



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΠΜΣ ΕΦΑΡΜΟΣΜΕΝΗ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑ – ΔΙΑΤΡΟΦΗ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

Η επίδραση της απώλειας βάρους και της
άσκησης στην οξειδωτική ικανότητα του μυός,
σε παχύσαρκα και σε διαβητικά άτομα.

Ιωάννα Ράπτη

Τριμελής επιτροπή

Σταύρος Κάβουρας

Λάμπρος Συντώσης

Γιώργος Κρανίου

Αθήνα, 2007

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό την αντίσταση στην ινσουλίνη. Και οι δύο αυτές παθολογικές καταστάσεις σχετίζονται με μειωμένη οξειδωση λιπαρών οξέων σε κατάσταση νηστείας, λόγω μειωμένης δράσης των οξειδωτικών ενζύμων του μυός.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της απώλειας βάρους σε παχύσαρκα, διαβητικά άτομα στην οξειδωτική ικανότητα του μυός. Στην έρευνα συμμετείχαν 4 άτομα, στα οποία έγιναν, μεταξύ άλλων, μυϊκές βιοψίες για τη μέτρηση της ενεργότητας της κιτρικής συνθάσης, η οποία αποτελεί δείκτη της οξειδωτικής ικανότητας του μυός, τεστ ανοχής γλυκόζης (OGTT) και μετά ακολούθησαν ένα πρόγραμμα δίαιτας για απώλεια βάρους κατά 8-10% του αρχικού.

Το ποσοστό σωματικού λίπους μειώθηκε σημαντικά μετά την απώλεια βάρους. Η ινσουλινοαντίσταση, όπως εκτιμήθηκε από το ομοιοστατικό μοντέλο δε μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά, παρ' όλο που η μείωση που επήλθε στην ινσουλινοαντίσταση μετά την απώλεια βάρους είναι βιολογικής σημασίας ($4,869 \pm 1,755$ vs $2,798 \pm 0,829$). Η κιτρική συνθάση παρουσίασε τάση αύξησης μετά την απώλεια βάρους, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Επίσης, το ποσοστό σωματικού λίπους και η περιοχή κάτω από την καμπύλη γλυκόζης – χρόνου εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης. Τέλος, η ινσουλινοαντίσταση δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι το ποσοστό σωματικού λίπους, επομένως η παχυσαρκία, σχετίζεται με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης. Απαιτούνται περισσότερες έρευνες για να εξεταστεί η επίδραση της απώλειας βάρους στην κιτρική συνθάση.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1. Εισαγωγή	4
1. 1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και παχυσαρκία	4
1. 2 Ινσουλινοαντίσταση: ορισμός, διάγνωση και επιπτώσεις	5
1. 3 Δείκτες Παχυσαρκίας: Δείκτης Μάζας Σώματος και Ποσοστό Σωματικού Λίπους	9
1. 4 Σχέση ινσουλινοαντίστασης και παχυσαρκίας	10
1. 5 Η ινσουλινοαντίσταση στο σκελετικό μυ	16
1. 5. 1 Ινσουλινοαντίσταση και Έλλειψη μεταβολικής ευελιξίας	16
1. 5. 2 Διαταραχές στη χρησιμοποίηση λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ	18
1. 6 Πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στη μειωμένη οξειδωση λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ	23
1. 6. 1 Πρόσληψη λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ	23
1. 6. 2 Μεταφορά των λιπαρών οξέων στο μιτοχόνδριο του σκελετικού μυός	25
1. 6. 3 Δυσλειτουργίες των μιτοχονδρίων του σκελετικού μυ	26
1. 6. 4 Μειωμένη δραστηριότητα των οξειδωτικών ενζύμων των μιτοχονδρίων του σκελετικού μυ	30
1. 6. 5 Αναλογία των διαφόρων τύπων μυϊκών ινών, μέσα στο σκελετικό μυ	33
1. 7 Επίδραση της απώλειας βάρους και της άσκησης στην οξειδωτική ικανότητα του μυός	34
2. Σκοπός της μελέτης.....	39
3. Μεθοδολογία.....	39
3.1 Συλλογή δείγματος.....	39
3.2 Μυϊκή βιοψία.....	40
3. 3 Διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη	40
3. 4 Μέτρηση φυσικής δραστηριότητας	41
3. 5 Απώλεια βάρους	42
3. 6 Μέτρηση οξειδωτικής ικανότητας του μυός	43
4. Αποτελέσματα	43
4.1 Χαρακτηριστικά του δείγματος	43
4.2. Αποτελέσματα γλυκόζης και ινσουλίνης	46
4.3 Αξιολόγηση αντίστασης στην ινσουλίνη.....	48
4.4 Αξιολόγηση ενεργότητας της κιτρικής συνθάσης	48
.....	49

4.5 Παράγοντες που σχετίζονται με την ενεργότητα της κίτρικης συνθάσης	49
5. Συμπεράσματα.....	53
5.1 Επίδραση της απώλειας βάρους στο ολικό σωματικό λίπος και το Βασικό Μεταβολικό Ρυθμό	54
5.2 Επίδραση της απώλειας βάρους στη γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας και την ινσουλινοαντίσταση	54
5.3 Επίδραση της απώλειας βάρους στην οξειδωτική ικανότητα του μυός	56
5.4 Συσχέτιση διαφόρων μεταβλητών με την οξειδωτική ικανότητα του μυός	58

1. Εισαγωγή

1.1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II και παχυσαρκία

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II είναι μια μεταβολική διαταραχή πολλαπλής αιτιολογίας με σοβαρές συνέπειες, που περιλαμβάνουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση νοσημάτων όπως καρδιαγγειακών και νόσων των περιφερικών αγγείων [1, 2]. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II να θεωρείται μία από τις κυριότερες αιτίες αύξησης της θνησιμότητας παγκοσμίως [2].

Η συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στις μέρες μας αυξάνεται με ταχύτατους ρυθμούς και έχει προσλάβει διαστάσεις επιδημίας. Σύμφωνα με στοιχεία από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO 2003) το 2000 τα άτομα με διαβήτη ήταν παγκοσμίως 176.525.312 ενώ η εκτίμηση του αριθμού των ατόμων για το 2030 είναι 370.023.002. Για την Ελλάδα τα αντίστοιχα νούμερα είναι 853.246 το 2000 και 1.077.022 η εκτίμηση για το 2030.

Εκτός από τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, παρουσιάζεται αύξηση και στη συχνότητα εμφάνισης της ινσουλινοαντίστασης, η οποία είναι, επίσης, υπεύθυνη για εμφάνιση καρδιαγγειακών διαταραχών, διαταραχών στο λιπιδαιμικό προφίλ και υπέρτασης, καθώς και για την αύξηση της νοσηρότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα [2]. Η παχυσαρκία από μόνη της, ως ανεξάρτητος παράγοντας, φαίνεται ότι είτε προκαλεί, είτε επιδεινώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη [1, 3]. Ο όρος «αντίσταση στην ινσουλίνη» χρησιμοποιείται για να περιγράψει την μειωμένη απόκριση των ιστών-στόχων (ηπατοκύτταρα, λιποκύτταρα, μυϊκά κύτταρα) στη δράση της ινσουλίνης.

Η σχέση παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης είναι σαφής [3] παρ' όλο που ο μηχανισμός αυτής της σχέσης δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Επομένως, γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της παχυσαρκίας επιφέρει και αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της ινσουλινοαντίστασης. Σήμερα, περισσότεροι από 1 δισεκατομμύριο ενήλικοι είναι παχύσαρκοι και τουλάχιστον 300 εκατομμύρια από αυτούς είναι κλινικά παχύσαρκοι, παγκοσμίως. Η πιθανότητα ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου II αυξάνει δραστικά με την αύξηση του σωματικού βάρους. Συγκεκριμένα, 85% των ατόμων με διαβήτη είναι διαβητικοί τύπου II και από αυτούς το 90% είναι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι. Πέρα όμως από το αυξημένο σωματικό βάρος, το αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους,

ιδιαίτερα όταν είναι κατανεμημένο γύρω από την κοιλιακή χώρα (σπλαγχνική ή κοιλιακή παχυσαρκία) επηρεάζει θετικά την εμφάνιση της ινσουλινοαντίστασης [4, 5].

1. 2 Ινσουλινοαντίσταση: ορισμός, διάγνωση και επιπτώσεις

Ο όρος **αντίσταση στην ινσουλίνη** χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη μειωμένη απόκριση των ιστών στη δράση της ορμόνης ινσουλίνης, η οποία οδηγεί σε ανεπαρκή διάθεση της γλυκόζης στους μυς και στα λιποκύτταρα, καθώς και σε αναστολή της ηπατικής γλυκονεογένεσης, λειτουργίες που φυσιολογικά εκτελούνται από την ινσουλίνη [6].

Η ινσουλίνη, φυσιολογικά, διεγείρει κυρίως τα μυϊκά κύτταρα, αλλά και τα λιποκύτταρα, ώστε να προσλαμβάνουν γλυκόζη από το αίμα. Ταυτόχρονα, προάγει την αποθήκευση της γλυκόζης υπό μορφή γλυκογόνου στα μυϊκά και ηπατικά κύτταρα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα ηπατικά κύτταρα προσλαμβάνουν τη γλυκόζη χωρίς τη βοήθεια της ινσουλίνης, αλλά στη συνέχεια την αποθηκεύουν υπό μορφή γλυκογόνου ή τη μεταβολίζουν για παραγωγή ενέργειας, απαραίτητως με την παρουσία ινσουλίνης. Παράλληλα, η ινσουλίνη προάγει στα ηπατικά κύτταρα και στα λιποκύτταρα τη σύνθεση, από την προσλαμβανόμενη γλυκόζη, εστεροποιημένων ελεύθερων λιπαρών οξέων (τριγλυκεριδίων) και την αποθήκευση των τριγλυκεριδίων αυτών στα λιποκύτταρα. Ακόμα, η οξείδωση της γλυκόζης για την παραγωγή ενέργειας στα μυϊκά κύτταρα, στα ηπατικά κύτταρα αλλά και σε άλλα κύτταρα εξαρτάται από την παρουσία ινσουλίνης. Τέλος, η ινσουλίνη δρα κατά την μεταγραφή και μετάφραση του RNA και προάγει τη μετάφραση των πρωτεϊνών, ενώ παρουσιάζει και αυξητικές ιδιότητες, προάγοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Τα κύτταρα στόχοι της ινσουλίνης, που διεγείρονται από αυτήν για την εκτέλεση συγκεκριμένων λειτουργιών, δέχονται τη διέγερση μέσω των ειδικών υποδοχέων που διαθέτουν. Οι υποδοχείς της ινσουλίνης είναι πρωτεϊνικοί σχηματισμοί και εδράζονται στην κυτταρική μεμβράνη, όπου συντίθενται, καταστρέφονται και αναπαράγονται.

Όταν, λοιπόν, παρουσιάζεται ανισορροπία μεταξύ παραγωγής και διάθεσης της γλυκόζης, το αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση υπεργλυκαιμίας και, σε προχωρημένο στάδιο, διαβήτη. Οι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι τόσο γενετικοί, όσο και περιβαλλοντικοί, ενώ επιτείνεται περαιτέρω και από την παχυσαρκία και τον καθιστικό τρόπο ζωής [2]. Κατά τα πρώτα στάδια της αντίστασης στην ινσουλίνη, παρατηρείται μια αύξηση της δράσης των β-κυττάρων του παγκρέατος, οδηγώντας σε υπερινσουλιναιμία, δηλαδή αύξηση στη συγκέντρωση της ινσουλίνης στο πλάσμα. Αυτή η αύξηση λειτουργεί αντιρροπιακά αρχικά, και επαναφέρει τα επίπεδα της

γλυκόζης στα φυσιολογικά όρια. Όταν, όμως, η υπερινσουλιναιμία δεν μπορεί πλέον να διατηρήσει την ομοιόσταση της γλυκόζης, εξισορροπώντας την υπεργλυκαιμία, το αποτέλεσμα είναι αρχικά μια αύξηση στη μεταγευματική τιμή της γλυκόζης (διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης) και, αργότερα, σε αυξημένες τιμές γλυκόζης νηστείας, οπότε το άτομο έχει αναπτύξει διαβήτη τύπου II [2].

Η υπερινσουλιναιμία μπορεί να οδηγήσει σε υπερέκφραση των λειτουργιών στους ιστούς που διατηρούν φυσιολογική, ή έστω ελάχιστα διαταραγμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (McFarlane 2001). Ακόμα, υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης μπορούν να δράσουν μέσω των υποδοχέων για τον παράγοντα IGF-I (Insulin-like Growth Factor I). Επομένως, υπερέκφραση κάποιων λειτουργιών της ινσουλίνης, σε συνδυασμό με την αντίσταση σε κάποιες άλλες, οδηγεί σε εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων [7]. Η υπόθεση του “thrifty phenotype” προτείνει ότι η υπερινσουλιναιμία σε συνδυασμό με την επιλεκτική αντίσταση στην ινσουλίνη, ευνοούν την αποθήκευση λίπους στους μύς [8]. Στο σύγχρονο άνθρωπο, αυτό, μαζί με αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες και στον τρόπο ζωής γενικότερα, οδηγεί σε μια σειρά διαταραχών που χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη, και αναφέρονται ως μεταβολικό σύνδρομο.

Γενικά, η αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να οφείλεται σε κάποια διαταραχή πριν, κατά τη διάρκεια, ή μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τους υποδοχείς της [6]. Η κύρια μεταβολική οδός δράσης της ινσουλίνης και του IGF-I είναι μέσω του συστήματος της κινάσης 3 του φωσφατιδυλο-ινοσίτη. Κατά τη σύνδεση με τους υποδοχείς τους, γίνεται αυτοφωσφορυλίωση των β-υπομονάδων, οι οποίες διαμεσολαβούν προσωρινές αλλά σταθερές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στους υποδοχείς και σε διάφορες κυτταρικές πρωτεΐνες [6]. Αρκετές πρωτεΐνες τότε φωσφορυλιώνονται ταχέως στις τυροσινικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένου του υποστρώματος I του ινσουλινικού υποδοχέα (Insulin receptor Substrate-1, IRS-1). Οι πρωτεΐνες αυτές δεσμεύονται ισχυρά με το ένζυμο κινάση 3 του φωσφατιδυλο-ινοσίτη. Η ινσουλίνη αυξάνει την ποσότητα της κινάσης 3 του φωσφατιδυλο-ινοσίτη που σχετίζεται με τους IRS, και η διαδικασία δέσμευσης σχετίζεται με αυξημένη ενεργότητα του ενζύμου. Η ενεργοποίηση του ενζύμου είναι απαραίτητη για τη δραστηριοποίηση των λειτουργιών αυτών των πεπτιδίων στο μυϊκό ιστό, καθώς και στους άλλους ινσουλινευαίσθητους ιστούς [6]. Η διακοπή αυτής της μεταβολικής οδού δημιουργεί αντίσταση στις δράσεις της ινσουλίνης και του IGF-I στο να διεγείρουν την παραγωγή νιτρικού οξέος στα αγγεία (NO), καθώς και στη μεταφορά της γλυκόζης σε ινσουλινευαίσθητους ιστούς, όπως ο μυϊκός και ο λιπώδης ιστός. Η κινάση 3 του φωσφατιδυλο-ινοσίτη διαμεσολαβεί την αύξηση στο νιτρικό οξύ, την ενεργοποίηση της

αντλίας νατρίου-καλίου και ασβεστίου, αυξάνοντας την κινητικότητα και τη μεταφορά της συνθάσης του νιτρικού οξέος καθώς και των μεταφορέων της γλυκόζης από ενδοκυττάρια διαμερίσματα στην επιφάνεια του κυττάρου, όπου επιτελούν τις λειτουργίες τους [6]. Επομένως, η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης σε αυτούς τους ιστούς συμβαίνει οποτεδήποτε μειωθεί η ενεργότητα της κινάσης 3 του φωσφατιδυλο-ινοσίτη [6, 7].

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η έκκριση της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος είναι μια πολύπλοκη διαδικασία, η οποία διαμεσολαβείται από διαφορετικές μεταβλητές, οι οποίες περιλαμβάνουν τη φύση του ερεθίσματος που προκαλεί την έκκριση, την ποσότητα από αυτό που υπάρχει, την πηγή προέλευσης της διέγερσης, την τιμή της εναπομείνουσας γλυκόζης τη στιγμή της διέγερσης και, τέλος, τα εναπομείναντα επίπεδα της ευαισθησίας στην ινσουλίνη [4]. Η σημασία των τεσσάρων πρώτων παραγόντων έχει διασαφηνιστεί από μελέτες, ενώ η σημασία της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ως καθοριστικός παράγοντας για την έκταση της απόκρισης της ινσουλίνης, έχει μελετηθεί λιγότερο. Στην πραγματικότητα, παρόλο που ήταν κοινά αποδεκτό ότι η παχυσαρκία και η σχετιζόμενη με αυτήν, αντίσταση στην ινσουλίνη, σχετίζονταν με υπερινσουλιναιμία, η φύση αυτής της ρύθμισης δεν είχε καθοριστεί, μέχρι πρόσφατα [4]. Από τη στιγμή που η ευαισθησία στην ινσουλίνη μπόρεσε να μετρηθεί, φάνηκε ότι δεν είναι η παχυσαρκία από μόνη της που είναι υπεύθυνη για τις μεγαλύτερες αποκρίσεις της ινσουλίνης, αλλά οι μεταβολές της ευαισθησίας της ινσουλίνης είναι υπεύθυνες για τη ρύθμιση της λειτουργίας των β-κυττάρων. Έτσι, άτομα με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη παρουσιάζουν αυξημένες αποκρίσεις στα γλυκοζιτικά και μη γλυκοζιτικά ερεθίσματα έκκρισης της ινσουλίνης, ενώ, από την άλλη μεριά, οι αποκρίσεις της ινσουλίνης είναι μικρότερες όταν η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι υψηλή [4]. Βρέθηκε, λοιπόν, ότι η σχέση μεταξύ της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της έκκρισης είναι μη γραμμική. Η φύση αυτής της σχέσης υποδηλώνει ότι το αποτέλεσμα της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της λειτουργίας του β-κυττάρου είναι σταθερή μεταβλητή για δεδομένο βαθμό ανοχής γλυκόζης. Αυτές οι μεταβολές στην απελευθέρωση ινσουλίνης, σε απόκριση στις αλλαγές στην ευαισθησία της ινσουλίνης, είναι αποτέλεσμα αλλαγών στην εκκριτική ικανότητα του β-κυττάρου [4].

Όπως αναφέρθηκε, η αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε υπεργλυκαιμία, η οποία μπορεί να καταλήξει σε διαβήτη. Υπάρχουν, όμως, και άλλες κατηγορίες που χαρακτηρίζονται από υπεργλυκαιμία. Αυτές οι κατηγοριοποιήσεις, όπως έχουν διαμορφωθεί σύμφωνα με τα καινούρια δεδομένα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας [1] συγκεντρώνονται στον παρακάτω πίνακα.

Για την διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη, χρησιμοποιείται η από το στόμα δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT). Χρησιμοποιείται για

Συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα (mg dl⁻¹)	
Σακχαρώδης Διαβήτης:	
Νηστείας	>126
H'	>200
2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη <i>ή και τα δύο</i>	
Διαταραγμένη Ανοχή Γλυκόζης(IGT):	
Συγκέντρωση νηστείας	<126
Και	>140 και
2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη	<200
Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας(IFG):	
Νηστείας	>110 και <126
2 ώρες (αν μετρηθεί)	<140
Για επιδημιολογικές ή πληθυσμιακές μελέτες, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο οι τιμές της γλυκόζης νηστείας ή η τιμή 2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη. Για κλινικούς σκοπούς, όμως, η διάγνωση του διαβήτη πρέπει πάντα να επιβεβαιώνεται επαναλαμβάνοντας τη μέτρηση κάποια άλλη μέρα.	

διάγνωση, κυρίως, όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι αμφισβητούμενα, κατά την εγκυμοσύνη, ή σε επιδημιολογική έρευνα για την ανίχνευση διαβήτη και διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης (IGT) [1].

1. 3 Δείκτες Παχυσαρκίας: Δείκτης Μάζας Σώματος και Ποσοστό Σωματικού Λίπους

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η παχυσαρκία ορίζεται ως η κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υπερβάλλον σωματικό λίπος, σε βαθμό που να επηρεάζει την υγεία και ευεξία του ατόμου. Ο ορισμός αυτός θέτει ως προϋπόθεση τον υπολογισμό του σωματικού λίπους, προκειμένου να χαρακτηριστεί ένα άτομο ως υπέρβαρο ή παχύσαρκο και να προσδιοριστεί ο κίνδυνος που διατρέχει για την εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων. Εξάλλου, το σωματικό λίπος και κατ' επέκταση η

παχυσαρκία, θεωρείται πρωταρχικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιων ασθενειών, όπως σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, υπέρταση και άλλες καρδιαγγειακές παθήσεις [9]. Όσον αφορά τον προσδιορισμό του σωματικού λίπους, έχουν αναπτυχθεί πολλές έμμεσες μέθοδοι, για την εργαστηριακή πρακτική με μεγάλη αξιοπιστία και εγκυρότητα, οι οποίες ωστόσο δεν είναι δυνατό να εφαρμοστούν στην καθημερινή κλινική πρακτική και σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες. Οι τεχνικές αυτές απαιτούν ιδιαίτερα δαπανηρό εξοπλισμό και μεγάλη εμπειρία του χειριστή. Συνεπώς, πολύ λίγες τεχνικές προσδιορισμού του σωματικού λίπους είναι εύχρηστες και κατάλληλες για την κλινική πρακτική και τις επιδημιολογικές μελέτες εξαιτίας της τεχνικής τους απλότητας, του χαμηλού τους κόστους και του σύντομου χρόνου που απαιτούν. Αυτές περιλαμβάνουν τη βιοηλεκτρική εμπέδηση και την ανθρωπομετρία (δερματικές πτυχές και χρήση δεικτών βάρους/ ύψους).

Ο πιο ευρέως χρησιμοποιούμενος τρόπος προσδιορισμού της παχυσαρκίας είναι ο Δείκτης Μάζας Σώματος, ένας δείκτης βάρους/ ύψους, που είναι ιδιαίτερα εύχρηστος. Ωστόσο, σήμερα αμφισβητείται έντονα η καταλληλότητα της χρήσης του, όπως αυτή έχει προταθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, σε παγκόσμιο επίπεδο.

Αρκετές έρευνες έχουν γίνει για την αξιολόγηση του δείκτη μάζας σώματος ως μέτρο προσδιορισμού του σωματικού λίπους. Βάσει αυτών, ο Δείκτης Μάζας Σώματος σχετίζεται ισχυρά με το ποσοστό σωματικού λίπους, όταν λαμβάνεται υπόψη το φύλο και η ηλικία, ενώ η συσχέτισή του με το ύψος είναι χαμηλή. Ωστόσο, το κυριότερο πλεονέκτημά του είναι ότι αποτελεί ένα ανέξοδο, απλό, ασφαλές και πρακτικό μέσο.

Τα όρια που προτείνει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας για την κατάταξη των ατόμων σε υπέρβαρους και παχύσαρκους, χρησιμοποιώντας τον ΔΜΣ είναι, $\Delta\text{ΜΣ} \geq 25\text{kg/m}^2$ για να χαρακτηριστούν τα υπέρβαρα άτομα, ενώ $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30\text{kg/m}^2$ θεωρείται το διεθνές όριο για την παχυσαρκία.

1. 4 Σχέση ινσουλινοαντίστασης και παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία, η οποία έχει προσλάβει διαστάσεις επιδημίας παγκοσμίως, και ιδιαίτερα στις βιομηχανοποιημένες, δυτικού τύπου κοινωνίες, σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη (Kahn 2001), έναν αποδεδειγμένο παράγοντα κινδύνου

τόσο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, όσο και για αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακά νοσήματα [9].

Η σχέση παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης είναι πλέον σαφής και οι έρευνες που έχουν ασχοληθεί με το θέμα καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η ελαττωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, που οφείλεται στην παχυσαρκία, είναι το αποτέλεσμα ανωμαλιών, τόσο πριν όσο και μετά τη σύνδεση της ινσουλίνης με τους υποδοχείς της. Εντούτοις, ο μηχανισμός που διαμεσολαβεί αυτήν τη σχέση παραμένει σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστος. Η παχυσαρκία, η οποία ορίζεται ως Δείκτης Μάζας Σώματος 20% πάνω από τον επιθυμητό (Δείκτης Μάζας Σώματος περίπου ίσος με 27 kg/m²) συμβάλλει ιδιαίτερα στη διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης, την υπερινσουλιναιμία, τη δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση [7, 9]. Η σχέση παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι η παχυσαρκία φαίνεται να επιφέρει μείωση της συνολικής πρόσληψης γλυκόζης σε συνθήκες υπερινσουλιναιμίας, ενώ η απώλεια βάρους σε παχύσαρκα άτομα σχετίζεται με βελτιωμένη δράση της ινσουλίνης in vivo [10].

Φαίνεται, όμως, ότι, εκτός από την παχυσαρκία με την έννοια του αυξημένου ποσοστού σωματικού λίπους, η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται θετικά ιδιαίτερα με το λίπος που είναι καταμεμημένο γύρω από την κοιλιακή χώρα, δηλαδή την κοιλιακή ή σπλαγχνική παχυσαρκία [4, 5, 11]. Η σπλαγχνική παχυσαρκία είναι ισχυρός καθοριστικός παράγοντας για την εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, υπέρτασης, διαταραχών της πήξης, καθώς και πρόωρη εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων [7]. Δυστυχώς, πολλοί ερευνητές, στις μελέτες τους περί διαφόρων μεταβολικών διαταραχών, έχουν χρησιμοποιήσει το Δείκτη Μάζας Σώματος, ως μέσο εκτίμησης του σχετικού μεγέθους σώματος ή της παχυσαρκίας, χωρίς να συνυπολογίσουν το γεγονός ότι ο δείκτης αυτός δε δίνει καμιά πληροφόρηση για την κατανομή του σωματικού λίπους, ιδιαίτερα σε άτομα τα οποία μπορούν να έχουν παρόμοιες τιμές Δείκτη Μάζας Σώματος αλλά να παρουσιάζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στην κατανομή του σωματικού λίπους [4]. Αυτό είναι ιδιαίτερα βασικό, καθώς φαίνεται ότι το κοιλιακό λίπος είναι πιο καθοριστικός παράγοντας της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, από το μέγεθος του σώματος [4].

Έτσι, όταν ο Kahn και οι συνεργάτες του [4] εξέτασαν τη σχέση μεταξύ ευαισθησίας στην ινσουλίνη και Δείκτη Μάζας Σώματος σε ένα δείγμα 93 ατόμων κάτω των 45 ετών, βρήκαν ότι αυτές οι δύο μεταβλητές δεν σχετίζονται γραμμικά.

Αντίθετα, φάνηκε ότι ακόμα και άτομα φυσιολογικού βάρους ($\Delta M\Sigma < 25 \text{ kg/m}^2$), είχαν ένα μεγάλο εύρος ευαισθησίας στην ινσουλίνη, με κάποια από αυτά μάλιστα να έχουν τέτοιες τιμές ευαισθησίας ινσουλίνης που ήταν τόσο χαμηλές, όσο αυτές που παρατηρούνται στα παχύσαρκα άτομα, τα οποία χαρακτηρίζονταν από αντίσταση στην ινσουλίνη. Ο λόγος που δεν υπάρχει μια τέτοια γραμμική σχέση ανάμεσα στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και το μέγεθος του σώματος, έγκειται μάλλον στο ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες, όπως γενετικούς, την ηλικία, την εντατική άσκηση, τα διατροφικά συστατικά, διάφορα φάρμακα (κορτικοστεροειδή, νικοτινικό οξύ) και από την κατανομή του σωματικού λίπους.

