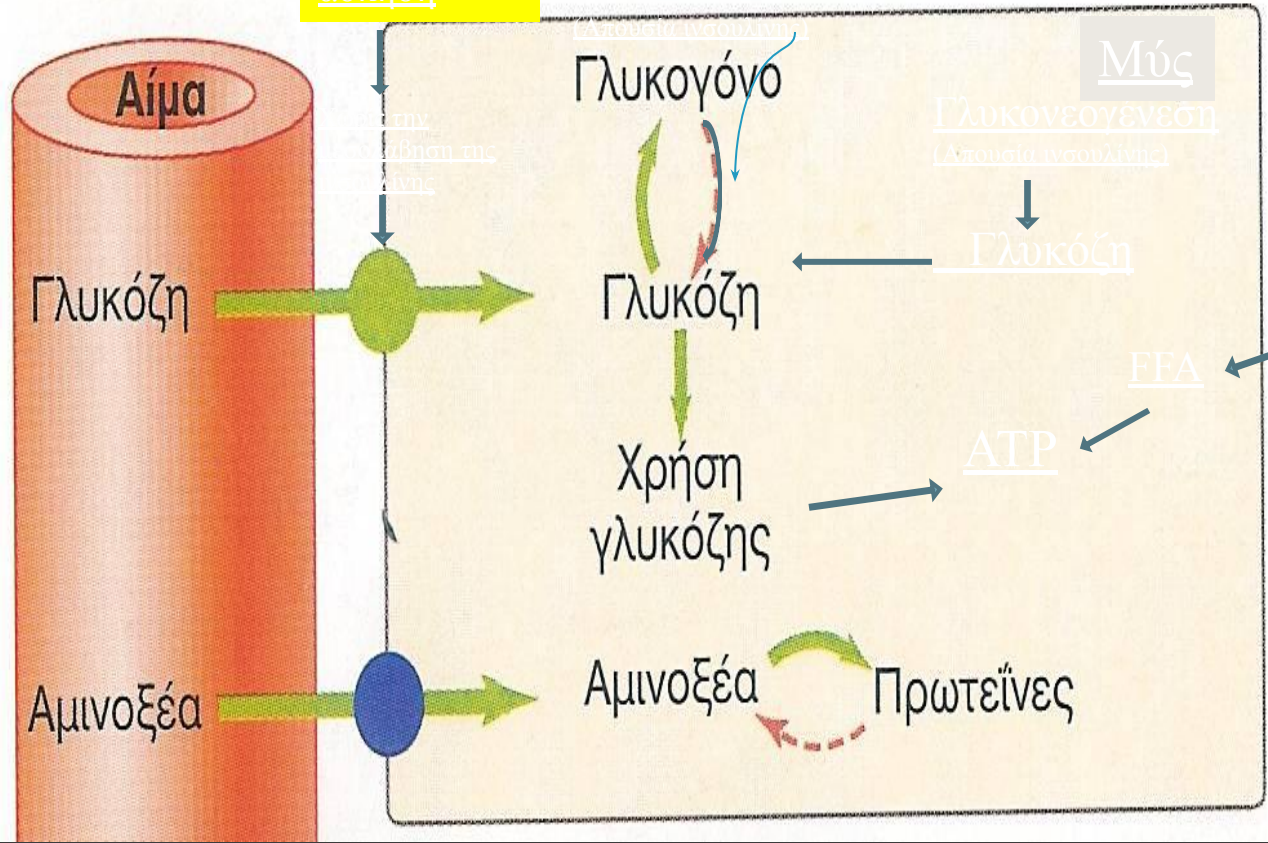
**Ο κύριος ρόλος της α-αδρενεργικής αναστολής στην έκκριση της ινσουλίνης είναι η πρόληψη της υπογλυκαιμίας.**

**Κατά την άσκηση ο μυϊκός ιστός χρησιμοποιεί γλυκόζη ακόμη και όταν τα επίπεδα της ινσουλίνης είναι χαμηλά.**

- 1. Αν τα επίπεδα της ινσουλίνης ήταν αυξημένα, η είσοδος της γλυκόζης στους μύες θα ήταν ακόμη μεγαλύτερη**
- 2. Μία αύξηση της ινσουλίνης θα ανέστελλε την λιπόλυση με αποτέλεσμα την ελάττωση των FFA τα οποία ο μυς μπορεί να χρησιμοποιήσει ως εναλλακτική πηγή ενέργειας**
- 3. Η αύξηση της ινσουλίνης θα οδηγούσε στην αναστολή της γλυκονεογένεσης**



