



**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
Διατροφή και Δημόσια Υγεία**

Τίτλος εργασίας:

**Διαπληθυσμιακή σύγκριση των επιπέδων ενδομυϊκών λιπιδίων σε
διαβητικά και παχύσαρκα άτομα και η σχέση τους με το γλυκαιμικό
έλεγχο.**

Λυμπέρη Μαίρη

ΑΜ: 425636

Επιβλέπων Καθηγητής: Σταύρος Κάβουρας

Εξεταστική Επιτροπή: Λάμπρος Συντώσης

Γιώργος Νάσσης

Αθήνα, 2008

Περίληψη

Πολλές μελέτες έχουν βρει μια αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα ενδομυϊκών λιποειδών και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Ακόμη νεότερες μελέτες έχουν προτείνει ότι η μείωση της ευαισθησίας της ινσουλίνης στους σκελετικούς μύες είναι αποτέλεσμα συσσώρευσης κάποιων ενδιάμεσων μορίων ή παραγώγων του μεταβολισμού των λιποειδών, όπως τα διγλυκερίδια και τα κηραμίδια. Ωστόσο τα επίπεδα ενδομυϊκών διγλυκεριδίων δεν έχουν εξεταστεί μέχρι τώρα σε διαβητικά άτομα. Στόχος της μελέτης αυτής ήταν να διερευνήσει το ρόλο του σακχαρώδη διαβήτη και της παχυσαρκίας στην ενδομυϊκή συσσώρευση διγλυκεριδίων, αλλά και τριγλυκεριδίων και τη σχέση τους με το γλυκαιμικό έλεγχο και την ινσουλινοαντίσταση. Οι εθελοντές μας ήταν 34 άτομα (14 άνδρες και 20 γυναίκες). Η πειραματική διαδικασία περιελάμβανε την εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου μέσω της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης, και της ινσουλινοαντίστασης, μέσω του ομοιοστατικού μοντέλου, και τη μέτρηση των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων και τριγλυκεριδίων. Οι εθελοντές χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: μη διαβητικοί-παχύσαρκοι (n=19), διαβητικοί-μη παχύσαρκοι (n=4), διαβητικοί-παχύσαρκοι (n=11). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι διαβητικοί, είτε ήταν παχύσαρκοι είτε όχι είχαν παρόμοια καμπύλη γλυκόζης. Οι διαβητικοί-παχύσαρκοι παρουσίασαν μεγαλύτερη ινσουλινοαντίσταση σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες ($p < 0.005$). Επίσης η συγκέντρωση των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων σε αυτή την ομάδα ήταν πολύ μεγαλύτερη σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες ($p < 0.005$). Δε βρήκαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές στις συγκεντρώσεις των

ενδομυϊκών διγλυκεριδίων στις τρεις ομάδες. Συμπερασματικά, τα διαβητικά άτομα που δεν είναι παχύσαρκα έχουν σχεδόν ίδιο ποσοστό ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων με τους παχύσαρκους μη διαβητικούς, άρα ο σακχαρώδης διαβήτης αν δε συνδυαστεί με την παχυσαρκία δεν προκαλεί τόσο μεγάλη συγκέντρωση ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων. Η μη εύρεση διαφορών ανάμεσα στις τρεις ομάδες στα ενδομυϊκά διγλυκερίδια, θέτει σε αμφισβήτηση το ρόλο των μορίων αυτών στην εκδήλωση ινσουλινοαντίστασης, τουλάχιστον υπό συνθήκες νηστείας.

« Κάθε φορά που λέμε ευχαριστώ μεταφέρουμε λίγο από τον
παράδεισο στη γη»

Σάρα Μπαν Μπρέθναχ

Προσπαθώντας λοιπόν, να σας μεταφέρω κι εγώ λίγο από τον παράδεισο στη γη
θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά καταρχήν τον επιβλέποντα καθηγητή της
μελέτης κύριο **Σταύρο Κάβουρα** Επίκουρο Καθηγητή του Χαροκόπειου
Πανεπιστημίου για την πολύτιμη βοήθεια του και την εμπιστοσύνη που μου
έδειξε επιτρέποντάς μου να συμμετέχω στην παρούσα μελέτη.

Επίσης για τη σημαντική και αναγκαία βοήθεια του, θα ήθελα να ευχαριστήσω
θερμά τον **Κώστα Αναστασίου** υποψήφιο διδάκτορα του Χαροκόπειου
Πανεπιστημίου, ο οποίος με στήριξε ιδιαίτερα σε αυτή την μελέτη και αφιέρωσε
αρκετό από το χρόνο του.

Ευχαριστώ θερμά την τριμελή μου επιτροπή μέλη της οποίας είναι ο κ. Σταύρος
Κάβουρας, ο κ. **Λάμπρος Συντώσης** και ο κ. **Γεώργιος Νάσσης**.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω μέσα από την καρδιά μου τους φίλους μου
Αποστόλη, Ζωή και **Σοφία** καθώς ήταν δίπλα μου στις δύσκολες στιγμές κατά
τη διάρκεια της συγγραφής της συγκεκριμένης μελέτης, και όχι μόνο.

Χίλια ευχαριστώ σε όλους!

**« Όποιος ξεχνάει χάνεται, ραγίζει όποιος θυμάται
κι αυτός που παραστράτησε στις ερημιές κοιμάται...
Μάθε τη γλώσσα της σιωπής κι ύστερα έλα να μου πεις
πως κλίνεται το σ' αγαπώ πως βγάζει η έρημος καρπό...»**

Σ.Μάλαμας

*Στους γονείς **Δημήτρη** και **Αδαμαντία** και στον αδερφό μου **Γιώργο**...*

*Απλά, γιατί δεν με άφησαν ποτέ να ξεχάσω, με στήριξαν ώστε να μη
παραστρατήσω και τώρα είναι περήφανοι για τους καρπούς των κόπων μου.*

Περιεχόμενα

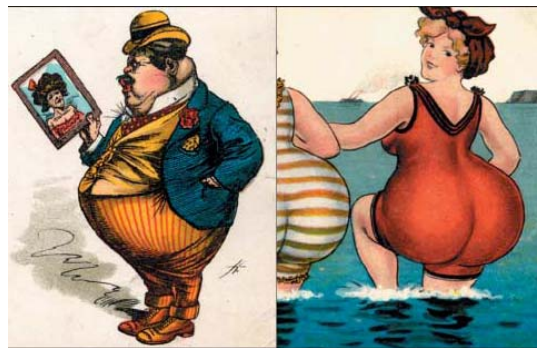
Περίληψη	2
Παχυσαρκία.....	8
Επιδημιολογία της παχυσαρκίας – Το μέγεθος του προβλήματος.....	11
Σακχαρώδης Διαβήτης.....	14
Κατηγοριοποίηση του Σακχαρώδη Διαβήτη.....	17
Ο επιπολασμός του Σακχαρώδη Διαβήτη.....	19
Δεδομένα για το σακχαρώδη διαβήτη.....	20
Αντίσταση στην ινσουλίνη.....	22
Ενδομυϊκά Λιπίδια.....	25
Ενδομυϊκά τριγλυκερίδια και αντίσταση στην ινσουλίνη.....	26
Πιθανοί μηχανισμοί αύξησης των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων σε καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης.....	36
Μελέτες παρέμβασης δίαιτας ή άσκησης	41
Σκοπός της μελέτη	49
Μεθοδολογία	50
Συμμετέχοντες.....	50
Πειραματική Διαδικασία.....	50
Ανθρωπομετρικές μετρήσεις.....	51
Μέτρηση σύστασης σώματος	52

Για τον γλυκαιμικό έλεγχο χρησιμοποιήθηκε η Δοκιμασία από του στόματος ανοχή στη γλυκόζη (OGTT).....	52
Για την εκτίμηση στην αντίσταση στην ινσουλίνη χρησιμοποιήθηκε το ομοιοστατικό μοντέλο (HOMA, Homeostasis Model Assessment).....	54
Προσδιορισμός των ενδομυϊκών λιπιδίων.....	55
Η Στατιστική Επεξεργασία των δεδομένων.....	56
Αποτελέσματα	57
Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων.....	58
Τιμές νηστείας γλυκόζης, ινσουλίνης και λιπιδαιμικού προφίλ των συμμετεχόντων	60
Γλυκαιμικός έλεγχος.....	61
Το εμβαδό κάτω από την καμπύλη γλυκόζης χρόνου.....	63
Εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης.....	64
Ενδομυϊκά τριγλυκερίδια.....	65
Ενδομυϊκά διγλυκερίδια.....	66
Συμπεράσματα	68
Βιβλιογραφία	72

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι μία κοινή κατάσταση της κλινικής και δημόσιας υγείας σε πολλές χώρες του κόσμου. Είναι κοινά αποδεκτό ότι πολλές κοινωνίες σαν ένδειξη ευημερίας ή σύμβολο υψηλού κοινωνικού επιπέδου και αδιαφορίας των επαγγελματιών δημόσιας φροντίδας, συμβάλλουν στη εισφορά ακατάλληλης αναγνώρισης και διαχείρισης του προβλήματος καθώς και έλλειψης αποτελεσματικών στρατηγικών για την καταπολέμηση αυτής της επιδημίας.

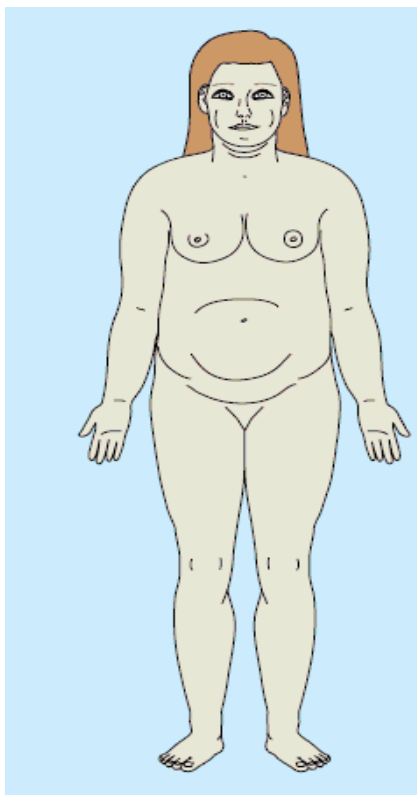
Ως **παχυσαρκία** ορίζεται η κατάσταση μη φυσιολογικής ή υπερβολικής συσσώρευσης λίπους στο λιπώδη ιστό σε σημείο τέτοιο που να είναι επιβλαβές για την υγεία [1]. Το σύνολο του υπερβάλλοντος λίπους και η κατανομή του στο σώμα, είτε γύρω από τη μέση και τον κορμό (κοιλιακή, κεντρική ή ανδροειδής παχυσαρκία) είτε περιφερειακά γύρω από το σώμα (γυναικεία παχυσαρκία) έχει σημαντικές συνέπειες στην υγεία.



Εικόνα 1: Κεντρική-Ανδροειδής και Γυναικεία παχυσαρκία
[2]

Γενικά, η παχυσαρκία σχετίζεται με μεγάλο κίνδυνο για νοσηρότητα ή πρόωρο θάνατο λόγω του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και των καρδιαγγειακών νοσημάτων όπως η υπέρταση, το εγκεφαλικό επεισόδιο και της στεφανιαίας νόσου όπως επίσης και νόσου της χοληδόχου κύστης, βασικοί καρκίνοι (ενδομήτριο, στήθος, προστάτη, κόλον) και μη θανατηφόρες καταστάσεις όπως γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, οστεοαρθρίτιδα και στειρότητα. Η παχυσαρκία επίσης προκαλεί σοβαρές ψυχολογικές επιπλοκές κυρίως λόγω της κοινωνικής προκατάληψης έναντι των παχύσαρκων.

Η κεντρική κατανομή του λίπους στο σώμα έχει σχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο για νοσηρότητα και θνησιμότητα απ' ότι η περιφερειακή κατανομή [3].



Κούραση -Κατάθλιψη
Εγκεφαλικό Επεισόδιο
Ιδιοπαθής Ενδοκρανιακή Υπέρταση
Καταρράκτης
Πνευμονική Νόσος
Στεφανιαία Νόσος
Παγκρεατίτιδα
Σακχαρώδης Διαβήτης
Δυσλιπιδαιμία
Νόσος χοληδόχου κύστεως
Πόνοι στη μέση
Γυναικολογικές ανωμαλίες
Διάφορες μορφές καρκίνου
Οστεοαρθρίτιδα
Ουρική αρθρίτιδα
Νόσοι του δέρματος

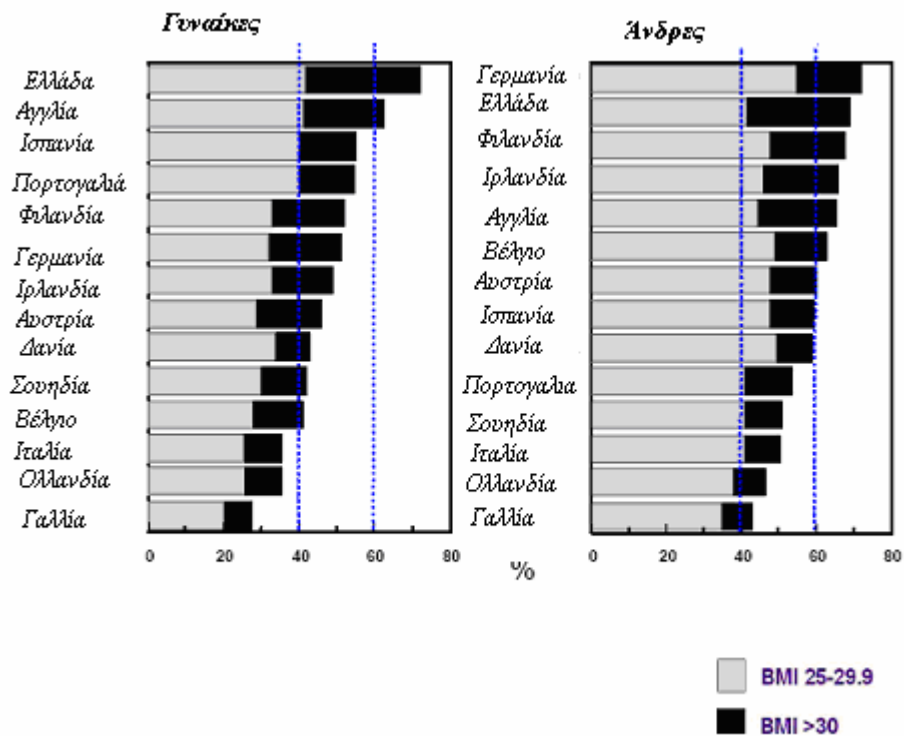
Εικόνα 2: Συνέπειες της παχυσαρκίας [3]

Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) είναι μια απλή και κοινά χρησιμοποιούμενη παράμετρος για κατηγοριοποίηση της παχυσαρκίας. Υπολογίζεται από το σωματικό βάρος σε κιλά που διαιρείται με το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα (kg/m^2). Από πρόσφατα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, $\Delta\text{Μ}\Sigma < 18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$ το άτομο θεωρείται ελλιποβαρές, $18.5-24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ιδανικό σωματικό βάρος και $25-29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ υπέρβαρο ή προ-παχύσαρκος. Η κατηγορία της παχυσαρκίας υποδιαιρείται σε παχυσαρκία τάξης I ($30-34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$), παχυσαρκία τάξης II ($35-39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$) και σε παχυσαρκία τάξης III ($\geq 40 \text{ kg}/\text{m}^2$) [4].

Μετρήσεις της περιφέρειας μέσης, (που μετριέται στο σημείο μέσου ανάμεσα στο χαμηλότερο άκρο της θωρακικής κοιλότητας και του λαγόνιου οστού) ή της αναλογίας μέσης γοφών παρέχουν χρήσιμους δείκτες για την κοιλιακή συσσώρευση λίπους και μια καλύτερη συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο για νοσηρότητα και θνητότητα απ' ό,τι ο Δείκτης Μάζας Σώματος από μόνος του. Μια περιφέρεια κοιλιάς μεγαλύτερη από 108 cm για τους άνδρες και 98 cm για τις γυναίκες ή αναλογία μέσης γοφών μεγαλύτερη από 1,0 για τους άνδρες και 0,85 για τις γυναίκες είναι οι πρόσφατα αποδεκτοί δείκτες για υπερβολική κοιλιακή συσσώρευση λίπους που σχετίζονται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για μεταβολικές επιπλοκές.

Επιδημιολογία της παχυσαρκίας – Το μέγεθος του προβλήματος

Η παχυσαρκία έχει πάρει επιδημικές διαστάσεις σε παγκόσμιο επίπεδο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, τόσο στις ανεπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η παχυσαρκία έχει λάβει επιδημικές διαστάσεις στις Ηνωμένες Πολιτείες και υπάρχουν φόβοι ότι πρόκειται να γίνει παγκόσμια επιδημία [5]. Το κλάσμα του πληθυσμού με παραπάνω σωματικό βάρος αυξάνεται ραγδαία και στην Ευρώπη. Σύμφωνα με το International Obesity Task Force (IOTF), η Ελλάδα φαίνεται να είναι πρώτη σε επιπολασμό τόσο στις υπέρβαρες και παχύσαρκες γυναίκες (74%) και δεύτερη στους άνδρες (72%) ανάμεσα στις Ευρωπαϊκές χώρες [6]. Πιο πρόσφατα δεδομένα από τη μελέτη Attica δείχνουν ότι ο επιπολασμός υπέρβαρου και παχύσαρκου ήταν 53% και 20% στους άνδρες και 31% και 15% στις γυναίκες αντίστοιχα [7].