Το ότι η κατανομή του σωματικού λίπους είναι καθοριστικός παράγοντας για την αντίσταση στην ινσουλίνη, απέδειξαν και οι Cases και Barzilai [11] σε μελέτη σε πειραματόζωα. Η χειρουργική αφαίρεση σπλαγχνικού λίπους οδήγησε στη βελτίωση της *in vivo* δράσης της ινσουλίνης, στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης, περίπου 2 φορές περισσότερο από ότι στην ομάδα ελέγχου. Η χρόνια χορήγηση των αρουραίων με λεπτή οδήγησε σε ελάττωση του σπλαγχνικού λίπους, υποστηρίζοντας τον ρόλο της λεπτίνης στον καθορισμό της κατανομής του σωματικού λίπους. Συνοπτικά, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένη έκφραση της λεπτίνης στο λιπώδη ιστό, αλλά εξασθενεί την ικανότητά της να προλαμβάνει την σπλαγχνική παχυσαρκία και να μειώνει τη δική της έκφραση. Η κακή ρύθμιση του σπλαγχνικού λίπους και της έκφρασης της λεπτίνης προωθούν την αντίσταση στην ινσουλίνη και το μεταβολικό σύνδρομο [11]. Ο σκελετικός μυς φαίνεται να είναι ο πρωταρχικός ιστός για την διεγερόμενη από την ινσουλίνη, διάθεση της γλυκόζης. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός για την αντίσταση στην ινσουλίνη του σκελετικού μυός παραμένει αδιευκρίνιστος, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι διαταραχές στο μεταβολισμό του λίπους παίζουν βασικό ρόλο στη διαταραγμένη δράση της ινσουλίνης [12]. Τα τριγλυκερίδια των σκελετικών μυών είναι μια μεγάλη, εν δυνάμει πηγή ενέργειας για το μεταβολισμό των μυών. Το αυξημένο περιεχόμενο τριγλυκεριδίων είναι ενδεικτικό της αυξημένης διάθεσης των ενδοκυτταρικών λιπαρών οξέων και των παραγώγων τους, τα οποία μπορεί να ανταγωνίζονται τον μεταβολισμό της γλυκόζης και/ ή να ελέγχουν τις μεταβολικές οδούς διέγερσης της ινσουλίνης [13]. Μια μελέτη του Pan και συνεργατών του [14] συνέδεσε τη διαταραγμένη δράση της ινσουλίνης με αυξημένα επίπεδα σκελετικών,

μυϊκών τριγλυκεριδίων σε Ινδιάνους της φυλής Pima, ενώ και άλλες έρευνες έχουν αποδείξει τη σχέση του αυξημένου περιεχομένου των σκελετικών μυών σε λιποειδή με την αντίσταση στην ινσουλίνη [12].

Όλες οι πηγές διάθεσης λιπιδίων μέσα στο σώμα, για παράδειγμα, η ολική και κεντρική λιπώδης μάζα και τα κυκλοφορούντα τριγλυκερίδια, είναι εν δυνάμει ικανά να επηρεάσουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, εφοδιάζοντας του ινσουλινοεξαρτώμενους ιστούς με λιπίδια. Επιπρόσθετα ο λιπώδης ιστός παράγει χυμικούς παράγοντες (κυτταροκίνες) οι οποίοι έχουν προταθεί ότι επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η παχυσαρκία, και συγκεκριμένα η κεντρική παχυσαρκία, είναι στενά σχετιζόμενη με την ινσουλινοαντίσταση, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η αυξημένη παροχή λιπαρών οξέων μπορεί να εξασθενίσει τη δράση της ινσουλίνης. Η αύξηση αυτής της παροχής λιπαρών οξέων μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων των ενδομυϊκών λιπιδίων, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οφείλεται είτε στη μειωμένη οξειδωση των λιπών, είτε στην υπερβολική, συστηματική παροχή λιπαρών οξέων, οδηγώντας σε ινσουλινοαντίσταση [12]. Οι Kriketos και συνεργάτες διερεύνησαν αν οι διάφοροι δείκτες διαθεσιμότητας λιπιδίων στον άνθρωπο (κυκλοφορούντα τριγλυκερίδια, σκελετικά μυϊκά τριγλυκερίδια, ολική και κεντρική λιπώδης μάζα και κυκλοφορούσα λεπτίνη) είναι ανεξάρτητοι προβλεπτές της αντίστασης στην ινσουλίνη [12]. Σε 49 μη διαβητικούς άντρες, με σχετικά καθιστικό τρόπο ζωής, προσδιορίστηκαν η σύσταση σώματος με απορροφησιομετρία ακτίνων Χ διπλής ενέργειας, η συνολική ευαισθησία του σώματος στην ινσουλίνη με το τεστ ευγλυκαιμίας-υπερινσουλιναιμίας και το περιεχόμενο των σκελετικών μυϊκών τριγλυκεριδίων. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, η ευαισθησία στην ινσουλίνη βρέθηκε ότι σχετίζεται αντίστροφα με το κεντρικό, κοιλιακό λίπος, το συνολικό ποσοστό λίπους, το περιεχόμενο των σκελετικών μυϊκών τριγλυκεριδίων και τη λεπτίνη. Το περιεχόμενο των σκελετικών μυϊκών τριγλυκεριδίων, τα κυκλοφορούντα τριγλυκερίδια και οι τιμές του συνολικού και κεντρικού λιπώδους ιστού αποδείχθηκε ότι προβλέπουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, ανεξάρτητα από τους άλλους παράγοντες.

Η συσσώρευση του σωματικού λίπους γύρω από την κοιλιακή χώρα σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ η κατανομή του λίπους περιφερικά είναι λιγότερο μεταβολικά σημαντική, όσον αφορά την διαταραχή στη δράση της ινσουλίνης [4]. Εντούτοις, παρόλο που έχει καταστεί σαφές πως η κεντρική κατανομή

του λίπους έχει μεγαλύτερη μεταβολική σημασία, υπάρχουν ακόμα διαφορούμενες απόψεις ως προς το ποιο ακριβώς αποθηκευτικό τμήμα του κεντρικού λιπώδους ιστού, παίζει τον πιο καθοριστικό ρόλο. Παρόλο που κάποιοι υποστηρίζουν το ρόλο του ενδοκοιλιακού λιπώδους ιστού [4], άλλοι ερευνητές αποδεικνύουν ότι ο βασικός παράγοντας για τη μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι και η συσσώρευση του λίπους στον κεντρικό, υποδόριο, λιπώδη ιστό [15]. Έρευνες του Steven Kahn και συνεργατών του, με τη χρήση υπολογιστικής τομογραφίας, έχουν βρει ότι άτομα με αυξημένο σπλαγχνικό ή ενδοκοιλιακό λίπος παρουσιάζουν μεγαλύτερη ινσουλινοαντίσταση στην ινσουλίνη από εκείνα τα άτομα με αυξημένο κεντρικό, υποδόριο λιπώδη ιστό [4]. Σε ένα μικρό δείγμα Ιαπώνων Αμερικάνων, έδειξαν ότι ο Δείκτης Μάζας Σώματος δε σχετιζόταν με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, αλλά η ποσότητα του ενδοκοιλιακού λίπους ήταν αυτή που εμφάνιζε συσχέτιση με την ινσουλινοευαισθησία. Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και από μελέτες του ίδιου ερευνητή, αργότερα, σε μεγαλύτερο δείγμα [4]. Παρόλο που βρέθηκε ότι και το υποδόριο λίπος σχετιζόταν με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, η συσχέτιση αυτή ήταν πολύ ασθενέστερη.

Σε έρευνα των Rattarasarn και συνεργατών του, σε 20 διαβητικές Ταϊλανδέζες, 11 εξ' αυτών παχύσαρκες και 9 φυσιολογικού βάρους, μελετήθηκε η σχέση μεταξύ ευαισθησίας στην ινσουλίνη και κατανομής σωματικού λίπους [16]. Το ποσό του συνολικού λίπους σώματος καθώς και το συνολικό κεντρικό λίπος μετρήθηκαν με DXA, ενώ το ποσό υποδόριου και σπλαγχνικού λίπους με τη χρήση υπολογιστικής τομογραφίας. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη προσδιορίστηκε με το τεστ ευγλυκαιμίας-υπερινσουλιναϊμίας. Το σπλαγχνικό λίπος βρέθηκε να σχετίζεται αντίστροφα με την ευαισθησία στην ινσουλίνη, τόσο στα παχύσαρκα όσο και στα φυσιολογικού βάρους άτομα, ανεξάρτητα από το ποσοστό του ολικού σωματικού λίπους. Το συνολικό ποσοστό σωματικού λίπους όπως και το υποδόριο δεν εμφάνισαν συσχέτιση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Αντίθετα, το ποσοστό συνολικού λίπους σώματος σχετιζόταν με τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας.

Παρόλα αυτά, δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί αν η πηγή των αυξημένων ελεύθερων λιπαρών οξέων, τα οποία φαίνεται να οδηγούν στην αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της δράσης τους στο ήπαρ, απελευθερώνονται από τον σπλαγχνικό ή τον υποδόριο λιπώδη ιστό. Οι αποδείξεις εμφανίζονται αντικρουόμενες. Επομένως, η σχέση μεταξύ συσσώρευσης σπλαγχνικού λιπώδους ιστού και αντίστασης στην

ινσουλίνη δεν υποδηλώνει απαραίτητα ότι το πρώτο προκαλεί το τελευταίο. Το σπλαγχνικό και το υποδόριο λίπος σχετίζονται ισχυρά μεταξύ τους [15]: Η αποθήκη του υποδόριου λίπους είναι σαφώς μεγαλύτερη από την ενδοκοιλιακή αποθήκη λίπους, και μπορεί να συμβάλλει, έτσι, περισσότερο στην αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω απελευθέρωσης ελεύθερων λιπαρών οξέων στην συστηματική κυκλοφορία. Η συμβολή του σπλαγχνικού λιπώδους ιστού στην ηπατική ανάληψη των ελεύθερων λιπαρών οξέων και στην εμφάνισή τους στην συστηματική κυκλοφορία θα μπορούσε να είναι πιο ουσιώδης στη μεταγευματική φάση, παρά στη φάση νηστείας, εξαιτίας της αυξημένης παροχής αίματος από τον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό, μετά το γεύμα [15].

Παραπάνω παρατέθηκαν στοιχεία που υποδεικνύουν τον σπλαγχνικό λιπώδη ιστό ως τον κυριότερο παράγοντα που σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Εντούτοις, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι πιο ουσιαστικό ρόλο διαδραματίζει ο υποδόριος λιπώδης ιστός. Μεταξύ των υποστηρικτών αυτής της άποψης είναι οι Goodpaster, Kelley και οι συνεργάτες τους [15], οι οποίοι στην έρευνά τους επιχείρησαν να διερευνήσουν αν ο σπλαγχνικός ή ο υποδόριος λιπώδης ιστός σχετίζεται περισσότερο με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε ένα δείγμα 26 υγιών ανδρών και 28 γυναικών, που έκαναν καθιστική ζωή, προσδιορίστηκαν η σύσταση σώματος (με DXA μετρήθηκαν η λιπώδης και άλιπη μάζα σώματος και με υπολογιστική τομογραφία ο υποδόριος κοιλιακός και ο σπλαγχνικός λιπώδης ιστός καθώς και ο υποδόριος ιστός στον μηρό), η αεροβική ικανότητα και η ευαισθησία στην ινσουλίνη με τη μέθοδο του τεστ ευγλυκαιμίας-υπερινσουλιναϊμίας. Βρέθηκε ότι, η ευαισθησία στην ινσουλίνη σχετιζόταν αρνητικά με την λιπώδη μάζα ($r = -0,58$), το σπλαγχνικό λίπος ($r = -0,52$), το υποδόριο, κοιλιακό λίπος ($r = -0,61$) και το λίπος του μηρού ($r = -0,38$). Για να προσδιοριστεί ο πιο καθοριστικός παράγοντας που επηρεάζει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, έγινε κατά βήμα πολλαπλή παλινδρόμηση και βρέθηκε ότι το υποδόριο, κοιλιακό λίπος διατηρούσε τη σημαντικότητα μετά την προσαρμογή ως προς το σπλαγχνικό λίπος, ενώ το αντίθετο δεν συνέβαινε. Εν ολίγοις, η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετιζόταν ισχυρά και με το σπλαγχνικό λίπος, αλλά η συσχέτιση αυτή δεν ήταν ανεξάρτητη από τη σχέση μεταξύ κοιλιακού υποδόριου ιστού και ινσουλινοευαισθησίας. Βέβαια, οφείλουμε να τονίσουμε ότι στην παρούσα μελέτη η ισχυρότερη συσχέτιση της ινσουλινοαντίστασης ήταν με το συνολικό κοιλιακό λίπος ($r = -0,64$, $P < 0,01$) και όχι με τα επιμέρους τμήματα αυτών.

Συμπερασματικά, οι παραπάνω μελέτες υποδεικνύουν το κοιλιακό σπλαγγνικό λίπος ως τον παράγοντα που εμφανίζει τη μεγαλύτερη συσχέτιση με την αντίσταση στην ινσουλίνη.

1. 5 Η ινσουλinoαντίσταση στο σκελετικό μυ

Η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 εμφανίζονται συχνά μαζί, γεγονός που υποδεικνύει ότι αυτές οι καταστάσεις μοιράζονται κάποιους κοινούς παθολογικούς μηχανισμούς. Και οι δύο καταστάσεις χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη και συχνά συνοδεύονται από αυξημένες συγκεντρώσεις κυκλοφορούντων, μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (NEFA), αυξημένη μάζα λιπώδους ιστού και διαταραχές στη χρησιμοποίηση λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ. Καθώς διαθέτει μεγάλη ολική μάζα και αυξημένη ενεργειακή κατανάλωση κατά τη διάρκεια φυσικής δραστηριότητας, ο σκελετικός μυς είναι ένα από τα πιο σημαντικά όργανα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των NEFA, σε υγιείς ανθρώπους [17].

Ο υγιής μυς σε καταστάσεις νηστείας οξειδώνει κυρίως τα λίπη και μεταγευματικά αλλάζει προς την κατανάλωση και οξείδωση, κατά βάση, γλυκόζης, εις βάρος της οξείδωσης των λιπών. Οι Kelley και Mandarino[18] βρήκαν ότι κατά την ινσουλinoαντίσταση, χάνεται η ικανότητα του μυός να βασίζεται σε διαφορετικά καύσιμα (έλλειψη μεταβολικής ευελιξίας) και υπέθεσαν ότι αυτός ο μηχανισμός ίσως παίζει σημαντικό ρόλο στην συσσώρευση λιπιδίων μέσα στο μυ, στην ινσουλinoαντίσταση.

Πρόσφατες έρευνες συνηγορούν στο ότι η χρησιμοποίηση των λιπών είναι ανεπαρκής στο σκελετικό μυ ατόμων με παχυσαρκία ή/ και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αυτό το εύρημα φαίνεται να συνδέει το μεταβολισμό του μυός με τη δημιουργία παχυσαρκίας ή τη διατήρησή της. Επίσης, η δυνατότητα του μυός να χρησιμοποιεί ως καύσιμο λίπη ή υδατάνθρακες και η δυνατότητα ανταγωνισμού του υποστρώματος ανάμεσα σε αυτά τα δύο καύσιμα, έχουν αποτελέσει αντικείμενο πολλών ερευνών πάνω στην ινσουλinoαντίσταση του μυός.

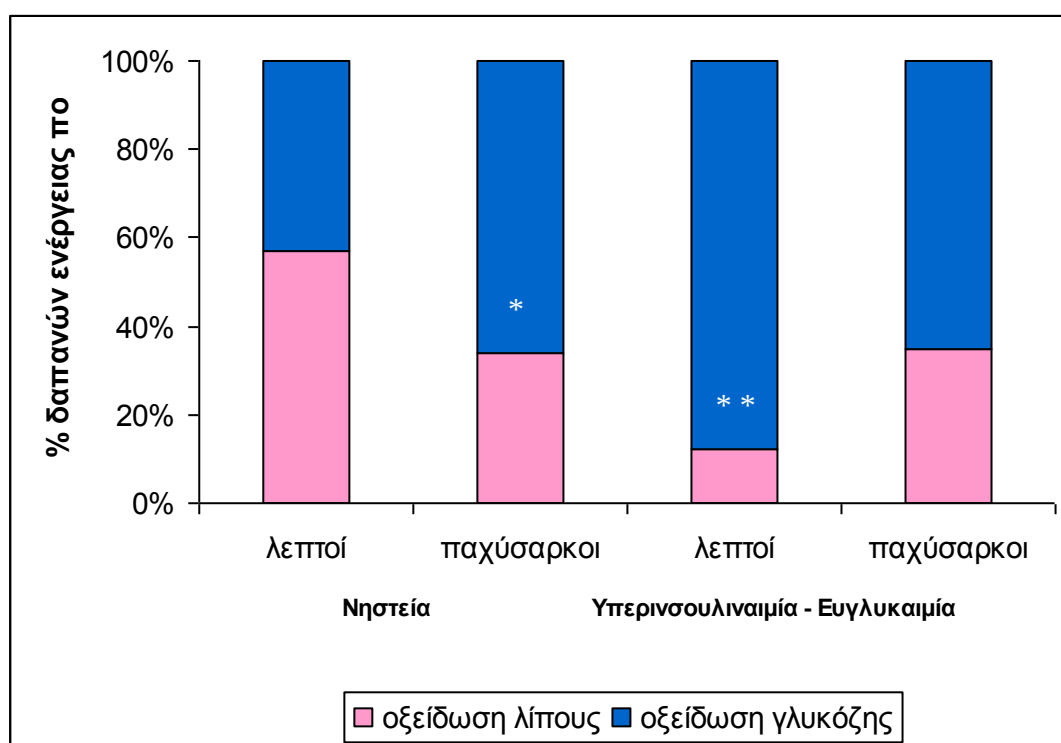
1. 5. 1 Ινσουλinoαντίσταση και Έλλειψη μεταβολικής ευελιξίας

Ο υγιής σκελετικός μυς χαρακτηρίζεται από μεταβολική ευελιξία και η σχετική χρησιμοποίηση ενεργειακών υποστρωμάτων μπορεί να εναλλάσσεται ανάμεσα στην οξείδωση λίπους σε κατάσταση νηστείας, η οποία συνοδεύεται από

υψηλούς ρυθμούς πρόσληψης λιπαρών οξέων [19] και στην αυξημένη πρόσληψη γλυκόζης, οξείδωση και αποθήκευσή της μετά από ενεργοποίηση από την ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την καταστολή της οξείδωσης λίπους [20]. Με απλά λόγια, στο σκελετικό μυ ενός υγιούς ατόμου συμβαίνουν τα εξής: α) σε κατάσταση νηστείας, ο μυς οξειδώνει κυρίως λίπος αφού προσλαμβάνει περισσότερα λιπαρά οξέα από την συστηματική κυκλοφορία και β) μετά από πρόσληψη τροφής, ο μυς οξειδώνει κυρίως γλυκόζη, αφού υπάρχει σε διαθεσιμότητα στον οργανισμό, ενώ παράλληλα, η οξείδωση του λίπους μειώνεται σημαντικά (καταστέλλεται), ως απόκριση στη δράση της ινσουλίνης.

Η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης χαρακτηρίζονται από ινσουλινοαντίσταση. Ένα χαρακτηριστικό της ινσουλινοαντίστασης είναι η μείωση της ικανότητας της ινσουλίνης να καταστείλει την λιπόλυση και την οξείδωση του λίπους. Τα παχύσαρκα άτομα και αυτά με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II παρουσιάζουν υψηλότερη οξείδωση λίπους σε συνθήκες διεγερόμενες από ινσουλίνη [21], παρά τους χαμηλότερους ρυθμούς οξείδωσης λίπους σε κατάσταση νηστείας σε σχέση με τους υγιείς.

Αυτή η ιδέα της έλλειψης μεταβολικής ευελιξίας στην ινσουλινοαντίσταση έχει δειχθεί σε πρόσφατες έρευνες, οι οποίες εξέτασαν τους ρυθμούς πρόσληψης και οξείδωσης υποστρωμάτων [22]. Όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα, τα παχύσαρκα άτομα έχουν χαμηλότερους ρυθμούς οξείδωσης λίπους κατά την νηστεία, ενώ με την έγχυση ινσουλίνης οι ρυθμοί οξείδωσης λίπους στο μυ είναι υψηλότεροι σε σχέση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους (λεπτοί).



Ουσιαστικά, τα λεπτά άτομα παρουσιάζουν την ικανότητα να μεταβάλλουν την χρήση των διάφορων ενεργειακών υποστρωμάτων, για παράδειγμα από την οξείδωση λίπους σε κατάσταση νηστείας προς οξείδωση γλυκόζης σε κατάσταση έγχυσης ινσουλίνης. Αντίθετα, στα παχύσαρκα άτομα λείπει η ικανότητα να ρυθμίζουν την επιλογή του κατάλληλου υποστρώματος ανάλογα την κατάσταση στην οποία βρίσκονται, με αποτέλεσμα να εμφανίζουν έλλειψη μεταβολικής ευελιξίας. Έτσι, χαμηλότεροι ρυθμοί οξείδωσης λιπαρών οξέων κατά την νηστεία αποτελούν έναν μηχανισμό – κλειδί, ο οποίος οδηγεί σε υπερβολική συσσώρευση λίπους μέσα στο σκελετικό μυ, το οποίο τελικά οδηγεί σε διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης, μέσω της διαδικασίας του ανταγωνισμού των υποστρωμάτων, καθώς και με άλλους

μηχανισμούς [18].
 $P < 0,01$ σύγκριση παχύσαρκων σε σχέση με τους λεπτούς, κατά τη νηστεία
 $** P < 0,01$ σύγκριση παχυσάρκων σε σχέση με τους λεπτούς, κατά τη νηστεία
 Επομένως, με βάση τα παραπάνω ευρήματα, έχει προταθεί ότι οι μηχανισμοί για μειωμένη μεταβολική συσσώρευση λίπους μέσα στα μυϊκά κύτταρα, στην παχυσαρκία και στο διαβήτη τύπου II, σχετίζονται με διαταραχές στην οξείδωση των λιπαρών οξέων. Αυτό που φαίνεται να οδηγεί στην συσσώρευση λίπους είναι η μειωμένη οξείδωση λιπαρών οξέων, παρά η αυξημένη πρόσληψη λιπαρών οξέων. Οι βιοχημικοί μηχανισμοί οι οποίοι ευθύνονται για την μειωμένη οξείδωση των λιπαρών οξέων αναλύονται σε άλλη ενότητα.

1. 5. 2 Διαταραχές στη χρησιμοποίηση λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ

Ο σκελετικός μυς έχει αυξημένο περιεχόμενο τριγλυκεριδίων, κατά την παχυσαρκία [14, 23]. Η ποσότητα των TG ενδομυϊκά, παρόλο που είναι πολύ μικρή, σε σχέση με το λιπώδη ιστό, έχει σχετιστεί με ινσουλινοαντίσταση [14, 15]. Όμως, οι μηχανισμοί που ευθύνονται για τη μεγάλη συγκέντρωση λίπους ενδομυϊκά, στην παχυσαρκία, παραμένουν ασαφείς. Το πιθανότερο είναι, είτε να αυξάνεται η πρόσληψη λιπαρών οξέων πάνω από τους φυσιολογικούς ρυθμούς οξείδωσης του λίπους, είτε να μειώνεται η οξείδωση του λίπους. Κατά τη διάρκεια συνθηκών νηστείας, ο σκελετικός μυς, σε υγιή άτομα, φυσιολογικού βάρους, βασίζεται κυρίως στην οξείδωση λιπιδίων για την παραγωγή ενέργειας [19, 24]. Μεταπορροφητικά, ο σκελετικός μυς προσλαμβάνει λιπαρά οξέα, κάποια από τα οποία εισέρχονται στις

αποθήκες λιπιδίων του μυός, ως τριγλυκερίδια ή φωσφολιπίδια [25, 26], παρόλο που δεν είναι πλήρως ξεκάθαρο, αν τα λιπαρά οξέα πρέπει πρώτα να εισέλθουν στα τριγλυκερίδια πριν οξειδωθούν, ή μπορούν να οξειδωθούν με απευθείας είσοδο τους στο μιτοχόνδριο [27]. Υπάρχουν αρκετοί βιοχημικοί παράγοντες που καθορίζουν την ικανότητα του σκελετικού μυός να χρησιμοποιεί λιπαρά οξέα. Σε μελέτες με ζώα, η χρησιμοποίηση λιπαρών οξέων σχετίζεται με τον τύπο των μυϊκών ινών, ενώ σε μοντέλα ζώων κατά την παχυσαρκία, το περιεχόμενο του σκελετικού μυ σε μηλονυλο CoA, το οποίο είναι ένας αλλοστερικός αναστολέας της CPT I, έχει βρεθεί αυξημένο [28, 29]. Άλλοι πιθανοί καθοριστές μπορεί να είναι οι διάφορες δεσμευτικές πρωτεΐνες για τα λιπαρά οξέα [30, 31]. Κάποια από τα χαρακτηριστικά του σκελετικού μυ σχετίζονται με ινσουλινοαντίσταση, όπως η μειωμένη οξειδωτική ικανότητα του μυός, μια αυξημένη αναλογία γλυκολυτικών μυϊκών ινών τύπου II (31), και αυξημένο περιεχόμενο σε μηλονυλο CoA [28]. Επίσης, διαταραχές στη δραστηριότητα της CPT I, που είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά των λιπαρών οξέων μακράς αλυσού στο μιτοχόνδριο, προς οξείδωση, σχετίζονται με αυξημένη συγκέντρωση λίπους, ενδομυϊκά [32]. Δεν είναι, όμως, γνωστό αν οι διαταραχές στη χρησιμοποίηση λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ, στην παχυσαρκία, συμβαίνουν αφού ένα άτομο γίνει παχύσαρκο, ή είναι πρώιμες βλάβες.

Οι πιθανοί λόγοι για τους οποίους παρατηρείται συσσώρευση ενδομυϊκών λιπιδίων στην ινσουλινοαντίσταση, αναφέρονται παρακάτω.

i) Μειωμένη οξείδωση λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ στην παχυσαρκία και στο ΣΔ τύπου 2

Αρκετές παρατηρήσεις την τελευταία δεκαετία προτείνουν ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με διαταραγμένη χρησιμοποίηση των λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ. Έχει αναφερθεί μειωμένη ικανότητα του σκελετικού μυ να προσλάβει λιπαρά οξέα, σε παχύσαρκους άντρες κατά τη διάρκεια β-αδρενεργικής διέγερσης [33] και σε γυναίκες με κοιλιακή παχυσαρκία σε μετα-απορροφητική κατάσταση [34].