Σε μυϊκή άσκηση



Λιπώδης ιστός  
(Απουσία ινσουλίνης)  
↓  
FFA

# ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Διαβήτης τύπου I

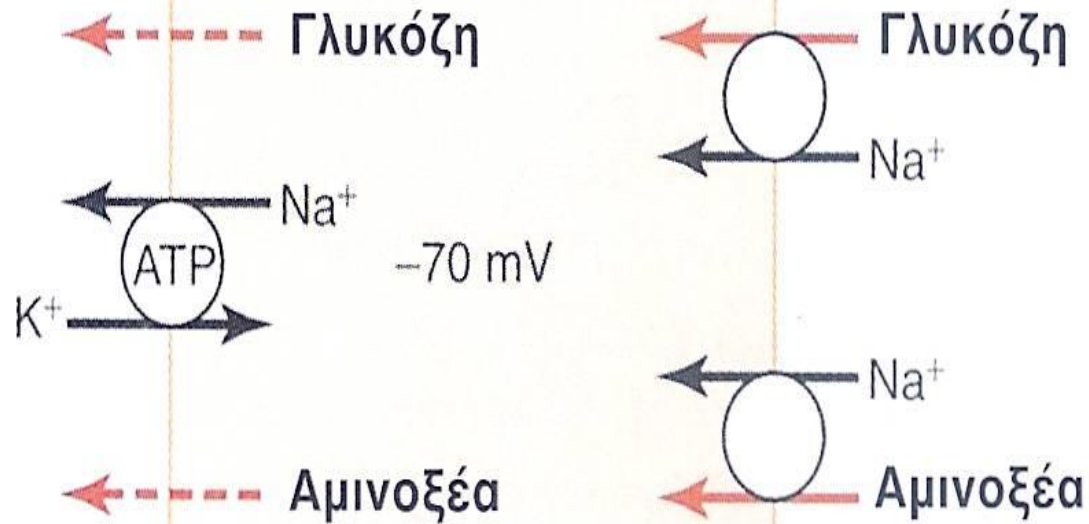
Διαβήτης τύπου II

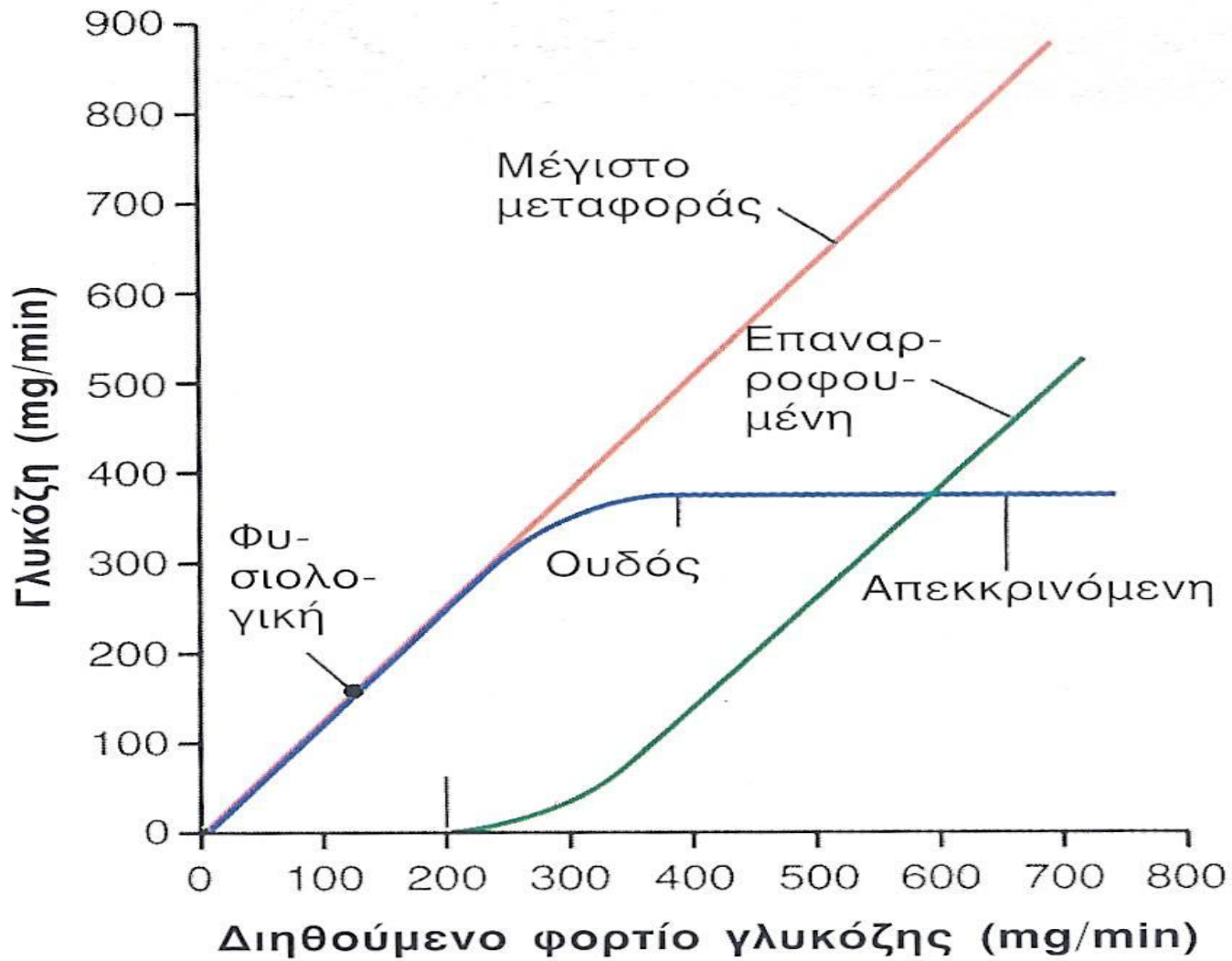
Διάμεσος  
ιστός

Κύτταρο

Αυλός σω-  
ληναρίου

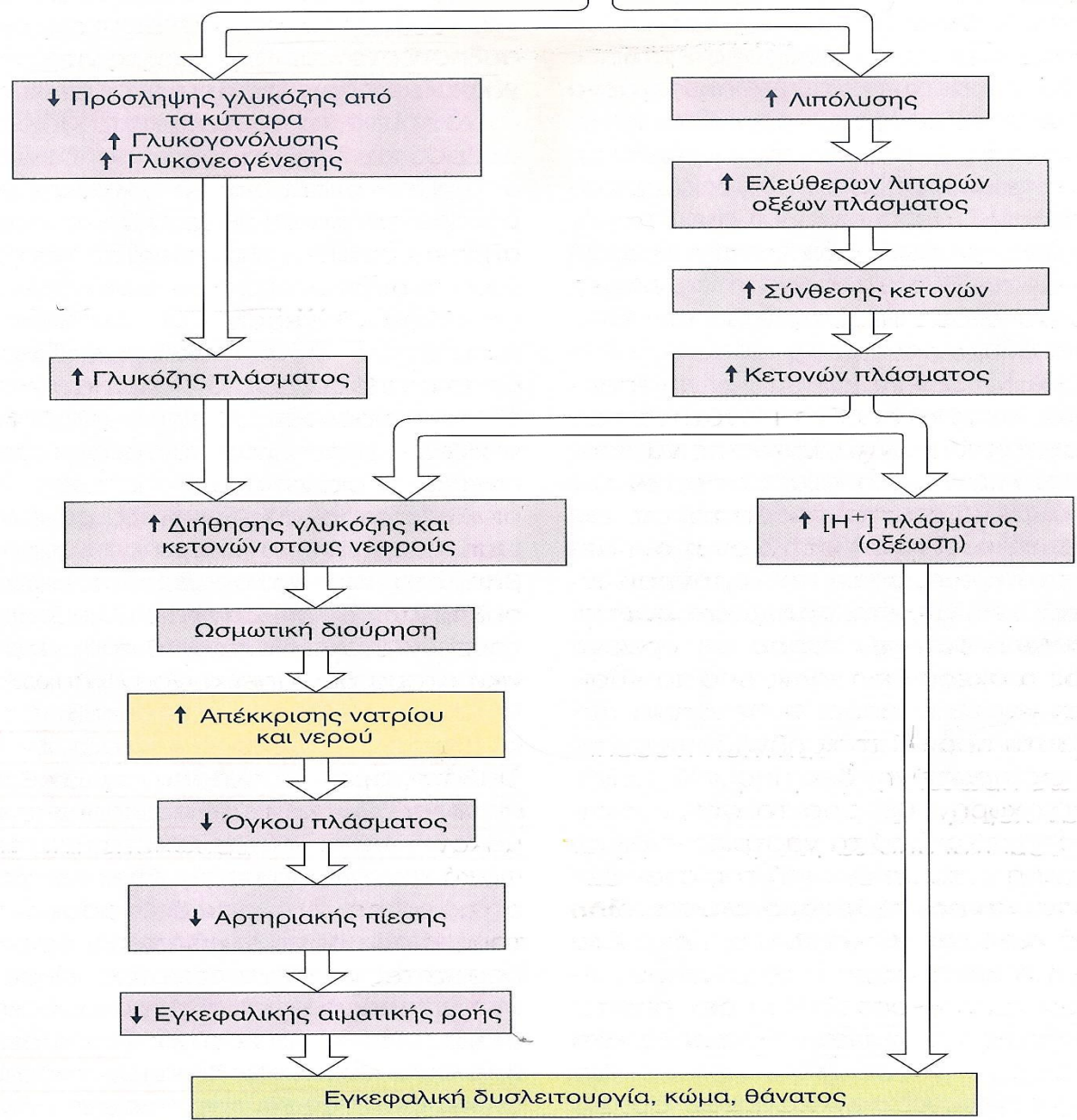
Αντιμεταφορά





Ενάρξη

Ανεπάρκεια ινσουλίνης



β-υδρόξυβουτιρικό  
ακετοξικό

Οι κυριότερες αιτίες που συμβάλουν στην ανάπτυξη αντίστασης στην Ινσουλίνη σε παχύσαρκα άτομα.