Εικόνα 3: Εκτιμώμενος επιπολασμός του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στις χώρες της Ε.Ε [6]

Στη Βρετανία ανάμεσα στο 1980 και το 1991, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας διπλασιάστηκε και συνεχίζεται να αυξάνεται [5]. Το 1995, υπολογίστηκαν περίπου 200 εκατομμύρια παχύσαρκοι ενήλικες σε όλο τον κόσμο. Μέχρι το 2000, ο αριθμός των παχύσαρκων ενηλίκων είχε φτάσει τα 300 εκατομμύρια. Στις αναπτυσσόμενες, υπολογίζεται ότι πάνω από 115 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από προβλήματα υγείας που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Η παιδική παχυσαρκία έχει αυξηθεί δραματικά τα τελευταία 20 χρόνια [5].

Πίνακας 1: Πρώτη εθνική επιδημιολογική μεγάλης-κλίμακας μελέτη για τον επιπολασμό της παχυσαρκίας σε Έλληνες ενήλικες, 2004 [8]

Ηλικιακή Ομάδα	Επιπολασμός Παχυσαρκίας και Υπέρβαρου					
	Άνδρες			Γυναίκες		
	Παχύσαρκοι	Υπέρβαροι	Συνολικά	Παχύσαρκες	Υπέρβαρες	Συνολικά
20-30 ετών	11,4%	30,5%	41,9%	7,4%	16,9%	24,3%
31-40 ετών	27,9%	38,8%	66,7%	15,0%	29,1%	44,1%
41-50 ετών	26,9%	43,3%	70,2%	20,8%	32,8%	53,6%
51-60 ετών	28,8%	42,3%	71,1%	33,9%	36,2%	70,1%
61-70 ετών	28,0%	40,0%	68,0%	44,7%	32,5%	77,2%
20-70 ετών	26,0%	41,1%	67,1%	18,2%	29,9%	48,1%

Σακχαρώδης Διαβήτης

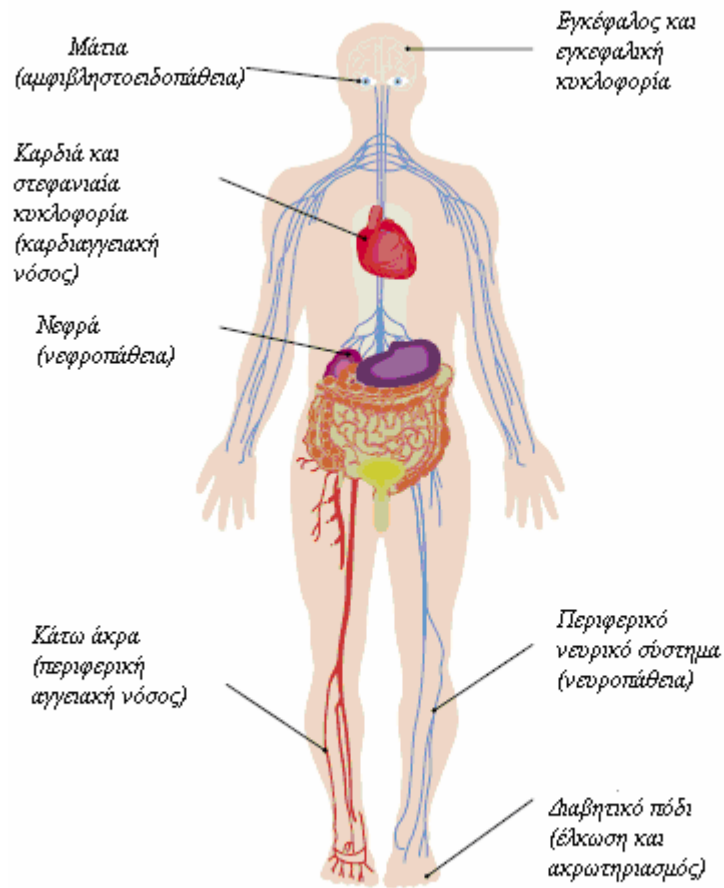
Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι μία χρόνια ασθένεια που παρατηρείται όταν το σώμα δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά την ινσουλίνη που παράγει ή όταν το πάγκρεας δεν παράγει αρκετή ινσουλίνη. Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη που ρυθμίζει τη γλυκόζη στο αίμα. Η υπεργλυκαιμία είναι μια συνηθισμένη συνέπεια του αρρυθμιστού διαβήτη και με το πέρασμα του χρόνου μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή καταστροφή πολλών συστημάτων του σώματος, και ειδικά των νεύρων και των αιμοφόρων αγγείων [9].

Ο σακχαρώδης διαβήτης δεν είναι μια παθογενής οντότητα άλλα ένα σύνολο αιτιολογικών διαφορετικών μεταβολικών ελλείψεων. Συχνά συμπτώματα του διαβήτη είναι η υπεργλυκαιμία, η πολυουρία, η πολυδιψία, απώλεια βάρους, θαμπή όψη και ευαισθησία σε ιδιαίτερες λοιμώξεις. Σοβαρή υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε υπεροσμωτικό σύνδρομο και ανεπάρκεια ινσουλίνης και επικίνδυνη για τη ζωή κετοξέωση. Χρόνια υπεργλυκαιμία προκαλεί μακροπρόθεσμα δυσλειτουργία και εξασθένηση διάφορων κυττάρων, ιστών και οργάνων. Μακροπρόθεσμες επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη είναι [10]:

- Μακροαγγειοπάθεια : ισχαιμική καρδιαγγειακή νόσος, εγκεφαλικό επεισόδιο, περιφερική αγγειακή νόσος
- Μικροαγγειοπάθεια: αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια
- Νευροπάθεια: περιφερική νευροπάθεια, αυτόνομη νευροπάθεια
- Καταράκτης

■ Διαβητικό πόδι

■ Διαβητική καρδιά [10] [11].



Εικόνα 4: Οι κυριότερες επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη [11]

Βιοχημικά κριτήρια για τη διάγνωση του διαβήτη, της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη και της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας [12] :

Πίνακας 2: Βιοχημικά κριτήρια για τη διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη, της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη και της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας

	Συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα, mmol/l (mg/dl)
Σακχαρώδης Διαβήτης Νηστείας και/ή 2 ώρες μετά τη φόρτιση με γλυκόζη	≥ 7.0 (≥ 126) ≥ 11.1 (≥ 200)
Διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) Νηστείας (εάν μετρηθεί) Και 2 ώρες μετά τη φόρτιση με γλυκόζη	< 7.0 (< 126) ≥ 7.8 (≥ 140) και < 11.1 (< 200)
Διαταραγμένη γλυκαιμία νηστείας ή διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) Νηστείας και (εάν μετρηθεί) 2 ώρες μετά τη φόρτιση με γλυκόζη	≥ 6.1 (≥ 110) και < 7.0 (< 126) < 7.8 (< 140)

Κατηγοριοποίηση του Σακχαρώδη Διαβήτη

Υπάρχουν διάφορα συστήματα κατηγοριοποίησης για το σακχαρώδη διαβήτη που έχουν δημοσιοποιηθεί από την Επιτροπή Επιστημόνων για το Διαβήτη (1980, 1985) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Από το ενημερωτικό φυλλάδιο N° 312 του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Σεπτέμβριος 2006) αναφέρονται οι εξής τύποι σακχαρώδους διαβήτη [9]:

- **Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1** (παλιότερα ήταν γνωστός ως ινσουλινοεξαρτώμενος ή νεανικός διαβήτης): χαρακτηρίζεται από έλλειψη παραγωγής ινσουλίνης. Χωρίς καθημερινή διαχείριση της ινσουλίνης. Αυτός ο τύπος διαβήτη μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.

Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται η υπερβολική απέκκριση ούρων (πολυουρία), διψά (πολυδιψία), διαρκής πείνα, απώλεια βάρους, αλλαγές στην όψη και κόπωση. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να εμφανιστούν ξαφνικά.

- **Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2** (παλιότερα αποκαλούνταν μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ή διαβήτης ενηλίκων) προκύπτει από τη μη αποτελεσματική χρήση της ινσουλίνης από το σώμα. Από διαβήτη τύπου 2 πάσχει το 90% των ασθενών που πάσχουν από διαβήτη σε όλο τον κόσμο και είναι κατά μεγάλο ποσοστό αποτέλεσμα του υπερβάλλοντος βάρους και της έλλειψης φυσικής δραστηριότητας.

Τα συμπτώματα μπορεί να είναι παρόμοια με αυτά του τύπου 1 αλλά είναι συνήθως λιγότερο έκδηλα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να γίνεται διάγνωση της ασθένειας αρκετά χρόνια μετά την αρχή της. Μέχρι πρόσφατα, αυτός ο τύπος διαβήτη εμφανίζονταν μόνο σε ενήλικες αλλά πλέον εμφανίζεται και σε παχύσαρκα παιδιά.

- **Διαβήτης Κύησης** είναι η υπεργλυκαιμία που εμφανίζεται πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης. Τα συμπτώματα είναι παρόμοια με αυτά του διαβήτη τύπου 2 [9].

Ο επιπολασμός του Σακχαρώδη Διαβήτη

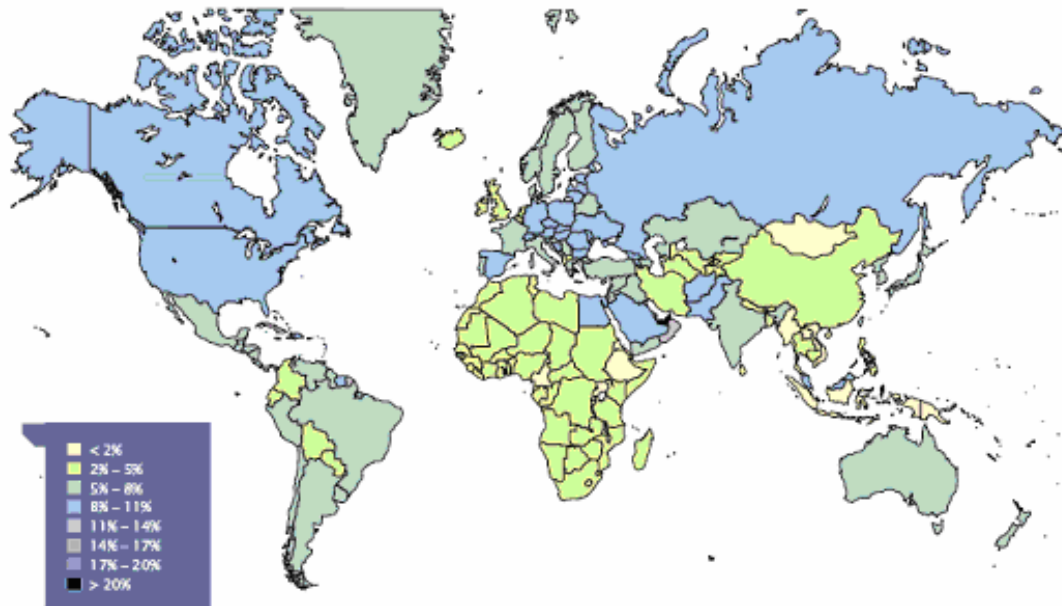
Ο επιπολασμός του διαβήτη στις δυτικές χώρες υπολογίζεται ανάμεσα σε 6,0 και 7,6%. Σε μερικές αναπτυσσόμενες χώρες ο επιπολασμός είναι πάνω από 6% (Μέση Ανατολή, Δυτικός Ειρηνικός, και άλλες) [10]. Όσο αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα για την Ελλάδα, επιδημιολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε και ανέλυσε ένα αρκετά μεγάλο δείγμα ατόμων (1514 άνδρες, 1528 γυναίκες, που ζούσαν στην ευρύτερη περιοχή της Αθήνας) έδειξε ότι 8% των ανδρών και 6% των γυναικών είχαν ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Ο επιπολασμός αυξήθηκε αναλογικά με την ηλικία και στα δύο φύλα (p -value = 0.001). Συγκεκριμένα 2% των ανδρών και 1% των γυναικών πριν την ηλικία των 45 κατηγοριοποιήθηκαν ως διαβητικοί, ενώ το 29% των ανδρών και το 21% των γυναικών μετά την ηλικία των 65 χρόνων είχαν σακχαρώδη διαβήτη [13].

Μεταξύ 1995 και 2025 έχει εκτιμηθεί ότι θα υπάρχει μια αύξηση 35% στο επιπολασμό του διαβήτη παγκοσμίως. Ο αυξανόμενος αριθμός των ανθρώπων με διαβήτη που συμβαίνει στους πληθυσμούς των αναπτυσσόμενων χωρών, θα οδηγήσει σε περισσότερους από 300 εκατομμύρια ανθρώπους με διαβήτη παγκοσμίως μέχρι το 2025 [10]. Σήμερα περίπου το 50% των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη δεν έχουν διαγνωστεί. Από τη στιγμή που η θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να μειώσει τις επιπλοκές της νόσου, υπάρχει ανάγκη ανίχνευση του διαβήτη στην αρχή της εξέλιξής του. Ο κίνδυνος ανάπτυξης

Διαβήτη Τύπου 2 αυξάνεται με την **ηλικία**, την **παχυσαρκία** και την **έλλειψη φυσικής δραστηριότητας** [10].

Δεδομένα για το σακχαρώδη διαβήτη

- Το 2005, υπολογίζεται ότι 1,1 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από σακχαρώδη διαβήτη.
- Περίπου το 80% των θανάτων από διαβήτη συμβαίνουν σε χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος χώρες.
- Περίπου οι μισοί από τους θανάτους από διαβήτη συμβαίνουν σε άτομα ηλικίας κάτω των 70 χρόνων, το 55% των θανόντων είναι γυναίκες.
- Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας υποστηρίζει ότι οι θάνατοι από διαβήτη θα αυξηθούν περισσότερο από 50% τα επόμενα 10 χρόνια χωρίς άμεση δράση. Το πιο αξιοσημείωτο είναι ότι οι θάνατοι από διαβήτη πρόκειται να αυξηθούν πάνω από 80% στις άνω-μεσαίου εισοδήματος χώρες ανάμεσα στο 2006 και το 2015 [9].



Χάρτης 1: Ο επιπολασμός του διαβήτη, το 2003 [11]



Χάρτης 2: Ο επιπολασμός του διαβήτη, το 2025 [11]

[11]

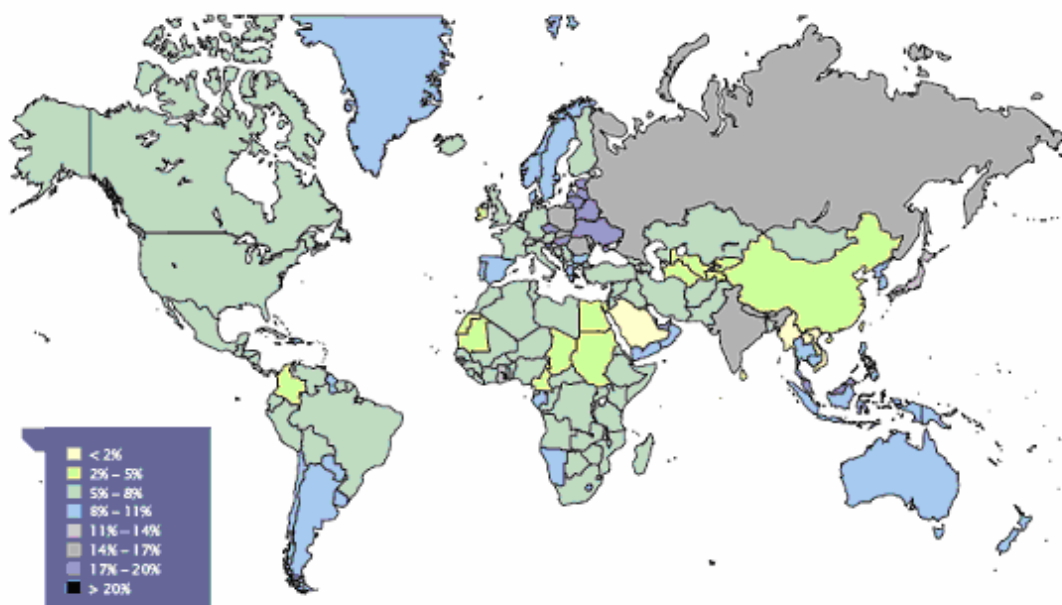
Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι το στοιχείο κλειδί στην παθογένεση του μεταβολικού συνδρόμου και του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, που και τα δύο έχουν λάβει επιδημικές διαστάσεις παγκοσμίως. Αν και η παθογένεση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παραμένει σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστη, οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν με τα ακόλουθα [14] .