Αυτή η παρατήρηση έγινε παρόλο που τα παχύσαρκα άτομα δεν είχαν, ούτε χαμηλότερα επίπεδα NEFA πλάσματος ούτε χαμηλότερους ρυθμούς εμφάνισης NEFA στη συστηματική κυκλοφορία. Επιπλέον, η οξείδωση λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ έχει αποδειχθεί ότι είναι διαταραγμένη στο μυ του ποδιού, κοιλιακά παχύσαρκων ατόμων, κατά τη διάρκεια μετα-απορροφητικών καταστάσεων, ενώ αυξάνονται η κατανάλωση γλυκόζης και η οξείδωσή της [34]. Επιπλέον, μελέτες σε

παχύσαρκα άτομα, έχουν δείξει μειωμένη οξειδωση λίπους σε παχύσαρκες γυναίκες με ΔΜΣ 38,3 kg/m² (SD 3,1) [35] εύρημα το οποίο σε μία μετέπειτα έρευνα προτάθηκε να είναι χαρακτηριστικό των υπερβολικά παχύσαρκων ατόμων (ΔΜΣ 53,8 kg/m², SD 3,5) [36].

Σε μία έρευνα των Kelley, Goodpaster και συνεργατών [22] βρέθηκε ότι σε παχύσαρκα άτομα, παρόλο που ο ρυθμός πρόσληψης ελεύθερων λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ ήταν παρόμοιος με αυτόν σε αδύνατα άτομα, ο ρυθμός οξειδωσης λιπαρών οξέων σε συνθήκες νηστείας, ήταν σημαντικά χαμηλότερος. Στα παχύσαρκα άτομα, από τις τιμές του RQ στο πόδι, βρέθηκε ότι υπήρχε μειωμένη εξάρτηση στην οξειδωση λιπιδίων, τόσο ώστε να αντιστοιχεί στο 1/3 της συνολικής παραγωγής ενέργειας, ενώ για τα αδύνατα άτομα η ενέργεια που προερχόταν από οξειδωση λιπιδίων ήταν τα 2/3 της συνολικής. Επίσης βρέθηκε ότι στα παχύσαρκα άτομα υπήρχε αυξημένο περιεχόμενο λίπους ενδομυϊκά. Επειδή οι ρυθμοί πρόσληψης λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ, στη νηστεία, ήταν μεγαλύτεροι από τους ρυθμούς οξειδωσης λίπους στη νηστεία, φάνηκε ότι, στα παχύσαρκα άτομα, υπερίσχυε μια τάση για αποθήκευση λίπους. Επιπλέον, οι διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπών που παρατηρήθηκαν στην παχυσαρκία κατά τη νηστεία, σχετίζονταν και με τη σοβαρότητα της ινσουλινοαντίστασης. Στη συνέχεια, έγινε έγχυση ινσουλίνης και παρατηρήθηκε ότι, η οξειδωση λίπους από το μυ μειώθηκε στα αδύνατα άτομα, ενώ δε μειώθηκε στα παχύσαρκα άτομα, δεδομένου ότι οι ρυθμοί κατανάλωσης λιπαρών οξέων ήταν παρόμοιοι στις δύο ομάδες.

Η απώλεια βάρους δε βελτιώνει τη διαταραγμένη ικανότητα για χρησιμοποίηση λιπαρών οξέων πλάσματος σε παχύσαρκα άτομα κατά τη διάρκεια β-αδρενεργικής διέγερσης [33] ή κατά τη διάρκεια μετα-απορροφητικών καταστάσεων [22], προτείνοντας ότι, ίσως αυτές οι βλάβες να είναι σημαντικές στην αιτιολογία της παχυσαρκίας, προωθώντας μια θετική ισορροπία λίπους.

Διάφορα ευρήματα υποστηρίζουν την παραπάνω θεωρία, όπως το εύρημα ότι η μειωμένη εξάρτηση στην οξειδωση λίπους είναι παράγοντας κινδύνου για αύξηση βάρους, στη φυλή των ινδιάνων Pima στην Αριζόνα [37]. Άτομα με υψηλό αναπνευστικό πηλίκο (RQ = 0,877) είναι 2,5 φορές πιο πιθανό να πάρουν ≥ 5 kg σε σχέση με αυτούς που έχουν μικρότερο αναπνευστικό πηλίκο (RQ = 0,822), ακόμα και μετά από προσαρμογή για διαφορές στο ενεργειακό ισοζύγιο, το λιπώδη ιστό και το φύλο. Επιπλέον, post-obese γυναίκες εμφανίζουν ελαττώσεις στη μεταγευματική και την εικοσιτετράωρη οξειδωση λίπους, σε σύγκριση με never-obese γυναίκες, και η

τιμή του μετα-απορροφητικού αναπνευστικού πηλίκου σχετίζεται θετικά με πρόσληψη βάρους, ύστερα από μια περίοδο χαμηλής ενεργειακής πρόσληψης [38]. Επίσης, στις post-obese γυναίκες, έχει βρεθεί ότι η οξείδωση λίπους κατά την άσκηση είναι μικρότερη της φυσιολογικής, δεδομένων των υψηλών, κυκλοφορούντων επιπέδων NEFA [39]. Οι Wade και συνεργάτες [40] ανέφεραν μια θετική σχέση ανάμεσα στο ποσοστό σωματικού λίπους και στο αναπνευστικό πηλίκο κατά τη διάρκεια άσκησης σε παχύσαρκα άτομα, υποδεικνύοντας και πάλι ότι η ικανότητα για οξείδωση λίπους κατά την άσκηση, είναι μειωμένη στην παχυσαρκία. Παρόλα αυτά, το εύρημα αυτό έχει αμφισβητηθεί, γιατί στη συγκεκριμένη έρευνα τα άτομα που συμμετείχαν ήταν στην πλειοψηφία τους φυσιολογικού βάρους ($\% BF < 25$). Επίσης, τα άτομα σε αυτήν την έρευνα ασκούσαν σε ένα καθορισμένο επίπεδο έργου, των 100W, το οποίο μπορεί να διαταράσσει τη σχέση μεταξύ φυσικής κατάστασης (fitness) και του σωματικού λίπους (fatness). Πραγματικά, δύο επικείμενες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα αυτά [41, 42].

Κάποιες έρευνες έχουν δείξει ότι δεν είναι μόνο η συνολική ικανότητα για οξείδωση λίπους που διαταράσσεται κατά την άσκηση, αλλά ότι μπορεί να υπάρχουν και διαφορές στην πηγή των λιπαρών οξέων που χρησιμοποιούνται. Οι κοιλιακά παχύσαρκες γυναίκες εμφανίζουν αυξημένη χρησιμοποίηση λιπαρών οξέων που προέρχονται από τριγλυκερίδια (είτε από το πλάσμα είτε ενδομυϊκά τριγλυκερίδια) κατά την άσκηση, σε σύγκριση με άτομα φυσιολογικού βάρους [43]. Είναι πιθανό, η αυξημένη οξείδωση λιπαρών οξέων, προερχόμενα από τριγλυκερίδια, κατά την άσκηση, σε παχύσαρκα άτομα, να καθορίζεται από τη μάζα των αποθεμάτων τριγλυκεριδίων του μυός, τα οποία έχει αναφερθεί ότι αυξάνονται σε παχύσαρκα άτομα [5, 14].

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η παχυσαρκία μοιράζονται κάποιους κοινούς παθολογικούς μηχανισμούς. Σε παχύσαρκα άτομα με ΣΔ τύπου 2 έχουν βρεθεί παρόμοιες διαταραχές στη χρησιμοποίηση λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ, με τα παχύσαρκα άτομα. Επίσης, τα παχύσαρκα άτομα με ΣΔ τύπου 2 έχουν μειωμένο ρυθμό πρόσληψης NEFA πλάσματος από το σκελετικό μυ. Αυτό το αποτέλεσμα έχει βρεθεί με χρήση διαφόρων τεχνικών, όπως μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η αρτηριοφλεβική διαφορά [44, 45] και τομογραφία εκπομπής ποσιτρονίων για την παρακολούθηση της χρησιμοποίησης λιπαρών οξέων στους μύς χαμηλότερης extremity, των ατόμων με διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη [46].

Σε μελέτες που χρησιμοποίησαν την αρτηριοφλεβική διαφορά, σε συνδυασμό με έγχυση σταθερών ισοτόπων λιπαρών οξέων, βρέθηκε ότι η πρόσληψη και οξείδωση των μη εστεροποιημένων λιπαρών οξέων (NEFA) μειώνονται στο σκελετικό μυ παχύσαρκων ατόμων με ΣΔ τύπου 2, σε σύγκριση με υγιή άτομα ελέγχου, κατά τη διάρκεια μετα-απορροφητικών καταστάσεων και κατά τη διάρκεια β-αδρενεργικής διέγερσης [45, 47]. Επιπρόσθετα, στο σκελετικό μυ των ατόμων της ομάδας ελέγχου παρατηρήθηκε μια σημαντική απελευθέρωση των προϊόντων οξείδωσης, από το σημασμένο λιπαρό οξύ στη μορφή $^{13}\text{CO}_2$, από το οποίο υπολογίστηκε ότι το 50% των λιπαρών οξέων που προσλαμβάνονται από το μυ οξειδώνονται απευθείας, κατά τη διάρκεια β-αδρενεργικής διέγερσης. Από την άλλη μεριά, στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 δεν ανιχνεύεται καμία σημαντική απελευθέρωση $^{13}\text{CO}_2$. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι τα λιπαρά οξέα που προσλαμβάνονται από το μυ δε μετατρέπονται σε προϊόντα οξείδωσης στους μυς των ατόμων με ΣΔ τύπου 2. Η πιο πιθανή εναλλακτική πορεία των λιπαρών οξέων, στα άτομα με ΣΔ τύπου 2, είναι η σύνθεση τριγλυκεριδίων και η ενσωμάτωσή τους στα αποθέματα TG των μυών. Επειδή έχει βρεθεί ότι η απελευθέρωση γλυκερόλης, επίσης, αυξάνεται στα άτομα με ΣΔ τύπου 2, τόσο στις συνθήκες αναφοράς, όσο και μετά από β-αδρενεργική διέγερση, το συμπέρασμα που προκύπτει είναι ότι, μάλλον, ο ρυθμός ανακύκλωσης των τριγλυκεριδίων είναι υψηλότερος στα διαβητικά άτομα [47]. Έτσι, φαίνεται ότι τα διαβητικά άτομα διαφέρουν από τα υγιή άτομα ελέγχου στις πηγές λίπους που οξειδώνονται, σε αυτές τις συνθήκες.

Διαταραγμένη χρησιμοποίηση λιπιδίων από το μυ έχουν δείξει και οι [48] σε έρευνά τους, κατά την οποία βρέθηκε ότι η οξείδωση του λίπους μειώνεται σε μετααπορροφητική κατάσταση, σε άτομα με ΣΔ τύπου 2. Επιπλέον, παρά τη μειωμένη οξείδωση λίπους μετα-απορροφητικά, τα παχύσαρκα άτομα και αυτά με ΣΔ τύπου 2 παρουσιάζουν μια διαταραγμένη ελάττωση της κατανάλωσης [48] και αυξημένη οξείδωση λίπους, στο μυ του ποδιού, κατά τη διάρκεια καταστάσεων που διεγείρονται από τη ινσουλίνη [18].

Κατά τη διάρκεια άσκησης μέτριας έντασης (50% $\text{VO}_2 \text{ max}$) έχει βρεθεί ότι τα παχύσαρκα άτομα με ΣΔ τύπου 2 εμφανίζουν μειωμένη οξείδωση NEFA πλάσματος και αυξημένη οξείδωση λιπαρών οξέων προερχόμενα από TG, σε σύγκριση με υγιή, παχύσαρκα άτομα [44]. Αυτό το εύρημα συνηγορεί στο ότι η διαταραγμένη χρησιμοποίηση λιπαρών οξέων σε μετα-απορροφητική κατάσταση,

καθώς και μετά από β-αδρενεργική διέγερση, εξακολουθεί να εμφανίζεται ακόμα και κατά τη φυσική δραστηριότητα.

Το εύρημα αυτό είναι σε συνοχή με άλλα ευρήματα που παρατηρήθηκαν σε άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία κατά την άσκηση, δείχνοντας ότι, ενώ η ικανότητα για οξείδωση λιπαρών οξέων φαίνεται να μειώνεται, η ολική οξείδωση λίπους μπορεί να είναι φυσιολογική ή και ελαφρά αυξημένη [43]. Αυτό είναι πιθανό να συμβαίνει, ως αποτέλεσμα της αυξημένης μεταφοράς NEFA από ενδομυϊκές πηγές τριγλυκεριδίων ή από τριγλυκερίδια του πλάσματος.

ii) Λιπόλυση στο σκελετικό μυ

Εκτός από τη μειωμένη ικανότητα για οξείδωση λιπαρών οξέων, κάποιες διαταραχές στη ρύθμιση της λιπόλυσης στο σκελετικό μυ, μπορεί να συμβάλλουν στην αυξημένη συγκέντρωση λιπιδίων στο σκελετικό μυ. Μέχρι τώρα, η λιπόλυση στο σκελετικό μυ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, επομένως λίγα είναι γνωστά για τη ρύθμιση της στο σκελετικό μυ. Έχει βρεθεί ότι, η ορμονοευαίσθητη λιπάση εκφράζεται και στα μυοκύτταρα [49] και ότι μπορεί να ενεργοποιηθεί από την αδρεναλίνη και τις μυϊκές συσπάσεις [50], και μπορεί να ρυθμίζεται παράλληλα από β-αδρενεργική διέγερση και από παράγοντες σχετιζόμενους με τις μυϊκές συσπάσεις, κατά την άσκηση (Watt et al 2003). Πρόσφατες έρευνες (Blaak, Schiffrers, Saris, Mensink, Kooi, unpublished results) έδειξαν ότι η παχυσαρκία συνοδεύεται από διαταραγμένη ικανότητα αύξησης της λιπόλυσης στο μυ κατά τη διάρκεια *in situ* β-αδρενεργικής διέγερσης, προτείνοντας ένα ρόλο για βλάβες στη ρύθμιση της λιπόλυσης του σκελετικού μυός, κατά την υπερβολική αποθήκευση μυϊκών τριγλυκεριδίων.

1. 6 Πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στη μειωμένη οξείδωση λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ

1. 6. 1 Πρόσληψη λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ

Τα παχύσαρκα άτομα και τα άτομα με ΣΔ τύπου 2 μπορεί να έχουν μειωμένη αποτελεσματικότητα για πρόσληψη λιπαρών οξέων πλάσματος, κάτω από συνθήκες με υψηλό λιπολυτικό ρυθμό (μετα-απορροφητικές καταστάσεις, άσκηση και β-αδρενεργική διέγερση), η οποία μπορεί να συμβάλλει σε μειωμένη οξείδωση λιπαρών οξέων. Οι συγκεντρώσεις NEFA του πλάσματος παίζουν σημαντικό ρόλο

στον καθορισμό του ρυθμού της κατανάλωσης NEFA από τους ιστούς, αλλά δεν είναι ο μόνος παράγοντας. Η πρόσληψη λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ πραγματοποιείται μέσω, διάχυσης και μεταφορά των NEFA διαμεσολαβούμενη από πρωτεΐνες [51]. Έχουν βρεθεί αρκετές πρωτεΐνες που παίζουν το ρόλο των μεταφορέων των λιπαρών οξέων στο σκελετικό μυ, όπως είναι η κυτταροπλασματική δεσμευτική πρωτεΐνη των λιπαρών οξέων (FABPc), η τρανσλοκάση των λιπαρών οξέων (FAT)/ CD36, και η πρωτεΐνη μεταφοράς των λιπαρών οξέων, αλλά ο ρόλος τους στη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπών παραμένει αδιευκρίνιστος.

Σε μία έρευνα του [52] το περιεχόμενο σε FABPc βρέθηκε φυσιολογικό και το περιεχόμενο των δεσμευτικών πρωτεϊνών για λιπαρά οξέα αυξημένο, όπως προέκυψε από μυϊκές βιοψίες σε παχύσαρκα άτομα με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, σε σχέση με υγιή άτομα ελέγχου. Πάντως, έχει φανεί ότι οι FABPc είναι παρούσες σε σχετικά μεγάλη ποσότητα στο μυ και παίζουν καθοριστικό ρόλο μεν, αλλά όχι σε βαθμό που να μειώνουν το ρυθμό χρησιμοποίησης λιπαρών οξέων από το μυ, όταν οι ποσότητες δεν είναι αρκετές.

Σε μία έρευνα φάνηκε ότι, στα ανθρώπινα μυϊκά κύτταρα διαβητικών ατόμων, μειώνεται το διαμεσολαβούμενο από πρωτεΐνες, τμήμα της μεταφοράς των λιπαρών οξέων, αλλά μπορεί να βελτιωθεί, ύστερα από θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνη, σε συνδυασμό με αυξημένη έκφραση του FAT/ CD36 [53]. Επειδή σε άλλες έρευνες φάνηκε ότι οι συγκεντρώσεις διάφορων πρωτεϊνών μεταφορέων μπορεί να αυξάνεται, παρά να μειώνεται, σε παχύσαρκα άτομα, το συμπέρασμα είναι ότι, η μειωμένη πρόσληψη λιπαρών οξέων που παρατηρείται σε παχύσαρκους και σε παχύσαρκους, διαβητικούς, δεν μπορεί να εξηγηθεί από το μειωμένο περιεχόμενο ή την επανατοποθέτηση των μεταφορέων λιπαρών οξέων, αλλά ίσως αποτελεί δευτερεύον μηχανισμό στον έλεγχο της ανταλλαγής λιπαρών οξέων κατά μήκος της μεμβράνης του μυϊκού κυττάρου [33, 34, 46, 48].

Είναι γνωστό ότι η κλίση συγκέντρωσης των NEFA ανάμεσα στο αίμα και στο μυ είναι ένας καθοριστικός παράγοντας για την πρόσληψη NEFA πλάσματος και την οξείδωσή τους [54]. Έχει παρατηρηθεί υψηλότερη λιπόλυση στο μυ ατόμων με ΣΔ τύπου 2 κατά τη διάρκεια μεταπορροφητικών καταστάσεων και β-αδρενεργικής διέγερσης, ενώ η απελευθέρωση NEFA μειώνεται [47]. Γι' αυτό, έχει υποθεθεί ότι μια αύξηση στη λιπόλυση μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση στη συγκέντρωση NEFA στο μυ, και, έτσι, να μειωθεί η κλίση συγκέντρωσης NEFA ανάμεσα στο αίμα και τους ιστούς. Μ' αυτόν τον τρόπο, αναστέλλεται η πρόσληψη των NEFA. Μέχρι

τώρα, δεν είναι ακόμα γνωστό αν οι ενδομυϊκές συγκεντρώσεις των NEFA αυξάνονται στην παχυσαρκία και στο διαβήτη.

1. 6. 2 Μεταφορά των λιπαρών οξέων στο μιτοχόνδριο του σκελετικού μυός

Ένα βήμα το οποίο μπορεί να μειώνει την οξείδωση των λιπαρών οξέων (μακράς αλύσου), είναι η μεταφορά των λιπαρών οξέων μέσα στα μιτοχόνδρια προς οξείδωση, μέσω της ακυλοτρανσφεράσης I της καρνιτίνης (CPTI). Μια αύξηση στη συγκέντρωση του μηλονυλο- CoA, ως αποτέλεσμα μιας δυσλειτουργίας της καρβοξυλάσης του ακετυλο CoA και της αποκαρβοξυλάσης του μηλονυλο- CoA, μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της CPT I, και, επομένως, σε μείωση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων.

Πράγματι, έχει παρατηρηθεί αυξημένο περιεχόμενο σε μηλόνυλοCoA σε παχύσαρκους αρουραίους, με ινσουλινοαντίσταση. Βρέθηκε, επίσης, να εμφανίζουν υπεργλυκαιμία, υπερινσουλιναίμία και μειωμένη οξείδωση λίπους. [29]. Έχει προκύψει μια θεωρία, σύμφωνα με την οποία, ο ανταγωνισμός των υποστρωμάτων ίσως δε λειτουργεί μόνο προς τη κατεύθυνση της ινσουλινοαντίστασης προκαλούμενη από τα λίπη [55], αλλά ότι μια υποφυσιολογική οξείδωση λίπους μπορεί να προκαλείται από την αναστολή, προκαλούμενη από γλυκόζη, της οξείδωσης των λιπαρών οξέων [56].

Έχει βρεθεί ότι η οξείδωση της γλυκόζης στο σκελετικό μυ είναι υψηλότερη στα παχύσαρκα άτομα, με αντίσταση στην ινσουλίνη, και σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, σε μεταποροφητικές καταστάσεις [22] και σε καταστάσεις β-αδρενεργικής διέγερσης [33]. Μάλιστα, η κατάσταση αυτή δεν αλλάζει, ακόμα και μετά από απώλεια βάρους [22] [33].

Μια σχετικά πρόσφατη έρευνα στον ανθρώπινο σκελετικό μυ έδειξε ότι, ο συνδυασμός υπεργλυκαιμίας και υπερινσουλιναίμιας, αυξάνει το μηλονυλο CoA, αναστέλλει τη δραστηριότητα της λειτουργικής CPT I και εμποδίζει τα λιπαρά οξέα μακριάς αλύσου να οδεύσουν προς οξείδωση στο μιτοχόνδριο. Έτσι, αυτά αποθηκεύονται στον ανθρώπινο μυ [57], υποδεικνύοντας ότι, αυτή η προτεινόμενη θεωρία του αντεστραμμένου ανταγωνισμού των υποστρωμάτων, ίσως έχει ισχύ και στον ανθρώπινο μυ.

Δύο άλλες μελέτες έδειξαν ότι, μια βελτίωση στην οξείδωση του λίπους, ως αποτέλεσμα προπόνησης [58] ή βελτίωσης του τρόπου ζωής, [59] συνοδεύεται

από μειωμένη έκφραση του mRNA για την καρβοξυλάση του ακετυλο CoA, προτείνοντας, έτσι, ότι η ελαττωμένη αναστολή της μεταφοράς των λιπαρών οξέων στο μιτοχόνδριο μέσω του μηλόνυλο CoA, ίσως συνέβαλε στη βελτιωμένη ικανότητα οξείδωσης λίπους. Τέλος, σε δείγμα παχύσαρκων γυναικών, βρέθηκε μειωμένη δραστηριότητα της CPT στο μυ [34]. Επομένως, υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που συνηγορούν στο ότι, μια μειωμένη μεταφορά των λιπαρών οξέων στο μιτοχόνδριο, μέσω της CPT I, μπορεί να συμβάλλει στη μειωμένη οξείδωση λιπαρών οξέων, στο μυ ατόμων με παχυσαρκία και/ ή με ΣΔ τύπου 2.

1. 6. 3 Δυσλειτουργίες των μιτοχονδρίων του σκελετικού μυ

Η μειωμένη ενεργότητα των οξειδωτικών ενζύμων, στην παχυσαρκία και στο ΣΔ τύπου 2, είναι πιθανό να οφείλεται, είτε σε μειωμένη λειτουργία των μιτοχονδρίων, είτε σε μειωμένο περιεχόμενο των μιτοχονδρίων, μέσα στο σκελετικό μυ.

Τα μιτοχόνδρια είναι τα κυριότερα κέντρα παραγωγής ενέργειας του κυττάρου, από την οξείδωση των υποστρωμάτων, στο σκελετικό μυ. Η παραγωγή μιτοχονδριακού ATP απαιτείται για τη σύσπαση του μυός και για τις περισσότερες κυτταρικές λειτουργίες. Γι' αυτό, η λειτουργική ακεραιότητα των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών, που κωδικοποιούνται, τόσο από πυρηνικά όσο και από μιτοχονδριακά γονίδια, αποτελεί προϋπόθεση για την κυτταρική διατήρηση.

Έρευνες που έχουν χρησιμοποιήσει συνδυασμό τεχνικών, όπως χρήση ισοτόπως ιχνηθέτησης, μεθόδους διαχωρισμού πρωτεϊνών και μυϊκές βιοψίες, έχουν δείξει ότι η πρωτεϊνική σύνθεση στο μιτοχόνδριο και η ενζυμική ενεργότητα, *in vivo*, ίσως ενεργοποιείται από την ινσουλίνη [60], ή επηρεάζεται από τη γήρανση [61] και τη νεφρική δυσλειτουργία [62]. Φάνηκε ότι η ινσουλίνη, επιλεκτικά διεγείρει τη μιτοχονδριακή σύνθεση πρωτεϊνών στο σκελετικό μυ και ενεργοποιεί τη μιτοχονδριακή ενζυμική ενεργότητα [60], αλλά δε βρέθηκε απευθείας διεγερτική δράση της ινσουλίνης στην παραγωγή ATP.

Στο διαβήτη και στην ινσουλινοαντίσταση λόγω ηλικίας, βρέθηκαν μιτοχονδριακές δυσλειτουργίες [63], προτείνοντας μια σύνδεση ανάμεσα στη δράση της ινσουλίνης και την οξειδωτική ικανότητα, στους ανθρώπους. Για να επιβεβαιωθεί η υπόθεση, πως η πιθανή μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σχετίζεται με την ινσουλινοαντίσταση, καθορίστηκε η παραγωγή ATP, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.

Έτσι, ο Stump και οι συνεργάτες του [64] έδειξαν ότι η απόκριση στην ινσουλίνη για παραγωγή ATP μπορεί να είναι διαταραγμένη, σε ανθρώπους με ΣΔ τύπου 2.

Μια πρόσφατη έρευνα σε ηλικιωμένα άτομα, με ινσουλινοαντίσταση, έδειξε ότι ο μειωμένος μεταβολισμός της γλυκόζης στο μυ, λόγω μειωμένης ενεργοποίησης από την ινσουλίνη, σχετίζεται με αυξημένη συγκέντρωση λίπους στο μυϊκό ιστό και με 40% μείωση των μιτοχονδριακών δράσεων της οξείδωσης και της φωσφορυλίωσης [63].

Στο ΣΔ τύπου 2, διαταράσσονται τόσο ο μεταβολισμός της γλυκόζης, όσο και των λιπαρών οξέων, στο σκελετικό μυ [48, 65]. Όσον αφορά στο μεταβολισμό της γλυκόζης, στην ινσουλινοαντίσταση, παρατηρούνται μειωμένη μεταφορά γλυκόζης, μειωμένη φωσφορυλίωσή της, και μειωμένοι ρυθμοί σύνθεσης γλυκογόνου [66], ενώ, στο διαταραγμένο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων περιλαμβάνονται αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων και άλλων λιπιδίων, καθώς και δυσλειτουργία της οξείδωσης λιπαρών οξέων, κατά τη νηστεία και σε συνθήκες υπερινσουλιναιμίας-ευγλυκαιμίας [47, 67]. Ένας πιθανός μηχανισμός που συμβάλλει στις παραπάνω διαταραχές, είναι μια διαταραγμένη λειτουργική ικανότητα των μιτοχονδρίων. Έχει παρατηρηθεί μειωμένη ενεργότητα των οξειδωτικών ενζύμων του μιτοχονδρίου, στο σκελετικό μυ, παχύσαρκων και διαβητικών ατόμων, και αυτή σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ινσουλινοαντίστασης, όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια. Μια μειωμένη μιτοχονδριακή ικανότητα για οξείδωση λίπους σε συνθήκες νηστείας, όπως έχει παρατηρηθεί στην παχυσαρκία και στο ΣΔ τύπου 2 [18], θα μπορούσε να οδηγήσει σε διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης, μέσω συγκέντρωσης ενδιάμεσων μεταβολιτών των λιπιδίων [68]. Επίσης, η διαταραγμένη λειτουργία των μιτοχονδρίων θα μπορούσε να συμβάλλει, απευθείας, σε διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης, λόγω ανεπαρκούς παροχής ATP στην εξοκινάση, αλλά και σε άλλες αντιδράσεις που απαιτούν φωσφορυλίωση [69].

