

### Ενδοκρινολογικό σύστημα και παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα των ορμονών

#### Συστήματα επικοινωνίας Ανθρώπινου σώματος

- ενδοκρινολογικό
- νευρικό σύστημα

#### Ενδοκρινολογικό Σύστημα

- αποτελείται από αδένες οι οποίοι εκκρίνουν ορμόνες
- χημικά μηνύματα επικοινωνίας και μεταφέρονται από τους ενδοκρινείς αδένες διαμέσου του αίματος στα κύτταρα στόχους

#### Κατηγορίες ορμονών

1. Τις αμινορμόνες
2. Τα πεπτίδια και τις πρωτεΐνες
3. Τα στεροειδή

#### αμινορμόνες

- παράγωγα του αμινοξέος τυροσίνη
- θυρεοειδικές ορμόνες
- κατεχολαμίνες
  - Επινεφρίνη
  - νορεπινεφρίνη
  - ντοπαμίνη

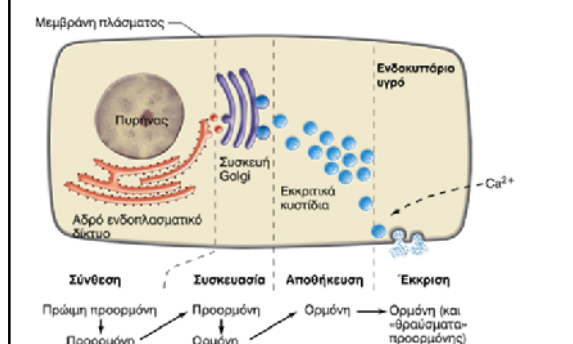
#### θυρεοειδικές ορμόνες

- θυροξίνη ( $T_4$ )
- Τριιωδιθυρονίνη ( $T_3$ )
- Ιώδιο
- Βασικός Μεταβολικός Ρυθμός

### Πεπτιδικές ορμόνες

- Πεπτίδια, πρωτεΐνες, γλυκοπρωτεΐνες
- πρώιμες προορμόνες, προορμόνες, αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο, συσκευή Golgi

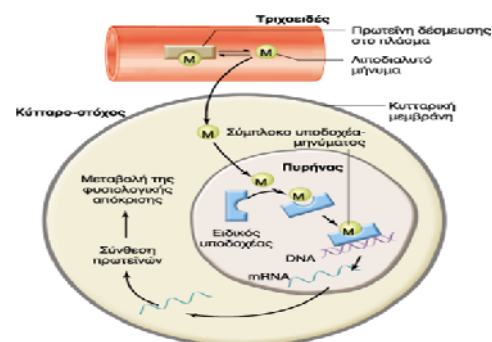
### Τυπική σύνθεση και έκκριση πεπτιδικών ορμονών



### Στεροειδείς ορμόνες

- Παράγονται από το φλοιό των επινεφριδίων και τα γεννητικά όργανα (τις γονάδες, δηλ. τους όρχις και τις ωοθήκες) και από τον πλακούντα κατά τη διάρκεια της κύησης.
- Η χοληστερόλη αποτελεί την πρόδρομο ουσία αυτών των ορμονών.
- Επειδή είναι λιποδιαλυτές, μόλις παραχθούν διαχέονται εύκολα μέσω της Κ.Μ. των κυττάρων παραγωγής στο μεσοκυττάριο υγρό και από εκεί στο αίμα όπου και τις περισσότερες φορές προσδένονται με διάφορες πρωτεΐνες για τη μεταφορά τους

### Μηχανισμός Δράσης λιποδιαλυτών μηνυμάτων σε ενδοκυττάριους υποδοχείς



### Μεταφορά Ορμονών από το αίμα

- Η μεταφορά των ορμονών στο αίμα εξαρτάται από το εάν η ορμόνη είναι λιποδιαλυτή ή υδατοδιαλυτή.
- Τα πεπτίδια και οι κατεχολαμίνες είναι υδατοδιαλυτές ουσίες και γι' αυτό μεταφέρονται απλά διαλυμένες μέσα στο πλάσμα.
- οι θυρεοειδικές και οι στεροειδείς ορμόνες μεταφέρονται συνδεδεμένες με πρωτεΐνες του πλάσματος

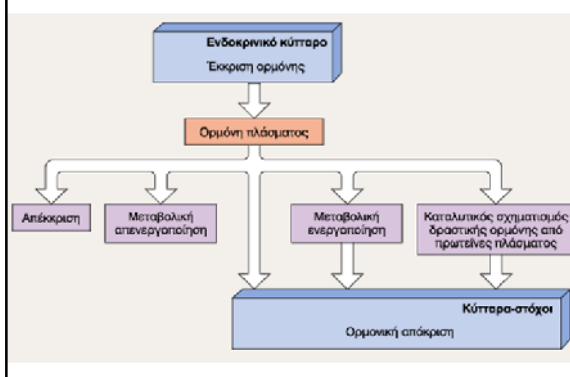
### Μεταφορά Ορμονών από το αίμα

- Μεταφορά σε ελεύθερη αλλά και στην πρωτεϊνοενωμένη μορφή.
- Από τις δύο μορφές αυτή που έχει μεγαλύτερη σημασία στην δραστητικότητα είναι η ελεύθερη μορφή επειδή μόνο η ελεύθερη ορμόνη διαχέεται μέσω των αγγειακών τοιχωμάτων και συνδέεται με κύτταρα στόχους.
- Έτσι από βιοχημικής απόψεως έχει μεγαλύτερη σημασία η συγκέντρωση της ελεύθερης μορφής, ανεξάρτητα από το γεγονός ότι η μεγαλύτερη ποσότητα της ορμόνης βρίσκεται στην πρωτεϊνοενωμένη μορφή.

