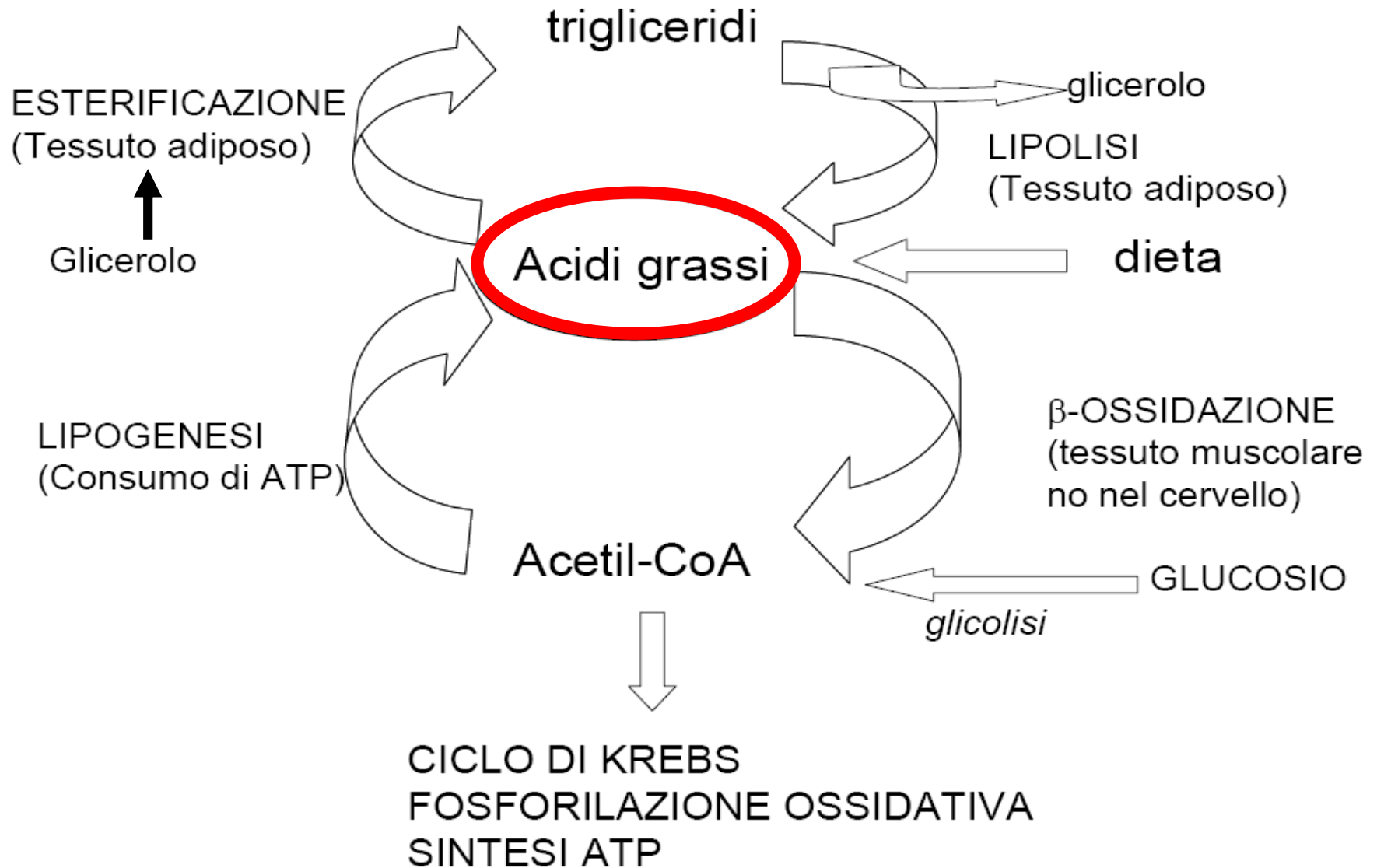
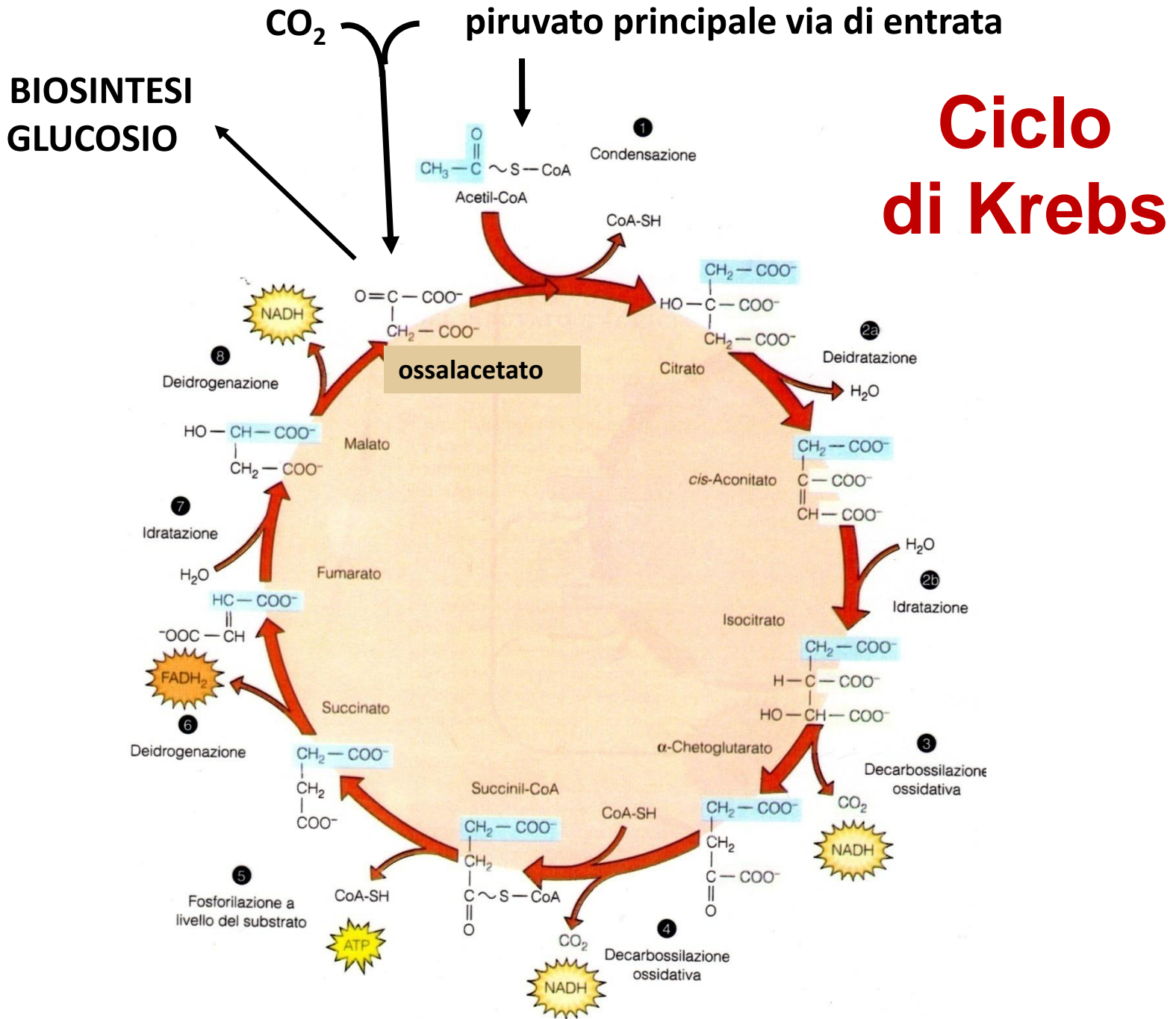
