



ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΗΤΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΠΟΝΙΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ  
ΤΡΟΦΙΜΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία:

**«Η επίδραση της στέρησης ύπνου στο  
μεταβολισμό της γλυκόζης»**



**Φοιτήτρια: Δόση Φιλοθέη (Α.Μ.: 1214)**

**Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Χατζή Βασιλική**

**ΣΗΤΕΙΑ 2014**



**TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTE OF CRETE  
SCHOOL OF GEOPONICS AND FOOD TECHNOLOGY  
DEPARTMENT OF NUTRITION AND DIETETICS**

**Undergraduate Thesis:**

**“Impact of sleep restriction on glucose  
metabolism”**



**Student: Dosi Filothei (R.N.: 1214)**

**Supervisor: Chatzi Vasiliki**

**SITIA 2014**

## Περίληψη

Ο επαρκής ύπνος έχει σημαίνοντα ρόλο στη διατήρηση της ομοιοστασίας της γλυκόζης. Από πειραματικά δεδομένα, που καλύπτουν όλο το φάσμα περιορισμού του ύπνου, έχει φανεί ότι οι 4 ώρες στέρησης ύπνου, τόσο για μερικά 24ώρα όσο και για ένα 24ώρο, καθώς και η ολική στέρηση ύπνου για δύο με τρία 24ώρα, μπορούν να μειώσουν την ανοχή στη γλυκόζη. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την παθογενετική επίδραση της στέρησης ύπνου, όπως μεταβολές στην ομοιοστασία των ορμονών, η μειωμένη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τον εγκέφαλο, τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών και η αυξημένη συμπαθητική λειτουργία.

Καμία από τις παραπάνω θεωρίες δε φαίνεται να επικρατεί μέχρι τώρα, με την επίδραση της στέρησης ύπνου στον γλυκαιμικό έλεγχο να συνεχίζει να βρίσκεται υπό διερεύνηση. Σε κάθε περίπτωση, όπως προκύπτει και από την παρούσα ανασκόπηση, μελλοντικά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ποιοτική και ποσοτική επάρκεια της διαδικασίας του ύπνου για τη διαχείριση της ευγλυκαιμίας.

**Λέξεις – κλειδιά:** Σακχαρώδης Διαβήτης, ινσουλινοαντίσταση, αύξηση βάρους

## **Abstract**

Sufficient sleeping hours play an important role in the regulation of glucose homeostasis. Experimental data, covering the entire spectrum of sleep deprivation, have shown that 4 hours of sleep deprivation both for some nights or just one night, as well as entire sleep deprivation for two or three nights may reduce glucose tolerance. Various mechanisms have been proposed for the pathogenetic effect of sleep restriction, such as changes in the hormonal homeostasis, reduced utilization of glucose by the brain, increased levels of proinflammatory cytokines and increased sympathetic function.

None of the above theories has predominated as yet, and the effect of sleep deprivation on glycemic control is under investigation. In any case, as also this review highlights, in the future the qualitative and quantitative adequacy of sleeping process has to be taken into consideration for euglycemia's management.

**Key - Words:** Diabetes Mellitus, insulin resistance, weight gain

## Περιεχόμενα

<b>Περίληψη</b>	σελ. 3
<b>Abstract</b>	σελ. 4
<b>Εισαγωγή</b>	σελ. 6
<b>Κεφάλαιο 1: Μεταβολική Τύχη της Γλυκόζης</b>	σελ. 8
1.1 Οξείδωση της γλυκόζης	σελ. 8
1.2 Σχηματισμός της γλυκόζης	σελ. 12
1.3 Μεταβολισμός του γλυκογόνου	σελ. 13
<b>Κεφάλαιο 2: Ρύθμιση του Μεταβολισμού της Γλυκόζης</b>	σελ. 16
2.1 Ρύθμιση της γλυκόλυσης	σελ. 17
2.2 Ρύθμιση της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης	σελ. 19
2.3 Ρύθμιση του κύκλου του Krebs	σελ. 20
2.4 Ρύθμιση του μεταβολισμού του γλυκογόνου	σελ. 20
<b>Κεφάλαιο 3: Διαταραχές Ομοιοστασίας της Γλυκαιμίας</b>	σελ. 25
3.1 Σακχαρώδης διαβήτης	σελ. 25
3.2 Μεταβολικό σύνδρομο	σελ. 29
<b>Κεφάλαιο 4: Φυσιολογία του Ύπνου</b>	σελ. 32
4.1 Τα στάδια του ύπνου	σελ. 32
4.2 Διαταραχές του ύπνου	σελ. 34
4.3 Ύπνος και ομοιοστασία της γλυκόζης	σελ. 37
<b>Κεφάλαιο 5: Διερεύνηση της Σχέσης Μεταξύ Ύπνου και Γλυκαιμικού Ελέγχου Βάσει Σύγχρονων Μελετών</b>	σελ. 39
5.1 Επιδημιολογικά δεδομένα	σελ. 39
5.2 Πειραματικά δεδομένα	σελ. 43
<b>Συμπεράσματα</b>	σελ. 49
<b>Βιβλιογραφία</b>	σελ. 51

## Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί μια μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αυξημένη γλυκόζη πλάσματος, σα συνέπεια είτε ινσουλινοαντίστασης είτε ανεπαρκούς έκκρισης ινσουλίνης. Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα του 2010, ο επιπολασμός του ΣΔ 2 άγγιξε το 6% των ενηλίκων σε παγκόσμια κλίμακα (Meeto et al., 2007), προσβάλλοντας 280 εκατομμύρια ανθρώπους (Mehmed et al., 2012). Μάλιστα, σύμφωνα με εκτιμήσεις ο αριθμός των ασθενών θα ανέλθει στα 366 εκατομμύρια το 2030 (Wild et al., 2004).

Στον άνθρωπο η ομοιόσταση της γλυκόζης είναι αποτέλεσμα μιας αυστηρά ελεγχόμενης ισορροπίας μεταξύ της διαθεσιμότητας της γλυκόζης (από το ήπαρ κατά το μεταπορροφητικό στάδιο και από το έντερο κατά το μεταγευματικό στάδιο) και της εκμετάλλευσής της (VanCauter et al., 1997). Η ινσουλίνη έχει σημαίνοντα ρόλο στη διατήρηση αυτής της ισορροπίας. Συγκεκριμένα, αναστέλλει την ηπατική παραγωγή της γλυκόζης και διεγείρει την είσοδό της σε ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς – τους σκελετικούς μύες και το λιπώδη ιστό.

Πληθώρα περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων ενοχοποιούνται και σχετίζονται, είτε αυτούσια είτε συνεργικά με την εμφάνιση Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, όπως η παχυσαρκία, η σύσταση της δίαιτας, η μειωμένη φυσική δραστηριότητα αλλά κι η έλλειψη ύπνου.

Ο ύπνος αποτελεί μια διαδικασία αποκατάστασης με ευεργετικά οφέλη για διάφορες λειτουργίες του σώματος όπως του γαστρεντερικού, του ανοσοποιητικού, του καρδιαγγειακού συστήματος, του νευροενδοκρινικού και της μνήμης (Kronholm et al., 2008; Zisapel, 2007). Επιπλέον, υπάρχουν επαρκή εμπειρικά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι ο ύπνος δύναται να επηρεάσει το μεταβολισμό της γλυκόζης (Knutson et al., 2007).

Για διάφορους λόγους είτε από επιλογή του τρόπου ζωής, που συνήθως επιβάλλει η εργασία κι η οικογένεια, είτε εξαιτίας σωματικών και ψυχολογικών προβλημάτων, η χρόνια στέρηση ύπνου αναπτύσσεται σα μάλιστα στο σύγχρονο δυτικό κόσμο (Bonnet & Arand, 1995; Van Cauter et al., 2005). Βιοκοινωνικές μεταβολές, όπως η τακτική παρακολούθηση τηλεόρασης κι η ενασχόληση με το

διαδίκτυο, έχουν επηρεάσει τις συνήθειες του ύπνου, οδηγώντας ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού σε χρόνιο περιορισμό του ύπνου (Bonnet et al., 1995). Τα τελευταία 50 χρόνια η διάρκεια του ύπνου σε εφήβους κι ενήλικες έχει μειωθεί κατά 1,5 με 2 ώρες / νύκτα και το 30% των Αμερικάνων ηλικίας 30 – 64 έτη αναφέρουν ότι κοιμούνται λιγότερο από 6 ώρες κάθε βράδυ (National Health Interview Survey, 2005). Εκτός της κοινωνικής επίδρασης, η γήρανση του πληθυσμού των δυτικών χωρών σχετίζεται με μειωμένη διάρκεια ύπνου καθώς οι ηλικιωμένοι κοιμούνται 2 ώρες λιγότερο από τους νεότερους ενήλικες (Van Cauter et al., 2000). Επίσης, κι η ποιότητα του ύπνου υποβαθμίζεται με το πέρασμα του χρόνου, όπου παρατηρείται μεγάλη μείωση στη διάρκεια του βαθύ ύπνου κι αύξηση στη διακοπή του ύπνου κατά τη διάρκεια της νύκτας (Van Cauter et al., 2000). Οι συνέπειες της χρόνιας στέρησης του ύπνου είναι αναρίθμητες, περιλαμβάνοντας τροχαία ατυχήματα, αυξημένο επιπολασμό συγκεκριμένων παθήσεων και αυξημένη θνησιμότητα (Van Leeuwen et al., 2010).

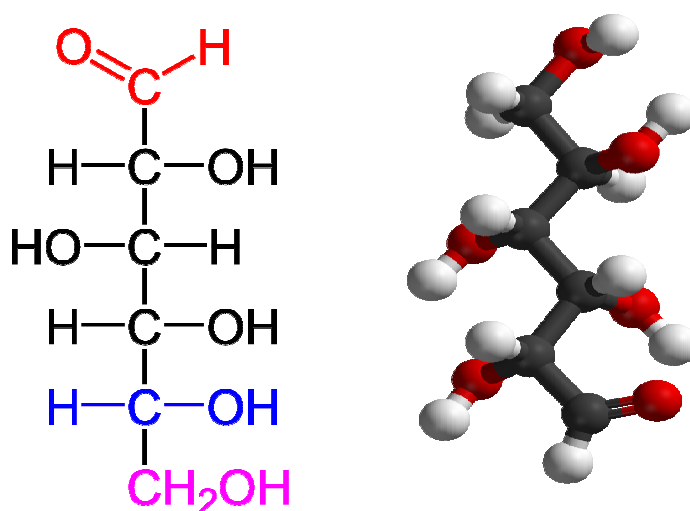
Ο επαρκής ύπνος αποτελεί «παράγοντα – κλειδί » στην ομοίωση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η μειωμένη διάρκεια του ύπνου σε χρόνια βάση σχετίζεται θετικά με αυξημένο κίνδυνο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αλλά και παχυσαρκία (Patel et al., 2008; Schultes et al., 2005). Συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι η ανοχή στη γλυκόζη επιβαρύνεται μετά από 6 νύχτες μερικής στέρησης του ύπνου 4 ωρών για κάθε νύκτα εν συγκρίσει με τους εθελοντές που κοιμήθηκαν φυσιολογικά (Spiegel et al., 1999). Η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη συμβάλλει στον κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1:

### Μεταβολική Τύχη της Γλυκόζης

Οι υδατάνθρακες αποτελούν την κύρια πηγή ενέργειας για τον οργανισμό. Κατά την πέψη και την απορρόφησή τους προκύπτουν μονοσακχαρίτες και συγκεκριμένα γλυκόζη (80%), φρουκτόζη και γαλακτόζη.

Η γλυκόζη αποτελεί το σημαντικότερο μόριο της βιολογίας, καθώς όλα τα κύτταρα την εκμεταλλεύονται, τόσο ως πρωταρχική πηγή ενέργειας, όσο και ως μεταβολικό ενδιάμεσο.



**Εικόνα 1.** Σχηματικές απεικονίσεις μοριακής γλυκόζης

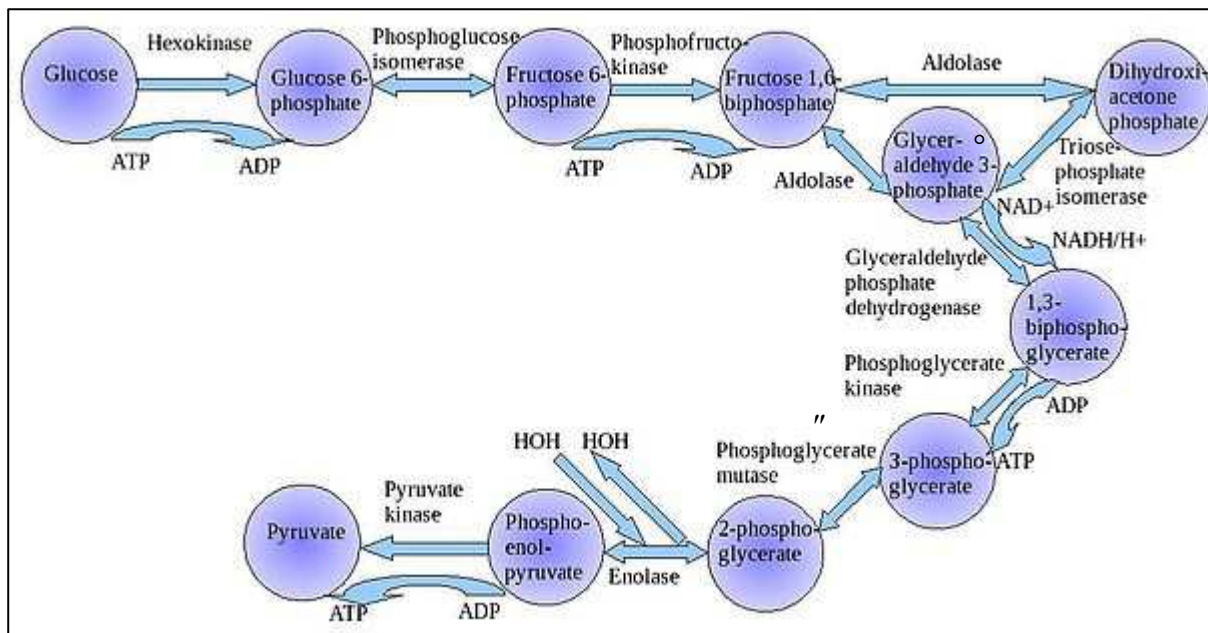
#### 1.1 Οξείδωση της γλυκόζης

Κατά τον καταβολισμό της γλυκόζης σχηματίζονται CO<sub>2</sub> και H<sub>2</sub>O, ενώ παράλληλα απελευθερώνεται ενέργεια με τη μορφή του ATP. Συγκεκριμένα, από τη γλυκόλυση και τον κύκλο του κιτρικού οξέως σχηματίζονται 32 - 38 ATP. Η καίρια σημασία της είναι ενδεικτική από το γεγονός ότι αποτελεί το αποκλειστικό καύσιμο του εγκεφάλου. Καταστάσεις μη επαρκούς διαθεσιμότητας γλυκόζης διαπιστώνονται εκτός των άλλων από διαταραγμένη πνευματική λειτουργία (Stryer, 1995; Δημόπουλος, 2000).



Επιπλέον, η συμμετοχή της γλυκόζης σε όλα τα μεταβολικά μονοπάτια του ανθρώπινου σώματος, την καθιστά σημείο αναφοράς κι ελέγχου για μεταβολικές δυσαρμονίες. Η εμπλοκή της στο μεταβολισμό των τριών ενεργειακών υποστρωμάτων (υδατάνθρακες, λίπη, πρωτεΐνες) μπορεί να σχετιστεί με παθολογικές καταστάσεις όπως σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμίες. Από τη στιγμή που κάθε μια από αυτές τις δυσλειτουργίες σχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, γίνεται κατανοητός ο ρόλος – κλειδί της γλυκόζης.

Η μεταβολική τύχη της γλυκόζης εξαρτάται και ρυθμίζεται από μια σειρά ορμονών, ενζύμων, ενδιάμεσων μορίων κ.α. Βέβαια, κι αυτές οι ενώσεις για να δράσουν απαιτούν το ανάλογο ερέθισμα. Σε κάθε περίπτωση το ερέθισμα δίδεται τόσο από την κατάσταση θρέψης του οργανισμού όσο κι από τις ενεργειακές απαιτήσεις του.

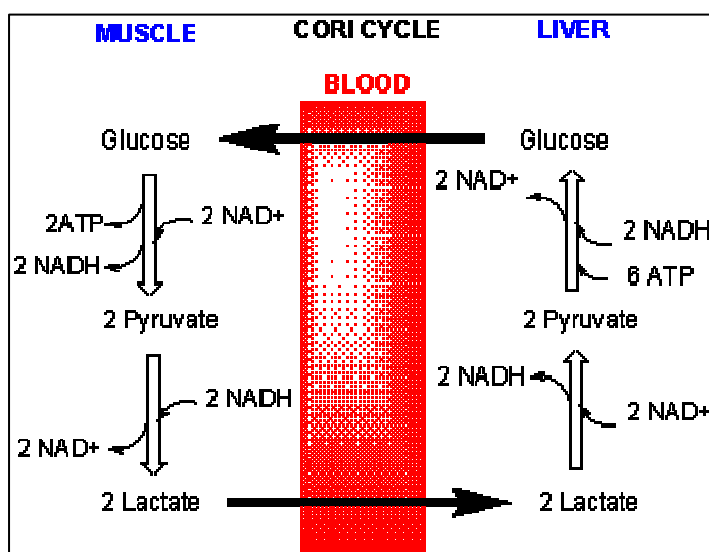


**Εικόνα 2.** Η Γλυκόλυση

Η γλυκόλυση αφορά στο μεταβολικό μονοπάτι που μετατρέπει τη γλυκόζη σε **πυροσταφυλικό οξύ** με ταυτόχρονη απελευθέρωση ενέργειας υπό τη μορφή **ATP** και **NADH**. Συγκεκριμένα, παράγονται 2 μόρια **ATP** και 2 μόρια **NADH**, όπου κάθε μόριο **NADH** μετατρέπεται σε 3 μόρια **ATP**, άρα σύνολο 8 μόρια **ATP** (Stryer, 1995 ; Berg, 2012).