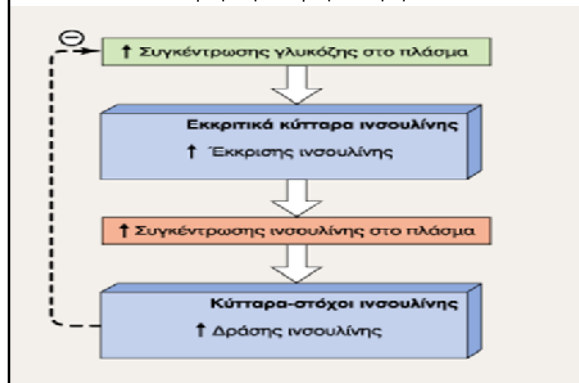
## Μεταβολισμός και Απέκκριση Ορμονών

- Ρυθμός έκκρισης από τα ενδοκρινή κύτταρα και ρυθμός απομάκρυνσης από το αίμα = συγκέντρωση ορμόνης.
- Ήπαρ, νεφροί, κύτταρα-στόχοι

## Πιθανή κατάληξη και δράση μίας ορμόνης



## Αρνητική Ανατροφοδότηση



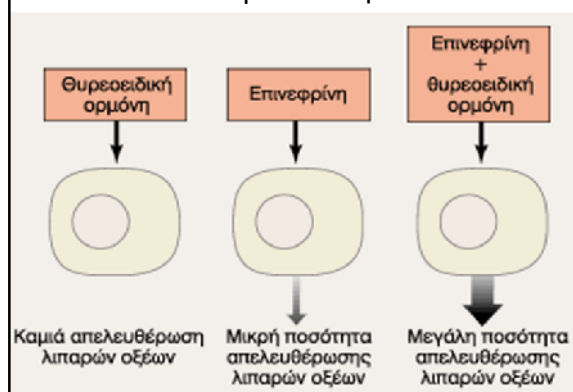
## Χρόνος Ημιζωής

- Χρόνος που απαιτείται για να υποδιπλασιαστεί η συγκέντρωση μίας ορμόνης.
- Οι πεπτιδικές ορμόνες και οι κατεχολαμίνες έχουν μικρό χρόνο ημιζωής.
- Οι θυρεοειδικές και οι στεροειδείς ορμόνες έχουν μεγάλο χρόνο ημιζωής.
- πρωτεϊνοενωμένες ορμόνες είναι λιγότερο ευάλωτες σε απέκκριση ή ενζυματικό καταβολισμό

## Επιτρεπτικότητα

- Μία ορμόνη μπορεί να επηρεάσει και τον αριθμό και τη δράση των υποδοχέων μίας άλλης ορμόνης καθιστώντας τη αναποτελεσματική.
- Αντίθετα, μία ορμόνη μπορεί να λειτουργεί συμπληρωματικά με κάποια άλλη και να εντείνεται η δράση της δεύτερης εξαιτίας της παρουσίας της πρώτης. Στην περίπτωση αυτή αναφερόμαστε στην επιτρεπτικότητα της ορμόνης

## Επιτρεπτικότητα



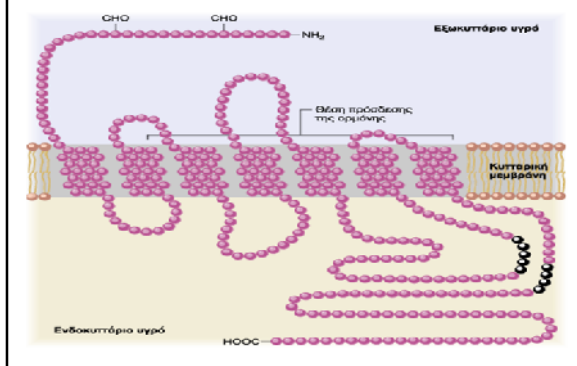
## Κατηγορίες Ορμονών

Τύπος	Μορφή πλάσματος	Θέση υποδοχέα	Μηχανισμός αγωγής σήματος	Ρυθμός απέκρισης/ μεταβολισμού
Πεπτιδικά και κατεχολαμίνες	Ελεύθερη	Κυτταρο-πλάσματική μεμβράνη	Οι υποδοχείς μεταβάλλουν: Διαπύκνοι υποδοχείς, ενδογενή ενζυμική δράση του υποδοχέα, JAK, κινάσες, πρωτεΐνες G της Κ.Μ. Δεύτερα μηνυματοφόρα μόρια (cAMP, cGMP, DAG, IP3)	Γρήγορος (λεπτά έως λίγες ώρες)
Στεροειδείς και θυρεοειδικές ορμόνες	Πρωτεΐνο-ενοσμένες	Εσωτερικό κυττάρου	Οι υποδοχείς μεταβάλλουν άμεσα τη μεταγραφή των γονιδίων	Αργός (ώρες έως ημέρες)

