

Mechanizmy regulacyjne w zakresie gospodarki lipidowo-węglowodanowej.

Węglowodany - Glikogen

Glikogen jest formą zapasową glukozy magazynowaną głównie w wątrobie i mięśniach. W stanie zdrowia średni poziom cukru we krwi na czczo wynosi ok. 100mg% (mg/100ml). Przeliczając tę wartość na całkowitą objętość krwi i płynów pozakomórkowych wynoszącą średnio ok. 10–15 litrów, łączna ilość cukru krążącego po krwi wynosi ok. 10–15 gramów. Odpowiada to 2–3 łyżeczkom cukru.

Po spożyciu posiłku zawierającego np. 100g węglowodanów (np. 1 większa drożdżówka) organizm musi sobie poradzić z szybkim zmagazynowaniem tej (z punktu widzenia pojemności cukrowej krwi) olbrzymiej ilości cukru, gdyż ilość ta przekracza 7-10x ilość cukru krążącego po krwi. W stanie zdrowia cukier wzrasta po takim posiłku co najwyżej do 160–180mg%, oznacza to, że na bieżąco, w miarę wchłaniania cukier jest pochłaniany przez wątrobę, mięśnie i tkankę tłuszczową i zamieniany na substancje zapasowe. Za uruchomienie całego tego ciągu reakcji odpowiedzialna jest insulina. Bez insuliny poziom cukru po spożyciu wspomnianej drożdżówki wzrósłby we krwi do wartości rzędu 700–1000mg%, co byłoby już niebezpieczne dla życia.

Co się dzieje ze zjedzonym w dużej ilości cukrem?

Pomijając fakt, że nieduża ilość cukru zostanie na bieżąco zużyta na potrzeby energetyczne organizmu w ciągu owych dwóch godzin po posiłku, to generalnie mamy pięć możliwości.

1. Zamiana na glikogen w wątrobie

Wątroba może zmagazynować maksymalnie ok. 70g cukru w postaci glikogenu. Nie jest to zbyt duża ilość. Po 12-18 godzinach głodu wątroba jest niemal całkowicie pozbawiona glikogenu. Widzimy więc, że wątroba pełni rolę szybkiego i niedużego bufora dla cukru, by zachować stały poziom cukru we krwi rzędu 100mg% pomiędzy posiłkami.

2. zamiana na glikogen w mięśniach

Mięśnie procentowo potrafią zmagazynować mniej glikogenu, jednak ze względu na większą masę gromadzą go więcej – ok. 250g. Wartość ta zależy oczywiście od indywidualnej masy mięśniowej oraz od intensywności pracy mięśni. Sportowcy czynnie uprawiający sport potrafią zmagazynować nawet do 1kg glikogenu w mięśniach. Dlatego sportowcy w przeddzień intensywnego i długotrwałego wysiłku (np. bieg maratoński, wyścig kolarski) zjadają większe ilości węglowodanów. Glikogenu w mięśniach ubywa znacząco jedynie podczas długotrwałego wysiłku fizycznego. Cukier z glikogenu mięśniowego jest niemal wyłącznie zużywany na miejscu w mięśniu. Nie może być więc traktowany jako bufor cukru dla całego organizmu.

3 i 4. zamiana na triglicerydy w wątrobie i zamiana na triglicerydy w tkance tłuszczowej

Trzecia możliwość to zamiana cukru na tkankę tłuszczową. Ta sama insulina, która indukuje zamianę glukozy na glikogen, indukuje reakcje prowadzące do zamiany cukru na tłuszcz. Są to cykl pentozowy, synteza kwasów tłuszczowych i sprzężanie ich z glicerolem w cząsteczki triglicerydów. Synteza triglicerydów w tkance tłuszczowej prowadzi do ich gromadzenia na miejscu, natomiast synteza triglicerydów w wątrobie prowadzi do produkcji frakcji lipidowej VLDL. To rodzaj paliwa transportowanego z wątroby do tkanek obwodowych.