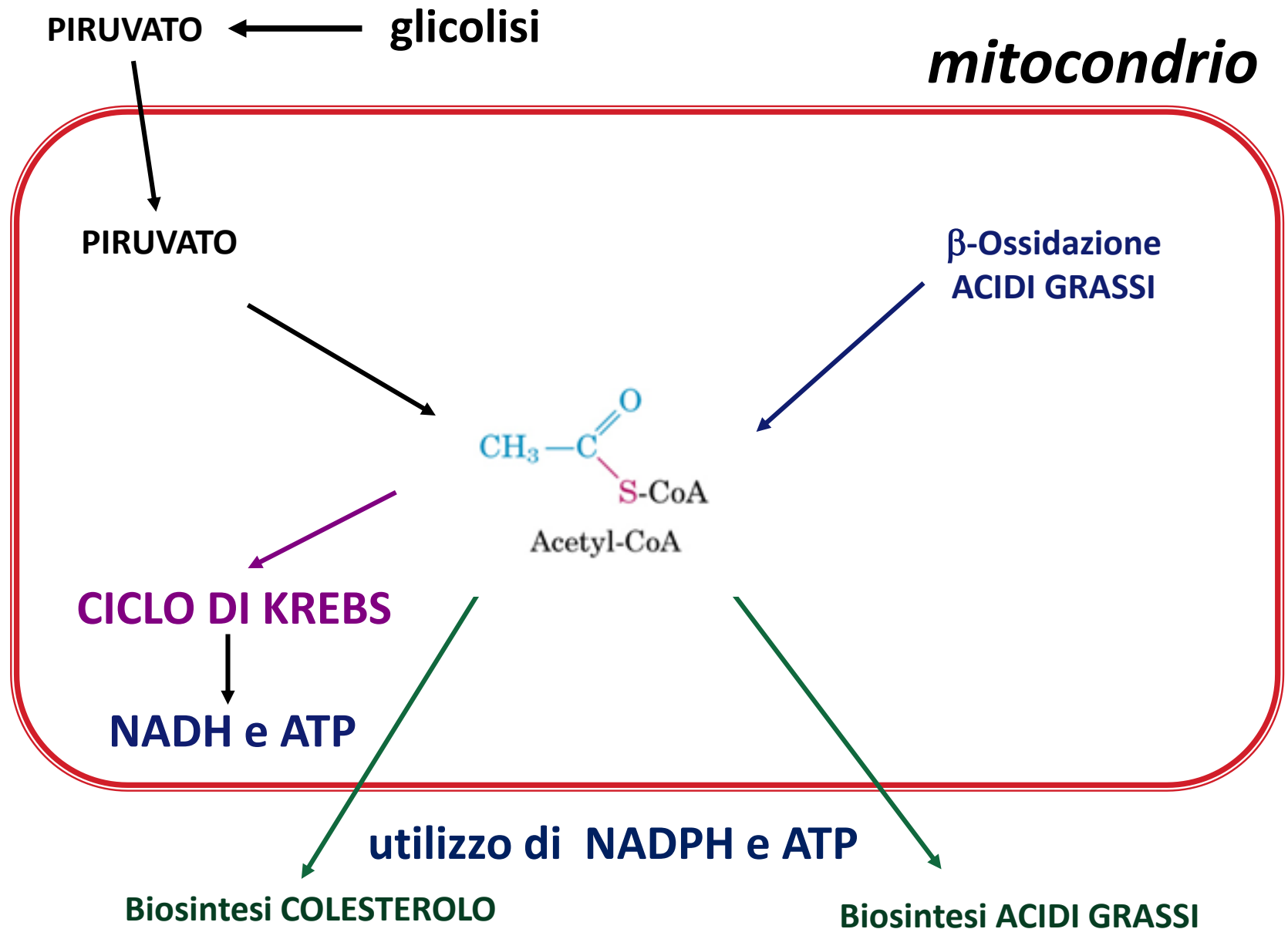