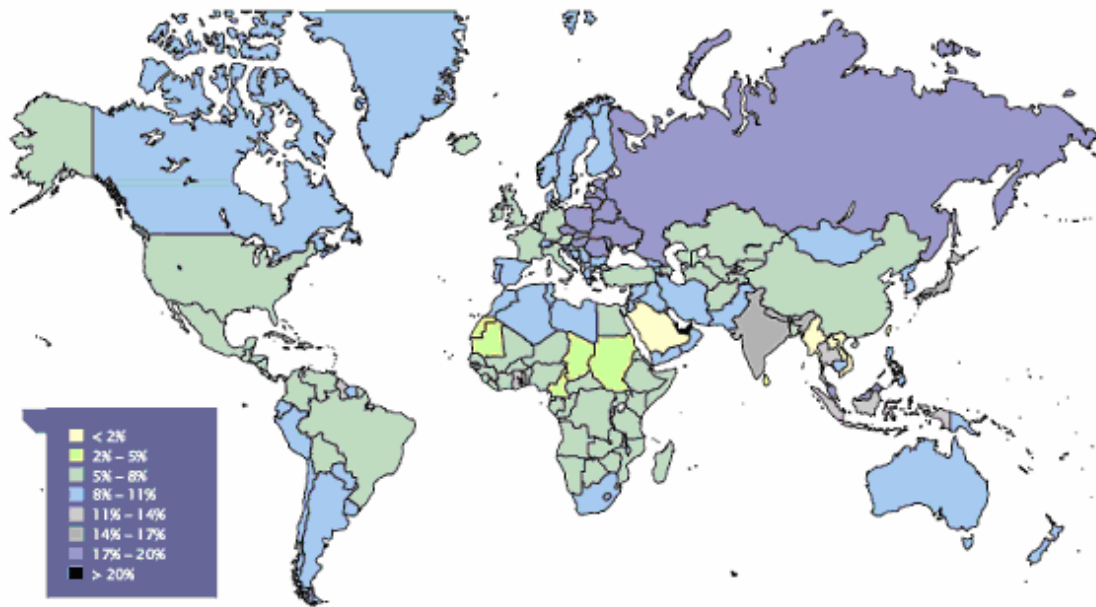
1. Η αντίσταση στην ινσουλίνη, που μπορεί να οριστεί ως η κατάσταση της μειωμένης απόκρισης στην ινσουλίνη της συστηματικής κυκλοφορίας, παίζει κύριο ρόλο στην ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αυτό το συμπέρασμα βασίζεται στις ακόλουθες παρατηρήσεις: α) οι μελέτες επιπολασμού αποδεικνύουν την παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, β) η παρουσία αντίστασης στην ινσουλίνη σε μη διαβητικούς απογόνους ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, γ) οι προοπτικές μελέτες αποδεικνύουν την χρησιμότητα της αντίστασης στην ινσουλίνη σαν προβλεπτικό δείκτη για μελλοντική ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, δ) η πρόληψη του διαβήτη μέσω παραγόντων ευαισθητοποίησης της ινσουλίνης.
2. Στα πρώιμα στάδια της ασθένειας, τα β-κύτταρα εκκρίνουν επαρκή ινσουλίνη για να αντισταθμίσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και να διατηρήσουν την ευγλυκαιμία. Αργότερα, ωστόσο, η σχετική ή η απόλυτη έλλειψη της ινσουλίνης προκαλεί επιταχυνόμενη υπεργλυκαιμία και

εμφάνιση διαβήτη. Η δυσλειτουργία των β-κυττάρων είναι επομένως το απολύτως απαραίτητο πράγμα στη διαβητική κατάσταση αλλά δεν είναι απαραίτητο να είναι η βασική ανωμαλία.

3. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι μια ετερογενής ομάδα καταστάσεων παρά μια ομοιογενής οντότητα [14].



Χάρτης 3: Ο επιπολασμός της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, το 2003 [11]



Χάρτης 4: Ο επιπολασμός της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, το 2025 [11]

Ενδομυϊκά Λιπίδια

Ο σκελετικός μυς οξειδώνει και αποθηκεύει (ως τριγλυκερίδια) λιπαρά οξέα ενδομυϊκά[15]. Τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια είναι μια σημαντική πηγή ενέργειας για το σκελετικό μυ. Περισσότερο από δέκα πέντε χρόνια πριν ανακαλύφθηκε ότι τα ενδομυϊκά λιπίδια που περιέχονται στο σκελετικό μυ είναι μη φυσιολογικά υψηλά σε καταστάσεις πληθώρας λιπιδίων (π.χ. διατροφή υψηλή σε λιπαρά) και μετέπειτα στην παχυσαρκία, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και άλλες μεταβολικές καταστάσεις. Αυτή η περίσσεια ενδομυϊκών λιπιδίων έχει ισχυρά σχετιστεί με αντίσταση των μυών στην ινσουλίνη [16].

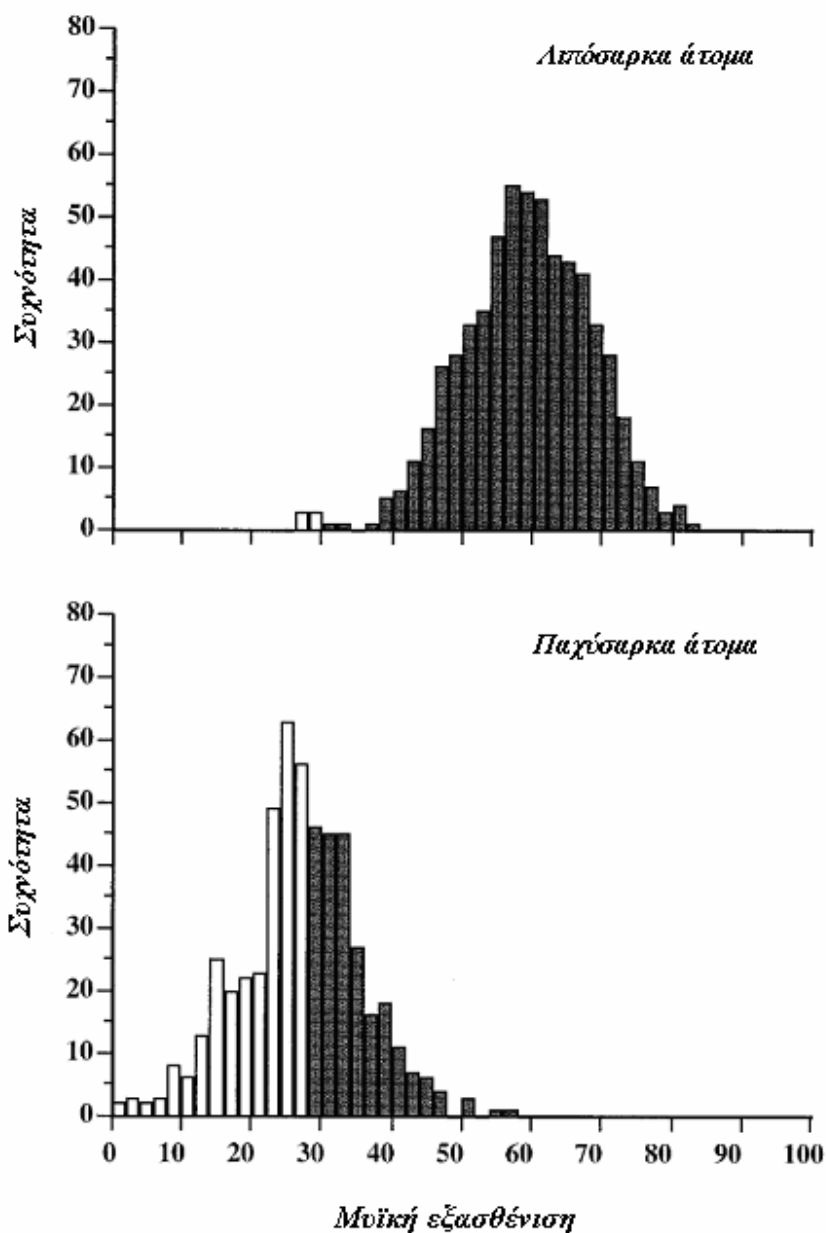
Ωστόσο οι βασικοί μηχανισμοί που σχετίζουν την περίσσεια ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων με την αντίσταση στην ινσουλίνη παραμένουν ακόμη μη ξεκάθαροι. Μια διαδομένη υπόθεση βασίζεται στο μηχανισμό ότι μειώνεται η οξειδωση των λιπαρών οξέων από τους σκελετικούς μύες οπότε συσσωρεύονται τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια. Ωστόσο πρόσφατα αποτελέσματα ερευνών υποστηρίζουν ότι η δεξαμενή ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων σε υψηλού λίπους παχύσαρκα μοντέλα είναι κινητικά δυναμική. Από τη μια, η σύνθεση ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων επιταχύνεται και συντελεί στη συσσώρευσή τους. Από την άλλη, η επανασύνθεσή τους επιταχύνεται επίσης. Αυτό αυξάνει την απελευθέρωση και έτσι τη διαθεσιμότητα των λιπαρών οξέων στα μυϊκά κύτταρα και επομένως μπορεί να προάγει την οξειδωση των λιπαρών οξέων και να καταστέλλει τη

χρησιμοποίηση της γλυκόζης. Εν τω μεταξύ μπορεί να απελευθερώσει άφθονα ενδιάμεσα προϊόντα λιπαρών οξέων (π.χ. διακυλογκυκερόλη, κεραμίδια) που ζημιώνουν τη δράση της ινσουλίνης και επομένως προκαλούν ινσουλινοαντίσταση [16].

Ενδομυϊκά τριγλυκερίδια και αντίσταση στην ινσουλίνη

Η αυξημένη ποσότητα λιπώδους ιστού σχετίζεται με αυξημένη συσσώρευση ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων που και τα δύο οδηγούν σε αντίσταση στην ινσουλίνη στους μύες.

Στη μελέτη για την κατανομή των ενδομυϊκών λιπιδίων στο μηρό που πραγματοποιήθηκε από τον Goodpaster και τους συνεργάτες, παρατηρήθηκε ότι υπάρχει μια διαταραγμένη σύνθεση του σκελετικού μυ σε παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η σύνθεση του σκελετικού μυ, η οποία εκτιμήθηκε με εγκάρσια τομή με τη μέθοδο της υπολογιστικής τομογραφίας (cross section computed tomography) με βάση την κατανομή εξασθένησης (attenuation) του μυ διέφερε στους παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που συγκρίθηκαν με λιπόσαρκους εθελοντές [17].



Σχήμα 1: Ιστογράμματα της κατανομής εξασθένισης σε παχύσαρκα και λιπόσαρκα άτομα [18]

Οι τιμές εξασθένισης είναι οι μονάδες μέτρησης που χρησιμοποιούνται θεωρώντας ότι δηλώνουν την πυκνότητα του ιστού και αναφέρονται στην ιδιότητα του νερού να εξασθενεί τη μετάδοση της ακτινοβολίας. Αυτά τα

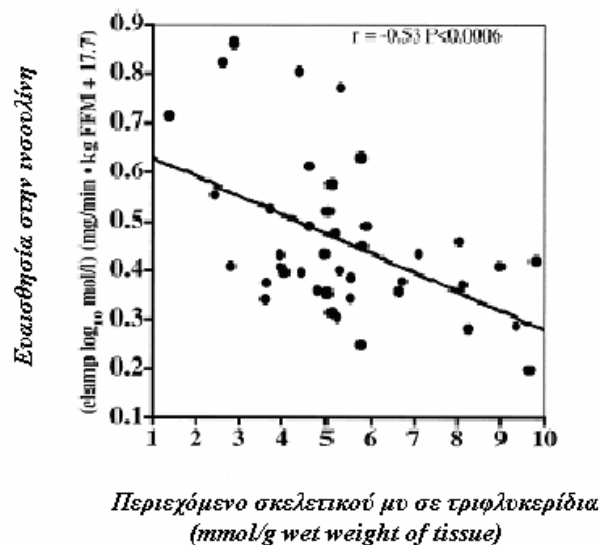
ευρήματα επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών στις οποίες οι τιμές εξασθένησης του μυ είναι χαμηλότερες στους παχύσαρκους ασθενείς και ιδιαίτερα σε αυτούς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [18]. Πρόσφατες μελέτες που χρησιμοποιούν ιστολογικές ή βιοχημικές μετρήσεις (που χρησιμοποιούν δείγμα μυός για βιοψία) επιβεβαιώνουν ότι τα αυξημένα λιπίδια είναι το «κλειδί» στη μειωμένη εξασθένηση του σκελετικού μυ και επομένως οι τιμές εξασθένησης αποτελούν έναν έγκυρο δείκτη της συσσώρευσης λιπιδίων ενδομυϊκά [18].

Η μειωμένη εξασθένηση του μυ έχει βρεθεί ότι σχετίζεται σημαντικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη, ακόμη κι αν συνυπολογίζεται η ποσότητα του σπλαχνικού λίπους ή η συνολική παχυσαρκία. Πράγματι, σε ένα δείγμα 40 μη διαβητικών ατόμων με ΔΜΣ>30 kg/m², η μυϊκή εξασθένηση ήταν η μεταβλητή που σχετίστηκε πιο ισχυρά με την αντίσταση στην ινσουλίνη [19].

Μια άλλη λεπτή προσέγγιση που πρόσφατα αναπτύχθηκε για να διερευνήσει την μεταβολική σημαντικότητα της περιεκτικότητας του μυ σε λίπος είναι η μαγνητική φασματοσκοπική αντήχηση (magnetic resonance spectroscopy). Ένα πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η ικανότητα της να διαχωρίζει τα πρωτόνια των λιπιδίων που περιέχονται μέσα στις μυϊκές ίνες από αυτά που εγκαθίστανται έξω από αυτές. Διαδοχικές μελέτες αξιολόγησης αποδεικνύουν ότι τα πρωτόνια της μαγνητικής φασματοσκοπικής αντήχησης του μυ των ζώων και των ανθρώπων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρατήρηση του ενδομυϊκού λίπους. Ο Perseghin και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν τη συγκεκριμένη μέθοδο για να αναφέρουν ότι τα λιπίδια που περιέχονται μέσα στις

μυϊκές ίνες σχετίζονται ισχυρά με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον παρατηρήθηκε ότι αυτή η αποθήκη ήταν αυξημένη στους πρώτου-βαθμού συγγενείς των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [18].

Η σχέση ανάμεσα στην αντίσταση στην ινσουλίνη και τα τριγλυκερίδια που μετρώνται με μαγνητική αντήχηση σε ανθρώπους έχει επίσης αποδειχθεί. Ο Pan και συνεργάτες προσδιόρισαν τα τριγλυκερίδια στον τετρακέφαλο μυ του μηρού (vastus lateralis) μυ σε 38 μη διαβητικούς άνδρες Ινδιάνους (Pima Indian), ένα εθνικό γκρουπ που είναι γνωστό για την προδιάθεσή του στην παχυσαρκία και στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη, μετρήθηκε χρησιμοποιώντας την υπερινσουλιναιμική-υπεργλυκαιμική τεχνική και σχετίστηκε αντίστροφα με το περιεχόμενο του μυϊκού ιστού σε τριγλυκερίδια όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα [18].



Σχήμα 2: Σχέση μεταξύ ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων και ευαισθησίας στην ινσουλίνη [18]

Επιπλέον η σχέση μεταξύ αντίστασης στην ινσουλίνη και μυϊκών τριγλυκεριδίων σχετίστηκε με τη συνολική παχυσαρκία.

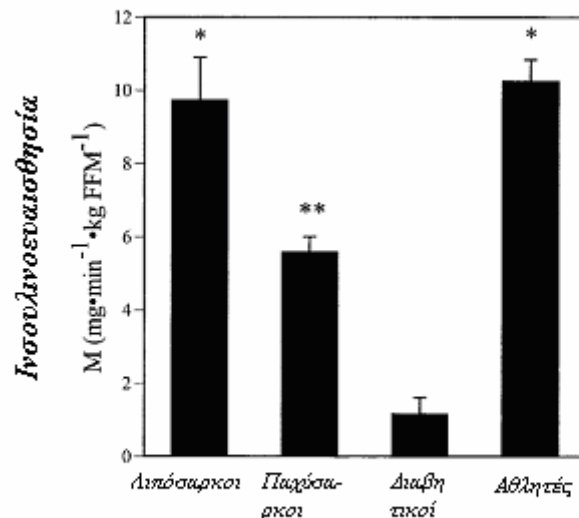
Μια άλλη προσέγγιση για άμεση εξέταση του περιεχόμενου σε λίπος των μυϊκών ινών είναι η ιστοχημική χρώση, που παρέχει μια εικόνα για την κατανομή του λίπους στα μυϊκά κύτταρα. Ο Phillips και συνεργάτες χρησιμοποιώντας αυτή την τεχνική εκτίμησαν τα ενδομυϊκά λιπίδια σε δείγματα βιοψίας από τον τετρακέφαλο μυ (vastus lateralis) μυ σε 27 μη διαβητικές γυναίκες. Τα επίπεδα των λιπιδίων στο σκελετικό μυ σχετίστηκαν με μειωμένη ινσουλινική ενεργοποίηση του ενζύμου γλυκογονική συνθάση, ενός ενζυμικού δείκτη της δράσης της ινσουλίνης [18]. Χρησιμοποιώντας την ίδια προσέγγιση ο Goodpaster και οι συνεργάτες βρήκε ότι τα τριγλυκερίδια που περιέχονται στα μυϊκά κύτταρα ήταν ιδιαίτερα αυξημένα στους παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [20]. Συμπερασματικά, όλες οι παραπάνω μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για να αποδείξουν ότι τα τριγλυκερίδια αυξάνονται στο σκελετικό μυ στην παχυσαρκία και στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη [18].