## Μηχανισμοί Ορμονικής Δράσης

- Αυτό που εξειδικεύει τη δράση μίας ορμόνης είναι οι ορμονικοί υποδοχείς.
- Η συγκέντρωση της ορμόνης επηρεάζει άμεσα και τη συγκέντρωση των ορμονοϋποδοχέων.
- Μεγάλη συγκέντρωση ορμόνης = χαμηλή συγκέντρωση υποδοχέα

## Κυτταρικός υποδοχέας

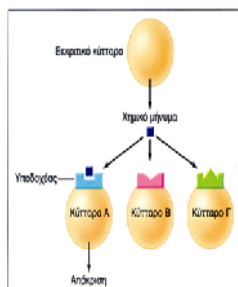


## Μεταφορά μηνύματος μίας ορμόνης διαμέσου υποδοχέων

- Υποδοχέας είναι μία εξειδικευμένη πρωτεΐνη της Κ.Μ. ή του ενδοκυττάριου χώρου στην οποία προσκολλάται η ορμόνη (το μηνυματοφόρο μόριο) για να πυρηνοδοθεί μία αλληλουχία γεγονότων τα οποία είναι απάντηση στο μήνυμα το οποίο δέχτηκε το κύτταρο διαμέσου της ορμόνης

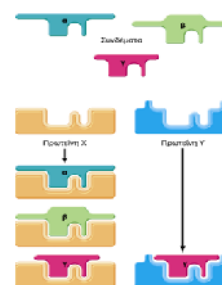
## Εξειδίκευση υποδοχέα

- Η ικανότητα του υποδοχέα να δεσμεύει ένα και μόνο είδος ή περιορισμένο αριθμό δομικά συγγενών ορμονών.
- Επινεφρίνη και λεία μυϊκά κύτταρα αιμοφόρων αγγείων

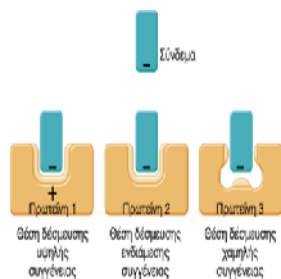


## Συγγένεια

- Δύναμη με την οποία συνδέεται το σύνδεμα στη θέση δέσμευσης (ΕΛΚΤΙΚΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΕΤΑΞΥ ΠΡΩΤΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΔΕΜΑΤΟΣ)
- Η πρωτεΐνη Υ έχει μεγαλύτερη χημική εξειδίκευση από την Χ.



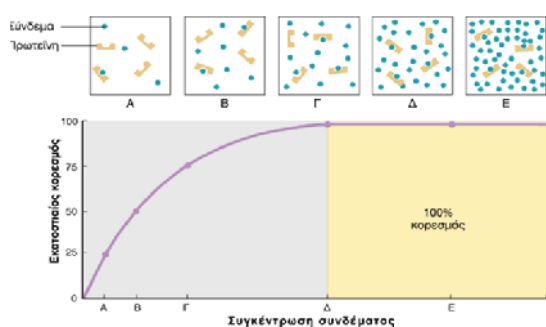
- Θέσεις δέσμευσης με διαφορετικό βαθμό χημικής συγγένειας



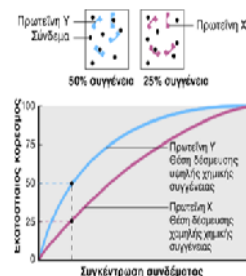
## Κορεσμός

- Αντιπροσωπεύει το ποσοστό των θέσεων δέσμευσης που είναι κατειλημμένες σε μία δεδομένη χρονική στιγμή
- Όταν όλες οι θέσεις δέσμευσης είναι κατειλημμένες τότε λέμε ότι υπάρχει 100% κορεσμός στις θέσεις δέσμευσης.
- Όταν υπάρχει μία μεμονωμένη θέση δέσμευσης τότε λέμε ότι είναι κατά 50% κορεσμένη όταν καταλαμβάνεται από το σύνδεμα το 50% του χρόνου

Στο 100% του κορεσμού δε μπορεί να συνδεθεί άλλο σύνδεμα με πρωτεΐνη



- Η χημική συγγένεια παίζει καθοριστικό ρόλο στον τρόπο με τον οποίο θα συνδεθεί το σύνδεμα με την πρωτεΐνη