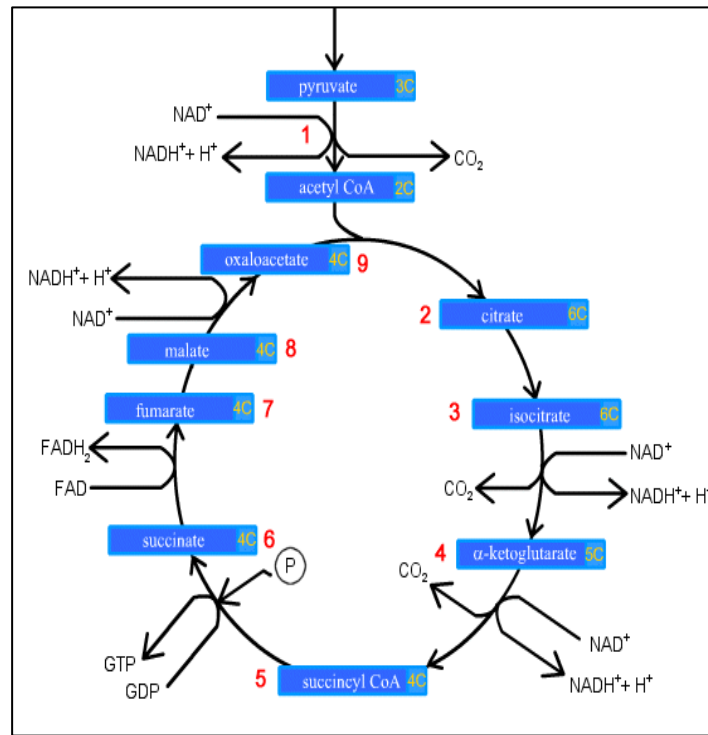
Σε παρατεταμένη μυϊκή συστολή, όπου το οξυγόνο δεν επαρκεί, το πυροσταφυλικό με την καταλυτική δράση της αφυδρογονάσης του γαλακτικού οξέος μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ κι αποσκοπεί στην επανοξείδωση του NADH, η οποία είναι απαραίτητη για να προχωρήσει η γλυκόλυση που απαιτεί NAD<sup>+</sup>. Το γαλακτικό οξύ σε παρατεταμένη μυϊκή λειτουργία είτε αποβάλλεται είτε μετατρέπεται σε γλυκόζη και κατόπιν αποθηκεύεται ως γλυκογόνο. Αυτό συμβαίνει τόσο επειδή το γαλακτικό μειώνει το pH των μυών, άρα και την ικανότητα έργου τους, όσο κι επειδή οι μύες δεν έχουν επαρκή αποθέματα γλυκογόνου για τη μυϊκή συστολή.

Σε συνεχή μυϊκή συστολή το γλυκογόνο των μυών μεταφέρεται στο ήπαρ για γλυκογονόλυση κι απόδοση ενέργειας. Σε φάση ανάνηψης, γλυκόζη μεταφέρεται από το ήπαρ στους μύες για αποθήκευση γλυκογόνου. Η διαδικασία αυτή αποτελεί τον **κύκλο του Cori** και περιγράφεται στην Εικόνα 3 (Berg, 2012).



Εικόνα 3. Κύκλος του Cori

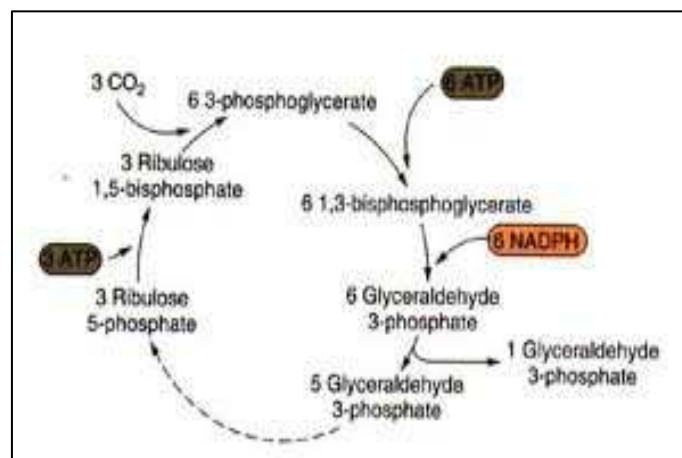
Σε αερόβιες συνθήκες το πυροσταφυλικό οξύ μετατρέπεται σε **ακετυλοσυνένζυμο Α (AcCoA)**. Από την πλήρη οξείδωση του AcCoA στον **κύκλο του Krebs** παράγονται CO<sub>2</sub>, απαραίτητο σε καρβοξυλιώσεις και ρύθμιση του pH του αίματος, νερό, ATP και NADH, FADH<sub>2</sub>, NADPH, τα οποία μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας αποδίδουν ATP.



**Εικόνα 4.** Ο κύκλος του *Krebs* ή κύκλος του κιτρικού οξέως

Επιπλέον, από τις αντιδράσεις του κύκλου του κιτρικού οξέως προκύπτουν ενδιάμεσες ενώσεις, όπως το φουμαρικό οξύ, το μηλικό οξύ, το οξαλικό οξύ κ.ά, που χρησιμοποιούνται σαν πρόδρομες ενώσεις σε βιοσυνθέσεις (Δημόπουλος, 2000).

Μια εναλλακτική βιοχημική πορεία της γλυκόζης αποτελεί ο κύκλος των φωσφοπεντοζών, όπου οξειδώνεται το 30% της γλυκόζης. Η γλυκόλυση με τον κύκλο των πεντοζών γίνονται ταυτόχρονα σε όλους τους ιστούς εκτός από τους μύες (αποκλειστικά γλυκόλυση) και το ήπαρ όπου υπερισχύει ο κύκλος των πεντοζών.



**Εικόνα 5.** Κύκλος των φωσφοπεντοζών

Το NADPH χρησιμοποιείται στη βιοσύνθεση λιπαρών οξέων, χοληστερόλης και στεροειδών ορμονών και στην εξουδετέρωση ελευθέρων ριζών. Ακόμα, σχηματίζονται τα σάκχαρα που συμμετέχουν στη σύνθεση νουκλεοτιδίων. Ο κύκλος των πεντοζών είναι εξαιρετικά σημαντικός για τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς (Γεωργάτσος, 1989).

## 2.1 Σχηματισμός της γλυκόζης

Η βιοσύνθεση της γλυκόζης είναι απαραίτητη για την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού και την αποκατάσταση των αποθεμάτων γλυκογόνου στο ήπαρ. Διακρίνεται σε γλυκονεογένεση, που σχετίζεται με τις μεταβολικές πορείες των λιπαρών οξέων και των αμινοξέων, και τη γλυκοζογένεση, η οποία λαμβάνει χώρα σε αναερόβιο επίπεδο.

Η **γλυκονεογένεση** λαμβάνει χώρα κυρίως στα μιτοχόνδρια των ηπατικών κυττάρων και σε μικρότερο βαθμό στους νεφρούς. Ξεκινά από το πυροσταφυλικό ή οξαλοξικό οξύ, τα οποία εκτός των άλλων μπορούν να μετατραπούν και σε ενδιάμεσα προϊόντα του κύκλου του κύκλου του Krebs. Η διαδικασία της νεογλυκογένεσης είναι απαραίτητη γιατί:

- συντίθεται ηπατικό γλυκογόνο, το οποίο τροφοδοτεί τον οργανισμό με γλυκόζη για μικρό χρονικό διάστημα, όταν δε λαμβάνεται γλυκόζη από την τροφή και
- αποτελεί το μοναδικό καύσιμο για τον εγκέφαλο και τα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Στον άνθρωπο μπορούν να παραχθούν περίπου 250 g γλυκόζης ημερησίως.

Η γλυκογενετική πορεία είναι, εν μέρει, αντίστροφη πορεία της γλυκόλυσης. Διαφέρει σε τρεις αντιδράσεις και συγκεκριμένα στην αντίδραση 10, 3 και 1 (βλ. εικ. 1). Αυτές οι αντιδράσεις καταλύονται από διαφορετικά ένζυμα κατά τη νεογλυκογένεση και είναι μονόδρομες, ενώ όλες οι υπόλοιπες που καταλύονται από τα ίδια ένζυμα είναι αμφίδρομες

Το ένζυμο που καταλύει την μετατροπή του φωσφοενολοπυροσταφυλικού σε πυροσταφυλικό οξύ είναι η κινάση του πυροσταφυλικού. Κατά τη γλυκονεογένεση το

πυροσταφυλικό μετατρέπεται σε φωσφοενολοπυροσταφυλικό έμμεσα. Αρχικά, το πυροσταφυλικό μέσω της πυροσταφυλικής καρβοξυλάσης μετατρέπεται σε οξαλικό οξύ. Το οξαλικό, που μέχρι στιγμής βρίσκεται στο μιτοχόνδριο, δεν μπορεί να διαπεράσει τη μεμβράνη αυτού του οργανιδίου. Έτσι μετατρέπεται σε μηλικό οξύ, κι αφού διασχίσει τη μιτοχονδριακή μεμβράνη και φθάσει στο κυτταρόπλασμα μετατρέπεται εκ νέου σε οξαλικό. Πλέον, το οξαλικό μέσω της φωσφοενολοπυροσταφυλικής καρβοξυκινάσης μετατρέπεται σε φωσφοενολοπυροσταφυλικό οξύ.

Στη γλυκόλυση, η 6-φωσφορική φρουκτόζη φωσφορυλιώνεται σε 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη με τη δράση της φωσφοφρουκτοκινάσης. Ωστόσο, στη νεογλυκογένεση το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την αποφωσφορυλίωση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης σε 6-φωσφορική φρουκτόζη είναι η φωσφατάση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης.

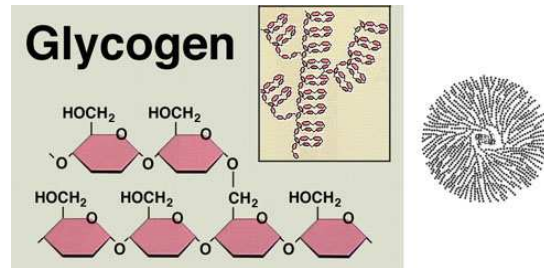
Τέλος, ενώ κατά τη γλυκόλυση η γλυκόζη φωσφορυλιώνεται σε 6-φωσφορική γλυκόζη από μια κινάση, κατά τη γλυκονεογένεση το υπεύθυνο ένζυμο για την αντίστροφη πορεία είναι η φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης. Η τελευταία αντίδραση είναι μείζονος σημασίας καθώς η γλυκόζη μπορεί να εισέλθει στην κυτταρική μεμβράνη σε αντίθεση με την 6-φωσφορική γλυκόζη. Προς τούτο, σε ιστούς όπου η 6-φωσφορική γλυκόζη προορίζεται για ενέργεια δεν υπάρχει φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης (μύες, εγκέφαλος) (Δημόπουλος, 2000; Berg, 2012).

Η **γλυκοζογένεση** αφορά στη μετατροπή του γαλακτικού οξέος σε πυροσταφυλικό οξύ στο κυτταρόπλασμα και κάτω από αναερόβιες συνθήκες. Πρόκειται για την αντίστροφη πορεία του κύκλου του Cori (Δημόπουλος, 2000 ; Berg, 2012).

### **2.3 Μεταβολισμός του γλυκογόνου**

Αναπόσπαστο κομμάτι του μεταβολισμού των υδατανθράκων, και της γλυκόζης ειδικότερα, αποτελούν οι μεταβολικές πορείες που είναι υπεύθυνες για τη σύνθεση και την αποδόμηση του γλυκογόνου. Το γλυκογόνο είναι ένα διακλαδισμένος

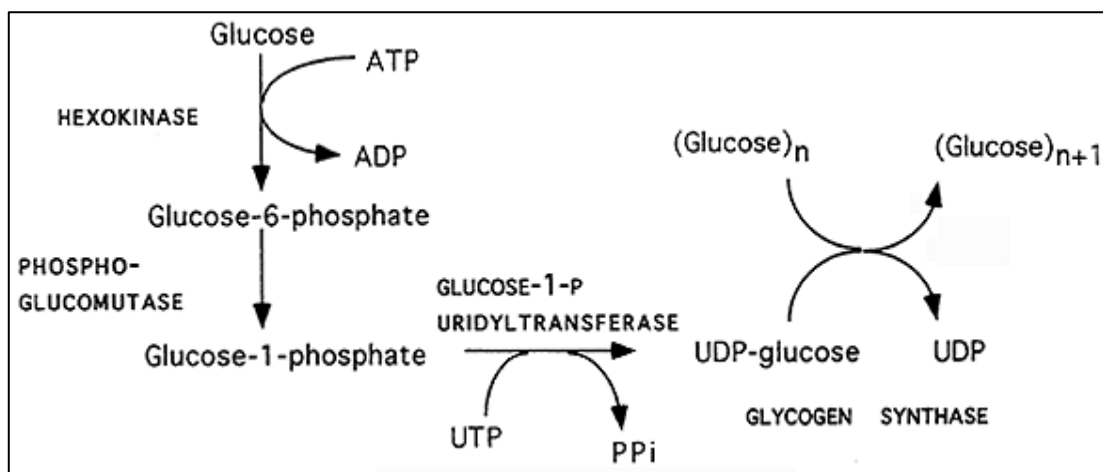
πολυσακχαρίτης που αποτελεί αποθήκη ενέργειας στα ζώα και τους μύκητες. Στον ανθρώπινο οργανισμό αποθηκεύονται περί τα 450 g, εκ των οποίων το 1/3 στο ήπαρ και τα 2/3 στους μύες.



**Εικόνα 6.** Σχηματική απεικόνιση γλυκογόνου

Το γλυκογόνο είναι ένα πολυμερές αποτελούμενο από γραμμικές αλυσίδες καταλοίπων γλυκόζης και αλυσίδες που διακλαδίζονται κάθε δέκα μόρια γλυκόζης. Αυτές σχηματίζονται μεταξύ των μορίων γλυκόζης με  $\alpha$ -1, 4 γλυκοζιτικούς δεσμούς ενώ οι διακλαδιζόμενες αλυσίδες με  $\alpha$ -1, 6 γλυκοζιτικούς δεσμούς (Berg, 2012).

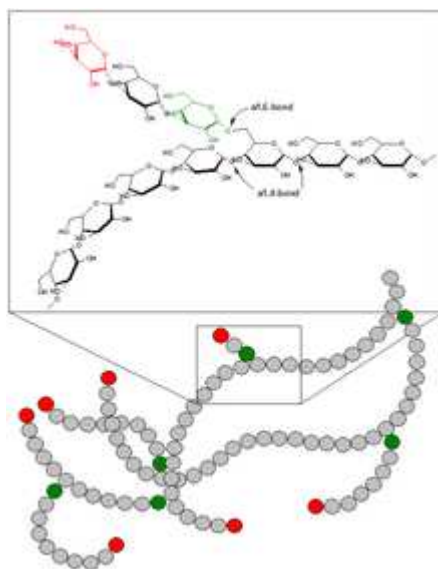
Η **γλυκογονογένεση** αποτελεί τη διαδικασία σύνθεσης του γλυκογόνου, όπου μόρια γλυκόζης ενώνονται σε αλυσίδες γλυκογόνου. Αυτή η διαδικασία διεγείρεται τόσο σε καταστάσεις ηρεμίας όσο και από την ινσουλίνη, που εκκρίνεται μετά από υψηλή γλυκαιμία.



**Εικόνα 7.** Μεταβολικό μονοπάτι σύνθεσης του γλυκογόνου

Η UDP γλυκόζη είναι μια ένωση υψηλής ενέργειας και με τη δράση της συνθάσης του γλυκογόνου ενσωματώνει ένα μόριο γλυκόζης στην αλυσίδα του γλυκογόνου. Για την περαιτέρω πορεία της αντίδρασης είναι απαραίτητο το ένζυμο διακλάδωσης. Δημιουργεί διακλαδώσεις στο γλυκογόνο, ώστε να μεταφέρεται, από μια αλυσίδα 11 μορίων γλυκόζης ενωμένα με  $\alpha$ -1, 4 γλυκοζιτικό δεσμό, μια ομάδα 7 μορίων γλυκόζης για να σχηματίσει μια πλάγια αλυσίδα με  $\alpha$ -1, 6 γλυκοζιτικό δεσμό, που να απέχει 4 μόρια γλυκόζης από την προηγούμενη πλευρική αλυσίδα (Berg, 2012).

Η **γλυκογονόλυση** αφορά στη διάσπαση του γλυκογόνου σε 1-φωσφορική γλυκόζη και γλυκόζη. Το ένζυμο που είναι υπεύθυνο για την απομάκρυνση μονομερών γλυκόζης από την αλυσίδα του γλυκογόνου μέσω φωσφορυλίωσης είναι η φωσφορυλάση του γλυκογόνου. Η γλυκογονόλυση λαμβάνει χώρα τόσο στους μύες όσο και στο ήπαρ ως απάντηση σε ορμονικά και νευρικά ερεθίσματα, έχοντας εξέχοντα ρόλο στη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στην αιματική κυκλοφορία (Δημόπουλος, 2000; Berg, 2012).



**Εικόνα 8.** Διάσπαση του γλυκογόνου

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:

### **Ρύθμιση του Μεταβολισμού της Γλυκόζης**

Η ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης, αλλά και των υδατανθράκων γενικότερα, αποτελεί σημείο αναφοράς για την ομοιοστασία της γλυκόζης, της οποίας η διατάραξη σχετίζεται με μεταβολικές παθολογικές καταστάσεις.

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης ρυθμίζεται με ένα ενιαίο τρόπο. Ουσιαστικά εξαρτάται από την ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού. Σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση έχουν ενώσεις που υποδηλώνουν περίσσεια ή έλλειμμα ενέργειας. Αρχικά σημαίνοντα ρόλο έχουν τα ενεργειακά νομίσματα ATP και NADH, αφού οι λόγοι ATP/AMP και NADH/NAD<sup>+</sup> καθορίζουν την ταχύτητα των αντιδράσεων στον οργανισμό. Βασικό ρόλο έχουν, επίσης, οι μεταβολίτες, δηλαδή τα αντιδρώντα και τα προϊόντα των αντιδράσεων. Οι αντιδράσεις μπορούν να διακριθούν:

- σε αυτές που βρίσκονται σε κατάσταση ισορροπίας κι η ταχύτητά τους εξαρτάται από το υπόστρωμα, όπου όσο περισσότερα υποστρώματα τόσο ταχύτερη η αντίδραση και
- σε αυτές που απέχουν από την ισορροπία, όπου η ταχύτητα είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του υποστρώματος κι εξαρτάται από τη δραστικότητα του ενζύμου.

Η δραστικότητα του ενζύμου γίνεται μέσω τροποποίησης της συγκέντρωσής του. Μολονότι, απαιτεί μεγάλο χρονικό διάστημα, είναι εφικτή η τροποποίηση της δραστικότητας μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα ή λεπτά με τη δράση ορμονών.

Οι ορμόνες είναι απαραίτητες για να μη δρουν ανεξέλεγκτα τα κύτταρα και να υπάρχει κάποιου είδους διακυτταρική επικοινωνία. Οι ορμόνες που συμμετέχουν στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι η ινσουλίνη, η γλυκαγόνη και η επινεφρίνη (Γεωργάτσος, 1989 ; Stryer, 1995).

Η **ινσουλίνη** συντίθεται στα β – κύτταρα του παγκρέατος και δρα μέσω πρωτεϊνικών κινασών. Οι κινάσεις αυτές είτε επηρεάζουν τη μεταγραφή γονιδίων, όπως το γονίδιο της εξοκινάσης, της φωσφοφρουκτοκινάσης, της πυροσταφυλικής κινάσης, είτε ρυθμίζουν τη δραστικότητα ενζύμων όπως τη συνθάση του γλυκογόνου.



Η ινσουλίνη δίδει το σήμα για την είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα κι ευνοεί τη γλυκογονοσύνθεση, λιποσύνθεση και πρωτεϊνοσύνθεση.