Ωστόσο , υπάρχουν μελέτες οι οποίες δεν συνηγορούν υπέρ μιας αιτιολογικής σχέσης ανάμεσα στα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια και την ινσουλινοαντίσταση [21] .

Η προπόνηση έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια, αυξάνοντας ταυτόχρονα την ευαισθησία στην ινσουλίνη καθώς και την ικανότητα για οξείδωση των λιπαρών οξέων [18]. Στη μελέτη του, ο Goodpaster και οι συνεργάτες του προσπάθησαν να εξηγήσουν αυτό το παράδοξο. Έτσι, με δείγμα

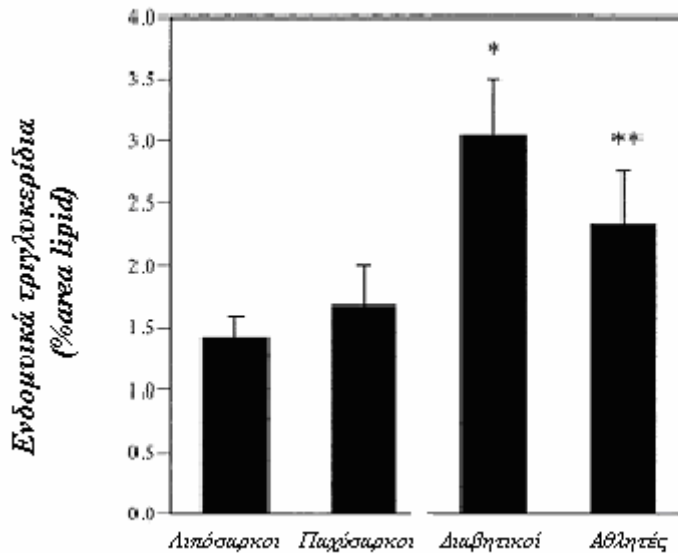
9 αδύνατους εθελοντές, 8 παχύσαρκους με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, 11 παχύσαρκους μη διαβητικούς και 9 αθλητές αντοχής παρατήρησαν τα εξής:

Όπως φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα από τη μελέτη τους, οι τιμές για την ευαισθησία στην ινσουλίνη φαίνεται να σχετίζονται με την ελεύθερη λίπους μάζα – άλιπη μάζα (fat free mass). Τα αδύνατα άτομα ήταν περίπου δυο φορές πιο ευαίσθητα στην ινσουλίνη σε σύγκριση με τα παχύσαρκα. Όπως περιμέναμε, τα άτομα σε σακχαρώδη διαβήτη είχαν αξιοσημείωτα μειωμένες τιμές ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε σύγκριση με τα μη διαβητικά άτομα. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη ήταν παρόμοια στα λιπόσαρκα άτομα και στους αθλητές [21].



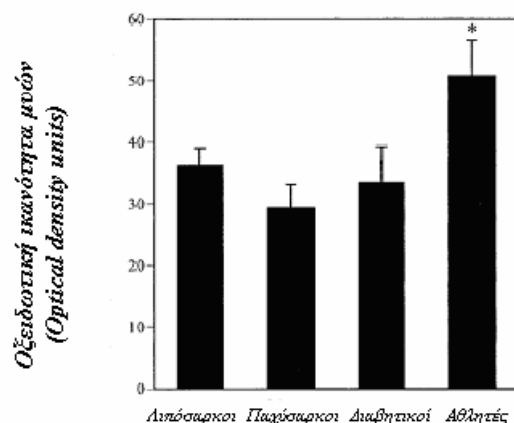
Σχήμα 3: Ευαισθησία στην ινσουλίνη σε λιπόσαρκα και παχύσαρκα άτομα, σε παχύσαρκα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και σε αθλητές [21]

Η περιεκτικότητα σε ενδομυϊκά τριγλυκερίδια ήταν περίπου δύο φορές υψηλότερη στα διαβητικά άτομα σε σύγκριση με τα αδύνατα άτομα. Οι αθλητές επίσης είχαν υψηλότερα τριγλυκερίδια από τους λιπόσαρκους εθελοντές [21].



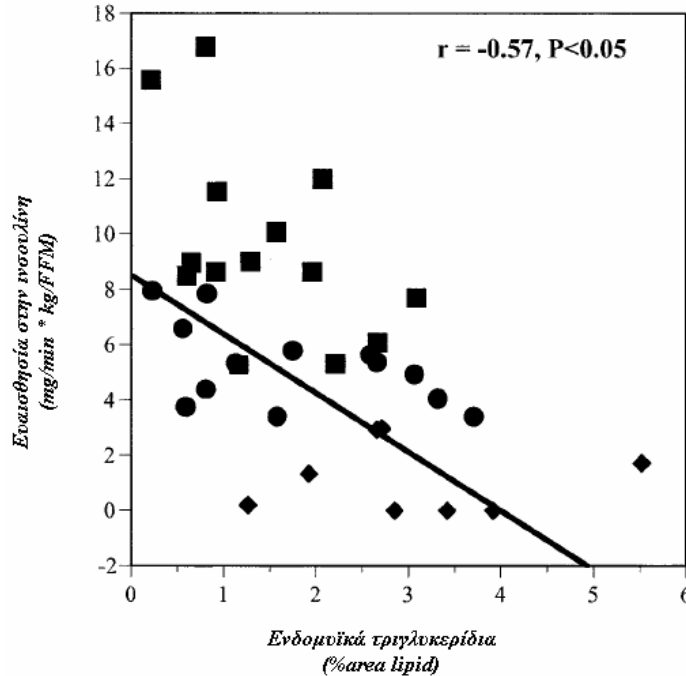
Σχήμα 4: Περιεχόμενο ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων σε λιπόσαρκα και παχύσαρκα άτομα, σε παχύσαρκα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και σε αθλητές [21]

Η οξειδωτική ικανότητα των μυών (έτσι όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση την ενεργότητα του ενζύμου της ηλεκτρικής αφυδρογονάσης), ήταν κατά 65% υψηλότερη στους αθλητές σε σύγκριση με τους παχύσαρκους και 50% υψηλότερη από τους διαβητικούς. Η οξειδωτική ικανότητα έτεινε να είναι μεγαλύτερη στους αθλητές από τους λιπόσαρκους ωστόσο αυτή η διαφοροποίηση δεν ήταν στατιστικά σημαντική [21].



Σχήμα 5: Οξειδωτική ικανότητα των μυών σε λιπόσαρκα και παχύσαρκα άτομα, σε παχύσαρκα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και σε αθλητές [21]

Μεταξύ των ατόμων που δεν ασκούσαν, υπήρχε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του ποσού των λιπιδίων που περιείχαν οι μύες (ενδομυϊκά λιπίδια) και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Η προβλεπτική ικανότητα των επιπέδων ενδομυϊκών λιπιδίων σε ότι αφορά την ευαισθησία στην ινσουλίνη ήταν της τάξης του 32%. Αυτή η σχέση παρέμενε στατιστικά σημαντική όταν παραλείπονταν τα παχύσαρκα άτομα με διαβήτη τύπου 2 από την ανάλυση, όπου η προβλεπτική ικανότητα μειώνονταν στο 19% [21].



Σχήμα 6: Σχέση μεταξύ των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων και ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε άτομα με καθιστική ζωή λιπόσαρκα ■, παχύσαρκα ● και διαβητικά τύπου 2◆ [21]

Μελέτες για τη φυσιολογία της άσκησης δείχνουν ότι τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια μπορούν να συνεισφέρουν σημαντικά ως ενεργειακά υποστρώματα κατά την άσκηση στο σκελετικό μυ [18]. Επιπλέον, η μυϊκές ίνες τύπου 1, οι οποίες έχουν αυξημένη οξειδωτική ενζυμική ικανότητα και αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη έχουν και αυξημένη ικανότητα για χρησιμοποίηση των λιπαρών οξέων και τα αποθέματα τριγλυκεριδίων [22].

Ωστόσο η επίδραση της άσκησης στα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια δεν είναι ξεκάθαρη ακόμη, με μερικές μελέτες να αναφέρουν αυξημένες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων μετά από προπόνηση [23] και άλλες να αναφέρουν μειωμένες[24]. Αυτά τα ετερόκλητα αποτελέσματα δεν είναι τελείως εκπληκτικά, αν σκεφτούμε το σχετικά μικρό αριθμό μελετών και τη σχετικά υψηλή μεταβλητότητα στη μέτρηση των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων. Παραμένει ωστόσο

η πιθανότητα ότι ο υποκυτταρικός εντοπισμός των λιπιδίων στους μύες μπορεί να επιδρά στη δράση της ινσουλίνης [21].

Αυτά τα ευρήματα δεν θα πρέπει να ερμηνεύονται σαν αντίθεση στα ευρήματα που παρατείνονται παραπάνω και σχετίζουν τα ενδομυϊκά λιπίδια με την αντίσταση στην ινσουλίνη στους παχύσαρκους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Τα ενδομυϊκά λιπίδια μπορεί να έχουν επιβαρυντικές μεταβολικές συνέπειες στο μυ κυρίως σε ότι αφορά την ικανότητα για αποτελεσματική κινητοποίηση των ενδομυϊκών αποθεμάτων. Ίσως, ένα αυξημένο επίπεδο ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων να αντιπροσωπεύει μερικώς ένα υποκατάστατο για άλλους μεταβολίτες λιπιδίων όπως οι λιπαροί εστέρες του συνενζύμου A (acyl CoA) το οποίο είναι γνωστό ότι επιφέρει αντίσταση στην ινσουλίνη [18] αναστέλλοντας τη δράση της εξοκινάσης (όπως παρατήρησαν οι Thompson και Cooney στη μελέτη τους [25]), τα κηραμίδια και τα ενδομυϊκά διγλυκερίδια τα οποία φαίνεται να σχετίζονται θετικά με την ινσουλινοαντίσταση [18]. Είναι επίσης πιθανό ότι το περιοδικό άδειασμα και αναπλήρωση των μυϊκών τριγλυκεριδίων, που πιθανότατα συμβαίνει κατά την προπόνηση, δεν σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ανικανότητα των ατόμων με καθιστικό τρόπο ζωής να εξαντλούν και να αναπληρώνουν συνεχώς τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια είναι ίσως αυτός ο κύριος παράγοντας που ενέχεται στην εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης [18].

**Πιθανοί μηχανισμοί αύξησης των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων σε
καταστάσεις ινσουλινοαντίστασης.**

Η αντίσταση των μυών στην ινσουλίνη, που συνδέεται με την παχυσαρκία και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, έχει σχετιστεί με την αύξηση της διαθεσιμότητας των λιπιδίων και, πιο πρόσφατα με την αυξημένη συγκέντρωση των ενδομυϊκών λιπιδίων. Το μεγαλύτερο μέρος των ερευνών προέρχεται από μελέτες που σχετίζονται με τη διατροφή. Υψηλού λίπους δίαιτες είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το μεταβολισμό της γλυκόζης, ωστόσο ιδιαίτερα η επίδραση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη εξαρτάται από τη σύνθεση της διατροφής σε λιπαρά οξέα. Δίαιτες πλούσιες σε κορεσμένο λίπος έχει βρεθεί ότι μειώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη ενώ η αντικατάσταση ενός μέρους του λίπους από πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) προστατεύει από αυτή την επίδραση. Αυτή η παρατήρηση σχετίστηκε με μια αύξηση στο ποσοστό των PUFA στα φωσφολιπίδια του σκελετικού μυ, οδηγώντας στην υπόθεση ότι το περιεχόμενο των PUFA στα φωσφολιπίδια καθορίζει τη δράση της ινσουλίνης [26].

Η ενίσχυση αυτής της σχέσης μεταξύ της συγκέντρωσης των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη προέρχεται κυρίως από ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, όπου μια δυνατή σχέση έχει φανεί μεταξύ των επιπέδων ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων και της αντίστασης στην ινσουλίνη, ανεξάρτητα από το βαθμό της παχυσαρκίας [27].

Μια κλασσική φυσιολογική προσαρμογή στην απόκριση της άσκησης είναι η αύξηση της οξειδωτικής ικανότητας στους σκελετικούς μύες. Αν και αυτή η απόκριση έχει περιγραφεί στα φυσιολογικού βάρους άτομα (νέα και μεγαλύτερης ηλικίας), ωστόσο λίγες μελέτες έχουν εξετάσει εάν αυτή η προσαρμογή του σκελετικού μυ συμβαίνει με τον ίδιο τρόπο στα παχύσαρκα άτομα. Η μείωση της οξειδωτικής ενζυμικής ικανότητας στους μύες, συμπεριλαμβανομένου των μικρότερων μιτοχονδρίων και της μειωμένης λειτουργικότητας της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, έχει βρεθεί σε παχύσαρκους άνδρες και γυναίκες [28]. Αυτό το βιοχημικό χαρακτηριστικό έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη [29]. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η συγκέντρωση των ενδομυϊκών λιπιδίων. Αν και η απώλεια βάρους σε απουσία βελτίωσης της αεροβικής κατάστασης βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη στους μύες παχύσαρκων ατόμων και μπορεί να μειώσει το περιεχόμενο λιποειδών, η απώλεια βάρους χωρίς βελτίωση της αεροβικής υγείας δεν έχει βρεθεί να βελτιώνει την οξειδωτική ενζυμική δράση στους μύες [30].

Ο Kern και οι συνεργάτες του, ωστόσο, παρατήρησαν βελτίωση στην οξειδωτική ενζυμική ικανότητα σε αποτέλεσμα της απώλειας βάρους, αν και η φυσική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της παρέμβασης δεν ποσοτικοποιήθηκε ξεκάθαρα και μπορεί να είχε αυξηθεί. Λόγω των ευρημάτων βλάβης της μιτοχονδριακής δράσης στους μύες στην παχυσαρκία, είναι σημαντικό να προσδιοριστεί εάν βελτιώσεις μπορούν να επιτευχθούν σε συνδυασμό απώλειας βάρους και φυσικής δραστηριότητας. Επιπλέον, λίγα είναι γνωστά στην

παχυσαρκία όπως εάν η βελτίωση της οξειδωτικής ικανότητας στο μυ που μπορεί να προξενείτε από τη φυσική δραστηριότητα και την απώλεια βάρους συμβαίνει λόγω του ότι αυξάνεται το μιτοχονδριακό περιεχόμενο ή λόγω της αύξησης της λειτουργικής ικανότητας των μιτοχονδρίων [30].

Τα υπο-μεμβρανικά (subsarcolemmal SSM) μιτοχόνδρια εγκαθίστονται κοντά στην επιφάνεια του κυττάρου ενώ τα ενδομυϊκά μιτοχόνδρια (IMF-M) βρίσκονται κοντά στην Z-γραμμή των μυϊκών ινών. Γενικά θεωρείται ότι τα IMF μιτοχόνδρια παρέχουν ATP για να συστέλλονται οι μυϊκές ίνες, ενώ τα SSM μιτοχόνδρια για δράσεις που σχετίζονται με τις μεμβράνες όπως ο διαχωρισμός του κυττάρου, η μεταφορά του υποστρώματος και η ανταλλαγή ιόντων και η υποστήριξη των γειτονικών νουκλεονίων. Τα SSM μιτοχόνδρια αποτελούν το 1/3 των μιτοχονδρίων του σκελετικού μύ.

Έτσι η Elizabeth Menshikova και οι συνεργάτες για να εξετάσουν πως επηρεάζει η απώλεια βάρους σε συνδυασμό με τη φυσική δραστηριότητα τη λειτουργία των μιτοχονδρίων του σκελετικού μυ στην παχυσαρκία έκαναν την ακόλουθη μελέτη. Συνολικά συμμετείχαν 14 άτομα (7 άνδρες και 7 γυναίκες) υπέρβαρα-παχύσαρκα ($\Delta\text{M}\Sigma > 27 \text{ kg/m}^2$) και ακολούθησαν άσκηση για 16 εβδομάδες με στόχο να χάσουν το 10% του αρχικού τους βάρους. Έτσι έκαναν 4-6 σετ άσκησης την εβδομάδα στο 60-70% της μέγιστης καρδιακής συχνότητας για 30 λεπτά τις πρώτες 4 εβδομάδες και αυξήθηκε στα 40 λεπτά για τις επόμενες 4 εβδομάδες και αυξήθηκε η ένταση αλλά όχι η διάρκεια για τις τελευταίες 8 εβδομάδες. Ακολουθούσαν επίσης υποθερμιδική δίαιτα κατά 500-1000 θερμίδες και

παρακολουθούνταν από διαιτολόγο εβδομαδιαίως. Τα αποτελέσματα αυτού του συνδυασμού διατροφής και άσκηση ήταν μια σημαντική βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και αύξηση της ενεργότητας της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων [30].

Παρ' όλα αυτά έχει παρατηρηθεί σε μελέτες σε διαβητικά πειραματόζωα ότι όχι μόνο τα επίπεδα τριγλυκεριδίων (TAG) αλλά και των διγλυκεριδίων (DAG) αυξάνονται στο μυ. Αυτό το φαινόμενο έχει σχετιστεί με την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) προτείνοντας την εμπλοκή της DAG-PKC στη δημιουργία αντίστασης των μυών στην ινσουλίνη [26].