Για να διευκρινιστεί, λοιπόν, αν ο σκελετικός μυς στην παχυσαρκία και το ΣΔ τύπου 2 εμφανίζει διαταραγμένη λειτουργία των μιτοχονδρίων, οι Kelley και συνεργάτες [70] πραγματοποίησαν μια έρευνα, κατά την οποία δημιουργήθηκαν 3 ομάδες ατόμων, υγιείς και αδύνατοι, παχύσαρκοι μη διαβητικοί, και διαβητικοί τύπου 2. Μετρήθηκε η δραστηριότητα της $\text{NADH} : \text{O}_2$ οξειδοαναγωγάσης, ένα ένζυμο που αντικατοπτρίζει τη συνολική ενεργότητα της αναπνευστικής αλυσίδας. Επίσης, μετρήθηκαν οι δραστηριότητες της κρεατινικής κινάσης (CK) και της κιτρικής συνθάσης (CS), ως δείκτες της σύστασης του μυός σε μυϊκές ίνες, και του

περιεχομένου των μιτοχονδρίων, αντίστοιχα. Η NADH : O₂ οξειδοαναγωγή ήταν χαμηλότερη στους διαβητικούς τύπου 2 και υψηλότερη στους αδύνατους. Επίσης, η ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης ήταν μειωμένη στα άτομα με ΣΔ τύπου 2. Η ενεργότητα της NADH : O₂ οξειδοοξειδοκτάσης στο σκελετικό μυ σχετιζόταν με την ευαισθησία στην ινσουλίνη ($r=0,56$, $P < 0,01$), ενώ σχετιζόταν αρνητικά με την παχυσαρκία ($r = -0,50$, $P < 0,01$). Επίσης, τα άτομα με υψηλότερη ενεργότητα κιτρικής συνθάσης είχαν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη ($r=0,52$, $P < 0,01$). Επιπλέον, βρέθηκε ότι τα μιτοχόνδρια του σκελετικού μυός των παχύσαρκων και των διαβητικών ατόμων, είχαν μικρότερο μέγεθος κατά 35%, σε σχέση με τα αδύνατα άτομα ($P < 0,01$). Το μέγεθος των μιτοχονδρίων σχετίστηκε με το ρυθμό χρησιμοποίησης της γλυκόζης σε συνθήκες υπερινσουλιναιμίας-ευγλυκαιμίας, ένα μέσο μέτρησης της ινσουλινευαισθησίας, δηλαδή τα άτομα με μικρό μέγεθος μιτοχονδρίων είχαν αντίσταση στην ινσουλίνη. Τέλος, τα μιτοχόνδρια των παχύσαρκων και διαβητικών ατόμων, εμφάνισαν και κάποιες μορφολογικές δυσλειτουργίες, σε σχέση με τα μιτοχόνδρια από το σκελετικό μυ των αδύνατων ατόμων.

Πώς, όμως, η διαταραγμένη λειτουργία των μιτοχονδρίων μπορεί να συμβάλλει στην ινσουλinoαντίσταση του σκελετικού μυός; Ένας μηχανισμός είναι, μέσω της συγκέντρωσης λιπιδίων, μέσα στο μυοκύτταρο. Έχει βρεθεί ότι, η αυξημένη συγκέντρωση λίπους ενδομυϊκά σχετίζεται με ινσουλinoαντίσταση, και η αυξημένη συγκέντρωση λίπους ενδομυϊκά στην παχυσαρκία και το ΣΔ τύπου 2, σχετίζεται με μειωμένη ικανότητα των οξειδωτικών ενζύμων [71]. Έτσι, η ινσουλinoαντίσταση μπορεί να αναπτυχθεί, ως αποτέλεσμα της συγκέντρωσης λιπιδίων στο σκελετικό μυ [68], και οι βλάβες στην οξείδωση λίπους στο μυ, οφειλόμενες είτε σε διαταραγμένο αριθμό είτε σε διαταραγμένη λειτουργία των μιτοχονδρίων, μπορεί να συμβάλλουν σε αυτή τη διαδικασία.

Είναι σημαντικό να σημειωθούν οι πιθανοί λόγοι που τα μιτοχόνδρια έχουν μικρότερο μέγεθος και μειωμένη αποτελεσματικότητα στη μεταφορά ηλεκτρονίων, κατά την παχυσαρκία και το ΣΔ τύπου 2. Μια εξήγηση μπορεί να είναι ότι τα άτομα που κάνουν καθιστική ζωή, στερούνται των ευεργετικών επιδράσεων της άσκησης, η οποία αυξάνει το μέγεθος των μιτοχονδρίων [72]. Ένας λόγος για τη μειωμένη λειτουργία των μιτοχονδρίων μπορεί να είναι η αλλαγή στη σύσταση των φωσφολιπιδίων, ειδικά της εσωτερικής, μιτοχονδριακής μεμβράνης, η οποία είναι

εμπλουτισμένη σε καρδιολιπίνη [73]. Επίσης, τα παχύσαρκα και διαβητικά άτομα, πιθανότατα έχουν αυξημένη θερμιδική πρόσληψη, η οποία μπορεί να οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα λιπαρών εστέρων του συνενζύμου Α από λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, τα οποία θα μπορούσαν, με τη σειρά τους, να προκαλέσει βλάβες στα μιτοχόνδρια [74]. Τέλος, το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA) είναι πιο επιρρεπές σε βλάβες από το πυρηνικό DNA και έχει λιγότερο αποτελεσματικούς μηχανισμούς επισκευής. Επομένως, είναι πιο πιθανό να αναπτύξει επίκτητες μεταλλάξεις, όπως έχει αναφερθεί στο σκελετικό μυ κατά τη γήρανση [75, 76] και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 [77].

Σε μία έρευνα που έγινε [78] σε υγιείς, αδύνατους, νεαρούς απογόνους ασθενών με ΣΔ τύπου 2, βρέθηκε ότι, ο διεγερόμενος από ινσουλίνη, ρυθμός πρόσληψης γλυκόζης από το μυ, ήταν κατά 60% χαμηλότερος στα άτομα αυτά, σε σχέση με υγιή, άτομα ελέγχου ($P < 0,01$), και σχετιζόταν με μια αύξηση, κατά 80% περίπου, με το περιεχόμενο σε ενδομυϊκά λιποειδή ($P=0,005$). Αυτή η αύξηση στα ενδομυϊκά λιποειδή, οφειλόταν, κατά πάσα πιθανότητα, σε δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων, καθώς μειώθηκε περίπου κατά 30% η μιτοχονδριακή φωσφορυλίωση ($P=0,01$, σε σχέση με τα άτομα ελέγχου), ενώ δεν υπήρχε καμία σημαντική διαφορά στους ρυθμούς της λιπόλυσης. Τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας επιβεβαιώνουν την υπόθεση ότι, η αντίσταση στην ινσουλίνη του σκελετικού μυός, σε απογόνους ασθενών με ΣΔ τύπου 2, που έχουν και οι ίδιοι αντίσταση στην ινσουλίνη, σχετίζεται με δυσλειτουργία του μεταβολισμού των ενδομυϊκών λιπαρών οξέων. Αυτό πιθανότατα συμβαίνει λόγω μιας κληρονομούμενης βλάβης στην οξειδωτική φωσφορυλίωση των μιτοχονδρίων.

Για να διερευνηθεί περαιτέρω η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και η αντίσταση στην ινσουλίνη που εμφανίζονται στο μυ νεαρών, αδύνατων, νορμογλυκαιμικών, με αντίσταση στην ινσουλίνη, απογόνων γονέων με ΣΔ τύπου 2, μετρήθηκε το περιεχόμενο των μιτοχονδρίων και η απόκριση στην ινσουλίνη, πριν και μετά από υπερινσουλιναιμική – ευγλυκαιμική δοκιμασία [79]. Βρέθηκε ότι, ο ρυθμός της, διεγερόμενης από ινσουλίνη, πρόσληψης γλυκόζης από το μυ ήταν περίπου 60% χαμηλότερος στους απογόνους με ινσουλinoαντίσταση, σε σχέση με υγιή άτομα ελέγχου, και σχετιζόταν με μια αύξηση κατά 60% στο περιεχόμενο σε ενδομυϊκά λιπίδια. Η πυκνότητα των μιτοχονδρίων του μυός ήταν 38% μικρότερη, σε

σχέση με τα άτομα ελέγχου. Είναι γνωστό ότι αυξήσεις στην ενδομυϊκή συγκέντρωση μεταβολιτών των λιπαρών οξέων ενεργοποιούν ένα καταρράκτη αντιδράσεων φωσφορυλίωσης, προκαλώντας αυξημένη φωσφορυλίωση του IRS-1 (Insulin Receptor Substrate-1, IRS-1). Η φωσφορυλίωση των περιοχών αυτών μπλοκάρει τη φωσφορυλίωση των υποδοχέων της ινσουλίνης από τον IRS-1 στις τυροσινικές περιοχές. Αυτό οδηγεί σε μειωμένη δραστηριότητα της κινάσης 3 του φωσφατιδυλο-ινοσίτη, που σχετίζεται με τον διεγερόμενο από την ινσουλίνη, IRS-1 [80-82], σε μειωμένη ικανότητα μεταφοράς της γλυκόζης που διεγείρεται από ινσουλίνη [80], και σε μειωμένη σύνθεση γλυκογόνου [83, 84]. Για να προσδιοριστεί ο πιθανός ρόλος του IRS-1 στην παθογένεση της ινσουλινοαντίστασης, μελετήθηκε η φωσφορυλίωση της σερίνης του IRS-1 σε διάφορα κατάλοιπα σερίνης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στους απογόνους με ινσουλινοαντίσταση αυξήθηκε κατά 50% η φωσφορυλίωση στη Ser312 του IRS-1 και στη Ser636 του IRS-1, στις συνθήκες αναφοράς, αλλά δεν υπήρχαν διαφορές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επειδή δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες στο περιεχόμενο μιτοχονδριακού DNA, παρόλες τις μειώσεις στην πυκνότητα των μιτοχονδρίων στους απογόνους με ινσουλινοαντίσταση, προτείνεται ότι είναι άλλοι, άγνωστοι παράγοντες που εμπλέκονται στη βιογένεση των μιτοχονδρίων, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για το μειωμένο μιτοχονδριακό περιεχόμενο στο σκελετικό μυ των απογόνων.

1. 6. 4 Μειωμένη δραστηριότητα των οξειδωτικών ενζύμων των μιτοχονδρίων του σκελετικού μυ

Στην έρευνα των Stump και συνεργατών [64], φάνηκε ότι η 8ωρη έγχυση ινσουλίνης σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, οδήγησε σε αύξηση της μιτοχονδριακής ικανότητας για οξειδωτική φωσφορυλίωση στον ανθρώπινο σκελετικό μυ, μέσω ενεργοποίησης της μιτοχονδριακής έκφρασης του mRNA, των ρυθμών πρωτεϊνοσύνθεσης, των ενζυμικών ενεργοτήτων της οξειδάσης του κυτοχρώματος c και της κιτρικής συνθάσης, καθώς και μέσω των ρυθμών παραγωγής ATP. Τα αποτελέσματα αυτά παρέχουν αποδείξεις για την ύπαρξη μιας ισχυρής σχέσης ανάμεσα στη δράση της ινσουλίνης και τη μιτοχονδριακή οξειδωτική ικανότητα στους ανθρώπους.

Άλλες έρευνες, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, έχουν δείξει ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη σχετίζεται με την οξειδωτική ικανότητα [85], ή τον τύπο μυϊκών ινών στο σκελετικό μυ [86]. Έχει, επίσης, αναφερθεί ότι, τροποποιήσεις στους μεταφορείς

της γλυκόζης (GLUT4) που προκαλούνται λόγω της άσκησης, σχετίζονται με αλλαγές στις ενεργότητες των οξειδωτικών ενζύμων, σε πειραματόζωα [87] και σε ανθρώπους [88]. Τέλος, προσδιορίστηκε ότι, η ινσουλίνη διεγείρει επιλεκτικά τη μιτοχονδριακή σύνθεση πρωτεϊνών στους μύες, χωρίς να επηρεάζει τη μιτοχονδριακή σύνθεση πρωτεϊνών στο ήπαρ, ενώ διεγείρει και τις δράσεις των μιτοχονδριακών ενζύμων [60].

Η κατανομή του λίπους στο άνω μέρος του σώματος σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη, στο σκελετικό μυ [89]. Η εναπόθεση λίπους ενδομυϊκά, ίσως να είναι ένα ακόμα χαρακτηριστικό της, προκαλούμενης από παχυσαρκία, αντίστασης στη ινσουλίνη [90]. Η συγκέντρωση λίπους μέσα στο μυ θα μπορούσε να προκαλείται είτε από αυξημένη πρόσληψη λιπαρών οξέων είτε από μειωμένη ικανότητα για οξείδωση λίπους. Έχει φανεί ότι οι γυναίκες με κοιλιακή παχυσαρκία έχουν μικρότερους ρυθμούς πρόσληψης ελεύθερων λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ, κατά τις συνθήκες νηστείας, και, επομένως, μειωμένες δράσεις της κιτρικής συνθάσης του μυός (ένζυμο του κύκλου του Krebs) και της μυϊκής CPT [34]. Αυτό το μεταβολικό προφίλ θα μπορούσε να ευνοεί την αυξημένη εναπόθεση λίπους στο σκελετικό μυ, και, έτσι, να συμβάλλει στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

Οι Simoneau και συνεργάτες [85] έδειξαν ότι, σε παχύσαρκες γυναίκες, με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, η ινσουλινοαντίσταση που προκαλείται από παχυσαρκία, συνδέεται ισχυρά με τη μειωμένη οξειδωτική ικανότητα του σκελετικού μυ. Για να οδηγηθούν σε αυτό το συμπέρασμα, μέτρησαν την ευαισθησία στην ινσουλίνη στο σκελετικό μυ και έκαναν μυϊκές βιοψίες για να υπολογίσουν την ενεργότητα διαφόρων μυϊκών ενζύμων (κρεατινική κινάση, εξοκινάση, φωσφοφρουκτοκινάση, κιτρική συνθάση, κυτοχρωμική οξειδάση και αφυδρογονάση του 3-υδροξύ-ακυλοCoA), καθώς και την αναλογία των διαφόρων τύπων μυϊκών ινών. Βρέθηκε, λοιπόν, ότι η ινσουλινοευαισθησία του σκελετικού μυός σχετίζεται θετικά με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης (CS), δηλαδή με την οξειδωτική δυναμική του μυός. Η κιτρική συνθάση ήταν μειωμένη στους μύς των παχύσαρκων γυναικών, σε σχέση με τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους, ενώ, ήταν αυξημένες οι ενεργότητες ενζύμων της γλυκολυτικής πορείας, όπως η CK, και η φωσφοφρουκτοκινάση (PFK). Αντίστροφα, η ινσουλινοευαισθησία του σκελετικού μυός σχετίστηκε αρνητικά με την ικανότητα του μυός να αντλεί ενέργεια αναερόβια, καθώς υπήρξε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη δραστηριότητα της κρεατινικής κινάσης (CK). Ο λόγος της ενεργότητας

φωσφοφρουκτοκινάσης προς την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης (PFK/ CS) σχετίστηκε αρνητικά με την αποθήκευση γλυκόζης στο πόδι. Αυτό το εύρημα προτείνει ότι, ένας αυξημένος λόγος γλυκολυτικής ικανότητας προς οξειδωτική ικανότητα του μυός, σχετίζεται με ινσουλινοαντίσταση.

Έχει υποτεθεί ότι, η αντίσταση στη ινσουλίνη μπορεί να περιορίζει τις μιτοχονδριακές δράσεις, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, το οποίο, με τη σειρά του, μπορεί να διαταράσσει τη ρύθμιση του μεταβολισμού των καυσίμων [64]. Πράγματι, βρέθηκε ότι μια μείωση στη μιτοχονδριακή, οξειδωτική ικανότητα αποτελεί πιθανό μηχανισμό για ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης και ΣΔ τύπου 2 [52]. Έτσι, μεταβολές στις μιτοχονδριακές, οξειδωτικές δράσεις, μπορεί να συμβάλλουν σε μειωμένη ικανότητα για οξείδωση λιπαρών οξέων, και μπορεί να προωθούν τη συγκέντρωση λίπους ενδομυϊκά, κάτι το οποίο σχετίζεται με ινσουλινοαντίσταση στο σκελετικό μυ.

Πιο συγκεκριμένα, σε μία έρευνα των Simoneau και συνεργατών, [52] που περιλάμβανε άντρες και γυναίκες, τόσο παχύσαρκους όσο και φυσιολογικού βάρους, με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, έγιναν μυϊκές βιοψίες και μετρήθηκαν οι δραστηριότητες των ενζύμων αφυδρογονάση του β-υδροξυ-ακυλο CoA (HADH), CPT, λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL), κιτρική συνθάση (CS), κυτοχρωμική οξειδάση (COX), φωσφοφρουκτοκινάση (PFK) και αφυδρογονάση της φωσφο-γλυκεραλδεϋδης (GAPDH), καθώς και το περιεχόμενο των μεμβρανικών, δεσμευτικών πρωτεϊνών FABP, του κυτταροπλάσματος και του πλάσματος. Επίσης, στο σκελετικό μυ των παχύσαρκων ατόμων, οι ενεργότητες των οξειδωτικών ενζύμων κιτρική συνθάση (CS), κυτοχρωμική οξειδάση (COX) και CPT ήταν χαμηλότερες, σε σύγκριση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους. Από την άλλη μεριά, οι ενεργότητες των ενζύμων της γλυκολυτικής πορείας, PFK, GAPDH ήταν μεγαλύτερες στα παχύσαρκα άτομα, σε σχέση με τα αδύνατα. Τέλος, τα επίπεδα των δεσμευτικών πρωτεϊνών FABPs ήταν, είτε παρόμοια είτε αυξημένα στους παχύσαρκους, σε σχέση με τους αδύνατους. Παρ' όλο που τα επίπεδα των FABP δείχνουν ότι η ικανότητα πρόσληψης λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ δεν είναι διαταραγμένη στην παχυσαρκία, η ενεργότητα του συμπλέγματος της CPT ήταν χαμηλότερη στην παχυσαρκία ($P < 0,01$). Η ενεργότητα της CPT στο σκελετικό μυ σχετίστηκε θετικά με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης, της κυτοχρωμικής οξειδάσης και της αφυδρογονάσης του β-υδροξυ-ακυλο CoA. Αυτό υποδεικνύει ότι η ενεργότητα της CPT σχετίζεται με δείκτες της ικανότητας των οξειδωτικών ενζύμων, μέσα στο σκελετικό μυ. Τέλος, στην παχυσαρκία, ο λόγος CPT/ FABP ήταν κατά 50% μειωμένος, σε σχέση με τα αδύνατα

άτομα, ενώ, σχετίστηκε και με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Αυτό δείχνει ότι, στην παχυσαρκία, ο σκελετικός μυς προσλαμβάνει λιπαρά οξέα από το πλάσμα, αλλά έχει μια δυσανάλογα μειωμένη ικανότητα να τα οξειδώνει. Τα λιπαρά οξέα, λοιπόν, κατά πάσα πιθανότητα οδεύουν προς εστεροποίηση σε τριγλυκερίδια, μέσα στο μυ.

1. 6. 5 Αναλογία των διαφόρων τύπων μυϊκών ινών, μέσα στο σκελετικό μυ

Όπως αναφέρθηκε, η δράση των γλυκολυτικών ενζύμων αυξάνεται, ενώ των οξειδωτικών μειώνεται, στην παχυσαρκία και στο ΣΔ τύπου 2, σε σχέση με άτομα φυσιολογικού βάρους. Παρόλο που δεν μπορεί να δοθεί μια σαφής εξήγηση γι' αυτές τις διαφορές, μια πιθανότητα είναι ότι, μπορεί να υπάρχει διαφορετική αναλογία μυϊκών ινών, μέσα στο σκελετικό μυ.

Στο ΣΔ τύπου 2, έχει βρεθεί μεγαλύτερη αναλογία μυϊκών ινών τύπου IIb, γνωστές ως γλυκολυτικές ταχείας συστολής [91, 92]. Γενικά, τα μεταβολικά χαρακτηριστικά των μυϊκών ινών τύπου IIb, περιλαμβάνουν μειωμένη δράση των οξειδωτικών ενζύμων και αυξημένη δράση των γλυκολυτικών ενζύμων, σε σχέση με τις μυϊκές ίνες τύπου I (οξειδωτικές, βραδείας συστολής) ή τις ίνες τύπου IIa (οξειδωτικές, ταχείας συστολής) [93]. Επιπλέον, έχει φανεί, κυρίως από μελέτες σε ζώα, ότι οι μυϊκές ίνες ακολουθούν τη σειρά, τύπου I > τύπου IIa > τύπου IIb, για την ευαισθησία στη ινσουλίνη [94, 95]. Έτσι, οι μειώσεις στις ενεργότητες των οξειδωτικών ενζύμων που παρατηρούνται ενδομυϊκά, μπορεί να οφείλονται σε μια αυξημένη αναλογία μυϊκών ινών τύπου IIb, και μειωμένη αναλογία μυϊκών ινών τύπου I.

Σε μία έρευνα των He και συνεργατών [71] μελετήθηκε η επίδραση της αναλογίας των μυϊκών ινών στην οξειδωτική ικανότητα του μυός, κατά την παχυσαρκία και το ΣΔ τύπου 2, σε σύγκριση με υγιή άτομα, φυσιολογικού βάρους. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, στο μυ των αδύνατων ατόμων, οι μυϊκές ίνες τύπου I αποτελούσαν το 40%, οι μυϊκές ίνες τύπου IIa το 50% και οι τύπου IIb, το 10%. Επίσης, οι μυϊκές ίνες τύπου I είχαν μεγαλύτερη ενεργότητα σε οξειδωτικά ένζυμα, και η μικρότερη οξειδωτική ικανότητα βρέθηκε στις ίνες τύπου IIb. Επιπλέον, οι μυϊκές ίνες τύπου I, από τα αδύνατα άτομα, είχαν μικρότερη ενεργότητα σε γλυκολυτικά ένζυμα, σε σχέση με τις ίνες τύπου IIa και IIb. Στο μυ των παχύσαρκων και διαβητικών ατόμων, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην αναλογία

μυϊκών ινών, σε σχέση με τα υγιή, αδύνατα άτομα. Όμως, μέσα σε κάθε τύπο μυϊκών ινών, βρέθηκε ότι, στους παχύσαρκους και διαβητικούς, η ικανότητα των οξειδωτικών ενζύμων ήταν μικρότερη, σε σχέση με την αντίστοιχη των αδύνατων ατόμων. Το αποτέλεσμα αυτό υποδηλώνει ότι, η μειωμένη οξειδωτική ικανότητα του μυός, στην παχυσαρκία και στο ΣΔ τύπου 2, δεν οφείλεται στην αναλογία των μυϊκών ινών, αλλά στη μειωμένη ενεργότητα των οξειδωτικών ενζύμων, μέσα στον κάθε τύπο μυϊκών ινών.

Το παραπάνω εύρημα υποστηρίζουν και άλλες έρευνες, στις οποίες δε βρέθηκε καμία σημαντική διαφορά στις αναλογίες των τύπων των μυϊκών ινών [85, 96]. Έτσι, οι Simoneau και συνεργάτες [85, 96] πρότειναν ότι, ο διαφορετικός λόγος της γλυκολυτικής ικανότητας προς την οξειδωτική ικανότητα του μυός, είναι πιο καθοριστικός για την εξήγηση της διαφορετικής μεταβολικής ικανότητας στις παραπάνω καταστάσεις, από τον τύπο των μυϊκών ινών. Αντίθετα, υπάρχουν και κάποιες έρευνες που βρήκαν μεγαλύτερη αναλογία μυϊκών ινών τύπου IIb, στους παχύσαρκους, σε σχέση με τους αδύνατους [91], ή μεγαλύτερο ποσοστό τύπου IIb και μικρότερο ποσοστό τύπου I, σε διαβητικά άτομα [97].

1. 7 Επίδραση της απώλειας βάρους και της άσκησης στην οξειδωτική ικανότητα του μυός

Η απώλεια βάρους μπορεί να αποτελέσει μία αποτελεσματικότερη θεραπεία για τους υπέρβαρους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ή άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά. Η απώλεια βάρους μπορεί ακόμη να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του διαβήτη τύπου II [98]. Σε υπέρβαρους ασθενείς με διαβήτη τύπου II, η απώλεια βάρους μπορεί να μειώσει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης [99, 100], την ινσουλινοαντίσταση [99-101] και την υπερινσουλιναμία νηστείας και μπορεί να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο [99-101]. Η απώλεια βάρους στον διαβήτη τύπου II σχετίζεται επίσης με μία μείωση στην αρτηριακή πίεση και με μία βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ [102]. Αυτά τα οφέλη μπορούν να προκύψουν με μία μείωση κατά 5 – 10% του σωματικού βάρους [100, 103]. Επιπλέον, η πρόληψη της παχυσαρκίας, μέσω ενός μακροχρόνιου θερμιδικού περιορισμού, μετριάζει την ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης [104].

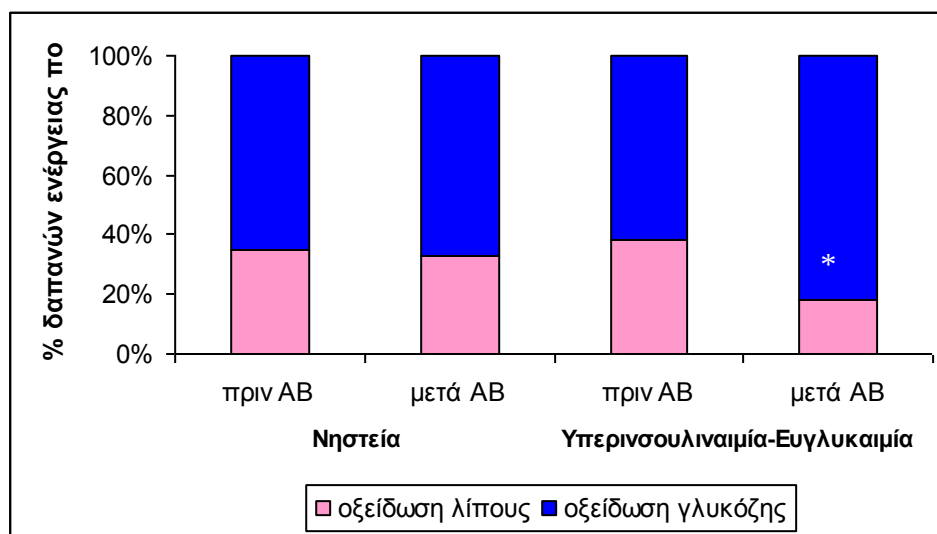
Λιγότερα είναι γνωστά όσον αφορά τις επιδράσεις της απώλειας βάρους στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων στο μυ και της συσσώρευσης λίπους μέσα στο μυ. Έτσι, είναι σημαντικό να αναλογιστούμε εάν οι διαταραχές στη χρησιμοποίηση

των λιπαρών οξέων μέσα στο σκελετικό μυ είναι πρωταρχικής σημασίας χαρακτηριστικά στην παχυσαρκία ή παρουσιάζονται δευτερογενώς, αφού δηλαδή κάποιο άτομο γίνει παχύσαρκο. Αυτό το θέμα είναι δύσκολο να διαλευκανθεί. Μία προοπτική κλινική έρευνα δείχνει ότι οι χαμηλότεροι ρυθμοί οξειδωσης λίπους είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας για μεγαλύτερη αύξηση του σωματικού βάρους [37] και άλλες έρευνες αποκαλύπτουν ότι οι ενεργότητες των ενζύμων των σκελετικών μυών ενοχοποιούνται για την ελαττωματική οξειδωση λίπους [105, 106]. Μία μειωμένη εξάρτηση από την οξειδωση λίπους αναγνωρίστηκε ως ένας παράγοντας κινδύνου για επαναπρόσληψη βάρους, μετά από απώλεια βάρους [107]. Αυτά τα δεδομένα αυξάνουν την πιθανότητα ότι, μία πιθανή βλάβη στην ικανότητα οξειδωσης λίπους μπορεί να αποτελεί ένα κυρίαρχο ελάττωμα στην παχυσαρκία. Η απώλεια βάρους μπορεί να βελτιώσει αξιοσημείωτα το διαταραγμένο μεταβολισμό γλυκόζης στο σκελετικό μυ.

