



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ & ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«Ενεργειακό ισοζύγιο και μεταβολισμός

λιποπρωτεϊνών»

Ιωάννα-Ελενα Μπέλλου

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Λάμπρος Συντώσης, Καθηγητής Διατροφής - Διαιτολογίας, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο
(Επιβλέπων)

Σταύρος Κάβουρας, Επίκουρος Καθηγητής Εργοφυσιολογίας & Διατροφικής Αγωγής
Αθλουμένων, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Χρήστος Πίτσαβος, Καθηγητής Καρδιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό & Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

-ΑΘΗΝΑ 2013-

Ευχαριστίες...

Η παρούσα διατριβή δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί χωρίς την βοήθεια κάποιων ανθρώπων που συνέβαλλαν άμεσα ή έμμεσα. Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, Λάμπρο Συντώση για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με ένα τόσο ενδιαφέρον θέμα και για την βοήθεια, καθοδήγηση και επίβλεψη σε όλα τα στάδια εκπόνησης της διατριβής. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της εξεταστικής επιτροπής για το χρόνο που αφιέρωσαν στη μελέτη της παρούσας διατριβής. Ιδιαίτερα ευχαριστώ τους καθηγητές Σταύρο Κάβουρα και Δημοσθένη Παναγιωτάκο για όλη την βοήθεια που μου παρείχαν. Πολύτιμη υπήρξε η βοήθεια των φοιτητών Ρένα Σιώπη, Μαρία Γαλάνη, Τόνια Κούκα, Ειρήνη Μπουχαλάκη, Δήμητρα Σκλαβενίτη και Έλενα Μποτωνάκη, χωρίς την οποία, η διεξαγωγή του ερευνητικού μέρους της διατριβής δεν θα ήταν εφικτή. Σημαντικές υπήρξαν οι συμβουλές και καθοδήγηση της Μαρίας Μαράκη σε όλα τα χρόνια που διήρκεσε η παρούσα διατριβή. Ευχαριστώ τον Γιάννη Τσεκούρα για την προθυμία και τον χρόνο που διέθεσε στις δοκιμές κατά την έναρξη των ερευνητικών μελετών. Ευχαριστώ τον Φαίδωνα Μάγκο για την βοήθεια και επίβλεψη κατά την συγγραφή των άρθρων της διατριβής. Σημαντική ήταν η βοήθεια της Ελένης Σοφού σε όλα τα διαδικαστικά θέματα της διατριβής και της Αντιγόνης Τσιαφίτσα κατά την διεξαγωγή των πειραμάτων τις διατριβής. Ευχαριστώ τους συνδιδάκτορες Κώστα Μπάρδη, Γιάννη Αρναούτη και Δημήτρη Μπουγατσά για την παρέα και το γέλιο όλα αυτά τα χρόνια. Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους τους εθελοντές που συμμετείχαν στις ερευνητικές μελέτες της διατριβής για το ενδιαφέρον τους. Ευχαριστώ επίσης, το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών για την υποτροφία που μου χορήγησε και το Μεταπτυχιακό Ίδρυμα Σπουδών του τμήματος Επιστήμης Διατροφής και Διαιτολογίας που επιδότησε μέρος της παρούσας διατριβής. Τέλος, θερμές ευχαριστίες αξίζουν στην οικογένεια μου, στον Γιώργο και την οικογένεια του, για την συνεχή υποστήριξη και κατανόηση καθόλη τη διάρκεια της διατριβής μου.

Πίνακας περιεχομένων

Συντομογραφίες	- 5 -
1. Περίληψη	- 6 -
2. Αγγλική Περίληψη (Abstract).....	- 10 -
3. Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας.....	- 14 -
3.1 Η υπερτριγλυκεριδαμία ως παράγων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.....	- 14 -
3.2 Μεταβολισμός VLDL.....	- 16 -
3.3 Μελέτη του μεταβολισμού των VLDL-TG	- 21 -
3.4 Μεταβολές στο ισοζύγιο ενέργειας.....	- 25 -
3.4.1 Αερόβια άσκηση και μηχανισμοί υποτριγλυκεριδαμίας	- 25 -
3.4.2 Επίδραση της αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης στον μεταβολισμό των VLDL-TG .	- 29 -
3.4.3 Επίδραση του φύλου στην υποτριγλυκεριδαμία μετά την άσκηση.....	- 32 -
3.4.4 Σημασία του αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου που προκαλεί η άσκηση	- 33 -
3.4.5 Επίδραση της μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης στον μεταβολισμό των VLDL-TG ...	- 34 -
3.4.6 Επίδραση της αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης στον μεταβολισμό των VLDL-TG	- 38 -
4. Ερευνητικά κενά και στόχοι διατριβής.....	- 41 -
5. Μεθοδολογία	- 43 -
5.1 Επιλογή Εθελοντών.....	- 44 -
5.2 Προκαταρκτικές μετρήσεις.....	- 45 -
5.3 Συνοπτική παρουσίαση πρωτοκόλλου παρέμβασης ερευνητικών μελετών.....	- 47 -
5.4 Μεταβολική μελέτη.....	- 48 -
5.5 Ανάλυση και επεξεργασία δειγμάτων	- 50 -
6. Στατιστική Ανάλυση.....	- 58 -

7. Ερευνητικές μελέτες.....	- 59 -
1 ^η Ερευνητική μελέτη: Επίδραση της αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης στον μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας σε υγιείς άνδρες.....	- 59 -
2 ^η Ερευνητική μελέτη: Οξείες επιδράσεις της άσκησης και της μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης στον μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας σε υγιείς γυναίκες.....	- 72 -
3 ^η Ερευνητική μελέτη: Επίδραση του αρνητικού και θετικού ενεργειακού ισοζυγίου στον μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας σε υγιείς γυναίκες.....	- 86 -
8. Σύνοψη και μελλοντικές κατευθύνσεις	- 99 -
9. Βιβλιογραφία	- 102 -
10. Δημοσιεύσεις	- 122 -

Συντομογραφίες

Apo	apolipoprotein	απολιποπρωτεΐνη
BMI/ΔΜΣ	body mass index	δείκτης μάζας σώματος
CETP	cholesterol Ester Tranfer Protein	πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης
CVD	cardiovascular diseases	καρδιαγγειακά νοσήματα
DEXA	dual energy X-ray absorptiometry	απορροφησιομετρία ακτίνων x διπλής ενέργειας
FCR	fractional catabolic rate	ρυθμός κλασματικής ανακύκλωσης
FFA	free fatty acids	ελεύθερα λιπαρά οξέα
GC-MS	gas chromatography-mass spectrometry	αέρια χρωματογραφία-φασματοσκοπία μάζας
HDL	high density lipoprotein	λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας
HOMA-IR	homeostasis model assessment of insulin resistance	Ομοιοστατικό μοντέλο αξιολόγησης της ινσουλινο-αντίστασης
IDL	intermediate density lipoprotein	λιποπρωτεΐνες μεσαίας πυκνότητας
LDL	low density lipoprotein	λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας
LPL	lipoprotein lipase	λιποπρωτεϊνική λιπάση
MRT	mean residence time	μέσος χρόνος παραμονής
MTP	microsomal triglyceride transfer protein	μικροσωμική πρωτεΐνη μεταφοράς τριγλυκεριδίων
m/z	mass-to-charge ratio	λόγος μάζας προς φορτίο
NMR	nuclear magnetic resonance	πυρηνικός μαγνητικός συντονισμός πρωτονίων
Ra	rate of appearance	ρυθμός εμφάνισης
RMR	resting metabolic rate	μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας
TG	triglycerides	τριγλυκερίδια
TLC	thin layer chromatography	χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας
TTR	tracer to tracee ratio	λόγος ιχνηλάτη προς ιχνηλατούμενο
VLDL	very low density lipoproteins	λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας
VO ₂ peak	peak oxygen consumption	μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου

1. Περίληψη

Η υψηλή συγκέντρωση τριγλυκεριδίων (TG) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Συνεπώς, παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής που μειώνουν ή εμποδίζουν την αύξηση της συγκέντρωσης των TG στο πλάσμα, όπως η άσκηση και η δίαιτα, μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Οι παρεμβάσεις αυτές ουσιαστικά εσωκλείουν μεταβολές και επιδράσεις στο ενεργειακό ισοζύγιο (EI) και συγκεκριμένα μεταβολές στην ενεργειακή δαπάνη, που επιτυγχάνονται μέσω της άσκησης, και στην ενεργειακή πρόσληψη μέσω της τροφής που καταναλώνεται. Η παρούσα διατριβή διερεύνησε την επίδραση οξέων μεταβολών του ενεργειακού ισοζυγίου στο μεταβολισμό των TG των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL-TG). Για το σκοπό αυτό, προσδιορίστηκε η κινητική των VLDL-TG με χρήση σταθερών ισοτόπων ιχνηθέτησης γλυκερόλης, στο μεταπορροφητικό στάδιο (εκτιμήθηκε ο ρυθμός ηπατικής έκκρισης και ο ρυθμός πλασματικής εκκαθάρισης των VLDL-TG) μετά από παρεμβάσεις στο ενεργειακό ισοζύγιο. Συγκεκριμένα, μελετήθηκε η οξεία και καθυστερημένη επίδραση μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης (εναλλασσόμενη ένταση ίση με 60% και 90% της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (VO_{2peak}) για $\sim 1/2h$, EI:-2MJ) στον μεταβολισμό των VLDL-TG σε υγιείς άνδρες (1^η Ερευνητική μελέτη). Επίσης, αξιολογήθηκαν οι επιδράσεις μιας συνεδρίας άσκησης μέτριας έντασης (60% VO_{2peak} για $\sim 2h$, EI:-2MJ) και μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης (EI:-2MJ) στον μεταβολισμό των VLDL-TG σε υγιείς γυναίκες (2^η Ερευνητική μελέτη). Τέλος, μελετήθηκαν οι επιδράσεις της οξείας μείωσης (EI:-3MJ) και οξείας αύξησης (EI:+3MJ) της ενεργειακής πρόσληψης στον μεταβολισμό των VLDL-TG σε υγιείς γυναίκες (3^η Ερευνητική μελέτη).

1^η Ερευνητική μελέτη: Μια συνεδρία αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης έχει βρεθεί πως προκαλεί τις ίδιες ή και μεγαλύτερες θετικές μεταβολικές επιδράσεις σε σχέση με αερόβια άσκηση μέτριας έντασης και απαιτεί για την εμφάνιση τους χαμηλότερη ενεργειακή δαπάνη. Δεν είναι γνωστό εάν υπερτερεί και στην επίδραση της στον μεταβολισμό VLDL. Στην μελέτη εξετάστηκε η επίδραση μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης στην κινητική των VLDL-TG 14h και 48h μετά το τέλος της άσκησης με σκοπό να εξεταστούν οι οξείες και χρονο-εξαρτώμενες επιδράσεις αυτού του τύπου άσκησης στον μεταβολισμό των VLDL-TG. Οχτώ υγιείς μη-αθλούμενοι άνδρες (ηλικία: 23.6 ± 6.1 έτη, δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ): 23.1 ± 2.2

kg/m², μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου (VO₂peak): 36.3±5.5 ml/kg/min) συμμετείχαν σε τρεις μελέτες κινητικής με έγχυση σταθερών ισοτόπων ιχνηθέτησης, με τυχαιοποιημένη σειρά: 1) 14h και 2) 48h μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης (ένταση ίση με 60% και 90% της VO₂peak εναλλασσόμενη ανά 4min για συνολικά 32min, ενεργειακή δαπάνη ~2MJ) και 3) μετά από αντίστοιχο χρόνο ανάπαυσης. Η συγκέντρωση VLDL-TG μειώθηκε κατά 20% στις 14h ($P=0.046$) αλλά όχι στις 48h ($P=1.000$) μετά την άσκηση σε σχέση με την παρέμβαση ανάπαυσης. Η εκκαθάριση των VLDL-TG αυξήθηκε κατά 21% στις 14h ($P<0.001$) αλλά όχι στις 48h ($P=0.299$) μετα-ασκησιακά σε σχέση με την ανάπαυση ενώ η ηπατική έκκριση VLDL-TG δεν διέφερε από την ανάπαυση σε καμία χρονική στιγμή μετά την άσκηση. Συμπερασματικά, η αερόβια άσκηση υψηλής έντασης μειώνει την συγκέντρωση VLDL-TG σε μη παχύσαρκους άνδρες την επόμενη ημέρα μέσω της αύξησης της εκκαθάρισης των VLDL-TG από την κυκλοφορία, όπως και η αερόβια άσκηση αντοχής μέτριας έντασης. Η επίδραση αυτή έχει μικρή διάρκεια αφού παύει να υφίσταται 48h μετά την άσκηση.

2^η Ερευνητική μελέτη: Οι μηχανισμοί με τους οποίους η άσκηση μειώνει την συγκέντρωση των TG νηστείας σε γυναίκες δεν είναι γνωστοί και η επίδραση του αρνητικού ισοζυγίου ενέργειας ανεξάρτητα από την μυϊκή συστολή, δεν έχει διερευνηθεί. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσει την επίδραση ίσων ενεργειακών ελλειμμάτων που προκαλούνται είτε από άσκηση είτε από υποθερμιδική διαίτα στον μεταβολισμό των VLDL-TG σε γυναίκες. Έντεκα υγιείς γυναίκες (ηλικία: 23.5±2.7 έτη, ΔΜΣ: 21.6±1.4 kg/m², VO₂peak: 1.6±0.4 L/min) συμμετείχαν σε μελέτη κινητικής με έγχυση σταθερών ισοτόπων ιχνηθέτησης, με τυχαιοποιημένη σειρά, μια ημέρα μετά από τις ακόλουθες παρεμβάσεις: 1) μια συνεδρία άσκησης (γρήγορο περπάτημα σε ένταση ίση με 60% της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου για 123±18 min, με καθαρή ενεργειακή δαπάνη 2.06±0.39 MJ (~500 kcal)), 2) ενεργειακό διαιτητικό περιορισμό κατά 2.10±0.41 MJ, και 3) παρέμβαση ελέγχου ισοθερμιδικής διαίτας και ανάπαυσης (μηδενικό ενεργειακό ισοζύγιο). Η συγκέντρωση VLDL-TG μειώθηκε κατά ~30% μετά την παρέμβαση άσκησης σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου ($P<0.001$), ενώ δεν παρατηρήθηκε αλλαγή μετά την υποθερμιδική διαίτα ($P=0.297$ έναντι της παρέμβασης ελέγχου). Σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου, η άσκηση αύξησε την εκκαθάριση των VLDL-TG κατά 22% ($P=0.001$) και μείωσε την ηπατική έκκριση VLDL-TG κατά ~17% ($P=0.042$), ενώ η υποθερμιδική διαίτα δεν επηρέασε την κινητική των VLDL-TG ($P>0.2$). Συμπερασματικά, 1) η υποτριγλυκεριδαιμία μετά την άσκηση σε γυναίκες επιτυγχάνεται μέσω ενεργοποίησης

διαφορετικού μηχανισμού (αυξημένη εκκαθάριση και μειωμένη έκκριση VLDL-TG) σε σχέση με αυτή που έχει περιγραφεί παλαιότερα σε άνδρες (μόνο αυξημένη εκκαθάριση VLDL-TG), και 2) η άσκηση επηρεάζει τον μεταβολισμό των TG προκαλώντας μεταβολές στην κινητική των VLDL-TG οι οποίες δεν μπορούν να αναπαραχθούν από υποθερμιδική δίαιτα που προκαλεί το ίδιο ενεργειακό έλλειμμα, που σημαίνει ότι, οι μεταβολές που παρατηρούνται μετά από άσκηση είναι ανεξάρτητες από το ενεργειακό έλλειμμα της άσκησης και εξαρτώνται από την μυϊκή συστολή.

3^η Ερευνητική μελέτη: Η οξεία μείωση στην ενεργειακή πρόσληψη μπορεί να μειώσει την συγκέντρωση των VLDL-TG. Παρόλο που η μακροπρόθεσμη αυξημένη ενεργειακή πρόσληψη και η παχυσαρκία σχετίζονται με υπερτριγλυκεριδαιμία, η οξεία επίδραση της αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης στον μεταβολισμό των VLDL-TG παραμένει άγνωστη. Ο σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσει τις επιδράσεις του θετικού και αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου στον μεταβολισμό των VLDL-TG σε υγιείς γυναίκες. Δέκα υγιείς γυναίκες (ηλικία: 22.0 ± 2.9 έτη, ΔΜΣ: 21.2 ± 1.3 kg/m²) συμμετείχαν σε μελέτη κινητικής με έγχυση σταθερών ισοτόπων ιχνηθέτησης, με τυχαιοποιημένη σειρά, μια ημέρα μετά από τις ακόλουθες παρεμβάσεις: 1) ισοθερμιδική δίαιτα (παρέμβαση ελέγχου), 2) υποθερμιδική δίαιτα με αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο 2.89 ± 0.42 MJ και 3) υπερθερμιδική δίαιτα με θετικό ενεργειακό 2.91 ± 0.32 MJ. Οι τρεις δίαιτες είχαν την ίδια μακροθρεπτική σύσταση. Η συγκέντρωση VLDL-TG μειώθηκε κατά ~26% μετά την υποθερμιδική δίαιτα σε σχέση με την παρέμβαση ($P=0.037$) λόγω μείωσης στο ρυθμό ηπατικής έκκρισης VLDL-TG (κατά 21%, $P=0.023$) και αύξησης στο ρυθμό πλασματικής εκκαθάρισης VLDL-TG (κατά ~12%, $P=0.016$). Η υπερθερμιδική δίαιτα αύξησε την συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας ($P=0.042$) αλλά δεν επηρέασε την συγκέντρωση και κινητική των VLDL-TG σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου. Συμπερασματικά, η οξεία μείωση της ενεργειακής πρόσληψης (~3MJ) οδηγεί σε υποτριγλυκεριδαιμία μέσω μείωσης στην ηπατική έκκριση VLDL-TG και αύξησης στην εκκαθάριση VLDL-TG από την κυκλοφορία. Από την άλλη πλευρά, η οξεία αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης (~3MJ) δεν επηρεάζει τον μεταβολισμό των VLDL-TG αλλά διαταράσσει την ομοιόσταση της γλυκόζης σε υγιείς γυναίκες.

Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη τα ευρήματα της παρούσας διατριβής, προκύπτουν σημαντικές νέες πληροφορίες για την οξεία επίδραση μεταβολών του ενεργειακού ισοζυγίου στην τριγλυκεριδαίμια και τον μεταβολισμό των VLDL-TG που αναφέρονται: στην υπεροχή της υψηλής έντασης αερόβιας άσκησης έναντι της μέτριας έντασης, στις παρόμοιες επιδράσεις διαφόρων τύπων άσκησης, στις ενδεχόμενες διαφορετικές επιδράσεις της μιας συνεδρίας άσκησης και της προπόνησης, στις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στην επίδραση της αερόβιας άσκησης, στην υπεροχή της άσκησης έναντι της υποθερμιδικής δίαιτας, στην οξεία επίδραση της υποθερμιδικής και υπερθερμιδικής δίαιτας. Παράλληλα, προκύπτουν νέα ερωτήματα που μπορούν να διερευνηθούν σε μελλοντικές μελέτες. Σημαντικό θα ήταν να αξιολογηθούν οι επιδράσεις αντίστοιχων παρεμβάσεων σε άτομα με διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων καθώς και να διερευνηθούν οι επιδράσεις του συνδυασμού των παρεμβάσεων στο ενεργειακό ισοζύγιο με φαρμακευτική αντιμετώπιση. Με αυτό τον τρόπο θα μπορούσαν να σχεδιαστούν αποτελεσματικότερες παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαίμιας. Η αξιολόγηση της κινητικής της VLDL-ApoB100 μετά από αντίστοιχες παρεμβάσεις στο ενεργειακό ισοζύγιο σε μελλοντικές μελέτες, θα παρείχε επιπλέον πληροφορίες για την μεταβολική συμπεριφορά ολόκληρου του σωματιδίου VLDL. Τέλος, η αρνητική επίδραση της υπερθερμιδικής δίαιτας στην συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας θα μπορούσε περαιτέρω να διερευνηθεί και να εξεταστεί η υποκείμενη επίδραση στον μεταβολισμό της.

2. Αγγλική Περίληψη (Abstract)

High triglyceride concentration (TG) is associated with an increased risk for cardiovascular disease. Thus, lifestyle interventions that reduce, or prevent an increase, in plasma TG concentration, such as exercise and diet, can help in the prevention of cardiovascular disease. These interventions enclose changes on energy balance (EB) and particularly changes in energy expenditure, achieved through exercise, and energy intake, accomplished through changing the total food intake. The present thesis investigated the effect of acute alterations of the energy balance on very low density lipoprotein-TG metabolism (VLDL-TG). To this end, VLDL-TG kinetics were determined using stable isotope tracer methodology, in the postabsorptive state after exercise and diet interventions (hepatic secretion and plasma clearance rate of VLDL-TG were estimated). More specifically, we studied the acute and delayed effects of a high intensity aerobic exercise session (60% and 90% of maximal oxygen consumption (VO_{2peak}) for $\sim 1/2h$, EB:-2MJ) on VLDL-TG metabolism in healthy men (1st research study). Also, we evaluated the effects of equivalent energy deficits induced by exercise (60% VO_{2peak} for $\sim 2h$, EB:-2MJ) or calorie restriction (EB:-2MJ) on VLDL-TG metabolism in women (2nd research study). Finally, we studied the effects of acute negative (EB:-3MJ) and positive energy balance (EB: +3 MJ) on VLDL-TG metabolism in healthy women (3rd research study).

1st Research study: A single bout of high-intensity interval aerobic exercise has been shown to produce the same or greater metabolic benefits as continuous endurance exercise with considerably less energy expenditure, but whether this applies to VLDL metabolism is not known. We sought to examine the effect of a single bout of high-intensity interval aerobic exercise on basal VLDL-TG kinetics 14 and 48 hours after exercise cessation in order to determine the acute and time-dependent effects of this type of exercise on VLDL-TG metabolism. Eight healthy sedentary men (age: 23.6 ± 6.1 years, body mass index: 23.1 ± 2.2 kg/m², peak oxygen consumption [VO_{2peak}]: 36.3 ± 5.5 ml/kg/min) participated in three stable isotope-labeled tracer infusion studies: i) 14h and ii) 48h after a single bout of high-intensity aerobic interval exercise (60% and 90% of VO_{2peak} in 4 min intervals for a total of 32min; gross energy expenditure ~ 500 kcal) and iii) after an equivalent period of rest, in random order. Fasting plasma VLDL-TG concentration was 20% lower at 14h ($P=0.046$) but not at 48h ($P=1.000$) after

exercise compared with the resting trial. VLDL-TG plasma clearance rate increased by 21% at 14h ($P<0.001$) but not at 48h ($P=0.299$) post-exercise compared to rest, whereas hepatic VLDL-TG secretion rate was not different from rest at any time point after exercise. We conclude that high-intensity interval exercise reduces fasting plasma VLDL-TG concentrations in non-obese men the next day by augmenting VLDL-TG clearance, just like a single bout of continuous endurance exercise. This effect is short-lived and abolished by 48 hours post-exercise.

2nd Research study: The mechanisms by which exercise reduces fasting plasma TG concentrations in women and the effect of negative energy balance independent of muscular contraction are not known. The aim of this study was to evaluate the effects of equivalent energy deficits induced by exercise or calorie restriction on VLDL-TG metabolism in women. Eleven healthy women (age: 23.5 ± 2.7 years, BMI: 21.6 ± 1.4 kg/m², VO_2peak : 1.6 ± 0.4 L/min) underwent a stable isotopically labeled tracer infusion study to determine basal VLDL-TG kinetics after performing, in random order, three experimental trials on the previous day: i) a single exercise bout (brisk walking at 60% of peak oxygen consumption for 123 ± 18 min, with a net energy expenditure of 2.06 ± 0.39 MJ (~ 500 kcal)), ii) dietary energy restriction of 2.10 ± 0.41 MJ, and iii) a control day of isocaloric feeding and rest (zero energy balance). Fasting plasma VLDL-TG concentration was $\sim 30\%$ lower after the exercise trial compared to the control trial ($P<0.001$), whereas no significant change was detected after the calorie restriction trial ($P=0.297$ vs control). Relative to the control condition, exercise increased the plasma clearance rate of VLDL-TG by 22% ($P=0.001$) and reduced hepatic VLDL-TG secretion rate by $\sim 17\%$ ($P=0.042$), whereas hypocaloric diet had no effect on VLDL-TG kinetics ($P>0.2$). We conclude that: (i) Exercise-induced hypotriglyceridemia in women manifests through a different mechanism (increased clearance and decreased secretion of VLDL-TG) than that previously described in men (increased clearance of VLDL-TG only), and (ii) exercise affects TG homeostasis by eliciting changes in VLDL-TG kinetics that cannot be reproduced by an equivalent diet-induced energy deficit, indicating that these changes are independent of the exercise-induced negative energy balance but instead are specific to muscular contraction.

3rd Research study: Acute reduction in dietary energy intake reduces VLDL-TG concentration. Although chronic dietary energy surplus and obesity are associated with hypertriglyceridemia, the effect of acute overfeeding on VLDL-TG metabolism is not known.

The aim of the present study was to investigate the effects of acute negative and positive energy balance on VLDL-TG metabolism in healthy women. Ten healthy women (age: 22.0 ± 2.9 years, BMI: 21.2 ± 1.3 kg/m²) underwent a stable isotopically labeled tracer infusion study to determine basal VLDL-TG kinetics after performing, in random order, three experimental trials on the previous day: i) isocaloric feeding (control) ii) hypocaloric feeding with a dietary energy restriction of 2.89 ± 0.42 MJ and iii) hypercaloric feeding with a dietary energy surplus of 2.91 ± 0.32 MJ. The three diets had the same macronutrient composition. Fasting plasma VLDL-TG concentrations decreased by ~26% after hypocaloric feeding relative to the control trial ($P=0.037$), owing to decreased hepatic VLDL-TG secretion rate (by 21%, $P=0.023$) and increased VLDL-TG plasma clearance rate (by ~12%, $P=0.016$). Hypercaloric feeding increased plasma glucose concentration ($P=0.042$) but had no effect on VLDL-TG concentration and kinetics compared to the control trial. Acute dietary energy deficit (~3MJ) leads to hypotriglyceridemia via a combination of decreased hepatic VLDL-TG secretion and increased VLDL-TG clearance. On the other hand, acute dietary energy surplus (~3MJ) does not affect basal VLDL-TG metabolism but disrupts glucose homeostasis in healthy women.

In conclusion, the findings of the present thesis provide important new information on the acute effects of energy balance alterations on fasting triglyceridemia and VLDL-TG metabolism. Moreover, it highlights that: high intensity aerobic exercise is more potent than moderate intensity aerobic in eliciting the changes in VLDL-TG metabolism leading to post-exercise hypotriglyceridemia, different types of exercise affect VLDL-TG metabolism by activating the same metabolic pathways, the mechanisms responsible for hypotriglyceridemia after a single bout of exercise and after training are likely different, sex differences exist in the regulation of postexercise TG metabolism, exercise is superior to calorie restriction in eliciting the changes in VLDL-TG metabolism leading to hypotriglyceridemia, acute negative energy balance affects VLDL-TG metabolism and acute positive energy balance disrupts glucose homeostasis. The results of the present thesis put forward new directions for future studies. It would be important to evaluate the effects of similar interventions in people with impaired lipid metabolism and to investigate the effects of the combination of these interventions with medication treatment. This could lead to designing more effective interventions to treat hypertriglyceridemia. The evaluation of VLDL-ApoB100 kinetics after similar interventions in future studies, would provide information about the metabolic behavior of the entire VLDL particle. Finally, the negative

effect of hypercaloric diet on fasting glucose concentration could further be investigated and its effect on glucose metabolism could be examined.

3. Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας

3.1 Η υπερτριγλυκεριδαιμία ως παράγων κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Cardiovascular Disease: CVD) αποτελούν, σήμερα, μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου (1). Σε διεθνείς συστάσεις υπογραμμίζεται η ανάγκη αντιμετώπισης των υψηλών επιπέδων χοληστερόλης που περιέχεται στις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (Low Density Lipoprotein: LDL) ως ένας από τους κυρίαρχους στόχους για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης CVD (2). Πολλά νέα ερευνητικά δεδομένα έχουν επισημάνει την σημασία και άλλων παραγόντων, όπως τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (Triglycerides: TG) και τα χαμηλά επίπεδα χοληστερόλης που περιέχεται στις λιποπρωτεΐνες υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoprotein: HDL) (3-5). Αναλυτικότερα, τα αυξημένα επίπεδα TG σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης και η αυξημένη εμφάνιση μικρών σε μέγεθος LDL σωματιδίων έχουν χαρακτηριστεί ως μια διαταραχή των λιπιδίων που έχει ονομαστεί αθηρογενής δυσλιπιδαιμία και σχετίζεται με πρόωμη εμφάνιση CVD. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα TG (≥ 150 mg/dl) αποτελούν ένα από τα κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου που αποτελεί ένα σύμπλεγμα μεταβολικών διαταραχών που χαρακτηρίζεται από ινσουλινο-αντίσταση και αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων (Free Fatty Acids: FFA) και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και CVD.

Η υπερτριγλυκεριδαιμία έχει χαρακτηριστεί ως ένας ισχυρός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (6, 7). Ο κίνδυνος αυξάνει όταν τα επίπεδα TG είναι υψηλά ακόμα και αν η LDL χοληστερόλη είναι χαμηλή. Η αύξηση του κινδύνου είναι σημαντική ακόμα και για μικρές μεταβολές στα επίπεδα TG (8). Σε μεταανάλυση 21 πληθυσμιακών-προοπτικών μελετών που συμπεριέλαβε δείγμα 65863 ανδρών και 11089 γυναικών, βρέθηκε πως για κάθε 1 mmol/L (89 mg/dl) αύξησης των ολικών TG, ο κίνδυνος για την εμφάνιση CVD αυξανόταν κατά 32% στους άνδρες και 76% στις γυναίκες. Όταν έγινε προσαρμογή του αποτελέσματος για άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η ολική χοληστερόλη, η LDL χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη, ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index: BMI), η αρτηριακή πίεση και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η αύξηση στον κίνδυνο για την εμφάνιση CVD για κάθε αύξηση

1 mmol/L παρέμενε σημαντική: 12% στους άνδρες και 37% στις γυναίκες (9). Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι τα υψηλά επίπεδα TG αποτελούν έναν παράγοντα κινδύνου για CVD, ανεξάρτητο από άλλους λιπιδικούς ή μη λιπιδικούς παράγοντες κινδύνου.

Η διαπίστωση πως τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα προτείνει πως κάποιες λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια όπως είναι τα χυλομικρά (Chylomicrons:CM) και οι λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (Very low density lipoproteins: VLDL) μπορεί να είναι αθηρογόνες. Τα υπολείμματα των λιποπρωτεϊνών αυτών θεωρούνται ιδιαίτερα αθηρογόνα γιατί, λόγω του μικρότερου μεγέθους τους έχουν την ικανότητα να διεισδύουν στο αρτηριακό τοίχωμα (10). Ειδικότερα για τις VLDL, σε μελέτη που εξέτασε ανθρώπινες αθηρωματικές πλάκες βρέθηκε πως αυτές και τα υπολείμματα τους μπορούν να διεισδύσουν στο αρτηριακό τοίχωμα και να συνδεθούν με το συνδετικό ιστό (11) ενώ σε άλλη μελέτη βρέθηκε πως η πρόσληψη τους από μακροφάγα σε καλλιέργειες, οδήγησε σε κύτταρα που μοιάζουν με τα αφρώδη κύτταρα των αθηρωματικών πλακών (12). Επίσης, η αύξηση της συγκέντρωσης των TG που περιέχονται σε αυτές (VLDL-TG) σχετίζεται με μείωση της HDL χοληστερόλης στο πλάσμα (13, 14), η οποία μείωση, αποτελεί κι αυτή ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση CVD (15, 16). Η αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων TG και HDL-χοληστερόλης στο πλάσμα πιθανότατα μεσολαβείται από την αυξημένη μεταφορά εστέρων HDL-χοληστερόλης στις VLDL (17). Τέλος, κατά τον μεταβολισμό των VLDL παράγονται και LDL σωματίδια (18, 19) που και αυτά μπορούν να συνεισφέρουν στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου (13, 15).

3.2 Μεταβολισμός VLDL

Λιποπρωτεΐνες - μεταφορείς τριγλυκεριδίων

Τα τριγλυκερίδια αποτελούν μια ιδανική αποθήκη ενέργειας τόσο λόγω της υψηλής πυκνότητας τους σε ενέργεια όσο και της βιολογικής τους αδράνειας (20). Παρόλαυτα ένα μειονέκτημα τους είναι η υψηλή υδροφοβικότητα τους που προκαλεί προβλήματα στη μεταφορά τους μεταξύ των ιστών μέσω του πλάσματος. Για το λόγο αυτό τα τριγλυκερίδια μεταφέρονται με λιποπρωτεΐνες. Όπως προαναφέρθηκε, υπάρχουν δυο κύριες λιποπρωτεΐνες που μεταφέρουν τριγλυκερίδια, τα CM και οι VLDL. Τα CM εκκρίνονται από τα εντεροκύτταρα για την μεταφορά των εξωγενών διαιτητικών τριγλυκεριδίων ενώ οι VLDL εκκρίνονται από το ήπαρ για την μεταφορά των ενδογενών τριγλυκεριδίων. Κατά το μεταγευματικό στάδιο το μεγαλύτερο μέρος των τριγλυκεριδίων μεταφέρεται από τα CM ενώ στο μετά-απορροφητικό στάδιο ή στάδιο νηστείας οι VLDL αποτελούν τις κύριες λιποπρωτεΐνες μεταφοράς (Πίνακας 3.2.α). Εκτός από αυτές, ένα πολύ μικρό μέρος των τριγλυκεριδίων μεταφέρεται και με τη βοήθεια άλλων λιποπρωτεϊνών όπως είναι οι λιποπρωτεΐνες μεσαίας πυκνότητας (Intermediate density lipoproteins: IDL), οι LDL και οι HDL.

Πίνακας 3.2.α: Σύσταση λιποπρωτεϊνών

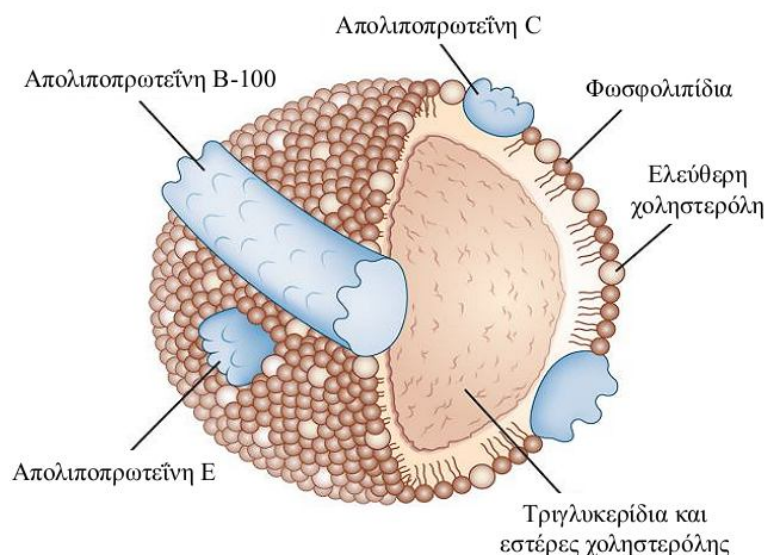
	Χυλομικρά	VLDL	IDL	LDL	HDL
Διάμετρος (nm)	90-1000	30-90	25-35	20-25	5-20
Πυκνότητα (g/ml)	<1.006		1.006-1.019	1.019-1.063	1.063-1.210
Κύριο Λιπίδιο	TG	TG	TG, chol	chol	Chol, pl
Από-λιποπρωτεΐνη	A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III, E	B-100, C-I, C-II, C-III	B-100, E	B-100	A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, D, E
		Apo-B100 λιποπρωτεΐνες			

Μεταβολισμός των VLDL

Οι VLDL αποτελούν σφαιρικά σωματίδια με διάμετρο από 25nm έως 75 nm (21) (Εικόνα 3.2.α). Αποτελούνται από ένα υδρόφοβο τμήμα (εσωτερικό) το οποίο περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο TG, αλλά και εστέρες χοληστερόλης σε μικρότερη ποσότητα και ένα υδρόφιλο τμήμα (εξωτερικό) το οποίο περιλαμβάνει μια μονοστοιβάδα φωσφολιπιδίων, μη

εστεροποιημένη χοληστερόλη καθώς και τις απολιποπρωτεΐνες (apolipoprotein:Apo) B-100, CI, CII, CIII και E (22). Ο δομικός «σκελετός» κάθε σωματιδίου VLDL είναι η Apo B-100 η οποία είναι αρκετά μεγάλη ώστε να περιβάλλει το σωματίδιο και να αλληλεπιδρά τόσο με τον υδρόφοβο πυρήνα του όσο και με τα επιφανειακά λιπίδια του σωματιδίου (23). Σε κάθε σωματίδιο VLDL περιέχεται ένα και μοναδικό μόριο Apo B-100 που ακολουθεί το σωματίδιο σε όλη τη διάρκεια της ζωής του και δεν συμμετέχει όπως τα άλλα συστατικά στην ενδοαγγειακή αναδιαμόρφωση του σωματιδίου VLDL (24) ενώ η διαθεσιμότητα των TG του πυρήνα ποικίλει σημαντικά και είναι αυτή που καθορίζει σε μεγάλο βαθμό την μεταβολική τύχη του σωματιδίου VLDL (25, 26)

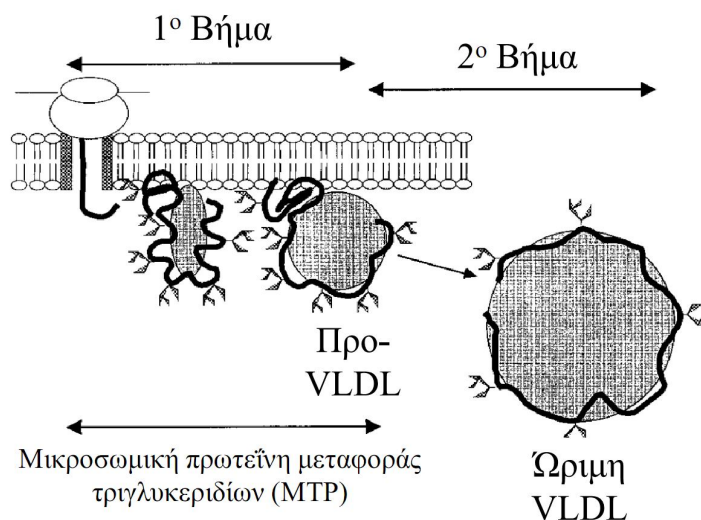
Εικόνα 3.2.α: Δομή σωματιδίου VLDL



Τα σωματίδια VLDL συντίθενται στα ηπατοκύτταρα και η σύνθεση τους χαρακτηρίζεται από δυο διακριτά στάδια (27) (Εικόνα 3.2.β). Στο πρώτο στάδιο σχηματίζεται το πυκνό σωματίδιο της προ-VLDL όταν μικρή ποσότητα TG συνδέεται με μια ApoB-100 κατά την μεταφραστική μετακίνηση της στη μεμβράνη του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου με τη βοήθεια του ενζύμου μικροσωμική πρωτεΐνη μεταφοράς τριγλυκεριδίων (microsomal triacylglycerol transfer protein: MTP) (28). Στη συνέχεια, στο δεύτερο στάδιο το σωματίδιο της προ-VLDL προσλαμβάνει ένα μεγαλύτερο «σταγονίδιο» τριγλυκεριδίων και σχηματίζει την ώριμη VLDL. Στις VLDL προστίθενται επίσης, φωσφολιπίδια και ελεύθερη και εστεροποιημένη

χοληστερόλη στο ενδοπλασματικό καθώς και στο σύμπλεγμα Golgi. Επίσης, προστίθενται και οι άλλες απολιποπρωτεΐνες, αν και η πλειοψηφία αυτών των μορίων προστίθενται στο σωματίδιο των VLDL μετά την είσοδο τους στο πλάσμα (25).