Παρόμοια στη μελέτη του ο Schmitz-Peiffer και οι συνεργάτες έδειξαν ότι η μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε ποντίκια που τρέφονταν με διατροφή πλούσια σε λίπος σχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα DAG και TAG και επίσης σε αύξηση της ενεργότητας της PKC στο μυ [31].

Μια άλλη μελέτη του Yu και συνεργατών που πραγματοποιήθηκε και αυτή σε ποντίκια και στην οποία έγινε έγχυση λίπους (γαλάκτωμα λίπους που περιείχε κυρίως 18:2 λιπαρά οξέα) ή γλυκερόλης και προκλήθηκε έτσι ινσουλινοαντίσταση διαπιστώθηκε ότι αυξήθηκαν τα ενδομυϊκά διγλυκερίδια ενώ δεν παρατηρήθηκε αύξηση των ενδομυϊκών κεραμιδίων και των ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων μετά από το πέρας 3-4 ωρών της έγχυσης. Αυτή η αύξηση των διγλυκεριδίων σχετίστηκε με την ενεργότητα της πρωτεϊνικής κινάσης [32].

Παρόμοια, πραγματοποιήθηκε μελέτη από των Itani και τους συνεργάτες του αλλά σε ανθρώπους αυτή τη φορά. Έτσι, χρησιμοποιώντας σαν δείγμα τους 12

υγιείς άνδρες πραγματοποίησαν έγχυση λίπους όπου μετά το πέρας των 2 πρώτων ωρών δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στην ενεργότητα της πρωτεϊνικής κινάσης (PKC) και στα διγλυκερίδια . Ωστόσο 6 ώρες μετα και η ενεργότητα της PKC και η ποσότητα των διγλυκεριδίων στο μυ τετραπλασιάστηκαν. Τα κηραμίδια δεν μεταβλήθηκαν καμία χρονική στιγμή. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται στο σκελετικό ανθρώπινο μυ όταν τα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα αυξάνονται σχετίζεται με την αύξηση των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων και την ενεργότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C [33].

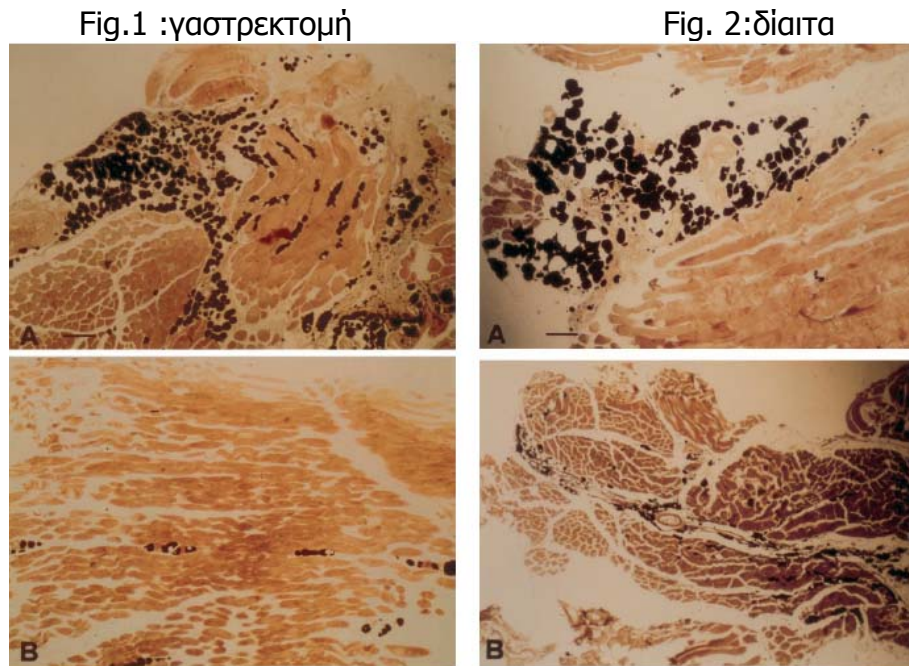
Με τη χρήση διαφορετικών σειρών κυττάρων, σε μελέτες *in vitro* έχει διευκρινιστεί ο μηχανισμός με τον οποίο τα διγλυκερίδια πιθανώς ζημιώνουν την απόκριση της ινσουλίνης. Σε πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι η έγχυση λίπους οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων με παράλληλη αύξηση της ενεργότητας του ισόμορφου θ της πρωτεϊνικής κινάσης C στην κυτταρική μεμβράνη και μείωση στο κυτταρόπλασμα. Αυτές οι μεταβολές στην ενδοκυτταρική συγκέντρωση του ενζύμου οδηγούν σε αύξηση της ενεργότητάς του και ταυτόχρονη μείωση της φωσφορυλίωσης του υποστρώματος I του υποδοχέα της ινσουλίνης και της ενεργότητας της κινάσης 3 του φωσφατιδυλο-νοσίτη[32]. Τα δύο τελευταία βήματα είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση του μηχανισμού πρόσληψης γλυκόζης μέσω της ινσουλίνης.

Μελέτες παρέμβαση διαίτας ή άσκησης

Στη μελέτη του Aldo V. Greco και συνεργατών, όπου συμμετείχαν 20 θνησιγενώς παχύσαρκα άτομα, τα οποία χωρίστηκαν σε δύο ομάδες:

1^η ομάδα (n=10): παρέμβαση με μερική γαστρεκτομή (biliopancreatic diversion)

2^η ομάδα (n=10): παρέμβαση με υποθερμιδική, ισορροπημένη διατροφή (1200kcal/ημέρα). Η επανεξέταση έγινε 6 μήνες μετά.



Εικόνα 5: Τομές μυϊκού ιστού σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρεκτομή (Fig.1) A: πριν την επέμβαση και B: μετά την επέμβαση και σε ασθενείς που ακολούθησαν δίαιτα (Fig. 2) A: πριν τη δίαιτα και B: μετά την παρέμβαση με δίαιτα [34]

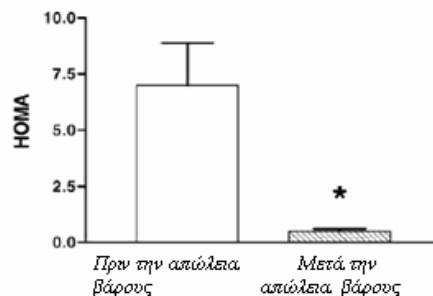
Εξηγώντας τις παραπάνω φωτογραφίες από τη μελέτη τους:

Πριν την παρέμβαση (fig.1A, fig 2A) μεγάλα ποσά λιπιδίων παρουσιάζονται στο μυ των παχύσαρκων και στις τρεις περιοχές (περιαγγειακά, μεσοινδιακά, ενδομυϊκά). Μετά την παρέμβαση (fig 1B, fig 2B) ειδικά το ενδομυϊκό λίπος ήταν αξιοσημείωτα μειωμένο στην ομάδα της γαστρεκτομής μόνο.

Άλλα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν:

- Πριν την παρέμβαση, η γλυκόζη νηστείας ήταν αυξημένη, μετά την παρέμβαση μειώθηκε σημαντικά μόνο στην ομάδα με τη μερική γαστρεκτομή.
- Η ευαισθησία στην ινσουλίνη αποκαταστάθηκε στην ομάδα που έγινε μερική γαστρεκτομή, ενώ στην ομάδα που εφαρμόστηκε υποθερμιδική διαίτα παρατηρήθηκε πολύ μικρή-μη σημαντική βελτίωση ευαισθησίας στην ινσουλίνη.
- Όσον αφορά στο σωματικό βάρος στην ομάδα γαστρεκτομής παρατηρήθηκε απώλεια βάρους πιο σημαντική (33 ± 10 kg) από την ομάδα που εφαρμόστηκε διαίτα (14 ± 12 kg) [34].

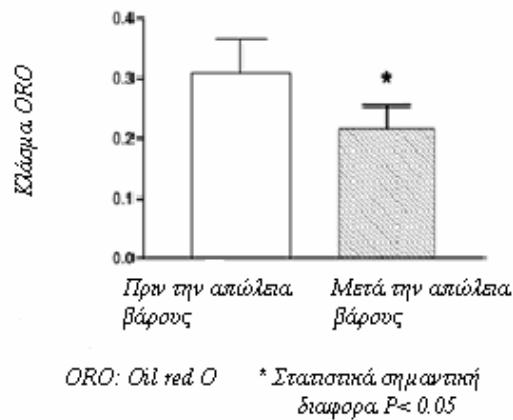
Άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε για να παρατηρήσει τα ενδομυϊκά λιποειδή μετά από επέμβαση γαστρικού bypass ήταν αυτή του Gray και συνεργατών[35]. Στη συγκεκριμένη μελέτη το δείγμα ήταν 6 θνησιγενώς παχύσαρκα άτομα ($BMI >40$ kg/m² ή ≥ 45 kg πάνω από το ιδανικό σωματικό βάρος) και μετρήθηκαν τα ενδομυϊκά λιποειδή (ιστοχημικά: διαδικασία χρώσης με ORO:ουδέτερο λιπίδιο) και η ευαισθησία στην ινσουλίνη (μέθοδος HOMA).



Σχήμα 7: Εκτίμηση της ευαισθησία στην ινσουλίνη πριν και μετά την απώλεια βάρους [35]

Όπως φαίνεται στο παραπάνω διάγραμμα από τη μελέτη τους, βελτιώθηκε σημαντικά η ευαισθησία στην ινσουλίνη μετά την απώλεια βάρους η οποία απώλεια βάρους ήταν 47% (βάρους πριν την επέμβαση: $148 \pm 9,9$ kg, βάρους μετά την επέμβαση: $79,1 \pm 4,4$ kg).

Όσο αφορά τα ενδομυϊκά λιπίδια παρατηρήθηκε μείωση του κλάσματος ORO που αποτελεί ένδειξη μείωσης των ενδομυϊκών λιπιδίων μετά την απώλεια βάρους και αυτό φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα από τη μελέτη τους:



Σχήμα 8: Ενδομυϊκά λιπίδια πριν και μετά την απώλεια βάρους [35]

Στη μελέτη του ο Tamura et al, όπου το δείγμα του ήταν 14 διαβητικά άτομα και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες είχε τα εξής αποτελέσματα:

- Καταρχήν χώρισε τα άτομα σε δυο ομάδες, η 1^η ομάδα ήταν ομάδα στην οποία εφαρμόστηκε διατροφή (60% υδατάνθρακες, 25% λίπος, και 15% πρωτεΐνη) με μέσο όρο συνολικής ενεργειακής πρόσληψης 27.9 kcal/(kg) ιδανικού σωματικού βάρους για δυο εβδομάδες, και η 2^η ομάδα εκτός από τη διατροφή

ακολουθούσαν 2-3 σετ άσκησης (περπάτημα) 5-6 φορές την εβδομάδα με ένταση 50-60% VO₂max. Τα άτομα της μελέτης δεν διέκοψαν να παίρνουν τα φάρμακα που έπαιρναν πριν την παρέμβαση (sulfonylureas, metformin, α-glucosidase inhibitor). Έτσι, τα ενδομυϊκά λιπίδια μειώθηκαν κατά 19% στη 2^η ομάδα αλλά δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλλαγή στην 1^η ομάδα. Η ευαισθησία των μυών στην ινσουλίνη αυξήθηκε σημαντικά κατά 57% στη 2^η ομάδα τουναντίον δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στην 1^η ομάδα. Το ποσοστό αλλαγής των ενδομυϊκών λιπιδίων σε όλα τα άτομα δεν σχετίστηκε με το ποσοστό αλλαγής του σωματικού λίπους ή με τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Ωστόσο σχετίστηκε σημαντικά με το ποσοστό αλλαγής της φυσικής δραστηριότητας. Μείωση αναφέρεται και στα ηπατικά λιποειδή και στις δύο ομάδες. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος μειώθηκε στατιστικά σημαντικά και στις δύο ομάδες. Τα ενδιαφέροντα αποτελέσματα της μελέτης που σχετίζουν την αλλαγή στον τρόπο ζωής με τα αυτές τις μεταβολικές παραμέτρους είναι τα εξής:

- Πρώτον, η διατροφή και η άσκηση μαζί, αλλά όχι η διατροφή από μόνη της, μειώνουν τα ενδομυϊκά λιπίδια και αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη.
- Δεύτερον, η διατροφή και η άσκηση μαζί μειώνουν σημαντικά τα ηπατικά λιποειδή.
- Τρίτον και οι δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις είχαν μικρότερη επίδραση στο σωματικό λίπος και στα ελεύθερα λιπαρά οξέα νηστείας σε σύγκριση με τις αξιοσημείωτες επιδράσεις στα ενδομυϊκά λιπίδια και τα ηπατικά λιπίδια [36].

Αυτά τα αποτελέσματα προτείνουν ότι η θεραπευτική προσέγγιση με άσκηση μπορεί να μπορεί να επιφέρει μείωση στα ενδομυϊκά λιπίδια και αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε παρεμβάσεις μικρής διάρκειας. Όσο αφορά στην επίδραση της άσκησης στο μεταβολισμό της γλυκόζης στους μύες, πολλές αναφορές έχουν δείξει ότι η άσκηση βελτιώνει την ινσουλινοεξαρτώμενη και μη εξαρτώμενη πρόσληψη της γλυκόζης από τους μύες. Αρκετές μελέτες αποδεικνύουν ότι η άσκηση αυξάνει τη δράση της AMP- activated protein kinase (AMPK) στους μύες, που με τη σειρά της, προάγει το εκτόπισμα του μεταφορέα-4 της γλυκόζης από το κυτταρόπλασμα στην κυτταροπλασματική μεμβράνη και αυξάνει την μη ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη της γλυκόζης στους μύες [37]. Η ενεργοποίηση της AMPK στους μύες επίσης προάγει την ενδομυϊκή β-οξείδωση του λίπους [38]. Πρόσφατα, η σημαντική επίδραση της οξείδωσης του λίπους στα ενδομυϊκά λιπίδια και την ευαισθησία στην ινσουλίνη έχει αναφερθεί. Έχει προταθεί ότι το υψηλό επίπεδο της οξείδωσης των λιπιδίων νηστείας έχει σχετιστεί με φυσιολογικό περιεχόμενο ενδομυϊκών λιπιδίων και ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε παχύσαρκα άτομα.[39] Επιπλέον, μια άλλη μελέτη αποδεικνύει ότι η εμπλουτισμένη οξείδωση των λιπιδίων μέσω της φυσικής δραστηριότητας σχετίζεται με βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε παχύσαρκα άτομα [40].

Η αύξηση των ενδομυϊκών λιπαρών μακράς αλύσου ακυλο – CoA (LCACoA) έχει ενοχοποιηθεί για την παθογένεια της αντίστασης στην ινσουλίνη στο σκελετικό μυ. Έτσι ο Houmard και οι συνεργάτες του για να ελέγξουν αυτή την υπόθεση

μέτρησαν το περιεχόμενο του τετρακέφαλου μυ σε ακυλο –CoA λιπαρά οξέα μακράς αλύσου και τη δράση της ινσουλίνης σε ένα δείγμα 11 θνησιγενώς παχύσαρκα άτομα πριν και μετά την απώλεια βάρους. Τα άτομα (που είχαν Δείκτη Μάζας Σώματος $> 40 \text{ kg/m}^2$) υποβλήθηκαν σε γαστρική παράκαμψη (γαστρικό bypass) και εξετάστηκαν ξανά μετά από ένα χρόνο. Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν τα εξής:

- Απώλεια Βάρους: Το γαστρικό bypass μείωσε σημαντικά το βάρος στα άτομα της μελέτης. Το βάρος μειώθηκε κατά 60 κιλά περίπου ($142,3 \pm 6,8$ κιλά σε $79,8 \pm 4,1$ κιλά) .

- Η δράση της ινσουλίνης βελτιώθηκε με την απώλεια βάρους. Η γλυκόζη νηστείας μειώθηκε κατά 24% με την απώλεια βάρους. Η ινσουλίνη νηστείας μειώθηκε κατά 84% περίπου μετά την απώλεια βάρους.

- Περιεχόμενο ενδομυϊκών ακυλο –CoA : Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του παλμιτικού CoA (16:0) με τη μείωση του βάρους περίπου 35%. Ο εστέρα του παλμιτικού CoA (16:1) δε μειώθηκε στατιστικά σημαντικά με την απώλεια βάρους. Η συγκέντρωση του στεαρικού CoA (18:0) μειώθηκε κατά 17%. Η συγκέντρωση του εστέρα του ελαϊκού CoA (18:1) δεν άλλαξε με την απώλεια βάρους. Το λινολεατικό CoA (18:2) μειώθηκε κατά 30%. Γενικά παρατηρήθηκε μια τάση της συνολικής συγκέντρωσης των λιπαρών οξέων ακυλο-CoA μακράς αλύσου προς μείωση κατά 20% περίπου μετά την απώλεια βάρους. Υπήρξε μια τάση για μεγαλύτερη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη που σχετίστηκε

με την μεγαλύτερη μείωση του παλμιτικού CoA (16:0) μετά την απώλεια βάρους [41].

Υπάρχουν μελέτες που έχουν αντίθετα αποτελέσματα ή όχι τόσο ενθαρρυντικά όσο αυτά των παραπάνω μελετών.