Η **γλυκαγόνη** συντίθεται στα  $\alpha$  – κύτταρα των νησιδίων του Langerhans στο πάγκρεας. Κατά την έκκρισή της συνδέεται με τον υποδοχέα της, ο οποίος συνδέεται με G πρωτεΐνες. Έτσι ενεργοποιείται η αδενυλική κυκλάση προς σχηματισμό cAMP, ενεργοποιώντας την πρωτεϊνική κινάση A. Η τελευταία αποφωσφορυλιώνει ρυθμιστικά ένζυμα (συνθάση και φωσφορυλάση γλυκογόνου) για να μεταβάλλει το μεταβολισμό της γλυκόζης αντίστροφα απ' ότι η ινσουλίνη. Η γλυκαγόνη αποσκοπεί σε γλυκογονόλυση, γλυκονεογένεση και κετογένεση, έχει λιπολυτική δράση στο λιπώδη ιστό και πρωτεολυτική δράση στο μυϊκό ιστό.

Η **επινεφρίνη** συντίθεται από τυροσίνη στα κύτταρα του φλοιού των επινεφριδίων κι έχει παρόμοια δράση με αυτή της γλυκαγόνης (Δημόπουλος, 2000).

Οι παραπάνω ορμόνες, μεταβολίτες, ένζυμα και μεταφορείς ενέργειας ρυθμίζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης σε καίρια σημεία, έτσι ώστε να μην υπάρχει ανεξέλεγκτη σπατάλη ενέργειας κατά την τέλεση των αντιδράσεων, αλλά και για μεγαλύτερη εξειδίκευση.

Εν γένει, η ρύθμιση των μεταβολικών μονοπατιών σχετίζεται με τη ρύθμιση δραστηριότητας – λειτουργικότητας των ενζύμων με ρόλο κλειδί. Η ρύθμιση αυτή μπορεί να είναι είτε ομοιοπολική, με προσθήκη κάποιας ομάδας στη δομή του ενζύμου με ομοιοπολικό τρόπο, είτε αλλοστερική – μη ομοιοπολική, με προσθήκη κάποιας ομάδας με ομοιοπολικό τρόπο (Δημόπουλος, 2000).

## 2.1 Ρύθμιση της γλυκόλυσης

Ανάλογα με τις ανάγκες σε γλυκόζη στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου πραγματοποιείται είτε γλυκόλυση είτε γλυκονεογένεση. Τα κύρια σημεία αυτών των μεταβολικών μονοπατιών αφορούν 3 αντιδράσεις, όπου είναι μονόδρομες. Αναφορικά οι αντιδράσεις αυτές είναι η αλληλομετατροπή γλυκόζης και 6 φωσφορικής γλυκόζης (**εξοκινάση**), η αλληλομετατροπή 6-φωσφορικής φρουκτόζης και 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης (**φωσφοφρουκτοκινάση**) και η αλληλομετατροπή

φωσφοενολοπυρο-σταφυλικού και πυροσταφυλικού οξέος (**κινάση πυροσταφυλικού**).

Η κινάση που φωσφορυλιώνει τη γλυκόζη σε 6-φωσφορική γλυκόζη βρίσκεται σε τέσσερις ισομορφές. Οι τρεις πρώτες εντοπίζονται στους μύες και φέρουν το όνομα **εξοκινάση**, ενώ η τέταρτη βρίσκεται στο ήπαρ και καλείται **γλυκοκινάση**. Η **εξοκινάση II**, που βρίσκεται στους μύες και τον εγκέφαλο, έχει υψηλή συγγένεια με τη γλυκόζη, δηλαδή φωσφορυλιώνει τη γλυκόζη ακόμα και σε χαμηλά επίπεδα γλυκαιμίας για την παραγωγή ενέργειας. Ωστόσο, όταν αυξάνεται η 6 φωσφορική γλυκόζη, τότε το ένζυμο υπόκειται αλλοστερική αναστολή και διακόπτεται η δράση της. Η **γλυκοκινάση**, αντίθετα, έχει χαμηλή συγγένεια με τη γλυκόζη και φωσφορυλιώνει τη γλυκόζη σε αυξημένα επίπεδα γλυκαιμίας. Εκτός αυτής της αλλοστερικής ρύθμισης, η γλυκοκινάση ελέγχεται και από μία ειδική πρωτεΐνη, που σε υψηλή 6-φωσφορική γλυκόζη προσδένεται στη γλυκοκινάση και τη μεταφέρει από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα του κυττάρου καθιστώντας τη ανενεργή. Σε υψηλή γλυκαιμία, η γλυκόζη μέσω των glut 2 εισέρχεται στο ηπατοκύτταρο, απελευθερώνοντας τη γλυκοκινάση από την ειδική πρωτεΐνη. Η γλυκοκινάση μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα κι ενεργοποιεί τη γλυκόλυση.

Το δεύτερο σημείο – κλειδί ρύθμισης αφορά στη μετατροπή της 6 φωσφορικής φρουκτόζης σε 1,6 διφωσφορική φρουκτόζη μέσω της **φωσφοφρουκτοκινάσης-1**. Οι αλλοστερικοί αναστολείς της φωσφοφρουκτοκινάσης-1 είναι μόρια που υποδηλώνουν περίσσεια ενέργειας, όπως το ATP, το κιτρικό οξύ, λιπαρά οξέα, ενώ αλλοστερικοί ενεργοποιητές είναι το ADP και το AMP. Σημαντικό ρόλο σε αυτό το σημείο του μεταβολισμού της γλυκόζης έχει και η **2,6-διφωσφορική φρουκτόζη**. Η τελευταία ενεργοποιεί τη φωσφοφρουκτοκινάση -1, ενώ αναστέλλει και τη φωσφατάση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης κι έτσι μειώνεται η γλυκονεογένεση κι ευνοείται η γλυκόλυση. Συγκεκριμένα σε υψηλή γλυκαιμία, η ινσουλίνη ρυθμίζει τη βιοσύνθεση της 2,6-διφωσφορικής φρουκτόζης στο ήπαρ και αυξάνει τα επίπεδά της, διεγείροντας τη γλυκόλυση. Επίσης, η **5-φωσφοξυλουλόζη** τροποποιεί αλλοστερικά τη φωσφοφρουκτοκινάση. Σε υψηλή γλυκαιμία αυξάνεται η 5-φωσφοξυλουλόζη, ενεργοποιώντας μια φωσφατάση που αποφωσφορυλιώνει κι ενεργοποιεί τη φωσφοφρουκτοκινάση-2. Έτσι αυξάνονται τα επίπεδα της 2,6-διφωσφορικής φρουκτόζης, με συνέπεια τη γλυκόλυση. Με αυτό τον τρόπο

παράγονται ATP και NADPH, που μαζί συνθέτουν λιπαρά οξέα. Έτσι συνδέεται η γλυκολυτική με τη βιοσυνθετική πορεία των λιπαρών οξέων. Τέλος, σε χαμηλή γλυκόζη οι ορμόνες γλυκαγόνη κι επινεφρίνη ενεργοποιούν την αδενυλική κυκλάση, που συνθέτει το cAMP, διεγείροντας την ενεργοποίηση μίας πρωτεϊνικής κινάσης, η οποία προάγει την απελευθέρωση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης, διακόπτοντας τη γλυκόλυση κι ευνοώντας τη νεογλυκογένεση.

Τέλος, το τρίτο σημείο – κλειδί ρύθμισης της γλυκολυτικής πορείας είναι η μετατροπή του φωσφοενολοπυροσταφυλικού σε πυροσταφυλικό, με την καταλυτική δράση της **πυροσταφυλικής κινάσης**. Το ένζυμο αυτό αναστέλλεται αλλοστερικά από ενώσεις που υποδηλώνουν περίσσεια ενέργειας, όπως το ATP, το ακετυλοσυνένζυμο Α (AcCoA) και τα λιπαρά οξέα, ενώ ενεργοποιείται από τη 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη, που υποδηλώνει έλλειμμα ενέργειας. Το ένζυμο ρυθμίζεται κι ομοιοπολικά. Συγκεκριμένα σε χαμηλή γλυκαιμία, η γλυκαγόνη ενεργοποιεί τη φωσφορυλίωση της πυροσταφυλικής κινάσης, απενεργοποιώντας τη και σταματώντας τη γλυκόλυση (Δημόπουλος, 2000).

## 2.2 Ρύθμιση της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης

Ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού σε ενέργεια και γλυκόζη, η αντίδραση της μετατροπής του πυροσταφυλικού οξέος σε AcCoA αποτελεί καίριο σημείο ρύθμισης του μεταβολισμού της γλυκόζης και των υδατανθράκων σε αερόβιες συνθήκες. Το AcCoA θα οξειδωθεί πλήρως στον κύκλο του Krebs και τα NADH που θα προκύψουν θα οξειδωθούν εκ νέου στην αναπνευστική αλυσίδα για να αποδώσουν ATP. Η αντίδραση καταλύεται από την **πυροσταφυλική αφυδρογονάση** που αποτελεί ένα σύμπλοκο τριών ενζύμων. Το σύμπλοκο αναστέλλεται αλλοστερικά από ενώσεις που υποδηλώνουν περίσσεια ενέργειας, όπως AcCoA, ATP, NADH και λιπαρά οξέα, ενώ ενεργοποιείται από ενώσεις με έλλειμμα ενέργειας όπως  $\text{NAD}^+$ , CoASH και AMP. Επιπλέον, το σύμπλοκο ρυθμίζεται και ομοιοπολικά. Συγκεκριμένα, το σύμπλοκο περιέχει μία ειδική κινάση και μία ειδική φωσφατάση. Η πρώτη, που ενεργοποιείται από ενώσεις υψηλής ενέργειας (ATP, NADH, AcCoA), φωσφορυλιώνει το σύμπλοκο και το απενεργοποιεί. Η δεύτερη, που ενεργοποιείται από αυξημένα επίπεδα ιόντων

ασβεστίου που υποδηλώνουν υψηλά ποσά ATP, αποφωσφορυλιώνει το σύμπλοκο και το ενεργοποιεί (Δημόπουλος, 2000).

### 2.3 Ρύθμιση του κύκλου του Krebs

Στην αλληλουχία της αερόβιας οξειδωσης της γλυκόζης ακολουθεί ο κύκλος του κιτρικού οξέος. Εν πολλοίς, η ρύθμιση του κύκλου βασίζεται στα υποστρώματά του. Ωστόσο, υπάρχουν τρία σημεία κλειδιά για την πορεία του κύκλου. Αρχικά, η αντίδραση της **κιτρικής συνθάσης** αναστέλλεται από ενώσεις που υποδηλώνουν περίσσεια ενέργειας, όπως NADH, ATP, κιτρικό οξύ και ηλεκτρυλο – coA. Άλλο σημείο ρύθμισης είναι η αντίδραση της **ισοκιτρικής αφυδρογονάσης**, η οποία ενεργοποιείται από ιόντα ασβεστίου. Τέλος, η αντίδραση της **αφυδρογονάσης του ακετογλουταρικού οξέος** αναστέλλεται από το ηλεκτρυλο – coA, το NADH και ενεργοποιείται από ιόντα ασβεστίου (Δημόπουλος, 2000).

### 2.4 Ρύθμιση μεταβολισμού του γλυκογόνου

Εξίσου μεγάλης σημασίας για το μεταβολισμό της γλυκόζης και των υδατανθράκων είναι και η ρύθμιση του μεταβολισμού του γλυκογόνου. Δύο ένζυμα έχουν πρωτεύοντα ρόλο στη ρύθμιση, η φωσφορυλάση κι η συνθάση του γλυκογόνου.

Η **φωσφορυλάση του γλυκογόνου** καταλύει τη διάσπαση του γλυκογόνου. Βρίσκεται σε δύο μορφές, την ενεργό φωσφορυλιωμένη μορφή (**φωσφορυλάση-α**) και την ανενεργό αποφωσφορυλιωμένη μορφή (**φωσφορυλάση-β**). Το ένζυμο υπάρχει στο ήπαρ και του μύες. Στους μύες και κατόπιν έντονης συστολής παράγεται AMP, το οποίο ενεργοποιεί τη φωσφορυλάση-α προς γλυκογονόλυση για παραγωγή ενέργειας. Επιπλέον, σε αυξημένα επίπεδα ιόντων ασβεστίου ενεργοποιείται η κίνηση της φωσφορυλάσης, άρα και η φωσφορυλάση-α. Στο ήπαρ το ένζυμο υπόκειται τόσο ομοιοπολική όσο και αλλοστερική ρύθμιση. Η ομοιοπολική ρύθμιση αφορά στην επίδραση της γλυκαγόνης, όπου σε χαμηλή γλυκαιμία ενεργοποιεί την κίνηση της φωσφορυλάσης άρα και τη γλυκογονόλυση. Η αλλοστερική ρύθμιση σχετίζεται με τη γλυκόζη. Σε υψηλή γλυκαιμία, η γλυκόζη δεσμεύεται στο ηπατοκύτταρο

αποφωσφορυλιώνοντας τη φωσφορυλάση-α , δηλαδή απενεργοποιώντας τη και διακόπτοντας τη γλυκογονόλυση.

Η **συνθάση του γλυκογόνου** βρίσκεται, επίσης, σε δύο μορφές, την αποφωσφορυλιωμένη δραστική μορφή και τη φωσφορυλιωμένη αδρανή μορφή. Μεγάλη σημασία στην ενεργότητα της συνθάσης έχει η αλλοστερική ρύθμιση που επιβάλλει η κινάση-3. Συγκεκριμένα, αποφωσφορυλιώνει τη συνθάση (ενεργοποιώντας τη), ενώ παράλληλα η πρωτεϊνική φωσφατάση αποφωσφορυλιώνει τη φωσφορυλάση του γλυκογόνου κι επάγει τη γλυκογονοσύνθεση. Επίσης, σε αυξημένη γλυκαιμία η εκκρινόμενη ινσουλίνη ενεργοποιεί την κινάση-3 κι έτσι η συνθάση του γλυκογόνου παραμένει στην αποφωσφορυλιωμένη μορφή. Παράλληλα, η ινσουλίνη ενεργοποιεί την πρωτεϊνική φωσφατάση (PP1) (Δημόπουλος, 2000).

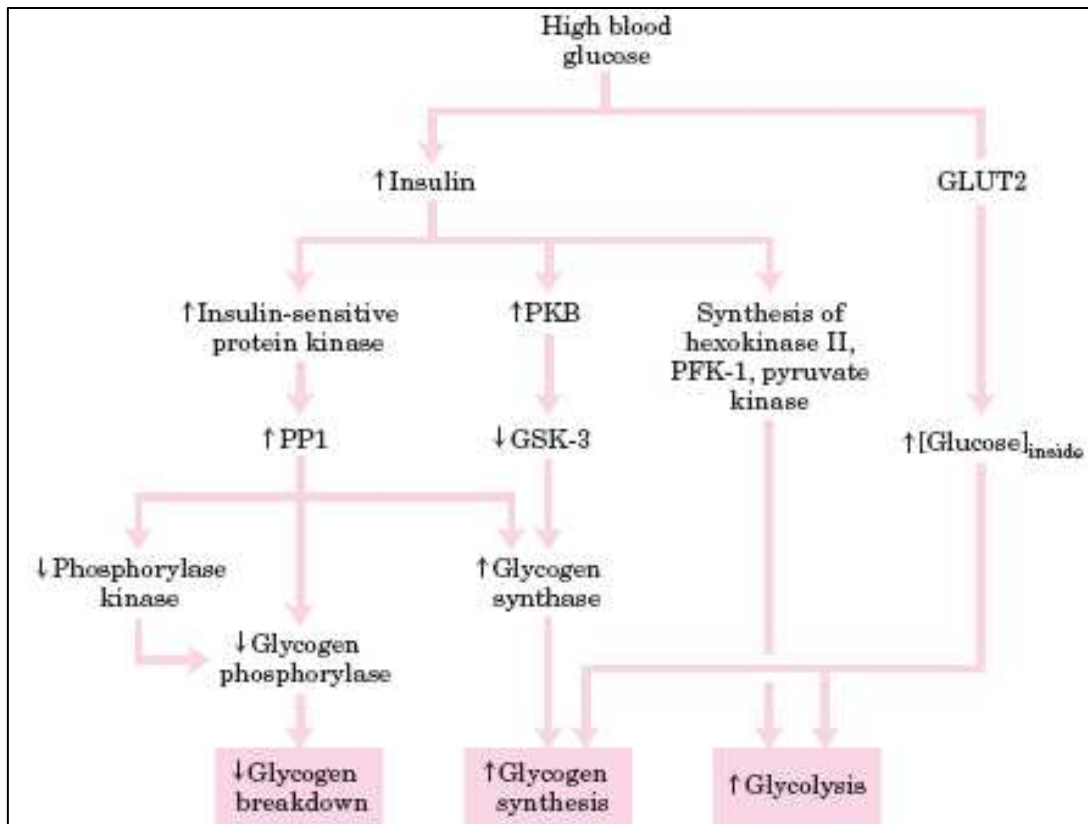
Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά τα σημεία ρύθμισης του μεταβολισμού της γλυκόζης και την αντίστοιχη επίδρασή τους.