Ο Goodpaster και οι συνεργάτες του [108], ο Kelley και οι συνεργάτες του [22] και ο Simoneau και οι συνεργάτες του [52] προσδιόρισαν το γεγονός της απώλειας βάρους σε ένα γκρουπ παχύσαρκων ανδρών και γυναικών, για τους οποίους τα δεδομένα του μεταβολισμού του λίπους στο σκελετικό τους μυ πριν την απώλεια βάρους έχουν περιγραφεί παραπάνω. Η παρέμβαση της απώλειας βάρους είχε σαν αποτέλεσμα, να μειωθούν το βάρος (με μία μέση τιμή απώλειας τα 14 κιλά περίπου), ο ΔΜΣ, η ολική λιπώδης μάζα, καθώς και ο υποδόριος και ο σπλαχνικός λιπώδης ιστός, ενώ παράλληλα βελτιώθηκε η ινσουλινοαντίσταση. Επιπλέον, φάνηκε ότι η απώλεια βάρους τροποποίησε την σύσταση του σκελετικού μυ. Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι μειώθηκε κάπως το περιεχόμενο του λίπους μέσα στο μυ [67]. Η απώλεια βάρους μείωσε σημαντικά την ποσότητα των ουδέτερων λιπιδίων που περιέχονται μέσα στις μυικές ίνες (πχ. ενδομυικά τριγλυκερίδια), σε μη διαβητικά, παχύσαρκα άτομα, και σε παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη τύπου II [108]. Πραγματικά, οι κλινικές παρεμβάσεις απώλειας βάρους μπορούν να μειώσουν την υπερβολική αποθήκευση λίπους μέσα στο σκελετικό μυ, το οποίο φαίνεται να μετριάξει την ινσουλινοαντίσταση.

Το γεγονός της απώλειας βάρους στον μεταβολισμό των λιπαρών οξέων στο μυ παχύσαρκων ατόμων εξετάστηκε πρόσφατα από τον Kelley και τους συνεργάτες του [22]. Παρ' όλο που ο διεγερόμενος από ινσουλίνη μεταβολισμός της γλυκόζης στο σκελετικό μυ βελτιώθηκε κατά 50% περίπου, οι επιδράσεις της απώλειας βάρους στο μεταβολισμό των λιπαρών οξέων ήταν πιο απότομες. Η

μειωμένη εξάρτηση στην οξείδωση του λίπους κατά το μεταγευματικό στάδιο σε παχύσαρκους ασθενείς, παρέμεινε και μετά την απώλεια βάρους (ΓΡΑΦΗΜΑ). Παρ' όλο που οι ρυθμοί πρόσληψης ελεύθερων λιπαρών οξέων από το πόδι ήταν χαμηλότεροι, μετά την απώλεια βάρους, κατά το μεταγευματικό στάδιο, οι ρυθμοί οξείδωσης λίπους στο πόδι παρέμειναν χαμηλοί, μετά την απώλεια βάρους, με αποτέλεσμα μία χαμηλότερη, καθαρή αποθήκευση λιπαρών οξέων μέσα στο μυ. Σύμφωνα με τα παραπάνω αποτελέσματα, η δραστηριότητα της CPT δεν άλλαξε, αλλά η οξειδωτική ικανότητα των ενζύμων ουσιαστικά μειώθηκε, μετά την απώλεια βάρους.



* $P < 0,01$ σύγκριση της οξείδωσης λίπους πριν και μετά την απώλεια βάρους, κατά την υπερινσουλιναιμία - ευγλυκαιμία.

Παρ' όλα ταύτα, η απώλεια βάρους δεν φάνηκε να επηρεάζει το μεταβολισμό του λίπους μέσα στο μυ κατά το στάδιο έγχυσης ινσουλίνης. Κατά την έγχυση ινσουλίνης, τα επίπεδα των αρτηριακών FFA και οι ρυθμοί πρόσληψης των FFA πλάσματος από το πόδι ήταν χαμηλότεροι μετά την απώλεια βάρους, σε σχέση με τις ίδιες ακριβώς συνθήκες, πριν την απώλεια βάρους. Η έγχυση ινσουλίνης, επιπλέον, καταστέλλει σημαντικά την οξείδωση λίπους στους ιστούς του ποδιού, σε σύγκριση με την αξιοσημείωτα απότομη αντίδραση στην ινσουλίνη πριν την απώλεια βάρους. Αυτά τα ευρήματα καταδεικνύουν περισσότερο αποτελεσματική δράση της ινσουλίνης στην καταστολή της λιπόλυσης στο πόδι, μετά την απώλεια βάρους. Λαμβάνοντας υπόψη τις προηγούμενες έρευνες [33, 39, 107] φαίνεται ότι, μετά την

απώλεια βάρους οι διαταραχές του μεταβολισμού του λίπους σε κατάσταση νηστείας παραμένουν, ενώ, βελτιώνεται η καταστολή τόσο της λιπόλυσης όσο και της οξειδωσης λίπους από την ινσουλίνη. Η προπόνηση σε λεπτά, υγιή άτομα αυξάνει την ικανότητα των οξειδωτικών ενζύμων και τους ρυθμούς οξειδωσης λιπαρών οξέων από τις ενδομυϊκές αποθήκες, κατά την διάρκεια της άσκησης [109]. Αυτά τα ευρήματα συνηγορούν στο ότι ο ελαττωματικός μεταβολισμός του λίπους, καθώς και μία αυξημένη περιεκτικότητα τριγλυκεριδίων μέσα στο μυ, ίσως αποτελούν τις κύριες βλάβες, οι οποίες οδηγούν στην παχυσαρκία, παρά ότι συμβαίνει το αντίστροφο (ότι δηλαδή οι βλάβες προκύπτουν από την παχυσαρκία).

Στην έρευνα των Simoneau και συνεργατών [52], τα παχύσαρκα άτομα ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) υπεβλήθησαν σε ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους με δίαιτα και συμπεριφοριστική συμβουλευτική. Στόχος ορίστηκε η απώλεια 10-15 kg. Μετά την απώλεια βάρους, βρέθηκε ότι μειώθηκαν οι ενεργότητες των γλυκολυτικών ενζύμων στο σκελετικό μυ (GADPH, PFK), ενώ η ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης (η οποία σχετίζεται με ινσουλिनoαντίσταση, όπως έχει ήδη αναφερθεί) δε μεταβλήθηκε. Αμετάβλητες παρέμειναν και οι ενεργότητες των CPT και LPL, μετά την απώλεια βάρους, καθώς και ο λόγος γλυκολυτικής ικανότητας προς οξειδωτική ικανότητα, όπως μετρήθηκε από το λόγο PFK/ CS. Δυστυχώς, λοιπόν, φάνηκε ότι η απώλεια βάρους δε διορθώνει τις δυσλειτουργίες του σκελετικού μυ που σχετίζονται με την παχυσαρκία, υποδηλώνοντας ότι οι παρατηρούμενες διαταραχές, πιθανότατα, δεν αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα της παχυσαρκίας. Η αποτυχία της απώλειας βάρους να βελτιώσει την οξειδωτική ικανότητα του μυός, θα μπορούσε να αποτελεί ένα βιοχημικό, παράγοντα κινδύνου για επιπλέον πρόσληψη βάρους, η οποία, δυστυχώς, συμβαίνει συχνά, μετά από απώλεια βάρους λόγω δίαιτας.

Μία επιπλέον μελέτη, η οποία μελέτησε την επίδραση της απώλειας βάρους στην οξειδωτική ικανότητα του μυός, ήταν αυτή των Doucet και συνεργατών [110]. Στην έρευνα αυτή συμμετείχαν 10 γυναίκες και 9 άντρες, παχύσαρκοι ($\Delta M\Sigma > 30 \text{ kg/m}^2$). Από τα 19 άτομα, τα 12 ακολουθούσαν ήδη φαρμακευτική αγωγή με φενφλουραμίνη για απώλεια βάρους, ενώ τα 7 άτομα ακολούθησαν ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους διάρκειας 15 εβδομάδων με ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη 700 kcal/ d. Μεταξύ άλλων, οι ερευνητές μελέτησαν την επίδραση της απώλειας βάρους, συγκρίνοντας τις ενεργότητες διάφορων οξειδωτικών ενζύμων (κιτρική συνθάση, κυτοχρωμική οξειδάση, αφυδρογονάση του 3-υδροξυ-ακυλο-CoA), πριν και μετά την απώλεια βάρους. Μετά το τέλος της παρέμβασης οι ενεργότητες των οξειδωτικών

ενζύμων παρέμειναν αμετάβλητες, εμφανίζοντας μία τάση μείωσης. Αυτό το εύρημα ίσως να υποδεικνύει ότι μία μετριοπαθής απώλεια βάρους, της τάξης του 10% του αρχικού βάρους, μάλλον δεν αρκεί για να επηρεάσει την οξειδωτική ικανότητα του μυϊκού κυττάρου. Πρέπει να σημειωθεί, τέλος, ότι τα παχύσαρκα άτομα, μετά την απώλεια βάρους εξακολουθούσαν να παραμένουν παχύσαρκα ($\Delta\text{ΜΣ}$ πριν $35,9 \pm 4,1$ vs $\Delta\text{ΜΣ}$ μετά $32,7 \pm 4,9$).

Η διαταραγμένη ικανότητα για οξείδωση λιπαρών οξέων πλάσματος κατά την άσκηση, εξακολουθεί να υπάρχει, ακόμα και μετά από απώλεια βάρους, σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 [111], ενώ, είναι ήδη εμφανής σε παχύσαρκα άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης [46, 112]. Αυτό υποδεικνύει ότι η μειωμένη οξείδωση λίπους μετα-απορροφητικά και κατά την άσκηση, ίσως παίζει ρόλο στη μετάβαση σε διαβήτη, από τη διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης.

Σε μια πρόσφατη έρευνα, έχει βρεθεί ότι οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής (δίαιτα σε συνδυασμό με άσκηση) μπορούν να εμποδίσουν μια πιθανή επιδείνωση των διαταραχών στην οξείδωση των NEFA πλάσματος, σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (Mensink, Blaak, Saris, Wagenmakers, unpublished results), προτείνοντας ότι, η συμμετοχή της άσκησης σε ένα πρόγραμμα τροποποίησης του τρόπου ζωής, μπορεί να βελτιώσει τις μεταβολικές διαταραχές της οξείδωσης λίπους.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, στον υγιή σκελετικό μυ, σε συνθήκες νηστείας, τα λιπαρά οξέα είναι το κύριο καύσιμο για παραγωγή ενέργειας, ενώ, στην παχυσαρκία και στο ΣΔ τύπου 2, ο ρυθμός οξείδωσης λιπαρών οξέων από το σκελετικό μυ, μειώνεται [100]. Έχει φανεί, επίσης, ότι μετά από απώλεια βάρους, στα παχύσαρκα άτομα, δε βελτιώνεται η μειωμένη ικανότητα για οξείδωση λιπαρών οξέων [33, 113]. Η προπόνηση με αερόβια, φυσική δραστηριότητα μπορεί να αυξήσει την ικανότητα του σκελετικού μυ να οξειδώνει λιπαρά οξέα [114, 115], ενώ, η άσκηση αυξάνει, επίσης, και τα επίπεδα ενεργότητας των οξειδωτικών ενζύμων του σκελετικού μυός [116].

Στα άτομα φυσιολογικού βάρους, είναι γνωστό ότι η άσκηση, όχι μόνο βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, αλλά, αυξάνει και την ικανότητα του σκελετικού μυ να οξειδώνει λιπαρά οξέα [115, 117]. Αυτό προτείνει ότι, καθώς η άσκηση προκαλεί καλή μεταβολική κατάσταση στο σκελετικό μυ, αυτό συνιστά βελτιωμένες ικανότητες για χρησιμοποίηση και γλυκόζης και λιπαρών οξέων. Συνεπώς, στα παχύσαρκα, καθιστικά άτομα, η «μεταβολική αδράνεια» (metabolic

unfitness) του σκελετικού μυός, συνιστά μια συνδυασμένη διαταραχή στις μεταβολικές οδούς, και της γλυκόζης και των λιπαρών οξέων.

Ενώ οι μελέτες που εξετάζουν την οξειδωτική ικανότητα του μυός στην ινσουλινοαντίσταση είναι αρκετές στη βιβλιογραφία, οι μελέτες που εξετάζουν την επίδραση της δίαιτας σε συνδυασμό με άσκηση στην οξειδωτική ικανότητα είναι περιορισμένες, και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη διασαφήνιση του θέματος.

2. Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να γίνει μία πιλοτική εκτίμηση της επίδρασης της απώλειας βάρους μέσω δίαιτας στην οξειδωτική ικανότητα του μυός, σε ένα δείγμα παχύσαρκων και διαβητικών εθελοντών, με προοπτική αυτή η μελέτη να συνεχιστεί και να συμπεριλάβει μεγαλύτερο δείγμα. Η εκτίμηση της οξειδωτικής ικανότητας του μυός θα γίνει με τη μέτρηση της ενεργότητας της κυτταρικής συνθάσης.

3. Μεθοδολογία

3.1 Συλλογή δείγματος

Στην έρευνα θα συμμετέχουν εθελοντές, με βασικό κριτήριο επιλογής τους την παχυσαρκία, δηλαδή να έχουν $\Delta\text{ΜΣ} > 30 \text{ kg/ m}^2$. Η συμμετοχή των εθελοντών στη μελέτη θα γίνει μετά από αναλυτική παρουσίαση των στόχων της, των υποχρεώσεών τους και των πιθανών κινδύνων που απορρέουν από τη συμμετοχή τους. Όλοι οι συμμετέχοντες θα υπογράψουν συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής πριν τη συμμετοχή στη μελέτη. Υπεύθυνοι για την κλινική παρακολούθηση των εθελοντών θα είναι γιατροί από το νοσοκομείο του Τζανείου. Η έναρξη κάθε μελέτης θα γίνει μετά την έγκρισή τους από τις αντίστοιχες επιστημονικές επιτροπές περί θεμάτων βιοηθικής του νοσοκομείου.

Τα άτομα θα υποβληθούν σε μία σειρά μετρήσεων και εξετάσεων που αναλύονται παρακάτω, και στη συνέχεια θα ακολουθήσουν ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους μέσω δίαιτας, παρακολουθούμενοι από διαιτολόγο σε εβδομαδιαία βάση. Μετά το τέλος της παρέμβασης θα γίνει επανάληψη των αρχικών μετρήσεων.

3.2 Μυϊκή βιοψία

Στην παρούσα μελέτη η λήψη των δειγμάτων θα γίνει με βελόνα βιοψίας τύπου trocar από τον τετρακέφαλο μυ, έτσι όπως έχει περιγραφεί από τον Bergstrom [118], με εφαρμογή αρνητικής πίεσης, πριν και μετά την απώλεια βάρους, για να βρεθεί η ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης και να εκτιμηθεί η οξειδωτική ικανότητα του μυός.

3.3 Διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη

Η διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και η αναγνώριση άλλων καταστάσεων δυσγλυκαιμίας θα γίνει με πραγματοποίηση δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης και με βάση τα κριτήρια που έχουν εκδοθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας [119]. Η μέτρηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και της ινσουλίνης θα πραγματοποιηθεί με την από του στόματος δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT).

Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης θα πραγματοποιηθεί το πρωί, χωρίς ιδιαίτερους περιορισμούς στη διαίτα των εξεταζόμενων κατά τις προηγούμενες ημέρες, ενώ θα δοθούν οδηγίες για την αποφυγή έντονης φυσικής δραστηριότητας κατά την προηγούμενη ημέρα πριν τη δοκιμασία. Η δοκιμασία θα γίνει μετά από ολονύχτια νηστεία, διάρκειας 10-12 ωρών, κατά την οποία τα άτομα επιτρέπεται να πίνουν μόνο νερό, ενώ το κάπνισμα απαγορεύεται κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Στους εξεταζόμενους θα τοποθετηθεί ένας φλεβικός καθετήρας για τη συλλογή των δειγμάτων αίματος, ενώ μετά από κάθε αιμοληψία θα εγχύεται μέσω του καθετήρα μικρή ποσότητα φυσιολογικού ορού με ηπαρίνη (20 U/mL), για να παρεμποδιστεί η πήξη του αίματος. Η συλλογή του πρώτου δείγματος αίματος θα γίνει σε κατάσταση νηστείας, ενώ στη συνέχεια τα εξεταζόμενα άτομα θα καταναλώσουν 75 γραμμάρια γλυκόζης διαλυμένα σε 250 με 300 ml νερό, μέσα σε περίπου τρία με πέντε λεπτά. Συνολικά θα συλλεχθούν 5 δείγματα αίματος για κάθε εξεταζόμενο, δηλαδή το δείγμα νηστείας και 30, 60, 90, και 120 λεπτά μετά τη φόρτιση με τη γλυκόζη.

Τα δείγματα αίματος θα συγκεντρωθούν σε ειδικά σωληνάκια και θα φυγοκεντρηθούν αμέσως για την απομάκρυνση των κυττάρων του αίματος από τον ορό. Η μέτρηση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης στον ορό θα πραγματοποιηθεί με βιοχημική μέθοδο, με τη βοήθεια ενός αυτόματου αναλυτή (ACE Clinical Chemistry Analyser, Shiapparelli Biosystems B.V., Fairfield, New Jersey, USA), ενώ η μέτρηση της ινσουλίνης θα γίνει με ενζυμική μέθοδο ανοσοαπορρόφησης (ELISA).

Σε ότι αφορά την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης, αν και η πρότυπη μέθοδος είναι η μέτρηση του ρυθμού έγχυσης γλυκόζης σε συνθήκες υπερινσουλιναϊμίας – ευγλυκαιμίας [120], ωστόσο στην παρούσα διατριβή, για πρακτικούς λόγους, θα χρησιμοποιηθεί το ομοιοστατικό μοντέλο [121], το οποίο στηρίζεται στα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας στο αίμα. Έχει αποδειχτεί ότι το μοντέλο αυτό παρουσιάζει υψηλού βαθμού συσχέτιση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη η οποία προσδιορίζεται με βάση την πρότυπη μέθοδο, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το βαθμό παχυσαρκίας και την παρουσία ή όχι σακχαρώδη διαβήτη [122].

3. 4 Μέτρηση φυσικής δραστηριότητας

Η μέτρηση της φυσικής δραστηριότητας (όπου αυτή θα προσδιοριστεί) θα γίνει με τη χρήση ηλεκτρονικών βηματομέτρων, καθώς επιτρέπουν τη συνεχή μέτρηση της συνολικής φυσικής δραστηριότητας, καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Ως μέτρο της φυσικής δραστηριότητας θα θεωρηθεί ο αριθμός των βημάτων που πραγματοποιούνται ημερησίως. Τα πλεονεκτήματα αυτών των βηματόμετρων είναι ότι μπορούν να μετρήσουν τα βήματα με αρκετή ακρίβεια [123] και επιτρέπουν τη συνεχή καταγραφή της συνολικής ημερήσιας φυσικής δραστηριότητας, και όχι μόνο της δραστηριότητας του ελεύθερου χρόνου. Έχει προταθεί ότι το όριο των 10.000 βημάτων σε ημερήσια βάση είναι απαραίτητο για να χαρακτηριστεί κανείς ως «φυσικά δραστήριος» και ότι η δραστηριότητα η οποία ξεπερνά τα 12.500 βήματα / ημέρα μπορεί να θεωρηθεί πολύ υψηλή [124]. Στην παρούσα μελέτη, τα άτομα θα παρακινηθούν να αυξήσουν τη φυσική τους δραστηριότητα στα 10.000 βήματα / ημέρα. Σε μια μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκαν βηματόμετρα για την καταγραφή της φυσικής δραστηριότητας, δημιουργήθηκαν δύο ομάδες γυναικών. Στη μία ομάδα συστήθηκε να ξεπερνούν τα 10.000 βήματα ημερησίως και στην άλλη ομάδα να περπατούν τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας για 30 λεπτά. Τα

αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες στις οποίες δόθηκε η σύσταση των 10.000 βημάτων ημερησίως περπατούσαν γενικά περισσότερο [125]. Επιπλέον, φάνηκε ότι η σύσταση των 30 λεπτών περπατήματος, η οποία αποτελεί τη σύσταση για το γενικό πληθυσμό στις Η.Π.Α. [126] είναι ισοδύναμη με τη σύσταση των 10.000 βημάτων.

3. 5 Απώλεια βάρους

Ένας σημαντικός μεθοδολογικός περιορισμός σε παρεμβάσεις οι οποίες περιλαμβάνουν απώλεια βάρους μέσω άσκησης είναι η διάρκεια του προγράμματος παρέμβασης. Είναι γενικά γνωστό ότι η ανταπόκριση σε μια υποθερμιδική διαίτα παρουσιάζει πολύ μεγάλη διακύμανση σε ότι αφορά την απώλεια βάρους [127]. Κατά συνέπεια, η εφαρμογή ενός τέτοιου προγράμματος παρέμβασης για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μπορεί να παρουσιάζει σημαντικά προβλήματα, καθώς η διακύμανση στην απώλεια βάρους μπορεί να επηρεάζει επίσης και τις μετρήσεις των υπό εξέταση μεταβλητών. Μια άλλη προσέγγιση είναι η διατήρηση του προγράμματος για τόσο χρονικό διάστημα, όσο απαιτηθεί για την απώλεια ενός συγκεκριμένου ποσοστού του αρχικού σωματικού βάρους [128]. Όλες οι εκτεταμένες κλινικές μελέτες οι οποίες έχουν διερευνήσει το ρόλο παραγόντων του τρόπου ζωής στο γλυκαιμικό έλεγχο και στην επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη είχαν θέσει ως στόχο μια απώλεια βάρους η οποία να είναι μικρότερη από το 10% του αρχικού βάρους. Μια τέτοιου βαθμού μείωση στο σωματικό βάρος έχει φανεί ότι μπορεί να προκαλέσει σημαντικές διαφοροποιήσεις στα ενδομυϊκά λιποειδή σε παχύσαρκα άτομα. Έτσι, στη μελέτη αυτή στόχος απώλειας βάρους στις παρεμβάσεις διαίτας θα είναι το 8-10 % του αρχικού βάρους. Ο στόχος αυτός αντιπροσωπεύει τα ανώτερα όρια του εύρους του 5-10% που έχει προταθεί από τον Αμερικανικό Σύνδεσμο Διαβήτη για την πρόληψη ή τη καθυστέρηση της εμφάνισης του σακχαρώδη διαβήτη [129]. Η παρέμβαση θα έχει ήπια μορφή και το ενεργειακό της έλλειμμα θα είναι της τάξης των 500-1000 θερμίδων ημερησίως [130], ανάλογα με την ανταπόκριση του κάθε εθελοντή και το βαθμό συμμόρφωσής του στην παρέμβαση. Η σύσταση της διαίτας θα στηρίζεται στις τρέχουσες συστάσεις για διαβητικά άτομα (ποσοστό διαιτητικού λίπους <30% της ενεργειακής πρόσληψης και πρωτεϊνών 15-20%), οι οποίες είναι αντίστοιχες με τη μέση διαίτα και τις συστάσεις για το γενικό πληθυσμό [130]. Οι ημερήσιες ενεργειακές ανάγκες θα προσδιοριστούν ως πολλαπλάσιο του βασικού μεταβολικού ρυθμού με τον κατάλληλο συντελεστή φυσικής δραστηριότητας [131]. Η μέτρηση του βασικού μεταβολικού ρυθμού θα γίνει με

έμμεση θερμιδομετρία. Οι συνεδρίες των εθελοντών με τους διαιτολόγους θα πραγματοποιούνται σε εβδομαδιαία βάση.

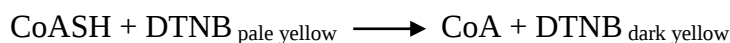
3. 6 Μέτρηση οξειδωτικής ικανότητας του μυός

Η οξειδωτική ικανότητα του μυός θα μετρηθεί με τη μέτρηση της ενεργότητας της κιτρικής συνθάσης. Η κιτρική συνθάση (CS) είναι ένα ένζυμο που βρίσκεται στο μιτοχόνδριο και αποτελεί δείκτη της οξειδωτικής δυναμικής του μυός.

Τρόπος μέτρησης CS:

Ο ιστός, περίπου 10 mg, ομογενοποιήθηκε σε κατάλληλο διάλυμα, σε διάλυση 1:15 - 1:50. Ο προσδιορισμός έγινε με φασματοφωτομετρική μέθοδο, βασιζόμενη στην αλλαγή του χρώματος του αντιδραστηρίου Ellman [5,5'-διθειο-δινιτρο-βενζοϊκό οξύ (DTNB)] κατά την αντίδρασή του με CoASH το οποίο παρήχθηκε από την επίδραση ακετυλο-CoA σε οξαλοξικό, κατά τις παρακάτω αντιδράσεις:

CS



Ο προσδιορισμός της ενζυμικής ενεργότητας στο κάθε δείγμα έγινε με τον προσδιορισμό της μέγιστης ενεργότητας σταθερής κατάστασης.