# L'adattamento dell'organismo al digiuno costituisce uno degli esempi più tipici di adattamento metabolico.

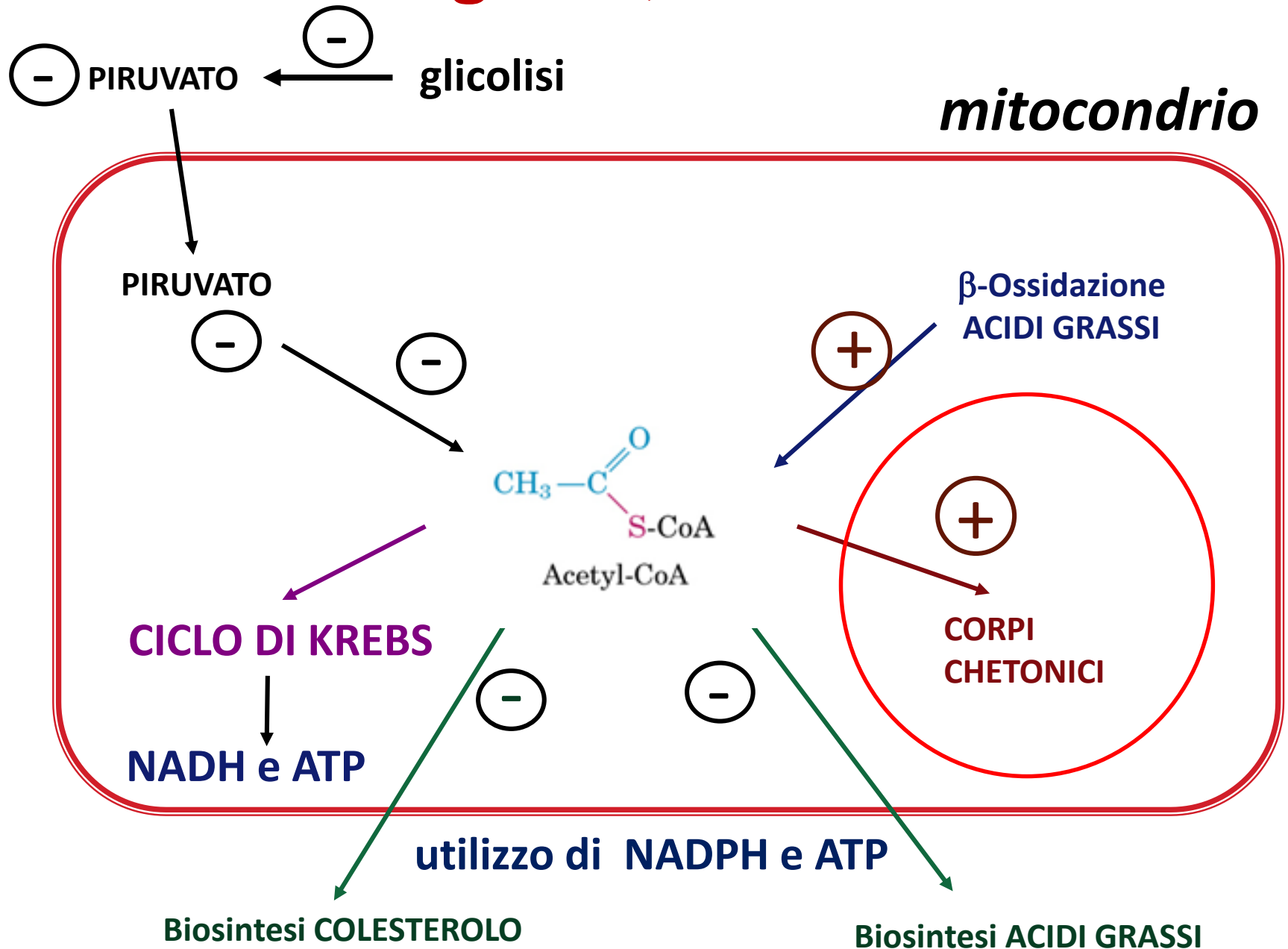




# nel mitocondrio



# Durante il digiuno, nel mitocondrio

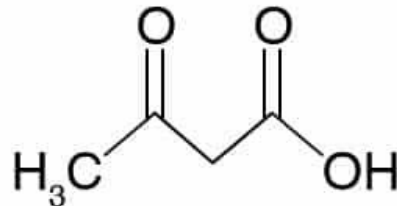


# Chetogenesi e Corpi Chetonici

## i corpi chetonici

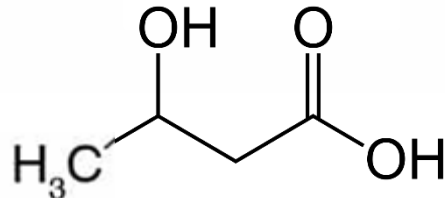
- Sono composti acidi ( $pK_a \approx 4$ )
- Sono metaboliti idrosolubili degli acidi grassi (quindi non necessitano di trasportatori ematici)
- Hanno una captazione cellulare indipendente dall'insulina

### ACETOACETATO

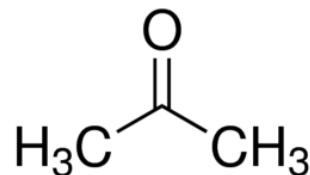


### $\beta$ -IDROSSIBUTIRRATO

*maggior componente*



### ACETONE



# Corpi Chetonici

**FORMAZIONE EPATICA** (nella matrice mitocondriale) dove la velocità di formazione direttamente proporzionale alla velocità della  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi

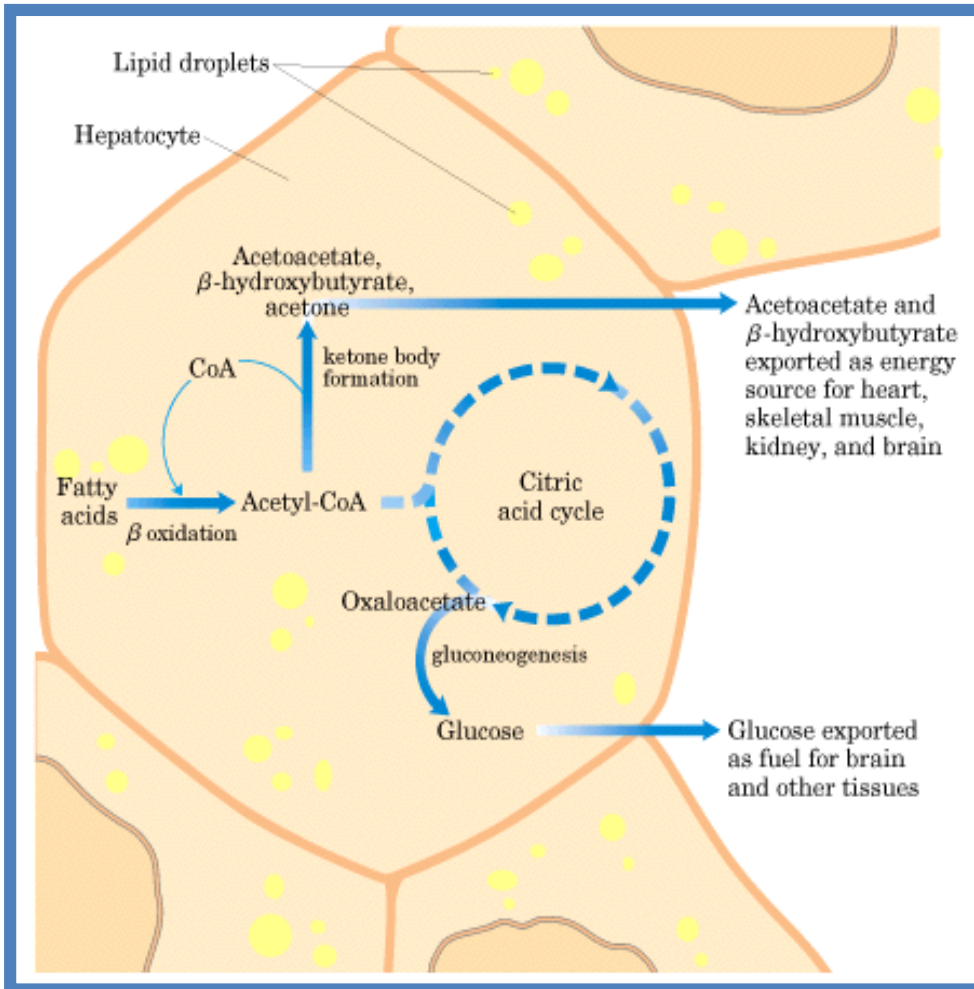
Il loro **UTILIZZO** è soltanto **EXTRAEPATICO** e sono ossidati a  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$

consumati nel:

- sistema nervoso centrale
- muscolo cardiaco
- muscolo scheletrico

il fegato non ha l'enzima **Succinil-CoA 3-chetoacido transferasi** per l'attivazione dell'acetoacetato ad acetoacetil-CoA

# Formazione ed esportazione dei corpi chetonici



- Le condizioni che determinano un aumento della gluconeogenesi, (diabete non controllato, diete troppo rigide e digiuno) rallentano il flusso dei metaboliti nel ciclo di Krebs ed esaltano la conversione di acetyl-CoA in acetoacetato.