U różnych osób podział procentowy udziału poszczególnych przemian może wyglądać nieco inaczej. Jeśli spojrzymy na problem z punktu widzenia człowieka, który prowadzi siedzący tryb życia, to bufor glikogenu w mięśniach możemy potraktować marginalnie. Z

kolei, jeśli nie uda nam się opróżnić glikogenu wątrobowego przed kolejnym posiłkiem (np. z powodu zbyt obfitego w węglowodany posiłku poprzedniego lub zbyt małej aktywności w ostatnich godzinach), możemy nie mieć miejsca na zmagazynowanie kolejnej porcji węglowodanów i wtedy dominującym kierunkiem przemian będzie zamiana na triglicerydy. Jeśli proces syntezy triglicerydów w wątrobie jest indywidualnie silniej wyrażony – wzrasta poziom triglicerydów we krwi, gdyż tkanki nie są w stanie odebrać tej ilości wytworzonego paliwa.

Jeśli natomiast dominuje synteza w tkance tłuszczowej – rozwija się nadwaga, bądź jeśli proces trwa dłużej – otyłość. Oczywiście mogą rozwinąć się oba te dwa stany, jeśli nadmiar węglowodanów w diecie jest wystarczająco istotny i długotrwały.

5. Zamiana na cholesterol

Ilościowo jest to ścieżka marginalna dla łącznego bilansu ilościowego, jest jednak bardzo istotna z punktu widzenia zdrowia człowieka. Jedynie bardzo nieduża część spośród zjedzonych węglowodanów (maksymalnie kilka gramów dziennie) może zostać zamieniona na cholesterol.

Organizm może wydalić cholesterol jedynie w postaci kwasów żółciowych w ilości ok. 1g dziennie. Maksymalnie tyle samo przyswaja się z przewodu pokarmowego, nawet, jeśli zje się znacznie więcej. Jeśli nadmiar węglowodanów w diecie jest długotrwały, a indywidualna aktywność procesu syntezy cholesterolu jest wysoka, dochodzi do stopniowego gromadzenia się cholesterolu i jego metabolitów w organizmie.

Widzimy więc, dlaczego miażdżycy jest skorelowana z podwyższonym poziomem triglicerydów, nadwagą i poziomem cholesterolu. Wspólną przyczyną wszystkich tych zjawisk jest nadmiar węglowodanów w diecie, których organizm nie jest w stanie zagospodarować.

Triglicerydy, jako, że ich metabolizm jest stosunkowo najprostszy, najbardziej bezpośrednio wskazują na przeładowanie organizmu węglowodanami. Głównym źródłem trójglicerydów jest synteza w wątrobie z cukru. U osób, które ograniczą nadmiar węglowodanów w diecie, triglicerydy w znaczący sposób szybko spadają.

Otyłość to nic innego jak pochłanianie nadmiaru węglowodanów przez tkankę tłuszczową. Człowiek może zgromadzić bardzo dużo tkanki tłuszczowej. Jeśli ktoś ma konstytucyjnie większą skłonność do wyciągania nadmiaru paliwa do tkanki tłuszczowej, stosunkowo mniej węglowodanów pozostanie do wzmożonej syntezy cholesterolu. Stąd otyłość jest skorelowana słabiej z miażdżycą niż triglicerydy.

Najsłabszym wskaźnikiem zagrożenia miażdżycą jest poziom cholesterolu we krwi. Wiele różnych czynników wpływa ostatecznie na to ile cholesterolu krąży w danym momencie po krwi. Poziom ten jest odzwierciedla równowagę między procesami wyrzucania go do krwi i pochłaniania przez tkanki, w tym szczególnie przez wątrobę. Jeśli dieta jest przeładowana węglowodanami, cholesterol wzrasta we krwi w stosunkowo niewielkim stopniu.

Niska korelacja poziomu cholesterolu z miażdżycą wynika też w dużej mierze z tego, że cholesterol znajdujący się w blaszkach miażdżycowych jest w dużej mierze syntetyzowany na miejscu w ścianie tętnicy pod wpływem insuliny, jedynie w niewielkim stopniu jest on pobierany z krwi. Podwyższony poziom cholesterolu we krwi nie jest więc bezpośrednią przyczyną tworzenia się złożeń cholesterolu. Stwierdzenie więc, że cholesterol jest przyczyną miażdżycy jest więc merytorycznie w dużym stopniu niepoprawne.