Μια τέτοια μελέτη είναι αυτή του Gan et al. Στη συγκεκριμένη μελέτη συμμετείχαν 18 άνδρες υπέρβαροι-παχύσαρκοι (BMI $30,9 \pm 0,7$ kg/m²) με καθιστική ζωή. Τα άτομα πήραν οδηγίες για αεροβική άσκηση (ζωηρό περπάτημα συνδυασμένο με χαλαρό τρέξιμο) 4-5 μέρες την εβδομάδα για 40 λεπτά/το σέτ για τουλάχιστον 6 συνεχόμενες εβδομάδες. Η ένταση της άσκησης ήταν 55-70% VO₂max. Τελικά τα άτομα ολοκλήρωσαν $9,7 \pm 0,5$ εβδομάδες αερόβιας άσκησης με συχνότητα $4,1 \pm 0,2$ σετ/την εβδομάδα. Έτσι τα αποτελέσματα ήταν τα εξής:

- Το σωματικό βάρος και η περιφέρεια μέσης δεν άλλαξαν από τα αρχικά μετά από δύο με τέσσερις συνεδριάσεις, αν και παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην περιφέρεια μέσης στο τέλος τους προγράμματος.
- Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ενδομυϊκά λιπίδια και στα μακράς αλύσου ακετυλο-CoA (LCAC) σε καμιά φάση του προγράμματος.
- Η αλλαγή στην ευαισθησία στην ινσουλίνη από την αρχή και το τέλος του προγράμματος σχετίστηκε με την αλλαγή στην αεροβική ικανότητα και στο σπλαχνικό λιπώδη ιστό.

Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, υπάρχει αύξηση της δράσης της ινσουλίνης και του ρυθμού οξειδωσης του λίπους

μετά από 24-36 ώρες από δύο έως τέσσερα σέτ μέτριας έντασης άσκησης. Αυτές οι βελτιώσεις δεν αυξήθηκαν περαιτέρω μετά από τουλάχιστον 6 εβδομάδες μέτριας έντασης άσκησης [42].

Παλαιότερες αναφορές έχουν δείξει ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη μετά από άσκηση ταιριάζει με τα επίπεδα μετά την άσκηση όταν μελετάτε 4 μέρες μετά το τελευταίο σέτ άσκησης [43]. Σε ασκούμενους αθλητές δεν διαφέρει η ευαισθησία στην ινσουλίνη σε σύγκριση με άτομα που κάνουν καθιστική ζωή όταν μελετάτε 4-10 μέρες μετά το τελευταίο σέτ άσκησης. Αυτό δείχνει ότι η άσκηση μπορεί να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μόνο για ένα μικρό διάστημα μετά την άσκηση. Όσο αφορά στα ενδομυϊκά λιπίδια μπορεί να μειώνονται κατά τη διάρκεια και/ή μετά από εξαντλητική άσκηση σε αδύνατα ασκούμενα άτομα, ωστόσο δεν αναφέρεται αλλαγή μετά από υπομέγιστη άσκηση. Αυτό υποστηρίζει την άποψη ότι η λιπόλυση των ενδομυϊκών λιπιδίων συμβαίνει σε υψηλής έντασης άσκηση αλλά όχι σε χαμηλότερη έντασης. Η μέτρια έντασης άσκηση που έγινε σε αυτή τη μελέτη μπορεί να συντελεί στην έλλειψη αλλαγής στα ενδομυϊκά λιπίδια που παρατηρήθηκε [42].

Μια άλλη τέτοια μελέτη είναι αυτή του Malenfant et al όπου συμμετείχαν 6 παχύσαρκα άτομα όπου αρχικά, για 15 εβδομάδες ακολούθησαν διατροφή με 700 θερμίδες έλλειμμα. Μετά από διακοπή 4 με 6 εβδομάδες τα ίδια άτομα που διατήρησαν ένα σταθερό βάρος τους ζητήθηκε να ακολουθήσουν την άλλη φάση του προγράμματος για απώλεια βάρους. Η διάρκειά της ήταν $20,7 \pm 0,6$ εβδομάδες όπου περιελάμβανε τρία με πέντε σέτ άσκησης (45-60 λεπτά/σετ)

μέτριας έντασης (60-75% VO_{2max}) επιπλέον με υποθερμιδική διαίτα. Τα αποτελέσματα ήταν τα εξής:

1. Το σωματικό βάρος μειώθηκε στατιστικά σημαντικά στην πρώτη φάση του προγράμματος κατά 11 kg περίπου. Στη δεύτερη φάση μειώθηκε το βάρος άλλα όχι στατιστικά σημαντικά.
2. Τα ενδομυϊκά λιπίδια μειώθηκαν στην πρώτη φάση άλλα όχι στατιστικά σημαντικά, το ίδιο ισχύει και για την ινσουλίνη νηστείας. Στη δεύτερη φάση δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω μείωση στα ενδομυϊκά λιπίδια [44].

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να διερευνήσει το ρόλο του σακχαρώδη διαβήτη και της παχυσαρκίας στην ενδομυϊκή συσσώρευση τριγλυκεριδίων και διγλυκεριδίων και τη σχέση τους με το γλυκαιμικό έλεγχο και την ινσουλινοαντίσταση

Μεθοδολογία

Συμμετέχοντες

Στην συγκεκριμένη έρευνα συμμετείχαν συνολικά 34 εθελοντές από τους οποίους οι 14 ήταν άνδρες και οι 20 γυναίκες.

Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τους στόχους της μελέτης και τους πιθανούς κινδύνους από τη συμμετοχή τους σε αυτή και υπέγραψαν ένα συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής πριν την ένταξή τους στη μελέτη. Για την έναρξη της μελέτης λήφθηκε έγκριση από επιστημονικές επιτροπές του Τζάνειου Νοσοκομείου και του Χαροκοπέιου Πανεπιστημίου για θέματα βιοηθικής.

Πειραματική Διαδικασία

Η οργάνωση της πειραματικής διαδικασίας της μελέτης αρχικά είχε σα στόχο την ανεύρεση εθελοντών όπου θα συμμετείχαν στη μελέτη μας. Ορισμένοι από τους εθελοντές είχαν χρόνια ιστορικό διαβήτη. Κριτήρια επιλογή για τους διαβητικούς εθελοντές ήταν: η μη παρουσία κλινικά διαγνωσμένης μικρο- ή μακρο-αγγειοπάθειας ή καρδιοπάθειας. Για τους μη διαβητικούς εθελοντές: η απουσία οποιασδήποτε νόσου, πέραν της παχυσαρκίας που θα απαιτούσε φαρμακοθεραπεία. Η θεραπεία με υπογλυκαιμικούς παράγοντες δεν ήταν παράγοντας αποκλεισμού για τους διαβητικούς. Ωστόσο, τους ζητήθηκε να απέχουν από τη θεραπεία τους κατά τις μέρες διεξαγωγής των εξετάσεων.

Η διαδικασία περιελάμβανε δυο επισκέψεις, μια στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο και μια στο Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά .

Κατά την πρώτη επίσκεψη στο Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο οι εθελοντές υποβάλλονταν σε ανθρωπομετρικές μετρήσεις (βάρος, ύψος, μέτρηση σύστασης σώματος, προσδιορισμός λίπους και οστικής πυκνότητας) και σε γλυκαιμικό έλεγχο (Δοκιμασία από του στόματος ανοχή στη γλυκόζη OGTT).

Στην επίσκεψή τους στο Τζάνειο Νοσοκομείο υποβάλλονταν σε μυϊκές βιοψίες, όπου τα δείγματα λήφθηκαν με βελόνες τύπου trocar από τον έξω πλατύ του τετρακέφαλου μυ με εφαρμογή αρνητικής πίεσης.

Συγκεκριμένα, στην παρούσα εργασία οι εθελοντές χωρίζονται σε τρεις ομάδες: μη διαβητικοί-παχύσαρκοι (n=19), διαβητικοί-μη παχύσαρκοι (n=4), και διαβητικοί-παχύσαρκοι (n=11).

Ανθρωπομετρικές μετρήσεις

Τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά που εξετάστηκαν ήταν:

- Το ύψος: το οποίο μετρήθηκε με αναστημόμετρο SECA (SECA 220, Germany) με ακρίβεια 0,5 cm και το οποίο έγινε χωρίς υποδήματα .
- Το βάρος: το οποίο μετρήθηκε με ζυγό SECA (SECA 712, Germany) με ακρίβεια 0,1 kg και του οποίου η μέτρηση έγινε πάλι χωρίς υποδήματα.
- Σε συνάρτηση του βάρους με το ύψος υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Σώματος όπως ορίζεται από τη διεθνή βιβλιογραφία δηλαδή με τον τύπο :

$$\text{Δείκτης Μάζας Σώματος} = \text{Βάρος} / (\text{Ύψος})^2$$

Μέτρηση σύστασης σώματος

Για τον προσδιορισμό της σύστασης του λίπους και της οστικής πυκνότητας χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος απορροφησιμετρίας ακτίνων Χ διπλής ενέργειας DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) η οποία βασίζεται στο σκανάρισμα του σώματος και ο μαλακός ιστός διαχωρίζεται από τα οστά λόγω διαφορετικού συντελεστή απορρόφησης. Έτσι προσδιορίστηκε το συνολικό ποσοστό λίπος του σώματος, η άλιπη μάζα σώματος και οι άλιποι μαλακοί ιστοί.

Για τον γλυκαιμικό έλεγχο χρησιμοποιήθηκε η Δοκιμασία από του στόματος ανοχή στη γλυκόζη (OGTT)

Η από του στόματος ανοχή στη γλυκόζη είναι μια δοκιμασία πρόκλησης για να εξεταστεί η ικανότητα του σώματος να μεταβολίσει τη γλυκόζη. Με τη συγκεκριμένη διαδικασία μπορούμε να διαχωρίσουμε τα μεταβολικά υγιή άτομα από αυτά που εμφανίζουν διαταραχές στη ρύθμιση της γλυκόζης και από αυτά που έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Πρόκειται για μια διαδικασία η οποία είναι πιο ευαίσθητη για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη από την γλυκόζη νηστείας [45].

Προετοιμασία εξεταζομένων

- Οι εξεταζόμενοι ήταν για 8 με 12 ώρες νηστικοί

- Δεν θα έπρεπε να έχουν καπνίσει
- Δεν επιτρέπονταν καμία φαρμακευτική λήψη την ημέρα της δοκιμασίας

Αρχικά γινόταν λήψη αίματος από τον εξεταζόμενο σε κατάσταση νηστείας. Στη συνέχεια ο εξεταζόμενος σε διάστημα 5 λεπτών κατανάλωνε το υδατικό διάλυμα γλυκόζης 250 ml που περιείχε 75 g γλυκόζης. Δείγματα αίματος λαμβάνονταν κάθε 30 λεπτά για 120 λεπτά. Για να αποφευχθεί η επίπονη διαδικασία του συνεχούς τρυπήματος του ασθενούς χρησιμοποιήθηκε φλεβοκαθετήρας που τοποθετήθηκε σε μια επιφανειακή φλέβα του πήχη με τη βοήθεια νοσηλεύτη. Ο φλεβοκαθετήρας συνδέθηκε με πλαστικό σωληνάκι που κατέληγε σε στρόφιγγα από όπου γινόταν και η λήψη των δειγμάτων αίματος κάθε 30 λεπτά. Ο καθετήρας μετά από κάθε λήψη αίματος ξεπλένονταν με 2-3 ml φυσιολογικό ορό για να αποφευχθεί η πήξη του αίματος.

Από τη συνολική ποσότητα αίματος που λαμβάνονταν η μισή ποσότητα τοποθετούνταν σε δοκιμαστικό σωλήνα με αντιπηκτικό EDTA για να διαχωριστεί το πλάσμα ώστε να μετρηθεί η γλυκόζη και η άλλη μισή ποσότητα τοποθετούνταν σε κενό δοκιμαστικό σωλήνα για να διαχωριστεί ο ορός και να προσδιοριστεί η ινσουλίνη. Στα σωληνάκια αυτά πραγματοποιήθηκε φυγοκέντρηση διάρκειας 10 λεπτών στα 3000 rpm στους 4°C. Τα δείγματα στη συνέχεια φυλάσσονταν στους -20°C μέχρι να πραγματοποιηθεί η ανάλυση.

Η γλυκόζη προσδιορίστηκε φασματοφωτομετρικά με τις αντίστοιχες ενζυμικές μεθόδους και η μέτρησή της έγινε στον αυτόματο βιοχημικό αναλυτή ACE™

Schiapparelli Biosystems Inc και χρησιμοποιήθηκαν τα αντιδραστήρια της εταιρείας ACE™ Glucose Reagent GOD/PAP.

Ο γλυκαιμικός έλεγχος έγινε με βάση τα βιοχημικά κριτήρια για τη διάγνωση του διαβήτη, της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη και της διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας (πίνακας 1 εισαγωγής).

Για την εκτίμηση στην αντίσταση στην ινσουλίνη χρησιμοποιήθηκε το ομοιοστατικό μοντέλο (HOMA, Homeostasis Model Assessment)

Το ομοιοστατικό μοντέλο το οποίο προτάθηκε από τον Matthews et al, βασίζεται στη σχέση μεταξύ των συγκεντρώσεων της ινσουλίνης και της γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας [46]. Οι συγκεντρώσεις αυτές συγκρίνονται με τιμές τις οποίες ορίζει το μοντέλο βάσει συγκεκριμένου υπολογιστικού προγράμματος και έτσι προκύπτει μια ποσοτική εκτίμηση της συμβολής της αντίστασης στην ινσουλίνη και της ελλιπούς δράσης των β-κυττάρων σε κατάσταση νηστείας, με βάση τον τύπο:

Ινσουλινοαντίσταση = [Ινσουλίνη] / 22,5 x $e^{-\ln[\Gamma\lambda\upsilon\kappa\acute{o}\zeta\eta]}$ [47].

Για τον προσδιορισμό της ινσουλίνης χρησιμοποιήθηκε η ενζυμική μέθοδος ανοσοαπορρόφησης (ELISA) και το ειδικό kit της εταιρείας Dako.

Προσδιορισμός των ενδομυϊκών λιπιδίων

Η μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των ενδομυϊκών λιπιδίων ήταν η βιοχημική εκχύλιση των λιποειδών, η οποία επιτρέπει το διαχωρισμό των διαφόρων τάξεων λιποειδών για την ποσοτικοποίησή τους. Πρέπει όμως να αναφερθεί ότι στη συγκεκριμένη μέτρηση παρατηρείται μεγάλη διακύμανση και όπως αναφέρεται συχνά στη βιβλιογραφία αυτό πιθανότατα να οφείλεται στην ετερογένεια των μυϊκών ινών στο σημείο της βιοψίας (ίνες τύπου I και II) ή στην επιμόλυνση του δείγματος από τα λιποκύτταρα.

Συγκεκριμένα ο προσδιορισμός των ενδομυϊκών λιπιδίων (τριγλυκερίδια και διγλυκερίδια) έγινε μετά από λυοφιλοποίηση (ξήρανση με ψύξη υπό κενό) του μυϊκού ιστού (που αποτελεί έναν εύκολο και πρακτικό τρόπο καθορισμού του δείγματος) και την απομάκρυνση άλλων κυττάρων με έλεγχο σε στερεοσκοπικό μικροσκόπιο [48, 49].

Η εκχύλιση των ενδομυϊκών λιποειδών έγινε με χρήση μείγματος χλωροφορμίου-μεθανόλης με την προσθήκη βουτυλιωμένου υδροξυ-τουλουολίου για αντιοξειδωτικό [50]. Ο διαχωρισμός των διαφόρων τάξεων λιποειδών έγινε με εκχύλιση στερεής φάσης, έτσι όπως περιγράφεται από του Kaluzny και συνεργάτες [51]. Ακολούθησε υδρόλυση των λιπαρών οξέων και μεθυλεστεροποίηση με αντίδραση τριφθοριούχου βορίου [52]. Οι παραγόμενοι μεθυλεστέρες προσδιορίστηκαν ποιοτικά και ποσοτικά με τη μέθοδο της αέριας χρωματογραφίας με ανιχνευτή ιονισμού φλόγας και χρησιμοποιήθηκαν ως

πρότυπα βαθμονόμησης τρεις αραιώσεις μείγματος μεθυλεστέρων γνωστής σύστασης.

Τελικά η συνολική συγκέντρωση των λιπιδίων, όσον αφορά τα τριγλυκερίδια έγινε διαιρώντας το άθροισμα της μοριακής συγκέντρωσης των ανιχνευθέντων μεθυλεστέρων κάθε λιποειδικής κλάσης διά του τρία και για τα διγλυκερίδια διά του δύο.

Η Στατιστική Επεξεργασία των δεδομένων

Έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 10.0. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσοι \pm 1 τυπική απόκλιση. Η σύγκριση των τριών ομάδων (μη διαβητικοί-παχύσαρκοι, διαβητικοί-μη παχύσαρκοι και διαβητικοί-παχύσαρκοι) έγινε με ανάλυση διακύμανσης (ANOVA). Οι πιθανές συσχετίσεις έγιναν με γραμμική παλινδρόμηση.