4. Αποτελέσματα

4.1 Χαρακτηριστικά του δείγματος

Στην έρευνα συμμετείχαν 4 παχύσαρκες γυναίκες, των οποίων τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Από αυτά τα άτομα, τα τρία έπασχαν από Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου II, εκ των οποίων μόνο τα δύο το γνώριζαν πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

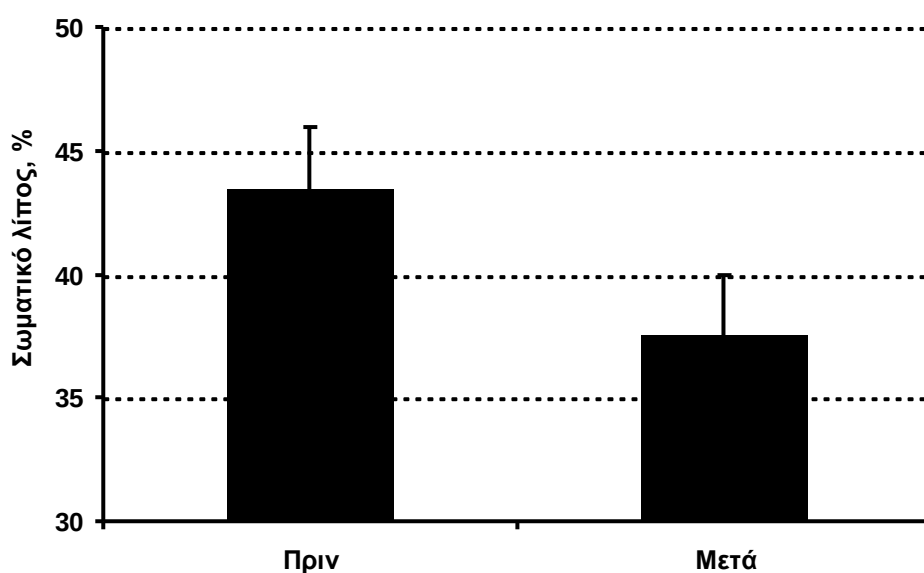
Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

Χαρακτηριστικό	Μέσος όρος	Std
Βάρος Σώματος (kg)	87,40	5.72

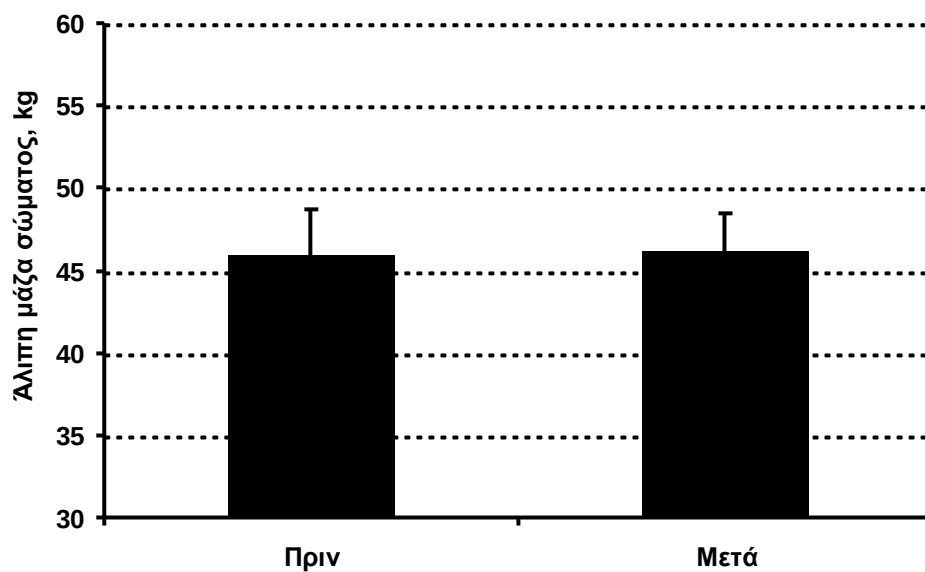
Ύψος (m)	1,61	3.80
Ηλικία (έτη)	53,00	3.14
ΔΜΣ (kg/ m ²)	33,77	1,65
% Σωματικού λίπους	43.43	5.03

Ο στόχος της παρέμβασης ορίστηκε ως η απώλεια βάρους κατά 8-10% του αρχικού βάρους των συμμετεχόντων. Το μέσο σωματικό βάρος πριν την παρέμβαση ήταν $87,4 \pm 11,4$ kg και μετά την απώλεια βάρους μειώθηκε σε $79,8 \pm 10,5$ kg. Η μέση απώλεια βάρους ήταν $7,6 \pm 1,5$ kg, δηλαδή 8,7% του αρχικού βάρους, και η διαφορά στο βάρος μετά την παρέμβαση, σε σχέση με πριν ήταν στατιστικά σημαντική ($P = 0,002$).

Το ποσοστό σωματικού λίπους μεταβλήθηκε από $43,43 \pm 2,51\%$ σε $37,50 \pm 2,49\%$. Στο Γράφημα 1 παρουσιάζεται το ποσοστό σωματικού λίπους πριν και μετά την παρέμβαση με απώλεια βάρους μέσω δίαιτας. Παρατηρούμε ότι το σωματικό λίπος μειώθηκε μετά την απώλεια βάρους, στατιστικά σημαντικά ($P < 0,05$). Στο Γράφημα 2 φαίνεται η άλιπη μάζα σώματος πριν και μετά την παρέμβαση. Παρατηρείται ότι η άλιπη μάζα σώματος παρέμεινε αμετάβλητη μετά το τέλος της παρέμβασης.

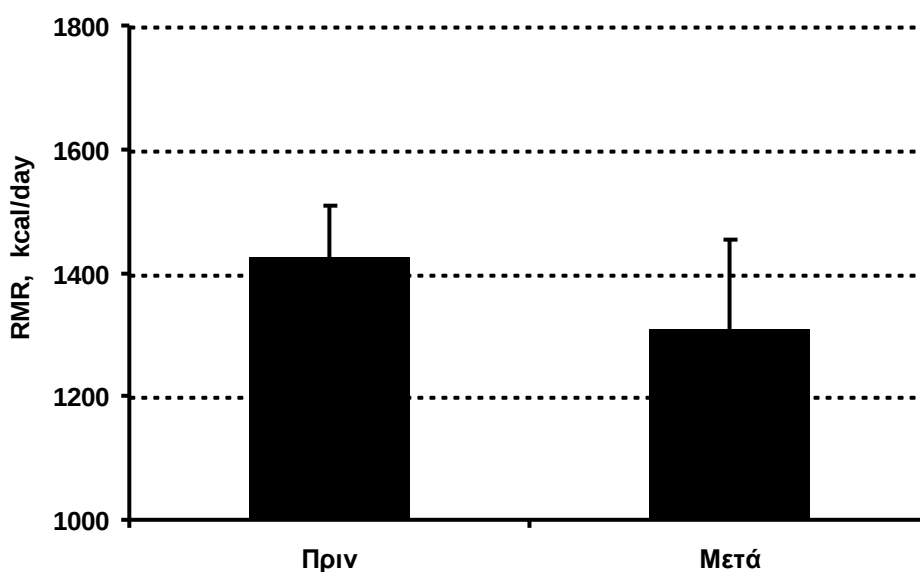


Γράφημα 1. Ποσοστό σωματικού λίπους πριν και μετά την απώλεια βάρους.



Γράφημα 2. Άλιπη μάζα σώματος πριν και μετά την απώλεια βάρους.

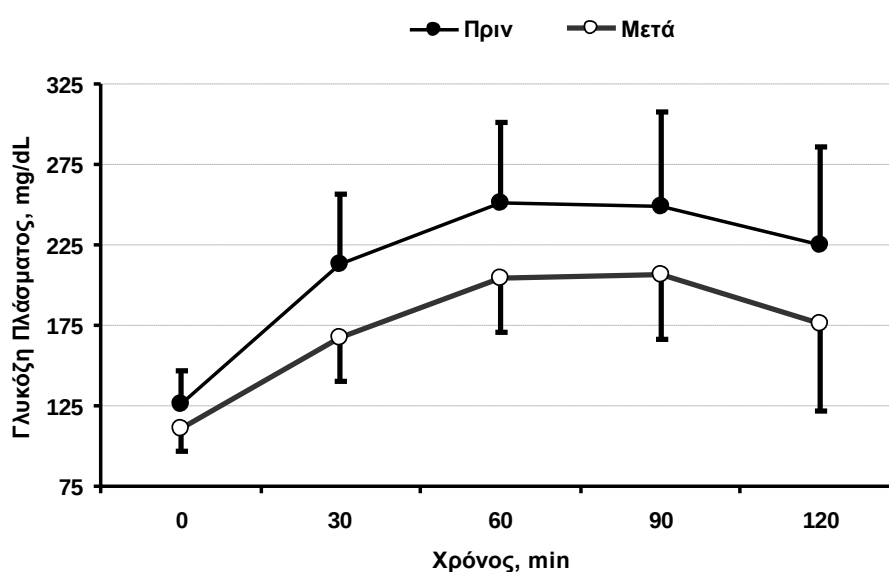
Ο Βασικός Μεταβολικός Ρυθμός ηρεμίας μεταβλήθηκε από 1423 ± 87 kcal/ ημέρα σε 1308 ± 145 kcal/ ημέρα, μετά την απώλεια βάρους. Στο Γράφημα 3 παρουσιάζεται ο Βασικός Μεταβολικός Ρυθμός ηρεμίας (RMR) των εθελοντών πριν και μετά την παρέμβαση. Διακρίνεται μία τάση μείωσης του RMR μετά την απώλεια βάρους, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι στατιστικά σημαντικά.



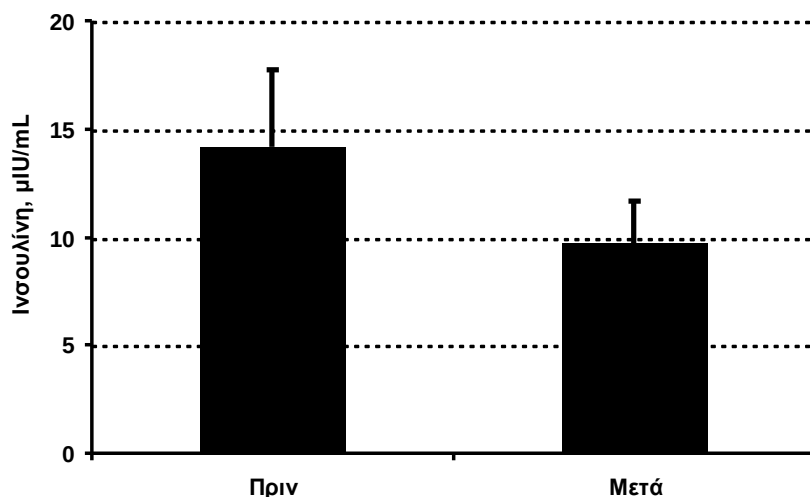
Γράφημα 3. Βασικός Μεταβολικός Ρυθμός πριν και μετά την απώλεια βάρους.

4.2. Αποτελέσματα γλυκόζης και ινσουλίνης

Στο Γράφημα 4 παρουσιάζονται οι καμπύλες γλυκόζης των εθελοντών πριν και μετά την παρέμβαση, δηλαδή η μέση συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα στις διάφορες χρονικές στιγμές. Αν και οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, ωστόσο μετά την παρέμβαση φαίνεται μια ελαφρώς χαμηλότερη γλυκαιμική απόκριση στη φόρτιση με τη γλυκόζη, σε σχέση με τη γλυκαιμική απόκριση πριν την παρέμβαση. Οι τιμές γλυκόζης νηστείας μεταβλήθηκαν από 126,38 πριν την παρέμβαση σε 110,75 mg/ dl μετά την παρέμβαση, και δύο ώρες μετά τη φόρτιση με γλυκόζη τα επίπεδα γλυκόζης μεταβλήθηκαν από 224,50 πριν την απώλεια βάρους σε 175,63 mg/ dl μετά την απώλεια βάρους. Αντίστοιχα, στο Γράφημα 5 παρουσιάζονται οι τιμές ινσουλίνης πλάσματος κατά τη νηστεία πριν και μετά την παρέμβαση. Παρατηρείται ότι μετά την απώλεια βάρους τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας τείνουν να είναι χαμηλότερα, σε σχέση με πριν την απώλεια βάρους ($14,18 \pm 3,52$ μ IU/ ml vs $9,72 \pm 1,92$ μ IU/ ml), αλλά η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική.

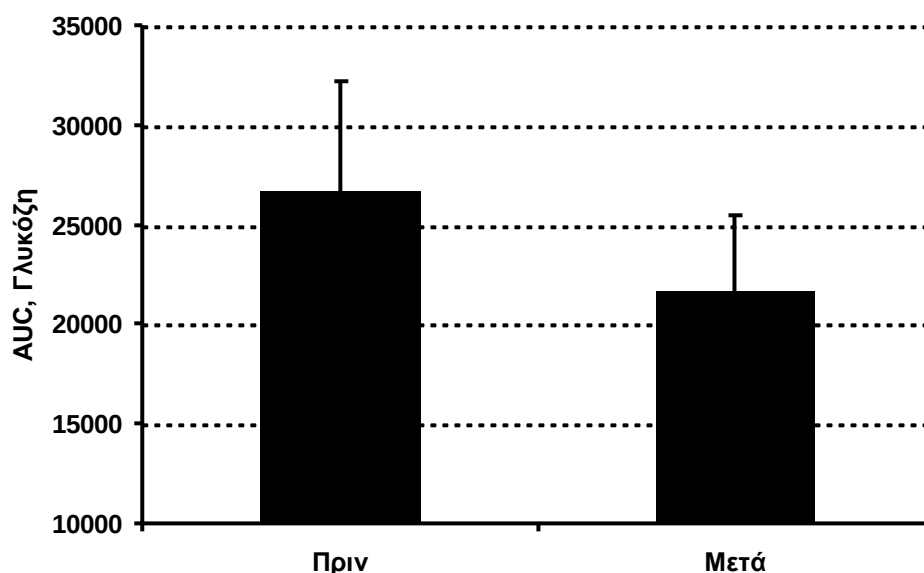


Γράφημα 4: Επίπεδα γλυκόζης πλάσματος κατά τη διάρκεια του τεστ ανοχής γλυκόζης, πριν και μετά την απώλεια βάρους.



Γράφημα 5. Επίπεδα ινσουλίνης ορού νηστείας πριν και μετά την απώλεια βάρους.

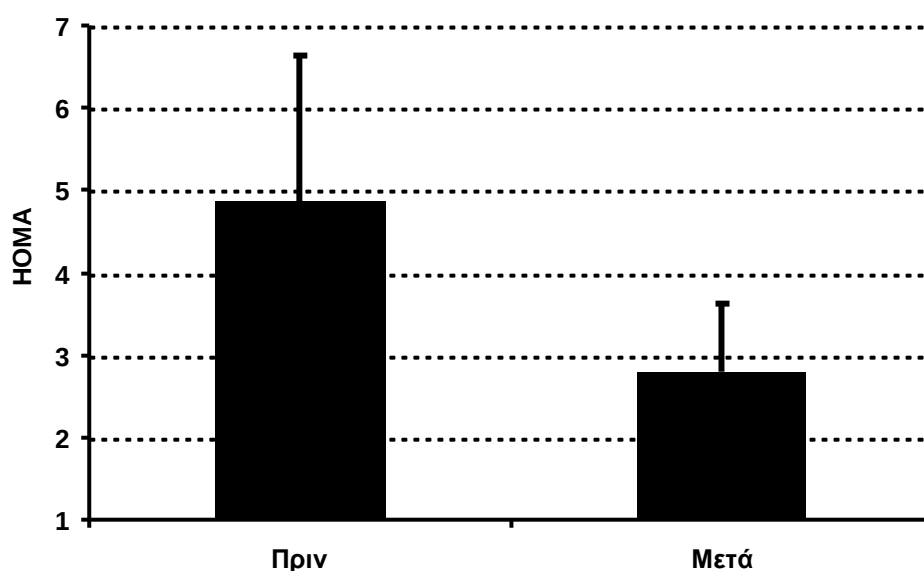
Το Γράφημα 6 παρουσιάζει το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης ορού – χρόνου κατά τη διάρκεια του τεστ ανοχής γλυκόζης, πριν και μετά την παρέμβαση. Το εμβαδόν αυτό εκφράζει το ποσό της γλυκόζης που χρησιμοποιήθηκε από όλο το σώμα κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης, και φαίνεται ότι μετά την παρέμβαση, το ποσό της γλυκόζης που χρησιμοποιήθηκε από το σώμα τείνει να είναι χαμηλότερο, σε σχέση με αυτό που χρησιμοποιήθηκε πριν την απώλεια βάρους ($26656,88 \pm 5541,69$ vs $21643,13 \pm 3845,76$). Η ανάλυση διακύμανσης που έγινε, όμως, έδειξε ότι η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($P=0,106$).



Γράφημα 6: Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης ορού – χρόνου κατά τη διάρκεια του τεστ ανοχής γλυκόζης, πριν και μετά την απώλεια βάρους.

4.3 Αξιολόγηση αντίστασης στην ινσουλίνη

Η εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη έγινε σύμφωνα με το ομοιοστατικό μονέλο (HOMA), το οποίο χρησιμοποιεί τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας. Για να εξεταστεί αν η απώλεια βάρους επηρέασε την αντίσταση στην ινσουλίνη των συμμετεχόντων, συγκρίθηκαν οι μέσοι του δείκτη HOMA, πριν και μετά την απώλεια βάρους, με απλή ανάλυση διακύμανσης. Όπως φαίνεται και στο Γράφημα 7, μετά την απώλεια βάρους παρατηρείται μία τάση μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη, σε σχέση με την αρχική κατάσταση ($4,869 \pm 1,755$ vs $2,798 \pm 0,829$), αλλά η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική ($P=0,182$).

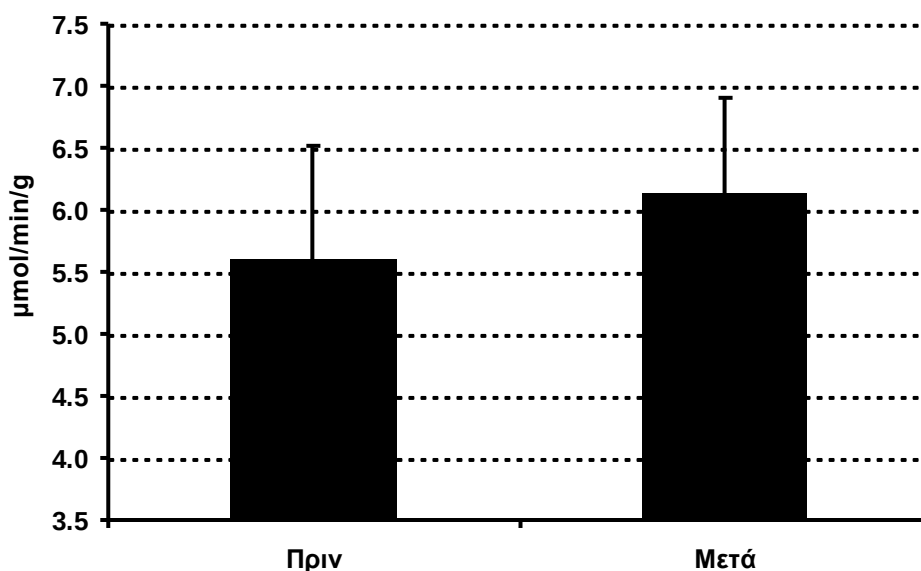


Γράφημα 7: Αντίσταση στην ινσουλίνη πριν και μετά την απώλεια βάρους, έτσι όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση το ομοιοστατικό μοντέλο (HOMA).

4.4 Αξιολόγηση ενεργότητας της κιτρικής συνθάσης

Η ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης μετρήθηκε για να εκτιμηθεί η οξειδωτική ικανότητα του μυός. Για να εξεταστεί αν η απώλεια βάρους επηρέασε την οξειδωτική ικανότητα του μυός των συμμετεχόντων, συγκρίθηκαν οι μέσες τιμές της ενεργότητας της κιτρικής συνθάσης, πριν και μετά την απώλεια βάρους. Όπως φαίνεται και στο Γράφημα 8, η ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$) παρουσιάζει μία τάση αύξησης μετά την απώλεια βάρους, σε σχέση με τη μέτρηση

πριν την παρέμβαση ($5,59 \pm 0,92$ vs $6,12 \pm 0,78$ $\mu\text{mol}/\text{min}/\text{g}$). Η διαφορά αυτή όμως δεν είναι στατιστικά σημαντική ($P=0,276$).



Γράφημα 8. Ενεργότητα κιτρικής συνθάσης, πριν και μετά την απώλεια βάρους.

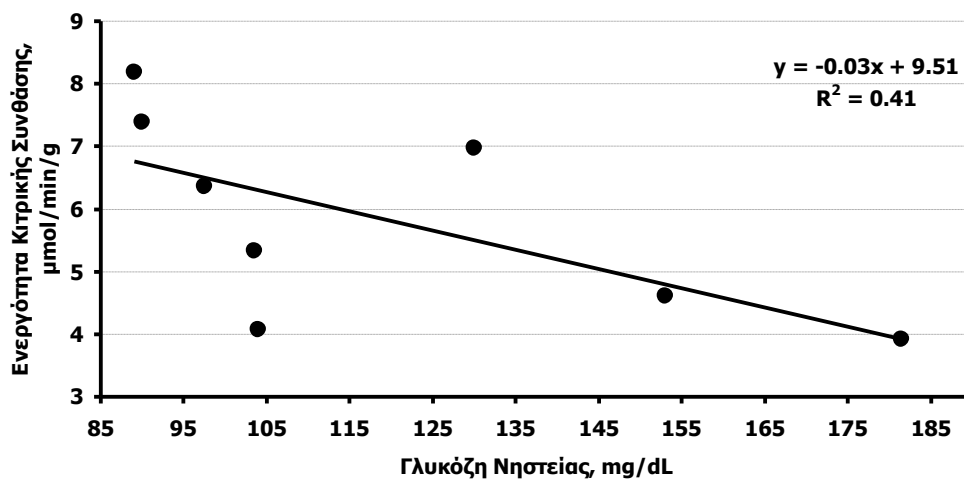
4.5 Παράγοντες που σχετίζονται με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης

Πραγματοποιήθηκε ανάλυση απλής γραμμικής παλινδρόμησης μεταξύ της οξειδωτικής ικανότητας του μυός, όπως εκτιμάται από την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης, ως εξαρτημένη μεταβλητή και παραγόντων που πιθανά την επηρεάζουν (ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, δηλαδή το ολικό σωματικό λίπος, βιοχημικοί δείκτες, δηλαδή η γλυκόζη και η ινσουλίνη νηστείας, ο δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA και το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης ορού – χρόνου κατά τη διάρκεια του τεστ ανοχής γλυκόζης) ως ανεξάρτητες μεταβλητές, για το συνολικό δείγμα. Οι τιμές των συντελεστών για την παλινδρόμηση παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

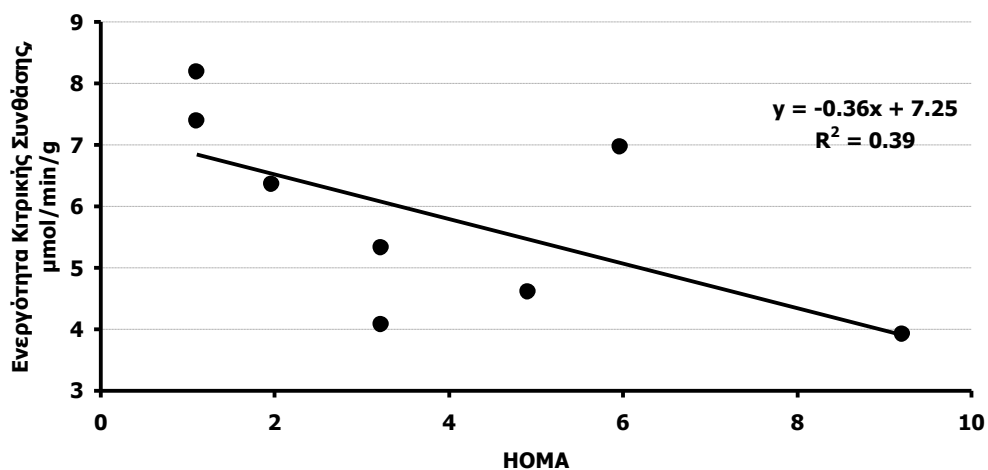
Πίνακας 2: Συσχέτιση διαφόρων φυσιολογικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών με την οξειδωτική ικανότητα του μυός, έτσι όπως αυτή εκτιμήθηκε από την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης.

	Συνολικός Πληθυσμός		
	R ²	β	p
Γλυκόζη νηστείας	0,413	-0,642	0,086
Ινσουλίνη νηστείας	0,401	-0,633	0,092
HOMA	0,392	-0,626	0,097
% Σωματικού Λίπους	0,681	-0,825	0,012
Εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης ορού – χρόνου	0,576	-0,759	0,029

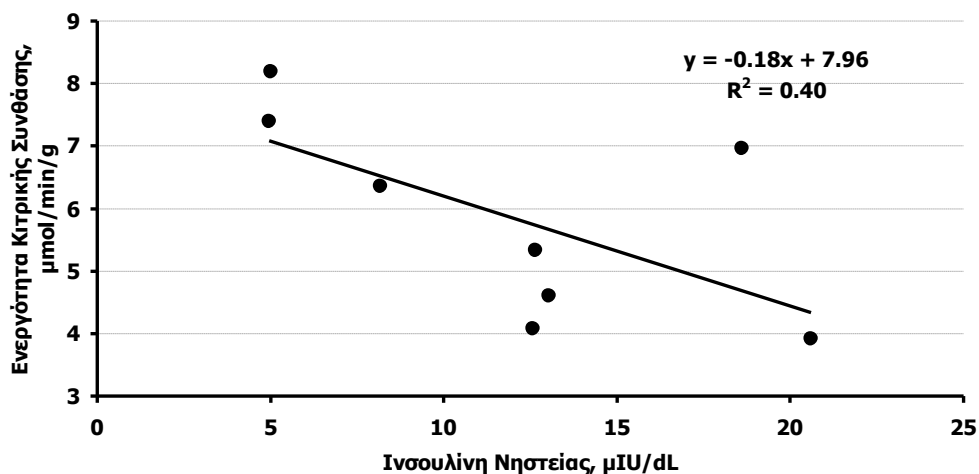
Όπως φαίνεται και από τα Γραφήματα 9, 10, 11 η γλυκόζη νηστείας, η ινσουλίνη νηστείας και ο δείκτης ινσουλινοαντίστασης HOMA, δεν εμφανίζουν καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την οξειδωτική ικανότητα του μυός, παρόλο που φαίνεται μία τάση για αρνητική συσχέτισή τους με την ενεργότητα της κίτρινης συνθάσης.



Γράφημα 9. Συσχέτιση της γλυκόζης νηστείας με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης.

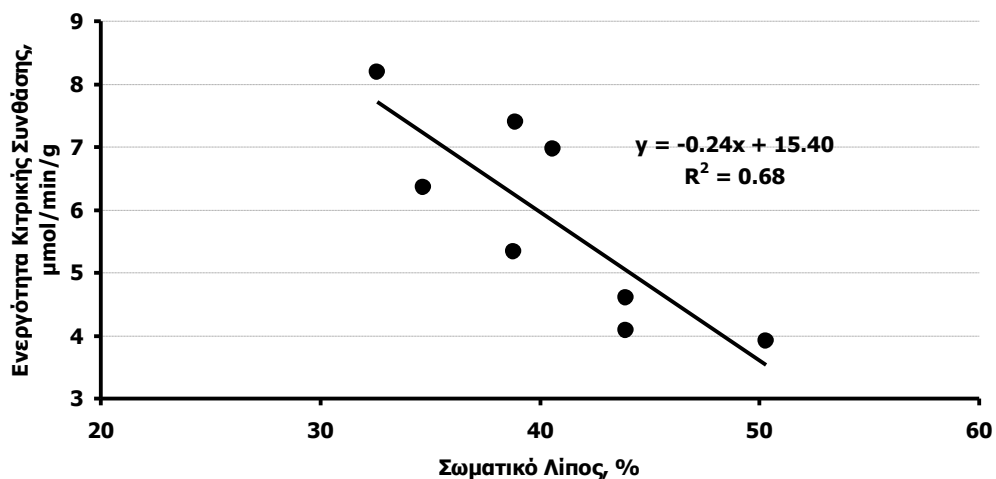


Γράφημα 10. Συσχέτιση της ινσουλινοαντίστασης, όπως εκτιμήθηκε από το δείκτη HOMA με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης.