Εικόνα 3.2.β: Σύνθεση σωματιδίου VLDL (29)



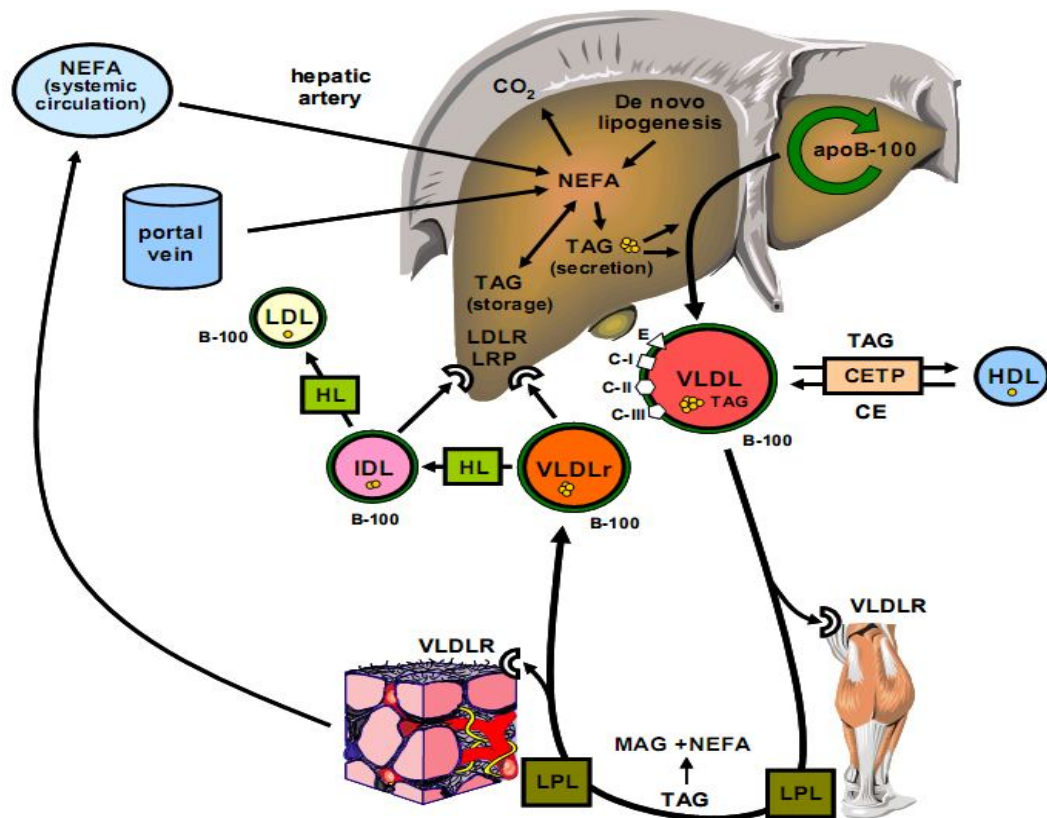
Τα TG τα οποία περιέχονται στις νεοσυντιθέμενες VLDL προέρχονται από μια ενδοηπατική δεξαμενή TG στην οποία αποθηκεύονται τα λιπαρά οξέα που καταλήγουν στο ήπαρ (25) (Εικόνα 3.2.γ). Συνεπώς η αρχική προέλευση αυτών των TG μπορεί να είναι: 1) FFA της συστηματικής κυκλοφορίας τα οποία διοχετεύονται στο ήπαρ μέσω της ηπατικής αρτηρίας, 2) λιπαρά οξέα που παράγονται μέσω της ηπατικής de novo λιπογένεσης, 3) αποθηκευμένα ενδοηπατικά TG, 4) TG από τις λιποπρωτεΐνες που επαναπροσλαμβάνονται από το ήπαρ και 5) λιπαρά οξέα από την λιπόλυση του ενδοσπλαχνικού λίπους που διοχετεύονται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας φλέβας (21, 30).

Αφού εκκριθούν οι VLDL στην κυκλοφορία μπορούν να χάσουν μέρος από τα TG που περιέχουν μέσω διαφόρων οδών. Η σημαντικότερη μεταβολική οδός αφορά την υδρόλυση των VLDL-TG μέσω της δράσης της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης (Lipoprotein Lipase: LPL) ενός ενζύμου που υπάρχει στα ενδοθηλιακά τριχοειδή των σκελετικών μυών, του λιπώδη ιστού αλλά και άλλων ιστών όπως ο καρδιακός μυς και το διάφραγμα του πνεύμονα (31). Αποτέλεσμα της υδρόλυσης είναι η παραγωγή κυρίως FFA και μονογλυκεριδίων (32). Τα FFA προσλαμβάνονται από τους ιστούς όπου είτε επανεστεροποιούνται είτε οξειδώνονται ή διαφεύγουν στην

κυκλοφορία (33, 34). Μια δεύτερη μεταβολική οδός είναι η μεταφορά TG από τις VLDL σε άλλες λιποπρωτεΐνες όπως στις HDL, και σε μικρότερο βαθμό στις LDL, μέσω της δράσης ενός άλλου ενζύμου της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (Cholesterol Ester Transfer Protein: CETP) το οποίο ανταλλάσσει TG από τις VLDL με εστέρες χοληστερόλης από τις άλλες λιποπρωτεΐνες (35, 36). Μετά τη δράση της LPL και της CETP, τα σωματίδια VLDL μειώνονται σε μέγεθος και μετατρέπονται σε υπολείμματα VLDL και IDL τα οποία είτε προσλαμβάνονται από το ήπαρ, είτε μετατρέπονται σε LDL. Το ένζυμο που συμμετέχει σε αυτές τις διαδικασίες είναι η ηπατική λιπάση (Hepatic Lipase: HL), η οποία παράγεται στα ηπατοκύτταρα και παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην πρόσληψη των υπολειμμάτων από το ήπαρ όσο και στις βαθμιαίες μετατροπές σε λιποπρωτεΐνες υψηλότερης πυκνότητας (37). Κατά την μετατροπή σε λιποπρωτεΐνες υψηλότερης πυκνότητας, η ApoB-100 παραμένει συνδεδεμένη με το αρχικό σωματίδιο VLDL και στη συνέχεια με το υπόλειμμα VLDL, την IDL και LDL.

Η μεταβολική τύχη του σωματιδίου VLDL ρυθμίζεται τόσο από το υδρόφοβο μέρος του (δηλαδή τα περιεχόμενα TG (20)) όσο και από το υδρόφιλο τμήμα και συγκεκριμένα τις επιφανειακές απόλιποπρωτεΐνες. Αναλυτικότερα, τα σωματίδια VLDL που είναι πιο πλούσια σε TG άρα και μεγαλύτερα σε μέγεθος (VLDL-1) παρουσιάζουν μεγαλύτερη συγγένεια για την δράση της LPL (32, 38) και αφού υδρολυθούν, μπορούν να απομακρυνθούν από την κυκλοφορία χωρίς να συνεισφέρουν στην παραγωγή IDL και LDL. Αντίθετα, τα πιο φτωχά σε TG και μικρότερα σε μέγεθος, σωματίδια VLDL (VLDL-2) τα οποία αποτελούν και αυτά υπόστρωμα για την δράση της LPL καταλήγουν στην πλειονότητα τους σε LDL (31). Από την άλλη πλευρά οι απολιποπρωτεΐνες που περιέχονται στο σωματίδιο μπορεί είτε να επιτρέπουν (ApoC-II (39, 40)) είτε να εμποδίζουν (ApoC-III (40-42), ApoE (43)) την σύνδεση του με την LPL, να ενισχύουν (ApoC-III (44)) ή να αποτρέπουν (ApoC-I (45)) την σύνδεση του με την CETP και να επιτρέπουν (ApoB, ApoE (46)) ή να εμποδίζουν (ApoC-I (45)) την σύνδεση του υπολλείμματος VLDL και της IDL με ηπατικούς υποδοχείς για την πρόσληψη τους από το ήπαρ.

Εικόνα 3.2.γ: Μεταβολισμός των Λιποπρωτεϊνών πολύ Χαμηλής Πυκνότητας (VLDL) (47)



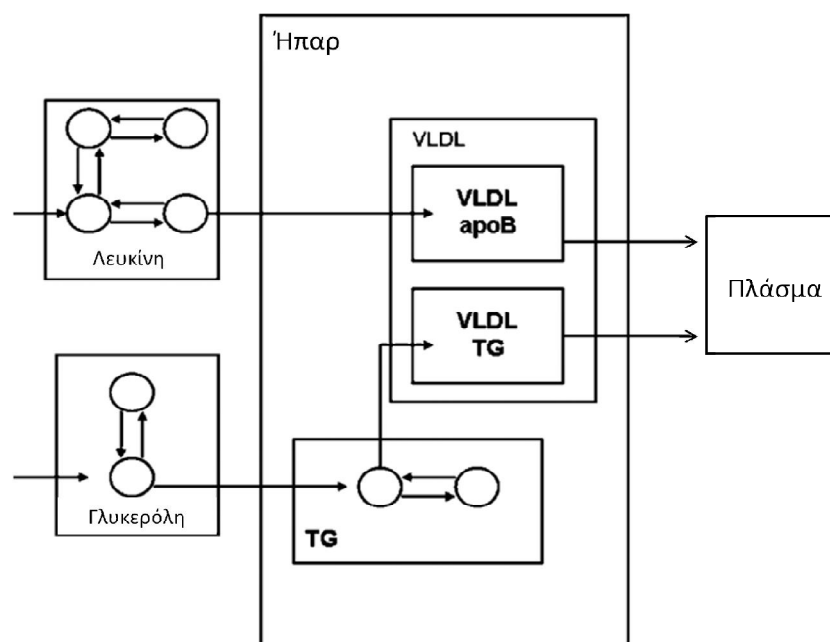
3.3 Μελέτη του μεταβολισμού των VLDL-TG

Μια αλλαγή που μπορεί να παρατηρηθεί στην συγκέντρωση των TG οφείλεται σε μεταβολή της έκκρισης τους από το ήπαρ ή της εκκαθάρισης τους από την κυκλοφορία ή και των δυο. Συνεπώς, για να διερευνηθούν οι επιδράσεις που ασκούνται στο μεταβολισμό τους δεν επαρκούν οι στατικές μετρήσεις συγκεντρώσεων στο στάδιο νηστείας (48).

Για την μελέτη του μεταβολισμού των TG χρησιμοποιούνται, ευρέως, μέθοδοι που περιλαμβάνουν την χρήση ιχνηλατών επισημασμένων με ραδιενεργά ή σταθερά ισότοπα (49) (Εικόνα 3.3.α). Κατά τις μεθόδους αυτές, χορηγείται στο σώμα ένα επισημασμένο εξωγενές υπόστρωμα (ιχνηλάτης) με σκοπό να μελετηθεί η μεταβολική πορεία ενός ενδογενούς υποστρώματος (ιχνηλατούμενος) (50). Ιδανικά, ο ιχνηλάτης έχει τα ίδια φυσικοχημικά χαρακτηριστικά και την ίδια κινητική συμπεριφορά με τον ιχνηλατούμενο, μπορεί να διαχωριστεί από αυτόν και να μετρηθεί και δεν επηρεάζει το μεταβολισμό του. Για την μελέτη του μεταβολισμού των TG δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί η επισημασμένη μορφή τους ως ιχνηλάτης, αφού τα TG περιέχονται κατά κύριο λόγο στις VLDL και δεν κυκλοφορούν ελεύθερα στο αίμα. Για το λόγο αυτό, η μελέτη του μεταβολισμού τους επιτυγχάνεται με τη χορήγηση ενός επισημασμένου μορίου (πχ. επισημασμένη γλυκερόλη ή λιπαρό οξύ) που ενσωματώνεται *in vivo* στις VLDL και συγκεκριμένα στο λιπιδικό τμήμα του μορίου των VLDL, δηλαδή στα TG. Εναλλακτικά, μια άλλη μέθοδος που έχει εφαρμοστεί, είναι η μέθοδος της *in vivo* ιχνηθέτησης της γλυκερόλης των VLDL-TG με χορήγηση ¹³C-γλυκερόλης που ακολουθείται από πλάσμαφαίρεση για την απομόνωση των ιχνηθετημένων VLDL-TG και ομόλογη επαναχορήγηση τους μετά από κάποιες ημέρες (51). Η περίπτωση αυτή έχει ως πλεονέκτημα ότι απαιτούνται λιγότερες παραδοχές κατά την εκτίμηση και τον υπολογισμό των κινητικών παραμέτρων των VLDL-TG, αφού ουσιαστικά εισάγονται στο σώμα κατευθείαν τα ιχνηθετημένα VLDL-TG και όχι το ιχνηθετημένο πρόδρομο μόριο που τελικά θα ενσωματωθεί σε αυτά. Παρόλαυτα, η μέθοδος αυτή απαιτεί πολύ σταθερές συνθήκες και είναι δύσκολο να εφαρμοστεί. Αξίζει να σημειωθεί, ότι για την ολοκληρωμένη μελέτη του μεταβολισμού των VLDL ως σωματίδια, απαιτείται επιπλέον ιχνηθέτηση στο πρωτεϊνικό τμήμα του μορίου και συγκεκριμένα στην apo-B-100 (πχ. με χορήγηση σημασμένης λευκίνης) αφού οι VLDL αποτελούν σύνθετα μόρια με ένα λιπιδικό και ένα πρωτεϊνικό τμήμα (52). Η συγκεκριμένη

ιχνηθέτηση δίνει πληροφορίες για τον αριθμό των VLDL αφού η apoB-100 είναι μοναδική σε κάθε μόριο VLDL.

Εικόνα 3.3.α: Μελέτη του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) (48)



Οι ιχνηλάτες που χρησιμοποιούνται για την μελέτη του μεταβολισμού των VLDL-TG μπορεί να περιέχουν στο μόριο τους ραδιενεργά ή σταθερά ισότοπα και να χορηγηθούν με συνεχή έγχυση ή σε μια δόση (bolus). Παλαιότερα χρησιμοποιούνταν ιχνηλάτες που περιείχαν κυρίως ραδιενεργά ισότοπα όπως γλυκερόλη ή λιπαρό οξύ επισημασμένα με ^{14}C ή ^3H (53, 54) αλλά η χρήση τους δεν είναι πια τόσο διαδεδομένη αφού επιφυλάσσει κινδύνους για την υγεία των εθελοντών (55). Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται κυρίως ιχνηλάτες με σταθερά ισότοπα όπως γλυκερόλη ή λιπαρό οξύ επισημασμένα με ^{13}C ή ^2H (56, 57). Μέθοδοι που περιλαμβάνουν ιχνηλάτες με σταθερά ισότοπα είναι η συνεχής έγχυση ^{13}C -παλμιτικού οξέως ή ^{13}C -γλυκερόλης ή η bolus χορήγηση $^2\text{H}_5$ -γλυκερόλης (58). Σημαντικό κριτήριο για την επιλογή του κατάλληλου ιχνηλάτη και της μεθόδου χορήγησης είναι η ανακύκλωση του, δηλαδή η ένταξη του σε κάποιο άλλο διαμέρισμα πέραν του πλάσματος και των VLDL και η επανεμφάνιση του αργότερα στις VLDL. Φαίνεται πως η γλυκερόλη είναι καλύτερος ιχνηλάτης από τα λιπαρά οξέα γιατί ανακυκλώνεται σε μικρότερο βαθμό (59). Διαφορές υπάρχουν και

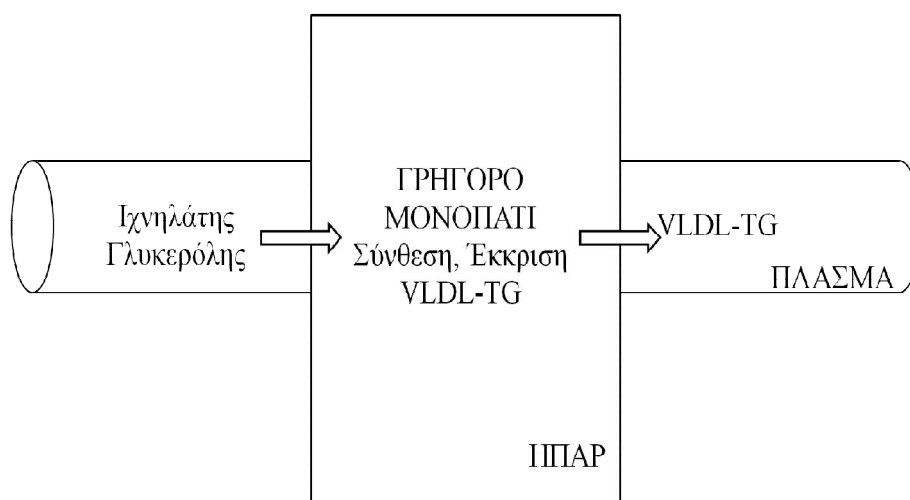
μεταξύ των διαφόρων ιχνηλατών γλυκερόλης. Για παράδειγμα, η 2-³H γλυκερόλη ανακυκλώνεται λιγότερο από την ¹⁴C γλυκερόλη (60). Όσον αφορά τους ιχνηλάτες με σταθερά ισότοπα γλυκερόλης, η ²H₅-γλυκερόλη θεωρείται πως αποδίδει αντίστοιχα αποτελέσματα με την ¹³C-γλυκερόλη και πιθανότατα να είναι πιο εύκολη στη χρήση της (61). Σχετικά με τον τρόπο χορήγησης, η bolus χορήγηση προτιμάται έναντι της συνεχούς έγχυσης γιατί παρουσιάζει χαμηλότερη ανακύκλωση του ιχνηλάτη (62).

Για την μελέτη του μεταβολισμού ενός υποστρώματος απαιτείται εκτός από την χορήγηση του ιχνηλάτη και την συλλογή δεδομένων (δειγμάτων αίματος), η χρήση ενός απλοποιημένου μοντέλου που θα περιγράφει το υπό μελέτη βιολογικό σύστημα. Το μοντέλο μπορεί να αποτελείται από ένα ή περισσότερα διαμερίσματα (δεξαμενές). Ένα απλό μοντέλο που έχει εφαρμοσθεί για την μελέτη της κινητικής των VLDL-TG από το αίμα βασίζεται σε ένα μόνο διαμέρισμα (μονοδιαμερισματικό μοντέλο), το πλάσμα του αίματος, όπου πραγματοποιείται ο μεταβολισμός των VLDL-TG (58). Στο μοντέλο αυτό ο ιχνηλάτης εισάγεται στο βιολογικό σύστημα είτε με συνεχή έγχυση (επισημασμένο λιπαρό οξύ ή γλυκερόλη) είτε με bolus χορήγηση (επισημασμένη γλυκερόλη), προσλαμβάνεται από το ήπαρ και ενσωματώνεται στις νεοσυντιθέμενες VLDL οι οποίες στη συνέχεια απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος και σταδιακά απομακρύνονται από την κυκλοφορία. Κατά τη συνεχή έγχυση ισοτοπικού ιχνηλάτη, τα δεδομένα αναλύονται μέσω της μονοεκθετικής καμπύλης ισοτοπικού εμπλουτισμού (αύξηση έως πλατώ) (monoexponential rise-to-plateau curve) (56, 57, 63), ενώ κατά την bolus χορήγηση τα δεδομένα αναλύονται μέσω της τεχνικής της μονοεκθετικής κλίσης (monoexponential slope technique) (58). Στο μονοδιαμερισματικό μοντέλο, χρησιμοποιείται μια μονοεκθετική εξίσωση και με βάση αυτή υπολογίζονται όλες οι κινητικές παράμετροι του μεταβολισμού των VLDL-TG (64). Έχουν αναπτυχθεί και πολυπλοκότερα μοντέλα με περισσότερα διαμερίσματα, τα οποία, έχουν σαν πλεονέκτημα ότι υπολογίζουν την ανακύκλωση του ιχνηλάτη, δηλαδή, την ένταξη του σε κάποιο άλλο διαμέρισμα πέραν του πλάσματος και των VLDL και την επανεμφάνιση του αργότερα στις VLDL (62) (Εικόνα 3.3.β). Ένα μοντέλο, για παράδειγμα, με δυο διαμερίσματα ορίζει πως ο μεταβολισμός των VLDL γίνεται μέσα από δυο πορείες (μονοπάτια) την γρήγορη και την αργή (62). Η γρήγορη είναι η ίδια που αναφέρει και το μονοδιαμερισματικό μοντέλο ενώ η αργή αφορά την ανακύκλωση του ιχνηλάτη. Παρόλαυτα, το πολυδιαμερισματικό μοντέλο είναι πολύ πιο δύσκολο στην εφαρμογή του, γιατί απαιτεί την συλλογή δεδομένων για πολλές ώρες (>12h) καθώς και την χρήση ειδικού λογισμικού (64).

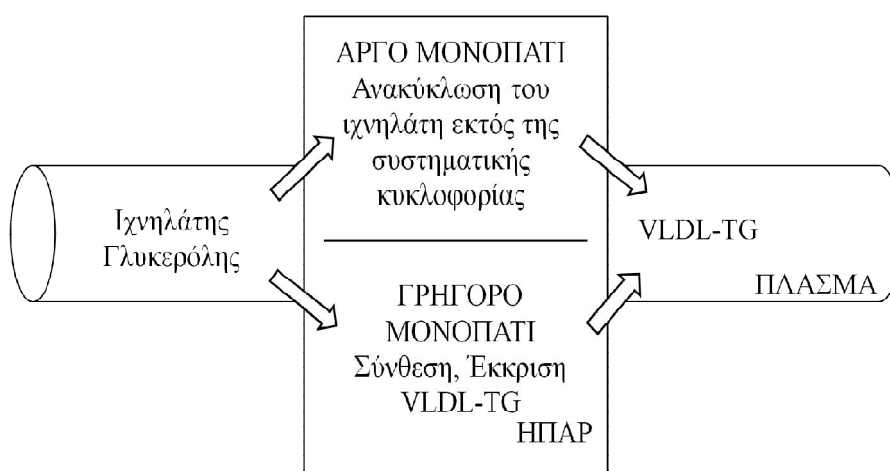
Συμπερασματικά, για να μελετηθεί ο μεταβολισμός των τριγλυκεριδίων απαιτείται η επιλογή της κατάλληλης μεθοδολογίας στην οποία περιλαμβάνεται η επιλογή του ιχνηλάτη, η μέθοδος χορήγησης καθώς και η επιλογή του μαθηματικού μοντέλου για την ανάλυση των δεδομένων. Στην παρούσα διατριβή η μελέτη του μεταβολισμού των TG πραγματοποιήθηκε με χρήση του ισοτοπικού ιχνηλάτη $^2\text{H}_5$ -γλυκερόλη, χορηγούμενου με bolus έγχυση, με χρήση μονοεκθετικού μοντέλου και μονοεκθετική ανάλυση των δεδομένων.

Εικόνα 3.3.β: Μονοδιαμερισματικό (Α) και πολυδιαμερισματικό (Β) μοντέλο μελέτης της κινητικής των VLDL-TG

A.



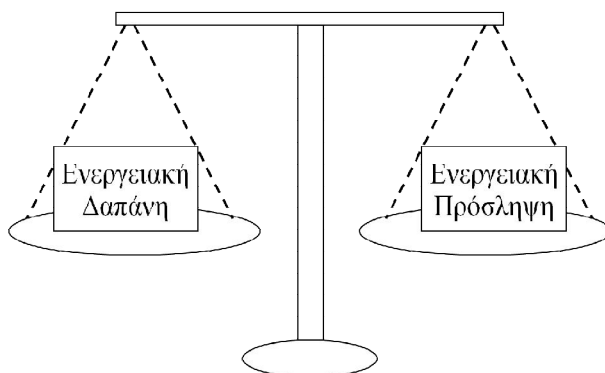
B.



3.4 Μεταβολές στο ισοζύγιο ενέργειας

Τα αυξημένα επίπεδα TG σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης (3). Για το λόγο αυτό, είναι σημαντικό να αξιολογηθούν παρεμβάσεις οι οποίες μειώνουν ή εμποδίζουν την αύξηση των TG ώστε να προληφθεί η εμφάνιση CVD. Παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής (lifestyle interventions) με δίαιτα ή άσκηση έχουν χρησιμοποιηθεί και αξιολογηθεί πολύ συχνά για την αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων TG (65). Οι παρεμβάσεις αυτές ουσιαστικά εσωκλείουν μεταβολές και επιδράσεις στο ενεργειακό ισοζύγιο και συγκεκριμένα μεταβολές στην ενεργειακή δαπάνη, που επιτυγχάνονται μέσω της άσκησης, και στην ενεργειακή πρόσληψη μέσω της τροφής που καταναλώνεται (Εικόνα 3.4.α), και θα αναλυθούν εκτενέστερα παρακάτω.

Εικόνα 3.4.α: Ενεργειακό Ισοζύγιο



3.4.1 Αερόβια άσκηση και μηχανισμοί υποτριγλυκεριδαιμίας

Η άσκηση συστήνεται ως ένα μέσο βελτίωσης του λιπιδαιμικού προφίλ, εκτός από τις άλλες ευεργετικές της δράσεις στην υγεία (65). Η επίδραση της άσκησης στη συγκέντρωση TG μπορεί να διαχωριστεί σε οξεία, που αφορά την άμεση επίδραση που παρατηρείται μετά από μια και μόνο συνεδρία άσκησης, ή σε χρόνια, δηλαδή την επίδραση που παρατηρείται μετά από προπόνηση. Η πλειοψηφία των μελετών δείχνουν πως η μεταβολή στη συγκέντρωση TG που παρατηρείται μετά από μια περίοδο προπόνησης με αερόβια άσκηση οφείλεται στην τελευταία συνεδρία της άσκησης που πραγματοποιήθηκε και όχι στην προπόνηση (66, 67). Μετρήσεις που έχουν γίνει μετά από αερόβια προπόνηση δείχνουν πως η μείωση στα TG νηστείας δεν είναι μεγαλύτερη από αυτή που μπορεί να αποδοθεί στην τελευταία συνεδρία άσκησης (68). Επίσης, η υποτριγλυκεριδαιμία που εμφανίζεται μετά από προπόνηση δεν διατηρείται για περισσότερο από

48-72 ώρες και χάνεται στις επόμενες ημέρες, όπως δηλαδή συμβαίνει και μετά από μια και μόνο συνεδρία άσκησης (69). Συνεπώς, τα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι η προπόνηση δεν φαίνεται να έχει κάποια πρόσθετη επίδραση πέραν της επίδρασης της τελευταίας συνεδρίας άσκησης.

Η επίδραση μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης μειώνει την συγκέντρωση TG κατά 15-50% (47). Το φαινόμενο αυτό, δεν εμφανίζεται άμεσα, αλλά παρατηρείται περίπου 12-18 ώρες μετά το τέλος της άσκησης και μπορεί να διαρκέσει έως και 72 ώρες. Τα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν πως η εμφάνιση υποτριγλυκεριδαιμίας την επόμενη ημέρα μετά από άσκηση, εξαρτάται από το μέγεθος της ενέργειας που θα δαπανηθεί κατά την άσκηση (47, 70). Από μελέτες που έχουν εξετάσει διάφορες «δόσεις» αερόβιας άσκησης με διαφορετική ένταση και διάρκεια έχει εξαχθεί το συμπέρασμα πως δεν παίζει ρόλο η ένταση ή η διάρκεια της άσκησης αλλά το ποσό των θερμίδων που θα δαπανηθεί κατά την άσκηση. Για παράδειγμα, στην ίδια ένταση 60% της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου (VO_{2peak}) άσκηση διάρκειας 2 h σε ποδήλατο (71) ή 1 ½ h στο διάδρομο (72) με ενεργειακή δαπάνη 5 και 3.8 MJ αντίστοιχα οδηγεί σε μείωση 22 και 15% των TG νηστείας ενώ άσκηση διάρκειας 1 h σε ποδήλατο (73) με ενεργειακή δαπάνη 2,5 MJ δεν έχει επίδραση στα TG νηστείας μετά από 16-24 ώρες σε υγιείς απροπόνητους άνδρες. Το ίδιο ισχύει και αν συγκρίνουμε συνεδρίες άσκησης με ίδια διάρκεια, για παράδειγμα, μια συνεδρία αερόβιας άσκησης διάρκειας 90min, με ένταση 60% VO_{2peak} και ενεργειακή δαπάνη 3.5-4 MJ οδηγεί σε μείωση 15-20% στα TG νηστείας (72, 74-76) ενώ άσκηση ίδιας διάρκειας με ένταση 30% VO_{2peak} και ενεργειακή δαπάνη 1.6 MJ δεν έχει επίδραση σε υγιείς άνδρες και γυναίκες (75, 77). Επιπροσθέτως, έχει δείχθει πως η επίδραση είναι ίδια εάν η άσκηση είναι διαλλειματική ή συνεχόμενη αρκεί να δαπανηθεί το ίδιο ποσό θερμίδων.

Όπως προαναφέρθηκε, τα TG κατά το στάδιο νηστείας μεταφέρονται κυρίως με τις VLDL (20). Μια μείωση στην συγκέντρωση των ολικών TG την επόμενη ημέρα μετά την διεξαγωγή άσκησης, αφορά ουσιαστικά μείωση στην συγκέντρωση VLDL-TG, χωρίς να παρατηρούνται ιδιαίτερες αλλαγές στις άλλες λιποπρωτεΐνες (74, 78-80). Η εμφάνιση υποτριγλυκεριδαιμίας μετά την άσκηση υποδεικνύει ότι ασκείται κάποια επίδραση στο μεταβολισμό των VLDL-TG. Για την ακριβή επίδραση της άσκησης στον μεταβολισμό των VLDL-TG έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που περιλαμβάνουν την χρήση ισοτοπικών ιχνηλατών. Μελέτες αυτού του είδους έχουν δείξει πως η άσκηση οδηγεί σε μείωση των ολικών

TG και VLDL-TG μέσω αύξησης της εκκαθάρισης των VLDL-TG από την κυκλοφορία ενώ η παραγωγή τους από το ήπαρ δεν μεταβάλλεται (Πίνακας 3.4.2) (71, 72). Η πρώτη μελέτη που εξέτασε τον μηχανισμό, με τον οποίο, μια συνεδρία αερόβιας άσκησης ασκεί την υποτριγλυκεριδιαμική της δράση, (71) αφορούσε άσκηση διάρκειας 120min σε κυκλοεργόμετρο με ένταση 60% VO_{2peak} και ενεργειακή δαπάνη 5MJ και πραγματοποιήθηκε σε υγιείς άνδρες εθελοντές. Η «ποσότητα» της άσκησης ήταν αρκετή για να οδηγήσει σε μείωση κατά 22% των ολικών TG και κατά 32% των VLDL TG την επόμενη ημέρα. Η μελέτη έδειξε πως η μείωση των VLDL-TG προκλήθηκε λόγω αύξησης του ρυθμού εκκαθάρισης των VLDL-TG κατά 40% ενώ ο ρυθμός έκκρισης των VLDL-TG από το ήπαρ δεν μεταβλήθηκε. Η ίδια μελέτη βρήκε, επίσης, πως η συγκέντρωση της VLDL-apoB μειώθηκε κατά 29%, λόγω μείωσης του ρυθμού έκκρισης της από το ήπαρ κατά 24%, που σημαίνει ότι το ήπαρ παρήγαγε μικρότερο αριθμό σωματιδίων VLDL. Σε επόμενη μελέτη αξιολογήθηκε η επίδραση μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης, διάρκειας 90 min και έντασης 60% VO_{2peak} , σε δαπεδοεργόμετρο (72). Η μελέτη κατέληξε πως παρόλο που το περπάτημα διαφέρει ως προς το ποδήλατο στις μυϊκές ομάδες που επιστρατεύονται κατά την άσκηση, ο μηχανισμός μείωσης των TG παραμένει ο ίδιος. Πιο συγκεκριμένα, η μείωση των τριγλυκεριδίων κατά 15% και των VLDL-TG κατά 24% επιτεύχθηκε μέσω της αύξησης του ρυθμού εκκαθάρισης κατά 36%. Τέλος, θα πρέπει να αναφερθούν και δυο ακόμα μελέτες σε υγιείς απροπόνητους άνδρες και γυναίκες οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σε ποδήλατο και εξέτασαν την επίδραση μικρότερης ποσότητας αερόβιας άσκησης (73, 81). Φάνηκε πως αερόβια άσκηση, διάρκειας 1 h, σε κυκλοεργόμετρο και ένταση 60% VO_{2peak} δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις των ολικών και VLDL-TG μετά από 16 h με αποτέλεσμα να μην υπάρχει μεταβολή ούτε στους ρυθμούς έκκρισης και εκκαθάρισης των VLDL-TG και VLDL-apoB. Η ενεργειακή δαπάνη και το ενεργειακό έλλειμμα της άσκησης ήταν 2,5 και 2,2 MJ για τους άνδρες και 1.5 και 1.3 MJ για τις γυναίκες.

Η αύξηση του ρυθμού εκκαθάρισης των VLDL-TG που παρατηρείται την επόμενη ημέρα μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης, προκαλείται από την ενεργοποίηση μιας η περισσότερων οδών απομάκρυνσης των TG από τα σωματίδια VLDL. Όσον αφορά την μεταφορά TG σε άλλες λιποπρωτεΐνες, την μετατροπή των VLDL σε λιποπρωτεΐνες υψηλότερης πυκνότητας και την απομάκρυνση των σωματιδίων VLDL μέσω ηπατικών ή περιφερικών υποδοχέων δεν φαίνεται να συνεισφέρουν ιδιαίτερα στην παρατηρούμενη αυξημένη εκκαθάριση των VLDL-TG (47). Αναλυτικότερα, η μεταφορά TG σε άλλες λιποπρωτεΐνες και κυρίως στην

HDL μέσω της δράσης της CETP δεν φαίνεται να είναι η αιτία για 2 λόγους. Πρώτον, η μεταφορά TG στις HDL θα είχε ως αποτέλεσμα τον αυξημένο καταβολισμό τους άρα και την μείωση της συγκέντρωσης της HDL (82), γεγονός που δεν παρατηρείται μετά από άσκηση, και δεύτερον, η άσκηση έχει βρεθεί πως μειώνει την δραστηριότητα και τη συνολική μάζα του ενζύμου της CETP (71, 83). Όσον αφορά την μετατροπή των VLDL σε λιποπρωτεΐνες υψηλότερης πυκνότητας ή την απομάκρυνση των σωματιδίων VLDL από το ήπαρ ή τους περιφερικούς ιστούς, δεν φαίνεται να συνεισφέρει στην απομάκρυνση των VLDL-TG μετά την άσκηση (47) αφού κάτι τέτοιο θα σήμαινε παράλληλη μείωση και στον ρυθμό απομάκρυνσης της VLDL-Apo B-100 το οποίο δεν έχει παρατηρηθεί μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης (71).

Όπως έχει προαναφερθεί, η βασική μεταβολική οδός του καταβολισμού των VLDL είναι μέσω της δράσης του ενζύμου της LPL. Συνεπώς, η παρατηρούμενη αύξηση του ρυθμού εκκαθάρισης των VLDL-TG που παρατηρείται την επόμενη ημέρα μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης, θα μπορούσε να εξηγηθεί μέσω ενεργοποίησης της μεταβολικής οδού της LPL. Έχει βρεθεί πως η αερόβια άσκηση αυξάνει την δραστηριότητα της LPL και την συνολική μάζα του ενζύμου στο σκελετικό μυ (84) αλλά όχι στο λιπώδη ιστό (85). Σε άλλες μελέτες, δεν έχουν παρατηρηθεί μεγάλες μεταβολές στην δραστηριότητα και μάζα της ενεργής μορφής του ενζύμου 12-24h μετά από συνεδρίες αερόβιας άσκησης σαν και αυτές που προκαλούν υποτριγλυκεριδαιμία (90-120min σε ένταση 60-65 $\text{VO}_{2\text{peak}}$) (86, 87). Σε μια μελέτη που αξιολογήθηκε παράλληλα και η κινητική των VLDL-TG, βρέθηκε πως την επόμενη ημέρα μετά από 1 συνεδρία αερόβιας άσκησης (2h σε ένταση 60% $\text{VO}_{2\text{peak}}$) μειώθηκαν οι συγκεντρώσεις TG και VLDL-TG μέσω αύξησης της εκκαθάρισης τους, χωρίς να παρατηρηθεί παράλληλα αύξηση της μάζας της LPL (71). Συνεπώς, τα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν πως η υποτριγλυκεριδαιμία που εμφανίζεται την επόμενη ημέρα μετά από 1 συνεδρία αερόβιας άσκησης, μπορεί να οφείλεται μόνο, εν μέρει, στην αύξηση της δραστηριότητας ή της μάζας της LPL.

Έχει εξεταστεί η επίδραση της άσκησης, σε άλλους παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την απομάκρυνση των TG από τις VLDL μέσω της δράσης της LPL. Η αιματική ροή προς τα τριχοειδή των ιστών δεν φαίνεται να συντελεί στην αύξηση της μεταφοράς των VLDL προς την LPL αφού δεν αυξάνεται μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης (2-3h 50-60% $\text{VO}_{2\text{peak}}$) στον σκελετικό μυ ή στον λιπώδη ιστό (80). Η περιεκτικότητα των VLDL-TG σε

αποπρωτεΐνες αποτελεί, επίσης, ένα πιθανό παράγοντα. Η αερόβια άσκηση έχει βρεθεί πως ενώ δεν επηρεάζει την ποσότητα της Apo CII στις VLDL, η οποία ενεργοποιεί την δράση της LPL, μειώνει τις ποσότητες των Apo CIII και Apo E στις VLDL οι οποίες αποτελούν αναστολείς της LPL (ειδικά στις μεγάλου μεγέθους VLDL₁) και με αυτό τον τρόπο ευοδώνει την υδρόλυση τους από την LPL (88). Από την άλλη πλευρά, η συγκέντρωση των FFA η οποία αυξάνεται 12-24h μετά από άσκηση μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην δράση της LPL (89). Μια πιθανή εξήγηση, που εξηγεί πως μπορεί να αυξάνεται η εκκαθάριση των VLDL-TG από την LPL και δεν απαιτεί την αύξηση της δραστηριότητας ή της μάζας του ενζύμου εμπλέκει την μεγαλύτερη συγγένεια που έχει το ένζυμο για τα μεγαλύτερου μεγέθους και πιο πλούσια σε TG σωματίδια (47). Έχει βρεθεί πως ο ρυθμός έκκρισης της VLDL-Apo B-100 μειώνεται την επόμενη ημέρα μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης, ενώ ο ρυθμός εκκαθάρισης της δεν επηρεάζεται (71). Παράλληλα, ο ρυθμός έκκρισης των VLDL-TG δεν αλλάζει, ενώ, όπως προαναφέρθηκε, ο ρυθμός εκκαθάρισης τους αυξάνεται. Συνεπώς το ήπαρ παράγει VLDL σωματίδια, τα οποία είναι μικρότερα σε αριθμό αλλά μεγαλύτερα σε μέγεθος. Τα μεγαλύτερα VLDL σωματίδια έχουν και μεγαλύτερη συγγένεια για την δράση της LPL, συνεπώς υδρολύονται πιο γρήγορα, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ο ρυθμός εκκαθάρισης των VLDL-TG. Ο μηχανισμός αυτός είναι ίσως ο πιο πιθανός που εξηγεί το φαινόμενο.

3.4.2 Επίδραση της αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης στον μεταβολισμό των VLDL-TG

Όταν η ένταση της άσκησης είναι ιδιαίτερα υψηλή (>85-90% $\text{VO}_{2\text{peak}}$) παρατηρείται βελτίωση σε πολλούς καρδιαγγειακούς δείκτες όπως η ενδοθηλιακή λειτουργία (90), η συγκέντρωση της γλυκόζης (90) και η ινσουλίνο-ευαισθησία (91), η οποία δεν παρατηρείται μετά από αερόβια άσκησης μέτριας έντασης (60-65% $\text{VO}_{2\text{peak}}$). Οι θετικές επιδράσεις της αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης εμφανίζονται μετά από μία μόνο συνεδρία άσκησης και παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάρκεια σε σύγκριση με μια συνεδρία μέτριας έντασης αερόβιας άσκησης, παρόλο που η ενεργειακή δαπάνη της είναι χαμηλότερη (<2MJ) (92).