Αποτελέσματα

Στον πίνακα που ακολουθεί καταγράφονται τα ανθρωπομετρικά στοιχεία του δείγματος των εθελοντών που συμμετείχαν στη μελέτη μας. Συνολικά συμμετείχαν 34 άτομα, 19 άτομα μη διαβητικοί-παχύσαρκοι, 11 άτομα παχύσαρκοι-διαβητικοί, όμως στην ομάδα των διαβητικών μη παχύσαρκων-διαβητικών συμμετείχαν μόνο 4 άτομα. Όσο αφορά στις μέσες τιμές των ηλικιών των ομάδων η ομάδα διαβητικοί-μη παχύσαρκοι είχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τις άλλες δύο ομάδες. Τα δεδομένα προέκυψαν κατόπιν στατιστικής επεξεργασίας.

Πίνακας 3 : Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

	Μη διαβητικοί- παχύσαρκοι	Διαβητικοί- Μη παχύσαρκοι	Διαβητικοί- Παχύσαρκοι	p-value*
N	19	4	11	-
Φύλο, άνδρες/γυναίκες	9/10	3/1	2/9	-
Βάρος, kg	111.6±4.5	86.05±4.8	114.0±7.9	0.078
Ηλικία, y	40±3	60±2 ^a	47±3	0.003
Δείκτης Μάζας Σώματος, kg·m ⁻²	39.7±1.5	27.2±0.5 ^a	40.7±1.8 ^b	0.002
Άλιπη Μάζα Σώματος, kg	57.0±26.5	57.9±4.5	52.4±3.9	0.547
Σωματικό Λίπος, %	42.3±2.5	28.7±2.8 ^c	45.8±1.5 ^d	0.008

Οι τιμές είναι μέσοι ± 1 τυπική απόκλιση

* Στατιστικά σημαντική διαφορά μετά από σύγκριση όλων των ομάδων

^a και ^c δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά, συγκρίνοντας με τους μη διαβητικούς-παχύσαρκους, p<0.005 και p<0.05, αντίστοιχα

^b και ^d δείχνουν στατιστικά σημαντική διαφορά, συγκρίνοντας με τους διαβητικούς- μη παχύσαρκους, p<0.005 και p<0.01, αντίστοιχα

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι τιμές νηστείας αίματος για τη γλυκόζη, την ινσουλίνη, τα τριγλυκερίδια, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, την ολική χοληστερόλη, την HDL χοληστερόλη και την LDL χοληστερόλη για τις τρεις ομάδες της μελέτης μας. Όπως παρατηρούμε δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στις τιμές του λιπιδαιμικού προφίλ και για τις τρεις ομάδες της μελέτης. Κάτι το οποίο ήταν αναμενόμενο, είναι οι παρόμοιες τιμές γλυκόζης που παρατηρούμε στις ομάδες των διαβητικών πράγμα το οποίο δεν συμβαίνει και για τις τιμές της ινσουλίνης που οι διαβητικοί μη παχύσαρκοι έχουν πολύ χαμηλότερες τιμές ινσουλίνης από τους διαβητικούς παχύσαρκους.

Πίνακας 4: Τιμές νηστείας γλυκόζης, ινσουλίνης και λιπιδαιμικού προφίλ των συμμετεχόντων

	Μη διαβητικοί- παχύσαρκοι	Διαβητικοί- Μη παχύσαρκοι	Διαβητικοί- Παχύσαρκοι	p-value *
Γλυκόζη , mmol·L ⁻¹	5.81±0.14	6.89±0.39	7.56±0.40 ^c	0.000
Ινσουλίνη, μIU·L ⁻¹	13.21±1.35	4.88±0.87	18.67±2.59 ^b	0.004
Τριγλυκερίδια, mmol·L ⁻¹	1.37±0.15	1.42±0.27	1.61±0.21	0.624
Ελεύθερα Λιπαρά Οξέα, mmol·L ⁻¹	0.72±0.05	0.78±0.07	0.98±0.11	0.069
Ολική Χοληστερόλη, μmol·L ⁻¹	5.49±0.21	5.25±0.31	5.41±0.33	0.893
HDL Χοληστερόλη, μmol·L ⁻¹	1.03±0.05	0.87±0.06	1.08±0.08	0.363
LDL Χοληστερόλη, μmol·L ⁻¹	3.83±0.16	3.72±0.20	3.60±0.28	0.732

Οι τιμές είναι μέσοι ± 1 τυπική απόκλιση

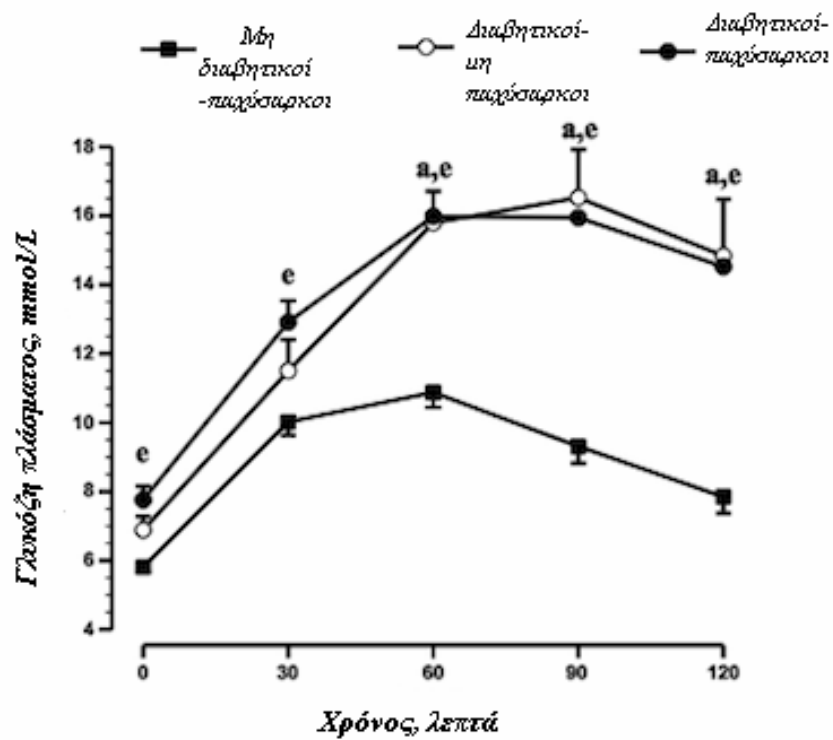
* Στατιστικά σημαντική διαφορά μετά από σύγκριση όλων των ομάδων

^c δείχνει στατιστικά σημαντική διαφορά, συγκρίνοντας με τους μη διαβητικούς-παχύσαρκους, , $p<0.005$

^b δείχνει στατιστικά σημαντική διαφορά, συγκρίνοντας με τους διαβητικούς- μη παχύσαρκους , $p<0.005$

Γλυκαιμικός έλεγχος

Στο παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από το γλυκαιμικό έλεγχο μεταξύ των ατόμων των τριών ομάδων. Ο γλυκαιμικός έλεγχος, που πραγματοποιήθηκε με την Δοκιμασία από του στόματος ανοχή στη γλυκόζη (OGTT), έγινε για να διαχωρίσουμε τα άτομα που είναι μεταβολικά υγιή σε αυτά που έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Αυτό που είναι εμφανές από το παρακάτω διάγραμμα είναι ότι οι διαβητικοί είτε είναι παχύσαρκοι είτε όχι έχουν παρόμοια καμπύλη γλυκόζης.



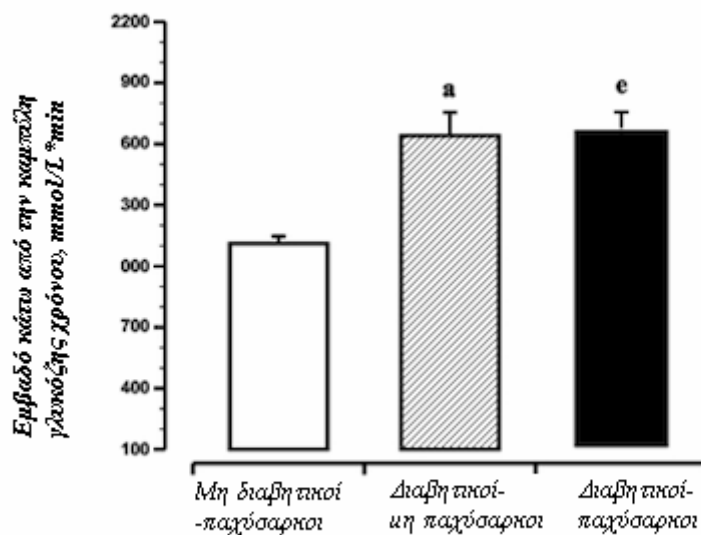
Διάγραμμα 1: Δοκιμασία από του στόματος ανοχή στη γλυκόζη (OGTT) στις τρεις ομάδες της μελέτης μη διαβητικοί-παχύσαρκοι —■—, διαβητικοί-μη παχύσαρκοι —○— και διαβητικοί-παχύσαρκοι —●—

^e δείχνει στατιστικά σημαντική διαφορά, συγκρίνοντας τους διαβητικούς-παχύσαρκους με τους μη διαβητικούς-παχύσαρκους, $p < 0.005$

^a δείχνει στατιστικά σημαντική διαφορά, συγκρίνοντας τους διαβητικούς-μη παχύσαρκους με τους μη διαβητικούς-παχύσαρκους, $p < 0.005$

Εμβαδό κάτω από την καμπύλη γλυκόζης χρόνου

Στο δεύτερο διάγραμμα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των τριών ομάδων ως προς το εμβαδό κάτω από την καμπύλη γλυκόζης χρόνου και παρατηρούμε ότι οι διαβητικοί είτε είναι παχύσαρκοι είτε όχι έχουν παρόμοιες τιμές ενώ και οι δύο ομάδες διαβητικών παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την ομάδα των μη διαβητικών.



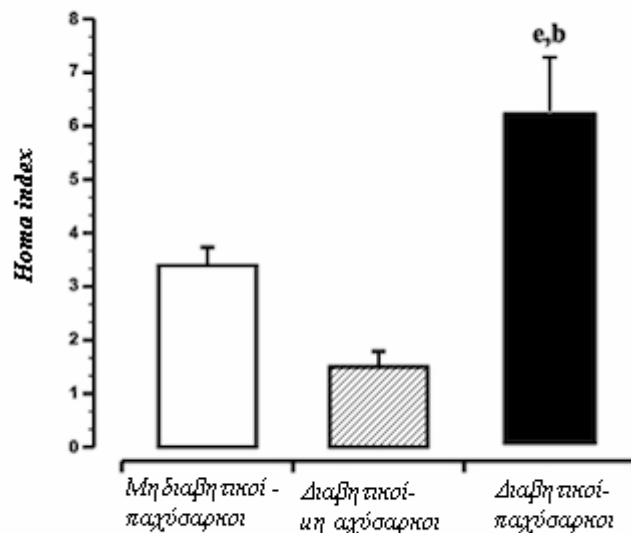
Διάγραμμα 2 : Αποτελέσματα των τριών ομάδων ως προς το εμβαδό κάτω από την καμπύλη γλυκόζης χρόνου

^c δείχνει στατιστικά σημαντική διαφορά, συγκρίνοντας τους διαβητικούς-παχύσαρκους με τους μη διαβητικούς-παχύσαρκους, $p < 0.005$

^a δείχνει στατιστικά σημαντική διαφορά, συγκρίνοντας τους διαβητικούς- μη παχύσαρκους με τους μη διαβητικούς-παχύσαρκους , $p<0.005$

Εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης

Η εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης που εμφάνισαν τα άτομα σε κάθε ομάδα εκτιμήθηκε με τη μέθοδο HOMA και τα αποτελέσματα μας φαίνονται στο παρακάτω διάγραμμα. Οι διαβητικοί-παχύσαρκοι παρουσιάζουν πολύ μεγαλύτερη ινσουλινοαντίσταση σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες (στατιστικά σημαντική διαφορά)



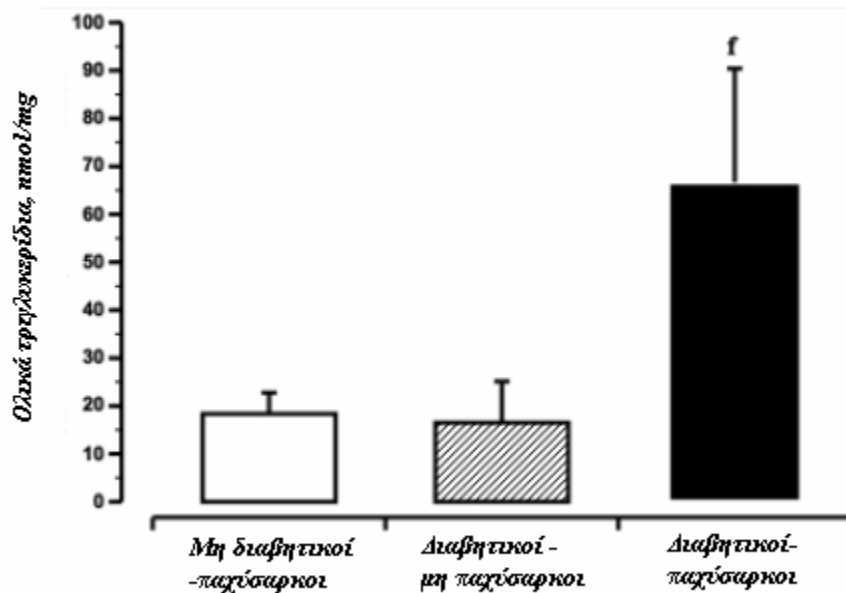
Διάγραμμα 3: Εκτίμηση της ινσουλινοαντίστασης (HOMA) στις τρεις ομάδες της μελέτης

^e δείχνει στατιστικά σημαντική διαφορά, συγκρίνοντας τους διαβητικούς-παχύσαρκους με τους μη διαβητικούς-παχύσαρκους, $p<0.005$

^b δείχνει στατιστικά σημαντική διαφορά, συγκρίνοντας τους διαβητικούς-παχύσαρκους με τους διαβητικούς- μη παχύσαρκους , $p < 0.005$

Ενδομυϊκά τριγλυκερίδια

Στο παρακάτω διάγραμμα παρουσιάζονται τα ολικά ενδομυϊκά τριγλυκερίδια για κάθε ομάδα της μελέτης μας. Αυτό που παρατηρούμε είναι ότι οι τιμές των τριγλυκεριδίων για τις ομάδες μη διαβητικοί-παχύσαρκοι και διαβητικοί-μη παχύσαρκοι είναι παρόμοιες ενώ η ομάδα διαβητικοί-παχύσαρκοι έχει πολύ υψηλότερη τιμή.

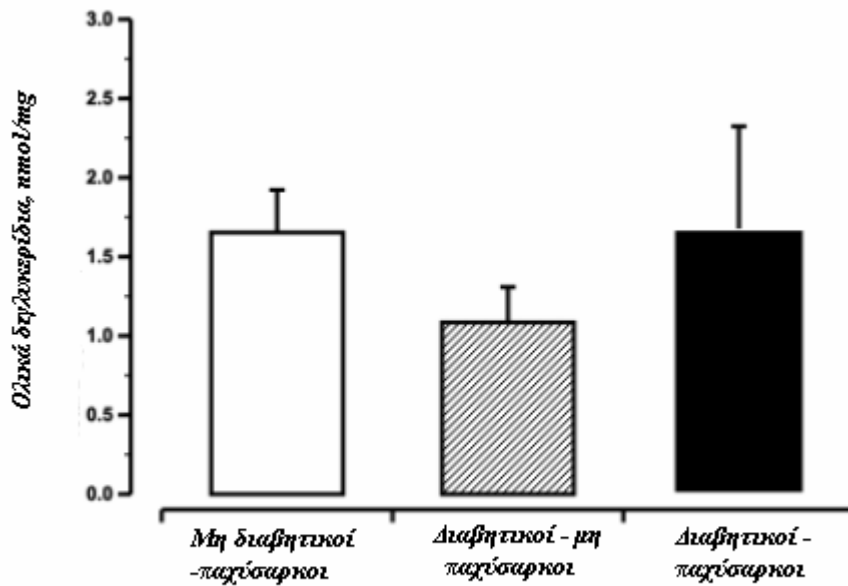


Διάγραμμα 4: Αποτελέσματα ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων για τις τρεις ομάδες της μελέτης

^f δείχνει στατιστικά σημαντική διαφορά, συγκρίνοντας τους διαβητικούς-παχύσαρκους με τους διαβητικούς- μη παχύσαρκους, $p < 0.005$

Ενδομυϊκά διγλυκερίδια

Στο διάγραμμα που ακολουθεί παρουσιάζονται τα ολικά ενδομυϊκά διγλυκερίδια για κάθε ομάδα της μελέτης μας. Τα επίπεδα ενδομυϊκών διγλυκεριδίων είναι σχεδόν παρόμοια σε όλες τις ομάδες καθώς δε βρήκαμε στατιστικά σημαντική διαφορά για καμιά από τις ομάδες.



Διάγραμμα 5: Αποτελέσματα ενδομυϊκών διγλυκεριδίων για τις τρεις ομάδες της μελέτης

Τέλος, διερευνήσαμε πιθανές συσχετίσεις ανάμεσα στο γλυκαιμικό έλεγχο και την ινσουλινοαντίσταση και τα επίπεδα των ενδομυϊκών λιπιδίων. Καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δε βρέθηκε ανάμεσα στις παραπάνω παραμέτρους.