# LIVELLI EMATICI

## **glucosio**

5,5 mM digiuno notturno

3,5 mM nel digiuno prolungato

## **corpi chetonici**

0,01 mM in stato di alimentazione normale

0,1 mM dopo il digiuno notturno

2,0 mM dopo tre giorni di digiuno

5,0 mM digiuno prolungato

## **acidi grassi legati all'albumina**

0,5 mM in stato di alimentazione normale

2,0 mM nel digiuno



Gli adattamenti metabolici al digiuno sono continui ma si possono schematicamente suddividere in diversi periodi **in base al tipo di substrato energetico maggiormente usato**

**Digiuno fisiologico notturno**

**Digiuno prolungato**

**Prima fase** inizia 10-12 ore dall'ultimo pasto ed occupa le due giornate successive all'ultimo pasto

**Seconda fase** dura circa 3 settimane

**Terza fase** che si protrae fino ad esaurimento delle scorte lipidiche

**Tabella 27.2** Fonti energetiche in condizioni di digiuno prolungato

Scambi e consumo di fonti energetiche	Quantità formata o consumata nell'arco di 24 ore (in grammi)	
	Terzo giorno	Quarantesimo giorno
<i>Fonti energetiche usate dal cervello</i>		
Glucosio	100	40
Corpi chetonici	50	100
Tutti gli altri usi del glucosio	50	40
<i>Mobilizzazione di riserve energetiche</i>		
Lipolisi del tessuto adiposo	180	180
Degradazione di proteine del tessuto muscolare	75	20
<i>Produzione di molecole energetiche da parte del fegato</i>		
Glucosio	150	80
Corpi chetonici	150	150

# Formazione dei corpi chetonici

- **DIGIUNO PROLUNGATO**
- **DIETA RICCA IN PROTEINE E/O GRASSI E PRIVA DI CARBOIDRATI (DIETA CHETOGENICA)**
- **ESERCIZIO PROLUNGATO**

**STATO PATOLOGICO per carenza di insulina**

Chetosi diabetica - diabete insulino-dipendente

# Sintesi dei corpi chetonici

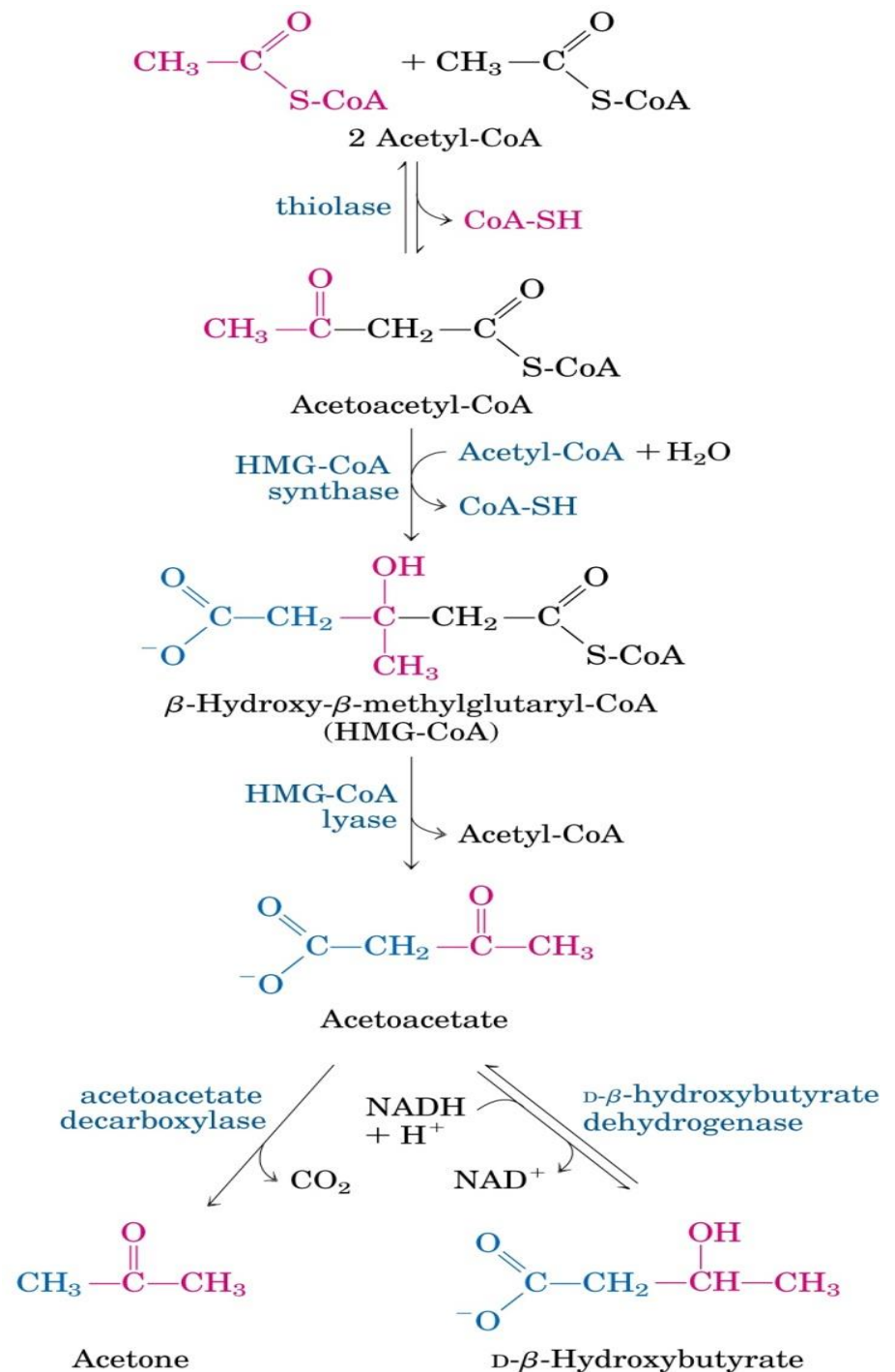
A seguito del processo di  $\beta$ -ossidazione degli acidi grassi nel fegato possono formarsi quantità di acetil-CoA in eccesso rispetto alle capacità di smaltimento del ciclo di Krebs

In queste condizioni l'acetil-CoA viene utilizzato nel mitocondrio per la sintesi dei **corpi chetonici** (**acetoacetato,  $\beta$ -idrossibutirrato ed acetone**).

## Perché? Colpa dell'ossalacetato

- Se c'è carenza di glucosio, l'ossalacetato, che si forma dal piruvato per carbossilazione ossidativa, non può formarsi e l'eccesso di acetil-CoA non può entrare nel ciclo di Krebs
- L'eccesso di acetil-CoA si condensa quindi con se stesso formando i **corpi chetonici**.
- Questo processo, detto chetogenesi, avviene nei mitocondri.