Η οξεία επίδραση της αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης δεν έχει εξεταστεί στον μεταβολισμό των VLDL-TG. Παρόλαυτα, έχει αξιολογηθεί η επίδραση της προπόνησης με αυτό τον τύπο άσκησης (Πίνακας 3.4.2). Συγκεκριμένα, εξετάστηκε η επίδραση της αερόβιας

προπόνησης (2 μήνες, 3 φορές/εβδομάδα) με άσκηση υψηλής έντασης (4 min στο 90% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ εναλλασσόμενο με 4 min στο 60% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ για συνολικά 32 min) στην τριγλυκεριδαιμία και τον μεταβολισμό των TG, 2 ημέρες μετά την τελευταία συνεδρία προπόνησης (93). Η κάθε συνεδρία άσκησης είχε ενεργειακή δαπάνη 1,9 MJ και ενεργειακό έλλειμμα 1,7 MJ. Δυο ημέρες μετά την διακοπή της προπόνησης, η συγκέντρωση των VLDL-TG μειώθηκε κατά 28% λόγω μείωσης του ρυθμού παραγωγής VLDL-TG κατά 35%, ενώ ο ρυθμός εκκαθάρισης VLDL-TG δεν μεταβλήθηκε. Η μελέτη κατέληξε πως η επίδραση της προπόνησης στον μεταβολισμό των VLDL-TG (μειωμένη έκκριση VLDL-TG) είναι διαφορετική από αυτή που παρατηρείται μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης (αυξημένη εκκαθάριση VLDL-TG) σε άλλες μελέτες (93).

Παρόλαυτα, προκύπτουν σημαντικά ερωτήματα όσον αφορά την οξεία και χρόνια επίδραση της αερόβιας άσκησης. Πρώτον, είναι πιθανό πως ο διαφορετικός μηχανισμός που παρατηρήθηκε μετά από την προπόνηση με αερόβια άσκηση υψηλής έντασης να οφείλεται στον τύπο της άσκησης και όχι στην προπόνηση αυτή καθαυτή. Το ερώτημα αυτό είναι εύλογο, αφού δεν έχει εξεταστεί η οξεία επίδραση της αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης στον μεταβολισμό των VLDL-TG και, όπως προαναφέρθηκε, τα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν πως η υποτριγλυκεριδαιμική δράση της άσκησης είναι αποτέλεσμα κυρίως της οξείας επίδρασης της τελευταίας συνεδρίας και όχι της προπόνησης (47). Δεύτερον, η αξιολόγηση της επίδρασης της προπόνησης με αερόβια άσκηση υψηλής έντασης πραγματοποιήθηκε 48 h μετά την τελευταία συνεδρία άσκησης ενώ η επίδραση μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης έχει αξιολογηθεί 14-16h μετά το τέλος της άσκησης (71, 72). Συνεπώς, η διαφορετική χρονική στιγμή κατά την οποία έγινε η αξιολόγηση μπορεί να έχει συγχυτικό ρόλο στα αποτελέσματα. Είναι πιθανό η επίδραση της άσκησης στον μεταβολισμό των VLDL-TG να είναι διαφορετική την επόμενη (αύξηση της εκκαθάρισης VLDL-TG) σε σχέση με την μεθεπόμενη ημέρα (μείωση της ηπατικής έκκρισης VLDL-TG) μετά την άσκηση.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω αναπάντητα ερωτήματα, σκοπός της 1^{ης} ερευνητικής μελέτης θα είναι η αξιολόγηση της επίδρασης μιας συνεδρίας υψηλής έντασης στον μεταβολισμό των VLDL-TG σε υγιείς άνδρες. Η αξιολόγηση θα πραγματοποιηθεί 14h και 48h μετά το τέλος της άσκησης.

Πίνακας 3.4.2: Επίδραση της Ενεργειακής δαπάνης στο μεταβολισμό των VLDL

Δείγμα	Παρέμβαση	ΕΔ (MJ)	ΕΕ (MJ)	TG	VLDL-TG	Μηχανισμός μείωσης VLDL-TG	VLDL-Apo-B	Μηχανισμός μείωσης ApoB
7 ♂ δραστήριοι(71)	120 min 60%VO ₂ peak (κυκλοεργόμετρο)	5.0	4.4	↓ 22%	↓32%	↑40% ρυθμού εκκαθάρισης	↓29%	↓24% ρυθμού έκκρισης
10 ♂ δραστήριοι(72)	90 min 60%VO ₂ peak (δαπεδοεργόμετρο)	3.8	3.3	↓ 15%	↓ 24%	↑36% ρυθμού εκκαθάρισης	Δεν βρέθηκε επίδραση	Δεν μετρήθηκε
7 ♂ δραστήριοι(73)	60 min 60%VO ₂ peak (κυκλοεργόμετρο)	2.5	2.2	Δεν βρέθηκε επίδραση	Δεν βρέθηκε επίδραση		Δεν βρέθηκε επίδραση	
8 ♀ μη δραστήριοι(81)	60 min 60%VO ₂ peak (κυκλοεργόμετρο)	1.5	1.3	Δεν βρέθηκε επίδραση	Δεν βρέθηκε επίδραση		Δεν βρέθηκε επίδραση	
7 ♂ δραστήριοι(94)	30 min 60%VO ₂ peak (δαπεδοεργόμετρο)	1.3	1.1	Δεν βρέθηκε επίδραση	Δεν βρέθηκε επίδραση		Δεν μετρήθηκε	
7 ♂ δραστήριοι(95)	90 min 30%VO ₂ peak (δαπεδοεργόμετρο)	1.7	1.3	Δεν βρέθηκε επίδραση	Δεν βρέθηκε επίδραση		Δεν μετρήθηκε	
7♂ μη δραστήριοι (93)	Προπόνηση 3φορές/ εβδ X 2 μήνες 32 min 60 & 90% VO ₂ peak εναλλαγή/ 4 min	-	-	2 ημέρες μετά Δεν βρέθηκε επίδραση	2 ημέρες μετά ↓28%	2 ημέρες μετά ↓35% ρυθμού έκκρισης	Δεν μετρήθηκε	
17 ♀♂ DM2	Προπόνηση: 20-40min 60- 85% VO ₂ peak 4/εβδ	-	-	↓23% (4 ημέρες μετά)	↓23% (4 ημέρες μετά)	Δεν μετρήθηκε	↓45% (4 ημέρες μετά)	↓51% ρυθμού έκκρισης
	Ίδια προπόνηση χωρίς επίβλεψη	-	-	Δεν βρέθηκε επίδραση	Δεν βρέθηκε επίδραση	Δεν μετρήθηκε	Δεν βρέθηκε επίδραση	

ΕΔ: Ενεργειακή Δαπάνη, ΕΕ: Ενεργειακό Έλλειμμα

3.4.3 Επίδραση του φύλου στην υποτριγλυκεριδαιμία μετά την άσκηση

Ένας από τους παράγοντες που φαίνεται να επηρεάζει το μεταβολισμό των λιπιδίων γενικότερα και των VLDL ειδικότερα, είναι και το φύλο (96). Οι γυναίκες φυσιολογικού βάρους έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις VLDL-TG από τους άνδρες σε κατάσταση ηρεμίας. Παρόλαυτα, μελέτες που έχουν εξετάσει την επίδραση του φύλου στον μεταβολισμό των VLDL δείχνουν πως η χαμηλότερη συγκέντρωση VLDL-TG στις γυναίκες δεν οφείλεται σε μειωμένη ηπατική παραγωγή τους, σε σχέση με τους άνδρες (97, 98). Αντίθετα, σε κατάσταση ηρεμίας, οι γυναίκες εμφανίζουν υψηλότερο ρυθμό παραγωγής VLDL-TG και υψηλότερο ρυθμό εκκαθάρισης των VLDL-TG από τους άνδρες. Ο αυξημένος ρυθμός εκκαθάρισης των VLDL-TG εξισορροπεί τον υψηλότερο ρυθμό έκκρισης τους από το ήπαρ και για αυτό το λόγο εμφανίζουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις VLDL-TG σε σχέση με τους άνδρες. Μια άλλη σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο φύλων που έχει παρατηρηθεί σε κατάσταση ηρεμίας αποτελεί και ο μεταβολισμός της VLDL-apoB-100. Οι γυναίκες παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα VLDL-apoB-100 από τους άνδρες (97). Σε αντίθεση με αυτό που παρατηρείται στον μεταβολισμό των VLDL-TG για τις γυναίκες η έκκριση της VLDL-apoB-100 δεν είναι μεγαλύτερη αλλά μικρότερη σε σχέση με τους άνδρες. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τον μικρότερο χρόνο παραμονής της VLDL-apoB-100 στις γυναίκες εξηγούν την χαμηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα.

Οι διαφορές των δυο φύλων, όσον αφορά, την επίδραση της άσκησης στον μεταβολισμό των VLDL-TG, δεν έχουν διευκρινιστεί. Είναι γνωστό πως οι γυναίκες λόγω του χαμηλότερου βάρους σώματος και χαμηλότερης VO_{2peak} (99, 100), δαπανούν λιγότερες θερμίδες από τους άνδρες κατά την διεκπεραίωση μιας συνεδρίας άσκησης ίδιας διάρκειας και ίδιας σχετικής έντασης. Επίσης, για να εμφανιστεί υποτριγλυκεριδαιμία μετά από άσκηση στις γυναίκες απαιτείται χαμηλότερη ενεργειακή δαπάνη σε σχέση με τους άνδρες (101-103). Όπως προαναφέρθηκε, σε δυο πρόσφατες μελέτες, βρέθηκε πως μια συνεδρία αερόβιας άσκησης (60min σε κυκλοεργόμετρο σε ένταση 60% VO_{2peak}) δεν επηρέασε τις συγκεντρώσεις των ολικών και VLDL-TG την επόμενη ημέρα, καθώς και τους ρυθμούς έκκρισης και εκκαθάρισης των VLDL-TG (και VLDL-apoB) τόσο στους άνδρες (73), όσο και στις γυναίκες (81). Η μελέτη (81) δεν κατάφερε να εντοπίσει τον μηχανισμό μείωσης των VLDL-TG στις γυναίκες και να εξετάσει εάν αυτός είναι ίδιος με των ανδρών, πιθανότατα λόγω του χαμηλού ενεργειακού ελλείμματος που προκάλεσε η αερόβια

άσκηση. Δεν έχει πραγματοποιηθεί άλλη μελέτη που να έχει αξιολογήσει, με επιτυχία, ποιος είναι ο μηχανισμός μείωσης των VLDL-TG μετά από άσκηση σε γυναίκες. Παρόλαυτά, λαμβάνοντας υπόψη, τις διαφορές των δυο φύλων σε κατάσταση ηρεμίας, είναι πιθανό να υπάρχουν διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών και όσον αφορά τον μηχανισμό υποτριγλυκεριδαιμικής δράσης της αερόβιας άσκησης. **Για το λόγο αυτό, ένας από τους σκοπούς της 2^{ης} ερευνητικής μελέτης θα είναι η αξιολόγηση της επίδρασης μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης στον μεταβολισμό των VLDL-TG σε υγιείς γυναίκες.**

3.4.4 Σημασία του αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου που προκαλεί η άσκηση

Τα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν πως απαραίτητη προϋπόθεση για την εμφάνιση υποτριγλυκεριδαιμίας μετά από άσκηση είναι να δαπανηθεί ένα «ικανό» ποσό ενέργειας κατά την άσκηση, δηλαδή να δημιουργηθεί αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας (47). Σε μελέτες που έγινε σύγκριση μεταξύ της ίδιας άσκησης με ή χωρίς ενεργειακή αποκατάσταση, φάνηκε πως μόνο όταν δεν αναπληρώθηκε το ποσό των θερμίδων που δαπανήθηκε κατά την άσκηση με επιπλέον τροφή, δηλαδή διατηρήθηκε το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο, υπήρξε θετική επίδραση στα TG νηστείας (104, 105). Επίσης σε άλλες μελέτες έγινε σύγκριση μεταξύ του ενεργειακού ελλείμματος που προκύπτει λόγω της άσκησης (λόγω αύξησης της ενεργειακής δαπάνης) σε σχέση με το ενεργειακό έλλειμμα που προκύπτει λόγω μείωσης της πρόσληψης τροφής (λόγω μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης) με σκοπό να απαντηθεί το ερώτημα εάν η άσκηση έχει επιπλέον επίδραση έναντι του αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου, (106, 107). Σε μια μελέτη που συγκρίθηκε η επίδραση μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης (90min δαπεδοεργόμετρο σε ένταση 65%) με την επίδραση της μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης για μια ημέρα, βρέθηκε πως μόνο η άσκηση μείωσε την συγκέντρωση TG στη νηστεία και μεταγευματικά (106). Παρόλαυτα, το ενεργειακό έλλειμμα που προκλήθηκε μέσω της δίαιτας ήταν 17% χαμηλότερο (1.4MJ) από αυτό προκλήθηκε από την άσκηση (1.7MJ) και συνεπώς μπορεί να μην ήταν επαρκές για να προκαλέσει υποτριγλυκεριδαιμία. Σε επόμενη μελέτη που συνέκρινε ισόποσο ενεργειακό έλλειμμα από αερόβια άσκηση (2MJ) ή από μείωση της ενεργειακής πρόσληψης (2MJ) στα επίπεδα TG την επόμενη ημέρα το πρωί, βρέθηκε πως και στις δυο περιπτώσεις μειώθηκαν τα επίπεδα TG νηστείας και μεταγευματικά (107). Παρόλαυτα, θα πρέπει να αναφερθεί πως η επίδραση της άσκησης ήταν μεγαλύτερη στην μείωση

της μεταγευματικής τριγλυκεριδαιμίας το οποίο πιθανόν να δείχνει κάποια διαφορετική ή προσθετική δράση της άσκησης ανεξάρτητη από το ενεργειακό έλλειμμα που προκαλεί. Μελέτες που να έχουν συγκρίνει την επίδραση των δυο παρεμβάσεων που οδηγούν σε αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο στον μεταβολισμό των VLDL-TG και να έχουν εξετάσει εάν η άσκηση έχει κάποια πρόσθετη επίδραση, δεν έχουν πραγματοποιηθεί. **Συνεπώς, ένας από τους σκοπούς της 2^{ης} ερευνητικής μελέτης θα είναι η αξιολόγηση της επίδρασης της οξείας μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης και η σύγκριση της με την επίδραση μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης που προκαλεί το ίδιο ενεργειακό έλλειμμα, στον μεταβολισμό των VLDL-TG σε υγιείς γυναίκες.**

3.4.5 Επίδραση της μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης στον μεταβολισμό των VLDL-TG

Η μακροπρόθεσμη επίδραση της μείωσης στην ενεργειακή πρόσληψη οδηγεί σε απώλεια βάρους, η οποία, έχει θετικές επιδράσεις στα επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας (108) και μεταγευματικά (109). Οι μελέτες γενικά έχουν δείξει πως τα τριγλυκερίδια νηστείας μετά από 6-10% απώλεια βάρους μειώνονται κατά 22-44%. (108, 110-117) Παρόλαυτά, οι μελέτες που έχουν γίνει θα πρέπει να διαχωριστούν σε αυτές οι οποίες αξιολογούν την μακροπρόθεσμη επίδραση της μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης κατά την ενεργή απώλεια βάρους (δηλαδή με αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο κατά την αξιολόγηση) όπου υπάρχει και η σύγχρονη επίδραση του βραχυπρόθεσμου ενεργειακού ελλείμματος (113, 117) αλλά και σε αυτές οι οποίες αξιολογούν την μακροπρόθεσμη επίδραση της μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης αφού έχει σταθεροποιηθεί το βάρος (δηλαδή με ενεργειακό ισοζύγιο κατά την αξιολόγηση) οπότε δεν υπάρχει η σύγχρονη επίδραση του βραχυπρόθεσμου ενεργειακού ελλείμματος (108, 110-112, 114-116, 118). Μια μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση της απώλειας 6% του βάρους με δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων και ανήκει στην πρώτη κατηγορία έδειξε πως αυτή ήταν ικανή να οδηγήσει σε 44% μείωση στα TG σε παχύσαρκους άνδρες (117). Αντίθετα οι μελέτες που αξιολόγησαν μεγαλύτερη απώλεια βάρους γύρω στο 10-12% και πραγματοποιήθηκαν όταν οι εθελοντές βρίσκονταν σε ενεργειακό ισοζύγιο παρατήρησαν μείωση 20-40% σε παχύσαρκους άνδρες και γυναίκες (108, 110-112, 114-116), αν και υπήρχαν και μελέτες που δεν έδειξαν επίδραση (109, 119). Είναι πιθανό λοιπόν το βραχυχρόνιο ενεργειακό έλλειμμα να ασκεί προσθετικές δράσεις στην επίδραση της

απώλειας βάρους και για αυτό το λόγο δεν μπορούν να προκύψουν σαφή συμπεράσματα από τις μελέτες που δεν έχουν κάνει έλεγχο αυτής της παραμέτρου.

Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τον μηχανισμό υποτριγλυκεριδαιμικής δράσης της απώλειας βάρους (Πίνακας 3.4.5) και όσες έχουν πραγματοποιηθεί εξετάζουν την απώλεια 10% του σωματικού βάρους (108, 112, 115) ή και ακόμα παραπάνω (>30%) (118). Σε μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση 10% απώλειας βάρους σε παχύσαρκες γυναίκες έδειξε πως η μείωση στα TG νηστείας και στα VLDL-TG οφειλόταν σε μια μείωση της τάξης του 40% στο ρυθμό ηπατικής έκκρισης των VLDL-TG, ενώ ο ρυθμός εκκαθάρισης των VLDL-TG από την κυκλοφορία έμεινε ανεπηρέαστος (108). Ο ρυθμός έκκρισης της VLDL-apoB-100 δεν μεταβλήθηκε μετά την απώλεια βάρους που σημαίνει πως πιθανότατα η μεταβολή αφορούσε όχι τον αριθμό των VLDL που εκκρίνονταν αλλά το μέγεθος τους. Μια άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε επίσης σε παχύσαρκες γυναίκες δεν έδειξε συγκεκριμένη επίδραση στην έκκριση των VLDL-TG μετά από απώλεια 6-10% του σωματικού βάρους πιθανότατα λόγω μεθοδολογικού σφάλματος αφού υπήρχε ακόμα η επίδραση του βραχυπρόθεσμου ενεργειακού ελλείμματος το οποίο μπορεί να επηρέασε τα αποτελέσματα (113). Οι άλλες δυο μελέτες (112, 115) πραγματοποιήθηκαν σε υπερτριγλυκεριδαιμικούς άνδρες και έδειξαν αντίστοιχα αποτελέσματα με την πρώτη μελέτη, δηλαδή, πως η απώλεια 10% βάρους οδηγεί σε μείωση της ηπατικής παραγωγής των VLDL-TG. Αντίθετα όμως, η μελέτη των Ginsberg και συν έδειξε πως παράλληλα με την μείωση του ρυθμού ηπατικής έκκρισης των VLDL-TG μειώνεται και ο ρυθμός έκκρισης της VLDL-apoB στους υπερτριγλυκεριδαιμικούς άνδρες (112). Σε μείωση της έκκρισης VLDL-apoB μετά από απώλεια βάρους κατέληξε και η μελέτη των Riches και συν η οποία πραγματοποιήθηκε σε παχύσαρκους άνδρες (116). Αυτό σημαίνει πως πιθανώς να υπάρχει διαφορετικός μηχανισμός δράσης της απώλειας βάρους στην έκκριση της VLDL-apoB-100 στα δυο φύλα. Τέλος, μια μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της απώλειας 30% του σωματικού βάρους μετά από χειρουργική επέμβαση βαριατρικής στην οποία παρατηρήθηκε 40% μείωση των VLDL-TG και μείωση 50% του ρυθμού ηπατικής παραγωγής των VLDL-TG η οποία εξηγήθηκε κυρίως λόγω της μείωσης της διαθεσιμότητας λιπαρών οξέων εκτός της συστηματικής κυκλοφορίας (118).

Όπως προαναφέρθηκε, η οξεία μείωση της ενεργειακής πρόσληψης χωρίς απώλεια βάρους, προκαλεί υποτριγλυκεριδαίμια (120). Η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης κατά 2MJ για μια

ημέρα οδηγεί σε μείωση των επιπέδων TG νηστείας κατά 15% και τα VLDL-TG κατά 37% σε υγιείς γυναίκες την επόμενη ημέρα το πρωί (107). Μικρότερη μείωση στην ενεργειακή πρόσληψη της τάξης των 1.4 MJ για μια ημέρα δεν φαίνεται να έχει επίδραση (106). Επίσης, δυο μελέτες έδειξαν πως ο περιορισμός της ενεργειακής πρόσληψης κατά 3.7 MJ για περισσότερες ημέρες μείωσε την συγκέντρωση TG γύρω στο 25% τόσο σε υγιείς γυναίκες (121) όσο και σε γυναίκες που πάσχουν από ΣΔ2 (114). Παρόλαυτα, στις συγκεκριμένες μελέτες οι εθελοντές έχασαν βάρος (1-2%) οπότε αυτό μπορεί να αποτελεί ένα συγχυτικό παράγοντα στην σχέση του ενεργειακού ελλείμματος με τα επίπεδα TG εφόσον η απώλεια βάρους μπορεί να ασκεί ανεξάρτητες επιδράσεις στα επίπεδα TG. Συνεπώς, το «κατώφλι» του ενεργειακού ελλείμματος πάνω από το οποίο εμφανίζεται υποτριγλυκεριδαιμία είναι πολύ κοντά στα 2 MJ για τους υγιείς ενήλικες αφού όταν είναι χαμηλότερο από αυτό οι περισσότερες μελέτες δεν δείχνουν κάποια επίδραση (75, 77, 122). Σε μη υγιείς πληθυσμούς, όπως είναι οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, φαίνεται πως το κατώφλι αυτό είναι χαμηλότερο (123).

Οι μηχανισμοί με τους οποίους εξηγείται η υποτριγλυκεριδαιμία που παρατηρείται με τον βραχυπρόθεσμο περιορισμό της ενεργειακής πρόσληψης που δεν συνοδεύεται από απώλεια βάρους, δεν έχουν εξεταστεί. **Για το λόγο αυτό, ένας από τους σκοπούς της 3^{ης} ερευνητικής μελέτης θα είναι η ανεύρεση του μηχανισμού που προκαλεί την οξεία υποτριγλυκεριδαιμία που παρατηρείται μετά από περιορισμό της ενεργειακής πρόσληψης για μια ημέρα σε υγιείς γυναίκες.**

Πίνακας 3.4.5: Επίδραση της μακροπρόθεσμης μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης στο μεταβολισμό των VLDL

Δείγμα	Παρέμβαση	TG	VLDL-TG	Μηχανισμός μείωσης VLDL-TG	VLDL-Apo-B	Μηχανισμός μείωσης ApoB
6 υγιείς ♀(113)	6-10% απώλεια βάρους	↓22%	↓ 16%	Δεν βρέθηκε επίδραση	Δεν μετρήθηκε	
7 παχύσαρκες ♀(108)	10% απώλεια βάρους	↓20%	Δεν αναφέρεται	↓ 40% ρυθμού έκκρισης	Δεν βρέθηκε επίδραση	
3 ♀ & 10 ♂ (8 υπερτριγλυκεριδαίμικοί)(115)	11,6 % απώλεια βάρους	↓44%	Δεν αναφέρεται	↓ 40% ρυθμού έκκρισης	Δεν μετρήθηκε	
6 υπερ-τριγλυκεριδαίμικοί ♂(112)	9,6% απώλεια βάρους	Δεν αναφέρεται	↓61%	↓ 49% ρυθμού έκκρισης	↓ 54%	↓ 60% ρυθμού έκκρισης
13 παχύσαρκοι ♂(116)	9,8% απώλεια βάρους	↓ 38%	Δεν βρέθηκε επίδραση	Δεν μετρήθηκε	↓ 45%	↓ 52% ρυθμού έκκρισης
9♀+1♂ παχύσαρκοι τύπου III(118)	33% απώλεια βάρους με βαριατρική επέμβαση	Δεν αναφέρεται	↓40%	↓50% ρυθμού έκκρισης	Δεν μετρήθηκε	

3.4.6 Επίδραση της αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης στον μεταβολισμό των VLDL-TG

Όταν η ενεργειακή πρόσληψη αυξηθεί και το ενεργειακό ισοζύγιο παραμένει μακροπρόθεσμα θετικό, το σωματικό βάρος θα αυξηθεί και η αύξηση αυτή σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων TG (124). Η επίδραση αυτή είναι, ουσιαστικά, το αποτέλεσμα της πρόσληψης βάρους. Παρόλα αυτά, έχει βρεθεί πως η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης μέσω μιας υπερθερμιδικής διαίτας, η οποία οδηγεί σε βραχυπρόθεσμο θετικό ενεργειακό ισοζύγιο και δεν συνοδεύεται από πρόσληψη βάρους μπορεί, και αυτή, να επηρεάσει τα επίπεδα TG (125-128). Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί, εξετάζουν την επίδραση μιας υπερθερμιδικής διαίτας στην οποία αυξάνεται ένα συγκεκριμένο μακροθρεπτικό συστατικό (125-132) όπως οι υδατάνθρακες, ιδιαίτερα η φρουκτόζη, ή το λίπος στην συγκέντρωση ολικών TG και VLDL-TG (Πίνακας 3.4.6). Η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης για ένα μικρό χρονικό διάστημα (4-6 ημέρες), μέσω αύξησης της πρόσληψης υδατανθράκων (130) και ιδιαίτερα φρουκτόζης (127, 132, 133) αυξάνει την συγκέντρωση ολικών TG και VLDL-TG. Αντίθετα, η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης μέσω αύξησης του λίπους για αντίστοιχες ημέρες μειώνει τα επίπεδα ολικών TG και VLDL-TG (125, 126, 132). Από την άλλη πλευρά η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης μέσω αύξησης στην πρόσληψη τόσο υδατανθράκων όσο και λίπους δεν έχει καμία επίδραση στη συγκέντρωση VLDL-TG (129, 132). Δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να αξιολογούν την επίδραση μιας μικτής υπερθερμιδικής διαίτας, η οποία να αντιπροσωπεύει αυτό που πραγματικά συμβαίνει στην ζωή. Δυο μελέτες που εξέτασαν την επίδραση της αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης κατά ~4MJ με μικτή υπερθερμιδική διαίτα για 22 (134) και 100 ημέρες (124), παρατήρησαν αύξηση στην συγκέντρωση TG και VLDL-TG. Το χρονικό διάστημα όμως της παρέμβασης ήταν αρκετά μεγάλο και οδήγησε σε αύξηση του βάρους των εθελοντών κατά 2,2 και 8kg αντίστοιχα. Συνεπώς, η δυσμενής επίδραση στην τριγλυκεριδαμία είναι, πιθανότατα, το αποτέλεσμα της πρόσληψης βάρους. Γενικά, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που να εξετάζουν την επίδραση μιας υπερθερμιδικής διαίτας οποιουδήποτε περιεχομένου στον μεταβολισμό των VLDL-TG. Μετά από ισοθερμιδική διαίτα υψηλή σε υδατάνθρακες (2-5 εβδομάδες) που συνοδεύτηκε από αύξηση της συγκέντρωσης TG, έχει παρατηρηθεί τόσο αύξηση στον ηπατικό ρυθμό έκκρισης VLDL-TG (135) όσο και μείωση στον ρυθμό εκκαθάρισης VLDL-TG (56) σε σχέση με δίαιτες με μεγαλύτερη περιεχόμενο λίπους. Η οξεία επίδραση της υπερθερμιδικής διαίτας με μικτό περιεχόμενο (που προσομοιάζει την

πραγματική ζωή) στον μεταβολισμό των VLDL-TG, παραμένει άγνωστη. Για το λόγο αυτό, ένας από τους σκοπούς της 3^{ης} ερευνητικής μελέτης θα είναι η αξιολόγηση της επίδρασης της οξείας αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης σε υγιείς γυναίκες στον μεταβολισμό των VLDL-TG.

Πίνακας 3.4.6: Επίδραση της αύξησης στην ενεργειακή πρόσληψη στην τριγλυκεριδαιμία νηστείας

Δείγμα	Παρέμβαση: Υπερθερμιδική δίαιτα	Σύσταση επιπλέον θερμίδων	TG	VLDL-TG	Μεταβολή σωματικού βάρους
8♀ 5 παχύσα ρκές ♀ (129)	4 ημέρες: +50% ενέργειας	50% λίπος - 50% γλυκόζη 50% λίπος - 50% σουκρόζη	Δεν μεταβλήθηκε	MΔ	MΔ
11♀ (131)	4 ημέρες: +35% ενέργειας	100% φρουκτόζη 100% γλυκόζη	↑ Δεν μεταβλήθηκε	↑ τάση↑	↑ (0.5-1 kg)
5♂ 4♀ (130)	4 ημέρες: +75% ενέργειας	100% υδατάνθρακες	↑	MΔ	↑ (1.5 kg)
30♂ (132)	7 ημέρες: + 35% ενέργειας 4 ημέρες: + 30% ενέργειας 4 ημέρες: + 65% ενέργειας	Φρουκτόζη Λίπος (18% κορεσμένο) φρουκτόζη-λίπος	MΔ	↑ ↓ Δεν μεταβλήθηκε	Δεν μεταβλήθη κε
7♂ (127)	6 ημέρες: + 25% ενέργειας	Φρουκτόζη Συμπλήρωμα ιχθυελαίων (28 ημέρες) Συμπλήρωμα ιχθυελαίων (28 ημέρες) + φρουκτόζη (6 ημέρες)	↑↑ Δεν μεταβλήθηκε ↑	MΔ	Δεν μεταβλήθη κε
10♂&♀ (125)	4 ημέρες: +2.9MJ/ημέρα 4 ημέρες: +4.6MJ/ημέρα	Λίπος Λίπος (700 kcal) – Πρωτεΐνη (400 kcal)	↓ Δεν μεταβλήθηκε	↓ Δεν μεταβλήθηκε	Δεν μεταβλήθη κε
6♂ (136)	7 ημέρες +3.9 MJ/ημέρα 14 ημέρες +3.9 MJ/ημέρα 21 ημέρες +3.9 MJ/ημέρα	Λίπος (88g), πρωτεΐνη (15 g), υδατάνθρακες (8 g)	Δεν μεταβλήθηκε	MΔ	Δεν μεταβλήθη κε ↑ (2.1 kg)
26 ♂ (126)	7 ημέρες: 50% ενέργειας +6MJ/ημέρα	Λίπος 60%, πρωτεΐνη 7%, υδατάνθρακες 30%	↓	MΔ	Δεν μεταβλήθη κε
12♂ (134)	22 ημέρες: +4.2MJ/ημέρα	Μικτή: Λίπος - πρωτεΐνη - υδατάνθρακες	τάση↑	MΔ	↑ (2.2 kg)
24♂ (124)	100 ημέρες: +4.2MJ/ημέρα	Μικτή: Λίπος - πρωτεΐνη - υδατάνθρακες	↑	↑	↑ (8 kg)

MΔ: Μη διαθέσιμο

4. Ερευνητικά κενά και στόχοι διατριβής

Με βάση τα ερευνητικά κενά που προαναφέρθηκαν, οι στόχοι της παρούσας διατριβής είναι, συνοπτικά, οι εξής:

1. Να αξιολογηθεί η επίδραση μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης στον μεταβολισμό των VLDL-TG, 14h και 48h μετά το τέλος της άσκησης, σε υγιείς άνδρες.

Μια συνεδρία αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης μειώνει την συγκέντρωση VLDL-TG, 14-16 ώρες μετά το τέλος της άσκησης, μέσω αύξησης της εκκαθάρισης των VLDL-TG από την κυκλοφορία, σε υγιείς άνδρες (71, 72). Από την άλλη πλευρά, η προπόνηση με αερόβια άσκηση υψηλής έντασης μειώνει την συγκέντρωση VLDL-TG, 48 ώρες μετά το τέλος της άσκησης, μέσω μείωσης της έκκρισης των VLDL-TG από το ήπαρ, σε υγιείς άνδρες (93). Μελέτες έχουν δείξει πως η οξεία επίδραση μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης προκαλεί θετικές μεταβολικές επιδράσεις οι οποίες είναι ανάλογες ή και ανώτερες από αυτές που παρατηρούνται μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης και παρατηρούνται σε χαμηλότερη ενεργειακή δαπάνη άσκησης (90-92). Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που ευθύνονται για τις πιθανές μεταβολές στην τριγλυκεριδαίμια νηστείας 14 και 48 h μετά από μια συνεδρία άσκησης υψηλής έντασης παραμένουν άγνωστοι. Ο στόχος αυτός είναι το αντικείμενο της 1^{ης} ερευνητικής μελέτης.

2. Να αξιολογηθεί η επίδραση μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης και η επίδραση της οξείας μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης, που προκαλούν το ίδιο ενεργειακό έλλειμμα, στον μεταβολισμό των VLDL-TG σε υγιείς γυναίκες.

Μια συνεδρία αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης μειώνει την συγκέντρωση VLDL-TG, 14-16 ώρες μετά το τέλος της άσκησης, μέσω αύξησης της εκκαθάρισης των VLDL-TG από την κυκλοφορία, σε υγιείς άνδρες (71, 72). Διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των δυο φύλων σε κατάσταση ηρεμίας (97, 98) προτείνουν πως οι υποκείμενοι μηχανισμοί που μειώνουν την συγκέντρωση VLDL-TG μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης στις γυναίκες είναι διαφορετικοί. Επίσης, η επίδραση της άσκησης, ανεξάρτητα από το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο που προκαλεί, στον μεταβολισμό των VLDL-TG παραμένει άγνωστη. Οι στόχοι αυτοί είναι το αντικείμενο της 2^{ης} ερευνητικής μελέτης.

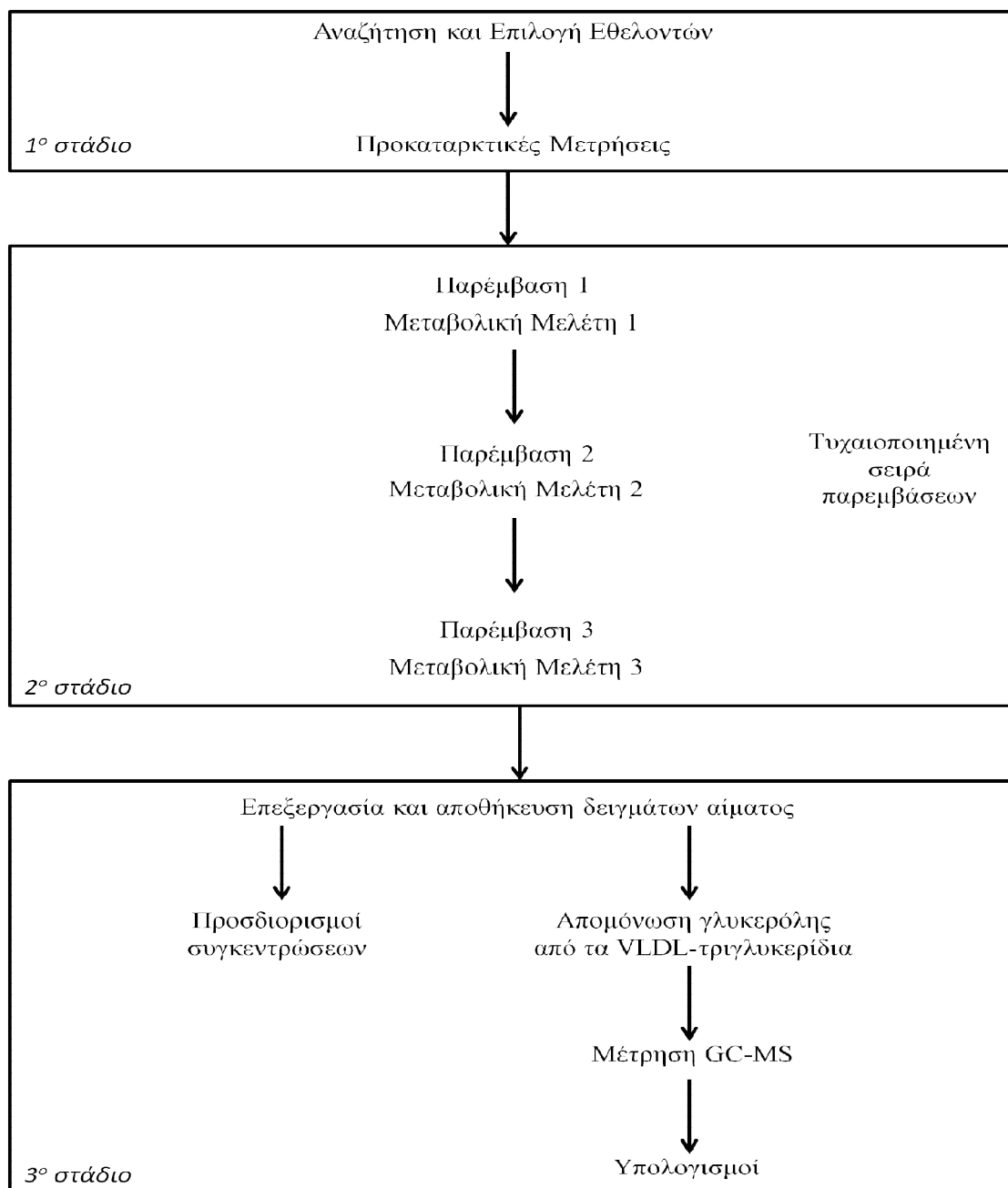
3. Να αξιολογηθεί η επίδραση της οξείας μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης και η επίδραση της οξείας αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης, στον μεταβολισμό των VLDL-TG σε υγιείς γυναίκες.

Η μακροπρόθεσμη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης που οδηγεί σε απώλεια βάρους μειώνει την συγκέντρωση VLDL-TG, μέσω μείωσης της έκκρισης των VLDL-TG από το ήπαρ, σε παχύσαρκες γυναίκες (108). Η οξεία μείωση της ενεργειακής πρόσληψης που δεν συνοδεύεται από απώλεια βάρους μειώνει την συγκέντρωση των VLDL-TG σε υγιείς γυναίκες αλλά οι υποκείμενοι μηχανισμοί δεν είναι γνωστοί (120). Από την άλλη πλευρά, η μακροπρόθεσμη αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης που οδηγεί σε πρόσληψη βάρους και η παχυσαρκία, συνοδεύονται από αύξηση στην τριγλυκεριδαιμία (124). Η επίδραση της οξείας αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης στον μεταβολισμό των VLDL-TG παραμένει άγνωστη. Οι στόχοι αυτοί είναι το αντικείμενο της 3^{ης} ερευνητικής μελέτης.

5. Μεθοδολογία

Η μεθοδολογία των τριών ερευνητικών μελετών που περιλαμβάνει η παρούσα διατριβή παρουσιάζεται συνοπτικά στο ακόλουθο διάγραμμα:

Εικόνα 5α: Μεθοδολογία σε κάθε ερευνητική μελέτη



5.1 Επιλογή Εθελοντών

Στις ερευνητικές μελέτες της παρούσας διατριβής συμμετείχαν συνολικά 30 υγιείς, νορμοβαρείς (Δείκτης Μάζας Σώματος ΔΜΣ 18.5-25), ενήλικες (21 προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες και 9 άνδρες). Οι εθελοντές ήταν υγιείς και η επιλογή τους βασίστηκε σε ένα έντυπο ιατρικό και διατροφικό ιστορικό που συμπλήρωσαν καθώς και σε βιοχημικές και αιματολογικές αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν σε δείγμα νηστείας που λήφθηκε από κάθε εθελοντή. Τα κριτήρια αποκλεισμού των ατόμων από τη μελέτη ήταν η παρουσία χρόνιου νοσήματος, η λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των λιπιδίων, οι αυξημένες τιμές βιοχημικών παραμέτρων (γλυκόζη νηστείας > 110 mg/dL, ολική χοληστερόλη > 200 mg/dL, LDL-Χοληστερόλη > 100 mg/dL, τριγλυκερίδια νηστείας > 150 mg/dL, θυρεοειδοτρόπος ορμόνη < 0.3 ή > 6.8 μIU/ml), το αυξημένο σωματικό βάρος (ΔΜΣ > 25 kg/m²), οι μεγάλες διακυμάνσεις στο βάρος τον τελευταίο ένα χρόνο (> 5 kg) ή/και αυξομειώσεις στο βάρος τους προηγούμενους δυο μήνες (>2 kg), η συστηματική άσκηση (>1 φορά την εβδομάδα), οποιαδήποτε αντένδειξη για αερόβια άσκηση, η συστηματική κατανάλωση αλκοόλ (>1 ποτό/ημέρα) και το κάπνισμα. Για τις γυναίκες επιπλέον κριτήρια αποκλεισμού ήταν οι διαταραχές του έμμηνου κύκλου, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός. Οι εθελοντές ενημερώθηκαν γραπτώς και προφορικώς για το σκοπό της μελέτης, τις πειραματικές διαδικασίες και τους πιθανούς κινδύνους της μελέτης και υπέγραψαν συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής. Ο σκοπός, το ερευνητικό πρωτόκολλο της μελέτης και το συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής είχαν εγκριθεί από την επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (Αριθμός Πρωτοκόλλου 29612 - 18/2/2011).