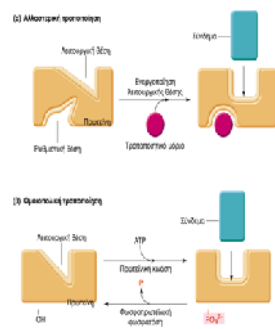
## Συναγωνισμός

- Είναι δυνατόν σε μία θέση δέσμευσης να συνδεόνται περισσότερα από ένα είδη συνδέματος. Συναγωνισμός μεταξύ ειδών συνδέματος και θέσης δέσμευσης
- Βήτα-ανταγωνιστές και απόδοση σε αγώνες σκοποβολής

Ρύθμιση των ιδιοτήτων των θέσεων δέσμευσης

1. Μεταβολή του σχήματος της πρωτεΐνης με αποτέλεσμα να είναι πιο εύκολη η σύνδεση με το σύνδεμα στη θέση δέσμευσης (άμεσος)
  - Αλλοστερικός τρόπος τροποποίησης
  - Ομοιοπολικός τρόπος τροποποίησης
2. Σύνθεση και αποδόμηση της πρωτεΐνης (χρονοβόρος)

- Δύο θέσεις δέσμευσης στην πρωτεΐνη (ρυθμιστική και λειτουργική θέση)
- Αλλαγή στο σχήμα της λειτουργικής θέσης της πρωτεΐνης οδηγεί σε αύξηση ή μείωση της χημικής συγγένειας
- Μεταβολή της δραστηριότητας μίας πρωτεΐνης διαμέσου του κορεσμού της ρυθμιστικής θέσης ή της συγκέντρωσης του τροποποιητή
- Συνέργεια είναι η προοδευτική αύξηση της συγγένειας πολυπεπτιδικών αλυσίδων έπειτα από δέσμευση συνδέματος και πρωτεΐνης σε μία πολυπεπτιδική αλυσίδα (αμοιοσφαιρίνη και O<sub>2</sub>)



- Φωσφορυλίωση είναι η μεταφορά μίας φωσφορικής ομάδας από ένα μόριο σε άλλο
- Πρωτεϊνικές κινάσες είναι ένζυμα τα οποία φωσφορυλιώνουν πρωτεΐνες
- Πρωτεΐνη + ATP  $\rightarrow$  Πρωτεΐνη-PO<sub>4</sub><sup>2-</sup> + ADP
- Φωσφατάσες είναι ένζυμα τα οποία αποφωσφορυλιώνουν πρωτεΐνες και έτσι αποκτούν αυτές το αρχικό σχήμα
- Πρωτεΐνη-PO<sub>4</sub><sup>2-</sup> + H<sub>2</sub>O  $\rightarrow$  Πρωτεΐνη + PO<sub>4</sub><sup>2-</sup>

## Κατιούσα Ρύθμιση-Ανιούσα Ρύθμιση

- **Κατιούσα Ρύθμιση:** Η ελάττωση του ολικού αριθμού κυτταρικών υποδοχών κάποιου συγκεκριμένου μηνύματος, ως απόκριση χρόνιας έκθεσης του κυττάρου σε υψηλή εξωκυττάρια συγκέντρωση του μηνύματος. Αρνητική ανατροφοδότηση (αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης και ινσουλίνη)
- **Ανιούσα Ρύθμιση:** Η αύξηση του ολικού αριθμού κυτταρικών υποδοχών κάποιου συγκεκριμένου μηνύματος, ως απόκριση της χρόνιας έκθεσης του κυττάρου σε χαμηλή εξωκυττάρια συγκέντρωση του μηνύματος (διάτμηση νεύρου και απόκριση σε ηλεκτρικό ερέθισμα)
- Ενδοκυττάρωση ορμόνης υποδοχέα, εξωκυττάρωση ενδοκυττάρων εφεδρικών σε υποδοχείς, αλλαγή έκφρασης των γονιδίων που κωδικοποιούν τους υποδοχείς

## Υπερευαισθησία

- Η αυξημένη ικανότητα φυσιολογικής απόκρισης ενός κυττάρου-στόχου από κάποιο συγκεκριμένο μήνυμα, η οποία προκαλείται από την ανιούσα ρύθμιση.
- Άσκηση και σακχαρώδης διαβήτης τύπου II.

## Ομοιοστασία γλυκόζης κατά την άσκηση

- Αυξημένη απορρόφηση γλυκόζης από το μυϊκό ιστό (7-20 φορές περισσότερο).
- Πρόληψη υπογλυκαιμίας:
  - Κινητικότητα γλυκόζης από το ήπαρ
  - Διάσπαση ΤΓ του λιπώδους ιστού σε ΕΛΟ και γλυκερόλη και χρησιμοποίηση των ΕΛΟ για Ε.
  - Σύνθεση καινούριας γλυκόζης από το ήπαρ από ΑΑ, ΓΟ, και γλυκερόλη
  - Φραγμός εισόδου γλυκόζης στο κύτταρο για να επαχθεί η οξειδωση των λιπιδίων σαν ενεργειακή πηγή

## Ομοιοστασία γλυκόζης κατά την άσκηση

- Κύριος ρόλος των προηγούμενων διαδικασιών είναι η διατήρηση της γλυκόζης σε φυσιολογικά επίπεδα.
- Το ήπαρ έχει περίπου 80 γραμμάρια γλυκόζης πριν από την άσκηση.
- Ρυθμός οξειδωσης γλυκόζης σε έντονη ή παρατεταμένη άσκηση ( $\geq 3$  ώρες) = 1 γραμμάριο ανά λεπτό.