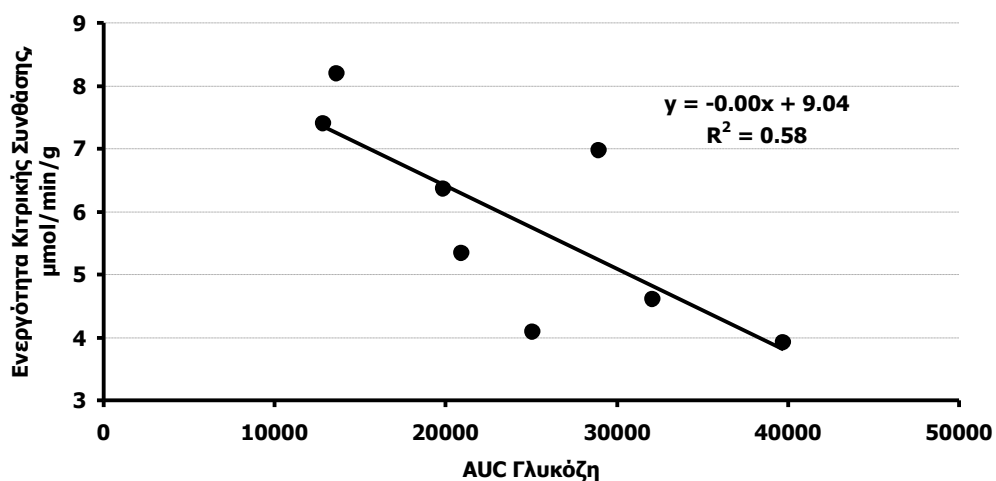


Γράφημα 11. Συσχέτιση της ινσουλίνης ορού νηστείας με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης..

Στο Γράφημα 12 φαίνεται η συσχέτιση του ποσοστού σωματικού λίπους με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης των συμμετεχόντων. Παρατηρείται ότι υπάρχει μία αρκετά ισχυρή αρνητική γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στις δύο αυτές μεταβλητές. Ερμηνεύοντας το συντελεστή προσδιορισμού της συσχέτισης, φαίνεται ότι το 68% των διακυμάνσεων της εκτίμησης της ενεργότητας της κιτρικής συνθάσης στο δείγμα ερμηνεύεται από την επίδραση του ποσοστού σωματικού λίπους πάνω στην εκτίμηση της ενεργότητας της κιτρικής συνθάσης. Επίσης, στο Γράφημα 13 φαίνεται η συσχέτιση του εμβαδού κάτω από την καμπύλη γλυκόζης ορού – χρόνου με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης. Βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αρνητική γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη γλυκόζης ορού – χρόνου και την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης. Συγκεκριμένα, το 58% της εκτίμησης της ενεργότητας της κιτρικής συνθάσης ερμηνεύεται από την επίδραση του εμβαδού κάτω από την καμπύλη γλυκόζης ορού – χρόνου, ενώ το υπόλοιπο 42% παραμένει ανερμήνευτο.



Γράφημα 12. Συσχέτιση του ποσοστού σωματικού λίπους με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης.



Γράφημα 13. Συσχέτιση του εμβαδού κάτω από την καμπύλη γλυκόζης ορού – χρόνου με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης.

5. Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη είναι μία πιλοτική μελέτη και έχει ως σκοπό να εκτιμήσει την επίδραση της απώλειας βάρους κατά 8-10% του αρχικού βάρους, στην

οξειδωτική ικανότητα του μυός. Συμμετείχαν 4 άτομα, παχύσαρκα ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$), από τα οποία μόνο τα δύο γνώριζαν ότι είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ μόνο το ένα ήταν νορμογλυκαιμικό. Στα άτομα αυτά έγιναν μετρήσεις βάρους, ύψους, σύστασης σώματος με DXA, μέτρηση Μεταβολικού Ρυθμού Ηρεμίας (RMR), ενώ υποβλήθηκαν και σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (OGTT). Επίσης, έγιναν μυϊκές βιοψίες προκειμένου να μετρηθεί η ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης, ενός ενζύμου του κύκλου του Kreb's, το οποίο αποτελεί δείκτη της συνολικής οξειδωτικής ικανότητας του μυός. Στη συνέχεια οι εθελοντές ακολούθησαν ένα πρόγραμμα παρέμβασης, το οποίο στόχευε σε απώλεια βάρους κατά 10% του αρχικού βάρους, μέσω δίαιτας. Μετά το τέλος της παρέμβασης, πραγματοποιήθηκαν επαναληπτικές μετρήσεις για τα παραπάνω χαρακτηριστικά, και έγιναν συγκρίσεις για να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα της παρέμβασης.

5.1 Επίδραση της απώλειας βάρους στο ολικό σωματικό λίπος και το Βασικό Μεταβολικό Ρυθμό

Από τα αποτελέσματα της έρευνας φάνηκε ότι μετά την απώλεια βάρους μέσω δίαιτας, επήλθε στατιστικά σημαντική μείωση στο ολικό σωματικό λίπος, κάτι το οποίο ήταν αναμενόμενο, αφού η απώλεια βάρους ήταν σταδιακή, με σχετικά σταθερό ρυθμό και ακολουθούσε διατροφικές οδηγίες με την ενδεδειγμένη σύσταση σε θρεπτικά συστατικά. Εξάλλου, το αποτέλεσμα αυτό πιστοποιείται και από άλλες έρευνες που έχουν πετύχει απώλεια βάρους μέσω δίαιτας [52], [22].

Ο Βασικός Μεταβολικός Ρυθμός εμφάνισε μία τάση μείωσης μετά την απώλεια βάρους, παρόλο που η άλιπη μάζα σώματος παρέμεινε σχεδόν αμετάβλητη. Αυτό προφανώς εξηγείται από την απώλεια βάρους, το οποίο επιδρά θετικά στο RMR, κάτι το οποίο έχει παρατηρηθεί και σε άλλες έρευνες, στις οποίες πραγματοποιείται απώλεια βάρους [22].

5.2 Επίδραση της απώλειας βάρους στη γλυκόζη και ινσουλίνη νηστείας και την ινσουλινοαντίσταση

Στην έρευνα φάνηκε ότι μετά την απώλεια βάρους, οι τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας είχαν μία έντονη τάση μείωσης (γλυκόζη νηστείας $126,38 \text{ vs } 110,75 \text{ mg/dl}$ μετά την παρέμβαση, ινσουλίνη νηστείας $14,18 \pm 3,52 \text{ μIU/ml vs } 9,72 \pm 1,92 \text{ μIU/ml}$), αλλά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Πρέπει να τονίσουμε βέβαια, ότι το δείγμα ήταν αρκετά μικρό, οπότε με ένα μεγαλύτερο δείγμα, θα εμφανίζονταν

οι σημαντικότητες. Εξάλλου, παρ' όλο που το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό, η μείωση τόσο στη γλυκόζη όσο και στην ινσουλίνη νηστείας είναι βιολογικά σημαντική. Το αποτέλεσμα της μείωσης της γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, στα παχύσαρκα άτομα, μετά από απώλεια βάρους κατά 5-10%, έχει διαπιστωθεί και από άλλους ερευνητές. Συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι η απώλεια βάρους σε παχύσαρκους διαβητικούς μπορεί να μειώσει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης [99, 100], την ινσουλινοαντίσταση [99-101] και την υπερινσουλιναιμία νηστείας και μπορεί να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο [99-101]. Επίσης, είναι γνωστό ότι η απώλεια βάρους μέσω δίαιτας μπορεί να συμβάλλει στην πρόληψη του σακχαρώδη διαβήτη, οδηγώντας σε βελτιωμένο γλυκαιμικό έλεγχο [98]. Έτσι εξηγείται το γεγονός ότι υπήρχε τάση μείωσης της γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, παρόλο που δεν ήταν όλα τα άτομα της μελέτης διαβητικά. Σε μια μελέτη των Kelley και συνεργατών [22], συμμετείχαν 16 άτομα φυσιολογικού βάρους και 40 παχύσαρκα άτομα, με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη. Μεταξύ άλλων, στην έρευνα, τα παχύσαρκα άτομα υπεβλήθησαν σε πρόγραμμα απώλειας βάρους μέσω δίαιτας, με εβδομαδιαία παρακολούθηση από διατροφολόγο, με στόχο απώλεια βάρους κατά 10-15 κιλά. Η σύσταση της δίαιτας ήταν 30% των θερμίδων από λίπος, 15% από πρωτεΐνη και 55% από σύνθετους υδατάνθρακες, η οποία πλησιάζει πολύ με τη μεθοδολογία της παρούσας έρευνας. Βρέθηκε, λοιπόν, ότι μετά την απώλεια βάρους μειώθηκε στατιστικά σημαντικά η ινσουλίνη νηστείας (117 ± 5 vs. 62 ± 5 pmol/l; P , 0.01), ενώ η γλυκόζη νηστείας δε μειώθηκε στατιστικά σημαντικά.

Επίσης, βρέθηκε στην παρούσα έρευνα ότι μετά την απώλεια βάρους, υπήρχε μία τάση μείωσης της ινσουλινοαντίστασης, όπως αυτή εκτιμήθηκε από το δείκτη HOMA. Η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική, κατά πάσα πιθανότητα λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος, αλλά η διαφορά στο δείκτη HOMA είναι αξιοσημείωτη από βιολογικής άποψης ($4,869 \pm 1,755$ vs $2,798 \pm 0,829$). Εξάλλου, είναι τεκμηριωμένο από άλλες μελέτες ότι η παχυσαρκία προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη [4], η οποία βελτιώνεται με απώλεια βάρους [10]. Ο δείκτης HOMA που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης έχει βρεθεί ότι είναι αρκετά αξιόπιστος, επομένως το αποτέλεσμα της μελέτης μπορεί να θεωρηθεί αρκετά αξιόπιστο. Οι Matthews και συνεργάτες πρότειναν το ομοιοστατικό μοντέλο εκτίμησης (Homeostatic Model Assessment, HOMA) για να παρέχουν ένα δείκτη εκτίμησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη [121]. Αυτή η προσέγγιση, η οποία στηρίζεται στο γινόμενο των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και της ινσουλίνης, έχει

επαληθευτεί σε αρκετές πρόσφατες δημοσιεύσεις και έχει αποδειχθεί να παρέχει μια λογική εκτίμηση της ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη. Έχει αποδειχτεί ότι το μοντέλο αυτό παρουσιάζει υψηλού βαθμού συσχέτιση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη η οποία προσδιορίζεται με βάση την πρότυπη μέθοδο, ανεξάρτητα από το φύλο, την ηλικία, το βαθμό παχυσαρκίας και την παρουσία ή όχι σακχαρώδη διαβήτη [122].

5.3 Επίδραση της απώλειας βάρους στην οξειδωτική ικανότητα του μυός

Παρατηρήθηκε στην παρούσα έρευνα ότι η κιτρική συνθάση, που είναι δείκτης της συνολικής οξειδωτικής δυναμικής του μυός, εμφάνισε μία τάση αύξησης μετά την απώλεια βάρους, στους παχύσαρκους συμμετέχοντες, αλλά η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Στη βιβλιογραφία η επίδραση της απώλειας βάρους σε παχύσαρκα άτομα, στην οξειδωτική ικανότητα του μυός έχει μελετηθεί ελάχιστα. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν είναι διφορούμενα και δεν καταλήγουν σε ένα κοινό συμπέρασμα. Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι η οξειδωτική ικανότητα του μυός σε παχύσαρκα άτομα δε μεταβάλλεται με την απώλεια βάρους. Συγκεκριμένα, στην έρευνα των Simoneau και συνεργατών [52], τα παχύσαρκα άτομα ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) υπεβλήθησαν σε ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους, διάρκειας 4 μηνών, με δίαιτα πολύ χαμηλών θερμίδων (800 kcal/d) και συμπεριφοριστική συμβουλευτική. Στόχος ορίστηκε η απώλεια 10-15 kg. Μετά την απώλεια βάρους, βρέθηκε ότι μειώθηκαν οι ενεργότητες των γλυκολυτικών ενζύμων στο σκελετικό μυ (GADPH, PFK), ενώ η ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης δε μεταβλήθηκε. Αμετάβλητες παρέμειναν και οι ενεργότητες των CPT και LPL, μετά την απώλεια βάρους, καθώς και ο λόγος γλυκολυτικής ικανότητας προς οξειδωτική ικανότητα, όπως μετρήθηκε από το λόγο PFK/CS . Δυστυχώς, λοιπόν, φάνηκε ότι η απώλεια βάρους δε διορθώνει τις δυσλειτουργίες του σκελετικού μυ που σχετίζονται με την παχυσαρκία, υποδηλώνοντας ότι οι παρατηρούμενες διαταραχές, πιθανότατα, δεν αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα της παχυσαρκίας. Η αποτυχία της απώλειας βάρους να βελτιώσει την οξειδωτική ικανότητα του μυός, θα μπορούσε να αποτελεί ένα βιοχημικό, παράγοντα κινδύνου για επιπλέον πρόσληψη βάρους, η οποία, δυστυχώς, συμβαίνει συχνά, μετά από απώλεια βάρους λόγω δίαιτας.

Μία επιπλέον μελέτη, η οποία μελέτησε την επίδραση της απώλειας βάρους στην οξειδωτική ικανότητα του μυός, ήταν αυτή των Doucet και συνεργατών [110]. Στην έρευνα αυτή συμμετείχαν 10 γυναίκες και 9 άντρες, παχύσαρκοι ($\Delta MΣ > 30 \text{ kg/}$

m²). Από τα 19 άτομα, τα 12 ακολουθούσαν ήδη φαρμακευτική αγωγή με φενφλουραμίνη για απώλεια βάρους, ενώ τα 7 άτομα ακολούθησαν ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους διάρκειας 15 εβδομάδων με ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη 700 kcal/ d. Μεταξύ άλλων, οι ερευνητές μελέτησαν την επίδραση της απώλειας βάρους, στην οξειδωτική ικανότητα του μυός, συγκρίνοντας τις ενεργότητες διάφορων οξειδωτικών ενζύμων (κιτρική συνθάση, κυτοχρωμική οξειδάση, αφυδρογονάση του 3-υδροξυ-ακυλο-CoA), πριν και μετά την απώλεια βάρους. Μετά το τέλος της παρέμβασης οι ενεργότητες των οξειδωτικών ενζύμων παρέμειναν αμετάβλητες, εμφανίζοντας μία τάση μείωσης. Αυτό το εύρημα ίσως να υποδεικνύει ότι μία μετριοπαθής απώλεια βάρους, της τάξης του 10% του αρχικού βάρους, μάλλον δεν αρκεί για να επηρεάσει την οξειδωτική ικανότητα του μυϊκού κυττάρου. Πρέπει να σημειωθεί, τέλος, ότι τα παχύσαρκα άτομα, μετά την απώλεια βάρους εξακολουθούσαν να παραμένουν παχύσαρκα (ΔΜΣ πριν $35,9 \pm 4,1$ vs ΔΜΣ μετά $32,7 \pm 4,9$).

Κάποιες άλλες μελέτες βρήκαν ότι η ενεργότητα των οξειδωτικών ενζύμων μειώθηκε μετά από απώλεια βάρους. Συγκεκριμένα, οι Kelley και συνεργάτες [22] μελέτησαν 40 παχύσαρκα άτομα και 16 φυσιολογικού βάρους για διάφορες παραμέτρους, και στη συνέχεια 32 από τα παχύσαρκα άτομα, με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη ακολούθησαν ένα πρόγραμμα απώλειας βάρους μέσω δίαιτας, με εβδομαδιαία παρακολούθηση από διατροφολόγο, με στόχο απώλεια βάρους 10-15 κιλά. Η σύσταση της δίαιτας ήταν 30% των θερμίδων από λίπος, 15% από πρωτεΐνη και 55% από σύνθετους υδατάνθρακες, η οποία πλησιάζει πολύ με τη μεθοδολογία της παρούσας έρευνας. Έγιναν μυϊκές βιοψίες και μετρήθηκαν οι ενεργότητες της κυτοχρωμικής-c οξειδάσης (COX) και της παλμιτουλο-τρανσφεράσης της καρνιτίνης (CPT). Βρέθηκε ότι στα παχύσαρκα άτομα, σε σχέση με τα φυσιολογικού βάρους, τα επίπεδα ενεργότητας των οξειδωτικών ενζύμων ήταν χαμηλότερα. Στους παχύσαρκους, μετά την απώλεια βάρους, τα επίπεδα ενεργότητας της κυτοχρωμικής οξειδάσης μειώθηκαν στατιστικά σημαντικά, σε σχέση με τα επίπεδα πριν την απώλεια βάρους (COX $7,82 \pm 0,93$ vs $6,72 \pm 0,38$ mmol/ min/ g υγρής μυϊκής μάζας, $P < 0,05$), ενώ η ενεργότητα της CPT δε μεταβλήθηκε σημαντικά.

Μια πιθανή εξήγηση, αλλά σίγουρα όχι η μόνη για το παραπάνω εύρημα, αποτελεί η μελέτη των Imbeault και συνεργατών [132] κατά τη οποία βρέθηκε ότι μετά την απώλεια βάρους προκαλούνται αλλαγές στη συγκέντρωση διαφόρων ουσιών στο πλάσμα, οι οποίες δρουν ως μολυντές (οργανοχλωρίνη, OC, β-

εξαχλωροκυκλοεξάνη). Αφού μετρήθηκαν οι ενεργότητες διαφόρων οξειδωτικών ενζύμων (κιτρική συνθάση, κυτοχρωμική-*c* οξειδάση και αφυδρογονάση του β-υροξυ-ακυλο-CoA), βρέθηκε ότι μετά την απώλεια βάρους η οξειδωτική ικανότητα του μυός παρέμεινε αμετάβλητη. Παρ' όλα αυτά, παρατηρήθηκε ότι ως απόκριση στην απώλεια βάρους, όσο μεγαλύτερες οι αυξήσεις στις συγκεντρώσεις των μολυντών στο πλάσμα τόσο μεγαλύτερες ήταν οι μειώσεις στην ενεργότητα των οξειδωτικών ενζύμων στους άντρες ($P < 0.05$). Αυτό όμως δεν παρατηρήθηκε και στις γυναίκες (μη στατιστικά σημαντικό).

Η παρούσα έρευνα είναι η μόνη η οποία δείχνει μία τάση αύξησης της ενεργότητας της κιτρικής συνθάσης. Αυτό ίσως να οφείλεται στο γεγονός ότι τα άτομα στις άλλες μελέτες ήταν καθιστικά, ενώ στη δική μας μελέτη, ήταν καθιστικά αλλά παροτρύνθηκαν να αυξήσουν τη φυσική τους δραστηριότητα, η οποία καταγράφονταν με βηματόμετρα. Παρ' όλα αυτά, το εύρημα είναι αρκετά ευοίωνο, δεδομένου του μεγέθους του δείγματος.

5.4 Συσχέτιση διαφόρων μεταβλητών με την οξειδωτική ικανότητα του μυός

Στην παρούσα μελέτη, δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στην ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης και τη γλυκόζη νηστείας, την ινσουλίνη νηστείας και την αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως εκτιμήθηκε από το ομοιοστατικό μοντέλο (HOMA). Παρ' όλα αυτά, φάνηκε μια έντονη τάση για αρνητικές συσχετίσεις ανάμεσα στις παραπάνω μεταβλητές, η οποία αν το δείγμα ήταν μεγαλύτερο ίσως να παρατηρούνταν. Εξάλλου, η σχέση ανάμεσα στην οξειδωτική ικανότητα του μυός και την αντίσταση στην ινσουλίνη είναι επιβεβαιωμένη από πολλές μελέτες.

Είναι γνωστό ότι στο ΣΔ τύπου 2, διαταράσσεται ο μεταβολισμός των λιπαρών οξέων, στο σκελετικό μυ [48, 65]. Στις διαταραχές αυτές περιλαμβάνονται αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων και άλλων λιπιδίων, καθώς και δυσλειτουργία της οξείδωσης λιπαρών οξέων, κατά τη νηστεία και σε συνθήκες υπερινσουλιναιμίας-ευγλυκαιμίας [47, 67]. Ένας πιθανός μηχανισμός που συμβάλλει στις παραπάνω διαταραχές, είναι μια διαταραγμένη λειτουργική ικανότητα των μιτοχονδρίων. Έχει παρατηρηθεί μειωμένη ενεργότητα των οξειδωτικών ενζύμων του μιτοχονδρίου, στο σκελετικό μυ, παχύσαρκων και διαβητικών ατόμων, και αυτή σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ινσουλinoαντίστασης.

Οι Kelley και συνεργάτες [70] πραγματοποίησαν μια έρευνα, κατά την οποία δημιουργήθηκαν 3 ομάδες ατόμων, υγιείς και αδύνατοι, παχύσαρκοι μη διαβητικοί, και διαβητικοί τύπου 2. Μετρήθηκε η δραστηριότητα της NADH : O₂ οξειδοαναγωγής, ένα ένζυμο που αντικατοπτρίζει τη συνολική ενεργότητα της αναπνευστικής αλυσίδας. Επίσης, μετρήθηκαν οι δραστηριότητες της κρεατινικής κινάσης (CK) και της κιτρικής συνθάσης (CS), ως δείκτες της σύστασης του μυός σε μυϊκές ίνες, και του περιεχομένου των μιτοχονδρίων, αντίστοιχα. Η NADH : O₂ οξειδοαναγωγή ήταν χαμηλότερη στους διαβητικούς τύπου 2 και υψηλότερη στους αδύνατους. Επίσης, η ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης ήταν μειωμένη στα άτομα με ΣΔ τύπου 2. Η ενεργότητα της NADH : O₂ οξειδοοξειδοκτάσης στο σκελετικό μυ σχετιζόταν αρνητικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη ($r = -0,56$, $P < 0,01$), ενώ σχετιζόταν αρνητικά με την παχυσαρκία ($r = -0,50$, $P < 0,01$). Επίσης, τα άτομα με υψηλότερη ενεργότητα κιτρικής συνθάσης είχαν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη ($r=0,52$, $P < 0,01$).

Οι Simoneau και συνεργάτες [85] έδειξαν ότι, σε παχύσαρκες γυναίκες, με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, η ινσουλινοαντίσταση που προκαλείται από παχυσαρκία, συνδέεται ισχυρά με τη μειωμένη οξειδωτική ικανότητα του σκελετικού μυ. Για να οδηγηθούν σε αυτό το συμπέρασμα, μέτρησαν την ευαισθησία στην ινσουλίνη στο σκελετικό μυ και έκαναν μυϊκές βιοψίες για να υπολογίσουν την ενεργότητα διαφόρων μυϊκών ενζύμων (κρεατινική κινάση, εξοκινάση, φωσφοφρουκτοκινάση, κιτρική συνθάση, κυτοχρωμική οξειδάση και αφυδρογονάση του 3-υδροξυ-ακυλοCoA). Βρέθηκε, λοιπόν, ότι η ινσουλινοαντίσταση του σκελετικού μυός σχετίζεται αρνητικά με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης (CS), δηλαδή με την οξειδωτική δυναμική του μυός. Η κιτρική συνθάση ήταν μειωμένη στους μύς των παχύσαρκων γυναικών, σε σχέση με τις γυναίκες φυσιολογικού βάρους, ενώ, ήταν αυξημένες οι ενεργότητες ενζύμων της γλυκολυτικής πορείας.

Στην παρούσα έρευνα βρέθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση του ποσοστού σωματικού λίπους με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης, δηλαδή τη συνολική οξειδωτική ικανότητα του μυός. Συγκεκριμένα φάνηκε ότι υπάρχει μία αρκετά ισχυρή αρνητική γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στις δύο αυτές μεταβλητές ($R^2 = 0,681$, $\beta = -0,825$, $P < 0,05$). Αυτό το αποτέλεσμα πιστοποιείται και από άλλους ερευνητές. Οι Colberg και συνεργάτες [34], σε ένα δείγμα 17 γυναικών, τόσο παχύσαρκων όσο και φυσιολογικού βάρους, με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη, μεταξύ άλλων, μελέτησαν τη σχέση του σπλαγχνικού κοιλιακού λίπους και των

ενεργιοτήτων των οξειδωτικών ενζύμων, κιτρική συνθάση (CS), κυτοχρωμική οξειδάση (COX), αφυδρογονάση του 3-υδροξυ-ακυλοCoA (HADH) και της παλμιτουλο-τρανσφεράσης της καρνιτίνης (CPT). Βρέθηκε μια ισχυρή αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στη CPT και το ποσοστό σπλαγχνικού λίπους ($r = -0.76$, $P < 0.05$) σε κατάσταση νηστείας, και αρνητική συσχέτιση του ποσοστού σπλαγχνικού λίπους και της κιτρικής συνθάσης, στη νηστεία ($r = -0.51$, $P < 0.05$).

Επίσης, οι Kriketos και συνεργάτες [133], σε μία έρευνα στην οποία συμμετείχαν 48 άντρες, μη διαβητικοί, της φυλής Pima Indians, έδειξαν ότι το ποσοστό σωματικού λίπους σχετίζεται αρνητικά με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης ($r = -0.43$, $P = 0.008$). Κατέληξαν, λοιπόν, στο ότι το φυσιολογικό σωματικό βάρος και η ευαισθησία στην ινσουλίνη σχετίζονται θετικά με την αυξημένη οξειδωτική ικανότητα του μυός.

Η περιοχή κάτω από την καμπύλη της γλυκόζης ως προς το χρόνο, η οποία εκφράζει το ποσό της γλυκόζης που χρησιμοποιήθηκε από όλο το σώμα, φάνηκε στην παρούσα έρευνα ότι παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης ($R^2 = 0.576$, $P = 0.029$). Αυτό είναι αναμενόμενο, δεδομένου ότι η μη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη υποδηλώνει ινσουλινοαντίσταση και η ινσουλινοαντίσταση σχετίζεται αρνητικά με την κιτρική συνθάση. Εξάλλου, από τα 4 άτομα που συμμετείχαν στη μελέτη, τα 3 είχαν σακχαρώδη διαβήτη, επομένως ινσουλινοαντίσταση. Έτσι, είναι λογικό σε αυτά τα άτομα η περιοχή κάτω από την καμπύλη της γλυκόζης ως προς το χρόνο να σχετίζεται αρνητικά με την οξειδωτική ικανότητα του μυός.

Συνοψίζοντας, η μελέτη αυτή ήταν μία πιλοτική μελέτη με σκοπό να διερευνήσει την επίδραση της απώλειας βάρους στην οξειδωτική ικανότητα του μυός, όπως εκτιμήθηκε από την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης, σε παχύσαρκα άτομα και διαβητικά. Κοινό χαρακτηριστικό των δύο παθολογικών καταστάσεων είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Αποδείχθηκε ότι μειώθηκε σημαντικά το ποσοστό σωματικού λίπους μετά την απώλεια βάρους μέσω δίαιτας, ενώ υπήρχε μία σημαντική τάση μείωσης της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η κιτρική συνθάση παρουσίασε μία τάση αύξησης μετά την απώλεια βάρους, ενώ οι παράγοντες που βρέθηκε να σχετίζονται με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης είναι το ποσοστό σωματικού λίπους και η περιοχή κάτω από την καμπύλη της γλυκόζης ως προς το χρόνο. Τα αποτελέσματα που βρέθηκαν είναι αρκετά ενθαρρυντικά δεδομένου του σχετικά μικρού δείγματος. Εξάλλου, η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια

μίας ευρύτερης έρευνας, η οποία θα συμπεριλάβει περισσότερα άτομα και, έτσι, θα υπάρξει μία πιο αντιπροσωπευτική εικόνα των αποτελεσμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alberti, K.G. and P.Z. Zimmet, *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation*. Diabet Med, 1998. **15**(7): p. 539-53.
2. Peter, P., S.L. Nuttall, and M.J. Kendall, *Insulin resistance--the new goal!* J Clin Pharm Ther, 2003. **28**(3): p. 167-74.
3. Campbell, P.J. and M.G. Carlson, *Impact of obesity on insulin action in NIDDM*. Diabetes, 1993. **42**(3): p. 405-10.
4. Kahn, S.E., et al., *Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity*. J Nutr, 2001. **131**(2): p. 354S-60S.
5. Kelley, D.E. and B.H. Goodpaster, *Skeletal muscle triglyceride. An aspect of regional adiposity and insulin resistance*. Diabetes Care, 2001. **24**(5): p. 933-41.
6. Hunter, S.J. and W.T. Garvey, *Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system*. Am J Med, 1998. **105**(4): p. 331-45.