5.2 Προκαταρκτικές μετρήσεις

Πριν την έναρξη των ερευνητικών μελετών οι εθελοντές πραγματοποίησαν τις παρακάτω προκαταρκτικές μετρήσεις και συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας:

Ανθρωπομετρία

Το σωματικό βάρος των εθελοντών μετρήθηκε σε ζυγαριά (SECA scale, Hamburg, Germany) χωρίς υποδήματα και με ελαφρύ ρουχισμό με ακρίβεια 0,1 kg. Το ύψος μετρήθηκε σε επιτοίχιο αναστημόμετρο (SECA stadiometer, Hamburg, Germany) με ακρίβεια 0,5 cm. Από τις τιμές βάρους και ύψους υπολογίστηκε ο ΔΜΣ ως το πηλίκο του βάρους (kg) προς το τετράγωνο του ύψους (m).

Σύσταση χόματος

Για την μέτρηση της σύστασης σώματος οι εθελοντές προσήλθαν πρωινή ώρα και βρίσκονταν σε κατάσταση νηστείας. Η σύσταση του σώματος σε λιπώδη και άλιπη μάζα προσδιορίστηκε με τη μέθοδο απορροφησιμετρίας ακτινών X διπλής ενέργειας (Dual Energy X-Ray Absorptiometry, DEXA, μοντέλο: DPX-MD, Lunar Corporation, Madison, Wis, USA) χρησιμοποιώντας το λογισμικό έκδοσης 4.6. Ο συνολικός χρόνος σάρωσης είχε διάρκεια περίπου 15 min.

Μέτρηση μεταβολικού ρυθμού ηρεμίας

Η αξιολόγηση του Μεταβολικού Ρυθμού Ηρεμίας (resting metabolic rate: RMR) πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο της έμμεσης θερμιδομετρίας με σπειρόμετρο (Sensormedics, Vmax 229, Yorba Linda, CA). Ζητήθηκε από της εθελοντές να βρίσκονται σε κατάσταση νηστείας (12 ώρες) και να απέχουν από άσκηση την προηγούμενη ημέρα. Η μέτρηση είχε διάρκεια περίπου 30 λεπτά, πραγματοποιήθηκε σε θερμοουδέτερο περιβάλλον και αφού έχει προηγηθεί ανάπαυση του εθελοντή για ~30 λεπτά. Ο RMR προσδιορίστηκε από την εξίσωση του Weir (137) και τον πίνακα για το μη πρωτεϊνικό αναπνευστικό πηλίκο (138) , θεωρώντας αμελητέα την απέκκριση αζώτου στα ούρα.

Προσδιορισμός μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου VO2 peak

Για την αξιολόγηση της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου πραγματοποιήθηκε ένα υπομέγιστο τεστ σε δαπεδοεργόμετρο (Technogym Runrace, Gambettola, Italy) (139). Αρχικά προσαρμόστηκε η ταχύτητα του δαπεδοεργόμετρου με βάση τον βηματισμό του κάθε εθελοντή και ο εθελοντής έκανε προθέρμανση λίγων λεπτών. Στη συνέχεια ξεκινούσε το τεστ κατά το οποίο η ταχύτητα παρέμενε σταθερή ενώ η κλίση του δαπεδοεργόμετρου αυξανόταν κάθε 3 min κατά 2%. Παράλληλα, γινόταν μέτρηση της πρόσληψης οξυγόνου (Sensormedics, Vmax229, Yorba Linda CA) καθώς και καταγραφή της καρδιακής συχνότητας του εθελοντή με χρήση καρδιοσυχνόμετρου (Suunto, t3c, Finland). Η μέτρηση τερματιζόταν όταν η καρδιακή συχνότητα του εθελοντή έφτανε στο 80% της μέγιστης καρδιακής του συχνότητας (η οποία υπολογίστηκε από τον τύπο Μέγιστη Καρδιακή συχνότητα = $220 - \text{ηλικία}$ (140)). Ο προσδιορισμός της μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου υπολογίστηκε, στη συνέχεια, έμμεσα, με βάση την γραμμική σχέση μεταξύ της πρόσληψης οξυγόνου και της καρδιακής συχνότητας.

Ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας

Οι εθελοντές συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο αξιολόγησης φυσικής δραστηριότητας (HAPAQ) με τη βοήθεια του οποίου αξιολογήθηκε η ενεργειακή δαπάνη λόγω φυσικής δραστηριότητας των εθελοντών (141).

5.3 Συνοπτική παρουσίαση πρωτοκόλλου παρέμβασης ερευνητικών μελετών

Σε κάθε ερευνητική μελέτη, οι εθελοντές που συμμετείχαν, πραγματοποίησαν 3 διαφορετικές παρεμβάσεις, με τυχαιοποιημένη σειρά. Κάθε παρέμβαση ακολούθησε μια μεταβολική μελέτη. Οι παρεμβάσεις παρουσιάζονται συνοπτικά στο παρόν κεφάλαιο και αναλύονται εκτενέστερα στο κεφάλαιο 7.

Στην *1η ερευνητική μελέτη*, οι εθελοντές πραγματοποίησαν τις εξής παρεμβάσεις: Α) παρέμβαση ελέγχου (ανάπαυση για 48 ώρες πριν την μεταβολική μελέτη), Β) παρέμβαση άσκησης 1 (ανάπαυση για 48 ώρες εκτός από 1 συνεδρία άσκησης που πραγματοποιήθηκε το απόγευμα, 14 ώρες πριν από την μεταβολική μελέτη) και Γ) παρέμβαση άσκησης 2 (ανάπαυση για 48 ώρες εκτός από 1 συνεδρία άσκησης ίδιου τύπου με την παρέμβαση Β, η οποία πραγματοποιήθηκε το πρωί, 48 ώρες πριν από την μεταβολική μελέτη).

Στην *2η ερευνητική μελέτη*, οι εθελοντές πραγματοποίησαν τις εξής παρεμβάσεις: Α) παρέμβαση ελέγχου (μονοήμερο ισοθερμιδικό διαιτολόγιο και ανάπαυση), Β) παρέμβαση άσκησης (μονοήμερο διαιτολόγιο, ίδιο με την παρέμβαση ελέγχου και 1 συνεδρία άσκησης, που πραγματοποιήθηκε το απόγευμα, 14 ώρες πριν από την μεταβολική μελέτη), Γ) παρέμβαση μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης (μονοήμερο υποθερμιδικό διαιτολόγιο και ανάπαυση).

Στην *3η ερευνητική μελέτη*, οι εθελοντές πραγματοποίησαν τις εξής παρεμβάσεις: Α) παρέμβαση ελέγχου (μονοήμερο ισοθερμιδικό διαιτολόγιο και ανάπαυση), Β) παρέμβαση μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης (μονοήμερο υποθερμιδικό διαιτολόγιο και ανάπαυση) και Γ) παρέμβαση αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης (μονοήμερο υπερθερμιδικό διαιτολόγιο και ανάπαυση).

5.4 Μεταβολική μελέτη

Πριν την έναρξη των ερευνητικών μελετών πραγματοποιήθηκε η παρασκευή διαλύματος του σταθερού ισότοπου ιχνηθέτησης $[1,1,2,3,3\text{-}^2\text{H}_5]$ γλυκερόλης (Goss Scientific Instruments, Essex, UK) σε φυσιολογικό ορό (Sodium Chloride 0,9%), το οποίο φυλάχθηκε για να χρησιμοποιηθεί για κάθε μεταβολική μελέτη.

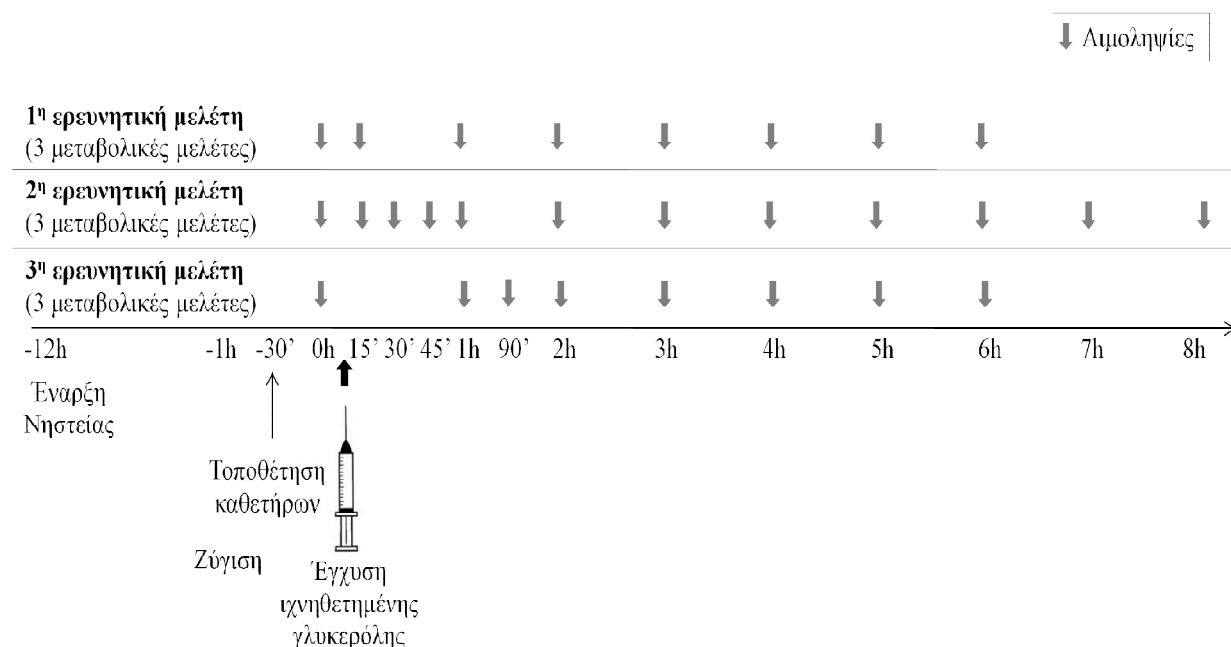
Η προσέλευση των εθελοντών για τις μεταβολικές μελέτες έγινε το πρωί (08:00) μετά από 12ωρη νηστεία. Αρχικά πραγματοποιούνταν ζύγιση του εθελοντή, για να υπολογιστεί βάση του βάρους του, η ποσότητα του ισότοπου γλυκερόλης που θα του χορηγηθεί, η οποία ήταν ίση με 75 $\mu\text{mol/kg}$ σωματικού βάρους. Στη συνέχεια ακολουθούσε η τοποθέτηση δυο καθετήρων, στο ύψος του πήχης, έναν σε κάθε χέρι. Ο ένας καθετήρας χρησιμοποιήθηκε για την εφάπαξ χορήγηση του διαλύματος ιχνηθετημένης $[1,1,2,3,3\text{-}^2\text{H}_5]$ γλυκερόλης σε φυσιολογικό ορό ενώ ο άλλος χρησιμοποιήθηκε για τη λήψη δειγμάτων αίματος. Μετά την τοποθέτηση καθετήρων παραχωρήθηκε χρονικό διάστημα $\frac{1}{2}$ ώρας στους εθελοντές για να εξοικειωθούν με τους καθετήρες στις φλέβες τους. Κατά το διάστημα αυτό, έγινε λήψη ανάκλησης 24ώρου έτσι ώστε να διευκρινιστεί ότι ο εθελοντής βρισκόταν σε κατάσταση νηστείας για 12 ώρες και να αξιολογηθεί η διατροφική του πρόσληψη την προηγούμενη ημέρα και η συμμόρφωση του με τις διατροφικές οδηγίες που του δόθηκαν. Παράλληλα, αξιολογούνταν το 3ήμερο ημερολόγιο καταγραφής κατανάλωσης τροφίμων που είχε δοθεί σε κάθε εθελοντή.

Η περιοχή γύρω από τον καθετήρα από τον οποίο λήφθηκαν τα δείγματα αίματος, διατηρήθηκε ζεστή με χρήση ηλεκτρικής θερμοφόρας έτσι ώστε να προσλαμβάνεται φλεβικό αίμα το οποίο να αντιπροσωπεύει αρτηριακές συγκεντρώσεις των μεταβολικών παραμέτρων. Αφού λήφθηκε το πρώτο δείγμα αίματος με αποστειρωμένη σύριγγα 10 mL (ώρα 09:00, χρονική στιγμή = 0), ακολούθησε η χορήγηση του διαλύματος ιχνηθετημένης $[1,1,2,3,3\text{-}^2\text{H}_5]$ γλυκερόλης (Goss Scientific Instruments, Essex, UK) σε φυσιολογικό ορό (Sodium Chloride 0,9%) με χρήση άλλης σύριγγας και αποστειρωμένου φίλτρου (διάμετρος πόρων 0,22 μm , Millex- GV, Millipore, Ireland). Στη συνέχεια, έγινε η λήψη δειγμάτων αίματος μέχρι την ολοκλήρωση της μελέτης κινητικής. Συγκεκριμένα, για την 1^η ερευνητική μελέτη λήφθηκαν δείγματα στις χρονικές στιγμές 0, 15 min, 1h και στη συνέχεια κάθε μια ώρα για 6 ώρες συνολικά. Για την 2^η ερευνητική μελέτη λήφθηκαν δείγματα στις χρονικές στιγμές 0, 15 min, 30 min, 45 min, 1h και στη συνέχεια κάθε μια ώρα για 8

[- 48 -]

ώρες συνολικά. Τέλος, για την 3^η ερευνητική μελέτη λήφθηκαν δείγματα στις χρονικές στιγμές 0, 1h, 1 ½ h, 2h και στη συνέχεια κάθε μια ώρα για 6 ώρες συνολικά. Η βατότητα των καθετήρων διατηρήθηκε με τη χορήγηση 3ml φυσιολογικού ορού ανά τακτά χρονικά διαστήματα και συγκεκριμένα μετά από κάθε αιμοληψία καθώς και μεταξύ των αιμοληψιών. Σε όλη τη διάρκεια της μελέτης κινητικής οι εθελοντές παρέμεναν σε καθιστή θέση και σε κατάσταση ηρεμίας. Μπορούσαν να καταναλώσουν μόνο νερό (την ίδια ποσότητα στις 3 μεταβολικές μελέτες που πραγματοποίησαν). Μετά την λήψη του τελευταίου δείγματος αίματος και την αφαίρεση των καθετήρων οι εθελοντές μπορούσαν να καταναλώσουν ένα γεύμα της προτίμησής τους.

Εικόνα 5.4: Μεταβολικές Μελέτες



5.5 Ανάλυση και επεξεργασία δειγμάτων

-Επεξεργασία και αποθήκευση δειγμάτων αίματος

Σε κάθε αιμοληψία λαμβάνονταν συνολικά 10-12 ml αίματος με αποστειρωμένη σύριγγα των 10 ml τα οποία διαχωρίζονταν σε δυο διαφορετικού τύπου φιαλίδια. Ο ένας τύπος περιείχε αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό (EDTA ethylenediaminetetraacetic) άλας με κάλιο ως αντιπηκτικό για το διαχωρισμό του πλάσματος και ο άλλος δεν περιείχε αντιπηκτικό και προοριζόταν για το διαχωρισμό του ορού. Το φιαλίδιο με το EDTA τοποθετήθηκε στον πάγο και στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκε (3500 στροφές/λεπτό για 10 λεπτά και σε θερμοκρασία 4°C, φυγόκεντρος Hettich Zentrifugen, 2001, Germany). Το άλλο φιαλίδιο παρέμεινε σε θερμοκρασία δωματίου για 30 min, ώστε να πήξει το αίμα. Στη συνέχεια φυγοκεντρήθηκε με τις ίδιες συνθήκες. Το πλάσμα και ο ορός μεταφέρθηκαν σε μικρά φιαλίδια (eppendorfs) και φυλάχθηκαν στους -80 C μέχρι να αναλυθούν. Ένα μέρος του πλάσματος (3 ml) από κάθε αιμοληψία φυλάχθηκε στην ψύξη για την απομόνωση των VLDL λιποπρωτεϊνών.

-Προσδιορισμοί συγκεντρώσεων

Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης γλυκόζης και των ολικών και VLDL- τριγλυκεριδίων πραγματοποιήθηκε σε δείγματα πλάσματος, με ενζυμική, χρωματομετρική μέθοδο σε αυτόματο βιοχημικό αναλυτή (ACE Schiapparelli Biosystems, Fairfield, NI, USA) και χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμα διαγνωστικά αντιδραστήρια (Alfa Wassermann Diagnostics, Woerden, The Netherlands). Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων πραγματοποιήθηκε σε δείγμα πλάσματος με χρήση εμπορικά διαθέσιμου διαγνωστικού αντιδραστηρίου (Waco Diagnostics, Richmond, VA). (142). Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης της HDL-χοληστερόλης υπολογίστηκε μέσω της μέτρησης των δειγμάτων με πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό πρωτονίων (Nuclear Magnetic Resonance: NMR) (142). Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης ινσουλίνης πραγματοποιήθηκε σε δείγμα ορού με τη μέθοδο της ανοσοενζυμικής φθορισμομετρίας (ST AIA-PACK IRI, Tosoh Medics, San Francisco, CA), χρησιμοποιώντας τον κατάλληλο αναλυτή (Tosoh AIA 600II, Tosoh Medics, Inc., San Francisco, CA). Για κάθε προσδιορισμό τα δείγματα από το ίδιο άτομο μετρήθηκαν την ίδια ημέρα, υπό τις ίδιες συνθήκες. Κάθε δείγμα μετρήθηκε δυο φορές και λήφθηκε ο μέσος όρος των δυο μετρήσεων.

-NMR λιποπρωτεϊνών

Οι συγκεντρώσεις και το μέγεθος των λιποπρωτεϊνών στο πλάσμα (για την 2^η ερευνητική μελέτη) προσδιορίστηκαν με πυρηνικό μαγνητικό συντονισμό πρωτονίων (Nuclear Magnetic Resonance: NMR) στην εταιρία Liposcience (Raleigh, North Carolina, USA). Ο αναλυτής που χρησιμοποιήθηκε ήταν ο AVANCE INCA NMR Chemical Analyser και ο μαγνήτης Bruker BioSpin UltraShield (Bruker BioSpin, Billerica, MA, USA). Τα δείγματα αφού αραιώθηκαν (1:2) εισήχθησαν σε ποσότητα 600μl, στον φασματοφωτογράφο NMR (400Hz). Κάθε δείγμα μετρήθηκε μια φορά και αφού λήφθησαν πολλά φάσματα για κάθε δείγμα υπολογίστηκε ο μέσος όρος για κάθε δείγμα. Στη συνέχεια οι συγκεντρώσεις και τα μεγέθη των σωματιδίων των λιποπρωτεϊνών υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας πρότυπη μέθοδο λιποπρωτεϊνικής ανάλυσης NMR (142, 143). Αξιολογήθηκαν οι εξής κατηγορίες λιποπρωτεϊνών: ολικών VLDL, μεγάλων (διάμετρος>60nm), μεσαίων (35-60nm) και μικρών VLDL (27-35nm), ολικών LDL, IDL και HDL.

-Διαχωρισμός και επεξεργασία VLDL-λιποπρωτεϊνών (62)

Απομόνωση των VLDL-λιποπρωτεϊνών

Ένα μέρος του πλάσματος, από κάθε αιμοληψία, χρησιμοποιήθηκε για την απομόνωση των VLDL-λιποπρωτεϊνών. Σε ειδικά φιαλίδια υπερφυγοκέντρου (4.2 ml, Beckman Instruments, Palo Alto, California, USA) τοποθετήθηκε, αρχικά, διάλυμα NaCl/EDTA πυκνότητας d=1.006 g/ml (ποσότητα ~2.5ml). Στη συνέχεια, προστέθηκε με προσοχή, στον πάτο του φιαλιδίου, ποσότητα πλάσματος (~1.5 ml) με αποστειρωμένη σύριγγα. Αφού έκλεισαν ερμητικά τα φιαλίδια, φυγοκεντρήθηκαν στις 74000 στροφές/ λεπτό για 90 λεπτά σε θερμοκρασία 4 °C με χρήση του ρότορα (Beckman MLA-80) και της υπερφυγοκέντρου (Optima LE-80K, Beckman Instruments, Palo Alto, California, USA). Μετά το τέλος της υπερφυγοκέντρωσης, κάθε φιαλίδιο τεμαχίστηκε με χρήση ειδικού κόφτη (CentriTube slicer, Beckman Instruments, Palo Alto, California, USA) ώστε να απομονωθεί και να ληφθεί το υπερκείμενο τμήμα το οποίο περιείχε τις VLDL-λιποπρωτεΐνες (σε ποσότητα ~1,2-1,5 ml) το οποίο και αποθηκεύθηκε στους -80 C.

Απομόνωση των VLDL-τριγλυκεριδίων

Η απομόνωση των VLDL-TG πραγματοποιήθηκε με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας (Thin Layer Chromatography: TLC). Η διαδικασία περιελάμβανε τα εξής στάδια:

1. Απόσπαση λιπιδίων από τις VLDL

Ένα μέρος κάθε υπεφυγοκεντρημένου δείγματος αποψύχθηκε και μεταφέρθηκε σε ποσότητα 750 µl σε γυάλινο δοκιμαστικό σωλήνα. Αφού προστέθηκε σε κάθε σωλήνα ακετόνη (3 ml) για την κατακρήμνιση των πρωτεϊνών, κάθε δείγμα αναδεύτηκε και στη συνέχεια τοποθετήθηκε στους -20 C για 10 min ώστε να μεγιστοποιηθεί η κατακρήμνιση των πρωτεϊνών. Ακολούθησε φυγοκέντρηση (15 min, 3000 στροφές, 4 C) και λήψη του υπερκείμενου και μεταφορά σε νέο δοκιμαστικό σωλήνα. Στη συνέχεια, προστέθηκε εξάνιο (3 ml) και νερό (3 ml), και κάθε δείγμα αναδεύτηκε οριζόντια (platform shaker) (15 min) και φυγοκεντρήθηκε (10 min, 3000 στροφές, 4 C). Η φάση του εξανίου μεταφέρθηκε σε νέους δοκιμαστικούς σωλήνες και ξηράνθηκε υπό κενό (φυγοκεντρικός συμπτκνωτής κενού (Speedvac, Thermosavant, Holbrook, NY)).

2. Διαχωρισμός λιπιδίων με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας και απομόνωση τριγλυκεριδίων από τις VLDL

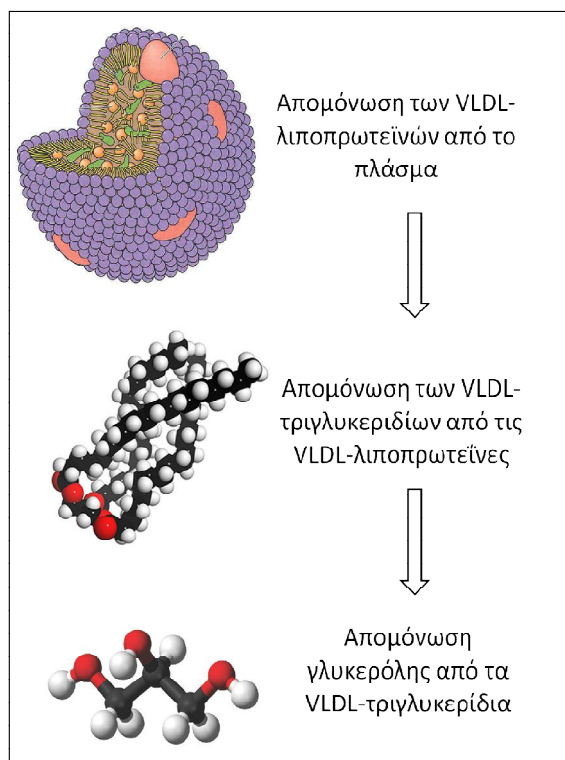
Αρχικά προετοιμάστηκε ο θάλαμος χρωματογραφίας με επτάνιο, διεθυλαιθέρα και φορμικό οξύ (80:20:2 ml). Σε κάθε δοκιμαστικό σωλήνα, που είχε υποστεί ξήρανση στο προηγούμενο στάδιο, προστέθηκε διάλυμα χλωροφορμίου:μεθανόλης σε αναλογία 3:1 και σε ποσότητα 50 µl. Αφού αναδεύτηκαν ελαφρά, μεταφέρθηκαν στάγδην, με τη βοήθεια γυάλινης σύριγγας 10 µl, σε γυάλινη πλάκα πυρητικής πηκτής TLC (LK6D silica gel plate, 60Å και πάχους 250 µm, Whatman, Maidstone, UK). Σε κάθε πλάκα τοποθετήθηκε επίσης και πρότυπη ουσία που περιείχε TG (τριπαλμιτίνη αραιωμένη σε χλωροφόρμιο 0.02 w/v). Κάθε πλάκα τοποθετήθηκε στο θάλαμο χρωματογραφίας και παρέμεινε ωσότου ο διαλύτης να φτάσει σε απόσταση 1 cm από την άνω πλευρά της στήλης. Στη συνέχεια, κάθε πλάκα ψεκάστηκε με διάλυμα ροδαμίνης σε αιθανόλη 0,01%. Οι κηλίδες εμφανίστηκαν από πάνω προς τα κάτω ως εξής: εστέρες χοληστερόλης > τριγλυκερίδια > ελεύθερα λιπαρά οξέα > 1,3 διγλυκερίδια > ελεύθερη χοληστερόλη > 1,2 διγλυκερίδια > μονογλυκερίδια και φωσφολιπίδια. Οι κηλίδες που περιείχαν τα τριγλυκερίδια αποσπάστηκαν από την πλάκα και μεταφέρθηκαν σε γυάλινους δοκιμαστικούς σωλήνες. Αφού

προστέθηκε σε κάθε δοκιμαστικό σωλήνα, διάλυμα χλωροφορμίου:μεθανόλης σε αναλογία 3:1, πραγματοποιήθηκε ανάδευση για 10 min (vortex) και φυγοκέντριση (5 min, 3000 στροφές, 4 C). Το υπερκείμενο μεταφέρθηκε σε νέο γυάλινο δοκιμαστικό σωλήνα και τέλος ξηράνθηκε υπό κενό.

3. Απομόνωση γλυκερόλης από τα VLDL-τριγλυκερίδια

Αρχικά προετοιμάστηκε διάλυμα ακετυλοχλωριδίου σε μεθανόλη σε αναλογία 1:9. Η αντίδραση είναι εξώθερμη και για το λόγο αυτό η προσθήκη ακετυλοχλωριδίου έγινε στάγδην με ταυτόχρονη ανάδευση και ενώ η μεθανόλη είχε τοποθετηθεί σε ποτήρι ζέσεως το οποίο βρισκόταν σε πάγο. Σε κάθε δοκιμαστικό σωλήνα, που είχε υποστεί ξήρανση στο προηγούμενο στάδιο, προστέθηκε διάλυμα ακετυλοχλωριδίου σε μεθανόλη (0,5 ml) και στη συνέχεια ο δοκιμαστικός σωλήνας θερμάνθηκε σε υδατόλουτρο (30 min, 70 C) και ακολούθησε ξήρανση υπό κενό. Στη συνέχεια, προστέθηκε σε κάθε δοκιμαστικό σωλήνα διάλυμα επτα-φθορο-βουτυρικού ανυδρίτη σε οξικό εθυλεστέρα σε αναλογία 1:2 (100 μ l) (ώστε να δημιουργηθεί πτητικό παράγωγο της γλυκερόλης) και ο δοκιμαστικός σωλήνας θερμάνθηκε σε υδατόλουτρο (30 min, 70 C) και ακολούθησε ξήρανση υπό κενό. Τέλος, προστέθηκε επτάνιο σε κάθε δοκιμαστικό σωλήνα και το περιεχόμενο μεταφέρθηκε σε ειδικά φιαλίδια GC-MS. Τα φιαλίδια αποθηκεύτηκαν σε θερμοκρασία -40 °C μέχρι την διεξαγωγή μέτρησης με τη μέθοδο της Αέριας Χρωματογραφίας-Φασματοσκοπίας Μάζας.

Εικόνα 5.5: Διαχωρισμός και επεξεργασία VLDL-λιποπρωτεϊνών



-Μέτρηση GC-MS

Ο εμπλουτισμός των δειγμάτων αξιολογήθηκε με τη μέθοδο της Αέριας Χρωματογραφίας-Φασματοσκοπίας Μάζας (Gas Chromatography-Mass Spectrometry) και τη συσκευή GC-MS; MSD 5973 system, Hewlett-Packard, Palo Alto, California, USA (58, 62). Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε επιλεκτική παρακολούθηση (Selective Ion Monitoring SIM) των ιόντων της γλυκερόλης με πηλίκo μάζας φορτίου m/z 467 ($m+0$) και 472 ($m+5$). Χρησιμοποιήθηκε στήλη τύπου DB-17 (μήκους 30m και πάχους 0,25 mm) με θερμοκρασίες: πηγής: 100 C, εισαγωγή: 250 C και γραμμής μεταφοράς: 250 C, ροή Ηλίου: 1 ml/min και ένεση με split ratio $\geq 10:1$ έως $100:1$ ανάλογα με τη συγκέντρωση των δειγμάτων. Από τις χρωματογραφικές κορυφές των ιόντων της γλυκερόλης που προέκυψαν υπολογίστηκε αυτόματα από το μηχάνημα η επιφάνεια της κάθε κορυφής με χρήση μαθηματικού ολοκληρώματος. Κάθε δείγμα μετρήθηκε δυο φορές.

-Υπολογισμοί κινητικών παραμέτρων VLDL-TG

Από τις επιφάνειες των χρωματογραφικών κορυφών των ιόντων της γλυκερόλης υπολογίστηκε ο εμπλουτισμός των δειγμάτων σε ιχνηθετημένη γλυκερόλη, δηλαδή, ο λόγος της επιφάνειας του ιόντος 472 (m+5) που αφορούσε την ιχνηθετημένη γλυκερόλη (ιχνηλάτης) προς την επιφάνεια του ιόντος 467 (m+0) που αφορούσε την μη ιχνηθετημένη γλυκερόλη (ιχνηλατούμενος) (Tracer to Tracee Ratio, TTR). Στη συνέχεια, εφαρμόστηκε μονοεκθετική ανάλυση των δεδομένων (μονοδιαμερισματικό μοντέλο) (58). Για την μονοεκθετική ανάλυση (για την οποία απαιτείται να μετρηθούν μόνο οι λόγοι TTR της γλυκερόλης των VLDL-TG) αφού υπολογίστηκε ο φυσικός λογάριθμος (ln) του λόγου TTR για κάθε χρονική στιγμή, προσδιορίστηκε με παλινδρόμηση η ευθεία που προσομοιάζει καλύτερα στα πειραματικά δεδομένα, λαμβάνοντας υπόψη το σημείο με τη μεγαλύτερη τιμή ln (χρονική στιγμή 0,5 - 2 h) και περιλαμβάνοντας τα σημεία που όριζαν μια ευθεία. Η απόλυτη τιμή της κλίσης της ευθείας αντιστοιχεί στον ρυθμό κλασματικής ανακύκλωσης των VLDL-TG (Fractional Turnover Rate, FTR) ο οποίος υποδηλώνει τη δεξαμενή των VLDL που ανακυκλώνεται στην μονάδα του χρόνου. Η εγκυρότητα της μονοεκθετικής ανάλυσης προϋποθέτει, ότι η δεξαμενή των VLDL-TG, δηλαδή η συγκέντρωσή τους, παραμένει σταθερή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Μετά τον υπολογισμό του ρυθμού κλασματικής ανακύκλωσης των VLDL-TG για κάθε παρέμβαση, και με βάση την μέση συγκέντρωση των VLDL-TG (μέσος όρος των χρονικών σημείων 0-6h) υπολογίστηκαν όλες οι κινητικές παράμετροι του μεταβολισμού των VLDL-TG οι οποίες αναφέρονται αναλυτικά παρακάτω:

Σχετικός Ρυθμός Έκκρισης VLDL-TG ($\mu\text{mol/L} \cdot \text{min}$):

Σχετικός Ρυθμός Έκκρισης VLDL-TG ($\mu\text{mol/L} \cdot \text{min}$)	=	$\text{FTR}_{\text{VLDL-TG}} (1/\text{min})$	*	Μέση Συγκέντρωση VLDL-TG ($\mu\text{mol/L}$)
--	---	--	---	--

Ο Σχετικός Ρυθμός Έκκρισης VLDL-TG υποδηλώνει την ποσότητα των VLDL-TG που παράγονται από το ήπαρ και εκκρίνονται στη μονάδα του πλάσματος ανά μονάδα του χρόνου.

Απόλυτος Ρυθμός Έκκρισης VLDL-TG ($\mu\text{mol}/\text{min}$):

Απόλυτος Ρυθμός Έκκρισης VLDL-TG ($\mu\text{mol}/\text{min}$)	=	$\text{FTR}_{\text{VLDL-TG}} (1/\text{min})$	*	Δεξαμενή VLDL-TG (μmol)
---	---	--	---	---

Ο Απόλυτος Ρυθμός Έκκρισης VLDL-TG υποδηλώνει την συνολική ποσότητα των VLDL-TG που παράγονται από το ήπαρ και εκκρίνονται στην κυκλοφορία ανά μονάδα του χρόνου.

Δεξαμενή VLDL-TG (μmol):

Δεξαμενή VLDL-TG (μmol)	=	Μέση Συγκέντρωση VLDL-TG ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	*	Όγκος Κατανομής (L)
---	---	---	---	---------------------------

Όγκος Κατανομής (L):

Όγκος Κατανομής (L)	=	Όγκος Πλάσματος (L)	=	0,055	*	kg άλιπης μάζας σώματος
---------------------------	---	---------------------------	---	-------	---	----------------------------

Ο Όγκος Κατανομής μπορεί να θεωρηθεί ότι ισούται με τον όγκο του πλάσματος αφού οι VLDL περιορίζονται στο πλάσμα και λόγω μεγέθους δεν περνούν στο διάμεσο χώρο ή το λεμφικό σύστημα.

Ρυθμός Εκκαθάρισης VLDL-TG (ml/min):

Ρυθμός Εκκαθάρισης VLDL-TG (ml/min)	=	Απόλυτος Ρυθμός Έκκρισης VLDL-TG ($\mu\text{mol}/\text{min}$)	*	Μέση Συγκέντρωση VLDL-TG ($\mu\text{mol}/\text{ml}$)
---	---	--	---	--

Ο Ρυθμός Εκκαθάρισης VLDL-TG υποδηλώνει τον όγκο του πλάσματος που καθαρίζεται από VLDL-TG στη μονάδα του χρόνου.

Μέσος Χρόνος Παραμονής VLDL-TG (min):

Μέσος Χρόνος Παραμονής VLDL-TG (min)	=	$\frac{1}{FTR_{VLDL-TG} (1/min)}$
---	---	-----------------------------------

Ο Μέσος Χρόνος Παραμονής (Mean Residence Time, MRT) των VLDL-TG υποδηλώνει τη μέση χρονική διάρκεια για την οποία τα VLDL-TG κυκλοφορούν στο αίμα, από τη στιγμή που θα εκκριθούν από το ήπαρ έως ότου απομακρυνθούν.

Με τον υπολογισμό των κινητικών παραμέτρων μεταβολισμού των VLDL-TG αντλήθηκαν συμπεράσματα όσον αφορά την επίδραση κάθε παρέμβασης που οδήγησε σε μεταβολή της συγκέντρωσης των VLDL-TG πλάσματος. Διαπιστώθηκε, εάν η μεταβολή αυτή ήταν αποτέλεσμα αλλαγής του ρυθμού έκκρισης VLDL-TG, αλλαγής του ρυθμού εκκαθάρισης VLDL-TG ή επίδρασης και στους δυο ρυθμούς.

-Άλλοι υπολογισμοί

Η ινσουλινοαντίσταση εκτιμήθηκε με το δείκτη HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance: HOMA-IR) ο οποίος υπολογίστηκε ως εξής (144):

HOMA-IR	=	(Συγκέντρωση ινσουλίνης ορού νηστείας ($\mu U/ml$)	*	Συγκέντρωση) γλυκόζης πλάσματος νηστείας ($mmol/l$)	/ 22.5
---------	---	---	---	---	--------

6. Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού SPSS 19 (IBM SPSS, Chicago, IL). Αρχικά πραγματοποιήθηκε δοκιμασία κανονικότητας με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov για όλες τις μεταβλητές. Στη συνέχεια, ακολούθησε λογαρίθμηση για όσες μεταβλητές δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή. Τα αποτελέσματα για τις μεταβλητές που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσοι όροι $\pm$ τυπική απόκλιση ενώ για τις μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή ως απολογαριθμισμένοι μέσοι με 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

Για την αξιολόγηση των διαφορών μεταξύ των 3 παρεμβάσεων κάθε ερευνητικής μελέτης, εκτιμήθηκαν γενικευμένα γραμμικά μοντέλα (Generalized estimating equations). Για όλες τις εξαρτημένες μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκε η κανονική κατανομή για την εκτίμηση των γενικευμένων γραμμικών μοντέλων, με την ταυτοτική συνάρτηση ως συνάρτηση δεσμός. Για τον πίνακα συσχετίσεων δεν θεωρήθηκε καμία εκ των προτέρων δομή αφού ελέγχθηκαν διάφορες δομές με τη χρήση του QIC (Quasi likelihood under the Independence Criterion). Εφαρμόστηκε εκ των προτέρων ανάλυση (post-hoc analysis) για την σύγκριση των μέσων τιμών μεταξύ των παρεμβάσεων με χρήση του κριτηρίου Bonferroni για να ληφθεί υπόψη η αύξηση του σφάλματος τύπου I λόγω πολλαπλών συγκρίσεων.

Με βάση μελέτη επαναληψιμότητας που έχει πραγματοποιηθεί σε υγιείς μη-παχύσαρκους εθελοντές (145), μέγεθος δείγματος 6-10 ατόμων επιτρέπει τον εντοπισμό βιολογικά σημαντικών διαφορών στις παραμέτρους της κινητικής των VLDL-TAG τάξης $\geq 25\%$ για τους ρυθμούς έκκρισης και απομάκρυνσης των VLDL-TAG, για $\alpha = 5\%$ (σφάλμα τύπου I) και $\beta = 0,20$ (σφάλμα τύπου II, με ισχύ 80%).

7. Ερευνητικές μελέτες

1^η Ερευνητική μελέτη: Επίδραση της αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης στον μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας σε υγιείς άνδρες.

Η μελέτη έχει γίνει δεκτή προς δημοσίευση ως εξής:

Bellou E, Magkos F, Kouka T, Bouchalaki E, Sklaveniti D, Maraki M, Tsekouras YE, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Sidossis LS. EFFECT OF HIGH-INTENSITY INTERVAL EXERCISE ON BASAL TRIGLYCERIDE METABOLISM IN NON-OBESE MEN. App Phys Nut Met 2013; in press

Εισαγωγή

Η αποτελεσματικότητα της αερόβιας άσκησης στη διατήρηση και βελτίωση της καρδιαγγειακής υγείας, και στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου (CHD) έχει τεκμηριωθεί εδώ και αρκετά χρόνια (146). Ολοένα και περισσότερα, νέα δεδομένα δείχνουν πως η αερόβια άσκηση υψηλής έντασης μπορεί να οδηγήσει σε αντίστοιχες ή και μεγαλύτερες φυσιολογικές προσαρμογές, με την συμβατική αερόβια άσκηση μέτριας έντασης (147). Η καρδιοαναπνευστική λειτουργία (148) καθώς και καρδιαγγειακοί δείκτες υγείας, όπως η ενδοθηλιακή λειτουργία (90), η συγκέντρωση της γλυκόζης (90) και η ινσουλίνο-ευαισθησία (91) παρουσιάζουν ταχεία βελτίωση μετά από προπόνηση με αερόβια άσκηση υψηλής έντασης. Οι θετικές επιδράσεις είναι εμφανείς ακόμα και μετά από μία μόνο συνεδρία άσκησης υψηλής έντασης και παρουσιάζουν μεγαλύτερη διάρκεια σε σύγκριση με μια συνεδρία αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης (92).

Τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων (TG) αποτελούν ένα σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου (149). Είναι ευρέως γνωστό, πως η αερόβια άσκηση μπορεί να βελτιώσει αποτελεσματικά τα επίπεδα ολικών TG νηστείας, κυρίως μέσω της μείωσης της συγκέντρωσης των TG στις λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) (78). Αρκετές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε υγιείς μη-παχύσαρκους άνδρες έχουν δείξει ότι η συγκέντρωση VLDL-TG μειώνεται την ημέρα μετά από μεμονωμένες συνεδρίες αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης και η επίδραση αυτή μεσολαβείται από την αύξηση του ρυθμού εκκαθάρισης των

VLDL-TG από την κυκλοφορία, χωρίς μεταβολή στον ρυθμό ηπατικής έκκρισης VLDL-TG από το ήπαρ (71-73, 95). Για να επιτευχθεί υποτριγλυκεριδαιμία απαιτείται να δαπανηθεί μέσω της άσκησης ένα συγκεκριμένο ποσό ενέργειας (>600-700 kcal σε μη παχύσαρκους ενήλικες) (47, 150) (παρόλο που μια μελέτη βρήκε μια μη-στατιστικά σημαντική μείωση μετά από άσκηση χαμηλότερης ενεργειακής δαπάνης (151)). Η τριγλυκεριδαιμία νηστείας, καθώς και η μεταγευματική, βελτιώνονται μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης, παρόλο που η ενεργειακή δαπάνη της άσκησης είναι πολύ χαμηλότερη σε σχέση με την αερόβια άσκηση μέτριας έντασης (152, 153), αλλά οι υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν άγνωστοι. Σε προηγούμενη μελέτη βρέθηκε πως η βραχυπρόθεσμη προπόνηση με αερόβια άσκηση υψηλής έντασης (3 φορές / εβδομάδα για 2 μήνες) μειώνει την συγκέντρωση των VLDL-TG νηστείας πλάσματος 2 ημέρες (48h) μετά από την τελευταία συνεδρία άσκησης, αλλά σε αντίθεση με την οξεία επίδραση της αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης (71-73, 95), η μείωση είναι αποτέλεσμα της μείωσης στην έκκριση των VLDL-TG από το ήπαρ, χωρίς να εμφανίζεται μεταβολή στην εκκαθάριση των VLDL-TG από το πλάσμα (93).

Τα ευρήματα αυτά, προτείνουν πως 1) μια συνεδρία άσκησης υψηλής και μέτριας έντασης μειώνουν τα επίπεδα TG μέσω διαφορετικών μηχανισμών ή 2) οι οξείες και μακροπρόθεσμες επιδράσεις της αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης είναι διαφορετικές και η προπόνηση οδηγεί σε μεταβολικές προσαρμογές που επηρεάζουν τον μεταβολισμό των TG. Η διαφορετική χρονική στιγμή στην οποία εκτιμήθηκε η κινητική των VLDL-TG στις προαναφερθείσες μελέτες (12-18 h μετά την 1 συνεδρία μέτριας έντασης αερόβιας άσκησης έναντι 48 h μετά την τελευταία συνεδρία προπόνησης με αερόβια άσκηση υψηλής έντασης) δυσκολεύει την εξαγωγή συμπερασμάτων, αφού είναι πιθανό ότι οι επιδράσεις στον μεταβολισμό των VLDL-TG που προκαλούν υποτριγλυκεριδαιμία να εξαρτώνται από το χρονικό διάστημα μετά το πέρας της άσκησης. Αυτή η υπόθεση έρχεται σε συμφωνία και με αποτελέσματα από άλλες μελέτες που δείχνουν ότι η εκκαθάριση εξωγενών λιπιδίων (78) και η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης LPL (154) δεν αυξάνονται 2 ημέρες μετά από 1 συνεδρία άσκησης, παρόλο η συγκέντρωση των TG παραμένει χαμηλότερη από τα επίπεδα πριν την άσκηση.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμήσει την επίδραση μιας συνεδρίας άσκησης υψηλής έντασης στην κινητική των VLDL-TG, 14h και 48h μετά το τέλος της άσκησης. Τα αποτελέσματα από την παρούσα μελέτη θα οδηγήσουν στο να αξιολογηθεί η οξεία και χρονο-

εξαρτώμενη επίδραση της αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης στον μεταβολισμό των VLDL-TG, αλλά και να βοηθήσουν στην καλύτερη ερμηνεία των ευρημάτων προηγούμενης μελέτης (5) σχετικά με τις επιπτώσεις της προπόνησης με αερόβια άσκηση υψηλής έντασης, στον μεταβολισμό των VLDL-TG.

Μεθοδολογία

-Εθελοντές και προκαταρκτικές μετρήσεις

Στη μελέτη συμμετείχαν 8 νέοι μη-παχύσαρκοι άνδρες (ηλικία: 23.6 ± 6.1 έτη, Δείκτης Μάζας Σώματος: 23.1 ± 2.2 kg/m²). Τα κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη έχουν αναφερθεί στην Γενική Μεθοδολογία παράγραφος 5.1. Οι εθελοντές ήταν μη-προπονημένοι (Μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου, VO₂peak: 36.3 ± 5.5 ml/kg/min) και αθλούνταν μόνο περιστασιακά (συμμετείχαν σε μέτριας έντασης φυσική δραστηριότητα ≤ 2 φορές / εβδομάδα). Η επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου ενέκρινε το πρωτόκολλο της μελέτης και όλοι οι εθελοντές έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση.

Οι εθελοντές πραγματοποίησαν προκαταρκτικές μετρήσεις 1-2 εβδομάδες πριν την έναρξη της μελέτης οι οποίες περιελάμβαναν: ανθρωπομετρία, ανάλυση σύστασης σώματος, μέτρηση βασικού μεταβολικού ρυθμού και προσδιορισμό μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου VO₂ peak και συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας (Γενική Μεθοδολογία).

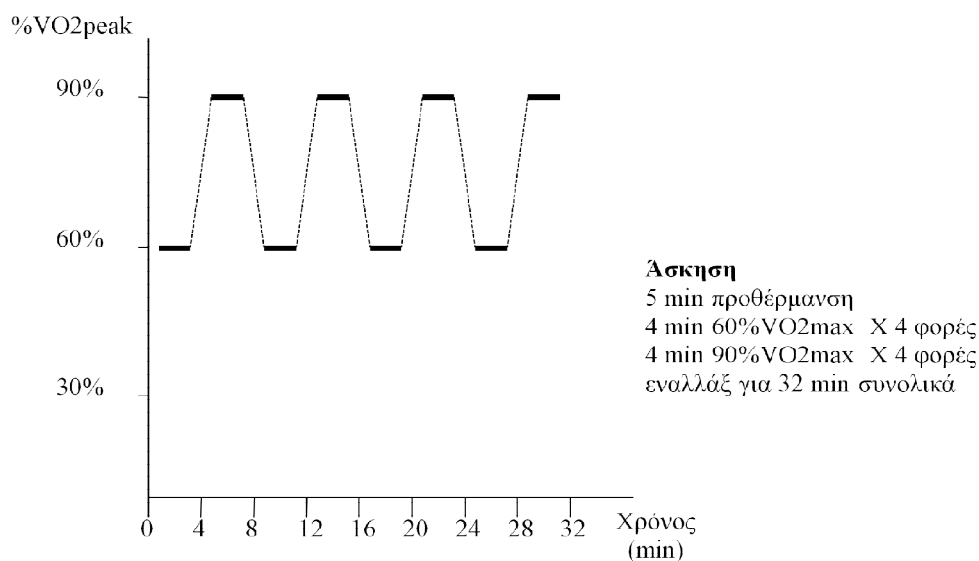
-Ερευνητικό πρωτόκολλο

Οι εθελοντές διεκπεραίωσαν τρεις μεταβολικές μελέτες (Γενική Μεθοδολογία) το πρωί: 14h μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης, 48h μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης και μετά από μια αντίστοιχη περίοδο ανάπαυσης. Οι τρεις παρεμβάσεις πραγματοποιήθηκαν σε τυχαία σειρά και με χρονικό διάστημα τουλάχιστον μιας εβδομάδας μεταξύ τους. Στη συνέχεια αναφέρονται αναλυτικότερα οι τρεις παρεμβάσεις:

Παρέμβαση άσκησης-14h (άσκηση-14h): Ζητήθηκε από τους εθελοντές να απέχουν από οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα, εκτός από τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, για 3 ημέρες, με εξαίρεση μια συνεδρία αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης που πραγματοποιήθηκε στο

εργαστήριο Διαιτολογίας-Διατροφής, το απόγευμα της τρίτης ημέρας, περίπου στις 19:00 ώρα (14 ώρες πριν από την μεταβολική μελέτη). Όσον αφορά την συνεδρία άσκησης, οι εθελοντές, μετά από 5 λεπτά προθέρμανσης, πραγματοποίησαν αερόβια άσκηση υψηλής έντασης στο δαπεδοεργόμετρο και συγκεκριμένα σε ένταση 60% και 90% VO₂peak, εναλλασσόμενη ανά 4 min και με συνολική διάρκεια 32 min (δηλαδή, 16 λεπτά σε κάθε ένταση). Γινόταν συνεχής καταγραφή της καρδιακής συχνότητας του εθελοντή με τηλεμετρική παρακολούθηση (Polar Accurex Plus) για να εκτιμηθεί η ενεργειακή δαπάνη της άσκησης (155). Η ταχύτητα και κλίση του δαπεδοεργόμετρου ρυθμίστηκαν σύμφωνα με τις αλλαγές στην καρδιακή συχνότητα, ώστε να εξασφαλιστεί ότι ο εθελοντής βρισκόταν σταθερά στο 60% και 90% VO₂peak. Οι εθελοντές έλαβαν διατροφικές οδηγίες ώστε να έχουν καταναλώσει ένα απογευματινό σνακ περίπου 2 ώρες πριν από την συνεδρία άσκησης. Μετά την άσκηση, κατανάλωσαν ένα μικτό γεύμα (δείπνο).

Εικόνα 7.1.α: Άσκηση υψηλής έντασης



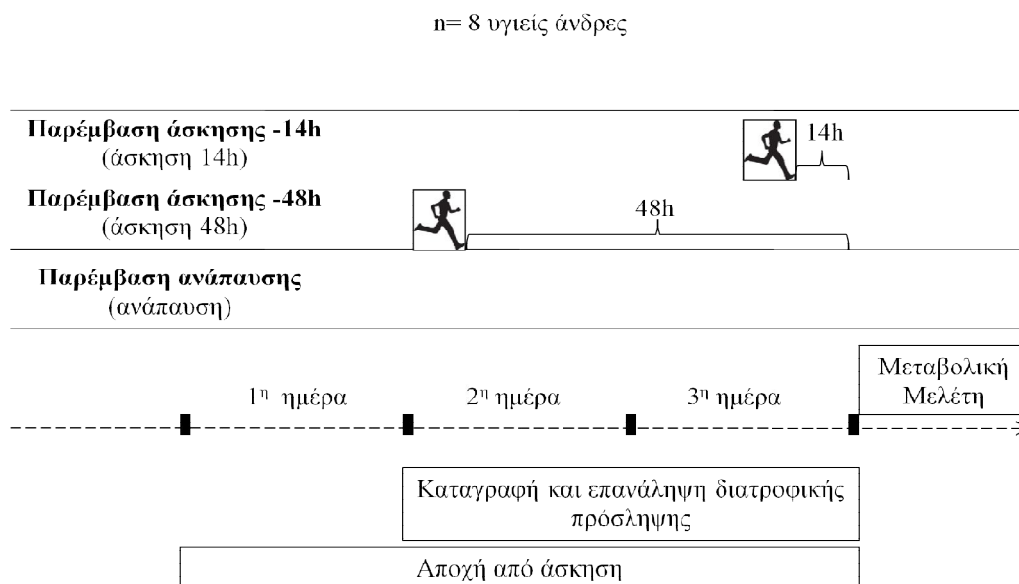
Παρέμβαση άσκησης-48h (άσκηση-48h): Ζητήθηκε από τους εθελοντές να απέχουν από οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα, εκτός από τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, για 3 ημέρες, με εξαίρεση μια συνεδρία αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης που πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο Διαιτολογίας-Διατροφής, το πρωί της δεύτερης ημέρας, περίπου στις 9:00 ώρα (48 ώρες πριν από την μεταβολική μελέτη). Η συνεδρία άσκησης ήταν η ίδια με αυτή που αναφέρθηκε στην άσκηση-14h. Οι εθελοντές έλαβαν διατροφικές οδηγίες ώστε να έχουν καταναλώσει ένα πρωινό

περίπου 2 ώρες πριν από την συνεδρία άσκησης. Μετά την άσκηση, κατανάλωσαν ένα μικτό γεύμα (μεσημεριανό).

Παρέμβαση ανάπαυσης (ανάπαυση): Για την παρέμβαση ανάπαυσης, ζητήθηκε από τους εθελοντές να απέχουν από οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα, εκτός από τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, για 3 ημέρες.

Οι εθελοντές κατέγραψαν τη διατροφική τους πρόσληψη, με χρήση ημερολογίου καταγραφής τροφίμων (είδος τροφίμου, μάρκα κ.α.), για 2 ημέρες πριν από την 1^η μεταβολική μελέτη και επανέλαβαν την ίδια διατροφική πρόσληψη (αγόρασαν τα ίδια τρόφιμα, χρησιμοποίησαν τις ίδιες μεθόδους μαγειρικής, κατανάλωσαν τις ίδιες μερίδες) πριν από τις μεταγενέστερες μεταβολικές μελέτες, με σκοπό να αποφευχθούν διαφορές στην διατροφική πρόσληψη μεταξύ των 3 παρεμβάσεων. Τα ημερολόγια καταγραφής αναλύθηκαν με χρήση ειδικού διατροφικού λογισμικού (Diet Analysis Plus 8, Cengage Learning, Florence, KY). Επίσης, ζητήθηκε από τους εθελοντές να μην καταναλώσουν αλκοόλ ή σκευάσματα με καφεΐνη για 2 ημέρες πριν από κάθε μεταβολική μελέτη.

Εικόνα 7.1.β: Ερευνητικό Πρωτόκολλο



Αποτελέσματα

Ενεργειακή πρόσληψη και ενεργειακή δαπάνη άσκησης

Η μέση ημερήσια ενεργειακή και μακροθρεπτική πρόσληψη για τις 2 ημέρες πριν από την μεταβολική μελέτη δεν διέφερε μεταξύ των τριών παρεμβάσεων (όλα τα $P > 0.3$) (Πίνακας 7.1.α). Η ενεργειακή δαπάνη της συνεδρίας υψηλής έντασης αερόβιας άσκησης ήταν 2.08 ± 0.20 MJ για την άσκηση-14h και 2.09 ± 0.18 MJ για την άσκηση-48h, ενώ το ενεργειακό έλλειμμα της άσκησης ήταν 1.93 ± 0.19 MJ και 1.95 ± 0.16 MJ αντιστοίχως.

Πίνακας 7.1.α: Ενεργειακή και μακροθρεπτική πρόσληψη για τις τρεις παρεμβάσεις

	Ανάπαυση	Άσκηση-14h	Άσκηση-48h
Ενεργειακή πρόσληψη (MJ/ημέρα)	10.5 ± 2.6	10.9 ± 3.0	10.9 ± 2.7
Υδατάνθρακες (g/ημέρα)	311 ± 71	319 ± 118	329 ± 104
Πρωτεΐνη (g/ ημέρα)	97 ± 21	97 ± 26	104 ± 26
Λίπος (g/ ημέρα)	108 ± 38	112 ± 35	108 ± 31

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ($n = 8$) και αντιπροσωπεύουν την μέση ημερήσια ενεργειακή και μακροθρεπτική πρόσληψη για τις δυο ημέρες πριν την μεταβολική μελέτη. Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών παρεμβάσεων.

Μεταβολικοί δείκτες

Η συγκέντρωση γλυκόζης πλάσματος νηστείας δεν διέφερε 14h ($P=0.716$) ή 48h ($P=1.000$) μετά την άσκηση σε σχέση με την ανάπαυση, αλλά ήταν χαμηλότερη 14h σε σχέση με 48h μετά την άσκηση ($P<0.001$) (Πίνακας 7.1.β). Σε σχέση με την παρέμβαση ανάπαυσης, η συγκέντρωση ινσουλίνης νηστείας δεν διέφερε από την ανάπαυση σε καμία χρονική στιγμή μετά την άσκηση ($P=1.000$) ή μεταξύ των παρεμβάσεων άσκησης ($P=0.556$) (Πίνακας 7.1.β). Η συγκέντρωση ολικών TG πλάσματος δεν διέφερε 14h ($P=0.136$) ή 48h ($P=1.000$) μετά την άσκηση σε σχέση με την ανάπαυση, αλλά ήταν χαμηλότερη 14h σε σχέση με 48h μετά την άσκηση ($P=0.038$) (Πίνακας 7.1.β). Σε σχέση με την παρέμβαση ανάπαυσης, η συγκέντρωση VLDL-TG ήταν σημαντικά χαμηλότερη 14h ($P=0.046$) αλλά όχι 48h μετά την άσκηση ($P=1.000$) (Πίνακας 7.1.β). Η

συγκέντρωση HDL-χοληστερόλης ήταν 48h σε σχέση με 14h μετά την άσκηση ($P<0.001$) ή την ανάπαυση ($P<0.001$) (Πίνακας 7.1.β). Η συγκέντρωση FFA δεν διέφερε με την ανάπαυση, σε καμία χρονική στιγμή μετά την άσκηση ($P=1.000$) ή μεταξύ των παρεμβάσεων άσκησης (Πίνακας 7.1.β).

Πίνακας 7.1.β: Επιδράσεις μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης σε μεταβολικούς δείκτες 14h (άσκηση-14h) και 48h (άσκηση -48h) μετά το τέλος της άσκησης

	Ανάπαυση	Άσκηση-14h	Άσκηση-48h
Γλυκόζη πλάσματος ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.86±0.51	5.72±0.37 [†]	5.94±0.44
Ινσουλίνη ορού ($\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	6.16±2.74	5.95±2.22	6.73± 3.49
HDL-χοληστερόλη ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	1.24±0.27	1.24±0.23 [†]	1.08±0.22*
Ολικά τριγλυκερίδια ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	0.67±0.19	0.60±0.16 [†]	0.69±0.18
VLDL- τριγλυκερίδια ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	0.33 (0.21, 0.49)	0.26 (0.18, 0.38)*	0.31 (0.22, 0.43)
Ελεύθερα λιπαρά οξέα ($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	0.62±0.34	0.66±0.25	0.59±0.20

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ή μέση τιμή με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (n = 8).

*Στατιστικά σημαντική διαφορά από την ανάπαυση, $P<0.05$.

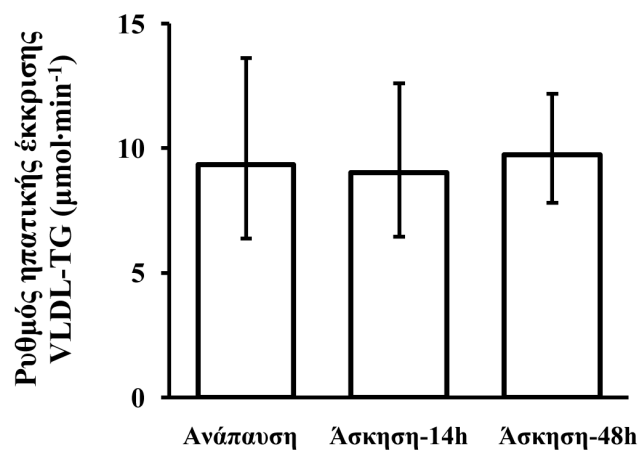
[†] Στατιστικά σημαντική διαφορά από την άσκηση-48h, $P<0.05$.

Συντομογραφίες: HDL, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, VLDL, λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας.

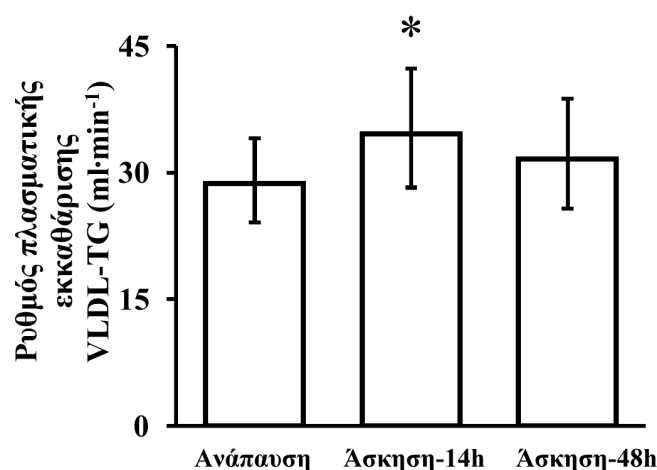
Κινητική VLDL-TG

Ο ρυθμός κλασματικής ανακύκλωσης (FTR) των VLDL-TG ήταν ίσος με 0.53 ± 0.10 pools·h⁻¹ μετά την παρέμβαση ανάπαυσης, ενώ αυξήθηκε 14h (0.64 ± 0.12 pools·h⁻¹, $P < 0.001$) αλλά όχι 48h (0.59 ± 0.18 pools·h⁻¹, $P = 1.000$) μετά την συνεδρία υψηλής έντασης αερόβιας άσκησης. Σε σχέση με την παρέμβαση ανάπαυσης, ο ρυθμός ηπατικής έκκρισης VLDL-TG δεν διέφερε από την ανάπαυση σε καμία χρονική στιγμή μετά την άσκηση ($P = 1.000$) (Εικόνα 7.1.γ), ενώ ο ρυθμός εκκαθάρισης VLDL-TG αυξήθηκε κατά ~21% στις 14h ($P < 0.001$) αλλά όχι στις 48h ($P = 0.299$) μετά την άσκηση (Εικόνα 7.1.δ). Αντίστοιχα, ο μέσος χρόνος παραμονής (MRT) των VLDL-TG στην κυκλοφορία μειώθηκε σημαντικά 14h ($P < 0.001$) αλλά όχι 48h ($P = 0.316$) μετά την άσκηση σε σχέση με την παρέμβαση ανάπαυσης (Εικόνα 7.1.ε).

Εικόνα 7.1.γ: Επιδράσεις μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης στον ρυθμό ηπατικής έκκρισης VLDL-TG, 14h (άσκηση-14h) και 48h (άσκηση -48h) μετά το τέλος της άσκησης. Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ($n = 8$).

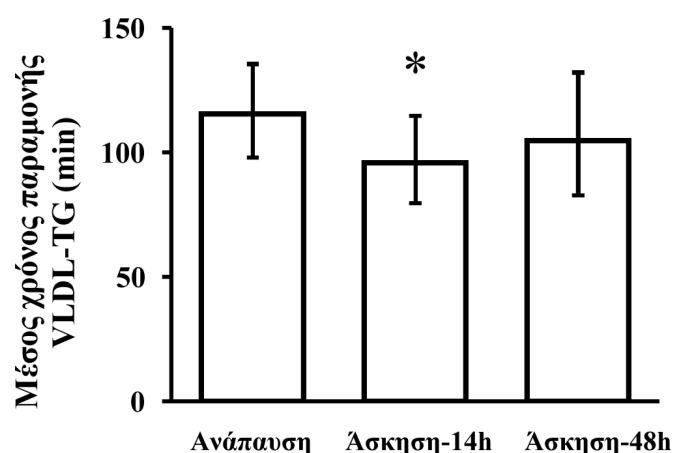


Εικόνα 7.1.δ: Επιδράσεις μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης στον ρυθμό πλασματικής εκκαθάρισης VLDL-TG, 14h (άσκηση-14h) και 48h (άσκηση -48h) μετά το τέλος της άσκησης. Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (n = 8).* Στατιστικά σημαντική διαφορά από την ανάπαυση, P < 0.001.



Εικόνα 7.1.ε: Επιδράσεις μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης στον μέσο χρόνο παραμονής VLDL-TG στην συστηματική κυκλοφορία, 14h (άσκηση-14h) και 48h (άσκηση -48h) μετά το τέλος της άσκησης. Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (n = 8).

* Στατιστικά σημαντική διαφορά από την ανάπαυση, P < 0.001.



Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήσαμε την κινητική των VLDL-TG, το πρωί, 14h και 48h μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης, σε σχέση με ανάπαυση αντίστοιχης διάρκειας. Κύριο εύρημα της μελέτης ήταν πως η συγκέντρωση των VLDL-TG μειώθηκε 14h μετά από 1 συνεδρία άσκησης υψηλής έντασης και η μείωση αυτή ήταν αποτέλεσμα της αύξησης του ρυθμού εκκαθάρισης των VLDL-TG από την κυκλοφορία, χωρίς να εμφανίζεται επίδραση στον ρυθμό έκκρισης των VLDL-TG από το ήπαρ. Συνεπώς, η άσκηση που πραγματοποιήθηκε ήταν επαρκής ώστε να προκαλέσει υποτριγλυκεριδική δράση και ο μηχανισμός που ευθύνεται για την παρατηρούμενη επίδραση ήταν ο ίδιος (δηλαδή αύξηση του ρυθμού πλασματικής εκκαθάρισης) με αυτόν που παρατηρείται μετά από αερόβια άσκηση μέτριας έντασης, μεγαλύτερης, όμως, ενεργειακής δαπάνης (71, 72). Παρόλαυτα, η επίδραση ήταν βραχυπρόθεσμη αφού δεν συνεχίστηκε 2 ημέρες μετά την διακοπή της άσκησης.

Η μείωση της συγκέντρωσης VLDL-TG στο πλάσμα, 14 ώρες μετά από μία συνεδρία άσκησης υψηλής έντασης ήταν αποτέλεσμα της αύξησης του ρυθμού εκκαθάρισης VLDL-TG, χωρίς να υπάρξει αλλαγή στον ρυθμό ηπατικής έκκρισης. Σε αντίστοιχα αποτελέσματα έχουν καταλήξει και προηγούμενες μελέτες, που αξιολόγησαν την κινητική των VLDL-TG, 12-18 ώρες μετά από μια συνεδρία συνεχούς αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης, όπως 2h σε κυκλοεργόμετρο σε ένταση 60%VO₂peak (71) ή 90 min σε δαπεδοεργόμετρο σε ένταση 60%VO₂peak (72). Παρόλαυτά, οι υποκείμενοι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για αυτή την επίδραση δεν είναι απόλυτα ξεκάθαροι. Σε μια προηγούμενη μελέτη, είχε βρεθεί ότι, παρόλο που μια συνεδρία αερόβιας άσκησης δεν επηρεάζει την ηπατική έκκριση VLDL-TG, μειώνει την έκκριση της VLDL-apoB-100 (71). Συνεπώς, το ήπαρ μετά την άσκηση εκκρίνει την ίδια ποσότητα TG σε λιγότερα VLDL σωματίδια σε σχέση με την ανάπαυση ή με άλλα λόγια, το ήπαρ εκκρίνει λιγότερα αλλά πιο πλούσια σε TG (άρα και μεγαλύτερα σε μέγεθος) σωματίδια VLDL (47, 71). Το γεγονός αυτό είναι πιθανόν υπεύθυνο για την αύξηση της πλασματικής εκκαθάρισης των VLDL-TG που παρατηρείται μετά από άσκηση, αφού μελέτες σε ανθρώπους (97, 156) αλλά και σε πειραματόζωα (157, 158) δείχνουν πως η απομάκρυνση TG από σωματίδια VLDL που είναι πιο πλούσια σε TG (και μεγαλύτερα σε μέγεθος) είναι πιο αποτελεσματική, σε σχέση με την απομάκρυνση TG από σωματίδια VLDL πιο φτωχά σε TG (και μικρότερα σε μέγεθος), λόγω μεγαλύτερης συγγένειας για

[- 68 -]

την δράση της LPL στους περιφερικούς ιστούς (38). Μια πιθανή αύξηση της μάζας ή της δραστηριότητας της LPL μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης (159, 160), που συνήθως δεν παρατηρείται μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης που οδηγεί σε υποτριγλυκεριδαιμία (47, 71), θα μπορούσε να οδηγήσει σε περαιτέρω αύξηση της εκκαθάρισης VLDL-TG.

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε, αύξηση του ρυθμού εκκαθάρισης των VLDL-TG και ακόλουθη μείωση στην συγκέντρωση VLDL-TG στο πλάσμα, μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης πολύ χαμηλότερης ενεργειακής δαπάνης (~ 2 MJ) από ότι σε προηγούμενες μελέτες με συνεδρίες αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης ($\geq 3.5-4.0$ MJ) (71, 72). Μια σειρά από μελέτες που διεξήχθησαν σε υγιείς μη-παχύσαρκους άνδρες έχουν δείξει ότι μόνο συνεδρίες παρατεταμένης μέτριας έντασης ή πολύ παρατεταμένης χαμηλής έντασης αερόβιας άσκησης, με ενεργειακή δαπάνη μεγαλύτερη από 2.5-3.0 MJ, οδηγούν σε μείωση στην συγκέντρωση VLDL-TG στο πλάσμα, 14 – 16 h μετά το τέλος της άσκησης (71, 72, 74, 76, 78). Όταν η ενεργειακή δαπάνη της συνεδρίας είναι χαμηλότερη (1.5-2 MJ) λόγω μικρότερης διάρκειας ή χαμηλότερης έντασης, η υποτριγλυκεριδαιμική επίδραση της άσκησης δεν εκδηλώνεται (73, 75, 161), (με εξαίρεση μια μελέτη που διαπίστωσε ότι μπορεί και να εκδηλωθεί (151)). Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι αερόβια άσκηση υψηλής έντασης-χαμηλού όγκου προκαλεί μεταβολικές προσαρμογές παρόμοιες με αυτές της αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης-υψηλού όγκου, παρά τη σημαντικά χαμηλότερη ενεργειακή δαπάνη. Έχει επίσης βρεθεί πως η οξειδωτική ικανότητα του μυός (162-165) και η ενδοθηλιακή λειτουργία (90) βελτιώνονται ταχύτερα μετά από προπόνηση με άσκηση υψηλής έντασης-χαμηλού όγκου σε σχέση με προπόνηση με άσκηση μέτριας έντασης-υψηλότερου όγκου. Σε άλλες μελέτες, έχουν διαπιστωθεί τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης υψηλής έντασης όσον αφορά τη συγκέντρωση γλυκόζης (90) την ινσουλινο- ευαισθησία (91) και, πιο πρόσφατα, την τριγλυκεριδαιμία νηστείας και την μεταγευματική τριγλυκεριδαιμία (152, 153). Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι ο ρυθμός εκκαθάρισης των VLDL-TG αυξήθηκε και η συγκέντρωση VLDL-TG μειώθηκε, 14 ώρες μετά από μία μόνο συνεδρία άσκησης υψηλής έντασης παρά το γεγονός ότι η ενεργειακή δαπάνη της άσκησης ήταν παρόμοια με εκείνη συνεδριών αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης που δεν είχαν επίδραση στην συγκέντρωση και κινητική των VLDL-TG (73). Συνεπώς, η αερόβια άσκηση υψηλής έντασης φαίνεται να είναι πιο ισχυρή από την

αερόβια άσκηση μέτριας έντασης στην πρόκληση αλλαγών στον μεταβολισμό VLDL-TG που οδηγούν σε υποτριγλυκεριδαιμία.

Η αξιολόγηση των μεταβολών στην κινητική των VLDL-TG, με την πάροδο του χρόνου, μετά από μια συνεδρία άσκησης αποτελεί καινοτομία της παρούσας μελέτης. Για να επιτευχθεί αυτή η αξιολόγηση, απαιτήθηκε να πραγματοποιηθούν ξεχωριστές μεταβολικές μελέτες, ώστε να αποφευχθούν σφάλματα από την ανακύκλωση του ιχνηλάτη. Παρατηρήθηκε πως η αύξηση στο ρυθμό εκκαθάρισης των VLDL-TG που οδήγησε σε μείωση της συγκέντρωσης των VLDL-TG, 14 ώρες μετά την άσκηση, δεν ήταν πλέον εμφανής 48 h μετά την άσκηση. Η παρατήρηση αυτή θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική όσον αφορά τις γνώσεις μας για την επίδραση της προπόνησης στον μεταβολισμό των VLDL-TG που έχει εξεταστεί σε προηγούμενη μελέτη (93). Τα δεδομένα της εν λόγω μελέτης, έδειξαν ότι η συγκέντρωση των VLDL-TG μειώθηκε σε μια ομάδα υγιών μη-παχύσαρκων ανδρών, δυο ημέρες (48 h) μετά την τελευταία συνεδρία προπόνησης (3 φορές/εβδομάδα για 2 μήνες), σε σύγκριση με μια ομάδα ελέγχου (93). Η μείωση προκλήθηκε λόγω μείωσης της έκκρισης VLDL-TG από το ήπαρ. Στην παρούσα μελέτη, βρέθηκε πως μια συνεδρία ίδιου τύπου άσκησης μείωσε την συγκέντρωση των VLDL-TG την επόμενη ημέρα, μέσω αύξησης στον ρυθμό εκκαθάρισης τους από την συστηματική κυκλοφορία, ενώ δεν επηρέασε την συγκέντρωση και κινητική των VLDL-TG δυο ημέρες μετά την άσκηση. Συγκεντρωτικά, τα δεδομένα αυτά προτείνουν ότι η προπόνηση έχει μια πρόσθετη επίδραση στον μεταβολισμό των VLDL-TG και παρόλο που η μείωση που παρατηρείται στα επίπεδα TG μετά από μια συνεδρία άσκησης ή μετά από προπόνηση είναι παρόμοιου μεγέθους (66), οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι μπορεί να είναι διαφορετικοί. Μια συνεδρία αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης αυξάνει τον ρυθμό εκκαθάρισης των VLDL-TG την ημέρα μετά την άσκηση και δεν επηρεάζει τον μεταβολισμό τους 2 ημέρες μετά (παρούσα μελέτη), ενώ η προπόνηση με αερόβια άσκηση υψηλής έντασης μειώνει την ηπατική έκκριση VLDL-TG και διατηρεί την υποτριγλυκεριδαιμία μέχρι και 2 ημέρες μετά την τελευταία συνεδρία άσκησης (93). Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να εξετάσουν εάν η παρατήρηση αυτή ισχύει και για άλλους τύπους άσκησης, και να αξιολογήσουν τους μηχανισμούς που ευθύνονται για την υποτριγλυκεριδαιμία που εμφανίζεται μετά την προπόνηση.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έχουν αρκετές πρακτικές εφαρμογές. Το πρωτόκολλο της αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης που χρησιμοποιήθηκε είχε μικρότερη διάρκεια και χαμηλότερη ενεργειακή δαπάνη σε σχέση με συνήθειες συνεδρίες άσκησης αντοχής. Εφόσον το

πιο κοινό εμπόδιο για την συμμετοχή σε άσκηση θεωρείται η έλλειψη χρόνου, η άσκηση υψηλής έντασης μπορεί να αποτελέσει μια ιδανική επιλογή για άτομα με χρονικούς περιορισμούς. Ένα άλλο σημαντικό εύρημα είναι ότι, προκειμένου να διατηρηθεί η υποτριγλυκεριδαίμια που ακολουθεί αυτό το είδος άσκησης, θα πρέπει η συχνότητα της άσκησης να είναι τουλάχιστον κάθε δεύτερη ημέρα κατά την έναρξη της προπόνησης, ενώ αργότερα αφού το άτομο θα έχει προπονηθεί, η άσκηση θα μπορεί να εκτελείται λιγότερο συχνά (93). Γενικά, η άσκηση υψηλής έντασης δεν συστήνεται συχνά σε άτομα με υπερτριγλυκεριδαίμια ή παχύσαρκα άτομα, καθώς δεν θεωρείται ασφαλής και πρακτική. Ωστόσο, μελέτες έχουν δείξει ευεργετική επίδραση της υψηλής έντασης άσκησης σε πληθυσμούς σε υψηλό κίνδυνο για CVD με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες (164, 165). Η παρούσα μελέτη έχει σαφώς, και αρκετούς περιορισμούς. Κύριο μειονέκτημα αποτελεί το γεγονός ότι μελετήθηκαν μόνο υγιείς μη-παχύσαρκοι νορμοτριγλυκεριδαϊκοί άνδρες. Ως εκ τούτου δεν είναι βέβαιο ότι τα αποτελέσματα θα ήταν διαφορετικά σε υπερτριγλυκεριδαϊκά ή παχύσαρκα άτομα. Επίσης, είναι πιθανό ότι μια πιο παρατεταμένη συνεδρία άσκησης του ίδιου τύπου θα είχε σημαντικές επιδράσεις στο μεταβολισμό των VLDL-TG ακόμα και 48 ώρες μετά την άσκηση. Παρόλαυτα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η συνεδρία άσκησης που αξιολογήθηκε ήταν ακριβώς η ίδια με αυτή στην προηγούμενη μελέτη που αξιολόγησε την επίδραση της προπόνησης (93), συνεπώς τα συμπεράσματά μας σχετικά με την διαφορετική επίδραση της οξείας και της χρόνιας άσκησης δεν επηρεάζονται από αυτόν τον περιορισμό. Τέλος, δεν αξιολογήθηκε η κινητική της VLDL-αποΒ100, η οποία παρέχει πληροφορίες για την μεταβολική συμπεριφορά ολόκληρου του VLDL σωματιδίου, σε αντίθεση με τη μεταβολική συμπεριφορά των TG του σωματιδίου. Οι κινητικές των VLDL-TG και VLDL-αποΒ-100 ρυθμίζονται ανεξάρτητα και επηρεάζονται διαφορετικά από μια παρέμβαση άσκησης (71), δίαιτας (166) ή απώλεια βάρους (108), οπότε δεν μπορούμε να εξετάσουμε περαιτέρω τους υποκείμενους μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την αύξηση του ρυθμού εκκαθάρισης των VLDL-TG στο πλάσμα.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη διαπίστωσε πως μια, και μόνο, συνεδρία αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης μείωσε την συγκέντρωση VLDL-TG νηστείας, το επόμενο πρωί μέσω της αύξησης του ρυθμού εκκαθάρισης των VLDL-TG από την συστηματική κυκλοφορία. Η επίδραση αυτή είναι παρόμοια με αυτή που παρατηρείται μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης και παύει να υπάρχει μετά από 2 ημέρες, από το τέλος της άσκησης.

2^η Ερευνητική μελέτη: Οξείες επιδράσεις της άσκησης και της μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης στον μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας σε υγιείς γυναίκες.

Η μελέτη είναι δημοσιευμένη ως εξής:

Bellou E, Siopi A, Galani M, Maraki M, Tsekouras YE, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Magkos F, Sidossis LS. ACUTE EFFECTS OF EXERCISE AND CALORIE RESTRICTION ON TRIGLYCERIDE METABOLISM IN WOMEN. Med Sci Sports Exerc. 2013 Mar;45(3):455-61. doi: 10.1249/MSS.0b013e318278183e.

Εισαγωγή

Η αυξημένη συγκέντρωση TG σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (CVD), και ακόμα περισσότερο στις γυναίκες (167). Συνεπώς, παρεμβάσεις που μειώνουν ή εμποδίζουν την αύξηση στη συγκέντρωση TG στο πλάσμα, όπως είναι η άσκηση και η διαίτα, μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. (146). Έχει αναγνωριστεί εδώ και πολλά χρόνια πως η άσκηση έχει την ιδιότητα να μειώνει την συγκέντρωση των ολικών TG νηστείας, κυρίως μέσω της δράσης της στις λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) (78). Η επίδραση αυτή δεν είναι αποτέλεσμα πολλαπλών συνεδριών άσκησης (προπόνηση) (168), αλλά είναι οξεία και έχει μικρή διάρκεια αφού η συγκέντρωση TG πλάσματος μειώνεται 12-18 ώρες μετά από μια, και μόνο, συνεδρία άσκησης και παραμένει χαμηλότερη από τα προ της άσκησης επίπεδα για 2-3 μέρες (169, 170). Η υποτριγλυκεριδαμία που εμφανίζεται μετά από άσκηση εκδηλώνεται όταν η ενεργειακή δαπάνη της άσκησης ξεπερνάει ένα συγκεκριμένο κατώφλι ενέργειας, (150), ανεξάρτητα από την διάρκεια ή την ένταση της (171), και σταματάει να αυξάνεται περαιτέρω με σταδιακή αύξηση της «ποσότητας» της άσκησης (172). Σε προηγούμενες μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε υγιείς μη-παχύσαρκους άνδρες, έχει βρεθεί πως μια συνεδρία αερόβιας άσκησης μειώνει την συγκέντρωση των TG νηστείας την επόμενη ημέρα το πρωί, μέσω αύξησης του ρυθμού εκκαθάρισης των VLDL-TG από την κυκλοφορία, χωρίς να επηρεάζεται ο ρυθμός παραγωγής των VLDL-TG από το ήπαρ (71-73, 95). Η αύξηση του ρυθμού πλασματικής εκκαθάρισης των VLDL-TG που προκαλείται μέσω της άσκησης, επίσης, απαιτεί η

ενεργειακή δαπάνη άσκησης να είναι μεγαλύτερη από ένα συγκεκριμένο κατώφλι ενέργειας και δεν αυξάνεται περαιτέρω από κάποια «ποσότητα» άσκησης και άνω (47). Παρόλαυτα, ο μηχανισμός με τον οποίο μια συνεδρία άσκησης μειώνει την συγκέντρωση TG νηστείας σε γυναίκες (99) παραμένει άγνωστος (81). Προηγούμενες μελέτες έχουν αποδείξει πως υπάρχουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των δυο φύλων, στην κινητική των VLDL-TG σε κατάσταση ηρεμίας (97, 98). Για παράδειγμα, οι γυναίκες έχουν πολύ υψηλότερο ρυθμό παραγωγής VLDL-TG σε σχέση με τους άνδρες. Συνεπώς, είναι πιθανό πως η υποτριγλυκεριδαιμία που εμφανίζεται στις γυναίκες μετά από άσκηση εκδηλώνεται ως αποτέλεσμα ενεργοποίησης διαφορετικού μηχανισμού (πχ. μείωσης της ηπατικής έκκρισης VLDL-TG) σε σχέση με τους άνδρες.

Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο αποτελεί ένα κρίσιμο παράγοντα για την εμφάνιση της υποτριγλυκεριδαιμίας μετά από άσκηση. Όταν η ενεργειακή δαπάνη της άσκησης αναπληρώνεται μέσω αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης δεν εμφανίζεται πια υποτριγλυκεριδαιμική δράση (104), ενώ όταν η ενεργειακή πρόσληψη μειώνεται για μια ημέρα με σκοπό να προκαλέσει το ίδιο ενεργειακό έλλειμμα που προκαλεί μια συνεδρία άσκησης η συγκέντρωση TG μειώνεται στον ίδιο βαθμό (120). Παρόλαυτα, υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα που δείχνουν ότι, ενώ οι αλλαγές στην ενεργειακή ισορροπία είναι υπεύθυνες για το μεγαλύτερο μέρος της υποτριγλυκεριδαιμίας που εμφανίζεται μετά από άσκηση, η άσκηση υπερτερεί σε σχέση με τη μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη στην πρόκληση υποτριγλυκεριδαιμίας (70, 106, 121). Οι παρατηρήσεις αυτές προτείνουν ότι η υποτριγλυκεριδαιμική δράση της άσκησης μπορεί να μεσολαβείται από κάποιο μηχανισμό διαφορετικό ή πρόσθετο του μηχανισμού που ενεργοποιείται από το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο και ότι η μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη μπορεί να έχει ανεξάρτητες επιδράσεις στους μηχανισμούς που ρυθμίζουν την ομοιόσταση των VLDL-TG. Η μακροπρόθεσμη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης που οδηγεί σε απώλεια βάρους συνοδεύεται από μείωση τους ρυθμούς παραγωγής των VLDL-TG από το ήπαρ (108, 112). Παρόλαυτα, οι οξείες επιδράσεις του αρνητικού ισοζυγίου ενέργειας που προκαλείται μέσω μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης στην κινητική των VLDL-TG παραμένει άγνωστη.

Συνεπώς, σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσει τις οξείες επιδράσεις της άσκησης και της μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης, που προκαλούν αντίστοιχου μεγέθους αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο, στον μεταβολισμό των VLDL-TG σε γυναίκες. Οι επιμέρους στόχοι ήταν να

αξιολογηθούν: πρώτον, οι μηχανισμοί που ενεργοποιούνται και οδηγούν σε υποτριγλυκεριδαιμία μετά από άσκηση στις γυναίκες και δεύτερον, η ανεξάρτητη επίδραση της υποτριγλυκεριδαιμικής δράσης του αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου.

Μεθοδολογία

Εθελοντές και προκαταρκτικές μετρήσεις

Στη μελέτη συμμετείχαν 11 νέες υγιείς μη-παχύσαρκες γυναίκες (ηλικία: 23.5 ± 2.7 έτη, Δείκτης Μάζας Σώματος: $21.6 \pm 1.4 \text{ kg/m}^2$ VO_2peak : $1.6 \pm 0.4 \text{ L/min}$). Τα κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη έχουν αναφερθεί στην Γενική Μεθοδολογία παράγραφος 5.1. Η επιτροπή Βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου ενέκρινε το πρωτόκολλο της μελέτης και οι εθελόντριες έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση.

Οι εθελόντριες πραγματοποίησαν προκαταρκτικές μετρήσεις 1-2 εβδομάδες πριν την έναρξη της μελέτης οι οποίες περιελάμβαναν: ανθρωπομετρία, ανάλυση σύστασης σώματος, μέτρηση βασικού μεταβολικού ρυθμού και προσδιορισμό μέγιστης πρόσληψης οξυγόνου ($\text{VO}_2 \text{ peak}$) και συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας. (Γενική Μεθοδολογία).

Ερευνητικό πρωτόκολλο

Οι εθελόντριες πραγματοποίησαν 3 μονοήμερες παρεμβάσεις με τυχαιοποιημένη σειρά και σε απόσταση μιας εβδομάδας τουλάχιστον μεταξύ τους: παρέμβαση ελέγχου, παρέμβαση άσκησης και παρέμβασης μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης. Δεν λήφθηκε υπόψη η φάση του έμμηνου κύκλου αφού έχει βρεθεί πως οι φυσιολογικές ορμονικές διακυμάνσεις που παρουσιάζονται στον έμμηνο κύκλο της γυναίκας (ωχρινική και θυλακοειδής φάση) δεν επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις των TG και VLDL-TG αλλά ούτε τον ρυθμό παραγωγής και το ρυθμό εκκαθάρισης των VLDL-TG (173). Την ημέρα μετά από κάθε παρέμβαση πραγματοποιήθηκε μια μεταβολική μελέτη (Γενική Μεθοδολογία). Ζητήθηκε από τις εθελόντριες να απέχουν από οποιαδήποτε μορφή άσκησης για 2 ημέρες (εκτός από τις δραστηριότητες της καθημερινότητας) καθώς και από την κατανάλωση αλκοόλ ή καφεϊνούχων ποτών για 1 ημέρα πριν την έναρξη κάθε παρέμβασης. Επίσης, τους ζητήθηκε να καταγράψουν την διατροφική τους πρόσληψη την ημέρα πριν από την πρώτη παρέμβαση και να επαναλάβουν την ίδια πρόσληψη τις ημέρες πριν από την δεύτερη και τρίτη παρέμβαση (δηλαδή, να αγοράσουν τα ίδια είδη και μάρκες τροφίμων, να χρησιμοποιήσουν τις

ίδιες μεθόδους παρασκευής γευμάτων, κ.α.) με σκοπό να μην υπάρξουν διαφορές στην διατροφική πρόσληψη μεταξύ των παρεμβάσεων που δεν ανήκαν στο σχεδιασμό της μελέτης.

Παρέμβαση ελέγχου (Control) (Ισοθερμιδικό διαιτολόγιο και ανάπαυση): Για την παρέμβαση ελέγχου ζητήθηκε από τις εθελόντριες να απέχουν από άσκηση και να πραγματοποιήσουν μόνο τις δραστηριότητες της καθημερινότητας. Οι εθελόντριες ακολούθησαν ένα διαιτολόγιο με μακροθρεπτική σύσταση 50% υδατάνθρακες, 20% πρωτεΐνη και 30% λίπος, το οποίο παρείχε την εκτιμώμενη ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη για διατήρηση του βάρους τους (ισοθερμιδικό) και υπολογίστηκε πολλαπλασιάζοντας τον βασικό μεταβολικό ρυθμό τους (Γενική Μεθοδολογία) με ένα συντελεστή φυσικής δραστηριότητας 1.3-1.4 που αντιπροσωπεύει την ήπια φυσική δραστηριότητα τους και εκτιμήθηκε με ερωτηματολόγιο φυσικής δραστηριότητας (174) (Γενική Μεθοδολογία). Συνεπώς, θεωρήθηκε πως οι εθελόντριες βρίσκονταν σε ενεργειακό ισοζύγιο στην παρέμβαση ελέγχου.

Παρέμβαση άσκησης (Άσκηση): Για την παρέμβαση άσκησης ζητήθηκε από τις εθελόντριες να απέχουν από άσκηση και να πραγματοποιήσουν μόνο τις δραστηριότητες της καθημερινότητας, με εξαίρεση μια συνεδρία άσκησης την οποία πραγματοποίησαν το απόγευμα της ημέρας στο εργαστήριο. Κάθε εθελόντρια πραγματοποίησε την άσκηση μεταξύ του μεσημεριανού και του βραδινού γεύματος. Η συνεδρία άσκησης αφορούσε γρήγορο περπάτημα σε δαπεδοεργόμετρο (Technogym Runrace, Gambettola, Italy), σε ένταση που αντιστοιχούσε στο 60% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ για κάθε εθελόντρια. Κατά την διάρκεια της άσκησης πραγματοποιούνταν για 10 min κάθε 20 min, συλλογή αερίων με χρήση εργοσπειρόμετρου (Sensormedics, Vmax229, Yorba Linda CA) με σκοπό να αξιολογηθεί η πρόσληψη οξυγόνου καθώς και το μη πρωτεϊνικό πηλίκο και να υπολογιστεί η συνολική ενεργειακή δαπάνη της άσκησης κατά προσέγγιση. Μετά από κάθε μέτρηση πραγματοποιούνταν προσαρμογή της κλίσης και της ταχύτητας του δαπεδοεργόμετρου ώστε η εθελόντρια να βρίσκεται συνεχώς σε ένταση 60% $\text{VO}_{2\text{peak}}$. Η συνεδρία άσκησης διακόπηκε όταν το εκτιμώμενο καθαρό ενεργειακό έλλειμμα που προκαλούνταν από την άσκηση έφτανε τα ~ 2 MJ. Το καθαρό ενεργειακό έλλειμμα της άσκησης υπολογίστηκε αφαιρώντας τον μεταβολισμό ηρεμίας που αντιστοιχούσε στη χρονική διάρκεια της άσκησης από την συνολική ενεργειακή δαπάνη της άσκησης. Η διάρκεια της συνεδρίας άσκησης ήταν 123 ± 18 min (μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση). Οι εθελόντριες, για την ημέρα της παρέμβασης άσκησης, ακολούθησαν ένα ισοθερμιδικό διαιτολόγιο

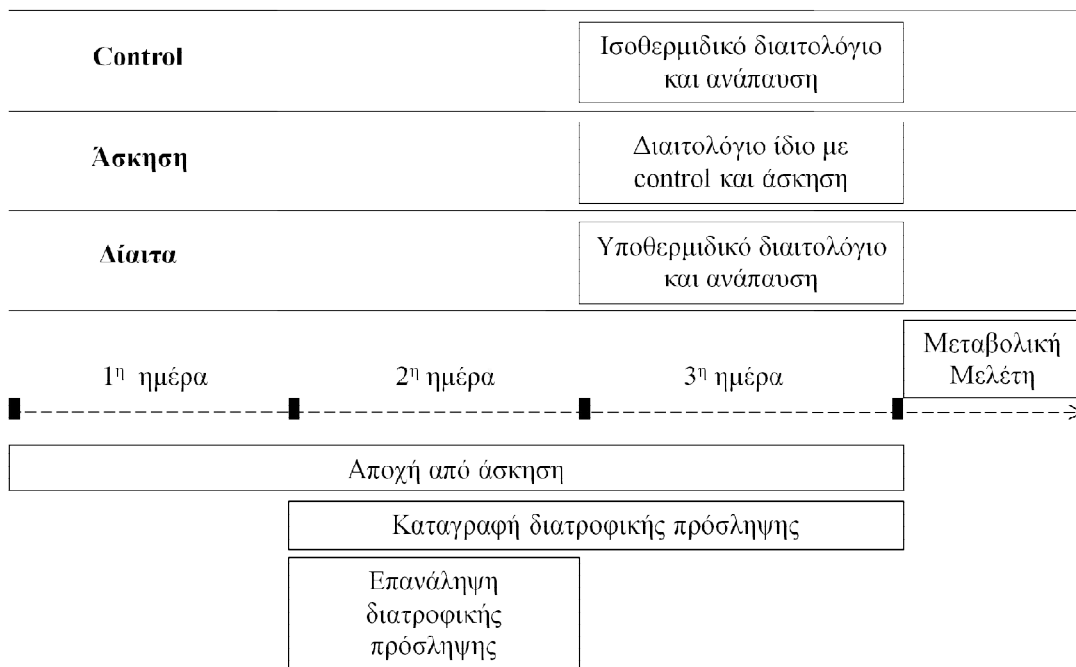
που τους παρείχε την εκτιμώμενη ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη για διατήρηση του βάρους χωρίς να συνυπολογίζεται το ενεργειακό έλλειμμα που προκάλεσε η άσκηση (δηλαδή το ίδιο διαιτολόγιο με την παρέμβαση ελέγχου).

Παρέμβαση μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης (Δίαιτα) (Υποθερμιδικό διαιτολόγιο και ανάπαυση): Για την παρέμβαση μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης, ζητήθηκε από τις εθελόντριες να απέχουν από άσκηση και να πραγματοποιήσουν μόνο τις δραστηριότητες της καθημερινότητας. Οι εθελοντές ακολούθησαν ένα διαιτολόγιο με μακροθρεπτική σύσταση 50% υδατάνθρακες, 20% πρωτεΐνη και 30% λίπος, το οποίο παρείχε την εκτιμώμενη ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη για διατήρηση του βάρους τους μείον 2 MJ (~500 kcal) (υποθερμιδικό). Η μείωση της διατροφικής πρόσληψης αφορούσε τα γεύματα: μεσημεριανό, απογευματινό και βραδινό με σκοπό το ενεργειακό έλλειμμα των παρεμβάσεων της άσκησης και της δίαιτας να αφορά τις ίδιες ώρες της ημέρας (106, 120).

Την ημέρα κάθε παρέμβασης οι εθελόντριες κατέγραφαν την διατροφική τους πρόσληψη με χρήση ημερολογίου καταγραφής τροφίμων (είδος τροφίμου, μάρκα, ποσότητα κ.α) και την επόμενη ημέρα (την ημέρα της μεταβολικής μελέτης) λήφθηκε επίσης και ανάκληση 24ώρου. Οι εθελόντριες μπορούσαν να κάνουν τις δικές τους επιλογές σε μάρκες τροφίμων με βάση το πρώτο διαιτολόγιο που τους δόθηκε αλλά τους ζητήθηκε στα διαιτολόγια των επόμενων παρεμβάσεων να αγοράσουν τα ίδια είδη και μάρκες τροφίμων, να χρησιμοποιήσουν τις ίδιες μεθόδους παρασκευής γευμάτων και να καταναλώσουν τις ποσότητες των διαιτολογίων που τους δόθηκαν. Η ανάλυση των ημερολογίων καταγραφής και των ανακλήσεων 24ώρου πραγματοποιήθηκε με χρήση του διατροφικού προγράμματος Diet Analysis Plus 8 (Cengage Learning, Florence, KY).

Εικόνα 7.2.α: Ερευνητικό Πρωτόκολλο

n= 11 υγιείς γυναίκες



Αποτελέσματα

Ενεργειακή πρόσληψη και Ενεργειακή Δαπάνη Άσκησης

Η ενεργειακή δαπάνη της άσκησης ήταν 2.53 ± 0.08 MJ. Σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου (ανάπαυση και ισοθερμικό διαιτολόγιο, ενεργειακό ισοζύγιο), οι εθελόντριες βρίσκονταν σε αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας περίπου ~ 2 MJ κατά τις παρεμβάσεις άσκησης και δίαιτας (Πίνακας 7.2.α).

Πίνακας 7.2.α: Ενεργειακή πρόσληψη, ενεργειακό έλλειμμα λόγω άσκησης και ενεργειακό ισοζύγιο για τις 3 παρεμβάσεις

	Παρέμβαση Ελέγχου	Άσκηση	Δίαιτα
Ενεργειακή πρόσληψη (MJ)	7.01±1.21	7.04±1.38 [†]	4.91±1.27*
Ενεργειακό έλλειμμα άσκησης (MJ)	-	2.08±0.08	-
Ενεργειακό Ισοζύγιο (MJ)	0	-2.06±0.39*	-2.10±0.41*

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (n = 11).

*Στατιστικά σημαντική διαφορά από την παρέμβαση ελέγχου, $P < 0.001$.

[†]Στατιστικά σημαντική διαφορά από την δίαιτα, $P < 0.001$.

Μεταβολικοί δείκτες

Η συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας δεν διέφερε μεταξύ των τριών παρεμβάσεων, αλλά η συγκέντρωση της ινσουλίνης ορού ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στην παρέμβαση της δίαιτας σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου ($p=0.005$) (Πίνακας 7.2.β). Η συγκέντρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος δεν διέφερε μετά από την παρέμβαση άσκησης ή δίαιτας, σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου αλλά ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη μετά την άσκηση, σε σχέση με την υποθερμιδική δίαιτα ($P=0.006$). Η συγκέντρωση TG ($P=0.007$), VLDL-TG ($P<0.001$) και ολικών VLDL σωματιδίων καθώς και όλων των υποκατηγοριών τους ($P<0.015$) ήταν χαμηλότερη μετά την παρέμβαση άσκησης σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου (Πίνακες 7.2.β και 7.2.γ).

Πίνακας 7.2.β: Οξείες επιδράσεις της άσκησης και της υποθερμιδικής διαίτας στο μεταβολικό προφίλ

	Παρέμβαση Ελέγχου	Άσκηση	Δίαιτα
Γλυκόζη πλάσματος (mmol·L ⁻¹)	5.42 (5.23, 5.62)	5.24 (4.96, 5.53)	5.30 (5.09, 5.51)
Ινσουλίνη ορού (pmol·L ⁻¹)	5.84 ± 2.19	4.36 ± 1.81	4.37 ± 1.76*
Ελεύθερα λιπαρά οξέα (mmol·L ⁻¹)	0.72 ± 0.28	0.87 ± 0.26 [†]	0.68 ± 0.19
HDL-χοληστερόλη (mmol·L ⁻¹)	1.32 ± 0.19	1.37 ± 0.18 [†]	1.29 ± 0.20
Ολικά τριγλυκερίδια (mmol·L ⁻¹)	0.59 ± 0.11	0.51 ± 0.06*	0.57 ± 0.11
VLDL- τριγλυκερίδια (mmol·L ⁻¹)	0.23 (0.18, 0.29)	0.16 (0.12, 0.20)*	0.19 (0.14, 0.27)

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ή μέση τιμή με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (n = 11).

*Στατιστικά σημαντική διαφορά από την παρέμβαση ελέγχου, $P < 0.01$.

[†] Στατιστικά σημαντική διαφορά από την δίαιτα, $P < 0.05$.

Συντομογραφίες: HDL, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας; VLDL, λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας.

Η παρέμβαση διαίτας δεν επηρέασε στατιστικά σημαντικά τις συγκεντρώσεις TG ($P=1.000$) και VLDL-TG ($P=0.297$) αλλά μείωσε τη συγκέντρωση των μεγάλων ($P=0.019$) και μικρών ($P=0.013$) VLDL σωματιδίων σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου (Πίνακες 7.2.β και 7.2.γ). Η παρέμβαση άσκησης δεν επηρέασε την συγκέντρωση ολικών LDL σωματιδίων, αλλά η συγκέντρωση HDL-χοληστερόλης ($P=0.028$) (Πίνακας 7.2.β) και η συγκέντρωση ολικών HDL σωματιδίων ($P=0.017$) (Πίνακας 7.2.γ) ήταν υψηλότερες μετά από την παρέμβαση άσκησης σε σχέση με την παρέμβαση υποθερμιδικής διαίτας.

Πίνακας 7.2.γ: Οξείες επιδράσεις της άσκησης και της υποθερμιδικής διαίτας στις συγκεντρώσεις σωματιδίων λιποπρωτεϊνών

	Παρέμβαση Ελέγχου	Άσκηση	Δίαιτα
Ολικά σωματίδια VLDL ($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	29.5 ± 9.7	$16.4 \pm 7.3^*$	24.5 ± 11.6
Μεγάλου μεγέθους ($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	0.5 ± 0.3	$0.3 \pm 0.2^*$	$0.3 \pm 0.2^*$
Μέτριου μεγέθους ($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	9.2 ± 4.4	$5.2 \pm 3.2^*$	8.5 ± 6.4
Μικρού μεγέθους ($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	19.8 ± 6.9	$10.9 \pm 5.9^*$	$15.7 \pm 7.2^*$
Σωματίδια IDL ($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	14.3 ± 14.9	13.4 ± 8.9	18.1 ± 11.3
Ολικά σωματίδια LDL($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	704 ± 185	748 ± 229	743 ± 202
Ολικά σωματίδια HDL($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	26.2 ± 3.8	$26.6 \pm 3.9^\dagger$	25.2 ± 4.2

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ($n = 11$).

*Στατιστικά σημαντική διαφορά από την παρέμβαση ελέγχου, $P < 0.05$.

[†] Στατιστικά σημαντική διαφορά από την δίαιτα, $P < 0.05$.

Συντομογραφίες: HDL, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας; IDL, λιποπρωτεΐνη ενδιάμεσης πυκνότητας; LDL, λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας; VLDL, λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας.

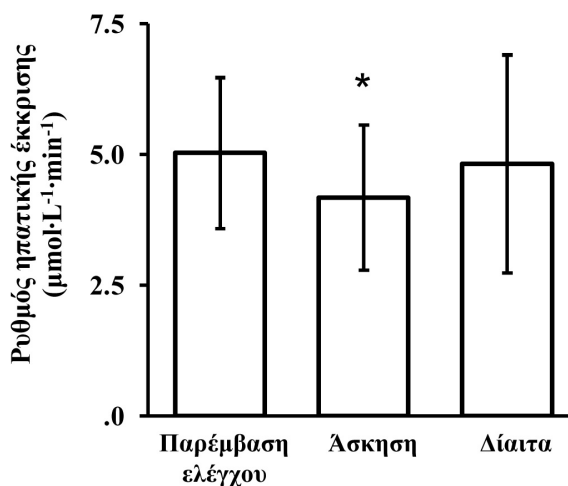
Κινητική VLDL-TG

Ο ρυθμός κλασματικής ανακύκλωσης (FTR) των VLDL-TG ήταν ίσος με 0.60 ($0.54, 0.67$) $\text{pools}\cdot\text{h}^{-1}$ μετά την παρέμβαση ελέγχου (ενεργειακό ισοζύγιο), ενώ αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά μετά την παρέμβαση άσκησης (0.73 ($0.62, 0.86$) $\text{pools}\cdot\text{h}^{-1}$, $P=0.001$ σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου) αλλά δεν άλλαξε μετά την παρέμβαση υποθερμιδικής διαίτας (0.66 ($0.60, 0.71$) $\text{pools}\cdot\text{h}^{-1}$, $P=0.213$ σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου). Συγκριτικά με την παρέμβαση ελέγχου ο ρυθμός ηπατικής έκκρισης VLDL-TG μειώθηκε κατά $\sim 17\%$ ($P=0.042$) (Εικόνα 7.2.β) και ο ρυθμός πλασματικής εκκαθάρισης VLDL-TG αυξήθηκε κατά $\sim 22\%$ μετά την παρέμβαση άσκησης ($P=0.001$) (Εικόνα 7.2.γ). Η υποθερμιδική δίαιτα δεν επηρέασε τον ρυθμό ηπατικής έκκρισης ($P=1.000$) ή πλασματικής εκκαθάρισης ($P=0.227$) των VLDL-TG.

Εικόνα 7.2.β: Οξείες επιδράσεις της άσκησης και της υποθερμιδικής διαίτας στο ρυθμό ηπατικής έκκρισης των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL-TG). Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ($n = 11$).

* Στατιστικά σημαντική διαφορά από την παρέμβαση ελέγχου, $P = 0.042$.

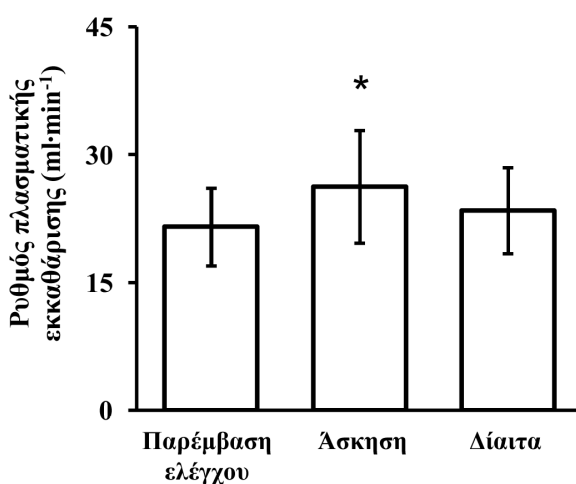
Συντομογραφίες: TG, τριγλυκερίδια; VLDL, λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας



Εικόνα 7.2.γ: Οξείες επιδράσεις της άσκησης και της υποθερμιδικής διαίτας στο ρυθμό πλασματικής εκκαθάρισης των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL-TG). Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ($n = 11$).

* Στατιστικά σημαντική διαφορά από την παρέμβαση ελέγχου, $P = 0.001$.

Συντομογραφίες: TG, τριγλυκερίδια; VLDL, λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας



Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αξιολόγησε τις επιδράσεις της αερόβιας άσκησης και της υποθερμιδικής δίαιτας με ιδίου μεγέθους ενεργειακό έλλειμμα (~2 MJ ή 500 kcal) στην κινητική των VLDL-TG σε υγιείς, μη παχύσαρκες, μη προπονημένες γυναίκες. Σε σύγκριση με μια παρέμβαση ελέγχου (ισοθερμιδική ενεργειακή πρόσληψη και ανάπαυση) βρέθηκε ότι η άσκηση μειώνει την συγκέντρωση VLDL-TG πλάσματος κατά 30%, μέσω μείωσης του ρυθμού ηπατικής έκκρισης των VLDL-TG κατά 17% και αύξησης του ρυθμού εκκαθάρισης των VLDL-TG κατά 22%, ενώ η υποθερμιδική δίαιτα δεν είχε καμία επίδραση στην συγκέντρωση και την κινητική των VLDL-TG. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι 1) η υποτριγλυκεριδαιμία λόγω άσκησης στις γυναίκες προκαλείται μέσω ενεργοποίησης διαφορετικού μηχανισμού (αυξημένη εκκαθάριση και μειωμένη έκκριση) από ότι έχει βρεθεί για τους άνδρες (αυξημένη εκκαθάριση μόνο) (71, 72), και 2) η άσκηση επηρεάζει τον μεταβολισμό των TG μέσω επιδράσεων στην κινητική των VLDL-TG που είναι ανεξάρτητες από το αρνητικό ισοζύγιο αλλά εξαρτώνται από την μυϊκή συστολή.

Μελέτες που αξιολόγησαν την συγκέντρωση των ολικών TG πλάσματος μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης υπέδειξαν ότι για να υπάρξει υποτριγλυκεριδαιμία μετά από άσκηση θα πρέπει να δαπανηθεί ένα ορισμένο ποσό ενέργειας κατά τη διάρκεια της άσκησης (150). Η διάρκεια της άσκησης ή η ένταση δεν έχουν σημασία και μπορούν να μεταβληθούν (δηλαδή να αυξηθεί η διάρκεια και να μειωθεί η ένταση ή το αντίθετο) αρκεί η συνολική ενεργειακή δαπάνη της άσκησης να παραμείνει σταθερή (171). Σε προηγούμενες μελέτες έχει βρεθεί ότι 60 min άσκησης σε ένταση ίση με το 60% της VO_{2peak} δεν οδηγεί σε υποτριγλυκεριδαιμία σε άνδρες (73) ή γυναίκες (81). Αποτελέσματα από αρκετές μελέτες σε υγιείς νορμολιπιδαιμικούς άνδρες δείχνουν ότι το κατώφλι ενέργειας πάνω από το οποίο παρατηρείται υποτριγλυκεριδαιμία μετά από αερόβια άσκηση είναι περίπου 2.5-3.0 MJ (47, 151). Από την άλλη πλευρά, μια συνεδρία παρατεταμένης διάρκειας μέτριας έντασης αερόβιας άσκησης (90-120 min σε ένταση 60% της VO_{2peak} με ενεργειακή δαπάνη γύρω στις 3.5-5.0 MJ) μείωσε την συγκέντρωση των VLDL-TG κατά 25-30% σε νέους υγιείς άνδρες (71, 72), σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Συνεπώς, τα δυο φύλα φαίνεται να είναι το ίδιο ευαίσθητα στην επίδραση μιας και μόνο συνεδρίας αερόβιας άσκησης (99) παρόλο που η απόλυτη τιμή της ενέργειας που δαπανήθηκε κατά την άσκηση είναι πολύ χαμηλότερη για τις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες λόγω του χαμηλότερου σωματικού βάρους και της χαμηλότερης VO_{2peak} που έχουν οι γυναίκες.

Σε προηγούμενες μελέτες έχει βρεθεί ότι η υποτριγλυκεριδαμία μετά από μια συνεδρία άσκησης παρατεταμένης διάρκειας (90-120 min σε ένταση ίση με το 60% της $\text{VO}_{2\text{peak}}$) είναι αποτέλεσμα αυξημένου ρυθμού εκκαθάρισης των VLDL-TG σε υγιείς μη παχύσαρκους ενήλικες (71, 72). Η παρούσα μελέτη απέδειξε ότι στις γυναίκες, η υποτριγλυκεριδαμία της άσκησης οφείλεται στην αύξηση του ρυθμού εκκαθάρισης και μείωση του ρυθμού έκκρισης των VLDL-TG. Η διαφορά αυτή μεταξύ των δυο φύλων που παρατηρείται στο μεταβολισμό των VLDL-TG βρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που δείχνουν ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές και στον μεταβολισμό των VLDL-TG σε κατάσταση ηρεμίας. Οι γυναίκες έχουν πολύ υψηλότερο ρυθμό εκκαθάρισης VLDL-TG αλλά και υψηλότερο ρυθμό έκκρισης VLDL-TG σε σχέση με τους άνδρες (97, 98). Με δεδομένο ότι οι μηχανισμοί απομάκρυνσης VLDL-TG μπορούν να κορεστούν (175) αλλά και ότι η διεγερτική δράση της άσκησης στην εκκαθάριση VLDL-TG φαίνεται να σταθεροποιείται (47), είναι πιθανό πως η άσκηση έχει μικρότερη επίδραση στο ρυθμό εκκαθάρισης VLDL-TG στις γυναίκες (~20%, στην παρούσα μελέτη) από ότι στους άνδρες (~40%, (71, 72)) διότι οι γυναίκες έχουν σε κατάσταση ηρεμίας πολύ υψηλούς ρυθμούς απομάκρυνσης των VLDL-TG από την κυκλοφορία (97, 98). Η υπόθεση αυτή συνάδει με δεδομένα από άλλες μελέτες που δείχνουν ότι οι γυναίκες χαρακτηρίζονται από σημαντικά μικρότερες αυξήσεις στην δραστηριότητα της μυικής LPL μετά από άσκηση σε σχέση με τους άνδρες (176). Συνεπώς, η άσκηση στις γυναίκες μειώνει τα επίπεδα TG πλάσματος, εν μέρει μόνο μέσω της αύξησης της εκκαθάρισης των VLDL-TG. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης αποδεικνύουν ότι περίπου το ήμισυ του αποτελέσματος μπορεί να αποδοθεί σε μείωση της έκκρισης των VLDL-TG από το ήπαρ, η οποία είναι επίσης σημαντικά υψηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες σε κατάσταση ηρεμίας (97, 98). Δυστυχώς, η φύση της παρούσας μελέτης δεν μπορεί να περιγράψει περαιτέρω τους μηχανισμούς που ευθύνονται για την παρατήρηση αυτή.

Η παρούσα μελέτη εντόπισε ότι ένα μέρος της μείωσης στη συγκέντρωση των VLDL-TG που προκλήθηκε από την αερόβια άσκηση σε γυναίκες οφείλεται σε μειωμένη έκκριση της VLDL-TG από το ήπαρ. Αν και αυτό συμβάλλει σε μια ευεργετική επίδραση (δηλαδή στη μείωση της συγκέντρωσης TG στο πλάσμα), μπορεί να υποστηριχθεί ότι θα μπορούσε επίσης να έχει αρνητικές συνέπειες ενόψει του γεγονότος ότι η έκκριση VLDL-TG ρυθμίζει την αυξημένη ποσότητα των ελεύθερων λιπαρών οξέων πλάσματος, η οποία γενικά αυξάνεται μετά την άσκηση και διαφορετικά θα ήταν κυτταροτοξική (20). Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συγκέντρωσης των

ελεύθερων λιπαρών οξέων του πλάσματος μετά την άσκηση στις γυναίκες. Επίσης, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι, οι γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερες αυξήσεις στα FFA πλάσματος μετά από άσκηση, από τους άνδρες, και τα επίπεδα FFA επιστρέφουν ταχύτερα στα αρχικά επίπεδα στις γυναίκες παρά στους άνδρες (73, 81, 177). Αυτό υποδηλώνει ότι η αύξηση στην ηπατική διαθεσιμότητα λιπαρών οξέων μπορεί να είναι χαμηλότερη στις γυναίκες από ότι στους άνδρες ή ότι τα λιπαρά οξέα στο ήπαρ χρησιμοποιούνται περισσότερο προς την οξείδωση η την αναπλήρωση του ιστού στις γυναίκες από ότι στους άνδρες. Μια προηγούμενη μελέτη έχει δείξει ότι σε απάντηση σε ένα άλλο λιπολυτικό ερέθισμα (παρατεταμένη νηστεία), οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερη δυνατότητα να οδηγήσουν τα λιπαρά οξέα της συστηματικής κυκλοφορίας προς την παραγωγή κετονικών σωμάτων, παρά προς την σύνθεση VLDL-TG, με αποτέλεσμα να έχουν καλύτερο μεταβολικό προφίλ, σε σύγκριση με τους άνδρες (178). Μπορεί να υποθεθεί ότι μία παρόμοια διαφορά μπορεί να υπάρχει και μετά την άσκηση. Επιπλέον, η επαγόμενη από την άσκηση, μείωση στη διαθεσιμότητα του ηπατικού γλυκογόνου μπορεί να ήταν υψηλότερη για τις εθελόντριες της παρούσας μελέτης, σε σύγκριση με άλλες μελέτες που διεξήχθησαν σε άνδρες (71, 72), οδηγώντας έτσι σε μία περαιτέρω αύξηση της χρήσης των ηπατικών λιπαρών οξέων για οξείδωση και περιορισμένη χρήση για σύνθεση TG και έκκριση.

Τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι η υποθερμιδική διαίτα ίσου ενεργειακού ελλείμματος με την άσκηση δεν προκάλεσε αντίστοιχη επίδραση στον μεταβολισμό των VLDL-TG. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μεγάλη ενδοατομική διακύμανση στις μεταβολές που προκάλεσε η υποθερμιδική διαίτα στη συγκέντρωση των VLDL-TG (σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου). Η συγκέντρωση VLDL-TG μειώθηκε κατά 20-50% σε 6 άτομα, δεν μεταβλήθηκε σε 3 άτομα ($\pm 6\%$), και αυξήθηκε σε 2 άτομα κατά 40%. Σε προηγούμενη μελέτη είχε βρεθεί ότι μια παρόμοια παρέμβαση ήταν επιτυχής στο να μειώσει την τριγλυκεριδαμία νηστείας καθώς και την μεταγευματική τριγλυκεριδαμία (70) και σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι μεγαλύτερο ενεργειακό έλλειμμα μέσω υποθερμιδικής διαίτας (~ 3.8 MJ) για περισσότερο χρονικό διάστημα (5 ημέρες) μείωσε τα επίπεδα TG πλάσματος (121), παρόλο που και στις δυο περιπτώσεις η άσκηση φάνηκε να έχει μια επιπλέον επίδραση σε σχέση με την υποθερμιδική διαίτα (70, 121). Παρόλαυτα, σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι υποθερμιδική διαίτα για μια ημέρα με χαμηλότερο ενεργειακό έλλειμμα (~ 1.4 MJ) δεν είχε καμία επίδραση στη συγκέντρωση TG (106). Συνεπώς, είναι πιθανό ότι υπάρχει κάποιο ενεργειακό κατώφλι πάνω από το οποίο η υποθερμιδική διαίτα μπορεί να προκαλέσει υποτριγλυκεριδαμία και

το οποίο βρίσκεται κοντά στα 2 MJ. Οι οξείες παρεμβάσεις με υποθερμιδική διαίτα που βρίσκονται κοντά σε αυτό το κατώφλι μπορεί να οδηγήσουν (70) ή να μην οδηγήσουν (παρούσα μελέτη) σε υποτριγλυκεριδαιμική επίδραση. Παρόλαυτα, τα αποτελέσματα της μελέτης υποδεικνύουν ότι η άσκηση έχει κάποια επίδραση στη συγκέντρωση και την κινητική των VLDL-TG που εξαρτάται από την μυϊκή συστολή και είναι ανεξάρτητη, από το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο που προκαλεί η άσκηση.

Η μελέτη μας έχει αρκετούς περιορισμούς. Πρώτον, μελετήθηκαν μόνο υγιείς νεαρές γυναίκες με φυσιολογικά επίπεδα TG. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα ότι τα αποτελέσματά μας μπορεί να είναι διαφορετικά σε παχύσαρκα άτομα ή άτομα με αυξημένες συγκεντρώσεις TG πλάσματος. Δεύτερον, δεν αξιολογήθηκε η κινητική της VLDL-απολιποπρωτεΐνη B-100, η οποία είναι ενδεικτική της μεταβολικής συμπεριφοράς του σωματιδίου VLDL, σε αντίθεση με τη μεταβολική συμπεριφορά των TG τα οποία περιέχει. Αυτό θα ήταν χρήσιμο για να εκτιμηθούν καλύτερα τα αποτελέσματα της διαίτας και της άσκησης στον μεταβολισμό των VLDL. Τέλος, δεν αξιολογήθηκε μια παρέμβαση άσκησης με μικρότερη διάρκεια ή ένταση, ως εκ τούτου, δεν μπορούμε να υποθέσουμε κατά πόσο μικρότερη «ποσότητα» άσκησης, όπως αυτή που συστήνεται στο ευρύ κοινό, έχει μια εξίσου ευεργετική επίδραση στην ομοιοστάση των επιπέδων TG και στο μεταβολισμό των VLDL.

Εν περιλήψει, η παρούσα μελέτη βρήκε ότι μία, και μόνο, συνεδρία μέτριας έντασης αερόβια άσκηση μειώνει τη συγκέντρωση VLDL-TG νηστείας σε γυναίκες μέσω συνδυασμού μειωμένης έκκρισης VLDL-TG από το ήπαρ και αυξημένης εκκαθάρισης VLDL-TG από το πλάσμα. Η υποθερμιδική διαίτα που προκαλεί ισόποσο έλλειμμα ενέργειας (~ 2 MJ), δεν έχει καμία επίδραση στη συγκέντρωση και κινητική των VLDL-TG. Συνεπώς, η άσκηση επηρεάζει την ομοιοστάση TG σε γυναίκες προκαλώντας μεταβολές στην κινητική των VLDL-TG που εξαρτώνται από την μυϊκή συστολή και είναι ανεξάρτητες από το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο που την συνοδεύει. Η παρούσα μελέτη, θεμελιώνει την ύπαρξη διαφορών των δυο φύλων στη ρύθμιση του μεταβολισμού TG μετά την άσκηση, καθώς και τη δυνατότητα ανάπτυξης παρεμβάσεων για τη βελτίωση των επιπέδων TG στο πλάσμα διαφορετικές για το κάθε φύλο.

3^η Ερευνητική μελέτη: Επίδραση του αρνητικού και θετικού ενεργειακού ισοζυγίου στον μεταβολισμό των τριγλυκεριδίων των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας σε υγιείς γυναίκες.

Η μελέτη είναι δημοσιευμένη ως εξής:

Bellou E, Maraki M, Magkos F, Bottonaki H, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Sidossis LS. EFFECT OF ACUTE NEGATIVE AND POSITIVE ENERGY BALANCE ON BASAL VERY-LOW DENSITY LIPOPROTEIN TRIGLYCERIDE METABOLISM IN WOMEN. PLoS One. 2013;8(3):e60251. doi: 10.1371/journal.pone.0060251. Epub 2013 Mar 22.