<b>Πίνακας 1. Σημεία ρύθμισης μεταβολισμού της γλυκόζης</b>				
<b>Ένζυμο</b>	<b>Μεταβολικό μονοπάτι</b>	<b>Σημείο ρύθμισης</b>	<b>Αναστολέας / Ενεργοποιητής</b>	<b>Επίδραση στη μεταβολική πορεία</b>
Εξοκινάση II	Γλυκόλυση	Γλυκόζη → 6-φωσφορική γλυκόζη	6-φωσφορική γλυκόζη (αναστολέας)	Διακοπή γλυκόλυσης
Γλυκοκινάση	Γλυκόλυση	Γλυκόζη → 6-φωσφορική γλυκόζη	Υψηλή γλυκαιμία (ενεργοποιητής)	Έναρξη γλυκόλυσης
Γλυκοκινάση	Γλυκόλυση	Γλυκόζη → 6-φωσφορική γλυκόζη	6-φωσφορική γλυκόζη (αναστολέας)	Διακοπή γλυκόλυσης
Φωσφοφρουκτοκινάση-1	Γλυκόλυση	6-φωσφορική φρουκτόζη → 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη	ATP, κιτρικό οξύ, λιπαρά οξέα (αναστολείς)	Διακοπή γλυκόλυσης
Φωσφοφρουκτοκινάση-1	Γλυκόλυση	6-φωσφορική φρουκτόζη → 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη	ADP, AMP (ενεργοποιητές)	Έναρξη γλυκόλυσης
Φωσφοφρουκτοκινάση-1	Γλυκόλυση	6-φωσφορική φρουκτόζη → 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη	2,6-διφωσφορική φρουκτόζη (ενεργοποιητής)	Έναρξη γλυκόλυσης
Φωσφατάση της 1,6 διφωσφορικής φρουκτόζης	Γλυκονεογένεση	1,6 διφωσφορική φρουκτόζη → 6 φωσφορική φρουκτόζη	2,6-διφωσφορική φρουκτόζη (αναστολέας)	Διακοπή νεογλυκογένεσης
Πυροσταφυλική κινάση	Γλυκόλυση	Φωσφοενολοπυροσταφυλικό → πυροσταφυλικό οξύ	ATP, AcoA, λιπαρά οξέα (αναστολείς)	Διακοπή γλυκόλυσης
Πυροσταφυλική κινάση	Γλυκόλυση	Φωσφοενολοπυροσταφυλικό → πυροσταφυλικό οξύ	1,6 διφωσφορική φρουκτόζη (ενεργοποιητής)	Έναρξη γλυκόλυσης

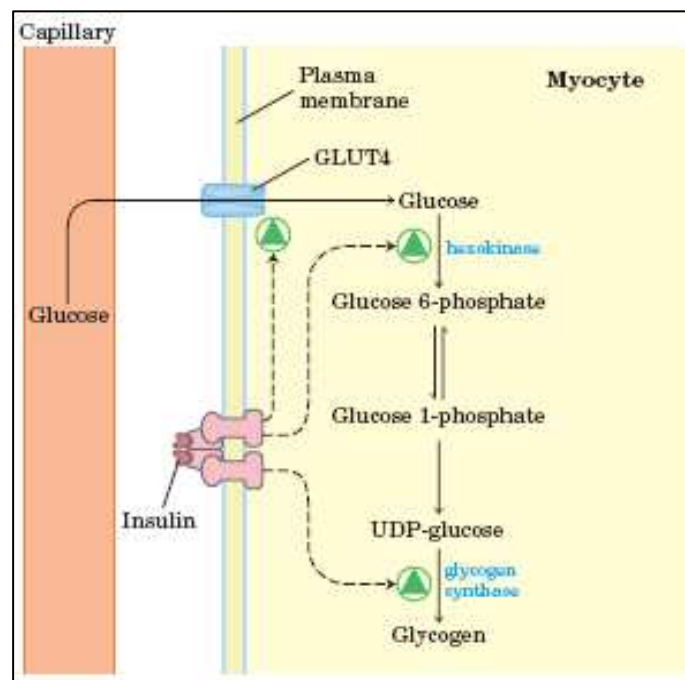
Ένζυμο	Μεταβολικό μονοπάτι	Σημείο ρύθμισης	Αναστολέας / Ενεργοποιητής	Επίδραση στη μεταβολική πορεία
Πυροσταφυλική κινάση	Γλυκόλυση	Φωσφοενολοπυροσταφυλικό → πυροσταφυλικό οξύ	Χαμηλή γλυκαιμία - Γλυκαγόνη (αναστολέας)	Διακοπή γλυκόλυσης
Πυροσταφυλική αφυδρογονάση	Αερόβια γλυκόλυση	Πυροσταφυλικό οξύ → ακετυλοσυνένζυμο Α	ATP, AcoA, λιπαρά οξέα, NADH (αναστολείς)	Διακοπή αερόβιας γλυκόλυσης
Πυροσταφυλική αφυδρογονάση	Αερόβια γλυκόλυση	Πυροσταφυλικό οξύ → ακετυλοσυνένζυμο Α	NAD <sup>+</sup> , CoASH, AMP (ενεργοποιητές)	Έναρξη αερόβιας γλυκόλυσης
Ειδική κινάση συμπλόκου πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης	Αερόβια γλυκόλυση	Πυροσταφυλικό οξύ → ακετυλοσυνένζυμο Α	ATP, AcoA, NADH (αναστολείς)	Διακοπή αερόβιας γλυκόλυσης
Ειδική φωσφατάση συμπλόκου πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης	Αερόβια γλυκόλυση	Πυροσταφυλικό οξύ → ακετυλοσυνένζυμο Α	Ιόντα ασβεστίου, ATP (ενεργοποιητές)	Έναρξη αερόβιας γλυκόλυσης
Κιτρική συνθάση	Κύκλος του Krebs	Ακετυλοσυνένζυμο Α → κιτρικό οξύ	NADH, ATP, κιτρικό οξύ, ηλεκτρυλο – coA (αναστολείς)	Διακοπή κύκλου του Krebs
Ισοκιτρική αφυδρογονάση	Κύκλος του Krebs	Ισοκιτρικό οξύ → α-κετογλουταρικό οξύ	Ιόντα ασβεστίου, ATP (ενεργοποιητές)	Έναρξη κύκλου του Krebs
Αφυδρογονάση του α-κετογλουταρικού οξέος	Κύκλος του Krebs	α – κετογλουταρικό οξύ → ηλεκτρυλο-coA	ηλεκτρυλο-coA, NADH (αναστολείς)	Διακοπή κύκλου του Krebs
Αφυδρογονάση του α-κετογλουταρικού οξέος	Κύκλος του Krebs	α – κετογλουταρικό οξύ → ηλεκτρυλο-coA	Ιόντα ασβεστίου, ATP (ενεργοποιητές)	Έναρξη κύκλου του Krebs
Φωσφορυλάση –α του γλυκογόνου (ή/και κινάση της φωσφορυλάσης)	Μεταβολισμός του γλυκογόνου	Διάσπαση γλυκογόνου	AMP, ιόντα ασβεστίου (ενεργοποιητές)	Έναρξη γλυκογονόλυσης
Φωσφορυλάση –α του γλυκογόνου (ή/και κινάση της φωσφορυλάσης)	Μεταβολισμός του γλυκογόνου	Διάσπαση γλυκογόνου	Χαμηλή γλυκαιμία - Γλυκαγόνη (ενεργοποιητής)	Έναρξη γλυκογονόλυσης
Φωσφορυλάση –α του γλυκογόνου	Μεταβολισμός του γλυκογόνου	Διάσπαση γλυκογόνου	Υψηλή γλυκαιμία (αναστολέας)	Διακοπή γλυκογονόλυσης
Φωσφορυλάση –α του γλυκογόνου	Μεταβολισμός του γλυκογόνου	Διάσπαση γλυκογόνου	Πρωτεϊνική φωσφατάση (αναστολέας)	Διακοπή γλυκογονόλυσης
Συνθάση του γλυκογόνου	Μεταβολισμός του γλυκογόνου	Σύνθεση γλυκογόνου	Κινάση -3 (ενεργοποιητής)	Έναρξη γλυκογονοσύνθεσης
Συνθάση του γλυκογόνου	Μεταβολισμός του γλυκογόνου	Διάσπαση γλυκογόνου	Πρωτεϊνική φωσφατάση (αναστολέας)	Διακοπή γλυκογονόλυσης

Η σπουδαιότητα των ρυθμιστικών μηχανισμών που συμμετέχουν στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και των υδατανθράκων γίνεται περισσότερο αντιληπτή ανάλογα με τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Στις εικόνες 9, 10, 11, 12 συνοψίζονται όλα όσα αναφέρθηκαν αναφορικά με τη ρύθμιση του μεταβολισμού

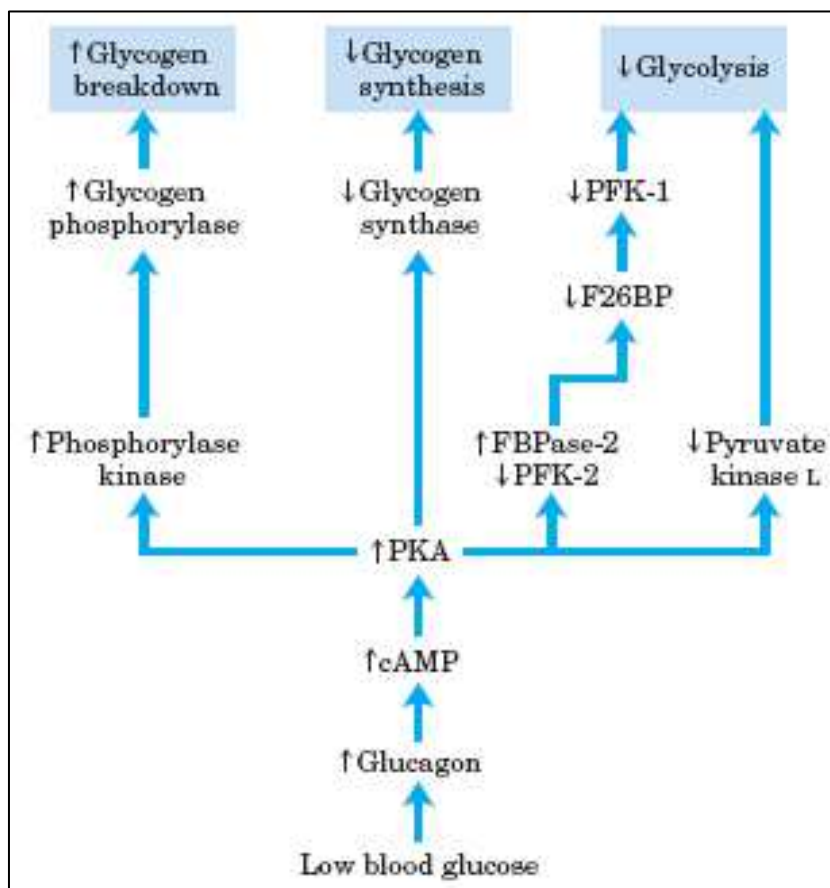
των υδατανθράκων ήπαρ και τους μύες στο μεταγενεματικό και μεταπορροφητικό στάδιο.



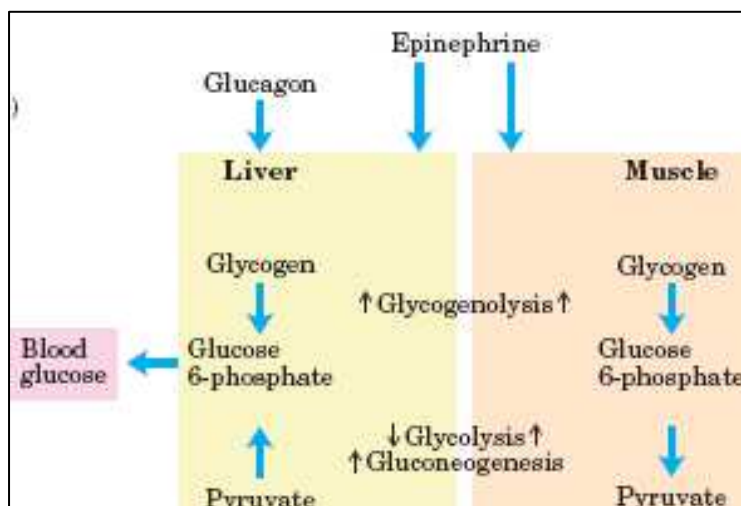
Εικόνα 9. Ρύθμιση υδατανθράκων στο ήπαρ μεταγενεματικά



Εικόνα 10. Ρύθμιση υδατανθράκων στους μύες μεταγενεματικά



Εικόνα 10. Ρύθμιση υδατανθράκων στο ήπαρ στο μεταπορροφητικό στάδιο



Εικόνα 11. Ρύθμιση υδατανθράκων στους μύες στο μεταπορροφητικό στάδιο



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:**

### **Διαταραχές Ομοιοστασίας της Γλυκαιμίας**

Η διατήρηση σταθερής συγκέντρωσης της γλυκόζης στην αιματική κυκλοφορία είναι κομβικής σημασίας για την υγεία του οργανισμού. Συχνά οι διαταραχές της ομοιόστασης της γλυκόζης, όπου εκδηλώνονται τόσο ως υπεργλυκαιμία όσο κι ως υπογλυκαιμία, αναφέρονται σε μεταβολικές παθήσεις. Η αιτιολογία της ασταθούς διατήρησης της γλυκαιμίας σε φυσιολογικά επίπεδα ποικίλει. Για την ακρίβεια, έχει φανεί ότι περιβαλλοντικοί, γενετικοί αλλά και μη αναγνωρίσιμοι παράγοντες επιδρούν θετικά στην εμφάνιση διαταραχών ομοιόστασης της γλυκόζης.

Οι κύριες μεταβολικές διαταραχές της γλυκαιμικής ανισορροπίας αναφέρονται στο **σακχαρώδη διαβήτη** και το **μεταβολικό σύνδρομο**.

#### **3.1 Σακχαρώδης Διαβήτης**

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί ένα σύμπλεγμα μεταβολικών καταστάσεων που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία, η οποία είναι αποτέλεσμα είτε ανεπαρκούς έκκρισης ινσουλίνης είτε ανεπαρκούς δράσης της ινσουλίνης είτε και των δύο. Η χρόνια υπεργλυκαιμία του Σακχαρώδη Διαβήτη σχετίζεται με δυσλειτουργία ή/και καταστροφή μιας μεγάλης γκάμας οργάνων όπως τα μάτια, οι νεφροί, η καρδιά και τα αιμοφόρα αγγεία (American Dietetic Association, 2012).

Ο επιπολασμός του Σακχαρώδη Διαβήτη έχει ρυθμούς επιδημίας σε όλες τις περιοχές της υφηλίου. Για το 2010 έχει υπολογισθεί ότι περίπου 280 εκατομμύρια άνθρωποι νοσούν, με τον τύπο 2 να αποτελεί το 90% των περιπτώσεων (Melmed et al., 2012). Το έτος 2025 υπολογίζεται ότι ο αριθμός των ενήλικων πασχόντων θα αγγίζει τα 300 εκατομμύρια (King et al., 1999). Ο Σακχαρώδης Διαβήτης πλήττει σαφέστατα τις δυτικές κοινωνίες, αλλά πλέον θεωρείται υπαρκτός κίνδυνος και για λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες. Ήδη η μεγαλύτερη αύξηση του επιπολασμού έχει παρατηρηθεί σε περιοχές της Ασίας και της Αφρικής, όπου η έγκαιρη διάγνωση των νοσούντων είναι δυσχερής, λόγω της ανεπαρκούς πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (Wild et al., 2004).

Η παθοφυσιολογία του Διαβήτη χαρακτηρίζεται από διαταραχές κυρίως του μεταβολισμού της γλυκόζης αλλά και των υπολοίπων υποστρωμάτων. Η τυπική κατηγοριοποίηση της νόσου διαχωρίζει τις υπεργλυκαιμικές καταστάσεις στις εξής ομάδες (Πιν. 2):

1. Ινσουλινοεξαρτώμενος ή τύπου 1 σακχαρώδης διαβήτης.
2. Μη ινσουλινοεξαρτώμενος ή τύπου 2 σακχαρώδης διαβήτης.
3. Άλλοι τύποι σακχαρώδη διαβήτη.
4. Σακχαρώδης διαβήτης κύησης.

Ο τύπου 1 αποτελεί το 5% των περιπτώσεων και χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια ινσουλίνης εξαιτίας καταστροφής των β – παγκρεατικών κυττάρων. Ο τύπου 2 αφορά στο 90% των περιπτώσεων και χαρακτηρίζεται από δύο κυρίαρχα ελλείμματα, την ινσουλινοαντίσταση και τη διαταραγμένη λειτουργία των β – κυττάρων. Το υπόλοιπο 5% των περιπτώσεων οφείλεται σε άλλα αίτια. Αναφορικά με το διαβήτη κύησης, συμβαίνει μεταξύ της 24<sup>ης</sup> και 28<sup>ης</sup> εβδομάδας κύησης όπου και το σώμα αυξάνει τις απαιτήσεις του για ινσουλίνη και πιστεύεται ότι προσβάλλει το 4 – 7 % των εγκύων, ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται (Kjos & Buchanan, 1999).

<b>Πίνακας 2. Αιτιολογική Κατηγοριοποίηση Σακχαρώδη Διαβήτη</b>
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1</b> ( καταστροφή β – κυττάρων με έλλειψη ινσουλίνης)
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2</b> (ινσουλινοαντίσταση με σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης)
<b>Άλλοι τύποι Σακχαρώδη Διαβήτη</b> (γενετικό έλλειμμα β – κυττάρων, γενετικό έλλειμμα δράσης ινσουλίνης, ασθένειες εξωκρινούς παγκρέατος, ενδοκρινοπάθειες, φαρμακευτικά σκευάσματα, μολύνσεις κ.α.)
<b>Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης</b>

Πηγή: American Diabetic Association 2004

Κλασσικά συμπτώματα όπως πολυδιψία, πολουρία και ταχεία απώλεια βάρους με αυξημένη γλυκόζη αίματος αποτελούν οδηγό για τη διάγνωση του Διαβήτη (Πιν. 3). Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση της γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα του

αίματος μεγαλύτερη από 126 mg/dl σε δυο συνεχόμενες μετρήσεις συνιστά Διαβήτη. Επίσης, η δοκιμή ανοχής της γλυκόζης αποτελεί μέθοδο αναφοράς για τη διάγνωση της νόσου, αλλά δεν είναι ιδιαίτερα εύχρηστη στη καθημερινή κλινική ιατρική. Τέλος, η αιμογλοβίνη A1c αποτελεί μια επαρκή μέθοδο ανίχνευσης και λαμβάνεται μαζί με τη γλυκόζη νηστείας πλάσματος. Όταν η αιμογλοβίνη A1c είναι μεγαλύτερη από 2 τυπικές αποκλίσεις, είναι πιθανή η παρουσία Διαβήτη και απαιτούνται επαναλαμβανόμενες εξετάσεις της γλυκόζης νηστείας πλάσματος (Barr et al., 2002). Τα κριτήρια για τη διάγνωση του διαβήτη κύησης παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

<b>Πίνακας 3. Διαγνωστικά Κριτήρια Σακχαρώδη Διαβήτη</b>
1. Συμπτώματα διαβήτη και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος $\geq 200$ mg/dl. Ως τυχαία τιμή ορίζεται η εξέταση της γλυκόζης οποιαδήποτε ώρα της ημέρας ανεξάρτητα από την ώρα κατανάλωσης του τελευταίου γεύματος.
2. Γλυκόζη νηστείας πλάσματος $\geq 126$ mg/dl. Ως νηστεία ορίζεται η αποχή από την τροφή τις τελευταίες 8 ώρες.
3. Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μεταγευματικά $\geq 200$ mg/dl κατά τη διάρκεια δοκιμής ανοχής της γλυκόζης.

Πηγή: American Diabetic Association 2004

<b>Πίνακας 4. Διαγνωστικά Κριτήρια Σακχαρώδη Διαβήτη Κύησης</b>	
<b>100 γρ γλυκόζης per os</b>	<b>mg/dl</b>
Γλυκόζη νηστείας	95
Τιμή μετά από 1 ώρα	180
Τιμή μετά από 2 ώρες	155
Τιμή μετά από 3 ώρες	140
<b>75 γρ γλυκόζης per os</b>	<b>mg/dl</b>
Γλυκόζη νηστείας	95
Τιμή μετά από 1 ώρα	180
Τιμή μετά από 2 ώρες	155

Πηγή: American Diabetic Association 2004

Από τη στιγμή που ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί κλασσική μεταβολική πάθηση, η αξιολόγηση των μεταβολικών αλλαγών και διαταραχών που λαμβάνουν χώρα κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική. Ο Διαβήτης ομοιάζει με κατάσταση νηστείας, ειδικότερα όσο αφορά την απόκριση των ηπατικών και μυϊκών κυττάρων και του λιπώδους ιστού. Συγκεκριμένα, σε χαμηλή αναλογία ινσουλίνης / γλυκαγόνης και σε υψηλά επίπεδα λιπαρών οξέων, το ήπαρ παράγει γλυκόζη, ενώ τα μυϊκά κύτταρα και ο λιπώδης ιστός χρησιμοποιούν τα λιπαρά οξέα και τις κετόνες αντί για γλυκόζη. Ωστόσο, στο Διαβήτη τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης έχουν παθολογικό χαρακτήρα (Robins et al., 2003).

Στο ήπαρ σε χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης, τα γλυκολυτικά ένζυμα μειώνονται και ο ρυθμός χρησιμοποίησης της γλυκόζης μειώνεται περισσότερο, σε σύγκριση με τη νηστεία, με συνέπεια την αύξηση της ηπατικής γλυκονεογένεσης και της παραγωγής VLDL λιποπρωτεϊνών. Μακροπρόθεσμα, οδηγεί σε 25% μεγαλύτερη συσσώρευση λιπιδίων στο πλάσμα, που όταν οξειδώνονται από το ήπαρ παράγονται τα κετονοσώματα, δηλαδή ακετόνη, ακετοξικό οξύ και β – υδροξυβουτυρικό οξύ.