### Ομοιοστασία γλυκόζης κατά την άσκηση

- Περισσότερες από μία ορμόνες υπεύθυνες.
- Διαχωρισμός Ορμονών:
  1. γρήγορης αντίδρασης και
  2. Αργής αντίδρασης

### Ορμόνες αργής αντίδρασης

- Αυξητική ορμόνη
- Κορτιζόλη
- Θυρεοειδικές ορμόνες

### Ορμόνες γρήγορης αντίδρασης

- Επινεφρίνη
- Νορεπινεφρίνη
- Γλυκαγόνη
- Ινσουλίνη

### Ορμόνες των επινεφριδίων

- Μυελός των επινεφριδίων: Επινεφρίνη και νορεπινεφρίνη.
- Φλοιός των επινεφριδίων: αλδοστερόνη, κορτιζόλη

### Μυελός των επινεφριδίων

- Μέρος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.
- 80% Επινεφρίνη και επηρεάζει υποδοχείς του καρδιοαγγειακού, αναπνευστικού, γαστροεντερικού συστήματος, του ήπατος, των μυών και του λιπώδους ιστού.
- Η Ε και ΝΕ επηρεάζουν κυρίως το καρδιοαγγειακό σύστημα και το μεταβολισμό των θρεπτικών στοιχείων κατά τη διάρκεια της άσκησης.
- «Μάχη ή φυγή»

### Φλοιός των επινεφριδίων

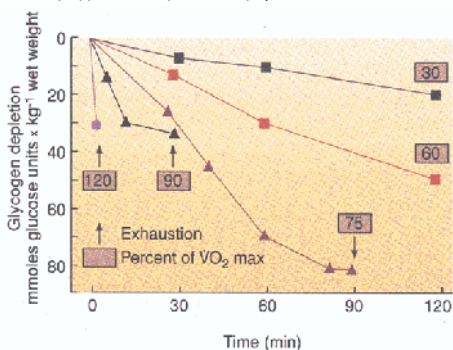
- Αλατοκορτικοειδή (αλδοστερόνη) η οποία είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της συγκέντρωσης του Na<sup>+</sup> και K<sup>+</sup> στο πλάσμα.
- Γλυκοκορτικοειδή (κορτιζόλη) η οποία εμπλέκεται στη διατήρηση του ελέγχου της γλυκόζης στο αίμα.

### Φυσιολογικές τιμές KAT

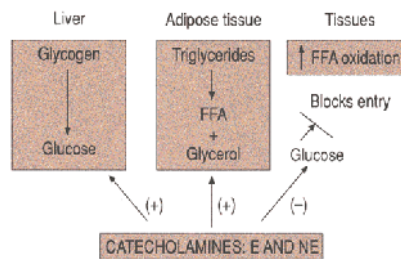
- E  $\approx$  0.4 ng/ml
- NE  $\approx$  1.5 ng/ml
- Πολύ μεγαλύτερη συγκέντρωση NE στο πλάσμα επειδή λειτουργεί και σαν νευροδιαβιβαστής και εκκρίνεται από τις απολήξεις νευρών.

- Από τις δύο KAT, η E φαίνεται πως ανταποκρίνεται περισσότερο σε περιπτώσεις μεταβολής στα επίπεδα της γλυκόζης ενώ μεταβολές στα επίπεδα αρτηριακής πίεσης οδηγούν σε αύξηση της NE.
  - Χαμηλή γλυκόζη
  - δραστηριοποίηση υποδοχέα E
  - αύξηση έκκρισης E
  - Σύνδεση E με  $\beta$ -αδρενεργικό υποδοχέα στο ήπαρ
  - Διάσπαση γλυκογόνου σε γλυκόζη
  - Είσοδος γλυκόζης στην κυκλοφορία

Μείωση των επιπέδων γλυκογόνου κατά τη διάρκεια άσκησης στο ποδήλατο διαφορετικών εντάσεων



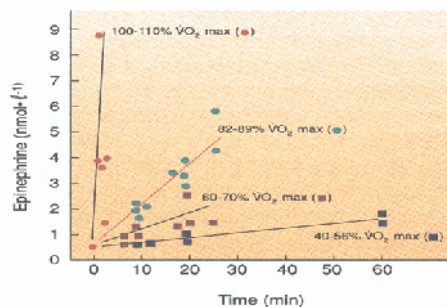
Ο ρόλος των KAT στα επίπεδα των θρεπτικών στοιχείων