- Στους γραμμωτούς μύες παρατηρείται μειωμένη ικανότητα της ινσουλίνης να αυξήσει τους GLUT-4 . Η λήψη μεγάλων γευμάτων έχει ως αποτέλεσμα την υπερινσουλιναιμία. Αρχικά αυτό οδηγεί στην αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα. Η πλεονάζουσα πλεονάζουσα ποσότητα της γλυκόζης θα μετατραπεί σε FFA και TG όπως συμβαίνει και στο ήπαρ. Παραπροϊόντα της λιπογένεσης όπως η διακυλογλυκερόλη και τα κηραμίδια συσσωρεύονται και διεγείρουν σηματοδοτικές πορείες οι οποίες ανταγωνίζονται την σηματοδότηση στο επίπεδο των IR και IRS. Συνεπώς η αντίσταση στην Ινσουλίνη στους σκελετικούς μύες στα παχύσαρκα άτομα πιθανόν να οφείλεται σε λιπτοτοξικότητα.

# Μειωμένη ικανότητα της ινσουλίνης να καταστείλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης

- ⊙ Αυτό πιθανόν να οφείλεται στην λιποτοξικότητα (λιπώδες ήπαρ ή λιπώδης εκφύλιση).
- ⊙ Στον TNF- $\alpha$  που παράγεται από το σπλαχνικό λίπος και ο οποίος ανταγωνίζεται τις σηματοδοτικές πορείες της ινσουλίνης.
- ⊙ Τα TG στον λιπώδη ιστό έχουν ένα υψηλό ρυθμό ανακύκλωσης (πιθανόν λόγω της συμπαθητικής νεύρωσης). Συνεπώς το ήπαρ είναι εκτεθειμένο σε υψηλές συγκεντρώσεις FFAs τα οποία επιτείνουν ακόμη περισσότερο την λιποτοξικότητα