# Sintesi dei corpi chetonici



# Siti di regolazione della chetogenesi

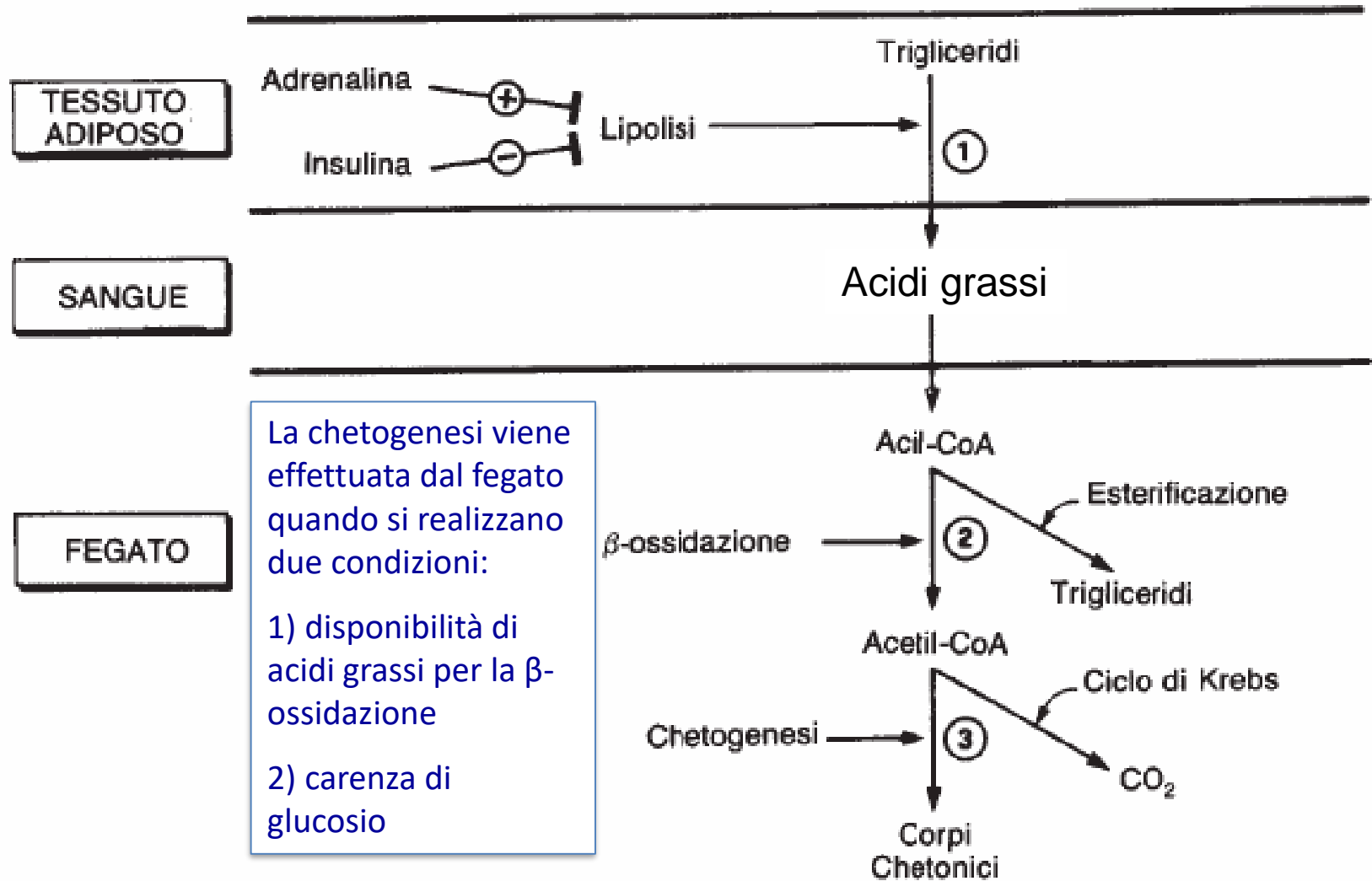
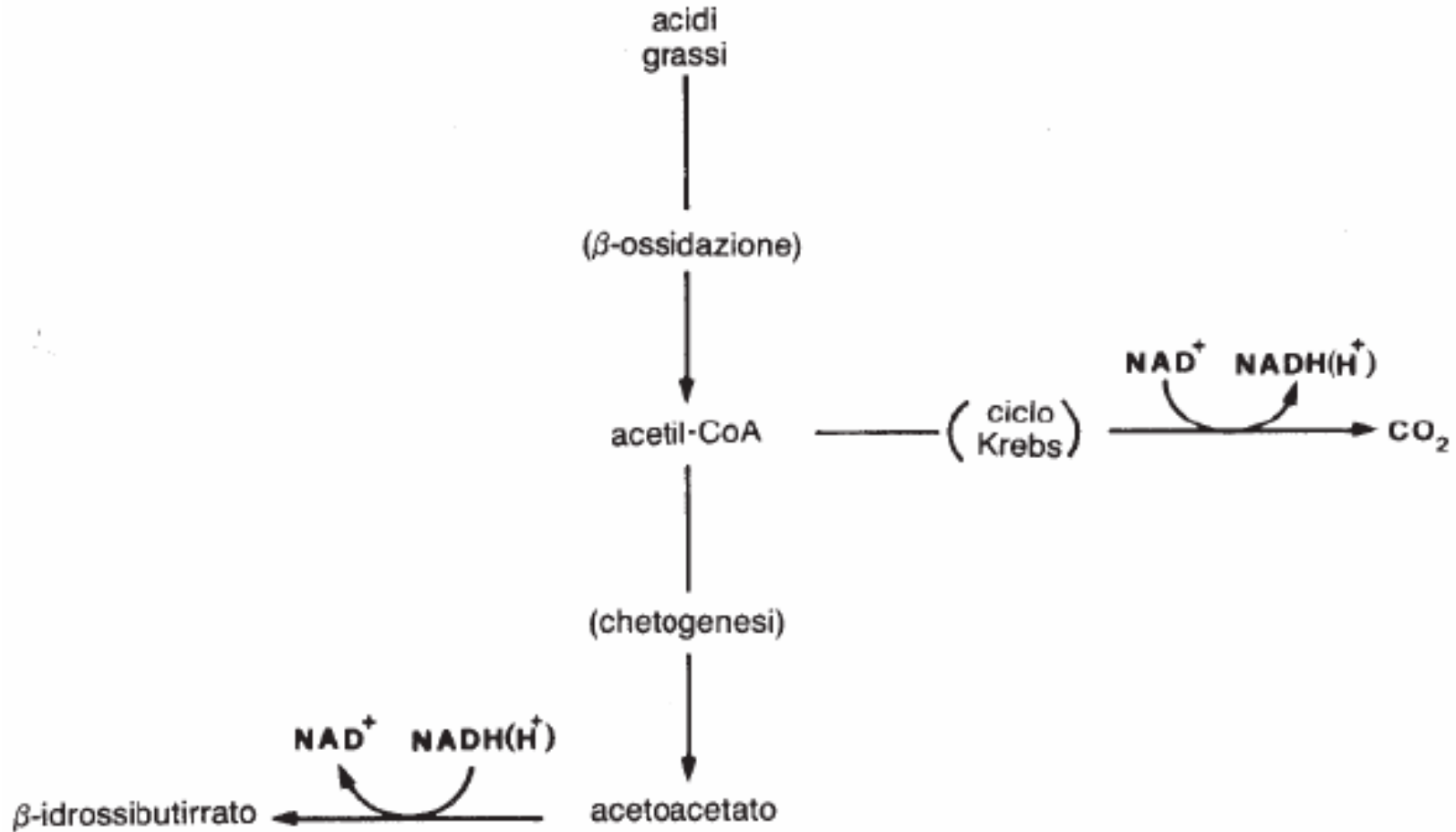


Fig. 12.20 Siti di regolazione della chetogenesi.

(1) = Lipolisi; (2) =  $\beta$ -ossidazione degli acil-CoA; (3) = utilizzazione dell'acetil-CoA.