Należy w tym miejscu koniecznie przypomnieć, że rozwój miażdżycy jest procesem znacznie bardziej złożonym. Odgrywają w nim rolę również kwestie równowagi procesów zapalnych, agregacji płytek, a także niedoboru antyoksydantów, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i niektórych minerałów. Teoria homocysteinowa jako główną

przyczynę miażdżycy podaje niedobór witamin B6, B12 i kwasu foliowego, które są niezbędne do przekształcenia homocysteiny (powstającej z metioniny) w cysteinę. Gromadząca się homocysteina nasila procesy miażdżycowe.

W tym miejscu jako dygresję chciałbym jeszcze raz podkreślić, jaka jest różnica między pojęciem "PRZYCZYNA" a "KORELACJA", gdyż rozumienie tej różnicy w środowiskach medycznych jest wysoce niewystarczające.

Tłuszcze – frakcje lipidowe krwi

Tłuszcze są związkami nierozpuszczalnymi w wodzie. Dlatego też w celu przenoszenia tych związków przez krew wykształciły się specjalne, skomplikowane mechanizmy transportowe. Najważniejsze związki tłuszczowe, które są transportowane przez krew to trójglicerydy, fosfolipidy, cholesterol wolny, cholesterol zestryfikowany oraz wolne kwasy tłuszczowe. Związki te są transportowane w postaci maluteńkich kropelek tłuszczu, w połączeniu ze specjalnymi białkami transportującymi - apolipoproteinami. W zależności od rodzaju białka transportującego i składu lipidów wyróżniamy kilka frakcji lipidowych we krwi. Są to chylomikrony, VLDL, LDL, HDL, IDL i remnanty chylomikronów.

Chylomikrony

Jest to frakcja, która powstaje w jelicie. Podstawowym białkiem nośnikowym tej frakcji jest apolipoproteina o nazwie apoB-48. Są to największe cząstki spośród wszystkich wymienionych frakcji. Mogą osiągać rozmiar nawet 1µm, czyli 1/8 rozmiaru krwinki czerwonej. Jej główna funkcja to transport trójglicerydów z jelita do tkanek obwodowych. Składają się one też prawie wyłącznie z triglicerydów. Proces tworzenia się takiej cząstki jest dość długi, gdyż spożyty tłuszcz musi zostać najpierw rozłożony w jelicie do glicerolu i kwasów tłuszczowych, przetransportowany do komórki śródbłonki jelitowej, w nim z powrotem złożony jest trigliceryd, cząsteczki triglicerydu zostają spakowane do cząstki chylomikronu, ta następnie jest wydalona na zewnątrz komórki. Chylomikrony dostają się do krwi przez przewód chłonny, czyli z pominięciem wątroby. Czas życia takiej cząstki jest bardzo krótki, bo ok. 1 godziny. W tym czasie przekazuje ona paliwo do tkanek organizmu. Gdy większość zapasu triglicerydu zostanie już przekazana do tkanek, cząstka chylomikronu zmniejsza swój rozmiar ponad 2-krotnie (czyli objętość zmniejsza 8-krotnie) i nazywa się wtedy remnantem chylomikronu. Remnanty chylomikronów są w całości wychwytywane przez wątrobę, gdzie pozostałe ilości trójglicerydów, fosfolipidów i cholesterolu są rozpakowywane. Ich dalszy los zależy od potrzeb organizmu. Generalnie należy powiedzieć, że wątroba pełni nadrzędną rolę rozdzielczo-ekspedycyjną dla metabolizmu większości związków lipidowych w organizmie.

Wąskim gardłem całego procesu jest nie szybkość dostarczania tłuszczu z krwi do komórek, ale szybkość, z jaką frakcja ta jest wytwarzana przez jelito. Tłuszcz jest wchłaniany powoli i na bieżąco spalany. Nie jest po drodze nigdzie specjalnie magazynowany.

VLDL

Ta frakcja jest wytwarzana przez wątrobę i jest analogiczna do chylomikronów powstających w jelicie. Transportuje ona triglicerydy i cholesterol z wątroby do tkanek obwodowych. Triglicerydy, które są transportowane przez tę frakcję pochodzą w dużej mierze ze zjedzonych białek i węglowodanów, które wątroba przerabia na triglicerydy. Część składu pochodzi jednak też z tego, co zostało wchłonięte do wątroby z innych cząstek lipidowych (remnanty chylomikronów, LDL). Rozmiar cząstki to 30–90nm - w zależności od ilości zapakowanych triglicerydów. Zapakowanych jest tu też trochę cholesterolu i fosfolipidów, które mają być przetransportowane do tkanek. Po przetransportowaniu triglicerydów do tkanek cząstka ta zamienia się na IDL, ta następnie

zamienia się w LDL.