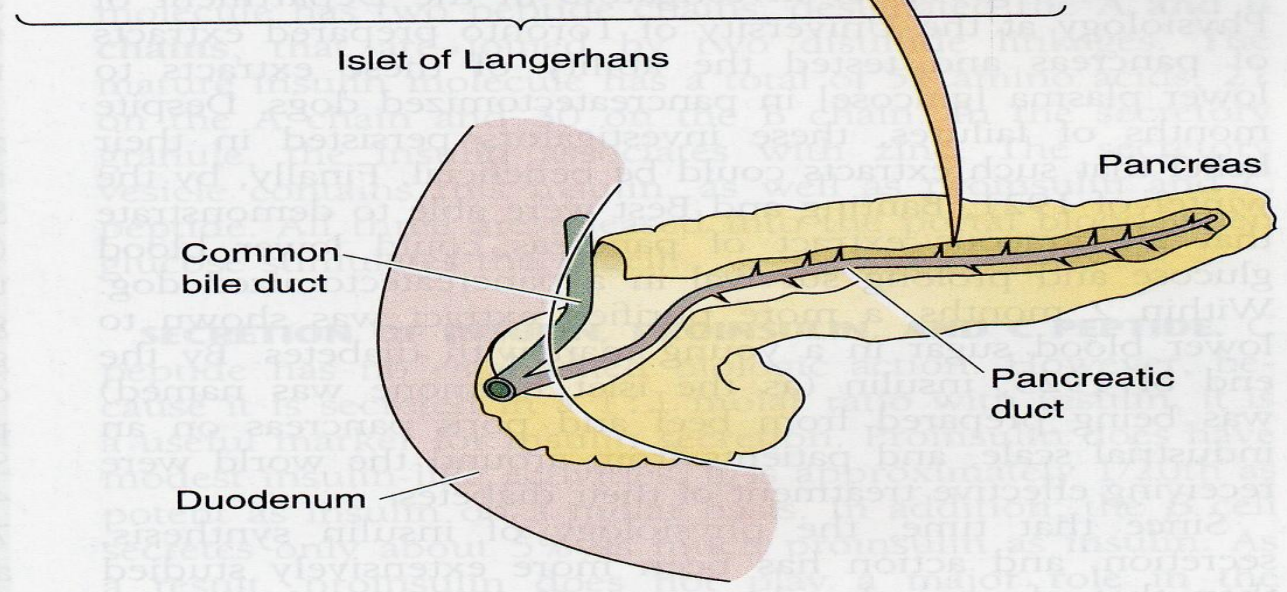
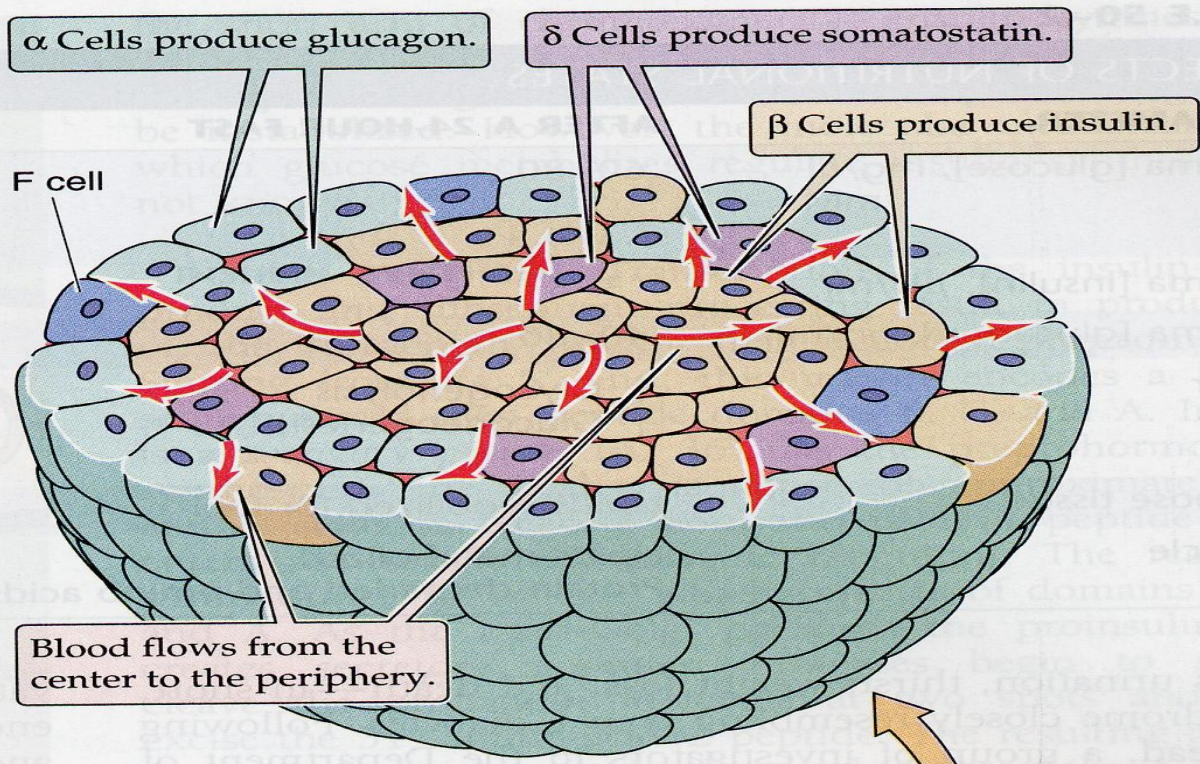


Αδυναμία της Ινσουλίνης να διεγείρει την LPL και να καταστείλει την HSL.