# Influenza del rapporto $\text{NAD}^+/\text{NADH}(\text{H}^+)$

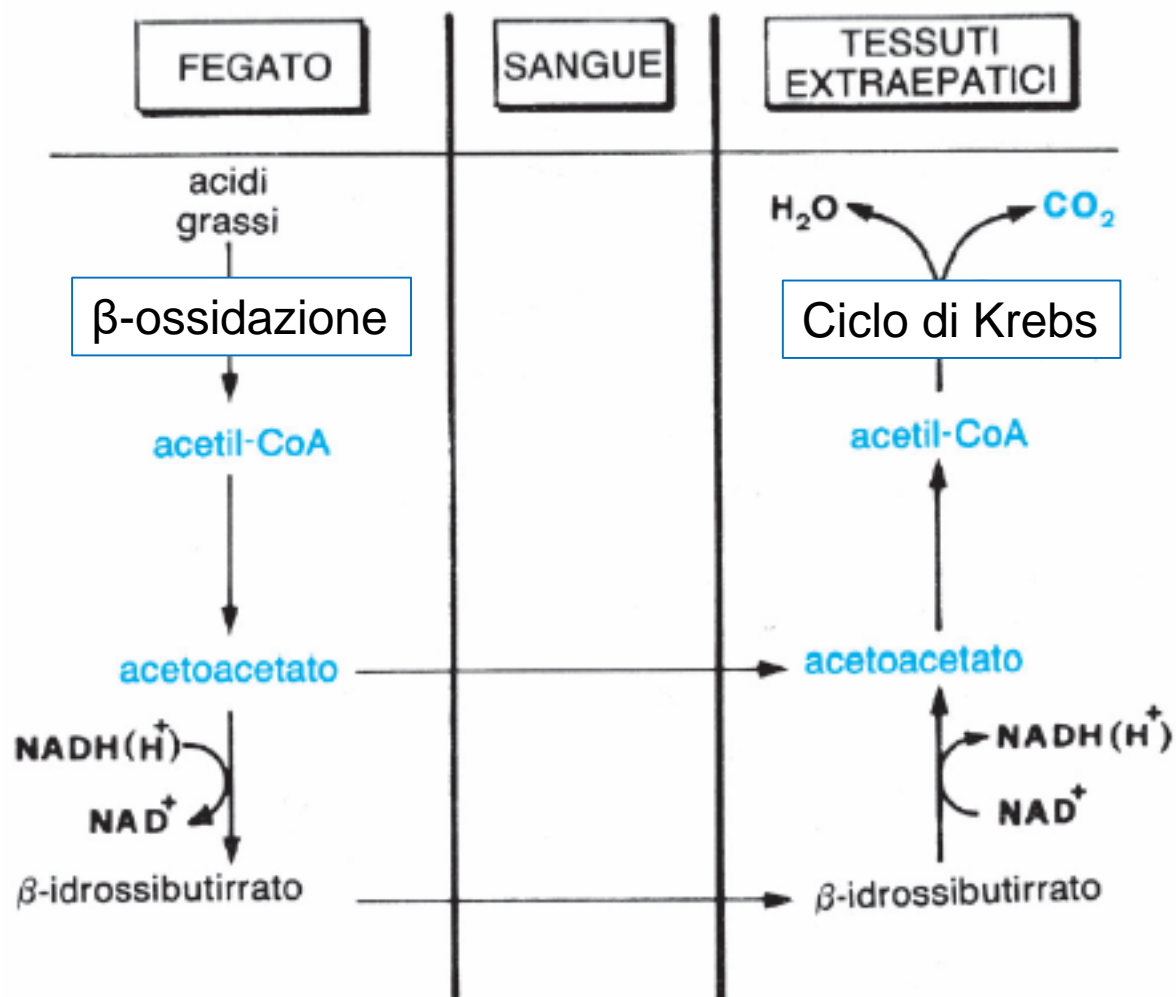


Un elevato rapporto  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  favorisce l'invio dell'acetil-CoA al ciclo di Krebs, mentre un basso rapporto  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  favorisce l'invio dell'acetil-CoA alla chetogenesi



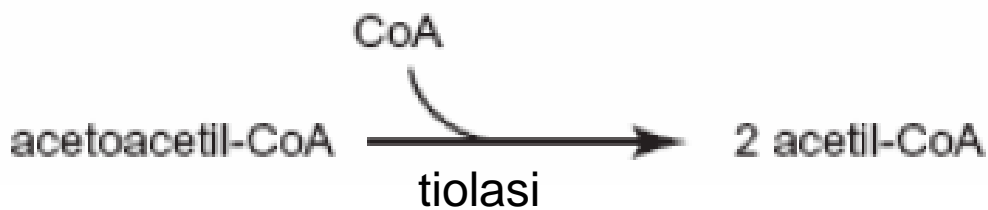
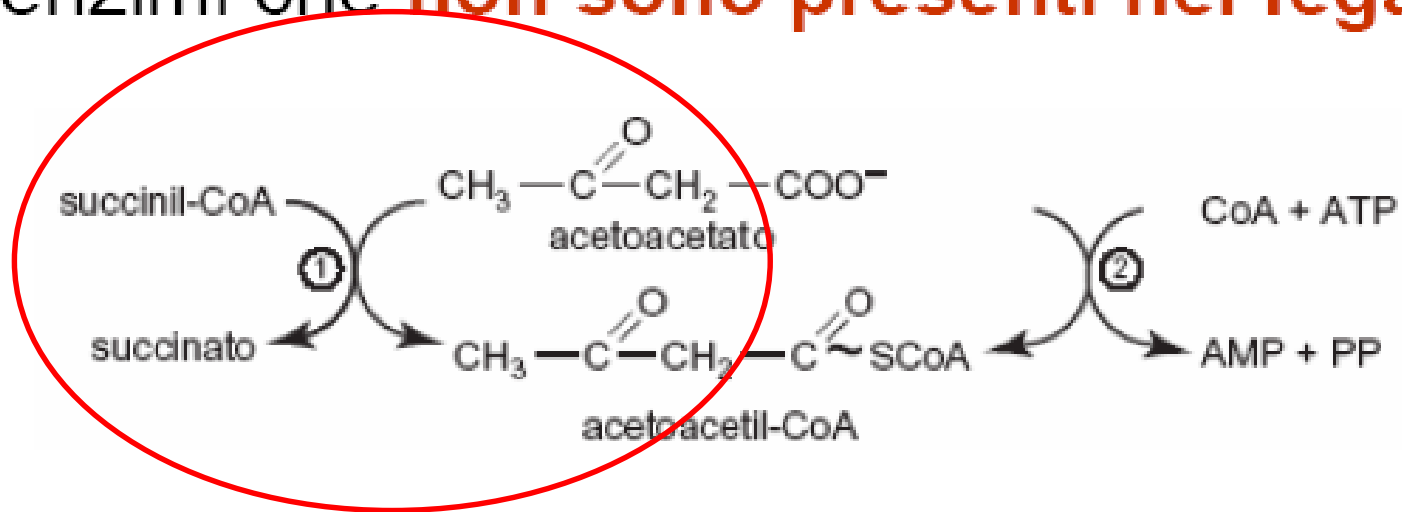
# Utilizzazione ossidativa dei corpi chetonici

- Dalla cellula epatica i corpi chetonici diffondono nel sangue che li trasporta al muscolo, cuore e cervello, i quali li ossidano ricavando energia