### Επίδραση KAT στο μεταβολισμό

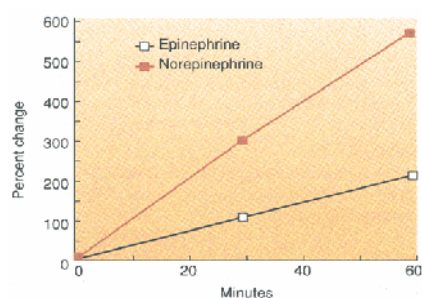
Ήπαρ	Λιπώδης Ιστός	Άλλοι Ιστοί	Είσοδος Γλυκόζης
Γλυκογόνο ↓	ΤΓ ↓	↑ Οξειδωση λιπαρών οξέων	Φραγμός εισόδου στο κύτταρο
Γλυκόζη	ΕΛΟ + Γλυκερόλη		

Αλλαγές στα επίπεδα της επινεφρίνης μετά από άσκηση διαφορετικών εντάσεων και διάρκειας



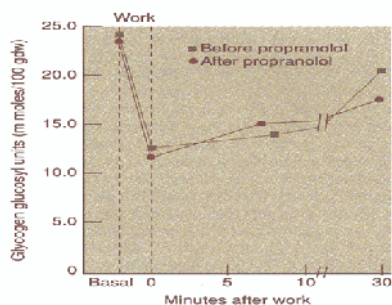


Μεταβολές στα επίπεδα των ΚΑΤ κατά τη διάρκεια άσκησης (~60 %VO<sub>2</sub>max)

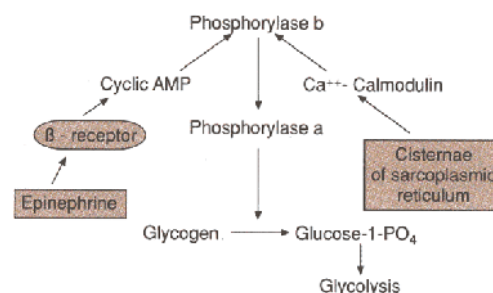


- Συνδυασμός άσκησης με πόδια και χέρια μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα Ε η οποία με τη σειρά της αυξάνει αυξάνει τη διάσπαση γλυκογόνου με αποτέλεσμα τα επίπεδα της γλυκόζης να παρουσιάζονται αυξημένα.
- Μπλοκάρισμα των β-αδρενεργικών υποδοχέων (propranolol). Επίπτωση σε γλυκόζη και ΕΛΟ;

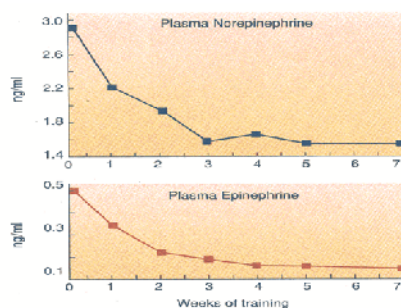
Μεταβολές στα επίπεδα γλυκογόνου μετά από άσκηση χωρίς και με προπρανολόλη (β-blocker)



Διάσπαση του μυϊκού γυκογόνου γίνεται εξαιτίας του cAMP και Ca<sup>++</sup>-καλμοδουλίνη

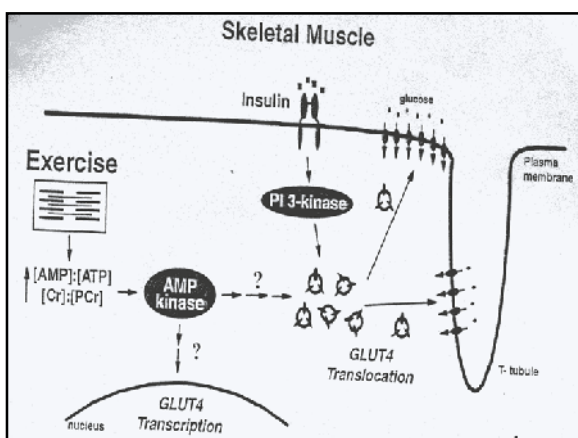
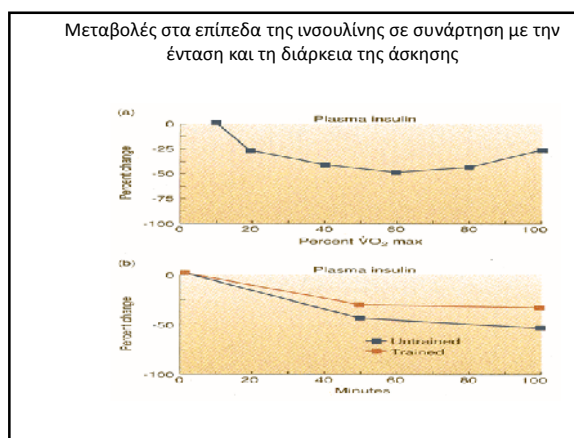
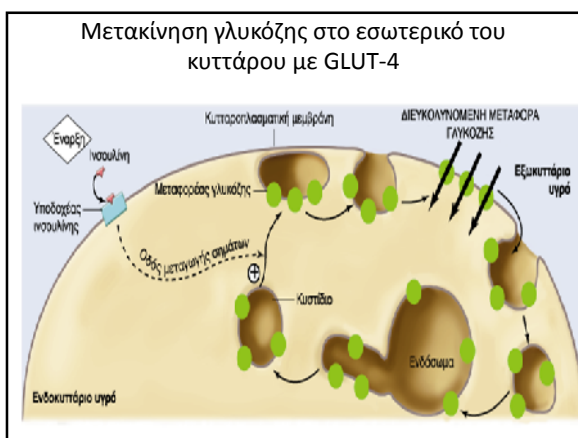
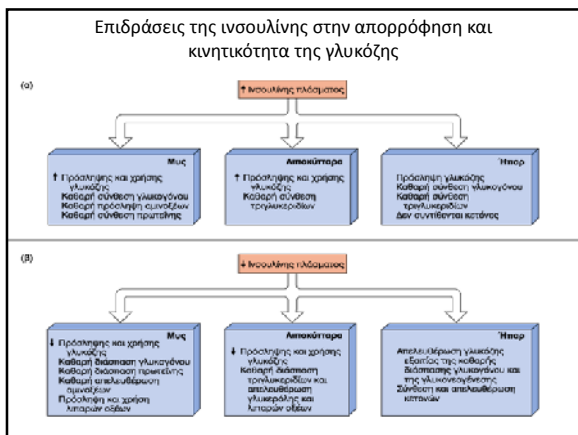