Στους μύες το γλυκογόνο εξαντλείται, με συνέπεια τον πρωτεϊνικό καταβολισμό για τη νεογλυκογένεση. Ο καρδιακός και οι σκελετικοί μύες καλύπτουν τις ενεργειακές τους ανάγκες από τα κετονοσώματα και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Εν τω μεταξύ, τα λιποκύτταρα τροφοδοτούν με ελεύθερα λιπαρά οξέα υπό τη λιπολυτική επίδραση της γλυκαγόνης των κατεχολαμινών και της ανεπαρκούς ινσουλίνης (Shils et al., 1999).

Η εδραιωμένη συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη με καρδιαγγειακά νοσήματα, καθιστά την πρόληψη και έγκαιρη αντιμετώπισή του ως ένα από τα σημαντικότερα αντικείμενα επιστημονικών μελετών. Ο σακχαρώδης διαβήτης μεγιστοποιεί τον κίνδυνο θνησιμότητας και θνητότητας από καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι διαβητικοί άνδρες έχουν διπλάσιο ή/και τριπλάσιο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο, έμφραγμα και περιφερικές αγγειοπάθειες, ενώ οι διαβητικές γυναίκες τριπλάσιο ή και τετραπλάσιο κίνδυνο σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς (Resnick et al., 2001).

Εκτός από τις επιπλοκές του Διαβήτη σε μικροαγγειακό επίπεδο, όπως νευροπάθειες και αμφιβληστροειδοπάθειες, ο κίνδυνος διαταραχών σε αγγεία όπως οι

στεφανιαίες αρτηρίες, οι περιφερικές αρτηρίες κι οι καρωτιδικές φλέβες αυξάνεται κατακόρυφα, ιδιαίτερα στο διαβήτη τύπου 2. Καίτοι ο κίνδυνος είναι ευρέως γνωστός, οι υπάρχουσες στρατηγικές αντιμετώπισης δίδουν έμφαση στον έλεγχο του γλυκαιμικού ελέγχου περιορίζοντας με αυτό τον τρόπο τις μικροαγγειοπάθειες, όχι όμως και τις επιπλοκές στα μεγαλύτερα αγγεία. Η σχέση Διαβήτη και καρδιαγγειακών παθήσεων αφορά στο βαθμό αθηροσκλήρωσης. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι, τουλάχιστον στην περίπτωση του Διαβήτη τύπου 2, η επιθετική αντιμετώπιση της αθηροσκλήρωσης ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας και θνητότητας (Beckman et al., 2002).

### **3.2 Μεταβολικό σύνδρομο**

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ένα σύμπλεγμα παραγόντων κινδύνου, όχι απαραίτητα σχετιζόμενων μεταξύ τους, για εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων και Σακχαρώδη Διαβήτη. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν δυσγλυκαιμία, αυξημένη αρτηριακή πίεση, υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και κεντρική παχυσαρκία (Alberti et al., 2009).

Μολονότι η επιστημονική κοινότητα συμφωνεί στην αναγκαιότητα αντιμετώπισης της παχυσαρκίας και των επιπλοκών της, μεταξύ των οποίων και το μεταβολικό σύνδρομο, επικρατεί μια αμφιθυμία αναφορικά με την ορολογία και τα διαγνωστικά κριτήρια που σχετίζονται με το μεταβολικό σύνδρομο. Ωστόσο και πάλι, οι ερευνητές προσεγγίζουν από κοινού το μεταβολικό σύνδρομο αναφορικά με τον αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά και Διαβήτη (Grundy 2008).

Εν γένει, η ασυμφωνία, αναφορικά με την ορολογία του μεταβολικού συνδρόμου, έχει οδηγήσει σε τέλμα τους επιστήμονες υγείας που δυσκολεύονται να ταυτοποιήσουν ασθενείς. Επιπλέον, υπάρχουν και διχογνωμίες σχετικά με το αν το μεταβολικό σύνδρομο είναι ένα σύνδρομο ή ένα μίγμα από μη σχετιζόμενους φαινοτύπους (Assmann et al., 2007). Ένα σύνδρομο είναι η ομαδοποίηση παραγόντων που εμφανίζονται συχνότερα μαζί παρά κάθε ένας ξεχωριστά και σε πολλές περιπτώσεις η γενεσιουργός αιτία του είναι αβέβαιη. Το μεταβολικό σύνδρομο πληροί αυτά τα κριτήρια (Mottillo et al., 2010).

Το μεταβολικό σύνδρομο δεν αποτελεί απόλυτο δείκτη κινδύνου, καθώς δεν περιλαμβάνονται μεταβλητές όπως η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης. Παρ' όλα αυτά, για τους πάσχοντες ελλοχεύει διπλάσιος κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων στα επόμενα 5 – 10 έτη και πενταπλάσιος κίνδυνος για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε σύγκριση με τους μη πάσχοντες. Οι πιο διαδεδομένοι παράγοντες μεταβολικού κινδύνου είναι η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία, η αυξημένη αρτηριακή πίεση και η αυξημένη γλυκόζη πλάσματος. Η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία αποτελείται από ένα σύνολο διαταραχών όπως αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, απολιποπρωτεΐνης Β και LDL χοληστερόλης και χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης. Επίσης, οι περισσότεροι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζουν κοιλιακή παχυσαρκία κι ινσουλινοαντίσταση.

Πρόσφατα, ο IDF (International Diabetes Federation) και ο AHA/NHLBI (American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute) προσπάθησαν να επιλύσουν τις διαφορές μεταξύ των ορισμών του μεταβολικού συνδρόμου. Αμφότεροι συμφώνησαν ότι η κοιλιακή παχυσαρκία δεν πρέπει να θεωρείται προαπαιτούμενη για τη διάγνωση του συνδρόμου, αλλά 1 από τα 5 κριτήρια, 3 από τα οποία διαμορφώνουν τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου (Alberti et al., 2009). Τα κριτήρια για τη κλινική διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου περιγράφονται στον πίνακα 5.

<b>Πίνακας 5. Διαγνωστικά Κριτήρια Μεταβολικού Συνδρόμου</b>	
<b>Μεταβλητή - Παράγοντας</b>	<b>Όρια</b>
Αυξημένη περίμετρος μέσης*	Εξαρτώμενα του πληθυσμού (βλ. πίν. 6)
Αυξημένα τριγλυκερίδια	≥ 150 mg/dL
Χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης	Άνδρες: < 40 mg/dL Γυναίκες: < 50 mg/dL
Αυξημένη αρτηριακή πίεση	Συστολική > 130 mmHg ή/και διαστολική 85 mmHg
Αυξημένη γλυκόζη νηστείας	≥ 100 mg/dL

Πηγή: Alberti et al., 2009

Συστήνεται να χρησιμοποιούνται τα όρια του IDF για τους μη ευρωπαίους και είτε τα όρια του IDF είτε του AHA/NHLBI για τους ευρωπαίους. Στον πίνακα 6 αναφέρονται τα όρια αναλόγως του πληθυσμού.

<b>Πίνακας 6. Όρια Περιμέτρου Μέσης / Πληθυσμό</b>			
<b>Μεταβλητή - Παράγοντας</b>	<b>Οργανισμός</b>	<b>Όρια</b>	
		<b>Άνδρες</b>	<b>Γυναίκες</b>
Η.Π.Α.	<i>AHA/NHLBI</i>	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Καναδάς	<i>Health Canada</i>	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Ευρωπαίοι	<i>European Cardiovascular Societies</i>	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Ασιάτες (συμπεριλαμβανομένου Ιαπώνων)	<i>IDF</i>	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Ασιάτες	<i>WHO</i>	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Γιαπωνέζοι	<i>Japanese Obesity Society</i>	≥ 85 cm	≥ 90 cm
Κίνα	<i>Cooperation Task Force</i>	≥ 85 cm	≥ 80 cm
Μέση Ανατολή, Μεσόγειος	<i>IDF</i>	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Υποσαχάρια Αφρική	<i>IDF</i>	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Κεντρική και Νότιος Αμερική	<i>IDF</i>	≥ 90 cm	≥ 80 cm

Πηγή: Alberti et al., 2009

† πρόσφατες οδηγίες του AHA/NHLBI για το μεταβολικό σύνδρομο αναγνωρίζουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά και σακχαρώδη διαβήτη, όταν η περίμετρος μέσης είναι ≥ 94 cm για άνδρες και ≥ 80 cm για γυναίκες με αυξημένη ινσουλινοαντίσταση.

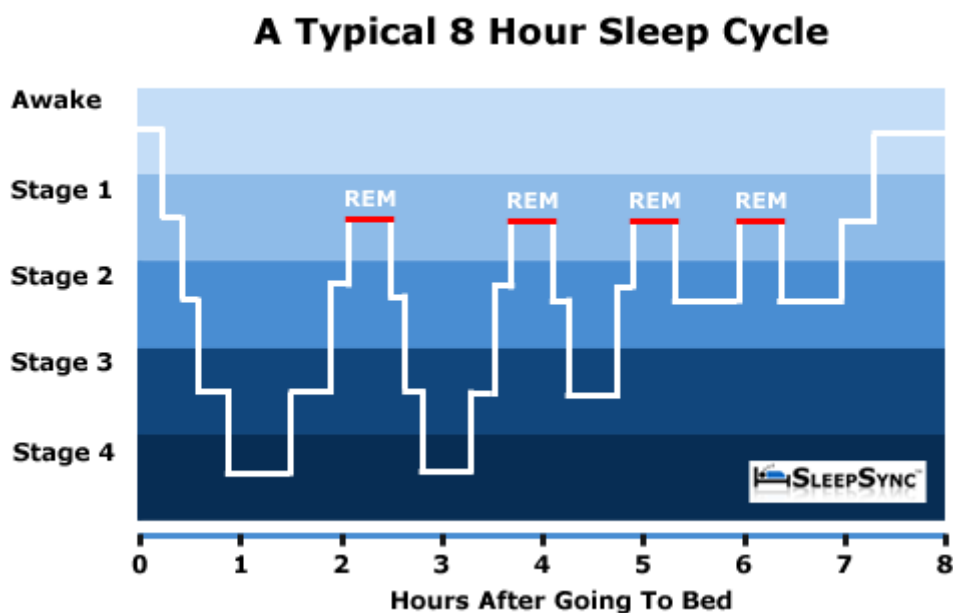
## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:

### Φυσιολογία του Ύπνου

Ο ύπνος αποτελεί μια φυσική καθημερινή διαδικασία και χαρακτηρίζεται από μερική έως και πλήρη απουσία ελέγχου της συνείδησης, σχετική αναστολή της αισθητήριας δραστηριότητας και αδράνεια όλων, σχεδόν, των γραμμωτών μυών. Επί της ουσίας, πρόκειται για μια περιοδική φάση ανάπαυσης για το σώμα και τον εγκέφαλο με σκοπό της μείωση της σωματικής κίνησης ως απόκριση σε εξωτερικά ερεθίσματα (Macmillan, 1981; Thefreedictionary.com; oxforddictionaries.com).

#### 4.1 Τα στάδια του ύπνου

Στα ανώτερα θηλαστικά και τα πτηνά ο ύπνος αποτελεί μια επαναλαμβανόμενη κυκλική διαδικασία και διακρίνεται σε δύο φάσεις: τον NREM (Non – Rapid Eye Movement) και REM (Rapid Eye Movement) ύπνο. Κάθε φάση εμφανίζει διαφορετικά φυσιολογικά και νευρολογικά χαρακτηριστικά. Κατά τη διάρκεια του ύπνου το σώμα ακολουθεί αυτή την κυκλική διαδικασία ξεκινώντας, συνήθως, με NREM ύπνο ακολουθούμενος από REM ύπνο, NREM, REM, κ.ο.κ (Siber et al., 2007).



Εικόνα 13. Ο κύκλος του ύπνου – Υπνόγραμμα



Ο NREM ύπνος διακρίνεται, επίσης, σε 4 στάδια, των οποίων η διάρκεια κυμαίνεται μεταξύ 5 έως 15 λεπτών.

**Στάδιο 1<sup>ο</sup>:** πρόκειται για το στάδιο μεταξύ ύπνου και εγρήγορσης. Παρά το γεγονός ότι υπάρχει μυϊκή κινητικότητα, το άτομο χάνει σταδιακά το μυϊκό του τόνο και τη συνειδητή επίγνωση του εξωτερικού περιβάλλοντος. Μπορεί εύκολα κάποιος να αφυπνιστεί σε αυτό το στάδιο έχοντας την αίσθηση ότι δεν έχει κοιμηθεί. Το στάδιο αυτό διαρκεί περίπου 5 έως 10 λεπτά. Συχνά, σε αυτό το στάδιο παρατηρείται η υπνική μυοκλωνία. Πρόκειται για το αίσθημα της πτώσης που επιφέρει μυϊκή σύσπαση (McNamara et al., 2010; Schulz, 2008).

**Στάδιο 2<sup>ο</sup>:** πρόκειται για ελαφρύ ύπνο όπου μειώνεται ο καρδιακός ρυθμός, η θερμοκρασία του σώματος και η μυϊκή κινητικότητα ενώ η συνειδητή επίγνωση των εξωτερικών ερεθισμάτων εξαφανίζεται. Το στάδιο αυτό αποτελεί το 45 – 55% του συνολικού ύπνου και αποτελεί προάγγελο του βαθύ ύπνου (McNamara et al., 2010).

**Στάδιο 3<sup>ο</sup> & 4<sup>ο</sup>:** καλείται και ύπνος βραδέων κυμάτων και συνιστά το βαθύ ύπνο, όπου το άτομο επηρεάζεται ελάχιστα από εξωτερικές διεγέρσεις. Σε αυτά τα στάδια παρατηρούνται διαφόρων ειδών παραϋπνίες όπως νυκτοβασία, υπνολαλία, διαταραχή ενύπνιου τρόμου και νυκτερινή ενούρηση. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων σταδίων, το σώμα αναγεννά του ιστούς, χτίζει οστά και μύες και ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα (McNamara et al., 2010; Schulz, 2008).

Ο REM ύπνος αποτελεί τη δεύτερη φάση της κυκλικής διαδικασίας του ύπνου πριν επαναληφθεί εκ νέου. Η φάση αυτή διεγείρεται από την έκκριση ακετυλοχολίνης κι αναστέλλεται από νευρώνες που εκκρίνουν σεροτονίνη. Τα κύματα της πολυπνογραφίας ομοιάζουν αυτών σε κατάσταση εγρήγορσης. Επίσης, υπάρχει αύξηση του ρυθμού της καρδιακής συχνότητας και της αναπνοής ενώ και τα μάτια κινούνται ταχέως προς διάφορες κατευθύνσεις. Σε αυτό το στάδιο λαμβάνουν χώρα τα όνειρα, ως αποτέλεσμα υψηλής εγκεφαλικής λειτουργίας αλλά και η «μυϊκή παράλυση» στις μεγάλες μυϊκές ομάδες. Μάλιστα, αυτή η «μυϊκή παράλυση» κρίνεται αναγκαία για την προστασία του ατόμου από αυτοτραυματισμό, όταν τα όνειρα περιλαμβάνουν έντονα αληθοφανείς και δραστήριες σκηνές. Επί της ουσίας ο REM ύπνος είναι ένα μίγμα εγκεφαλικής υπερδιέγερσης και μυϊκής αδράνειας, για

αυτό και καλείται και παράδοξος ύπνος. Διαρκεί περίπου 90 λεπτά και συνιστά το 20 – 25% της συνολικής διάρκειας του ύπνου (Tsoukalas, 2012).

Η κυκλική διαδικασία του ύπνου μέσα από τις NREM και REM φάσεις συνήθως επαναλαμβάνεται 4 – 5 φορές κατά τη διάρκεια 7 έως 8 ωρών ύπνου. Η ακολουθία των σταδίων έχει ως εξής: NREM στάδιο 1<sup>ο</sup> → NREM στάδιο 2<sup>ο</sup> → NREM στάδιο 3<sup>ο</sup> & 4<sup>ο</sup> → REM → NREM στάδιο 2<sup>ο</sup> → NREM στάδιο 3<sup>ο</sup> & 4<sup>ο</sup> → REM → κ.ο.κ. Νωρίς τη νύκτα το μέγεθος βαθύ ύπνου είναι μεγαλύτερο ενώ το ποσοστό του REM αυξάνει στους δύο τελευταίους κύκλους πριν τη φυσιολογική αφύπνιση (McNamara et al, 2010).

## 4.2 Διαταραχές του ύπνου

Ο ύπνος αποτελεί βαρόμετρο για την υγεία του οργανισμού. Έχει παρατηρηθεί ότι τα υγιή άτομα απολαμβάνουν καλό ύπνο ενώ σε άτομα που ταλαιπωρούνται από διαταραχές του ύπνου συχνά υποβόσκει κάποια πρόβλημα υγείας.

Η πιο διαδεδομένη και συχνά εμφανιζόμενη διαταραχή του ύπνου είναι η **προτοπαθής αϋπνία**. Πρόκειται για μια διαταραχή όπου το άτομο δυσκολεύεται είτε στην έναρξη του ύπνου είτε να κοιμηθεί επαρκώς. Σα συνέπεια, ο ασθενής δε λαμβάνει την απαιτούμενη ανάπαυση. Τα διαγνωστικά κριτήρια κατά DSM-IV αφορούν σε:

- Δυσκολία στην έναρξη ή τη διατήρηση του ύπνου τουλάχιστον για 1 μήνα..
- Κοινωνικές και επαγγελματικές εκπτώσεις.
- Απουσία αποκλειστικής συσχέτισης με άλλες διαταραχές του ύπνου, π.χ. ναρκοληψία.
- Απουσία αποκλειστικής συσχέτισης με άλλες ψυχικές διαταραχές, π.χ. καταθλιπτική διαταραχή.

Τα συμπτώματα της διαταραχής περιλαμβάνουν:

- Δυσκολία του ατόμου να κοιμηθεί.
- Το άτομο ξυπνά τη νύκτα και δεν μπορεί να ξανακοιμηθεί.
- Το άτομο ξυπνά νωρίς το πρωί.

- Κόπωση και υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας.
- Προβλήματα μνήμης και συγκέντρωσης
- Δυσκολία εστίασης του βλέμματος.
- Ξεσπάσματα θυμού.

Αγχογόνες καταστάσεις, συναισθηματική δυσφορία, ασθένειες, περιβαλλοντικοί παράγοντες, φάρμακα, χρόνια κατάθλιψη και χρόνιο stress είναι μερικές από τις αιτίες της πρωτοπαθούς αϋπνίας.

Η έγκυρη διάγνωση της βασίζεται στη πολυπνογραφία όπου διακρίνεται αύξηση στο NREM στάδιο 1, ελάττωση των NREM σταδίων 3 & 4, αύξηση του λανθάνοντος χρόνου έλευσης του ύπνου, αύξηση των αφυπνίσεων και γενικά κακή ποιότητα του ύπνου (Roth, 2007; Wilson et al., 2010).