7. McFarlane, S.I., M. Banerji, and J.R. Sowers, *Insulin resistance and cardiovascular disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(2): p. 713-8.
8. Hales, C.N. and D.J. Barker, *Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis*. Diabetologia, 1992. **35**(7): p. 595-601.
9. Reaven, G.M., *Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition*. Annu Rev Med, 1993. **44**: p. 121-31.
10. Olefsky, J., G.M. Reaven, and J.W. Farquhar, *Effects of weight reduction on obesity. Studies of lipid and carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects*. J Clin Invest, 1974. **53**(1): p. 64-76.
11. Cases, J.A. and N. Barzilai, *The regulation of body fat distribution and the modulation of insulin action*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24 Suppl 4**: p. S63-6.
12. Kriketos, A.D., et al., *Multiple indexes of lipid availability are independently related to whole body insulin action in healthy humans*. J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(2): p. 793-8.
13. Lewis, G.F., et al., *Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes*. Endocr Rev, 2002. **23**(2): p. 201-29.
14. Pan, D.A., et al., *Skeletal muscle triglyceride levels are inversely related to insulin action*. Diabetes, 1997. **46**(6): p. 983-8.
15. Goodpaster, B.H., et al., *Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat*. Diabetes, 1997. **46**(10): p. 1579-85.
16. Rattarasarn, C., et al., *Regional abdominal fat distribution in lean and obese Thai type 2 diabetic women: relationships with insulin sensitivity and cardiovascular risk factors*. Metabolism, 2003. **52**(11): p. 1444-7.
17. Dagenais, G.R., R.G. Tancredi, and K.L. Zierler, *Free fatty acid oxidation by forearm muscle at rest, and evidence for an intramuscular lipid pool in the human forearm*. J Clin Invest, 1976. **58**(2): p. 421-31.
18. Kelley, D.E. and L.J. Mandarino, *Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination*. Diabetes, 2000. **49**(5): p. 677-83.
19. Andres, R., G. Cader, and K.L. Zierler, *The quantitatively minor role of carbohydrate in oxidative metabolism by skeletal muscle in intact man in the basal state; measurements of oxygen and glucose uptake and carbon dioxide and lactate production in the forearm*. J Clin Invest, 1956. **35**(6): p. 671-82.

20. Kelley, D.E., et al., *Effects of insulin on skeletal muscle glucose storage, oxidation, and glycolysis in humans*. Am J Physiol, 1990. **258**(6 Pt 1): p. E923-9.
21. Felber, J.P., et al., *Role of lipid oxidation in pathogenesis of insulin resistance of obesity and type II diabetes*. Diabetes, 1987. **36**(11): p. 1341-50.
22. Kelley, D.E., et al., *Skeletal muscle fatty acid metabolism in association with insulin resistance, obesity, and weight loss*. Am J Physiol, 1999. **277**(6 Pt 1): p. E1130-41.
23. Pagliassotti, M.J., et al., *Tissue oxidative capacity, fuel stores and skeletal muscle fatty acid composition in obesity-prone and obesity-resistant rats*. Obes Res, 1995. **3**(5): p. 459-64.
24. Baltzan, M.A., et al., *Heterogeneity of forearm metabolism with special reference to free fatty acids*. J Clin Invest, 1962. **41**: p. 116-25.
25. Budohoski, L., et al., *Triacylglycerol synthesis in the different skeletal muscle fiber sections of the rat*. Am J Physiol, 1996. **271**(3 Pt 1): p. E574-81.
26. Dyck, D.J., et al., *Functional differences in lipid metabolism in resting skeletal muscle of various fiber types*. Am J Physiol, 1997. **272**(3 Pt 1): p. E340-51.
27. Sidossis, L.S., et al., *Glucose plus insulin regulate fat oxidation by controlling the rate of fatty acid entry into the mitochondria*. J Clin Invest, 1996. **98**(10): p. 2244-50.
28. Ruderman, N.B., et al., *Lipid abnormalities in muscle of insulin-resistant rodents. The malonyl CoA hypothesis*. Ann N Y Acad Sci, 1997. **827**: p. 221-30.
29. Saha, A.K., et al., *Malonyl-CoA regulation in skeletal muscle: its link to cell citrate and the glucose-fatty acid cycle*. Am J Physiol, 1997. **272**(4 Pt 1): p. E641-8.
30. Bonen, A., et al., *Muscle contractile activity increases fatty acid metabolism and transport and FAT/CD36*. Am J Physiol, 1999. **276**(4 Pt 1): p. E642-9.
31. Glatz, J.F. and G.J. van der Vusse, *Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance*. Prog Lipid Res, 1996. **35**(3): p. 243-82.
32. Shumate, J.B., et al., *Palmitate oxidation in human muscle: comparison to CPT and carnitine*. Muscle Nerve, 1982. **5**(3): p. 226-31.
33. Blaak, E.E., et al., *beta-Adrenergic stimulation of skeletal muscle metabolism in relation to weight reduction in obese men*. Am J Physiol, 1994. **267**(2 Pt 1): p. E316-22.
34. Colberg, S.R., et al., *Skeletal muscle utilization of free fatty acids in women with visceral obesity*. J Clin Invest, 1995. **95**(4): p. 1846-53.
35. Jong-Yeon, K., et al., *Long- and medium-chain fatty acid oxidation is increased in exercise-trained human skeletal muscle*. Metabolism, 2002. **51**(4): p. 460-4.

36. Hulver, M.W., et al., *Skeletal muscle lipid metabolism with obesity*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003. **284**(4): p. E741-7.
37. Zurlo, F., et al., *Low ratio of fat to carbohydrate oxidation as predictor of weight gain: study of 24-h RQ*. Am J Physiol, 1990. **259**(5 Pt 1): p. E650-7.
38. Froidevaux, F., et al., *Energy expenditure in obese women before and during weight loss, after refeeding, and in the weight-relapse period*. Am J Clin Nutr, 1993. **57**(1): p. 35-42.
39. Ranneries, C., et al., *Fat metabolism in formerly obese women*. Am J Physiol, 1998. **274**(1 Pt 1): p. E155-61.
40. Wade, A.J., M.M. Marbut, and J.M. Round, *Muscle fibre type and aetiology of obesity*. Lancet, 1990. **335**(8693): p. 805-8.
41. Geerling, B.J., et al., *Fitness in relation to substrate oxidation during exercise*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1994. **18**(7): p. 453-9.
42. Helge, J.W., et al., *Interrelationships between muscle fibre type, substrate oxidation and body fat*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1999. **23**(9): p. 986-91.
43. Horowitz, J.F. and S. Klein, *Oxidation of nonplasma fatty acids during exercise is increased in women with abdominal obesity*. J Appl Physiol, 2000. **89**(6): p. 2276-82.
44. Blaak, E.E., et al., *Impaired oxidation of plasma-derived fatty acids in type 2 diabetic subjects during moderate-intensity exercise*. Diabetes, 2000. **49**(12): p. 2102-7.
45. Blaak, E.E. and A.J. Wagenmakers, *The fate of [U-(13)C]palmitate extracted by skeletal muscle in subjects with type 2 diabetes and control subjects*. Diabetes, 2002. **51**(3): p. 784-9.
46. Turpeinen, A.K., et al., *Impaired free fatty acid uptake in skeletal muscle but not in myocardium in patients with impaired glucose tolerance: studies with PET and 14(R,S)-[18F]fluoro-6-thia-heptadecanoic acid*. Diabetes, 1999. **48**(6): p. 1245-50.
47. Blaak, E.E., et al., *Plasma FFA utilization and fatty acid-binding protein content are diminished in type 2 diabetic muscle*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000. **279**(1): p. E146-54.
48. Kelley, D.E. and J.A. Simoneau, *Impaired free fatty acid utilization by skeletal muscle in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. J Clin Invest, 1994. **94**(6): p. 2349-56.
49. Langfort, J., et al., *Expression of hormone-sensitive lipase and its regulation by adrenaline in skeletal muscle*. Biochem J, 1999. **340** (Pt 2): p. 459-65.
50. Langfort, J., et al., *Hormone-sensitive lipase (HSL) expression and regulation in skeletal muscle*. Adv Exp Med Biol, 1998. **441**: p. 219-28.

51. Glatz, J.F., J.J. Luiken, and A. Bonen, *Involvement of membrane-associated proteins in the acute regulation of cellular fatty acid uptake*. J Mol Neurosci, 2001. **16**(2-3): p. 123-32; discussion 151-7.
52. Simoneau, J.A., et al., *Markers of capacity to utilize fatty acids in human skeletal muscle: relation to insulin resistance and obesity and effects of weight loss*. Faseb J, 1999. **13**(14): p. 2051-60.
53. Wilmsen, H.M., et al., *Thiazolidinediones upregulate impaired fatty acid uptake in skeletal muscle of type 2 diabetic subjects*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003. **285**(2): p. E354-62.
54. van der Vusse, G.J., et al., *Critical steps in cellular fatty acid uptake and utilization*. Mol Cell Biochem, 2002. **239**(1-2): p. 9-15.
55. Randle, P.J., *Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years*. Diabetes Metab Rev, 1998. **14**(4): p. 263-83.
56. Sidossis, L.S. and R.R. Wolfe, *Glucose and insulin-induced inhibition of fatty acid oxidation: the glucose-fatty acid cycle reversed*. Am J Physiol, 1996. **270**(4 Pt 1): p. E733-8.
57. Rasmussen, B.B., et al., *Malonyl coenzyme A and the regulation of functional carnitine palmitoyltransferase-1 activity and fat oxidation in human skeletal muscle*. J Clin Invest, 2002. **110**(11): p. 1687-93.
58. Schrauwen, P., et al., *The effect of a 3-month low-intensity endurance training program on fat oxidation and acetyl-CoA carboxylase-2 expression*. Diabetes, 2002. **51**(7): p. 2220-6.
59. Mensink, M., et al., *Lifestyle changes and lipid metabolism gene expression and protein content in skeletal muscle of subjects with impaired glucose tolerance*. Diabetologia, 2003. **46**(8): p. 1082-9.
60. Boirie, Y., et al., *Tissue-specific regulation of mitochondrial and cytoplasmic protein synthesis rates by insulin*. Diabetes, 2001. **50**(12): p. 2652-8.
61. Rooyackers, O.E., et al., *Effect of age on in vivo rates of mitochondrial protein synthesis in human skeletal muscle*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(26): p. 15364-9.
62. Adey, D., et al., *Reduced synthesis of muscle proteins in chronic renal failure*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000. **278**(2): p. E219-25.
63. Petersen, K.F., et al., *Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance*. Science, 2003. **300**(5622): p. 1140-2.

64. Stump, C.S., et al., *Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(13): p. 7996-8001.
65. Kelley, D.E., et al., *The effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity on glucose transport and phosphorylation in skeletal muscle*. J Clin Invest, 1996. **97**(12): p. 2705-13.
66. Shulman, G.I., et al., *Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subjects with non-insulin-dependent diabetes by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy*. N Engl J Med, 1990. **322**(4): p. 223-8.
67. Goodpaster, B.H., et al., *Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity*. Diabetes, 1999. **48**(4): p. 839-47.
68. Schmitz-Peiffer, C., D.L. Craig, and T.J. Biden, *Ceramide generation is sufficient to account for the inhibition of the insulin-stimulated PKB pathway in C2C12 skeletal muscle cells pretreated with palmitate*. J Biol Chem, 1999. **274**(34): p. 24202-10.
69. Gerbitz, K.D., K. Gempel, and D. Brdiczka, *Mitochondria and diabetes. Genetic, biochemical, and clinical implications of the cellular energy circuit*. Diabetes, 1996. **45**(2): p. 113-26.
70. Kelley, D.E., et al., *Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes*. Diabetes, 2002. **51**(10): p. 2944-50.
71. He, J., S. Watkins, and D.E. Kelley, *Skeletal muscle lipid content and oxidative enzyme activity in relation to muscle fiber type in type 2 diabetes and obesity*. Diabetes, 2001. **50**(4): p. 817-23.
72. Essig, D.A., *Contractile activity-induced mitochondrial biogenesis in skeletal muscle*. Exerc Sport Sci Rev, 1996. **24**: p. 289-319.
73. Ames, B.N., M.K. Shigenaga, and T.M. Hagen, *Mitochondrial decay in aging*. Biochim Biophys Acta, 1995. **1271**(1): p. 165-70.
74. Basu, S., et al., *BAD enables ceramide to signal apoptosis via Ras and Raf-1*. J Biol Chem, 1998. **273**(46): p. 30419-26.
75. Papa, S., *Mitochondrial oxidative phosphorylation changes in the life span. Molecular aspects and physiopathological implications*. Biochim Biophys Acta, 1996. **1276**(2): p. 87-105.
76. Wallace, D.C., et al., *Mitochondrial DNA mutations in human degenerative diseases and aging*. Biochim Biophys Acta, 1995. **1271**(1): p. 141-51.

77. Liang, P., V. Hughes, and N.K. Fukagawa, *Increased prevalence of mitochondrial DNA deletions in skeletal muscle of older individuals with impaired glucose tolerance: possible marker of glycemic stress*. Diabetes, 1997. **46**(5): p. 920-3.
78. Petersen, K.F., et al., *Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2004. **350**(7): p. 664-71.
79. Morino, K., et al., *Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents*. J Clin Invest, 2005. **115**(12): p. 3587-93.
80. Dresner, A., et al., *Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity*. J Clin Invest, 1999. **103**(2): p. 253-9.
81. Griffin, M.E., et al., *Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C θ and alterations in the insulin signaling cascade*. Diabetes, 1999. **48**(6): p. 1270-4.
82. Yu, C., et al., *Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle*. J Biol Chem, 2002. **277**(52): p. 50230-6.
83. Boden, G., et al., *Mechanisms of fatty acid-induced inhibition of glucose uptake*. J Clin Invest, 1994. **93**(6): p. 2438-46.
84. Perseghin, G., et al., *Intramyocellular triglyceride content is a determinant of in vivo insulin resistance in humans: a ^1H - ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy assessment in offspring of type 2 diabetic parents*. Diabetes, 1999. **48**(8): p. 1600-6.
85. Simoneau, J.A., et al., *Skeletal muscle glycolytic and oxidative enzyme capacities are determinants of insulin sensitivity and muscle composition in obese women*. Faseb J, 1995. **9**(2): p. 273-8.
86. Lillioja, S., et al., *Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man*. J Clin Invest, 1987. **80**(2): p. 415-24.
87. Henriksen, E.J. and A.E. Halseth, *Adaptive responses of GLUT-4 and citrate synthase in fast-twitch muscle of voluntary running rats*. Am J Physiol, 1995. **268**(1 Pt 2): p. R130-4.
88. Houmard, J.A., et al., *Exercise training increases GLUT-4 protein concentration in previously sedentary middle-aged men*. Am J Physiol, 1993. **264**(6 Pt 1): p. E896-901.
89. Evans, D.J., et al., *Relationship of body fat topography to insulin sensitivity and metabolic profiles in premenopausal women*. Metabolism, 1984. **33**(1): p. 68-75.

90. Storlien, L.H., et al., *Influence of dietary fat composition on development of insulin resistance in rats. Relationship to muscle triglyceride and omega-3 fatty acids in muscle phospholipid.* Diabetes, 1991. **40**(2): p. 280-9.
91. Hickey, M.S., et al., *Skeletal muscle fiber composition is related to adiposity and in vitro glucose transport rate in humans.* Am J Physiol, 1995. **268**(3 Pt 1): p. E453-7.
92. Marin, P., et al., *Muscle fiber composition and capillary density in women and men with NIDDM.* Diabetes Care, 1994. **17**(5): p. 382-6.
93. Pette, D., H. Peuker, and R.S. Staron, *The impact of biochemical methods for single muscle fibre analysis.* Acta Physiol Scand, 1999. **166**(4): p. 261-77.
94. James, D.E., A.B. Jenkins, and E.W. Kraegen, *Heterogeneity of insulin action in individual muscles in vivo: euglycemic clamp studies in rats.* Am J Physiol, 1985. **248**(5 Pt 1): p. E567-74.
95. Kern, M., et al., *Insulin responsiveness in skeletal muscle is determined by glucose transporter (Glut4) protein level.* Biochem J, 1990. **270**(2): p. 397-400.
96. Simoneau, J.A. and D.E. Kelley, *Altered glycolytic and oxidative capacities of skeletal muscle contribute to insulin resistance in NIDDM.* J Appl Physiol, 1997. **83**(1): p. 166-71.
97. Nyholm, B., et al., *Evidence of an increased number of type IIb muscle fibers in insulin-resistant first-degree relatives of patients with NIDDM.* Diabetes, 1997. **46**(11): p. 1822-8.
98. Wing, R.R., et al., *Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes.* Diabetes Care, 1998. **21**(3): p. 350-9.
99. Henry, R.R., P. Wallace, and J.M. Olefsky, *Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus.* Diabetes, 1986. **35**(9): p. 990-8.
100. Kelley, D.E., et al., *Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus.* J Clin Endocrinol Metab, 1993. **77**(5): p. 1287-93.
101. Wing, R.R., et al., *Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome?* Am J Med, 1994. **97**(4): p. 354-62.
102. Maggio, C.A. and F.X. Pi-Sunyer, *The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes.* Diabetes Care, 1997. **20**(11): p. 1744-66.

103. Wing, R.R., et al., *Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients*. Arch Intern Med, 1987. **147**(10): p. 1749-53.
104. Bodkin, N.L., H.K. Ortmeyer, and B.C. Hansen, *Long-term dietary restriction in older-aged rhesus monkeys: effects on insulin resistance*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 1995. **50**(3): p. B142-7.
105. Ferraro, R.T., et al., *Relationship between skeletal muscle lipoprotein lipase activity and 24-hour macronutrient oxidation*. J Clin Invest, 1993. **92**(1): p. 441-5.
106. Zurlo, F., et al., *Whole-body energy metabolism and skeletal muscle biochemical characteristics*. Metabolism, 1994. **43**(4): p. 481-6.
107. Bryson, J.M., et al., *Changes in glucose and lipid metabolism following weight loss produced by a very low calorie diet in obese subjects*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1996. **20**(4): p. 338-45.
108. Goodpaster, B.H., et al., *Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss*. Metabolism, 2000. **49**(4): p. 467-72.
109. Hurley, B.F., et al., *Muscle triglyceride utilization during exercise: effect of training*. J Appl Physiol, 1986. **60**(2): p. 562-7.
110. Doucet, E., et al., *Skeletal muscle enzymes as predictors of 24-h energy metabolism in reduced-obese persons*. Am J Clin Nutr, 2003. **78**(3): p. 430-5.
111. Blaak, E.E., et al., *Weight reduction and the impaired plasma-derived free fatty acid oxidation in type 2 diabetic subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(4): p. 1638-44.
112. Mensink, M., et al., *Plasma free Fatty Acid uptake and oxidation are already diminished in subjects at high risk for developing type 2 diabetes*. Diabetes, 2001. **50**(11): p. 2548-54.
113. Lean, M.E. and W.P. James, *Metabolic effects of isoenergetic nutrient exchange over 24 hours in relation to obesity in women*. Int J Obes, 1988. **12**(1): p. 15-27.
114. Kiens, B., et al., *Membrane associated fatty acid binding protein (FABPpm) in human skeletal muscle is increased by endurance training*. Biochem Biophys Res Commun, 1997. **231**(2): p. 463-5.
115. Turcotte, L.P., E.A. Richter, and B. Kiens, *Increased plasma FFA uptake and oxidation during prolonged exercise in trained vs. untrained humans*. Am J Physiol, 1992. **262**(6 Pt 1): p. E791-9.
116. Simoneau, J.A., *Adaptation of human skeletal muscle to exercise-training*. Int J Obes Relat Metab Disord, 1995. **19 Suppl 4**: p. S9-13.

117. Seip, R.L., T.J. Angelopoulos, and C.F. Semenkovich, *Exercise induces human lipoprotein lipase gene expression in skeletal muscle but not adipose tissue*. Am J Physiol, 1995. **268**(2 Pt 1): p. E229-36.
118. Bergstrom, J., *Muscle Electrolytes in Man*. Scan J Clin Lab Med, 1962. **14**: p. 511-513.
119. Reinauer H, H.P., Kanagasabapathy AS, Heuck C-C, *Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus*. 2002.
120. DeFronzo, R.A., J.D. Tobin, and R. Andres, *Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance*. Am J Physiol, 1979. **237**(3): p. E214-23.
121. Matthews, D.R., et al., *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man*. Diabetologia, 1985. **28**(7): p. 412-9.
122. Bonora, E., et al., *Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity*. Diabetes Care, 2000. **23**(1): p. 57-63.
123. Crouter, S.E., et al., *Validity of 10 electronic pedometers for measuring steps, distance, and energy cost*. Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(8): p. 1455-60.
124. Tudor-Locke, C. and D.R. Bassett, Jr., *How many steps/day are enough? Preliminary pedometer indices for public health*. Sports Med, 2004. **34**(1): p. 1-8.
125. Hultquist, C.N., C. Albright, and D.L. Thompson, *Comparison of walking recommendations in previously inactive women*. Med Sci Sports Exerc, 2005. **37**(4): p. 676-83.
126. Pate, R.R., et al., *Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine*. Jama, 1995. **273**(5): p. 402-7.
127. Greco, A.V., et al., *Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion*. Diabetes, 2002. **51**(1): p. 144-51.
128. Mensink, M., et al., *Lifestyle intervention according to general recommendations improves glucose tolerance*. Obes Res, 2003. **11**(12): p. 1588-96.
129. Sherwin, R.S., et al., *Prevention or delay of type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27 Suppl 1**: p. S47-54.
130. Franz, M.J., et al., *Nutrition principles and recommendations in diabetes*. Diabetes Care, 2004. **27 Suppl 1**: p. S36-46.

131. Shetty, P.S., et al., *Energy requirements of adults: an update on basal metabolic rates (BMRs) and physical activity levels (PALs)*. Eur J Clin Nutr, 1996. **50 Suppl 1**: p. S11-23.
132. Imbeault, P., et al., *Weight loss-induced rise in plasma pollutant is associated with reduced skeletal muscle oxidative capacity*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2002. **282**(3): p. E574-9.
133. Kriketos, A.D., et al., *Interrelationships between muscle morphology, insulin action, and adiposity*. Am J Physiol, 1996. **270**(6 Pt 2): p. R1332-9.

ΤΜΗΜΑ	ΠΜΣ Εφαρμοσμένης Διατροφής Τμήμα Διατροφή και Άσκηση
ΕΠΩΝΥΜΟ ΟΝΟΜΑ, ΟΝΟΜΑ ΠΑΤΡΟΣ:	Ράπη Ιωάννα Νικολάου
ΤΥΠΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: Πτυχιακή Εργασία ☐ Μεταπτυχιακή Εργασία ☐ Διδακτορική Εργασία ☐	Μεταπτυχιακή εργασία
ΤΙΤΛΟΣ:	Η επίδραση της απώλειας βάρους και της άσκησης στην οξειδωτική ικανότητα του μυός, σε παχύσαρκα και σε διαβητικά άτομα.
ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΩΝ:	Σταύρος Κάβουρας, Λάμπρος Συντώσης, Γιώργος Κρανίου
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΑΣ:	12/3/07
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ:	
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΕ ΞΕΝΗ ΓΛΩΣΣΑ:	eng
ΤΙΤΛΟΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΕ ΞΕΝΗ ΓΛΩΣΣΑ:	The effect of weight reduction and physical activity on skeletal muscle oxidative capacity, in obese and diabetic subjects.
ΣΕΛΙΔΕΣ :	73
ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ (ΕΛΛΗΝΙΚΑ)	Παχυσαρκία, ινσουλινοαντίσταση, κιτρική συνθάση, οξειδωτική ικανότητα, μυς
ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ (ΑΓΓΛΙΚΑ)	Obesity, insulin resistance, citrate synthase, oxidative capacity, muscle

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό την αντίσταση στην ινσουλίνη. Και οι δύο αυτές παθολογικές καταστάσεις σχετίζονται με μειωμένη οξείδωση λιπαρών οξέων σε κατάσταση νηστείας, λόγω μειωμένης δράσης των οξειδωτικών ενζύμων του μυός.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης της απώλειας βάρους σε παχύσαρκα, διαβητικά άτομα στην οξειδωτική ικανότητα του μυός. Στην έρευνα συμμετείχαν 4 άτομα, στα οποία έγιναν, μεταξύ άλλων, μυϊκές βιοψίες για τη μέτρηση της ενεργότητας της κιτρικής συνθάσης, η οποία αποτελεί δείκτη της οξειδωτικής ικανότητας του μυός, τεστ ανοχής γλυκόζης (OGTT) και μετά ακολούθησαν ένα πρόγραμμα διαίτας για απώλεια βάρους κατά 8-10% του αρχικού.

Το ποσοστό σωματικού λίπους μειώθηκε σημαντικά μετά την απώλεια βάρους. Η ινσουλिनoαντίσταση, όπως εκτιμήθηκε από το ομοιοστατικό μοντέλο δε μεταβλήθηκε στατιστικά σημαντικά, παρ' όλο που η μείωση που επήλθε στην ινσουλινoαντίσταση μετά την απώλεια βάρους είναι βιολογικής σημασίας ($4,869 \pm 1,755$ vs $2,798 \pm 0,829$). Η κιτρική συνθάση παρουσίασε τάση αύξησης μετά την απώλεια βάρους, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Επίσης, το ποσοστό σωματικού λίπους και η περιοχή κάτω από την καμπύλη γλυκόζης – χρόνου εμφάνισαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης. Τέλος, η ινσουλινoαντίσταση δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δείχνουν ότι το ποσοστό σωματικού λίπους, επομένως η παχυσαρκία, σχετίζεται με την ενεργότητα της κιτρικής συνθάσης. Απαιτούνται περισσότερες έρευνες για να εξεταστεί η επίδραση της απώλειας βάρους στην κιτρική συνθάση.

ABSTRACT

Insulin resistance is a pathologic common characteristic of obesity and diabetes mellitus type II. Both pathologic situations are related to reduced lipid oxidation during fasting conditions, due to reduced activity of muscle oxidative enzymes.

The aim of the present study is to explore the effect of weight loss on muscle oxidative capacity, in diabetic and obese subjects. Four obese subjects participated in the study and they underwent several measurements, among which muscle biopsies in order to determine the activity of citrate synthase of muscle and an oral glucose tolerance test (OGTT). Later, they followed a diet in order to lose 8-10% of the initial weight.

The results showed that the percent of body fat was significantly reduced after weight loss. Insulin resistance, as estimated from the omeostatic model, did not change significantly after weight loss, although the reduction in insulin resistance was biologically important ($4,869 \pm 1,755$ vs $2,798 \pm 0,829$). The activity of citrate synthase showed a trend of increase after weight loss, although there was no statistic significance. Also, the percent of body fat and the area under the curve of glucose and time (AUC) were significantly related to activity of citrate synthase. Finally, insulin resistance was not statistically related to the activity of citrate synthase.

In conclusion, the results of the present study indicate that the percent of body fat which characterizes obesity is strongly related to activity of citrate synthase. Further research is needed in order to identify the effect of weight reduction through diet on the activity of citrate synthase.