LDL

LDL jest cząstką, która powstała z VLDL. Średnica tej cząstki to ok. 20-25nm. Średnio jest więc ok. 2-3x mniejsza niż wyjściowej VLDL, gdyż jest już pozbawiona ładunku paliwa, czyli triglicerydów. Zawiera w sobie ok.: 20% białka, 50% cholesterolu, 20% fosfolipidów, 10% triglicerydów. Zawiera w sobie tyle cholesterolu, bo jego ilość nie zmniejszała się dotąd. LDL, jako pozostałość po transporcie triglicerydów z wątroby do tkanek jest usuwana z krwi. Średni czas półtrwania we krwi wynosi ok. 2 dni. W ok. 70% cząstki te są usuwane przez wątrobę, a w ok. 30% przez tkanki pozawątrobowe. Podział ten jest do pewnego stopnia zmienny w zależności od potrzeb organizmu.

Owe 30% to forma dostarczania do komórek pozawątrobowych fosfolipidów i cholesterolu, które są dostępne w organizmie i nie ma potrzeby syntetyzowania ich na miejscu. Synteza cholesterolu, jest procesem dość energożernym, stąd organizm gospodaruje nim w sposób jak najbardziej oszczędny. Odkładanie go w ścianach tętnic można w pewnym sensie traktować również przez pryzmat oszczędzania go „na czarną godzinę”, tak by w razie głodu było go skąd czerpać. W swojej praktyce obserwowałem przypadki cofania się zmian miażdżycowych udokumentowane badaniami obrazowymi. Organizm może się oczyścić z miażdżycy. Wymaga to jednak z reguły zdecydowanej zmiany dotychczasowych nawyków żywieniowych, w szczególności ograniczenia węglowodanów, uzupełnienia niedoboru minerałów, antyoksydantów i nienasyconych kwasów tłuszczowych.

Frakcja ta jest skorelowana z miażdżycą. Wynika to z faktu, że jest to pozostałość po frakcji VLDL, która odzwierciedla nadmiar węglowodanów w pożywieniu. Jeśli mało powstaje, to mało też jest usuwane. Specjalne mechanizmy regulujące wychwytywanie LDL w wątrobie utrzymują odpowiednie stężenie LDL we krwi, by wszystkie tkanki mogły być odpowiednio wysycone cholesterolem. U każdego działają one nieco inaczej, więc każdy ma inne stężenie LDL w osoczu. Stosunkowo długi czas półtrwania (ok. 2 dni) sprawia, że wahania poziomu tej frakcji nie są znacznie mniejsze niż VLDL, stąd w większym stopniu odzwierciedla on przeładowanie organizmu węglowodanami.

Zauważmy w tym miejscu jedną ważną rzecz. Tylko cholesterol z VLDL (LDL) może być pobierany przez tkanki obwodowe. Remnanty chylomikronów są W CAŁOŚCI pochłaniane przez wątrobę. Oznacza to, że cholesterol z pożywienia, którego niewielka ilość zabierana jest do chylomikronów, nie ma możliwości bezpośredniego trafienia do tkanek. Musi najpierw przejść przez wątrobę.

HDL

Jest to frakcja, która jest produkowana przez wątrobę i jelito. Jej główną lipoproteiną jest apoA-I. Spełnia ona dwa główne zadania.

Pierwsze to transport cholesterolu z tkanek obwodowych i innych frakcji lipidowych osocza (VLDL, chylomikrony), do wątroby. Jest to jakby taki woreczek, który po wyprodukowaniu jest pusty, następnie krąży po organizmie i zbiera cholesterol, po napełnieniu się wyrzuca ten cholesterol do komórek wątrobowych i wraca pusty do obiegu. W końcu jest usuwany w całości przez wątrobę.