# Formazione dell'acetoacetil-CoA

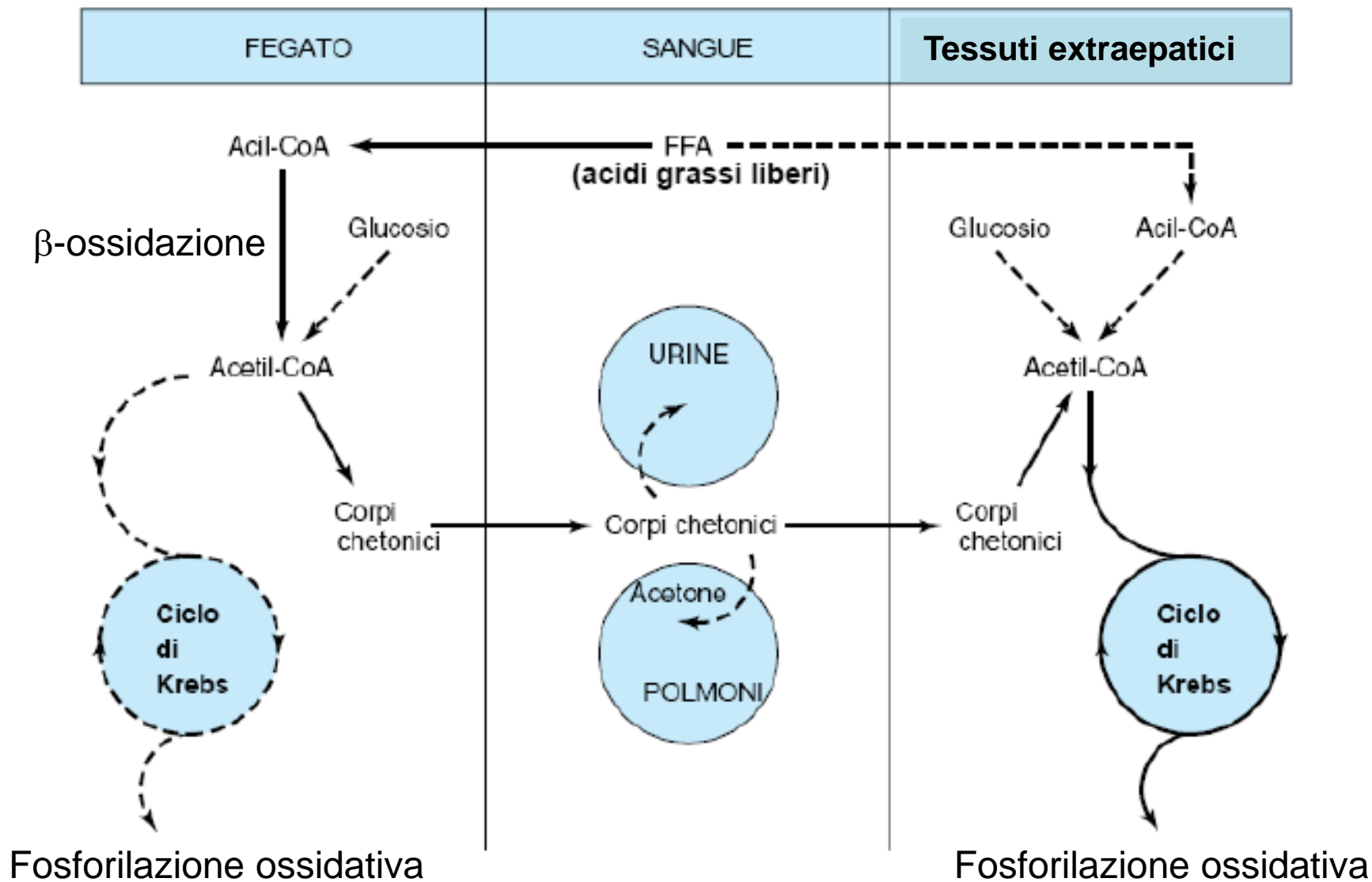
- L'utilizzazione ossidativa dei corpi chetonici nei tessuti extraepatici è consentita dalla possibilità di attivazione dell'acetoacetato in **acetoacetil-CoA**. Le due reazioni possibili sono catalizzate da enzimi che **non sono presenti nel fegato**.



# Importanza della chetogenesi

- Le cellule nervose, al contrario di muscolo scheletrico e cardiaco, sono incapaci di ossidare gli acidi grassi.
- La disponibilità di corpi chetonici costituisce per le cellule nervose un “surrogato” del glucosio, proprio nei momenti in cui questo non è disponibile

# Riassumendo



# Corpi chetonici e cervello

- A differenza degli ac. grassi, i corpi chetonici possono attraversare la barriera emato-encefalica e possono quindi essere utilizzati dal cervello come fonte alternativa di energia quando il glucosio scarseggia
- Questo permette all' organismo di risparmiare gli amminoacidi
- Il cervello però presenta un effetto soglia sull' utilizzo dei corpi chetonici: cioè questi devono raggiungere una certa concentrazione prima che il cervello cominci ad utilizzarli