[Υπάρχουν ενδείξεις ότι πιθανόν να οφείλεται στην παρακρινή δράση του TNF- $\alpha$  ο οποίος σχηματίζεται στον σπλαχνικό λίπος].

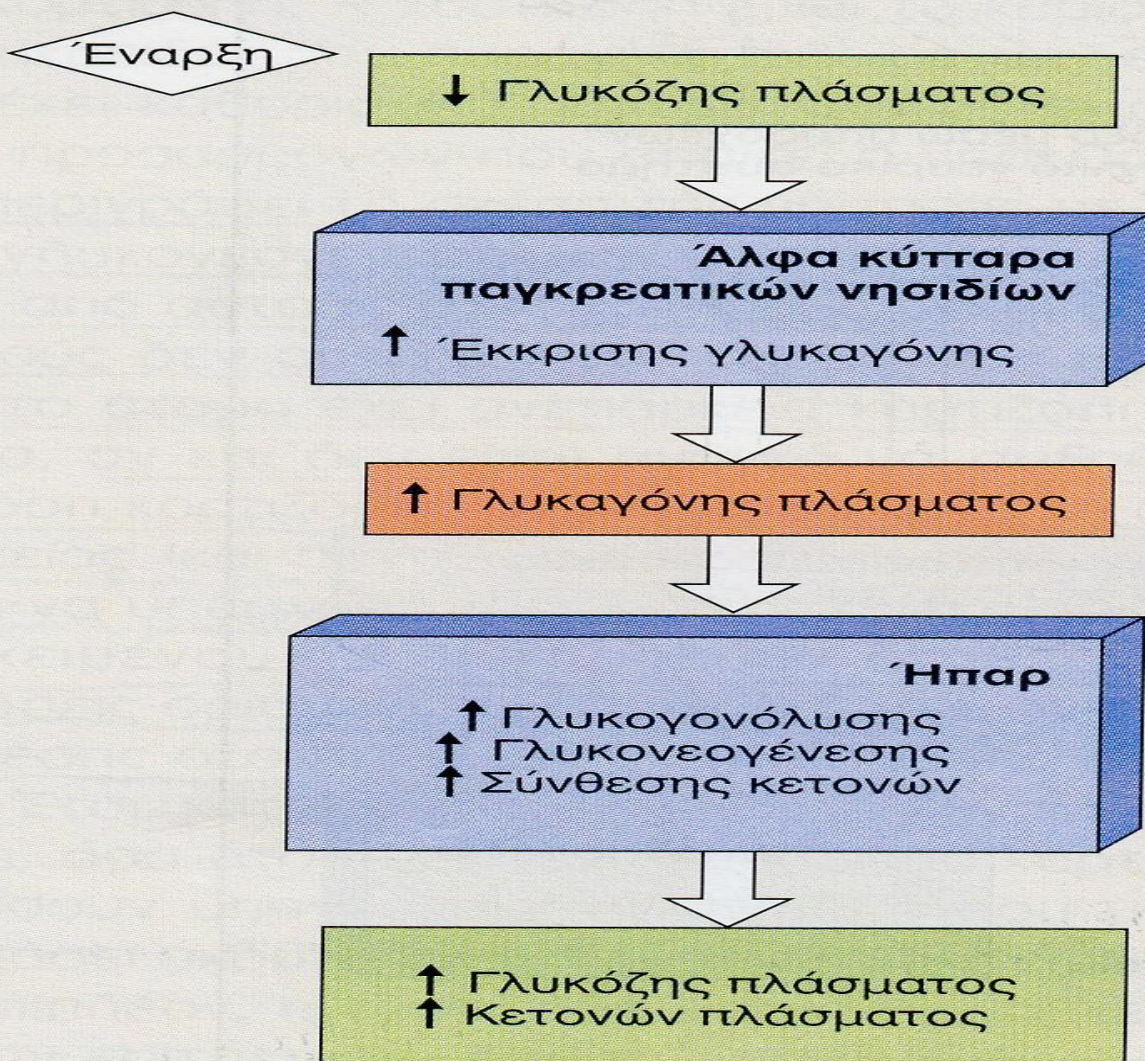
# Τα διαβητικά άτομα είναι επιρρεπή στις λοιμώξεις