Druga ważna rola tych cząstek to przechowywanie zapasu apolipoprotein apoA, apoC i apoE. Są to pomocnicze białka odgrywające ważną rolę w procesach przekazywania triglicerydów i fosfolipidów do tkanek, przenoszenia cholesterolu, oraz wychwytywania poszczególnych frakcji przez wątrobę. Jest ich kilka podtypów. Chylomikrony i VLDL wyprodukowane w jelitach i wątrobie nie posiadają na swej powierzchni wszystkich tych białek. Są one przenoszone z HDL dopiero po przedostaniu się do krwi. Białka te są

przenoszone z powrotem na HDL z remnantów chylomikronów i LDL przed ich usunięciem z krwi przez wątrobę.

Zważywszy, że frakcja ta przechowuje ważne dla procesów transportu lipidów apolipoproteiny, jej wysoki poziom jest korzystny dla organizmu, gdyż umożliwia sprawne procesy transportu lipidów w innych frakcjach. Nic dziwnego, że jest ona ujemnie skorelowana z miażdżycą. Obserwacje poczynione w ramach własnej praktyki lekarskiej, jak również badania nad podobną w swej idei tzw. Dietą Atkinsa wskazują, że poziom HDL prawie zawsze wzrasta po zmianie diety na niskowęglowodanową. Jakkolwiek całkowity poziom cholesterolu może wzrosnąć, to jednak stosunek HDL do LDL się poprawia, gdyż bardziej rośnie HDL. Oczywiście taka zmiana diety wymaga skontrolowania poziomu poszczególnych frakcji po 2-3 miesiącach, gdyż zdarzają się osoby, u których stosunek ten się pogarsza. Osoby takie powinny zarzucić ten rodzaj diety, gdyż konstytucjonalnie (albo z powodu nierozpoznanych niedoborów) źle metabolizują tłuszcze.

Wolne kwasy tłuszczowe

Mówiąc o transporcie tłuszczów we krwi nie można pominąć roli wolnych kwasów tłuszczowych (WKT). Dotychczas w uproszczeniu pisałem, że triglicerydy z chylomikronów i VLDL są transportowane do tkanek obwodowych. W rzeczywistości wygląda to tak, że na zewnętrznych powierzchniach komórek większości tkanek obwodowych znajdują się cząsteczki enzymu lipazy lipoproteinowej. Jest to białko, do którego przyłączają się cząstki chylomikronów i VLDL. W trakcie takiego przyłączenia dochodzi do rozłożenia zawartych w tych cząstkach triglicerydów na glicerol i wolne kwasy tłuszczowe. Glicerol dostaje się do krwi, a następnie wnika do komórek, które posiadają enzym kinazę glicerolowi umożliwiającą mu wejście w szlak glikolizy. Kwasy tłuszczowe w większości są od razu transportowane do wnętrza komórki, część jednak pozostaje we krwi i dociera do innych tkanek, które zużytkowują je jako paliwo. We krwi transportowane są przez albuminę.

Z pewnością wyda się wszystkim dziwne, że stężenie WKT we krwi jest niskie w stanie sytości a wysokie w stanie głodzenia. Dzieje się tak dlatego, że kwasy tłuszczowe są bardzo szybko pobierane przez tkanki. Ich ilość we krwi zależy głównie od tego, ile ich powstaje, a najwięcej tworzy się ich w okresie głodu. Uwalniane są one wtedy w dużej mierze z zapasów tłuszczu w tkance tłuszczowej. Do gwałtownego wzrostu ilości WKT dochodzi także w niewyrównanej cukrzycy, gdyż insulina, jako hormon anaboliczny, hamuje rozkład triglicerydów czyli powstawanie WKT. Dochodzi wtedy do niekontrolowanego uwalniania WKT. Ponieważ nie mogą one się w całości spalić, część z nich wątroba przerabia na tzw. ciała ketonowe.