Εισαγωγή

Η αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων αποτελεί ένα ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, ειδικά στις γυναίκες (167). Η μακροπρόθεσμη ανισοροπία στο ενεργειακό ισοζύγιο μπορεί να οδηγήσει είτε σε αύξηση του σωματικού βάρους που σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων TG (124), είτε σε απώλεια σωματικού βάρους που σχετίζεται με μείωση στη συγκέντρωση TG (108). Παρόλαυτα, δεν είναι γνωστό ποια είναι η οξεία επίδραση του θετικού ή αρνητικού ισοζυγίου ενέργειας στον μεταβολισμό των TG.

Οι λιποπρωτεΐνες πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) αποτελούν τους κύριους μεταφορείς TG σε κατάσταση νηστείας (20). Έχει βρεθεί ότι η μακροπρόθεσμη μείωση στην ενεργειακή πρόσληψη που οδηγεί σε απώλεια βάρους, μειώνει τα επίπεδα ολικών TG και VLDL-TG μετά από μια περίοδο σταθεροποίησης βάρους, και η επίδραση αυτή μεσολαβείται από την μείωση στον ρυθμό έκκρισης VLDL-TG από το ήπαρ χωρίς να υπάρχει μεταβολή στον ρυθμό εκκαθάρισης των VLDL-TG από την κυκλοφορία (108, 112). Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης για πολύ μικρό χρονικό διάστημα (5 ημέρες, ενεργειακό έλλειμμα 3.8 MJ ανά ημέρα) μπορεί να μειώσει την συγκέντρωση TG νηστείας (121), και σε άλλη μελέτη επίσης βρέθηκε πως μια και μόνο ημέρα μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης (ενεργειακό έλλειμμα 2 MJ) μπορεί να μειώσει ελαφρώς την συγκέντρωση τριγλυκεριδίων νηστείας καθώς και την μεταγευματική τριγλυκεριδαμία (120). Παρόλαυτά, στην 2^η μελέτη της παρούσας διατριβής, δεν

παρατηρήθηκαν αλλαγές στην κινητική των VLDL-TG, το οποίο πιθανότατα οφείλεται στο ενεργειακό έλλειμμα (2 MJ) που δεν ήταν επαρκές για τις εθελόντριες που συμμετείχαν (179).

Από την άλλη πλευρά, το θετικό ισοζύγιο ενέργειας που επιτυγχάνεται μέσω της αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης έχει επίσης οξείες επιδράσεις στη συγκέντρωση και τον μεταβολισμό των TG, οι οποίες είναι ανεξάρτητες από την πρόσληψη βάρους (125-128). Παρόλαυτα, η επίδραση της αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης στη συγκέντρωση TG φαίνεται να εξαρτάται από το μακροθρεπτικό συστατικό που αυξάνεται στη διατροφή των εθελοντών. Συγκεκριμένα, η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης μέσω αύξησης της πρόσληψης υδατανθράκων και ιδιαίτερα φρουκτόζης για ένα μικρό χρονικό διάστημα (4-6 ημέρες) αυξάνει την συγκέντρωση ολικών TG και VLDL-TG (127, 130, 131), ενώ η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης μέσω αύξησης του λίπους για λίγες ημέρες μειώνει τα επίπεδα ολικών TG και VLDL-TG (125, 126, 132). Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τις οξείες αυτές επιδράσεις της αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης παραμένουν άγνωστοι, παρόλαυτά, σε συνθήκες ισοθερμιδικής, και όχι υπερθερμιδικής διαίτας, τόσο η αύξηση στον ηπατικό ρυθμό έκκρισης VLDL-TG (135) όσο και η μείωση στον ρυθμό εκκαθάρισης VLDL-TG (56) έχουν προταθεί ως υπεύθυνες για την αύξηση της συγκέντρωσης TG μετά από ισοθερμιδική διαίτα υψηλή σε υδατάνθρακες (2-5 εβδομάδες) σε σχέση με δίαιτες με μεγαλύτερο περιεχόμενο λίπους. Παρόλαυτα, η επίδραση της υπερθερμιδικής διαίτας με μικτό περιεχόμενο, στον μεταβολισμό των VLDL-TG παραμένει άγνωστη.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει τις οξείες επιδράσεις του θετικού και αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου στον μεταβολισμό των VLDL-TG σε υγιείς γυναίκες.

Μεθοδολογία

Εθελοντές και προκαταρκτικές μετρήσεις

Στη μελέτη συμμετείχαν 10 νέες υγιείς μη-παχύσαρκες γυναίκες (ηλικία: 22.0 ± 2.9 έτη, Δείκτης Μάζας Σώματος: $21.2 \pm 1.3 \text{ kg/m}^2$). Τα κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη έχουν αναφερθεί στην Γενική Μεθοδολογία (παράγραφος 5.1). Η επιτροπή Βιοηθικής του Χαρακοπείου Πανεπιστημίου ενέκρινε το πρωτόκολλο της μελέτης και οι εθελόντριες έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση.

Οι εθελόντριες πραγματοποίησαν προκαταρκτικές μετρήσεις 1-2 εβδομάδες πριν την έναρξη της μελέτης οι οποίες περιελάμβαναν: ανθρωπομετρία, ανάλυση σύστασης σώματος, μέτρηση βασικού μεταβολικού ρυθμού και συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας. (Γενική Μεθοδολογία).

Ερευνητικό πρωτόκολλο

Οι εθελόντριες πραγματοποίησαν τρεις μονοήμερες παρεμβάσεις με τυχαιοποιημένη σειρά και σε απόσταση μιας εβδομάδας τουλάχιστον μεταξύ τους: παρέμβαση ελέγχου, παρέμβαση μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης και παρέμβαση αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης. Δεν λήφθηκε υπόψη η φάση του έμμηνου κύκλου αφού έχει βρεθεί πως δεν επηρεάζει τον μεταβολισμό των VLDL-TG σε κατάσταση ηρεμίας (173). Την ημέρα μετά από κάθε παρέμβαση και μετά από 12ωρη νηστεία πραγματοποιήθηκε μεταβολική μελέτη (Γενική Μεθοδολογία). Ζητήθηκε από τις εθελόντριες να καταγράψουν την διατροφική τους πρόσληψη να απέχουν από οποιαδήποτε μορφή άσκησης για 2 ημέρες (εκτός από τις δραστηριότητες της καθημερινότητας) καθώς και από την κατανάλωση αλκοόλ ή καφεϊνούχων ποτών για 1 ημέρα πριν από κάθε παρέμβαση. Επίσης, τους ζητήθηκε να καταγράψουν την διατροφική τους πρόσληψη την ημέρα πριν από την πρώτη παρέμβαση και να επαναλάβουν την ίδια πρόσληψη τις ημέρες πριν από την δεύτερη και τρίτη παρέμβαση (δηλαδή, να αγοράσουν τα ίδια είδη και μάρκες τροφίμων, να χρησιμοποιήσουν τις ίδιες μεθόδους παρασκευής γευμάτων, κ.α) με σκοπό να αποφευχθούν διαφορές στην διατροφική πρόσληψη μεταξύ των παρεμβάσεων, που δεν ανήκαν στο σχεδιασμό της μελέτης. Η ανάλυση των ημερολογίων καταγραφής και των ανακλήσεων 24ώρου πραγματοποιήθηκε με χρήση του διατροφικού προγράμματος Diet Analysis Plus 8 (Cengage Learning, Florence, KY).

Παρέμβαση ελέγχου (Ισοθερμιδική δίαιτα): Για την παρέμβαση ελέγχου ζητήθηκε από τις εθελόντριες να ακολουθήσουν ένα ισοθερμιδικό διαιτολόγιο, το οποίο παρείχε την εκτιμώμενη ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη για διατήρηση του βάρους τους, και υπολογίστηκε πολλαπλασιάζοντας τον βασικό μεταβολικό ρυθμό τους (Γενική Μεθοδολογία) με ένα συντελεστή φυσικής δραστηριότητας 1.3-1.4 που αντιπροσωπεύει την ήπια φυσική δραστηριότητα τους (174).

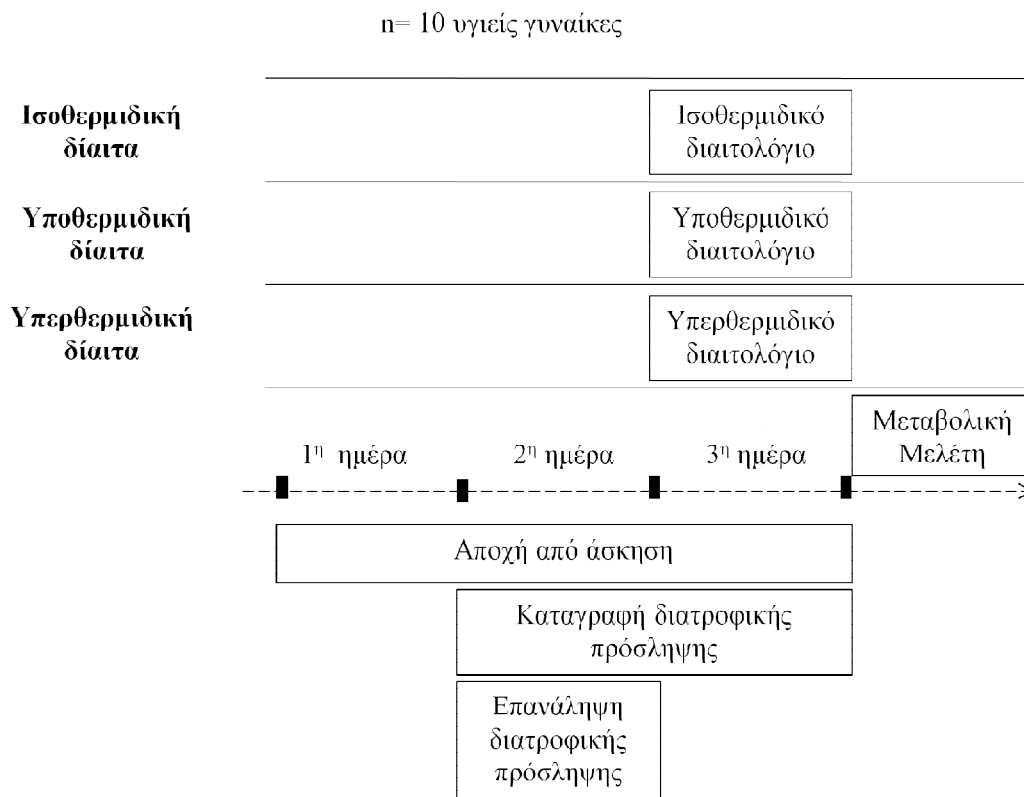
(ερωτηματολόγιο Φυσικής Δραστηριότητας: Γενική Μεθοδολογία) Συνεπώς, θεωρήθηκε πως οι εθελοντές βρίσκονταν σε ενεργειακό ισοζύγιο στην παρέμβαση ελέγχου.

Παρέμβαση μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης (Υποθερμιδική Δίαιτα): Για την παρέμβαση μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης ζητήθηκε από τις εθελόντριες να ακολουθήσουν ένα υποθερμιδικό διαιτολόγιο, το οποίο παρείχε την εκτιμώμενη ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη για διατήρηση του βάρους τους μείον 3 MJ.

Παρέμβαση αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης (Υπερθερμιδική Δίαιτα): Για την παρέμβαση αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης ζητήθηκε από τις εθελόντριες να ακολουθήσουν ένα υπερθερμιδικό διαιτολόγιο, το οποίο παρείχε την εκτιμώμενη ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη για διατήρηση του βάρους τους συν 3 MJ. Για να επιτευχθεί η μέγιστη συμμόρφωση των εθελοντριών στο διαιτολόγιο, η επιπλέον ενέργεια χορηγήθηκε μέσω δυο, ελεύθερων σε φυτικές ίνες, ενεργειακών ροφημάτων (6 KJ/ml), συμπληρωμάτων διατροφής (200ml/ρόφημα; 50% ενέργειας υδατάνθρακες, 15% πρωτεΐνη, and 35% λίπος; Fresubin, Fresenius Kabi).

Τα τρία διαιτολόγια σχεδιάστηκαν με σκοπό να παρέχουν 50% ενέργειας υδατάνθρακες, 20% πρωτεΐνη, and 30% λίπος. Η μακροθρεπτική σύσταση των διαιτολογίων αναλύεται στον Πίνακα 7.3.α. Για κάθε παρέμβαση ζητήθηκε από τις εθελόντριες να απέχουν από οποιαδήποτε μορφή άσκησης (εκτός από τις δραστηριότητες της καθημερινότητας).

Εικόνα 7.3.α: Ερευνητικό Πρωτόκολλο



Αποτελέσματα

Ενεργειακή πρόσληψη και διατροφικό περιεχόμενο πειραματικών διαιτών

Σε σύγκριση με την παρέμβαση ελέγχου (Ισοθερμιδική δίαιτα, Ενεργειακό Ισοζύγιο), οι εθελόντριες βρίσκονταν σε αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο ίσο με ~ 3 MJ κατά την παρέμβαση της υποθερμιδικής διαίτας και σε θετικό ενεργειακό ισοζύγιο ίσο με ~ 3 MJ κατά την παρέμβαση της υπερθερμιδικής διαίτας (Πίνακας 7.3.α).

Πίνακας 7.3.α: Ενεργειακή πρόσληψη και διατροφικό περιεχόμενο πειραματικών διαιτών.

	Ισοθερμιδική Δίαιτα	Υποθερμιδική Δίαιτα	Υπερθερμιδική Δίαιτα
Ενεργειακή πρόσληψη (MJ)	6.79±1.30	3.91±1.10* [†]	9.70±1.34*
Ενεργειακό Ισοζύγιο (MJ)	0	-2.89±0.42* [†]	2.91±0.32*
Υδατάνθρακες (gr)	216±34	127±34* [†]	307±33*
Πρωτεΐνη (gr)	80±18	47±15* [†]	100±35*
Λίπος (gr)	52±18	31±15* [†]	73±18*

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση (n = 10).

*Στατιστικά σημαντική διαφορά από την Ισοθερμιδική δίαιτα, $P < 0.05$.

[†]Στατιστικά σημαντική διαφορά από την Υπερθερμιδική δίαιτα, $P < 0.05$.

Μεταβολικοί δείκτες

Η συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας ήταν αυξημένη μετά από την υπερθερμιδική δίαιτα σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου ($P=0.042$) ή την υποθερμιδική δίαιτα ($P=0.001$) (Πίνακας 7.3.β). Η συγκέντρωση ινσουλίνης ορού ήταν χαμηλότερη μετά την υποθερμιδική δίαιτα σε σχέση με την υπερθερμιδική δίαιτα ($P<0.001$) (Πίνακας 7.3.β). Οι συγκεντρώσεις ολικών TG και VLDL-TG ήταν χαμηλότερες μετά την υποθερμιδική δίαιτα σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου ($P<0.05$) ή την υπερθερμιδική δίαιτα ($P<0.01$), αλλά δεν διέφερε μεταξύ των παρεμβάσεων ελέγχου και της υπερθερμιδικής διαίτας ($P=1.000$) (Πίνακας 7.3.β).

Πίνακας 7.3.β: Επίδραση της υποθερμιδικής και υπέρθερμιδικής διαίτας στο μεταβολικό προφίλ.

	Ισοθερμιδική Δίαιτα	Υποθερμιδική Δίαιτα	Υπερθερμιδική Δίαιτα
Γλυκόζη πλάσματος (mmol·L ⁻¹)	5.32±0.16	5.29±0.32 [†]	5.50±0.28*
Ινσουλίνη ορού (pmol·L ⁻¹)	5.40 (4.19, 6.95)	4.41 (3.03, 6.42) [†]	6.27 (4.67, 8.40)
Δείκτης HOMA-IR	1.28 (0.98, 1.67)	1.03 (0.69, 1.54) [†]	1.53 (1.11, 2.10)
Ολικά τριγλυκερίδια (mmol·L ⁻¹)	0.73±0.18	0.63±0.19* [†]	0.73±0.27
VLDL- τριγλυκερίδια (mmol·L ⁻¹)	0.35±0.13	0.26±0.14* [†]	0.39±0.22

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ή μέση τιμή με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (n = 10).

*Στατιστικά σημαντική διαφορά από την Ισοθερμιδική διαίτα, $P < 0.05$.

[†] Στατιστικά σημαντική διαφορά από την Υπερθερμιδική διαίτα, $P < 0.01$.

Συντομογραφίες: HOMA-IR, Ομοιοστατικό μοντέλο αξιολόγησης της ινσουλινο-αντίστασης; VLDL, λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας.

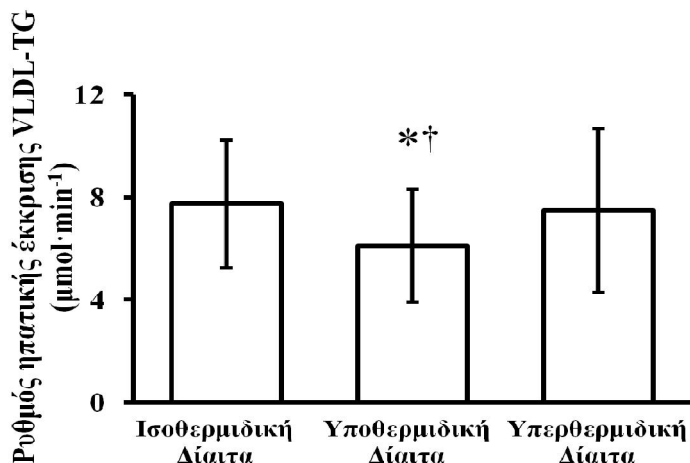
Κινητική VLDL-TG

Ο ρυθμός κλασματικής ανακύκλωσης (FTR) των VLDL-TG ήταν ίσος με 0.61 ± 0.08 pools·h⁻¹ μετά την ισοθερμιδική διαίτα (παρέμβαση ελέγχου) ενώ αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά μετά την υποθερμιδική διαίτα (0.69 ± 0.14 pools·h⁻¹, $P=0.014$ σε σχέση με την ισοθερμιδική διαίτα, $P<0.001$ σε σχέση με την υπερθερμιδική διαίτα) αλλά δεν άλλαξε μετά την υπερθερμιδική διαίτα (0.58 ± 0.17 pools·h⁻¹, $P=1.000$ σε σχέση με την ισοθερμιδική διαίτα). Σε σχέση με την παρέμβαση ελέγχου, ο ρυθμός ηπατικής έκκρισης VLDL-TG μειώθηκε κατά ~21% μετά την υποθερμιδική διαίτα ($P=0.023$) αλλά δεν άλλαξε μετά την υπερθερμιδική διαίτα ($P=1.000$) (Εικόνα 7.3.β), ενώ ο ρυθμός πλασματικής εκκαθάρισης VLDL-TG αυξήθηκε κατά ~12% μετά την υποθερμιδική διαίτα ($P=0.016$) αλλά δεν διέφερε μετά την υπερθερμιδική διαίτα ($P=1.000$) (Εικόνα 7.3.γ). Ακολούθως, ο μέσος χρόνος παραμονής των VLDL-TG στην κυκλοφορία μειώθηκε μετά την υποθερμιδική διαίτα ($P=0.044$) αλλά δεν διέφερε μετά την υπερθερμιδική διαίτα ($P=0.850$) εν συγκρίσει με την παρέμβαση ελέγχου (Εικόνα 7.3.δ).

Εικόνα 7.3.β: Επίδραση της υποθερμιδικής και υπερθερμιδικής διαίτας στο ρυθμό ηπατικής έκκρισης των τριγλυκεριδίων των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL-TG). Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ($n = 10$).

*Στατιστικά σημαντική διαφορά από την Ισοθερμιδική διαίτα, $P=0.023$.

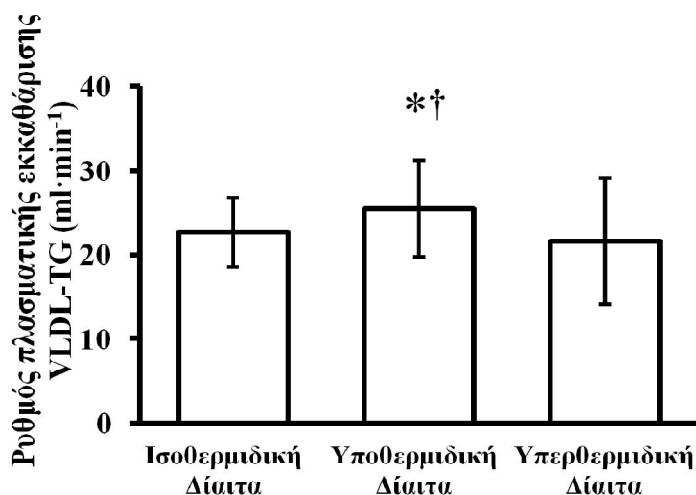
† Στατιστικά σημαντική διαφορά από την Υπερθερμιδική διαίτα, $P=0.036$.



Εικόνα 7.3.γ: Επίδραση της υποθερμιδικής και υπερθερμιδικής διαίτας στο ρυθμό πλασματικής εκκαθάρισης των τριγλυκεριδίων των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL-TG). Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ($n = 10$).

*Στατιστικά σημαντική διαφορά από την Ισοθερμιδική διαίτα, $P=0.016$.

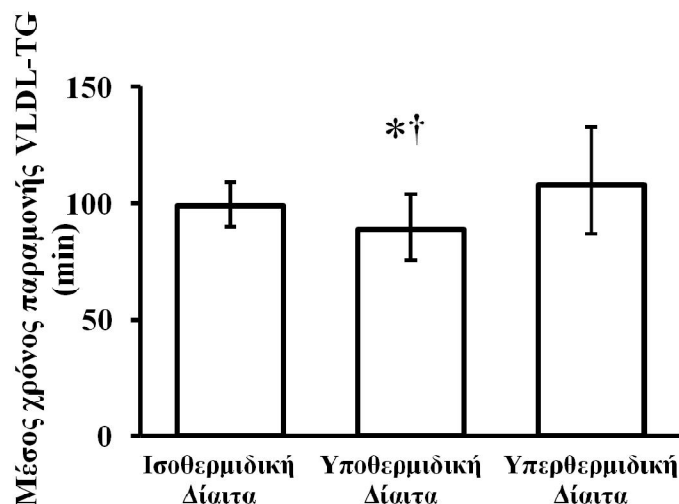
† Στατιστικά σημαντική διαφορά από την Υπερθερμιδική διαίτα, $P<0.001$.



Εικόνα 7.3.δ: Επίδραση της υποθερμιδικής και υπερθερμιδικής διαίτας στο μέσο χρόνο παραμονής των τριγλυκεριδίων των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας στην κυκλοφορία (VLDL-TG). Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέση τιμή με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (n = 10).

* Στατιστικά σημαντική διαφορά από την Ισοθερμιδική διαίτα, P=0.044.

† Στατιστικά σημαντική διαφορά από την Υπερθερμιδική διαίτα, P<0.001.



Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αξιολόγησε την επίδραση της μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης (υποθερμιδική διαίτα) και της αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης (υπερθερμιδική διαίτα) στην κινητική των VLDL-TG νηστείας σε υγιείς, μη-παχύσαρκες γυναίκες. Σε σύγκριση με μια ημέρα ισοθερμιδικής ενεργειακής πρόσληψης (παρέμβαση ελέγχου) βρέθηκε πως μια ημέρα μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης μειώνει την συγκέντρωση VLDL-TG πλάσματος κατά ~26%, λόγω μείωσης κατά 21% στο ρυθμό έκκρισης των VLDL-TG από το ήπαρ και αύξησης κατά 12% του ρυθμού εκκαθάρισης των VLDL-TG από την κυκλοφορία, ενώ μια ημέρα αυξημένης ενεργειακής πρόσληψης δεν είχε επίδραση στην συγκέντρωση και την κινητική των VLDL-TG. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η υποτριγλυκεριδαιμία που προκαλείται μετά από μια ημέρα υποθερμιδικής διαίτας στις γυναίκες εκδηλώνεται μέσω ενός διαφορετικού μηχανισμού (μειωμένη έκκριση και αυξημένη εκκαθάριση VLDL-TG) σε σχέση με αυτόν που έχει περιγραφεί προηγουμένως μετά από μακροπρόθεσμο διαιτητικό περιορισμό που οδηγεί σε απώλεια βάρους (μειωμένη έκκριση VLDL-TG χωρίς μεταβολή στην εκκαθάριση VLDL-TG) (108, 112). Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που παρατηρούνται μετά από αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο προκαλούμενο

από μείωση στην ενεργειακή πρόσληψη είναι συνεπώς ίδιοι με αυτούς που παρατηρούνται μετά από ενεργειακό έλλειμμα προκαλούμενο από αερόβια άσκηση σε γυναίκες (180) αλλά παρατηρούνται σε υψηλότερο κόστος ενέργειας.

Σε προηγούμενες μελέτες έχει βρεθεί πως η μακροπρόθεσμη μείωση της ενεργειακής πρόσληψης που οδηγεί σε μείωση του σωματικού βάρους κατά ~10% συνοδεύεται από μια μείωση κατά 40-50% στο ρυθμό ηπατικής έκκρισης VLDL-TG χωρίς να παρατηρείται αλλαγή στον ρυθμό εκκαθάρισης VLDL-TG σε παχύσαρκες γυναίκες και υπερτριγλυκεριδαιμικούς άνδρες (108, 112). Η επίδραση αυτή παρατηρείται μετά από μια περίοδο σταθεροποίησης βάρους, συνεπώς θεωρείται ανεξάρτητη της οξείας επίδρασης του αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου. Σε άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε υπερτριγλυκεριδαιμικούς εθελοντές, άνδρες και γυναίκες, η κινητική VLDL-TG αξιολογήθηκε κατά την ενεργή περίοδο απώλειας βάρους, και παρατηρήθηκε ότι ένας μήνας μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης (ενεργειακή πρόσληψη ίση με 4 MJ/ημέρα), οδήγησε σε σημαντική μείωση στο ρυθμό έκκρισης VLDL-TG από το ήπαρ καθώς και σε μια μικρότερη αύξηση στο ρυθμό εκκαθάρισης VLDL-TG από την κυκλοφορία (181). Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι μια ημέρα μειωμένης ενεργειακής πρόσληψης, χωρίς την επίδραση της απώλειας βάρους, επίσης οδηγεί σε μείωση στον ρυθμό έκκρισης VLDL-TG και σε αύξηση στο ρυθμό εκκαθάρισης VLDL-TG. Συγκεντρωτικά, οι παρατηρήσεις αυτές προτείνουν ότι η οξεία και μακροπρόθεσμη επίδραση του αρνητικού ενεργειακού ισοζυγίου έχουν τις ίδιες επιδράσεις στο μεταβολισμό των VLDL-TG, κυρίως μέσω της σημαντικής μείωσης που προκαλούν στον ρυθμό έκκρισης VLDL-TG αλλά και δευτερευόντως μέσω της μικρού μεγέθους αύξησης που προκαλούν στο ρυθμό εκκαθάρισης VLDL-TG. Η αύξηση στο ρυθμό εκκαθάρισης δεν είναι εμφανής όταν η απώλεια βάρους σταθεροποιείται (νέο ενεργειακό ισοζύγιο) γεγονός που υποδεικνύει ότι η αύξηση στο ρυθμό εκκαθάρισης σχετίζεται άμεσα με το αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας.

Σε προηγούμενη μελέτη βρέθηκε ότι η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης κατά 2 MJ δεν είχε επίδραση στην κινητική και τη συγκέντρωση VLDL-TG, παρόλο που μια συνεδρία μέτριας έντασης αερόβιας άσκησης που συνοδευόταν από αντίστοιχου μεγέθους ενεργειακό έλλειμμα μείωσε τη συγκέντρωση VLDL-TG πλάσματος νηστείας μέσω τόσο της μείωσης στο ρυθμό έκκρισης VLDL-TG όσο και της αύξησης στο ρυθμό εκκαθάρισης VLDL-TG, σε νεαρές υγιείς γυναίκες (180). Από την άλλη πλευρά, προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι το αρνητικό

ενεργειακό ισοζύγιο είναι σημαντικός παράγοντας για την επίτευξη της υποτριγλυκεριδαιμικής δράσης της αερόβιας άσκησης, γιατί όταν αυξηθεί η ενεργειακή πρόσληψη για να εξισορροπήσει την ενέργεια που δαπανάται κατά την άσκηση, η μείωση στη συγκέντρωση TG πλάσματος νηστείας εξαφανίζεται (104). Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης προτείνουν ότι η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης που προκαλεί μεγαλύτερο ενεργειακό έλλειμμα (~3 MJ) μειώνει τη συγκέντρωση VLDL-TG μέσω των ίδιων μηχανισμών που παρατηρούνται μετά από αερόβια άσκηση. Παρόλαυτα, η άσκηση είναι πιο αποτελεσματική από την υποθερμιδική δίαιτα εφόσον απαιτεί χαμηλότερο ενεργειακό έλλειμμα (2 έναντι 3 MJ) για να προκαλέσει τις απαραίτητες αλλαγές στην κινητική των VLDL-TG που θα οδηγήσουν σε υποτριγλυκεριδαιμία.

Σε αντίθεση με την υποθερμιδική δίαιτα, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι μια ημέρα θετικού ενεργειακού ισοζυγίου που επιτυγχάνεται μέσω αύξησης στην ενεργειακή πρόσληψη δεν έχει οξείες επιδράσεις στην συγκέντρωση και τον μεταβολισμό των VLDL-TG. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που αξιολογεί τις επιδράσεις μια και μόνο ημέρας υπερθερμιδικής διαίτας με μικτό διατροφικό περιεχόμενο στην κινητική των VLDL-TG. Προηγούμενες μελέτες που ανέφεραν αλλαγές στη συγκέντρωση VLDL-TG μετά από υπερθερμιδική δίαιτα αφορούσαν μεγαλύτερες περιόδους υπερθερμιδικής διαίτας (4-6 ημέρες, που οδηγούσαν σε μια μέτρια πρόσληψη βάρους) και επιπλέον εξέτασαν την επίδραση της αυξημένης πρόσληψης τροφής μέσω αύξησης ενός συγκεκριμένου μακροθρεπτικού συστατικού (υδατανθράκων ή λίπους) (125-132). Οι εν λόγω μελέτες έδειξαν ότι η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης, μέσω αύξησης της πρόσληψης λίπους, μειώνει τις συγκεντρώσεις των VLDL-TG (125, 126, 132), ενώ η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης μέσω αύξησης της πρόσληψης υδατανθράκων (130), και ιδιαίτερα φρουκτόζης (127, 132, 133), αυξάνει την συγκέντρωση των VLDL-TG. Από την άλλη πλευρά η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης μέσω αύξησης στην πρόσληψη τόσο υδατανθράκων όσο και λίπους δεν έχει καμία επίδραση στη συγκέντρωση VLDL-TG (129, 132). Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, δηλαδή πως η αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης με τρόπο που συνάδει με αυτό που παρατηρείται στην φυσιολογική ζωή (αύξηση της πρόσληψης όλων των μακροθρεπτικών) δεν έχει επίδραση στον μεταβολισμό των VLDL-TG. Παρόλαυτά, παρατηρήθηκε ότι μια, και μόνο, ημέρα θετικού ισοζυγίου ενέργειας διατάραξε την ομοιόσταση της γλυκόζης. Το εύρημα αυτό είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, που έδειξαν ότι υπερθερμιδική δίαιτα για 4-5 ημέρες είτε με φρουκτόζη (127) είτε με λίπος

(126) οδηγεί σε αύξηση στην συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (126, 127), γεγονός που υποδεικνύει ότι οι αρνητικές επιπτώσεις της υπερθερμιδικής διαίτας στον μεταβολισμό της γλυκόζης εκδηλώνονται πολύ γρήγορα. Παρόλο που είναι πιθανό η παρατηρούμενη επίδραση να είναι αποτέλεσμα του υψηλότερου φορτίου υδατανθράκων/γλυκόζης που προσλαμβάνεται κατά την υπερθερμιδική διαίτα, οι υποκείμενοι μηχανισμοί θα πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης έχουν σημαντικές προεκτάσεις. Πρώτον, το αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο που επιτυγχάνεται μέσω μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης μπορεί να βελτιώσει τις συγκεντρώσεις TG και VLDL-TG ανεξάρτητα από την απώλεια βάρους. Αυτό σημαίνει πως άτομα που ξεκινούν μια υποθερμιδική διαίτα με στόχο την απώλεια βάρους θα έχουν θετικές επιδράσεις στα επίπεδα TG σε πολύ αρχικό στάδιο, ακόμα και πριν μειωθεί το βάρος σώματος. Δεύτερον, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης τονίζουν την σημασία της σταθεροποίησης του βάρους (ενεργειακό ισοζύγιο) μετά από μια περίοδο απώλειας βάρους για να εκτιμηθούν οι πραγματικές επιπτώσεις της απώλειας στην κινητική των VLDL-TG (108, 112), αφού οι επιδράσεις που παρατηρούνται κατά την ενεργή απώλεια μπορεί στην πραγματικότητα να οφείλονται στο αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο. Τέλος, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης προτείνουν ότι η υποθερμιδική διαίτα, όπως και η άσκηση, μπορεί να βελτιώσει την συγκέντρωση VLDL-TG αλλά απαιτείται να δημιουργηθεί μεγαλύτερο έλλειμμα ενέργειας, συνεπώς και οι δυο παρεμβάσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ρύθμιση της τριγλυκεριδαίμιας. Ένας σημαντικός περιορισμός της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι μελετήθηκαν μόνο υγιείς νεαρές γυναίκες με σχετικά χαμηλές συγκεντρώσεις TG, συνεπώς τα συμπεράσματα δεν μπορούν να επεκταθούν και στους άνδρες, ή σε παχύσαρκα και υπερτριγλυκεριδαϊκά άτομα. Επίσης, δεν αξιολογήθηκε η κινητική της VLDL-apo B-100 η οποία είναι ενδεικτική της μεταβολικής συμπεριφοράς του σωματιδίου VLDL, σε αντίθεση με τη μεταβολική συμπεριφορά των TG τα οποία περιέχει. Έχει βρεθεί πως οι κινητικές των VLDL-TG και VLDL-apoB-100 ρυθμίζονται ανεξάρτητα και επηρεάζονται διαφορετικά από μια παρέμβαση όπως η άσκηση (71), η μακροθρεπτική σύσταση της διαίτας (166), και η απώλεια βάρους (108). Συνεπώς, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε την πιθανότητα ότι η υποθερμιδική και υπερθερμιδική διαίτα επηρεάζει την κινητική της VLDL-apoB-100 άρα και τον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Η πιθανότητα αυτή θα πρέπει να αξιολογηθεί σε μελλοντικές μελέτες.

Συμπερασματικά, το αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας που επιτυγχάνεται μέσω υποθερμιδικής διαίτας για μια ημέρα μειώνει την συγκέντρωση VLDL-TG σε υγιείς γυναίκες μέσω της μείωσης της έκκρισης VLDL-TG από το ήπαρ άλλα και της αύξησης της εκκαθάρισης VLDL-TG από τους περιφερικούς ιστούς. Το θετικό ισοζύγιο ενέργειας που προκαλείται από την αύξηση της θερμιδικής πρόσληψης για μια ημέρα δεν έχει καμία επίδραση στη συγκέντρωση και την κινητική των VLDL-TG. Συγκεντρωτικά, τα αποτελέσματα από την παρούσα μελέτη υποδεικνύουν ότι το θετικό και αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο δεν μπορούν να θεωρηθούν ως αντίθετες πλευρές ενός νομίσματος, τουλάχιστον όσον αφορά τον μεταβολισμό των VLDL-TG.

8. Σύνοψη και μελλοντικές κατευθύνσεις

Στην παρούσα διατριβή, αξιολογήθηκε η επίδραση παρεμβάσεων στην ενεργειακή δαπάνη και στην ενεργειακή πρόσληψη, που οδηγούν σε αλλαγές στο ενεργειακό ισοζύγιο, στο μεταβολισμό των VLDL-TG στο στάδιο νηστείας, με χρήση σταθερών ισοτόπων ιχνηθέτησης. Πιο συγκεκριμένα, διερευνήθηκαν: Α) η επίδραση μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης στον μεταβολισμό των VLDL-TG, 14h και 48h μετά το τέλος της άσκησης, σε υγιείς άνδρες (1^η ερευνητική μελέτη), Β) η επίδραση μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης και η επίδραση της οξείας μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης, που προκαλούν το ίδιο ενεργειακό έλλειμμα, στον μεταβολισμό των VLDL-TG σε υγιείς γυναίκες (2^η ερευνητική μελέτη) και Γ) η επίδραση της οξείας μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης και η επίδραση της οξείας αύξησης της ενεργειακής πρόσληψης, στον μεταβολισμό των VLDL-TG σε υγιείς γυναίκες (3^η ερευνητική μελέτη).

Συγκεντρωτικά, τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τις μελέτες της παρούσας διατριβής μπορούν να συνοψιστούν στα εξής:

1. Μια συνεδρία αερόβιας άσκησης υψηλής έντασης μειώνει την συγκέντρωση VLDL-TG, 14 h μετά το τέλος της άσκησης, μέσω αύξησης της εκκαθάρισης των VLDL-TG από την κυκλοφορία, σε υγιείς άνδρες δηλαδή με τον ίδιο τρόπο που έχει παρατηρηθεί και μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης (71, 72). Η μείωση που παρατηρείται στην τριγλυκεριδαμία επιτυγχάνεται παρά την χαμηλή ενεργειακή δαπάνη της άσκησης (2MJ), γεγονός που δείχνει ότι η αερόβια άσκηση υψηλής έντασης υπερτερεί σε σχέση με την μέτριας έντασης άσκηση. Σε συνδυασμό με αποτελέσματα προηγούμενης μελέτης (93), φαίνεται πως η οξεία (η επίδραση μιας συνεδρίας) και η μακροπρόθεσμη (η επίδραση της προπόνησης) επίδραση της αερόβιας άσκησης στον μεταβολισμό των VLDL-TG διαφέρουν αφού η μια συνεδρία άσκησης υψηλής έντασης δεν επέδρασε στην συγκέντρωση ή τον μεταβολισμό των VLDL-TG 48h μετά την άσκηση ενώ η προπόνηση μείωσε την συγκέντρωση των VLDL-TG 48h μετά την τελευταία συνεδρία μέσω μείωσης της έκκρισης των VLDL-TG.