Μεταβολές στα επίπεδα των ΚΑΤ μετά από προπόνηση 7 εβδομάδων



Επίδραση της συστηματικής προπόνησης στα επίπεδα ΚΑΤ

- Απότομη μείωση στα επίπεδα ΚΑΤ σε μία προπόνηση με καθορισμένη αντίσταση.
- Η απότομη μείωση φαίνεται ακόμα και μέσα σε μία εβδομάδα.
- Μέσα σε τρεις εβδομάδες επέρχεται σταθεροποίηση στα χαμηλά επίπεδα έκκρισης των ΚΑΤ σε άσκηση με καθορισμένη αντίσταση.
- Προπονημένα άτομα έχουν μεγαλύτερη ικανότητα να εκκρίνουν Ε κάτω από πολύ έντονες αγχογόνες καταστάσεις. (η συστηματική προπόνηση αυξάνει την ικανότητα του μυελού των επινεφριδίων να εκκρίνει Ε σε extreme καταστάσεις)-συνεχής δραστηριοποίηση του ΣΝΣ λόγω άσκησης

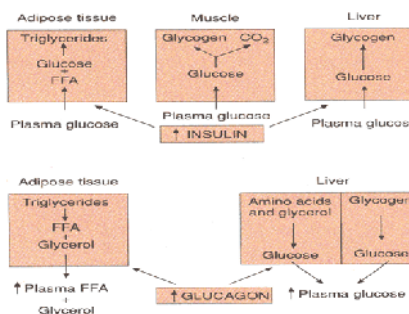


### TABLE 1

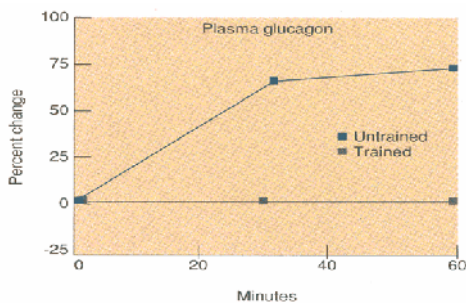
Influence of several factors on GLUT4 expression

Stimulus	GLUT4 Protein	GLUT4 Transcription
Treadmill exercise	↑	↑
Chronic nerve stimulation	↑	↑
Eccentric exercise	↓	↓
Inactivity	↓	↓
Denervation	↓	↓
Insulin	↑	↑
Epinephrine (cAMP)	?	?
Thyroid hormone	↑	↑
High fat feeding	↓	↓
Creatine depletion	↓	↓
AICAR	↑	↑

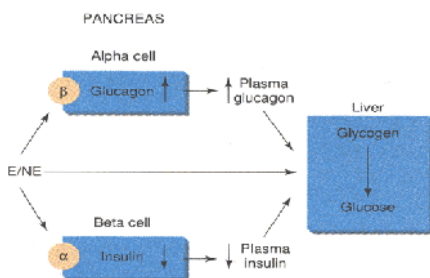
Επιδράσεις της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης στην απορρόφηση και κινητικότητα της γλυκόζης



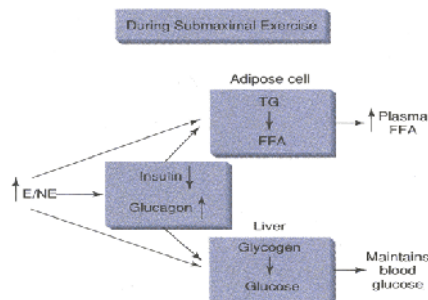
Μεταβολές στα επίπεδα της γλυκαγόνης κατά τη διάρκεια παρατεταμένης άσκησης