- ❑ Σε υπεργλυκαιμία επηρεάζεται η λειτουργία των μακροφάγων, μονοκυττάρων και ουδετεροφίλων. Παρατηρούνται διαταραχές στην προσκόλλησή, χημειοταξία, οψωνινοποίηση, πέψη και ενδοκυττάρια φόνευση των μικροβίων.
- ❑ Η χυμική ανοσία δεν επηρεάζεται.
- ❑ Η κυτταρική ανοσιακή απάντηση είναι μικρότερη σε κάποια μικροβιακά στελέχη.
- ❑ Λόγω αγγειοπάθειας και νευροπάθειας παρατηρούνται εξελκώσεις οι οποίες αποτελούν πύλες εισόδου μικροβίων.
- ❑ Λόγω νευροπάθειας δεν αδειάζει η κύστη. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τις αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης στα ούρα, ευνοεί την ανάπτυξη μικροοργανισμών στην κύστη.



# Δράσεις της Γλυκαγόνης

1. Αυξάνει την αποικοδόμηση του γλυκογόνου
2. Αυξάνει την γλυκονεογένεση
3. Διεγείρει την σύνθεση κετονών

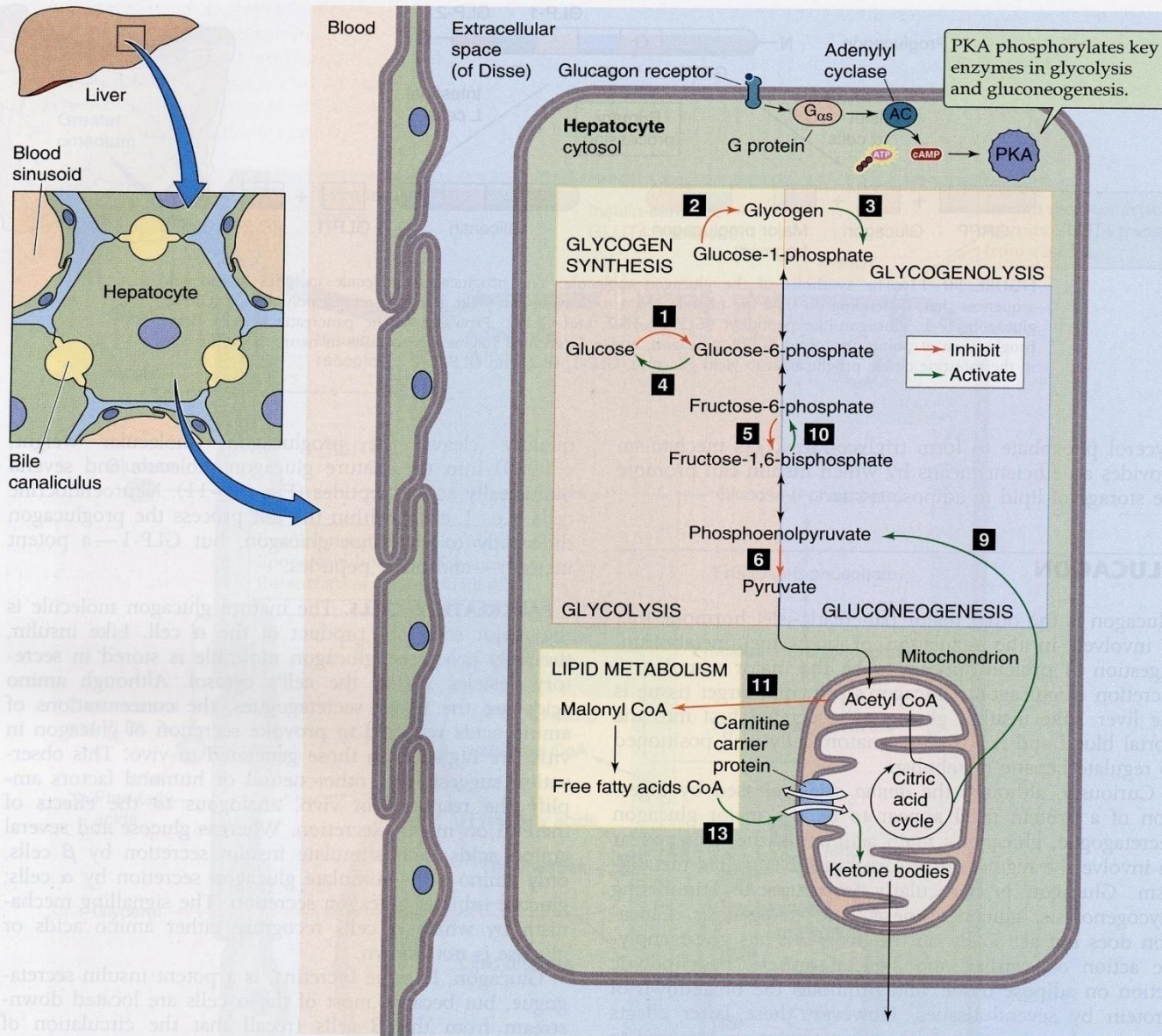


### ΣΧΗΜΑ 18-9

Η έκκριση γλυκαγόνης από το πάγκρεας ελέγχεται με αρνητική ανατροφοδότηση από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα.

## Σχηματισμός κετονικών σωμάτων

Αν ο ρυθμός μεταφοράς των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια υπερβεί την ανάγκη του ήπατος για την φωσφορυλίωση του ADP, τα λιπαρά οξέα θα οξειδωθούν μόνο μερικώς και θα έχουμε τον σχηματισμό των κετοξέων (ή κετονικά σώματα) β-υδροξύβουτυρικού οξέος και ακετοξειϊκού οξέος



**FIGURE 50–12.** Glucagon signal transduction. Glucagon generally antagonizes the effects of insulin in the liver. Glucagon binds to a  $G_{\alpha s}$ -coupled receptor, activating the adenylyl cyclase/cAMP/PKA cascade. Glucagon has three major effects on liver cells. First, glucagon promotes net glycogen breakdown. Glucagon inhibits glycogen synthesis by reducing the activity of **glucokinase (1)** and **glycogen synthase (2)**. However, glucagon promotes glycogen breakdown by activating **glycogen phosphorylase (3)** and **glucose-6-phosphatase (4)**. Second, glucagon promotes net