2. Μια συνεδρία αερόβιας άσκησης μέτριας έντασης, που προκαλεί ενεργειακό έλλειμμα της τάξης των 2MJ, μειώνει την συγκέντρωση VLDL-TG σε υγιείς γυναίκες μέσω μείωσης του ρυθμού ηπατικής έκκρισης και αύξησης του ρυθμού εκκαθάρισης των VLDL-TG. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που μειώνουν την συγκέντρωση VLDL-TG μετά από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης στις γυναίκες είναι διαφορετικοί σε σχέση με τους άνδρες, αφού σε άλλες μελέτες έχει βρεθεί πως η υποτριγλυκεριδαιμία που προκαλείται από μια συνεδρία αερόβιας άσκησης σε άνδρες οφείλεται μόνο στην αύξηση της εκκαθάρισης των VLDL-TG από την κυκλοφορία (71, 72). Η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης που προκαλεί ενεργειακό έλλειμμα αντίστοιχο με αυτό της άσκησης (2MJ) δεν οδηγεί σε μεταβολές στην συγκέντρωση και τον μεταβολισμό των VLDL-TG γεγονός που δείχνει ότι η άσκηση επηρεάζει τον μεταβολισμό των TG μέσω επιδράσεων στην κινητική των VLDL-TG που είναι ανεξάρτητες από το αρνητικό ισοζύγιο αλλά εξαρτώνται από την μυϊκή συστολή.
3. Η μείωση της ενεργειακής πρόσληψης κατά 3MJ για μια, και μόνο, ημέρα μειώνει την συγκέντρωση VLDL-TG πλάσματος λόγω μείωσης στο ρυθμό έκκρισης των VLDL-TG από το ήπαρ και αύξησης στο ρυθμό εκκαθάρισης των VLDL-TG από την κυκλοφορία. Συνεπώς, οι υποκείμενοι μηχανισμοί που παρατηρούνται μετά από αρνητικό ενεργειακό ισοζύγιο προκαλούμενο από μείωση στην ενεργειακή πρόσληψη είναι ίδιοι με αυτούς που παρατηρούνται μετά από ενεργειακό έλλειμμα προκαλούμενο από αερόβια άσκηση σε γυναίκες αλλά παρατηρούνται σε υψηλότερο κόστος ενέργειας (3MJ έναντι 2MJ). Οι επιδράσεις που παρατηρούνται στον μεταβολισμό των VLDL-TG μετά από οξεία μείωση της ενεργειακής πρόσληψης διαφέρουν από την επίδραση της μακροπρόθεσμης μείωσης της ενεργειακής πρόσληψης που οδηγεί σε απώλεια βάρους αφού η τελευταία μειώνει την συγκέντρωση VLDL-TG, μόνο μέσω μείωσης της έκκρισης των VLDL-TG από το ήπαρ, σε παχύσαρκες γυναίκες (108). Είναι πιθανό, πως η αύξηση στην εκκαθάριση των VLDL-TG είναι χαρακτηριστική των οξέων παρεμβάσεων δηλαδή συνδέεται άμεσα με την ύπαρξη αρνητικού ισοζυγίου ενέργειας. Η αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης κατά 3MJ για μια και μόνο ημέρα, δεν επιδρά στην συγκέντρωση και τον μεταβολισμό των VLDL-TG πλάσματος αλλά επηρεάζει αρνητικά την συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ευρήματα της παρούσας διατριβής, προκύπτουν νέα ερωτήματα που μπορούν να διερευνηθούν σε μελλοντικές μελέτες. Αρχικά θα πρέπει να αναφερθεί πως η αξιολόγηση παρεμβάσεων που μειώνουν την τριγλυκεριδαίμια, σε υγιή άτομα παρότι είναι χρήσιμη και είναι ενδεικτική της συμπεριφοράς του μεταβολισμού υπό φυσιολογικές συνθήκες, έχει ως απώτερο σκοπό την εύρεση χρήσιμων και αποτελεσματικών παρεμβάσεων σε άτομα όπως είναι τα παχύσαρκα και υπερτριγλυκεριδαίμια άτομα. Συνεπώς θα ήταν ενδιαφέρον να αξιολογηθούν οι παρεμβάσεις αυτές και σε άτομα τα οποία έχουν διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Δεύτερον, η παρούσα διατριβή κατέληξε στο ότι η επίδραση μιας συνεδρίας αερόβιας άσκησης στο μεταβολισμό των VLDL-TG διαφέρει στους άνδρες και στις γυναίκες. Θα ήταν ενδιαφέρον να συγκριθεί και ο συνδυασμός άσκησης με φαρμακευτική αντιμετώπιση σε υπερτριγλυκεριδαίμικους άνδρες και γυναίκες. Τρίτον, η αξιολόγηση της κινητικής της VLDL-apo B-100 σε μελλοντικές μελέτες που εξετάζουν αντίστοιχες παρεμβάσεις θα ήταν χρήσιμο να πραγματοποιηθεί, αφού είναι ενδεικτική της μεταβολικής συμπεριφοράς του σωματιδίου VLDL, σε αντίθεση με τη μεταβολική συμπεριφορά των TG τα οποία περιέχει και μπορεί να δώσει ακόμα περισσότερες πληροφορίες για τις αλλαγές στο μεταβολισμό των VLDL μετά την επίδραση μιας παρέμβασης. Τέλος, η ακριβής επίδραση της υπερθερμιδικής δίαιτας στον μεταβολισμό της γλυκόζης θα ήταν χρήσιμο να διαλευκανθεί αφού παρατηρήθηκε αρνητική επίδραση στην συγκέντρωση της, μετά από οξεία αύξηση της ενεργειακής πρόσληψης η οποία δεν συνοδεύτηκε από πρόσληψη βάρους.

9. Βιβλιογραφία

1. Heron M, Tejada-Vera B. Deaths: leading causes for 2005. Natl Vital Stat Rep 2009;58:1-97.
2. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143-421.
3. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Nordestgaard BG. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. JAMA 2008;300:2142-52.
4. Labreuche J, Touboul PJ, Amarenco P. Plasma triglyceride levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review of the epidemiological studies. Atherosclerosis 2009;203:331-45.
5. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. Circulation 2007;115:450-8.
6. Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. Am J Cardiol 1992;70:733-7.
7. Assmann G, Schulte H, Funke H, von Eckardstein A. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. Eur Heart J 1998;19 Suppl M:M8-14.
8. Arsenault BJ, Rana JS, Stroes ES, et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol: respective contributions of non-high-density lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, and the total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio to coronary heart disease risk in apparently healthy men and women. J Am Coll Cardiol 2009;55:35-41.
9. Abdel-Maksoud MF, Hokanson JE. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. Semin Vasc Med 2002;2:325-33.

10. Gianturco SH, Ramprasad MP, Song R, Li R, Brown ML, Bradley WA. Apolipoprotein B-48 or its apolipoprotein B-100 equivalent mediates the binding of triglyceride-rich lipoproteins to their unique human monocyte-macrophage receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:968-76.
11. Rapp JH, Lespine A, Hamilton RL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins isolated by selected-affinity anti-apolipoprotein B immunosorption from human atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1767-74.
12. Huff MW, Sawyez CG, Connelly PW, Maguire GF, Little JA, Hegele RA. Beta-VLDL in hepatic lipase deficiency induces apoE-mediated cholesterol ester accumulation in macrophages. *Arterioscler Thromb* 1993;13:1282-90.
13. Cullen P. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor. *Am J Cardiol* 2000;86:943-9.
14. Lamon-Fava S, Wilson PW, Schaefer EJ. Impact of body mass index on coronary heart disease risk factors in men and women. The Framingham Offspring Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:1509-15.
15. Austin MA. Plasma triglyceride as a risk factor for cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 1998;14 Suppl B:14B-17B.
16. Cambien F, Jacqueson A, Richard JL, Warnet JM, Ducimetiere P, Claude JR. Is the level of serum triglyceride a significant predictor of coronary death in "normocholesterolemic" subjects? The Paris Prospective Study. *Am J Epidemiol* 1986;124:624-32.
17. Dullaart RP, Sluiter WJ, Dikkeschei LD, Hoogenberg K, Van Tol A. Effect of adiposity on plasma lipid transfer protein activities: a possible link between insulin resistance and high density lipoprotein metabolism. *Eur J Clin Invest* 1994;24:188-94.
18. Packard CJ, Demant T, Stewart JP, et al. Apolipoprotein B metabolism and the distribution of VLDL and LDL subfractions. *J Lipid Res* 2000;41:305-18.

19. Blum CB. Dynamics of apolipoprotein E metabolism in humans. *J Lipid Res* 1982;23:1308-16.
20. Gibbons GF, Wiggins D, Brown AM, Hebbachi AM. Synthesis and function of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans* 2004;32:59-64.
21. Gibbons GF. Assembly and secretion of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochem J* 1990;268:1-13.
22. Mahley RW, Innerarity TL, Rall SC, Jr., Weisgraber KH. Plasma lipoproteins: apolipoprotein structure and function. *J Lipid Res* 1984;25:1277-94.
23. Yang CY, Chen SH, Gianturco SH, et al. Sequence, structure, receptor-binding domains and internal repeats of human apolipoprotein B-100. *Nature* 1986;323:738-42.
24. Elovson J, Chatterton JE, Bell GT, et al. Plasma very low density lipoproteins contain a single molecule of apolipoprotein B. *J Lipid Res* 1988;29:1461-73.
25. Gibbons GF, Islam K, Pease RJ. Mobilisation of triacylglycerol stores. *Biochim Biophys Acta* 2000;1483:37-57.
26. Packard CJ. Understanding coronary heart disease as a consequence of defective regulation of apolipoprotein B metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1999;10:237-44.
27. Shelness GS, Sellers JA. Very-low-density lipoprotein assembly and secretion. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:151-7.
28. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 2005;36:232-40.
29. Rustaeus S, Lindberg K, Stillemark P, et al. Assembly of very low density lipoprotein: a two-step process of apolipoprotein B core lipidation. *J Nutr* 1999;129:463S-466S.

30. Barrows BR, Parks EJ. Contributions of different fatty acid sources to very low-density lipoprotein-triacylglycerol in the fasted and fed states. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1446-52.
31. Karpe F, Bickerton AS, Hodson L, Fielding BA, Tan GD, Frayn KN. Removal of triacylglycerols from chylomicrons and VLDL by capillary beds: the basis of lipoprotein remnant formation. *Biochem Soc Trans* 2007;35:472-6.
32. Breckenridge WC. The catabolism of very low density lipoproteins. *Can J Biochem Cell Biol* 1985;63:890-7.
33. Bickerton AS, Roberts R, Fielding BA, et al. Preferential uptake of dietary Fatty acids in adipose tissue and muscle in the postprandial period. *Diabetes* 2007;56:168-76.
34. Miles JM, Park YS, Walewicz D, et al. Systemic and forearm triglyceride metabolism: fate of lipoprotein lipase-generated glycerol and free fatty acids. *Diabetes* 2004;53:521-7.
35. Morton RE, Zilversmit DB. Inter-relationship of lipids transferred by the lipid-transfer protein isolated from human lipoprotein-deficient plasma. *J Biol Chem* 1983;258:11751-7.
36. Yen FT, Deckelbaum RJ, Mann CJ, Marcel YL, Milne RW, Tall AR. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein activity by monoclonal antibody. Effects on cholesteryl ester formation and neutral lipid mass transfer in human plasma. *J Clin Invest* 1989;83:2018-24.
37. Zambon A, Bertocco S, Vitturi N, Polentarutti V, Vianello D, Crepaldi G. Relevance of hepatic lipase to the metabolism of triacylglycerol-rich lipoproteins. *Biochem Soc Trans* 2003;31:1070-4.
38. Fisher RM, Coppack SW, Humphreys SM, Gibbons GF, Frayn KN. Human triacylglycerol-rich lipoprotein subfractions as substrates for lipoprotein lipase. *Clin Chim Acta* 1995;236:7-17.

39. LaRosa JC, Levy RI, Herbert P, Lux SE, Fredrickson DS. A specific apoprotein activator for lipoprotein lipase. *Biochem Biophys Res Commun* 1970;41:57-62.
40. Le NA, Gibson JC, Ginsberg HN. Independent regulation of plasma apolipoprotein C-II and C-III concentrations in very low density and high density lipoproteins: implications for the regulation of the catabolism of these lipoproteins. *J Lipid Res* 1988;29:669-77.
41. Brown WV, Baginsky ML. Inhibition of lipoprotein lipase by an apoprotein of human very low density lipoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 1972;46:375-82.
42. Wang CS, McConathy WJ, Kloer HU, Alaupovic P. Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effect of apolipoprotein C-III. *J Clin Invest* 1985;75:384-90.
43. Jong MC, Dahlmans VE, Hofker MH, Havekes LM. Nascent very-low-density lipoprotein triacylglycerol hydrolysis by lipoprotein lipase is inhibited by apolipoprotein E in a dose-dependent manner. *Biochem J* 1997;328 (Pt 3):745-50.
44. Jong MC, Hofker MH, Havekes LM. Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2, and ApoC3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:472-84.
45. Shachter NS. Apolipoproteins C-I and C-III as important modulators of lipoprotein metabolism. *Curr Opin Lipidol* 2001;12:297-304.
46. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:503-19.
47. Magkos F. Basal very low-density lipoprotein metabolism in response to exercise: mechanisms of hypotriacylglycerolemia. *Prog Lipid Res* 2009;48:171-90.
48. Parhofer KG, Barrett PH. Thematic review series: patient-oriented research. What we have learned about VLDL and LDL metabolism from human kinetics studies. *J Lipid Res* 2006;47:1620-30.

49. Magkos F, Sidossis LS. Measuring very low density lipoprotein-triglyceride kinetics in man in vivo: how different the various methods really are. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:547-55.
50. Thompson GN, Pacy PJ, Ford GC, Halliday D. Practical considerations in the use of stable isotope labelled compounds as tracers in clinical studies. *Biomed Environ Mass Spectrom* 1989;18:321-7.
51. Sidossis LS, Magkos F, Mittendorfer B, Wolfe RR. Stable isotope tracer dilution for quantifying very low-density lipoprotein-triacylglycerol kinetics in man. *Clin Nutr* 2004;23:457-66.
52. Marsh JB. Lipoprotein metabolism in obesity and diabetes: insights from stable isotope kinetic studies in humans. *Nutr Rev* 2003;61:363-75.
53. Eaton RP, Berman M, Steinberg D. Kinetic studies of plasma free fatty acid and triglyceride metabolism in man. *J Clin Invest* 1969;48:1560-79.
54. Nestel PJ. Triglyceride turnover in man. Effects of dietary carbohydrate. *Prog Biochem Pharmacol* 1973;8:125-60.
55. Pont F, Duvillard L, Verges B, Gambert P. Development of compartmental models in stable-isotope experiments: application to lipid metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:853-60.
56. Parks EJ, Krauss RM, Christiansen MP, Neese RA, Hellerstein MK. Effects of a low-fat, high-carbohydrate diet on VLDL-triglyceride assembly, production, and clearance. *J Clin Invest* 1999;104:1087-96.
57. Siler SQ, Neese RA, Parks EJ, Hellerstein MK. VLDL-triglyceride production after alcohol ingestion, studied using [2-¹³C] glycerol. *J Lipid Res* 1998;39:2319-28.

58. Lemieux S, Patterson BW, Carpentier A, Lewis GF, Steiner G. A stable isotope method using a [(2)H(5)]glycerol bolus to measure very low density lipoprotein triglyceride kinetics in humans. *J Lipid Res* 1999;40:2111-7.
59. Farquhar JW, Gross RC, Wagner RM, Reaven GM. Validation of an Incompletely Coupled Two-Compartment Nonrecycling Catenary Model for Turnover of Liver and Plasma Triglyceride in Man. *J Lipid Res* 1965;6:119-34.
60. Zech LA, Grundy SM, Steinberg D, Berman M. Kinetic model for production and metabolism of very low density lipoprotein triglycerides. Evidence for a slow production pathway and results for normolipidemic subjects. *J Clin Invest* 1979;63:1262-73.
61. Matthews DE, Pesola GR, Kvetan V. Glycerol metabolism in humans: validation of 2H- and 13C-labelled tracers. *Acta Diabetol* 1991;28:179-84.
62. Patterson BW, Mittendorfer B, Elias N, Satyanarayana R, Klein S. Use of stable isotopically labeled tracers to measure very low density lipoprotein-triglyceride turnover. *J Lipid Res* 2002;43:223-33.
63. Wang W, Basinger A, Neese RA, et al. Effect of nicotinic acid administration on hepatic very low density lipoprotein-triglyceride production. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E540-7.
64. Magkos F, Sidossis LS. Methodological approaches to the study of metabolism across individual tissues in man. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:501-10.
65. Fletcher B, Berra K, Ades P, et al. Managing abnormal blood lipids: a collaborative approach. *Circulation* 2005;112:3184-209.
66. Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, Thompson PD. Lipids, lipoproteins, and exercise. *J Cardiopulm Rehabil* 2002;22:385-98.

67. Holloszy JO, Skinner JS, Toro G, Cureton TK. Effects of a Six Month Program of Endurance Exercise on the Serum Lipids of Middle-Aged Man. *Am J Cardiol* 1964;14:753-60.
68. Crouse SF, O'Brien BC, Grandjean PW, Lowe RC, Rohack JJ, Green JS. Effects of training and a single session of exercise on lipids and apolipoproteins in hypercholesterolemic men. *J Appl Physiol* 1997;83:2019-28.
69. Herd SL, Hardman AE, Boobis LH, Cairns CJ. The effect of 13 weeks of running training followed by 9 d of detraining on postprandial lipaemia. *Br J Nutr* 1998;80:57-66.
70. Maraki M, Sidossis LS. Effects of energy balance on postprandial triacylglycerol metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:608-17.
71. Magkos F, Wright DC, Patterson BW, Mohammed BS, Mittendorfer B. Lipid metabolism response to a single, prolonged bout of endurance exercise in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E355-62.
72. Tsekouras YE, Yanni AE, Bougatsas D, Kavouras SA, Sidossis LS. A single bout of brisk walking increases basal very low-density lipoprotein triacylglycerol clearance in young men. *Metabolism* 2007;56:1037-43.
73. Magkos F, Patterson BW, Mohammed BS, Mittendorfer B. A single 1-h bout of evening exercise increases basal FFA flux without affecting VLDL-triglyceride and VLDL-apolipoprotein B-100 kinetics in untrained lean men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292:E1568-74.
74. Gill JM, Frayn KN, Wootton SA, Miller GJ, Hardman AE. Effects of prior moderate exercise on exogenous and endogenous lipid metabolism and plasma factor VII activity. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:517-27.
75. Tsetsonis NV, Hardman AE. Effects of low and moderate intensity treadmill walking on postprandial lipaemia in healthy young adults. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1996;73:419-26.

76. Tsetsonis NV, Hardman AE, Mastana SS. Acute effects of exercise on postprandial lipemia: a comparative study in trained and untrained middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 1997;65:525-33.
77. Petitt DS, Arngrimsson SA, Cureton KJ. Effect of resistance exercise on postprandial lipemia. *J Appl Physiol* 2003;94:694-700.
78. Annuzzi G, Jansson E, Kaijser L, Holmquist L, Carlson LA. Increased removal rate of exogenous triglycerides after prolonged exercise in man: time course and effect of exercise duration. *Metabolism* 1987;36:438-43.
79. Gyntelberg F, Brennan R, Holloszy JO, Schonfeld G, Rennie MJ, Weidman SW. Plasma triglyceride lowering by exercise despite increased food intake in patients with type IV hyperlipoproteinemia. *Am J Clin Nutr* 1977;30:716-20.
80. Malkova D, Evans RD, Frayn KN, Humphreys SM, Jones PR, Hardman AE. Prior exercise and postprandial substrate extraction across the human leg. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E1020-8.
81. Magkos F, Patterson BW, Mohammed BS, Mittendorfer B. Basal adipose tissue and hepatic lipid kinetics are not affected by a single exercise bout of moderate duration and intensity in sedentary women. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:327-34.
82. Lamarche B, Uffelman KD, Carpentier A, et al. Triglyceride enrichment of HDL enhances in vivo metabolic clearance of HDL apo A-I in healthy men. *J Clin Invest* 1999;103:1191-9.
83. Foger B, Wohlfarter T, Ritsch A, et al. Kinetics of lipids, apolipoproteins, and cholesteryl ester transfer protein in plasma after a bicycle marathon. *Metabolism* 1994;43:633-9.
84. Seip RL, Semenkovich CF. Skeletal muscle lipoprotein lipase: molecular regulation and physiological effects in relation to exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 1998;26:191-218.
85. Seip RL, Angelopoulos TJ, Semenkovich CF. Exercise induces human lipoprotein lipase gene expression in skeletal muscle but not adipose tissue. *Am J Physiol* 1995;268:E229-36.

86. Herd SL, Kiens B, Boobis LH, Hardman AE. Moderate exercise, postprandial lipemia, and skeletal muscle lipoprotein lipase activity. *Metabolism* 2001;50:756-62.
87. Kiens B, Lithell H. Lipoprotein metabolism influenced by training-induced changes in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1989;83:558-64.
88. Gill JM, Al-Mamari A, Ferrell WR, et al. Effects of a moderate exercise session on postprandial lipoproteins, apolipoproteins and lipoprotein remnants in middle-aged men. *Atherosclerosis* 2006;185:87-96.
89. Bengtsson G, Olivecrona T. Lipoprotein lipase. Mechanism of product inhibition. *Eur J Biochem* 1980;106:557-62.
90. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation* 2008;118:346-54.
91. Tjonna AE, Stolen TO, Bye A, et al. Aerobic interval training reduces cardiovascular risk factors more than a multitreatment approach in overweight adolescents. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:317-26.
92. Tjonna AE, Rognmo O, Bye A, Stolen TO, Wisloff U. Time course of endothelial adaptation after acute and chronic exercise in patients with metabolic syndrome. *J Strength Cond Res* 2011;25:2552-8.
93. Tsekouras YE, Magkos F, Kellas Y, Basioukas KN, Kavouras SA, Sidossis LS. High-intensity interval aerobic training reduces hepatic very low-density lipoprotein-triglyceride secretion rate in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E851-8.
94. Magkos F, Tsekouras Y, Kavouras SA, Mittendorfer B, Sidossis LS. Improved insulin sensitivity after a single bout of exercise is curvilinearly related to exercise energy expenditure. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:59-64.

95. Magkos F, Tsekouras YE, Prentzas KI, et al. Acute exercise-induced changes in basal VLDL-triglyceride kinetics leading to hypotriglyceridemia manifest more readily after resistance than endurance exercise. *J Appl Physiol* 2008;105:1228-36.
96. Magkos F, Mittendorfer B. Gender differences in lipid metabolism and the effect of obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009;36:245-65, vii.
97. Magkos F, Patterson BW, Mohammed BS, Klein S, Mittendorfer B. Women produce fewer but triglyceride-rich very low-density lipoproteins than men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1311-8.
98. Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Effect of sex and obesity on basal VLDL-triacylglycerol kinetics. *Am J Clin Nutr* 2003;77:573-9.
99. Gill JM, Herd SL, Tsetsonis NV, Hardman AE. Are the reductions in triacylglycerol and insulin levels after exercise related? *Clin Sci (Lond)* 2002;102:223-31.
100. Thomas TR, Horner KE, Langdon MM, et al. Effect of exercise and medium-chain fatty acids on postprandial lipemia. *J Appl Physiol* 2001;90:1239-46.
101. Davis J, Murphy M, Trinick T, Duly E, Nevill A, Davison G. Acute effects of walking on inflammatory and cardiovascular risk in sedentary post-menopausal women. *J Sports Sci* 2008;26:303-9.
102. Gill JM, Herd SL, Hardman AE. Moderate exercise and post-prandial metabolism: issues of dose-response. *J Sports Sci* 2002;20:961-7.
103. Weise SD, Grandjean PW, Rohack JJ, Womack JW, Crouse SF. Acute changes in blood lipids and enzymes in postmenopausal women after exercise. *J Appl Physiol* 2005;99:609-15.
104. Burton FL, Malkova D, Caslake MJ, Gill JM. Energy replacement attenuates the effects of prior moderate exercise on postprandial metabolism in overweight/obese men. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:481-9.

105. Harrison M, O'Gorman DJ, McCaffrey N, et al. Influence of acute exercise with and without carbohydrate replacement on postprandial lipid metabolism. *J Appl Physiol* 2009;106:943-9.
106. Gill JM, Hardman AE. Postprandial lipemia: effects of exercise and restriction of energy intake compared. *Am J Clin Nutr* 2000;71:465-71.
107. Maraki M, Magkos F, Christodoulou N, et al. One day of moderate energy deficit reduces fasting and postprandial triacylglycerolemia in women: The role of calorie restriction and exercise. *Clin Nutr* 2009.
108. Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Effect of weight loss on VLDL-triglyceride and apoB-100 kinetics in women with abdominal obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E549-56.
109. Maraki MI, Aggelopoulou N, Christodoulou N, et al. Lifestyle Intervention Leading to Moderate Weight Loss Normalizes Postprandial Triacylglycerolemia Despite Persisting Obesity. *Obesity* (Silver Spring) 2010.
110. Chan DC, Watts GF, Ng TW, Yamashita S, Barrett PH. Effect of weight loss on markers of triglyceride-rich lipoprotein metabolism in the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2008;38:743-51.
111. Dallongeville J, Gruson E, Dallinga-Thie G, Pigeyre M, Gomila S, Romon M. Effect of weight loss on the postprandial response to high-fat and high-carbohydrate meals in obese women. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:711-8.
112. Ginsberg HN, Le NA, Gibson JC. Regulation of the production and catabolism of plasma low density lipoproteins in hypertriglyceridemic subjects. Effect of weight loss. *J Clin Invest* 1985;75:614-23.
113. Jourdan M, Margen S, Bradfield RB. The turnover rate of serum glycerides in the lipoproteins of fasting obese women during weight loss. *Am J Clin Nutr* 1974;27:850-8.

114. Kelley DE, Wing R, Buonocore C, Sturis J, Polonsky K, Fitzsimmons M. Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1287-93.
115. Olefsky J, Reaven GM, Farquhar JW. Effects of weight reduction on obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects. *J Clin Invest* 1974;53:64-76.
116. Riches FM, Watts GF, Hua J, Stewart GR, Naoumova RP, Barrett PH. Reduction in visceral adipose tissue is associated with improvement in apolipoprotein B-100 metabolism in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2854-61.
117. Sharman MJ, Gomez AL, Kraemer WJ, Volek JS. Very low-carbohydrate and low-fat diets affect fasting lipids and postprandial lipemia differently in overweight men. *J Nutr* 2004;134:880-5.
118. Magkos F, Fabbrini E, McCrea J, Patterson BW, Eagon JC, Klein S. Decrease in hepatic very-low-density lipoprotein-triglyceride secretion after weight loss is inversely associated with changes in circulating leptin. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:584-90.
119. Maraki MI, Aggelopoulou N, Christodoulou N, et al. Lifestyle Intervention Leading to Moderate Weight Loss Normalizes Postprandial Triacylglycerolemia Despite Persisting Obesity. *Obesity (Silver Spring)*.
120. Maraki M, Magkos F, Christodoulou N, et al. One day of moderate energy deficit reduces fasting and postprandial triacylglycerolemia in women: The role of calorie restriction and exercise. *Clin Nutr* 2010;29:459-63.
121. Yamada T, Kurasawa S, Matsuzaki M, Tanaka A. Remnant lipoprotein metabolism is improved more when body weight is reduced by exercise than by dietary restriction. *Clin Chim Acta* 2008;388:28-32.
122. Altena TS, Michaelson JL, Ball SD, Thomas TR. Single sessions of intermittent and continuous exercise and postprandial lipemia. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1364-71.

123. Zhang JQ, Ji LL, Fogt DL, Fretwell VS. Effect of exercise duration on postprandial hypertriglyceridemia in men with metabolic syndrome. *J Appl Physiol* 2007;103:1339-45.
124. Teran-Garcia M, Despres JP, Couillard C, Tremblay A, Bouchard C. Effects of long-term overfeeding on plasma lipoprotein levels in identical twins. *Atherosclerosis* 2004;173:277-83.
125. Bortolotti M, Kreis R, Debarb C, et al. High protein intake reduces intrahepatocellular lipid deposition in humans. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1002-10.
126. Brons C, Jensen CB, Storgaard H, et al. Impact of short-term high-fat feeding on glucose and insulin metabolism in young healthy men. *J Physiol* 2009;587:2387-97.
127. Faeh D, Minehira K, Schwarz JM, Periasamy R, Park S, Tappy L. Effect of fructose overfeeding and fish oil administration on hepatic de novo lipogenesis and insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* 2005;54:1907-13.
128. Hill JO, Peters JC, Swift LL, et al. Changes in blood lipids during six days of overfeeding with medium or long chain triglycerides. *J Lipid Res* 1990;31:407-16.
129. McDevitt RM, Bott SJ, Harding M, Coward WA, Bluck LJ, Prentice AM. De novo lipogenesis during controlled overfeeding with sucrose or glucose in lean and obese women. *Am J Clin Nutr* 2001;74:737-46.
130. Minehira K, Bettschart V, Vidal H, et al. Effect of carbohydrate overfeeding on whole body and adipose tissue metabolism in humans. *Obes Res* 2003;11:1096-103.
131. Ngo Sock ET, Le KA, Ith M, Kreis R, Boesch C, Tappy L. Effects of a short-term overfeeding with fructose or glucose in healthy young males. *Br J Nutr* 2010;103:939-43.
132. Sobrecases H, Le KA, Bortolotti M, et al. Effects of short-term overfeeding with fructose, fat and fructose plus fat on plasma and hepatic lipids in healthy men. *Diabetes Metab* 2010;36:244-6.

133. Miyashita M, Tokuyama K. Moderate exercise reduces serum triacylglycerol concentrations but does not affect pre-heparin lipoprotein lipase concentrations after a moderate-fat meal in young men. *Br J Nutr* 2008;99:1076-82.
134. Despres JP, Poehlman ET, Tremblay A, et al. Genotype-influenced changes in serum HDL cholesterol after short-term overfeeding in man: association with plasma insulin and triglyceride levels. *Metabolism* 1987;36:363-8.
135. Mittendorfer B, Sidossis LS. Mechanism for the increase in plasma triacylglycerol concentrations after consumption of short-term, high-carbohydrate diets. *Am J Clin Nutr* 2001;73:892-9.
136. Robertson MD, Henderson RA, Vist GE, Rumsey RD. Plasma ghrelin response following a period of acute overfeeding in normal weight men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:727-33.
137. Weir JB. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol* 1949;109:1-9.
138. Peronnet F, Massicotte D. Table of nonprotein respiratory quotient: an update. *Can J Sport Sci* 1991;16:23-9.
139. Taylor HL, Buskirk E, Henschel A. Maximal oxygen intake as an objective measure of cardio-respiratory performance. *J Appl Physiol* 1955;8:73-80.
140. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 6th ed. Philadelphia, 2000.
141. Maraki M KA, Gioxari A, Sidossis LS & Kavouras SA. Development, reliability and validity of the Athens Physical Activity Questionnaire. . *Clin Nutr Suppl* 2010;5:80.
142. Otvos JD, Jeyarajah EJ, Bennett DW, Krauss RM. Development of a proton nuclear magnetic resonance spectroscopic method for determining plasma lipoprotein concentrations and subspecies distributions from a single, rapid measurement. *Clin Chem* 1992;38:1632-8.

143. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, et al. Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study. *Clin Chem* 2004;50:1189-200.
144. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
145. Magkos F, Patterson BW, Mittendorfer B. Reproducibility of stable isotope-labeled tracer measures of VLDL-triglyceride and VLDL-apolipoprotein B-100 kinetics. *J Lipid Res* 2007;48:1204-11.
146. Abdel-Maksoud M, Sazonov V, Gutkin SW, Hokanson JE. Effects of modifying triglycerides and triglyceride-rich lipoproteins on cardiovascular outcomes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;51:331-51.
147. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol* 2012;590:1077-84.
148. Dawson B, Fitzsimons M, Green S, Goodman C, Carey M, Cole K. Changes in performance, muscle metabolites, enzymes and fibre types after short sprint training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998;78:163-9.
149. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992;70:3H-9H.
150. Cullinane E, Siconolfi S, Saritelli A, Thompson PD. Acute decrease in serum triglycerides with exercise: is there a threshold for an exercise effect? *Metabolism* 1982;31:844-7.
151. Miyashita M, Burns SF, Stensel DJ. Exercise and postprandial lipemia: effect of continuous compared with intermittent activity patterns. *Am J Clin Nutr* 2006;83:24-9.

152. Freese EC, Levine AS, Chapman DP, Hausman DB, Cureton KJ. Effects of acute sprint interval cycling and energy replacement on postprandial lipemia. *J Appl Physiol* 2011;111:1584-9.
153. Gabriel B, Ratkevicius A, Gray P, Frenneaux MP, Gray SR. High-intensity exercise attenuates postprandial lipaemia and markers of oxidative stress. *Clin Sci (Lond)* 2012;123:313-21.
154. Grandjean PW, Crouse SF, Rohack JJ. Influence of cholesterol status on blood lipid and lipoprotein enzyme responses to aerobic exercise. *J Appl Physiol* 2000;89:472-80.
155. Keytel LR, Goedecke JH, Noakes TD, et al. Prediction of energy expenditure from heart rate monitoring during submaximal exercise. *J Sports Sci* 2005;23:289-97.
156. Streja D, Kallai MA, Steiner G. The metabolic heterogeneity of human very low density lipoprotein triglyceride. *Metabolism* 1977;26:1333-44.
157. Streja DA. Triglyceride removal from very low density lipoproteins in vivo as a function of their triglyceride content. *Atherosclerosis* 1979;32:57-67.
158. Verschoor L, Chen YD, Reaven EP, Reaven GM. Glucose and fructose feeding lead to alterations in structure and function of very low density lipoproteins. *Horm Metab Res* 1985;17:285-8.
159. Hamilton MT, Etienne J, McClure WC, Pavey BS, Holloway AK. Role of local contractile activity and muscle fiber type on LPL regulation during exercise. *Am J Physiol* 1998;275:E1016-22.
160. Peddie MC, Rehrer NJ, Perry TL. Physical activity and postprandial lipidemia: are energy expenditure and lipoprotein lipase activity the real modulators of the positive effect? *Prog Lipid Res* 2012;51:11-22.
161. Pronk NP, Crouse SF, O'Brien BC, Rohack JJ. Acute effects of walking on serum lipids and lipoproteins in women. *J Sports Med Phys Fitness* 1995;35:50-8.

162. Burgomaster KA, Hughes SC, Heigenhauser GJ, Bradwell SN, Gibala MJ. Six sessions of sprint interval training increases muscle oxidative potential and cycle endurance capacity in humans. *J Appl Physiol* 2005;98:1985-90.
163. Gibala MJ, Little JP, van Essen M, et al. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *J Physiol* 2006;575:901-11.
164. Hood MS, Little JP, Tarnopolsky MA, Myslik F, Gibala MJ. Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1849-56.
165. Whyte LJ, Gill JM, Cathcart AJ. Effect of 2 weeks of sprint interval training on health-related outcomes in sedentary overweight/obese men. *Metabolism* 2010;59:1421-8.
166. Melish J, Le NA, Ginsberg H, Steinberg D, Brown WV. Dissociation of apoprotein B and triglyceride production in very-low-density lipoproteins. *Am J Physiol* 1980;239:E354-62.
167. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-9.
168. Hardman AE, Lawrence JE, Herd SL. Postprandial lipemia in endurance-trained people during a short interruption to training. *J Appl Physiol* 1998;84:1895-901.
169. Dufaux B, Order U, Muller R, Hollmann W. Delayed effects of prolonged exercise on serum lipoproteins. *Metabolism* 1986;35:105-9.
170. Thompson PD, Cullinane E, Henderson LO, Herbert PN. Acute effects of prolonged exercise on serum lipids. *Metabolism* 1980;29:662-5.
171. Tsetsonis NV, Hardman AE. Reduction in postprandial lipemia after walking: influence of exercise intensity. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:1235-42.

172. Ferguson MA, Alderson NL, Trost SG, Essig DA, Burke JR, Durstine JL. Effects of four different single exercise sessions on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase. *J Appl Physiol* 1998;85:1169-74.
173. Magkos F, Patterson BW, Mittendorfer B. No effect of menstrual cycle phase on basal very-low-density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B-100 kinetics. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E1243-9.
174. Lin PH, Proschan MA, Bray GA, et al. Estimation of energy requirements in a controlled feeding trial. *Am J Clin Nutr* 2003;77:639-45.
175. Brunzell JD, Hazzard WR, Porte D, Jr., Bierman EL. Evidence for a common, saturable, triglyceride removal mechanism for chylomicrons and very low density lipoproteins in man. *J Clin Invest* 1973;52:1578-85.
176. Perreault L, Lavelly JM, Kittelson JM, Horton TJ. Gender differences in lipoprotein lipase activity after acute exercise. *Obes Res* 2004;12:241-9.
177. Henderson GC, Fattor JA, Horning MA, et al. Lipolysis and fatty acid metabolism in men and women during the postexercise recovery period. *J Physiol* 2007;584:963-81.
178. Marinou K, Adiels M, Hodson L, Frayn KN, Karpe F, Fielding BA. Young women partition fatty acids towards ketone body production rather than VLDL-TAG synthesis, compared with young men. *Br J Nutr* 2011;105:857-65.
179. Bellou E, Siopi A, Galani M, et al. Acute Effects of Exercise and Calorie Restriction on Triglyceride Metabolism in Women. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45:455-461.
180. Bellou E, Maraki M, Magkos F, et al. Effect of acute negative and positive energy balance on basal very-low density lipoprotein triglyceride metabolism in women *PloS One* 2013;In press.
181. Kesaniemi YA, Beltz WF, Grundy SM. Comparison of clofibrate and caloric restriction on kinetics of very low density lipoprotein triglycerides. *Arteriosclerosis* 1985;5:153-61.

10. Δημοσιεύσεις

Από την παρούσα διατριβή έχουν δημοσιευτεί οι ακόλουθες εργασίες σε επιστημονικά περιοδικά:

Bellou E, Magkos F, Kouka T, Bouchalaki E, Sklaveniti D, Maraki M, Tsekouras YE, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Sidossis LS. EFFECT OF HIGH-INTENSITY INTERVAL EXERCISE ON BASAL TRIGLYCERIDE METABOLISM IN NON-OBESE MEN. App Phys Nut Met 2013; in press

Bellou E, Siopi A, Galani M, Maraki M, Tsekouras YE, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Magkos F, Sidossis LS. ACUTE EFFECTS OF EXERCISE AND CALORIE RESTRICTION ON TRIGLYCERIDE METABOLISM IN WOMEN. Med Sci Sports Exerc. 2013 Mar;45(3):455-61. doi: 10.1249/MSS.0b013e318278183e.

Bellou E, Maraki M, Magkos F, Botonaki H, Panagiotakos DB, Kavouras SA, Sidossis LS. EFFECT OF ACUTE NEGATIVE AND POSITIVE ENERGY BALANCE ON BASAL VERY-LOW DENSITY LIPOPROTEIN TRIGLYCERIDE METABOLISM IN WOMEN. PLoS One. 2013;8(3):e60251. doi: 10.1371/journal.pone.0060251. Epub 2013 Mar 22.

Σιώπη Α, Μπέλλου Ε, Γαλάνη Μ, Μαράκη Μ, Συντώσης Α. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΡΙΑΚΥΛΟΓΛΥΚΕΡΟΛΩΝ ΕΠΕΙΤΑ ΑΠΟ ΑΕΡΟΒΙΑ ΑΣΚΗΣΗ ΣΕ ΝΕΑΡΕΣ ΥΓΙΕΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ. Ελληνική Επιθεώρηση Διαιτολογίας-Διατροφής 2011;2(2):103-112

Δεδομένα από την παρούσα διατριβή έχουν παρουσιαστεί ως αναρτημένες ανακοινώσεις στα εξής συνέδρια:

Bellou E, Botonaki H, Maraki M, Magkos F, Kavouras SA, Sidossis LS. EFFECT OF ACUTE ENERGY DEFICIT AND ENERGY SURPLUS ON VLDL-TG METABOLISM IN WOMEN. 34th ESPEN Congress (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) (8-11/9/2012, Barcelona, Spain) **(Διακρίθηκε ως Outstanding Poster)**

Sidossis L, Bellou E, Maraki M, Bouchalaki E, Kouka T, Sklaveniti D, Kavouras SA. HYPOTRIGLYCERIDEMIC EFFECT OF HIGH-INTENSITY INTERVAL AEROBIC EXERCISE. ACSM's 59th Annual Meeting and 3rd World Congress on Exercise is Medicine (29/5-2/6/2012, San Francisco, Καλιφόρνια, Η.Π.Α)

Bellou E, Maraki M, Galani M, Siopi R, Kavouras SA, Sidossis LS. MECHANISM FOR THE AEROBIC EXERCISE-INDUCED DECREASE IN TG CONCENTRATION IN YOUNG HEALTHY WOMEN. 33rd ESPEN Congress (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) (3-6/9/2011, Gothenburg, Sweden). **(Διακρίθηκε ως Outstanding Poster).**

Bellou E, Siopi R, Galani M, Maraki M, Sidossis LS. ENERGY EXPENDITURE OF 300 KCAL, PRODUCED VIA HIGH-INTENSITY INTERVAL EXERCISE, REDUCES FASTING TRIACYLGLYCEROLEMIA TWO DAYS AFTER EXERCISE. 32nd ESPEN Congress (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) (5-8/9/2010 Nice, France).

Δεδομένα από την παρούσα διατριβή έχουν παρουσιαστεί ως προφορικές ανακοινώσεις στα εξής συνέδρια:

Sidossis LS, Bellou E, Siopi R, Galani M, Maraki M, Kavouras SA, Magkos F. A SINGLE DAY OF DIETARY ENERGY RESTRICTION LOWERS VERY-LOW-DENSITY-LIPOPROTEIN-TRIGLYCERIDE CONCENTRATION VIA A DECREASE IN HEPATIC TRIGLYCERIDE SECRETION IN YOUNG HEALTHY WOMEN. Experimental Biology (21-25/4/2012, San Diego, Η.Π.Α).

Μπέλλου Ε, Σιώπη Ρ, Γαλάνη Μ, Μαρακή Μ, Συντώσης Λ. ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΗ ΔΑΠΑΝΗ 300ΚCAL ΜΕΣΩ ΑΣΚΗΣΗΣ ΥΨΗΛΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ ΑΡΚΕΙ ΓΙΑ ΝΑ ΕΠΙΦΕΡΕΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΗ ΜΕΙΩΣΗ ΣΤΗΝ ΤΡΙΓΛΥΚΕΡΙΔΑΙΜΙΑ 48 ΩΡΕΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΣΚΗΣΗ. 4^ο Πανελλήνιο συνέδριο Αθληροσκήληρωσης (13-16/10/2010 Ιωάννινα).