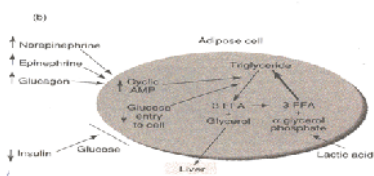
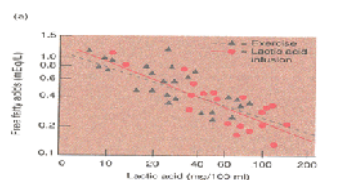
Η επίδραση των ΚΑΤ στην έκκριση ινσουλίνης και γλυκαγόνης από το πάγκρεας κατά τη διάρκεια της άσκησης



Επίδραση των ΚΑΤ στην κινητικότητα των ΕΛΟ και της γλυκόζης κατά τη διάρκεια υπομέγιστης άσκησης



Μεταβολές στα επίπεδα των ΕΛΟ εξαιτίας του ΓΟ (α) και η επίδραση του ΓΟ στην κινητικότητα των ΕΛΟ από το λιπώδη ιστό



Επιδράσεις της κορτιζόλης (αργή δράση) στο Μεταβολισμό των θρεπτικών στοιχείων

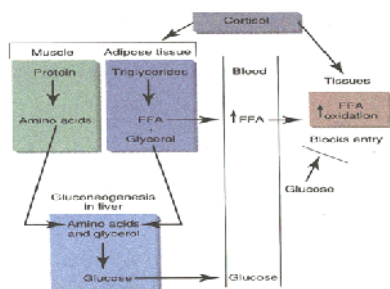
Επιτρέπει, έστω και σε μικρές ποσότητες, τη γλυκονεογένεση και τη λιπόλυση στη μεταπορροφητική φάση.

Αύξηση στη συγκέντρωση οδηγεί σε:

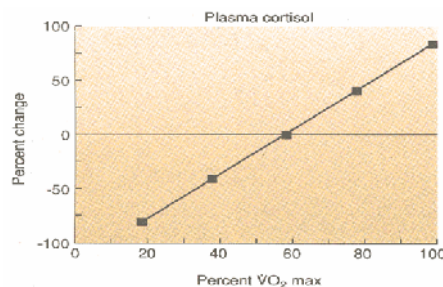
- A) Αύξηση του καταβολισμού των πρωτεϊνών
- B) Αύξηση της γλυκονεογένεσης
- Γ) Μείωση της πρόσληψης γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα και τα λιπώδη κύτταρα.
- Δ) Αύξηση της διάσπασης ΤΓ

**ΣΥΝΟΛΙΚΟ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ:** + [AA, ΓΛΥ, ΕΛΟ] στο πλάσμα

Ο ρόλος της κορτιζόλης στη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης



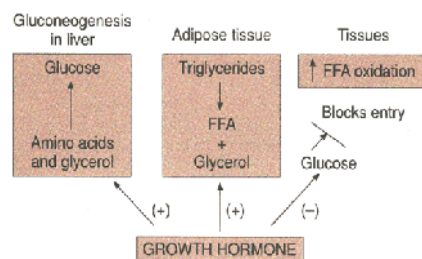
Μεταβολές στα επίπεδα της κορτιζόλης κατά τη διάρκεια αυξημένης έντασης άσκησης



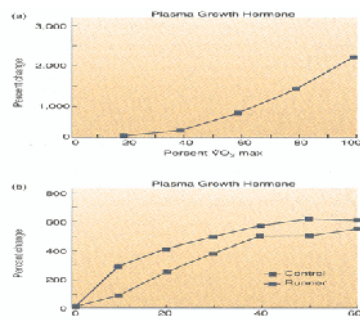
General Adaptation Syndrome (GAS)

- **Φάση συναγερμού:** έκκριση κορτιζόλης σαν αντίδραση κάποιου στρεσογόνου παράγοντα.
- **Φάση αντίστασης:** επιδιορθώσεις από τον οργανισμό.
- **Φάση της εξάντλησης:** οι επιδιορθώσεις δεν είναι αρκετές και εμφανίζονται συμπτώματα ασθένειας.

Ο ρόλος της αυξητικής ορμόνης (ΑΟ) στη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης



Μεταβολές στα επίπεδα της ΑΟ σε συνάρτηση με την ένταση και τη διάρκεια



Επιδράσεις της Αυξητικής Ορμόνης (ΑΟ) στο Μεταβολισμό των θρεπτικών στοιχείων

1. Αυξάνει τη γλυκονεογένεση στο ήπαρ
  2. Μειώνει την ικανότητα της ινσουλίνης να αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα και τα λιπώδη κύτταρα.
  3. Αυξάνει την απόκριση των λιποκυττάρων στα λιπολυτικά σήματα
- **ΑΝΤΙΙΝΣΟΥΛΙΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Περίληψη των ορμονικών αλλαγών κατά τη διάρκεια μεταβολών στην ένταση της άσκησης (α) και παρατεταμένης διάρκειας μέτριας έντασης