Μια ακόμα συνήθης διαταραχή του ύπνου είναι αυτή που σχετίζεται με την αναπνοή. Πρόκειται για την **υπνική άπνοια** που χαρακτηρίζεται από παύσεις (άπνοια) ή χαμηλά επίπεδα αναπνοής (υπόπνοια) κατά τη διάρκεια του ύπνου. Έκαστη παύση αναπνοής μπορεί να διαρκέσει από 10 δευτερόλεπτα έως και μερικά λεπτά και μπορεί να συμβεί μέχρι και 30 φορές σε 1 ώρα ύπνου. Υπάρχουν 3 μορφές υπνικής άπνοιας:

1. Το **σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας**, όπου χαρακτηρίζεται από απόφραξη της ανώτερης μοίρας των αεροφόρων οδών. Παρατηρείται σε παχύσαρκα άτομα και συνοδεύεται από ροχαλητό, ρωθονίσματα και προσπάθεια του ατόμου να πάρει αέρα.
2. Το **σύνδρομο κεντρικής άπνοιας**, όπου χαρακτηρίζεται από διακοπές του αερισμού χωρίς απόφραξη των αεροφόρων οδών. Παρατηρείται σε ηλικιωμένα άτομα λόγω καρδιολογικών ή νευρολογικών διαταραχών (AASM, 2001).
3. Το **σύνδρομο κεντρικού κυψελδικού υποαερισμού**, όπου χαρακτηρίζεται από διαταραχή τη ρύθμισης της αναπνοής με συνέπεια χαμηλά επίπεδα αρτηριακού οξυγόνου. Εμφανίζεται πιο συχνά σε παχύσαρκα άτομα.

Άλλες κοινές διαταραχές του ύπνου είναι:

- Το **σύνδρομο «ανήσυχων» ποδιών**, μια νευρολογική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μια ακατανίκητη επιθυμία του ατόμου να μετακινεί το σώμα του, τόσο τα πόδια όσο και τα χέρια και τον κορμό, ώστε να αποκτήσει μια πιο αναπαυτική και βολική αίσθηση (Earley, 2003).

Η **ναρκοληψία**, επίσης, μια νευρολογική διαταραχή όπου ο ανθρώπινος εγκέφαλος αδυνατεί να ρυθμίσει τον κύκλο ύπνου – εγρήγορσης. Τα άτομα παρουσιάζουν έντονη υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, στην οποία δεν μπορούν να αντισταθούν ακόμα κι υπό αντίξοες συνθήκες. Συνήθως, συμβαίνουν σε καταστάσεις χαμηλής διέγερσης και διαρκούν από μερικά λεπτά έως και 1 ώρα. Το 70% των ατόμων εμφανίζει μετά από κάποιο χρονικό διάστημα καταπληξία, δηλ. αιφνίδια απώλεια του μυϊκού τόνου. Στην πολυπνογραφία καταγράφεται λανθάνοντας χρόνος έλευσης του ύπνου κατά τη νύχτα κι εμφάνιση REM ύπνου κατά την έναρξη (Hallmayer et al., 2009).

Τέλος, ο κίρκαδιανός ρυθμός δύναται, επίσης, να προκαλέσει διαταραχές του ύπνου. Ο κίρκαδιανός ρυθμός αποτελεί ένα βιολογικό ρολόι που ρυθμίζει τον 24ωρο κύκλο ύπνου – εγρήγορσης. Το φως της ημέρας είναι ο κύριος παράγοντας που επιδρά στο κίρκαδιανό ρυθμό. Κατά την ανατολή του ηλίου τις πρωινές ώρες, ο εγκέφαλος δίδει εντολή στο σώμα να αφυπνιστεί. Κατά τη διάρκεια της νύκτας, όπου το φως είναι σαφώς λιγότερο, ο εγκέφαλος διεγείρει την έκκριση της μελατονίνης, μια ορμόνη που προάγει τη διαδικασία του ύπνου. Η διαταραχή του κίρκαδιανού ρυθμού σχετίζεται με διάφορους τύπους διαταραχών του ύπνου, όπως:

- **Τύπος καθυστέρησης της φάσης του ύπνου**, πρόκειται για μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από αργοπορημένη έναρξη του ύπνου, αργοπορημένη αφύπνιση και αδυναμία του ατόμου να κοιμηθεί ή/και να ξυπνήσει σε διαφορετική χρονική στιγμή από τη συνηθισμένη.
- **Τύπος jet lag**, πρόκειται για υπνηλία κι εγρήγορση που λαμβάνουν χώρα σε ακατάλληλη ώρα της ημέρας σε σχέση με την τοπική ώρα κι εμφανίζεται μετά από πολύωρα ταξίδια όπου το άτομο αλλάζει ωρολογιακούς μεσημβρινούς.

- **Τύπος αλλαγής βάρδιας**, πρόκειται για αϋπνία κατά τη διάρκεια της μείζονος περιόδου ύπνου ή υπνηλία κατά τη διάρκεια της μείζονος περιόδου εγρήγορσης κι οφείλεται σε συχνές αλλαγές της βάρδιας. Σχετίζεται με επαγγέλματα νυκτερινής βάρδιας (Χαρωνιτάκη, 2009).

### 4.3 Ύπνος και ομοιοστασία της γλυκόζης

Η ομοιοστασία της γλυκόζης εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ ηπατικής παραγωγής και χρησιμοποίησής της από ινσουλινοεξαρτώμενους και μη ιστούς όπως οι μυς κι ο λιπώδης ιστός και ο εγκέφαλος αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, όπου υπάρχει μια εκτεταμένη περίοδο νηστείας, τα επίπεδα της γλυκόζης τελικώς παραμένουν σταθερά (Van Cauter et al., 1997).

Σε υγιείς ενήλικες η ανοχή στη γλυκόζη ποικίλει κατά τη διάρκεια του 24ώρου, τόσο γιατί η γλυκόζη πλάσματος, ως απόκριση στην εξωγενή γλυκόζη, είναι υψηλότερη κατά τις απογευματινές ώρες, όσο κι επειδή η ανοχή στη γλυκόζη βρίσκεται στα χαμηλότερα επίπεδά της κατά τη διάρκεια της νύκτας. Μάλιστα, έχει φανεί ότι τα χαμηλά επίπεδα ανοχής της γλυκόζης εμφανίζονται και κατά τη διάρκεια του μεσημεριανού ύπνου (Van Cauter et al., 1997). Η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη κατά τη διάρκεια των απογευματινών ωρών οφείλεται, εν μέρει, στη μείωση της ινσουλινοευσθησίας παράλληλα με τη ταυτόχρονη μειωμένη έκκριση της ινσουλίνης. Η μεγαλύτερη μείωση που υφίσταται η ανοχή στη γλυκόζη κατά τη διάρκεια της νύκτας εξαρτάται από τον ύπνο (Knutson et al., 2007). Πράγματι, τα μεγαλύτερα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του ύπνου, ακολουθούμενα από αύξηση της εκκρινόμενης ινσουλίνης. Στα αρχικά στάδια του ύπνου τα επίπεδα της γλυκόζης είναι αυξημένα εξαιτίας μειωμένης χρησιμοποίησής της, κυρίως από τον εγκέφαλο. Επιπλέον, έχει φανεί ότι κατά το βαθύ ύπνο (NREM στάδια 3 & 4) η εγκεφαλική χρησιμοποίηση της γλυκόζης αγγίζει τα χαμηλότερα επίπεδά της (Tauman, 2012). Ακόμα, ο μειωμένος μυϊκός τόνος κατά τη διάρκεια του ύπνου σε συνδυασμό με την αντι-ινσουλινική επίδραση της αυξητικής ορμόνης οδηγεί σε μειωμένη περιφερική χρησιμοποίηση της γλυκόζης (Boyle et al., 1994). Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ωρών του ύπνου βελτιώνεται η ανοχή στη γλυκόζη και η γλυκόζη πλάσματος επιστρέφει στα φυσιολογικά της

επίπεδα. Η βελτίωση αυτή οφείλεται σε αύξηση της απορρόφησης της γλυκόζης, εξαιτίας της αύξησης του REM ύπνου σε συνδυασμό με την επίδραση της ινσουλίνης που είχε εκκριθεί νωρίτερα. Επιπλέον, στα τελευταία στάδια της νύκτας και του ύπνου παρατηρείται βελτίωση της ινσουλινοευαισθησίας (Plat et al., 1996).

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτή η σημασία του κύκλου του ύπνου στην ομοιοστασία της γλυκόζης. Η δομή κι η αρχιτεκτονική του ύπνου ελέγχονται από δύο «χρονοκεντρικούς» μηχανισμούς που επιδρούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τον κερκαδιανό ρυθμό και την ομοιοστασία ύπνου – αφύπνισης. Η επίδραση των μηχανισμών αυτών στα περιφερικά φυσιολογικά συστήματα περιλαμβάνουν τη διαμόρφωση της ενεργοποίησης του υποθαλάμου και ανασταλτικούς παράγοντες που ελέγχουν την απελευθέρωση ορμονών της υπόφυσης και τη ρύθμιση της δραστηριότητας του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος (Leproult et al., 2010).

Δύο ορμόνες που έχουν ξεχωριστή θέση στον κύκλο του ύπνου, είναι η αυξητική ορμόνη και η κορτιζόλη που επιδρούν επίσης, και στη ρύθμιση της γλυκαιμίας. Η αυξητική ορμόνη, συνήθως, είναι αυξημένη κατά την έναρξη του ύπνου και φθάνει στα υψηλότερα επίπεδά της κατά τον ύπνο των βραδέων κυμάτων. Αντίθετα, η κορτιζόλη αυξάνεται κατά τη διάρκεια του δευτέρου μισού του ύπνου, κυρίως στον REM ύπνο (Van Cauter et al., 1992). Καθώς, ο εγκέφαλος είναι ολοκληρωτικά εξαρτώμενος από τη γλυκόζη για ενέργεια, αποτελώντας την κύρια θέση διάθεσής της, οποιαδήποτε αλλαγή και μεταβολή της εγκεφαλικής λειτουργίας, όπως αυτές που σχετίζονται με τον κύκλο του ύπνου, μπορεί να αυξήσει την ανοχή στη γλυκόζη (Leproult & Van Cauter, 2010).

Η σημαντική επίδραση του ύπνου στην ομοιοστασία τη γλυκόζης και τη ρύθμιση των ορμονών προτείνει ότι ενδεχόμενος περιορισμός της διάρκειάς του δύναται να επιφέρει βαρύτερες συνέπειες στη φυσιολογική ενδοκρινική και μεταβολική λειτουργία.

Στην ενότητα που ακολουθεί, παρατίθενται αποτελέσματα ερευνητικών μελετών αναφορικά με τη επίδραση της στέρησης του ύπνου σχετικά με την ομοιοστασία της γλυκόζης.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5:**

### **Διερεύνηση της Σχέσης Μεταξύ Ύπνου και Γλυκαιμικού Ελέγχου Βάσει Σύγχρονων Μελετών**

Εδώ και τέσσερις δεκαετίες ερευνητικές μελέτες έχουν υποδείξει την επίδραση του ύπνου στη ρύθμιση των ενδοκρινικών λειτουργιών και του μεταβολισμού της γλυκόζης. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χρόνιας υποβάθμισης της διάρκειας ή/και ποιότητας του ύπνου άρχισε να διερευνάται σε βάθος μόλις τα τελευταία χρόνια. Έκτοτε, πληθώρα επιδημιολογικών και εργαστηριακών - πειραματικών μελετών έχει δείξει ότι ο περιορισμός του ύπνου σχετίζεται με ανωμαλίες στο φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης.

#### **5.1 Επιδημιολογικά δεδομένα**

Μια σειρά επιδημιολογικών αναδρομικών μελετών έχει εξετάσει τη σχέση μεταξύ ύπνου και μεταβολικών δεικτών του Διαβήτη. Στη μελέτη *Sleep Heart Health Study*, κατόπιν προσαρμογής για παράγοντες κινδύνου σακχαρώδη διαβήτη και την παρουσία πρωτοπαθούς αϋπνίας, βρέθηκε ότι διάρκεια ύπνου μικρότερη είτε ίση των 6 ωρών σχετίζεται με αυξημένο επιπολασμό Διαβήτη και διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη (Gottlieb et al., 2005). Επίσης, μια πολυκεντρική μελέτη στη Φιλανδία κατέγραψε ανεξάρτητες συσχετίσεις μεταξύ διάρκειας ύπνου μικρότερη από 6 ώρες και Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 σε μεσήλικες γυναίκες. Ωστόσο, οι ίδιες συσχετίσεις δεν εμφανίσθηκαν στους άνδρες του δείγματος της μελέτης (Tuomilehto et al., 2008).

Μία ακόμα μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ενήλικες Καναδούς κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο Διαβήτη τύπου 2 ή διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη για το δείγμα που ανέφερε διάρκεια ύπνου μεταξύ 5 – 6 ώρες (Charput et al., 2007). Επίσης, άλλη έρευνα, που μελέτησε 161 afro-αμερικανούς με προϋπάρχοντα εγκατεστημένο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, έδειξε ότι όσοι εθελοντές ανέφεραν μειωμένη διάρκεια ύπνου ή κακή ποιότητα ύπνου σχετίζονταν με αυξημένα επίπεδα αιμογλοβίνης A1c, δηλαδή ανεπαρκή έλεγχο της γλυκαιμίας τους (Knutson et al., 2006). Τέλος, από

άλλες επιδημιολογικές αναδρομικές μελέτες έχει φανεί ότι η μειωμένη διάρκεια ή η πτωχή ποιότητα ύπνου σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο για ινσουλινοαντίσταση και δυσλιπιδαιμίες (Fiorentini et al., 2007; Jennings et al., 2007).

<b>Πίνακας 7. Αναδρομικές Μελέτες Συσχέτισης Περιορισμένου ή Φτωχής Ποιότητας Ύπνου και Σακχαρώδη Διαβήτη</b>			
<b>Μελέτη</b>	<b>Δείγμα</b>	<b>Ώρες ή/και δείκτες ποιότητας ύπνου</b>	<b>Αποτελέσματα</b>
Gottlieb et al., 2005	1486 άτομα	≤ 6 ώρες	↑ Επιπολασμός ΣΔ 2 ↑ Επιπολασμός διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη
Tuomilehto et al., 2008	1436 γυναίκες	≤ 6 ώρες	↑ Κίνδυνος ΣΔ 1
Chaput et al., 2007	740 άτομα	5 – 6 ώρες	↑ Κίνδυνος ΣΔ 2 ↑ Κίνδυνος διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη
Jennings et al., 2007	210 άτομα	Score: αύξηση κατά 2,6 βαθμούς στο Pittsburg Sleep Quality Index <sup>1</sup>	↑ Γλυκόζη πλάσματος, ↑ Ινσουλίνη πλάσματος, Ινσουλινοαντίσταση
Fiorentini et al., 2007	250 καυκάσιους	Score ≥5 στο Pittsburg Sleep Quality Index	↑ Κίνδυνος ΣΔ 2
Knutson et al., 2006	161 αφροαμερικάνοι με ΣΔ 2	Score ≥5 στο Pittsburg Sleep Quality Index	↑ Επίπεδα αιμοσφαιρίνης A1c

<sup>1</sup> Το Pittsburg Sleep Quality Index αποτελεί ένα παγκόσμιο εργαλείο για την κατηγοριοποίηση της ποιότητας του ύπνου. Βαθμολογία ≥ του 5 υποδηλώνει κακή ποιότητα ύπνου (Fiorentini et al., 2007)



Σημαντικότερα, από άποψη ανάγνωσης, αξιοπιστίας κι εγκυρότητας των αποτελεσμάτων, είναι τα δεδομένα που προκύπτουν από εννέα επιδημιολογικές προοπτικές μελέτες. Πρόκειται για έρευνες που εξέτασαν τη διάρκεια ή/και την ποιότητα του ύπνου σε μια χρονική περίοδο από 7 έως 32 έτη. Οι 8 από τις 9 μελέτες έδειξαν ότι η μικρή διάρκεια ή κακή ποιότητα ύπνου αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου , μετά από προσαρμογή για παράγοντες που ενέχονται στην παθοφυσιολογία του (Ayas et al., 2003; Kawakami et al., 2004; Nilsson et al., 2004; Mallon et al., 2005; Meisinger et al., 2005; Yaggi et al., 2006; Gangwisch et al., 2007; Hayashino et al., 2007). Η μοναδική μελέτη που είχε αντίθετο αποτέλεσμα είχε και το μικρότερο δείγμα (Bjorkelund et al., 2005).

<b>Πίνακας 8. Προοπτικές Μελέτες Συσχέτισης Περιορισμένου ή Φτωχής Ποιότητας Ύπνου και Σακχαρώδη Διαβήτη</b>				
<b>Μελέτη</b>	<b>Δείγμα</b>	<b>Περίοδος Παρακολούθησης</b>	<b>Κριτήριο Αξιολόγησης Ύπνου</b>	<b>Αποτελέσματα</b>
Ayas et al., 2003	70.026 γυναίκες	10 έτη	Διάρκεια Ύπνου	≤ 5 ώρες ύπνου ↔ ↑ συχνότητα ΣΔ 2
Kawakami et al., 2004	2649 Ιάπωνες άνδρες	8 έτη	Ποιότητα Ύπνου	Δυσκολία έναρξης ή/και διατήρησης ύπνου ↔ ↑ κίνδυνο ΣΔ 2
Nilsson et al., 2004	6599 Σουηδοί άνδρες	22 έτη	Ποιότητα Ύπνου	Δυσκολία έναρξης ή λήψης υπνωτικών ↔ ↑ κίνδυνο ΣΔ 2
Mallon et al., 2005	1187 Σουηδοί άνδρες & γυναίκες	12 έτη	Διάρκεια & Ποιότητα Ύπνου	≤ 5 ώρες ύπνου ↔ ↑ συχνότητα ΣΔ (μόνο στους άνδρες)
Meisinger et al., 2005	8269 Γερμανοί άνδρες & γυναίκες	7,5 έτη	Ποιότητα Ύπνου	Δυσκολία έναρξης ή/και διατήρησης ύπνου ↔ ↑ κίνδυνο ΣΔ 2

Yaggi et al., 2006	1139 Αμερικάνοι άνδρες	16 έτη	Διάρκεια Ύπνου	≤ 6 ώρες ύπνου ↔ ↑ συχνότητα ΣΔ 2
Gangwisch et al., 2007	8992 Αμερικάνοι άνδρες & γυναίκες	9 έτη	Διάρκεια Ύπνου	≤ 5 ώρες ύπνου ↔ ↑ συχνότητα ΣΔ 2
Hayashino et al., 2007	6509 Ιάπωνες άνδρες & γυναίκες	4,2 έτη	Διάρκεια & Ποιότητα Ύπνου	Δυσκολία έναρξης ή/και διατήρησης ύπνου αλλά όχι η διάρκεια ↔ ↑ κίνδυνο ΣΔ 2
Bjorkelund et al., 2005	661 Σουηδές γυναίκες	32 έτη	Διάρκεια & Ποιότητα Ύπνου	Δεν εντοπίσθηκε συσχέτιση

Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί που συνδέουν τη στέρηση ύπνου με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη έχουν προκύψει από πειραματικές μελέτες που θα συζητηθούν παρακάτω. Αναφορικά, η αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα και τα αυξημένα επίπεδα κορτιζόλης κι αυξητικής ορμόνης φέρονται ως επικρατέστεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί (Tasali et al., 2009).