Część WKT po wchłonięciu do tkanek może ulec z powrotem estryfikacji z glicerolem, czyli odłożeniu na zapas. Zjawisko to najbardziej występuje w mięśniach i sercu, gdzie niezbędne jest stałe zabezpieczenie dostępu do wysokokalorycznego paliwa. Mogą one się również wchłaniać do tkanki tłuszczowej, jednak zauważmy, że tkanka tłuszczowa nie zawiera kinazy glicerolowej, czyli glicerol musi sobie ona wytworzyć z cukru. Produkcja glicerolu i pobudzenie przez insulinę szlaków syntezy kwasów tłuszczowych zachodzi głównie w warunkach sytości, a w tych warunkach stężenie WKT w surowicy jest niskie. Tym nie mniej część WKT ze zjedzonego tłuszczu może być zużywana do syntezy triglicerydów w tkance tłuszczowej. Taka sytuacja szczególnie może mieć miejsce u osób spożywających posiłki nieprawidłowo często, czyli tzw. „podjadaczy”, u których poziom insuliny we krwi jest permanentnie podwyższony.

Należy jednak pamiętać, że spożywanie tłuszczu sprzyja otyłości głównie poprzez przyhamowanie spalania cukru i popchnięcie go w szlak pentozowy. Większość kwasów tłuszczowych odkładanych na zapas w tkance tłuszczowej powstaje na miejscu z cukru.

Ciała ketonowe

Dotychczas w dużej mierze skupialiśmy się na sytuacji, gdy w diecie występował nadmiar węglowodanów, gdyż taka sytuacja jest powszechna społecznie. Obecnie skupimy się na sytuacji przeciwnej – niedoborze węglowodanów i nadmiarze tłuszczów.

Zauważmy, że mamy w organizmie dwa główne kierunki przemian – anabolizm związany z cyklem pentozowym i produkcją NADPH₂ oraz katabolizm związany z procesami spalania w cyklu Krebsa. Między tymi dwoma kierunkami musi istnieć odpowiednia równowaga.

Cząsteczką, która wchodzi w cykl Krebsa jest acetylo-CoA, może ona jednak również wychodzić z mitochondrium i uczestniczyć w procesach anabolicznych. Jeśli jednak w cytoplazmie nie ma NADPH₂ – reakcje syntezy nie zajądą. Spójrzmy, co się będzie działo, jeśli w diecie znajdzie się dużo produktów, które degradują się do acetylo-CoA (tłuszcze, aminokwasy ketogenne), a mało węglowodanów i aminokwasów glikogennych, które mogą dać NADPH₂?

Jeśli nadmiar tłuszczów będzie wystarczająco duży, w komórkach pojawi się nadmiar acetylo-CoA, który nie będzie mógł zostać spalony, ani też nie będzie mógł wejść w szlak syntezy kwasów tłuszczowych ze względu na brak NADPH₂. Komórka radzi sobie z taką sytuacją zamieniając ów nadmiar acetylo-CoA na tzw. ciała ketonowe. Do ciał ketonowych zaliczamy 3 związki: kwas hydroksymasłowy, kwas acetoctowy i aceton.

Synteza ciał ketonowych zachodzi głównie w wątrobie. Dwie cząsteczki acetylo-CoA kondensują tworząc acetoctan. Acetoctan podlega samoistnej dekarboksylacji tworząc aceton, bądź przyłączając wodór z NADPH₂ tworzy β-hydroksymaślan. Wszystkie 3 związki wątroba wyrzuca do krwi, skąd są pobierane przez tkanki obwodowe priorytetowo jako paliwo, bądź wydalane do moczu.

Wzrost produkcji ciał ketonowych ma miejsce głównie w 3 sytuacjach:

1. Najbardziej fizjologicznym stanem jest stan głodzenia, w którym organizm zmuszony jest przejść na pozyskiwanie energii z triglicerydów odłożonych na zapas w tkance tłuszczowej. Masa cząsteczki triglicerydu składa się w około 10% z glukogennego glicerolu i w 90% z kwasów tłuszczowych. Owe 10% jest ilością wystarczającą do podtrzymania stężenia metabolitów cyklu Krebsa na takim poziomie, by reakcje spalania powstającego w dużych ilościach z kwasów tłuszczowych acetylo-CoA zachodziły wystarczająco sprawnie. W związku z przestrojeniem metabolizmu na rozkład triglicerydów, we krwi pojawia się duża ilość wolnych kwasów tłuszczowych. Część z nich jest pobierana bezpośrednio przez tkanki, większość jednak jest pobierana przez wątrobę, która zamienia je na ciała ketonowe. Te dopiero są zużywane przez tkanki obwodowe jako paliwo. Można więc powiedzieć, że w wątrobie dokonuje się większa część procesu cięcia kwasów tłuszczowych na kawałki dwuwęglove, by następnie jako kawałki 4-węglove (ketony) zostać rozprowadzone po organizmie.
2. Druga sytuacja, w której mogą pojawiać się ciała ketonowe, to stan, w którym w diecie mamy zbyt mało substancji glukogennych, niezależnie od ilości zjadanych tłuszczów. Istotnym czynnikiem, który hamuje ketogenezę jest insulina. Gdy związków glukogennych jest zbyt mało, we krwi jest zbyt mało insuliny, by wyhamowywać ketogenezę. Różnica w porównaniu ze stanem poprzednim jest taka, że teraz spalane są zarówno tłuszcze spożyte, jak i te z tkanki tłuszczowej. Tkanka tłuszczowa ulega na takiej diecie u większości ludzi rozkładowi ze względu na zbyt niski poziom insuliny, który pobudza reakcje syntezy kwasów tłuszczowych. Równowaga pomiędzy syntezą a rozkładem triglicerydów w tkance tłuszczowej jest zachwiana na korzyść ich rozkładu. Innymi słowy, jeśli węglowodanów jest zbyt mało, większość ludzi chudnie, nawet jeśli będzie jeść dużo tłuszczu.
3. Trzecia sytuacja, w której pojawiają się ciała ketonowe, i to w ilości zagrażającej

- życiu, jest rozchwiana cukrzyca. O cukrzycy będzie jeszcze szczegółowo mowa na jednym z dalszych wykładów. Rozchwiana cukrzyca, to stan, w którym w organizmie jest zbyt mało insuliny (typ I), bądź też w skutek rozwiniętej insulinooporności jej działanie jest zbyt słabe (typ II). Niedobór oddziaływania insuliny skutkuje nasileniem procesów katabolizmu nad anabolizmem, co prowadzi m.in. do niepohamowanego rozkładu tkanki tłuszczowej z wytwarzaniem ciał ketonowych. Ciała ketonowe oddziałują na metabolizm glukozy w ten sposób, że hamują jej wchłanianie do komórek. Ma to swój fizjologiczny cel – oszczędzanie cukru w warunkach głodu. Ketony są zużywane jako paliwo, cukier natomiast nie może się dostać do komórki i jego poziom we krwi rośnie. W komórkach jednak bardzo go brakuje. Poziom kwasów ketonowych w rozchwianej cukrzycy jest na tyle wysoki, że dochodzi stopniowo do wyczerpania rezerwy alkalicznej tkanek i rozwinięcia się kwasicy metabolicznej ketonowej.
4. Można jeszcze wyróżnić jedną sytuację, w której mogą przejściowo pojawiać się ciała ketonowe we krwi. To stan, w którym ilość węglowodanów jest odpowiednia, jednak ilość spożytego tłuszczu jest zbyt duża. Osobiście, w trakcie swojej praktyki spotkałem tylko kilku ludzi o takim metabolizmie. Z tego względu nie wymieniłem tego przypadku wśród sytuacji, w której pojawiają się ciała ketonowe. Sytuacja ta może pojawić się u ludzi bardzo szczupłych, czyli mających konstytucyjną przewagę procesów katabolizmu nad anabolizmem. Nawet jeśli mogliby dołożyć co nieco na zapas, gdyż jest dosyć acetylo-CoA i glukozy do produkcji NADPH₂, to jednak tego nie czynią. Cykl pentozowy nie jest uruchamiany i wzmożona synteza kwasów tłuszczowych nie następuje. Co więcej, pojawiające się ciała ketonowe prowadzą do przejściowego przyhamowywania wchłaniania cukru z krwi do komórek i pojawiają się gwałtowne wahania poziomu cukru. Po zużyciu wytworzonych ciał ketonowych wchłanianie cukru do komórek wraca do normy i cukier się normuje samoistnie. Jeśli pacjent w międzyczasie zażyje insulinę – pojawia się huśtawka cukrów. Jedynym sposobem na opanowanie sytuacji jest zmniejszenie spożycia tłuszczu, do poziomu gwarantującego nie rozpadanie się ich na ciała ketonowe.

Na podstawie <http://www.drmichalak.pl/data/studenci/bioch6.htm>