gluconeogenesis. The hormone inhibits glycolysis and carbohydrate oxidation by reducing the activity **glucokinase (1)**, **phosphofruktokinase (5)**, and **pyruvate kinase (6)**. Glucagon also stimulates gluconeogenesis by increasing the activity of **phosphoenolpyruvate carboxykinase (9)**, **fructose-1,6-bisphosphatase (10)**, and **glucose-6-phosphatase (4)**. Third, glucagon promotes the oxidation of fats. The hormone inhibits the activity of **acetyl-CoA carboxylase (11)**. Glucagon indirectly stimulates fat oxidation because the decreased levels of malonyl CoA relieve the inhibition of malonyl CoA on **carnitine acyl-transferase** or **CAT (13)**. The numbering scheme for these reactions is the same as that in Figure 50–8.

Οι σπουδαιότεροι παράγοντες που διεγείρουν την έκκριση της γλυκαγόνης από τα  $\alpha$ -κύτταρα των νησιδίων του Langerhans

1. Χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα
2. Αυξημένη συγκέντρωση αμινοξέων στο πλάσμα
3. Διέγερση της Συμπαθητικής Μοίρας του ΑΝΣ



# ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΣΤΗΝ ΕΚΚΡΙΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

*Ο κύριος ρόλος της α-αδρενεργικής αναστολής στην έκκριση της ινσουλίνης είναι η πρόληψη της υπογλυκαιμίας.*

*Κατά την άσκηση ο μυϊκός ιστός χρησιμοποιεί γλυκόζη ακόμη και όταν τα επίπεδα της ινσουλίνης είναι χαμηλά.*

*1. Αν τα επίπεδα της ινσουλίνης ήταν αυξημένα, η είσοδος της γλυκόζης στους μύες θα ήταν ακόμη μεγαλύτερη*

*2. Μία αύξηση της ινσουλίνης θα ανέστελλε την λιπόλυση με αποτέλεσμα την ελάττωση των FFA τα οποία ο μυς μπορεί να χρησιμοποιήσει ως εναλλακτική πηγή ενέργειας*

*3. Η αύξηση της ινσουλίνης θα οδηγούσε στην αναστολή της γλυκονεογένεσης*

Σε περιόδους σίτισης  
(+) Ινσουλίνη

Δεν κινητοποιούνται οι  
ενδογενείς πηγές ενέργειας

Διεγείρεται η πρόσληψη

Υδατανθράκων  
Λιπιδίων  
Αμινοξέων

από ειδικούς  
ινσουλινοευσθητους ιστούς