Συμπερασματικά, από τα επιδημιολογικά δεδομένα προκύπτει μια άμεση συσχέτιση μεταξύ μειωμένης διάρκειας ή/και ποιότητας του ύπνου με το σακχαρώδη διαβήτη. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και μελέτες που συσχετίζουν την υποβάθμιση του ύπνου και με την παχυσαρκία (Cappuccio et al., 2008; Patel & Hu, 2008; Knutson & Van Cauter, 2008). Όπως είναι γνωστό η παχυσαρκία αποτελεί πρωταρχικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

## 5.2 Πειραματικά δεδομένα

Κατά το παρελθόν έχουν εκπονηθεί μελέτες που εξετάζουν την επίδραση τόσο της ολικής στέρησης όσο και της μερικής στέρησης ύπνου στο μεταβολισμό της γλυκόζης και την πιθανότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη.

Οι πρώτες μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της στέρησης ύπνου στην ανθρώπινη υγεία ακλουθούσαν πρωτόκολλο ολικής στέρησης ύπνου. Οι πρώτες ερευνητικές ενδείξεις καταγράφονται στη δεκαετία του 1960, όπου 28 υγιείς εθελοντές ακολούθησαν ένα πρωτόκολλο κατά το οποίο, αρχικά είχαν φυσιολογικό ύπνο για 4 – 5 ημέρες και κατόπιν «υπεβλήθησαν» σε ολική στέρηση ύπνου για 72 – 126 ώρες. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η γλυκαιμική απόκριση, μετά από έλεγχο με δοκιμή ανοχής στη γλυκόζη με διάλυμα per os, ήταν αυξημένη στη δεύτερη περίπτωση υποδεικνύοντας μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη (Kuhn et al., 1968).

Σε άλλη μελέτη, η επίδραση 120 ωρών στέρησης ύπνου μείωσε τη δραστικότητα ενζύμων που συμμετέχουν στον ενεργειακό μεταβολισμό των σκελετικών μυών. Σύμφωνα με τους ερευνητές, τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν ένα προδιαβητικό τύπο μεταβολισμού των μυών κατά τη διάρκεια της στέρησης ύπνου. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας ήταν αυξημένα κατά τα τελευταία στάδια της στέρησης ύπνου (Vondra et al., 1981).

Σε μία ακόμα μελέτη, μετά από 60 ώρες ολικής στέρησης ύπνου, μολονότι τα επίπεδα της γλυκόζης ήταν σταθερά, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας κι αυξημένη απόκριση ινσουλίνης στη δοκιμή ανοχής στη γλυκόζη με διάλυμα per os. Τα αποτελέσματα της μελέτης υπέδειξαν ότι η ολική στέρηση ύπνου προκάλεσε ινουλινραντίσταση (VanHelder et al., 1993). Επιπλέον, σε μελέτη όπου η ολική στέρηση ύπνου διήρκεσε 24 ώρες, και μετά από έλεγχο με οκτρεοτίδη, τα επίπεδα της γλυκόζης ήταν αυξημένα ενώ της ινσουλίνης σταθερά, υποδεικνύοντας μειωμένη ινσουλινοευαισθησία (Gonzalez-Ortiz et al., 2000). Αντίθετα, σε άλλη μελέτη, που ακολούθησε το ίδιο πρωτόκολλο, δεν παρουσιάστηκε μειωμένη ινσουλινοευαισθησία (Schmid et al., 2007).

**Πίνακας 9.** Πειραματικές Μελέτες Συσχέτισης Ολικής Στέρησης Ύπνου στο Μεταβολισμό της Γλυκόζης

Μελέτη	Δείγμα	Πρωτόκολλο	Μέθοδος Αξιολόγησης	Αποτελέσματα
Kuhn et al., 1968	28 άνδρες	72 – 126 ώρες ολικής στέρησης ύπνου vs 4 – 5 φυσιολογικές νύκτες	Δοκιμή ανοχής στη γλυκόζη με στοματικό διάλυμα γλυκόζης	↓ ανοχή στη γλυκόζη
Vondra et al., 1981	7 άνδρες	120 ώρες ολικής στέρησης ύπνου vs 3 φυσιολογικές νύκτες	Μυϊκή βιοψία και έλεγχος δραστηριότητας ενζύμων του ενεργειακού μεταβολισμού	Προδιαβητικός τύπος μυϊκού μεταβολισμού και ↑ Γλυκόζη νηστείας
VanHelder et al., 1993	10 άνδρες	60 ώρες ολικής στέρησης ύπνου vs 1 φυσιολογική νύκτα	Δοκιμή ανοχής στη γλυκόζη με στοματικό διάλυμα γλυκόζης	↑ Απόκριση στην ινσουλίνη και Αμετάβλητη ανοχή στη γλυκόζη
Gonzalez-Ortiz et al., 2000	28 άνδρες & γυναίκες	24 ώρες ολικής στέρησης ύπνου vs 1 φυσιολογική νύκτα	Test «κατάπνιξης» ινσουλίνης προσαρμοσμένο με οκτρεοτίδη	↑ Γλυκόζη νηστείας και Σταθερή ινσουλίνη νηστείας
Schmid et al., 2007	10 άνδρες	24 ώρες ολικής στέρησης ύπνου vs 1 φυσιολογική νύκτα	Βαθμιαίος υπογλυκαιμικός αποκλεισμός	Σταθερή γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας

Μόλις την τελευταία δεκαπεντετία άρχισε να μελετάται η επίδραση της μερικής στέρησης ύπνου στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Από τη στιγμή που υπήρχαν ενδείξεις ότι ακόμα και μερικές ώρες περιορισμού του ύπνου εμφάνιζαν μια παθογενετική σχέση με το Σακχαρώδη Διαβήτη, αλλά και εξαιτίας της μεγαλύτερης ευκολίας εφαρμογής σχετικού ερευνητικού πρωτοκόλλου, πολλοί επιστήμονες ξεκίνησαν να μελετούν τη μερική στέρηση ύπνου.

Η πρώτη μελέτη που εφάρμοσε τη μερική στέρηση ύπνου πραγματοποιήθηκε το 1999 (Spiegel et al., 1999) και εξέτασε την επίδραση 4 – 5 ωρών ύπνου για 6 νύκτες στο 24ωρό προφίλ της κορτιζόλης και της αυξητικής ορμόνης, το μεταβολισμό των υδατανθράκων και τη καρδιοσυμπαθητική λειτουργία σε 11 υγιείς ενήλικες. Η ανοχή στη γλυκόζη, όπως ελέγχθηκε με ενδοφλέβιο διάλυμα, ήταν χαμηλότερη κατά τον περιορισμό του ύπνου. Κατά τις ίδιες συνθήκες παρατηρήθηκε αυξημένη συγκέντρωση βραδινής κορτιζόλης, αυξημένη συγκέντρωση αυξητικής ορμόνης κατά την αφύπνιση και αυξημένη καρδιοσυμπαθητική λειτουργία. Σε ακόλουθη μελέτη των ίδιων ερευνητών (Spiegel et al., 2005), πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ 2 βραδιών με 10 ώρες ύπνου και 2 βραδιών με 4 ώρες ύπνου. Τα αποτελέσματα έδειξαν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, που οφειλόταν, εν μέρει, σε ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης.

Σε άλλη μελέτη, όπου 3 νύκτες 10ωρου ύπνου ακολουθούνταν από 8 νύκτες 5ώρου ύπνου, η ενδοφλέβια δοκιμή ανοχής στη γλυκόζη που εφαρμόστηκε σε 12 υγιή άτομα έδειξε ότι μετά την παρέμβαση οι εθελοντές είχαν 40% μείωση της ινσουλινοευαισθησίας (Leproult & Van Cauter, 2006). Τα ίδια αποτελέσματα εξήχθησαν και μετά από στέρηση ύπνου 5 ωρών κάθε νύκτα για μια εβδομάδα σε 20 υγιείς ενήλικες, όπου η μειωμένη ινσουλινοευαισθησία καταγράφηκε με δοκιμασία υπερινουλιναιμικού ευγλυκαιμικού αποκλεισμού, τη μέθοδο αναφοράς για τη διάγνωση της ινσουλινοαντίστασης (Buxton et al., 2008).

Η μοναδική μελέτη που εξέτασε αποκλειστικά γυναίκες μετά από προοδευτική στέρηση ύπνου για 4 νύκτες δεν ανέδειξε κάποια σημαντική συσχέτιση (Bosy – Wesphal et al., 2009). Σημαντικές συσχετίσεις δεν προέκυψαν, επίσης, και στη μελέτη των Zielinski et al. (2008), όταν ηλικιωμένοι εθελοντές με μέσο χρόνο ύπνου 8,5 ώρες/νύκτα μείωσαν τη διάρκεια του ύπνου τους κατά 1 ώρα για 8 εβδομάδες.

Καθώς τα αποτελέσματα των περισσότερων μελετών υπέδειξαν την αρνητική επίδραση της μερικής στέρησης ύπνου για κάποιες ημέρες στο μεταβολισμό της γλυκόζης, οι ερευνητές ήλεγξαν και την επίδραση της στέρησης ύπνου για μια και μοναδική νύκτα. Το 2009 ο Schmid και οι συνεργάτες του (2009) συνέκριναν μια νύκτα στέρησης ύπνου (4,5 ώρες ύπνος) έναντι φυσιολογικού ύπνου 7 ωρών. Καίτοι, τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας, ινσουλίνης νηστείας κι ο ρυθμός επαναρρόφησης της

γλυκόζης δε διέφεραν σημαντικά κατά τη μία νύκτα στέρησης ύπνου σε σύγκριση με τη νύκτα φυσιολογικού ύπνου, φάνηκε μία μείωση στα επίπεδα της γλυκαγόνης. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι οφειλόταν στην επίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και πρότειναν ότι η μερική στέρηση ύπνου δυνητικά επηρεάζει τη λειτουργία των  $\alpha$  – παγκρεατικών κυττάρων.

Στον αντίποδα, άλλη μελέτη που εξέτασε την ινσουλινοευαισθησία σε υγιείς άνδρες και γυναίκες μετά από μία νύκτα στέρησης ύπνου (4 ώρες ύπνος) εντόπισε μειωμένο ρυθμό επαναρρόφησης της γλυκόζης, που υποδεικνύει μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη και ινσουλινοευαισθησία, αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης και αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων, τα οποία αποτελούν δείκτη ινσουλινοαντίστασης στο λιπώδη ιστό. Ωστόσο, τα επίπεδα κορτιζόλης και γλυκαγόνης παρέμειναν αμετάβλητα (Donga et al., 2010).

Η μοναδική μελέτη, που εξέτασε υπέρβαρο πληθυσμό, είχε παρόμοια αποτελέσματα με την πλειοψηφία των ερευνών, που πραγματοποιήθηκαν σε φυσιολογικού βάρους άτομα. Συγκεκριμένα, η μέτρια στέρηση ύπνου (5,5 ώρες ύπνου για 2 εβδομάδες) σε μεσήλικες υπέρβαρους εθελοντές (BMI:  $26,5 \pm 1,5 \text{ kg/m}^2$ ) σχετίστηκε με μειωμένη ινσουλινοευαισθησία (Nedeltcheva et al., 2009).

Τέλος, ο Van Leeuwen κι οι συνεργάτες του (2010) προχώρησαν σε ένα πρωτοποριακό κι ενδιαφέρον πρωτόκολλο. Στη μελέτη τους προσομοίασαν την εβδομαδιαία κατάκλιση του σύγχρονου εργαζόμενου ατόμου. Συγκεκριμένα, εφήρμοσαν περιορισμό ύπνου (4 ώρες ύπνου) για 5 ημέρες και 2 ημέρες φυσιολογικού ύπνου (8 ώρες) σε υγιείς ενήλικες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πρωινή γλυκόζη νηστείας παρέμεινε αμετάβλητη, ενώ η πρωινή ινσουλίνη νηστείας ήταν αυξημένη, υποδεικνύοντας μειωμένη ινσουλινοευαισθησία. Ωστόσο, μετά από τις 2 νύκτες με φυσιολογική διάρκεια ύπνου, τα επίπεδα της γλυκόζης ήταν χαμηλότερα από αυτά στην αρχή της μελέτης, ενώ και τα επίπεδα της ινσουλίνης επέστρεψαν στα ίδια με αυτά στην αρχή της μελέτης. Τα παραπάνω αποτελέσματα προτείνουν ότι η επίδραση της στέρησης ύπνου κατά τη διάρκεια της εβδομάδας αποζημιώνεται από τον επαρκή ύπνο του σαββατοκύριακου.

**Πίνακας 10.** Πειραματικές Μελέτες Συσχέτισης Μερικής Στέρησης Ύπνου στο Μεταβολισμό της Γλυκόζης

Μελέτη	Δείγμα	Πρωτόκολλο	Μέθοδος Αξιολόγησης	Αποτελέσματα
Spiegel et al., 1999	11 άνδρες	4 h ύπνου για 6 βράδια vs 12 ώρες ύπνου για 6 βράδια	Δοκιμή ανοχής στη γλυκόζη με ενδοφλέβιο διάλυμα γλυκόζης	↓ ανοχή στη γλυκόζη
Spiegel et al., 2005	12 άνδρες	4 h ύπνου για 2 βράδια vs 10 ώρες ύπνου για 2 βράδια	Επαναληπτικές λήψεις αίματος (ανά 20 λεπτά)	↑ Γλυκόζη νηστείας ↓ Ινσουλίνη νηστείας
Leproult & Van Cauter, 2006	10 άνδρες & 2 γυναίκες	5 h ύπνου για 7 βράδια vs 10 ώρες ύπνου για 2 βράδια	Δοκιμή ανοχής στη γλυκόζη με ενδοφλέβιο διάλυμα γλυκόζης	↓ Ινσουλινοευαισθησία
Buxton et al., 2008	20 άνδρες	5 h ύπνου για 7 βράδια vs 10 ώρες ύπνου για 3 βράδια	Δοκιμασία υπερινσουλιναιμικού ευγλυκαιμικού αποκλεισμού	↓ Ινσουλινοευαισθησία
Bosy – Wesphal et al., 2009	14 γυναίκες	7 h ύπνου για 1 βράδυ, 6 h ύπνου για 2 βράδια, 4 h ώρες ύπνου για 1 βράδυ vs > 8 ώρες ύπνου για 2 βράδια	Δοκιμή ανοχής στη γλυκόζη με στοματικό διάλυμα γλυκόζης	Σταθερή Ινσουλινοευαισθησία
Zielinski et al., 2008	6 άνδρες & 16 γυναίκες	8 εβδομάδες 6,6 ± 0,6 h ύπνου vs 2 εβδομάδες 7,6 ± 0,7 h ύπνου	Δοκιμή ανοχής στη γλυκόζη με στοματικό διάλυμα γλυκόζης	Σταθερή ανοχή στη γλυκόζη
Schmid et al., 2009	10 άνδρες	4,5 h ύπνου για 1 βράδυ vs 7 ώρες ύπνου για 1 βράδυ	Βαθμιαίος υπογλυκαιμικός αποκλεισμός	↓ Γλυκαγόνη
Donga et al., 2010	5 άνδρες & 4 γυναίκες	4 h ύπνου για 1 βράδυ vs 8,5 ώρες ύπνου για 1 βράδυ	Δοκιμασία υπερινσουλιναιμικού ευγλυκαιμικού αποκλεισμού	↓ Ηπατική και περιφερική ινσουλινοευαισθησία
Nedeltcheva et al., 2009	6 άνδρες και 5 γυναίκες BMI = 26,5 ± 1,5 kg/m <sup>2</sup>	5,5 h ύπνου για 14 βράδια vs 8,5 ώρες ύπνου για 14 βράδια	Δοκιμή ανοχής στη γλυκόζη με στοματικό διάλυμα γλυκόζης & με ενδοφλέβιο διάλυμα γλυκόζης	↓ Ινσουλινοευαισθησία
Van Leeuwen et al., 2010	23 άνδρες	4 h ύπνου για 5 βράδια vs 8 ώρες ύπνου για 2 βράδια	Πρωινές βιοχημικές εξετάσεις	↑ Ινσουλίνη νηστείας

## Συμπεράσματα

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ολικής ή μερικής στέρησης ύπνου και του αντίκτυπου αυτής στο γλυκαιμικό προφίλ του σύγχρονου ανθρώπου. Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση προέκυψε ότι τόσο η ολική όσο κι η μερική στέρηση ύπνου δύνανται να προκαλέσουν δυσαρμονίες στο μεταβολισμό της γλυκόζης.

Συγκεκριμένα, τις τελευταίες δεκαετίες έχουν εκπονηθεί επιστημονικές μελέτες που καλύπτουν όλο το φάσμα του περιορισμού του ύπνου, από 1 ώρα στέρησης ύπνου για πολλαπλές νύκτες, 4 ώρες στέρησης ύπνου για πολλαπλές νύχτες, 4 ώρες στέρησης ύπνου για μία και μοναδική νύκτα μέχρι και ολική στέρηση ύπνου για 2-3 24ωρα. Αναφορικά τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι 1 ώρα στέρησης ύπνου δεν έχει καμία επίδραση στην ανοχή της γλυκόζης. Αντίθετα, πιο δριμείς παρεμβάσεις όπως στέρηση ύπνου για 4 ώρες ή ολική στέρηση ύπνου για πολλαπλές νύχτες φάνηκαν ότι μειώνουν την ανοχή στη γλυκόζη. Επίσης, η μερική στέρηση ύπνου για μια και μοναδική νύκτα φάνηκε ότι μειώνει την περιφερική και ηπατική ινσουλινοευαισθησία. Μπορεί να υποθεθεί ότι τα αποτελέσματα που έλαβαν οι ερευνητές στις μελέτες τους κατά την εφαρμογή πρωτοκόλλων στέρησης ύπνου για πολλαπλές νύκτες, μπορούν να αναπαραχθούν και σε μια μόνο νύκτα. Ως εκ τούτου, είναι ασφαλές να υποθεθεί ότι υπάρχει ένα κατώφλι διάρκειας του ύπνου, το οποίο απαιτείται για να διατηρηθεί η γλυκόζη σε σταθερά επίπεδα.

Όσο αφορά τους παθογενετικούς μηχανισμούς, που ενέχονται στην αλληλεπίδραση της στέρησης ύπνου και τη μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη ή ινσουλινοαντίσταση, η εικόνα δεν είναι ξεκάθαρη. Αρχικά, υπάρχει μια θεωρία που φαίνεται να συνδέει την επίδραση των ορμονών στο γλυκαιμικό προφίλ κατά τη στέρηση του ύπνου. Ο Schmid κι οι συνεργάτες του (2009) κατέγραψαν ότι 1 νύκτα μερικής στέρησης ύπνου (4,5 ώρες ύπνου) μείωσε τα επίπεδα της γλυκαγόνης και κορτιζόλης πλάσματος κατά τις πρωινές ώρες, χωρίς ωστόσο να επηρεάσει τα επίπεδα της γλυκόζης ινσουλίνης, επινεφρίνης, νορεπινεφρίνης κι αυξητικής ορμόνης.