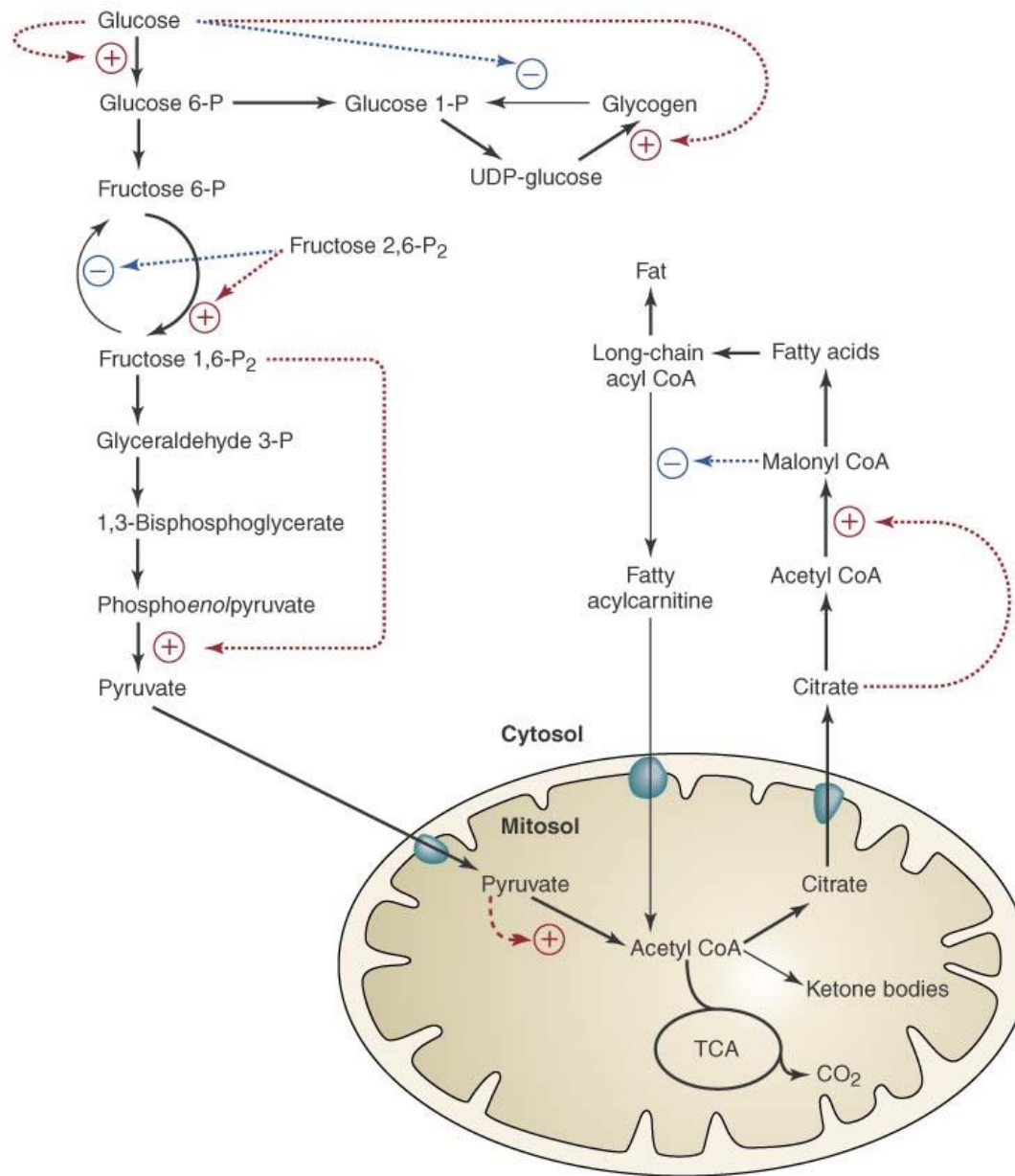
**table 17-2**

## **Ketone Body Accumulation in Diabetic Ketosis**

	<b>Urinary excretion (mg/24 h)</b>	<b>Blood concentration (mg/100 mL)</b>
Normal	$\leq 125$	$< 3$
Extreme ketosis (untreated diabetes)	5,000	90

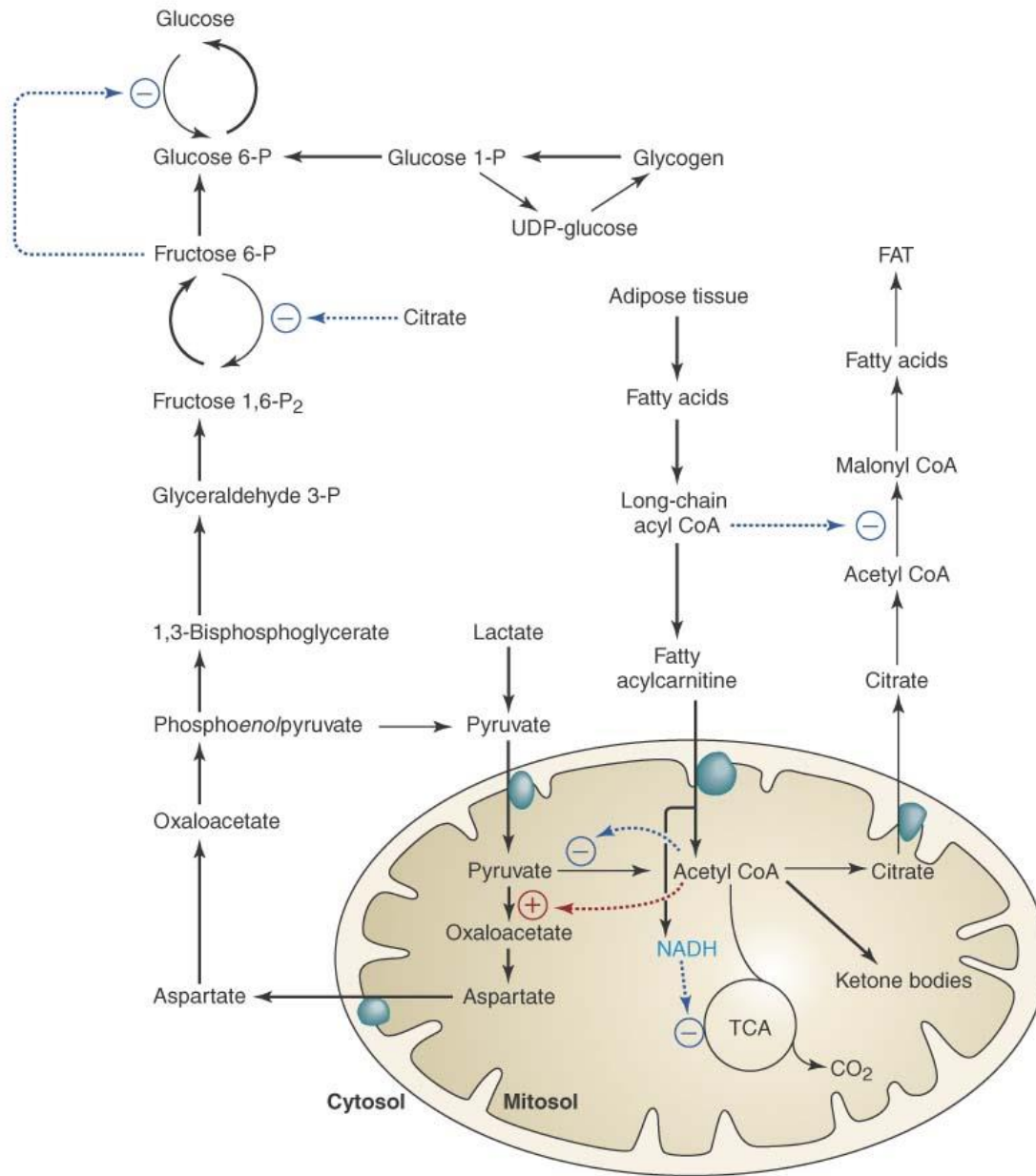
## **Cosa avviene nel cervello (Sistema Nervoso Centrale – SNC)**

- I neuroni possono utilizzare normalmente i corpi chetonici, il problema è che normalmente sono in concentrazione molto bassa (< 0.3 mM) paragonata al glucosio (circa 5.5 mM). Poiché la  $K_M$  dei sistemi di utilizzo è simile per entrambi, il SNC non può iniziare ad utilizzare i corpi chetonici al posto del glucosio fino a che la loro concentrazione nel siero supera quella del glucosio.**
- Il sistema di trasporto si satura a circa 7 mM. Il fattore limitante nell'utilizzo dei corpi chetonici diventa quindi la capacità del fegato di sintetizzarli, che richiede l'induzione degli enzimi necessari per la biosintesi dell'acetoacetato.**
- La normale concentrazione di glucosio inibisce la sintesi dei corpi chetonici e la loro sintesi in quantità importanti inizia solo quando la glicemia scende. Ad esempio i corpi chetonici possono partire da circa 0.1 mM dopo il digiuno notturno, salire a 3 mM dopo 3 giorni di digiuno fino ad arrivare a 7-8 mM nei digiuni prolungati (> 24 giorni).**



**Figure 22.10. Control of hepatic metabolism by allosteric effectors in the well-fed state.**





**Figure 22.11. Control of hepatic metabolism by allosteric effectors in the fasting state.**

## COSA E' L'ACETONE?

La presenza dei corpi chetonici nel sangue, comunemente detta “acetone”, determina nel bambino uno stato di malessere generale accompagnato a sonnolenza e irritabilità. *Non è una malattia*, ma accompagna alcune malattie. Questa situazione è, il più delle volte, transitoria e si risolve con semplici misure dietetiche.

## PERCHE' SI FORMA?

Di solito avviene in situazioni in cui viene a mancare il glucosio. L'organismo, dopo avere esaurito il glicogeno, reagisce utilizzando i grassi, eliminandone le scorie che sono appunto i corpi chetonici.