Από την άλλη πλευρά, ο Spiegel και οι συνεργάτες του (2005), παρατήρησαν ότι πολλαπλές νύκτες μερικής στέρησης ύπνου αύξησε τα επίπεδα κορτιζόλης μέσα στο 24ωρο. Αντίθετα, σε άλλη μελέτη τα επίπεδα της κορτιζόλης έμειναν



ανεπηρέαστα ενώ αυξήθηκαν τα επίπεδα της 24ωρης επινεφρίνης και της νυκτερινής νορεπινεφρίνης (Nedeltsheva et al., 2009). Επομένως, φαίνεται ότι η μερική στέρηση ύπνου για πολλαπλές νύκτες προκαλεί μεταβολές στην ομοιόσταση των ορμονών και την ανοχή στη γλυκόζη, αλλά η μεταξύ των αλληλεπίδραση παραμένει άγνωστη.

Ένας άλλος εναλλακτικός μηχανισμός σχετίζεται με τον εγκέφαλο, τον κύριο δέκτη της γλυκόζης. Έχει φανεί ότι η χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τον εγκέφαλο μειώνεται κατά πολύ μετά από μερική στέρηση ύπνου (Thomas et al., 2000).

Επιπλέον, άλλο παθογενετικό μονοπάτι είναι αυτό που συνδέει τη στέρηση ύπνου με τη φλεγμονή. Εν γένει, ο περιορισμός του ύπνου σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών και μικρής έκτασης φλεγμονή. Συνέπεια αυτού δύναται να είναι η προδιάθεση για ινσουλινοαντίσταση (Vgontzas et al., 2004).

Τέλος, μια από τις επικρατέστερες θεωρίες συνδέουν τη στέρηση ύπνου με τη μειωμένη ινσουλινοευαισθησία μέσω του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Παλαιότερα δεδομένα έχουν αναδείξει την αυξημένη συμπαθητική λειτουργία ως αποτέλεσμα της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας τόσο μετά από μία όσο και μετά από συνεχόμενες νύκτες στέρησης ύπνου (Tochikubo et al., 1996). Ωστόσο, δεν είναι γνωστό σε ποιο βαθμό η στέρηση ύπνου μπορεί να προκαλέσει αύξηση του συμπαθητικού σε όλους τους περιφερικούς ιστούς. Αν και υπάρχουν ενδείξεις δεν μπορεί να ειπωθεί με βεβαιότητα ότι υπάρχει σχέση μεταξύ της αυξημένης συμπαθητικής ισορροπίας στο επίπεδο της καρδιάς με τη συμπαθητική δραστηριότητα στο ήπαρ, τους μύες και το λιπώδη ιστό (Spiegel et al., 2004).

Εν κατακλείδι, από την παρούσα πτυχιακή προέκυψαν σημαντικά συμπεράσματα αναφορικά με την επίδραση που έχει ο ύπνος στη σωστή λειτουργία του μεταβολισμού της γλυκόζης και την προσπάθεια που καταβάλλει καθημερινά ο οργανισμός του ανθρώπου για να διατηρήσει τη γλυκαιμία σε φυσιολογικά επίπεδα. Η παρατήρηση αυτή έρχεται να επεκτείνει τα όσο γνωρίζουμε μέχρι σήμερα για τους παράγοντες που επιδρούν στο γλυκαιμικό status. Πλέον, εκτός της επίδρασης της αναλογίας των προσλαμβανόμενων μακροθρεπτικών συστατικών, της θερμιδικής πρόσληψης, της φυσικής δραστηριότητας κι άσκησης και λοιπών περιβαλλοντικών παραγόντων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, επίσης, η διάρκεια κι η ποιότητα του ύπνου για την πρόληψη και καταπολέμηση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

## Βιβλιογραφία

1. Meeto D., McGovern P. & Safadi R. 2007. An epidemiological overview of diabetes across the world. *Brit J Nurs* 16(16): 1002–1007.
2. Kronholm E., Partonen T. & Laatikainen T. 2008. Trends in self-reported sleep duration and insomnia-related symptoms in Finland from 1972 to 2005: a comparative review and re-analysis of Finnish population samples. *J Sleep Res* 17(1): 54–62.
3. Zisapel N. 2007. Sleep and sleep disturbances: biological basis and clinical implications. *Cell Mol Life Sci* 64(10):1174 – 1186.
4. Schultes B., Schmid S., Peters A., Born J., & Fehm H. L. 2005. Sleep loss and the development of diabetes: a review of current evidence. *Exp Clin Endocrinol Diab* 113(10):563–567.
5. Bonnet MH, Arand DL. 1995. We are chronically sleep deprived. *Sleep*, 18(10):908–11.
6. Van Cauter E, Knutson K, Leproult R, Spiegel K.. 2005. The impact of sleep deprivation on hormones and metabolism. *Medscape Neurol Neurosurg*, 7.
7. National Health Interview Survey. 2005. QuickStats: Percentage of Adults Who Reported an Average of <6 Hours of Sleep per 24-Hour Period, by Sex and Age Group – United States, 1985 and 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 54933.
8. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. 2000. Age-related changes in slow wave sleep and REM sleep and relationship with growth hormone and cortisol levels in healthy men. *J Am Med Assoc*, 284(7):861–868.
9. Δημόπουλος Α.Κ, Αντωνοπούλου Σ. 2000. Βασική Βιοχημεία.
10. Stryer L. 1995. Biochemistry. 4nd ed. San Francisco: W.H. Freeman.
11. Γεωργάτσος, Ι.Γ. 1989. Βιοχημεία, τ.2. Θεσσαλονίκη.
12. Berg, Tymoczko, Stryer 2012. Biochemistry (7<sup>th</sup>, International ed.). W.H. Freeman.

13. American Diabetic Association 2012. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Car*, 35:64-71.
14. Melmed S., Polonsky K., Larsen R. & Kronenberg H. 2012. Williams textbook of endocrinology, 12th edition. pp 1371-1435.
15. King H, Aubert R & Herman W. 1999. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diab Care*, 21(9):1414-1431.
16. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diab Care*, 27(5):1047-1053.
17. Kjos S, Buchanan T 1999. Gestational Diabetes. *N Engl J Med*, 341(1):1749-1756.
18. Barr R, Nathan D, Meigs J 2002. Tests of glycemia for diagnosis of type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 137(4):263-272.
19. American Diabetic Association 2004. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Car*, 27(1):5-10.
20. Robins S, Rubins H, Faas F et al. 2003. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the veterans affair HDL intervention trial (VA-HIT). *Diab Care*, 26(5):1513-1527.
21. Anderson J. 1999. Nutritional management of diabetes mellitus. In: Shils M, Olson J, Shike J et al. *Modern nutrition in health and disease*. 9<sup>th</sup> ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1365-1394.
22. Resnick H, Shorr R, Kuller L. et al. 2001. Prevalence and clinical implications of American Diabetes Association-defined diabetes and other categories of glucose dysregulation in older adults. *J Clin Epidemiol*, 54(9):869-876.
23. Beckman J, Creager M, Libby P. 2002. Diabetes and atherosclerosis epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*, 287(19):2570-2581.

24. Alberti KG, Eckel R, Grundy S. et al. 2009. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation*, 120(16):1640-1645.
25. Grundy SM. 2008. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28(4):629–636.
26. Assmann G, Guerra R, Fox G, Cullen P, Schulte H, Willett D, Grundy SM. 2007. Harmonizing the definition of the metabolic syndrome: comparison of the criteria of the Adult Treatment Panel III and the International Diabetes Federation in United States American and European populations. *Am J Cardiol*. 99(4):541–548.
27. Mottillo S, Fillion K, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S e al. 2010. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 56(14):1113-1132.
28. Macmillan. 1981. Macmillan Dictionary for Students. *Macmillan, Pan Ltd.* p. 936.
29. <http://www.thefreedictionary.com/sleep>
30. <http://oxforddictionaries.com/definition/english/sleep>
31. Silber H, Ancoli-Israel S, Bonnet M, Chokroverty S, Grigg-Damberger M, Hirshkowitz M, Kapen S, Keenan A, et al. 2007. The visual scoring of sleep in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 3(2):121–131.
32. Tsoukalas I. 2012. The origin of REM sleep: A hypothesis. *Dreaming*, 22(4): 253-283.
33. McNamara P, Johnson P, McLaren D, Harris E, Beauharnais C. 2010. REM and NREM sleep mentation. *InT Rev Neurobiol*, 92: 69–86.
34. Schulz H. 2008. Rethinking sleep analysis. Comment on the AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med* , 4(2):99–103.
35. Roth T. 2007. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Clin Sleep Med*, 3(5):7–10.

36. Wilson S, Nutt D, Alford C, Argyropoulos S, Baldwin D, Bateson A, Britton T, Crowe C, et al. 2010. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharm* 24(11): 1577–1601.
37. AASM 2001. *The International Classification of Sleep Disorders, Revised*. American Academy of Sleep Medicine, pp. 52–8.
38. Earley CJ. 2003. Restless Legs Syndrome. *N Eng J of Med*, 348:2103–2109.
39. Hallmayer J, Faraco J, Lin L. et al. 2009. Narcolepsy is strongly associated with the TCR alpha locus. *Nat Genet* 41:708–711.
40. Χαρωνιτάκη Α, 2009. Ψυχολογία και ψυχοπαθολογία της διατροφής. Σημειώσεις μαθήματος. Α.Τ.Ε.Ι. Κρήτης, σελ. 115.
41. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. 1997. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev*, 18(5):716–738.
42. Knutson K, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. 2007. The metabolic consequences of sleep deprivation. *Sleep Med Rev*, 11(3):163-168.
43. Tauman R. 2012. Metabolic and hormonal regulation during sleep. *Sleep Disord Breath Child Resp Med*, 121-132.
44. Boyle PJ, Scott JC, Krentz AJ, et al. 1994. Diminished brain glucose metabolism is a significant determinant for falling rates of systemic glucose utilization during sleep in normal humans. *J Clin Invest*, 93(2):529–535.
45. Plat L, Leproult R, L’Hermite-Baleriaux M, et al.1996. Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 270(1): 36–42.
46. Leproult R & Van Cauter E. 2010. Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr Dev*, 17:11-21.
47. Van Cauter E, Kerkhofs M, Caufriez A, Van Onderbergen A, Thorner MO, Copinschi G. 1992. A quantitative estimation of growth hormone secretion in normal

man: reproducibility and relation to sleep and time of day. *J Clin Endocrinol Met*, 74(6):1441–1450.

**48.** Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB. 2005. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med*, 165(8):863-867.

**49.** Tasali E, Leproult R & Spiegel K. 2009. Reduced sleep duration or quality: relationships with insulin resistance and type 2 diabetes. *Prog Card Dis*, 51(5):381-391.

**50.** Tuomilehto H, Peltonen M, Partinen M. 2008. Sleep duration is associated with an increased risk for the prevalence of type 2 diabetes in middle-aged women — the FIN-D2D survey. *Sleep Med*, 9(3):221-227.

**51.** Chaput JP, Despres JP, Bouchard C. 2007: Association of sleep duration with type 2 diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetologia*, 50(11):2298-2304.

**52.** Knutson KL, Ryden AM, Mander BA 2006. Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*, 166(16):1768-1774.

**53.** Jennings JR, Muldoon MF, Hall M 2007. Self-reported sleep quality is associated with the metabolic syndrome. *Sleep* 30(2):219-223.

**54.** Fiorentini A, Valente R, Perciaccante A. 2007. Sleep's quality disorders in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiol*, 114(2):50-52.

**55.** Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK. 2003. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diab Care*, 26(2):380-384.

**56.** Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H. 2004. Sleep disturbance and onset of type 2 diabetes. *Diab Care*, 27(1):282-283.

**57.** Nilsson PM, Roost M, Engstrom G. 2004. Incidence of diabetes in middle-aged men is related to sleep disturbances. *Diab Care*, 27(10):2464-2469.

58. Mallon L, Broman JE, Hetta J. 2005. High incidence of diabetes in men with sleep complaints or short sleep duration: a 12-year follow-up study of a middle-aged population. *Diab Care*, 28(11):2762-2767.
59. Meisinger C, Heier M, Loewel H. 2005. Sleep disturbance as a predictor of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population. *Diabetologia*, 48(2):235-241.
60. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. 2006. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diab Care*, 29(3):657-661.
61. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B. 2007. Sleep duration as a risk factor for diabetes incidence in a large U.S. sample. *Sleep*, 30(12):1667-1673.
62. Hayashino Y, Fukuhara S, Suzukamo Y. 2007. Relation between sleep quality and quantity, quality of life, and risk of developing diabetes in healthy workers in Japan: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. *BMC Public Health*, 7:129.
63. Bjorkelund C, Bondyr-Carlsson D, Lapidus L. 2005. Sleep disturbances in midlife unrelated to 32-year diabetes incidence: the prospective population study of women in Gothenburg. *Diab Care*, 28(11): 2739-2744.
64. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB. 2008. Metaanalysis of short sleep duration and obesity in children and adults. *Sleep*, 31(5):619-626.
65. Patel SR, Hu FB. 2008. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity*, 16(3): 643-653.
66. Knutson KL, Van Cauter E. 2008. Associations between sleep loss and increased risk of obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci*, 1129:287-304.
67. Kuhn E, Brodan V, Brodanova M, Rysanek K.. 1969. Metabolic reflection of sleep deprivation. *Act Nerv Super*, 11(3):165–174.
68. Vondra K, Brodan V, Bass A. 1981. Effects of sleep deprivation on the activity of selected metabolic enzymes in skeletal muscle. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* , 47(1):41–46.

69. VanHelder T, Symons JD, Radomski MW. 1993. Effects of sleep deprivation and exercise on glucose tolerance. *Aviat Space Environ Med*, 64(6):487–492.
70. Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Balcazar-Munoz BR, Pascoe-Gonzalez S. 2000. Effect of sleep deprivation on insulin sensitivity and cortisol concentration in healthy subjects. *Diabetes Nutr Metab*, 13(2):80–83.
71. Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K. 2007. Sleep loss alters basal metabolic hormone secretion and modulates the dynamic counterregulatory response to hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(8):3044–51.
72. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. 1999. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*, 354(9188):1435–1439.
73. Spiegel K, Knutson K, Leproult R. 2005. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol*, 99(5):2008–2019.
74. Spiegel K, Leproult R, L'hermite-Baleriaux M, Copinschi G, Penev PD, Van Cauter E. 2004. Leptin levels are dependent on sleep duration: relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(11):5762–5771.
75. Leproult, R. Van Cauter, E. 2006. Marked decreased insulin sensitivity and increased evening cortisol levels following one week of partial sleep deprivation. *12th meeting of the European NeuroEndocrine Association (ENEA)*; Athens, Greece. 2006.
76. Buxton O, Pavlova M, Reid E. 2008. Sleep restriction for one week reduces insulin sensitivity measured using the euglycemic hyperinsulinemic clamp technique. *Sleep*, 31:107.
77. Bosy-Westphal A, Hinrichs S, Jauch-Chara K. 2008. Influence of partial sleep deprivation on energy balance and insulin sensitivity in healthy women. *Obes Facts*, 1(5):266–273.
78. Zielinski MR, Kline CE, Kripke DF. 2008. No effect of 8-week time in bed restriction on glucose tolerance in older long sleepers. *J Sleep Res*, 17(4):412–419.



- 79.** Schmid SM, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Schultes B. 2009. Mild sleep restriction acutely reduces plasma glucagon levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 94:169–173.
- 80.** Nedeltcheva AV, Kessler L, Imperial J, Penev PD. 2009. Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, 94(12):3242–3250.
- 81.** Donga E, van Dijk M, van Dijk JG. 2010. A Single Night of Partial Sleep Deprivation Induces Insulin Resistance in Multiple Metabolic Pathways in Healthy Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(9):2963-2968.
- 82.** Van Leeuwen WM, Hublin C, Sallinen M. 2010. Prolonged sleep restriction affects glucose metabolism in healthy young men. *Int J Endocrinol*, 108641.
- 83.** Thomas M, Sing H, Belenky G. 2000. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity. *J Sleep Res*, 9(4):335–352.
- 84.** Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO. 2004. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(5):2119–2126.
- 85.** Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M. 1996. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. *Hypertension*, 27(6):1318–1324.

**ЕиК.1** Fisher projection of D glucose. <http://www.mymedicalinfos.com/fischer-projection-of-d-glucose>

**ЕиК.2** Glycolysis. <http://en.wikipedia.org/wiki/Glycolysis>

**ЕиК.3** Cori cycle. <http://employees.csbsju.edu/hjakubowski/classes/ch331/oxphos/olcouplingoxphos.html>

**ЕиК.4** Krebs cycle. [http://library.thinkquest.org/C004535/aerobic\\_respiration.html](http://library.thinkquest.org/C004535/aerobic_respiration.html)

**Εικ.5** *Pentose phosphate cycle.* [http : //en. wikibooks. org/ wiki / Structural Biochemistry / Calvin Cycle](http://en.wikibooks.org/wiki/Structural_Biochemistry/Calvin_Cycle)

**Εικ.6** *Building blocks of glycogen.* [http://pmr-science.wikispaces.com /2.1+ The+ Classes+of+Food](http://pmr-science.wikispaces.com/2.1+The+Classes+of+Food)

**Εικ.7** *Glycogen synthesis.* [http:// dwb4 .unl. edu / Chem /CHEM 869P/ CHEM869PLinks /www.fordham.edu/Biochem\\_3521/lect16/lect16.html](http://dwb4.unl.edu/Chem/CHEM869P/CHEM869PLinks/www.fordham.edu/Biochem_3521/lect16/lect16.html)

**Εικ.8** *Glycogen breakdown.* [https://www.google.gr/search?gs\\_rn=25&gs\\_ri=psy-ab&tok=b0TcyDlcbXBObQ&pq=from+sport&cp=8&gs\\_id=ln&xhr=t&q=radio+tuna&bav=on.2.or.r\\_cp.r\\_qf.&bvm=bv.51156542.d.Yms&biw=1280&bih=671&um=1&ie=UTF8&hl=el&tbm=isch&source=og&sa=N&tab=wi#fp=9b679695be3a483e&hl=el&q=glycogen+breakdown&tbm=isch&um=1&imgdii=](https://www.google.gr/search?gs_rn=25&gs_ri=psy-ab&tok=b0TcyDlcbXBObQ&pq=from+sport&cp=8&gs_id=ln&xhr=t&q=radio+tuna&bav=on.2.or.r_cp.r_qf.&bvm=bv.51156542.d.Yms&biw=1280&bih=671&um=1&ie=UTF8&hl=el&tbm=isch&source=og&sa=N&tab=wi#fp=9b679695be3a483e&hl=el&q=glycogen+breakdown&tbm=isch&um=1&imgdii=)

**Εικ.9** *Ρύθμιση υδατανθράκων στο ήπαρ μεταγενματικά.* Ε. Φραγκοπούλου, Μεταβολισμός Υδατανθράκων (παρουσίαση - ppt).

**Εικ.10** *Ρύθμιση υδατανθράκων στο ήπαρ στο μεταπορροφητικό στάδιο.* Ε. Φραγκοπούλου, Μεταβολισμός Υδατανθράκων (παρουσίαση - ppt).

**Εικ.11** *Ρύθμιση υδατανθράκων στους μύες στο μεταπορροφητικό στάδιο.* Ε. Φραγκοπούλου, Μεταβολισμός Υδατανθράκων (παρουσίαση - ppt).

**Εικ.12** *Ρύθμιση υδατανθράκων στους μύες μεταγενματικά.* Ε. Φραγκοπούλου, Μεταβολισμός Υδατανθράκων (παρουσίαση - ppt).

**Εικ.13** *Sleep cycle.* <http://www.sleepsync.com/how-it-works.htm>