Συμπεράσματα

Στη συγκεκριμένη μελέτη συγκρίναμε τις τρεις ομάδες (παχύσαρκοι-μη διαβητικοί, διαβητικοί-μη παχύσαρκοι, διαβητικοί-παχύσαρκοι) ως προς τα ενδομυϊκά λιπίδια και πως αυτά σχετίζονται με το γλυκαιμικό έλεγχο.

Η αντίσταση των μυών στην ινσουλίνη είναι μια κατάσταση η οποία έχει συνδεθεί τόσο με των παχυσαρκία όσο και με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Αυτή η μεταβολική δυσλειτουργία έχει σχετιστεί με αυξημένες συγκεντρώσεις ενδομυϊκών λιπιδίων. Τα επίπεδα ενδομυϊκών λιπιδίων είναι μη φυσιολογικά υψηλά σε καταστάσεις πληθώρας λιπιδίων (π.χ. διατροφή πλούσια σε λίπος) αλλά και στην παχυσαρκία, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και σε άλλες μεταβολικές καταστάσεις [16].

Όσον αφορά τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης, στο 2^ο διάγραμμα όπου παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των τριών ομάδων ως προς το εμβαδό κάτω από την καμπύλη γλυκόζης χρόνου εξετάσαμε πόσο αυξήθηκε η γλυκαιμία. Όπως ήταν αναμενόμενο τα διαβητικά άτομα είτε ήταν παχύσαρκα είτε όχι παρουσίασαν μεγαλύτερη γλυκαιμία από τα άτομα που ήταν μόνο παχύσαρκα, πράγμα που παρατηρούμε και στο 1^ο διάγραμμα όπου τα αποτελέσματα της καμπύλης γλυκόζης δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα διαβητικά άτομα, αντιθέτως είναι σχεδόν παρόμοια.

Στο 3^ο διάγραμμα παρατηρούμε τα αποτελέσματα της ινσουλινοαντίστασης στις τρεις ομάδες. Στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρείται στην ομάδα

παχύσαρκοι-διαβητικοί κάτι το οποίο ήταν αναμενόμενο. Τα άτομα που είναι παχύσαρκοι και διαβητικοί παρουσιάζουν μεγαλύτερη ινσουλινοαντίσταση από τα άτομα που είναι μόνο διαβητικά ή μόνο παχύσαρκα. Αν και δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των άλλων ομάδων παρατηρούμε ότι τα άτομα που είναι μόνο παχύσαρκα έχουν μεγαλύτερη ινσουλινοαντίσταση από τα άτομα που είναι μόνο διαβητικά. Το ίδιο συμβαίνει και στη μελέτη του Goodpaster και συνεργατών [21] (σχήμα 3 εισαγωγής), πράγμα το οποίο μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι λιπόσαρκοι διαβητικοί προστατεύονται από την ινσουλινοαντίσταση από τους παχύσαρκους υγιείς. Άρα η παχυσαρκία πιθανώς αποτελεί αίτιο ινσουλινοαντίστασης.

Στο τέταρτο διάγραμμα όπου παρουσιάζονται τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια ανάμεσα στα άτομα των τριών ομάδων, διαπιστώνουμε ότι τα ενδομυϊκά τριγλυκερίδια είναι πολύ αυξημένα στην ομάδα διαβητικοί-παχύσαρκοι, ενώ δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των άλλων δύο ομάδων και οι τιμές είναι σχεδόν ίδιες. Αυτό που εμείς διαπιστώνουμε είναι ότι άτομα τα οποία είναι φυσιολογικού βάρους και πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν σχεδόν ίδιο ποσοστό ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων με αυτούς που είναι παχύσαρκοι αλλά όχι διαβητικοί. Οπότε συμπεραίνουμε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης εάν δεν συνδυαστεί με την παχυσαρκία δεν προκαλεί τόσο μεγάλη συγκέντρωση ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων όσο στην αντίθετη περίπτωση όπου παρουσιάζεται (διάγραμμα 1) τριπλάσια συγκέντρωση. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η μελέτη του Goodpaster [17] και συνεργατών που όμως συγκρίθηκε η σύνθεση

του σκελετικού μυ σε τριγλυκερίδια σε παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και σε άτομα φυσιολογικού βάρους και παρατηρήθηκε μυϊκή εξασθένηση (σχετίζεται ισχυρά με την ινσουλινοαντίσταση και αυξημένες συγκεντρώσεις ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων) στα άτομα που ήταν παχύσαρκα και έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη.

Τέλος, στο 5^ο μας διάγραμμα όπου παρουσιάζονται τα ενδομυϊκά διγλυκερίδια μεταξύ των τριών ομάδων δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά. Αν και η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρατηρείται στο σκελετικό ανθρώπινο μυ όταν τα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα αυξάνονται σχετίζεται με την αύξηση των ενδομυϊκών διγλυκεριδίων όπως έχει παρατηρηθεί σε αρκετές μελέτες [31, 33] ωστόσο στη δική μας περίπτωση δεν βγάλαμε αυτό το αποτέλεσμα.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης έδειξαν ότι το φυσιολογικό βάρος μπορεί να προστατέψει τους διαβητικούς ασθενείς από την ινσουλινοαντίσταση καθώς οι λιπόσαρκοι-διαβητικοί παρουσιάζουν μικρότερη ινσουλινοαντίσταση από τους παχύσαρκους-μη διαβητικούς. Έτσι, συμπεραίνουμε ότι η παχυσαρκία αποτελεί ένα πιθανό αίτιο για ινσουλινοαντίσταση.

Επίσης αν ο σακχαρώδης διαβήτης δε συνδυαστεί με την παχυσαρκία τα επίπεδα ενδομυϊκών τριγλυκεριδίων δεν είναι τόσο αυξημένα όσο στην αντίθετη περίπτωση.

Όσον αφορά τα ενδομυϊκά διγλυκερίδια, δεν βρήκαμε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις τρεις ομάδες. Στην πραγματικότητα δεν υπάρχει σύνδεση ανάμεσα στα ενδομυϊκά διγλυκερίδια και την ινσουλινοαντίσταση. Μπορεί να έχουν προταθεί κάποιοι πιθανοί μηχανισμοί ωστόσο δεν έχει εξετασθεί πλήρως. Ενδεχομένως σε συνθήκες υπερλιπιδαιμίας όντως να αυξάνονται ωστόσο σε κατάσταση νηστείας στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δε φαίνεται να δείχνουν σχέση ανάμεσα στα ενδομυϊκά διγλυκερίδια και την ινσουλινοαντίσταση. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης είναι ότι καταφέραμε να βρούμε εθελοντές διαβητικούς-μη παχύσαρκους κάτι το οποίο δεν έχει παρουσιαστεί σε κάποια άλλη μελέτη, και τα αποτελέσματά μας δείχνουν ότι τα άτομα της συγκεκριμένη ομάδα έχουν κάποια ιδιαίτερα μεταβολικά χαρακτηριστικά που τους προστατεύει από τις επιδράσεις τους σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο αυτή η ομάδα περιελάμβανε μόνο τέσσερα άτομα (μικρό δείγμα σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες). Ένα μειονέκτημα της μελέτης μας που θα ήταν παράληψη να μην αναφερθεί είναι ότι η ινσουλινοαντίσταση δεν εκτιμήθηκε με μία πρότυπη μέθοδο (υπερινσουλιναϊμικό-ευγλυκαιμικό clamp) αλλά με βάση τα επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας.

Βιβλιογραφία

1. Ian D. Caterson, T.P.G., *Obesity: epidemiology and possible prevention*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism, 2002. **16**(4): p. 596-610.
2. David Haslam , N.S., Mike Lean, *Obesity-time to wake up*. BMJ, 2006. **333**: p. 640-642.
3. Mike Lean , L.G., George Alberti, Naveed Sattar, *Obesity - can we turn the tide?* BMJ, 2006. **333**: p. 1261-1264.
4. L.Kathleen Mahan, S.E.-S., *Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy*. 11th ed, ed. E. (USA). 2004.
5. Davey, R.C., *The obesity epidemic: too much food for thought?* Br J Sports Med, 2004. **38**: p. 360-363.
6. Obesity, E.A.f.t.S.o., *Obesity in Europe*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/print.html>, 2002.
7. Natalia Tzima, C.P., Demosthenes B Panagiotakos, John Skoumas, Antonis Zampelas, Christina Chrysohoou, Christodoulos Stefanadis, *Mediterranean diet and insulin sensitivity, lipid profile and blood pressure levels, in overweight and obese people; The Attica study*. Lipids in Health and Disease, 2007. **6**(22).
8. Kapantais E, T.T., Mortoglou A, Bakatselos S, Kaklamanou M, Ioannidis I, Lanaraw L, kaklamanos I, *First national epidemiological large-scale survey on the prevalence of obesity in Greek adults*. Int J Obes, 2004. **28**(Suppl 1): p. 72.
9. Organization, W.H., *Fact Sheet No 312*. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/print.html, 2006.
10. Hans Reinauer, P.D.H., Ariyur S. Kanangasabapathy, Claus-Chr. Heuck, *Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus*. World Health Organization, 2002.
11. Federation, I.D., *Diabetes Atlas, Executive Summary, Second Edition*. <http://www.eatlas.idf.org/webdata/docs/Atlas%202003-Summary.pdf>, 2000.
12. WHO, *Screening for Type 2 Diabetes, Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting*. World Health Organization, 2003.
13. Christos Pitsavos, D.p., Christina Chrysohoou, Christodoulou Stefanadis, *Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the Attica study*. BMC Public health, 2003. **3**(32).
14. David B. Savage, K.F.P., Gerald I. Shulman, *Disordered Lipid Metabolism and the Pathogenesis of Insulin Resistance*. Physiological Reviews, 2007. **87**: p. 507-520.
15. Zengkui Guo, M.D.J., *Intramuscular fatty acid metabolism evaluated with stable isotopic tracers*. Journal of Applied Physiology, 1998. **84**: p. 1674-1679.
16. Guo, Z., *Intramyocellular lipid kinetics and insulin resistance*. Lipids in Health and Disease, 2007. **6**(18).

17. Goodpaster BH, T.F., Kelly DE, *Thigh adipose tissue distribution is associated with insulin resistance in obesity and in type 2 diabetes mellitus*. American Journal of Clinical Nutrition, 2000. **71**: p. 885-892.
18. David E. Kelley, G.B.H., *Skeletal Muscle Triglyceride An aspect of regional adiposity and insulin resistance*. Diabetes Care, 2001. **24**(5): p. 933-941.
19. Goodpaster BH, T.F., Simoneau JA, Kelly DE, *Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat*. Diabetes, 1997. **46**: p. 1579-1585.
20. Goodpaster BH, T.R., Watkins SC, Kelly DE, *Intramuscular lipid content is increased in obesity and decreased by weight loss*. Metabolism, 2000. **49**: p. 467-472.
21. Bret H. Goodpaster, J.H., Simon Watkins and David E. Kelley, *Skeletal Muscle Lipid Content and Insulin Resistance: Evidence for a Paradox in Endurance-Trained Athletes*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2001. **86**(12): p. 5766-5761.
22. Dyck DJ, P.S., Glatz J, Gorski J, Keizer H, et al, *Functional differences in lipid metabolism in resting skeletal muscle of various fiber types*. American Journal of Physiology, 1997. **271**: p. E340-E351.
23. Kiens B, E.-G.B., Christensen NJ, Saltin B, *Skeletal muscle substrate utilization during submaximal exercise in man : effect of endurance training*. Journal of Physiology (Lond), 1993. **469**: p. 459-478.
24. Bergman BC, B.G., Wolfel EE, Casazza GA, et al, *Evaluation of exercise and training on muscle lipid metabolism*. American Journal of Physiology, 1999. **1 Pt 1**: p. E106-E117.
25. Thompson AL, C.G., *Acyl-CoA inhibition of hexokinase in rat and human skeletal muscle is a potential mechanism of lipid-induced insulin resistance*. Diabetes, 2000. **49**: p. 1761-1765.
26. EULALIA MONTELL, M.T., MARIO MAROTTA, MATTHEW ROBERTS, VERONIQUE NOE, CARLOS J. CIUDAD, KATHERINE MACE AND ANNA M. GOMEZ-FOIX, *DAG accumulation from saturated fatty acids desensitizes insulin stimulation of glucose uptake in muscle cells*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001. **280**: p. E229-E237.
27. Krssak M, P.K., Dresner A, DiPietro L, Vogel SM, Rothman DL, Shulman GI, and Roden M., *Intramyocellular lipid concentrations are correlated with insulin sensitivity in humans: a ¹H NMR spectroscopy study*. Diabetologia, 1999. **42**: p. 113-116.
28. Kelley DE, H.J., Menshikova E, Riton V, *Dysfunction of mitochondria in human skeletal muscle in type 2 diabetes mellitus*. Diabetes, 2002. **51**: p. 2944-2950.
29. Simoneau J-A, V.J., Turcotte LP, and Kelley DE., *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**: p. 2051-2060.
30. Elizabeth V. Menshikova, V.B.R., Frederico G. S. Toledo, Robert E. Ferrell, Bret H. Goodpaster and David E. Kelley, *Effects of weight loss and physical activity on skeletal muscle mitochondrial function in obesity*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005. **288**: p. E818-E825.

31. Schmitz-Peiffer C, O.N., Browne CL, Kraegen EW, and Biden TJ., *Reversal of chronic alterations of skeletal muscle protein kinase C from fat-fed rats by BRL-49653*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 1997. **273**: p. E915–E921.
32. Chunli Yu, Y.C., Gary W. Cline, Dongyan Zhang, Haihong Zong, Yanlin Wang, Raynald Bergeron, et al, *Mechanism by which Fatty Acids Inhibit Insulin Activation of Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1)-associated Phosphatidylinositol 3-Kinase Activity in Muscle*. The Journal of Biological Chemistry, 2002. **277**(52): p. 50230-50236.
33. Samar I. Itani, N.B.R., Frank Schmieder, Guenther Boden, *Lipid-Induced Insulin Resistance in Human Muscle Is Associated with Changes in Diacylglycerol, Protein Kinase C and IκB-α*. Diabetes, 2002. **51**: p. 2005-2011.
34. Aldo V. Greco, G.M., Annalisa Giancaterini, Melania Manco, Manrico Morroni, et al, *Insulin Resistance in Morbid Obesity, Reversal with Intramyocellular Fat Depletion*. Diabetes, 2002. **51**: p. 144-151.
35. Robbert E. Gray, C.J.T., Walter J. Pories, Kenneth G MacDonald, Joseph A. Houmard, *Effect of weight loss on muscle lipid content in morbidly obese subjects*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003. **284**: p. E726-E732.
36. Yoshifumi Tamura, Y.T., Fumihiko Sato, Jong Bock Choi, Hirotaka Watada, et al, *Effects of Diet and Exercise on Muscle and Liver Intracellular Lipid Contents and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetic Patients*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2005. **90**(6): p. 3191-3196.
37. Hayashi T, W.J., Goodyear LJ, *Exercise regulation of glucose transport in skeletal muscle*. Am J Physiol, 1997. **273**: p. E1039-E1051.
38. Kelley DE, m.L., *Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination*. Diabetes, 2000. **49**: p. 677-683.
39. Perseghin G, S.P., Danna M, Battezzati A, Benedini S, et al, *Normal insulin sensitivity and IMCL content in overweight humans are associated with higher fasting lipid oxidation*. Am J Physiol, 2002. **283**: p. E556-E564.
40. Goodpaster BH, K.A., Kelly DE, *Enhanced fat oxidation though physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity*. Diabetes, 2003. **52**: p. 2191-2197.
41. Joseph A. Houmard, C.J.T., Chunli Yu, Paul G. Cunningham, Walter J. Pories, and a.G.I.S. Kenneth G. MacDonald, *Effect of Weight Loss on Insulin Sensitivity and Intramuscular Long-Chain Fatty Acyl-CoAs in Morbidly Obese Subjects*. Diabetes, 2002. **51**: p. 2959-2963.
42. Seng Khee Gan, A.D.K., Bronwyn A. Ellis, Campbell H. Thompson, et al, *Changes in Aerobic Capacity and Visceral Fat but not Myocyte Lipid Levels Predict Increased Insulin Action After Exercise in Overweight and Obese Men*. Diabetes Care, 2003. **26**(6): p. 1706-1713.
43. Segal KR, E.A., Abalos A, Albu J, Blando L, Tomas MB, Pi-Sunyer FX, *Effect of exercise training on insulin sensitivity and glucose metabolism in lean, obese and diabetic men*. Journal of Applied Physiology, 1991. **71**: p. 2402-2411.
44. Patrick Malenfant, A.T., Eric Doucet, Pascal Imbeault, Jean-Aime Simoneau, Denis R. Joanisse, *Elevated intramyocellular lipid concentration in obese subjects is not reduced after diet and exercise training*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001. **280**: p. 632-639.

45. Reinauer, H., et al., *Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus*. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2002.
46. Zofia Cervenakova, L.K., Juraj Koska, *Effect of body composition on indices of insulin sensitivity and beta-cell function in healthy men*. *Endocrine Regulations*, 2002. **36**: p. 73-77.
47. Matthews DR, J.P.H., A.s. Rudenski, B.A. Naylor, D.F. Treacher, R.C. Turner, *Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from plasma glucose and insulin concentrations in man*. *Diabetologia*, 1985. **28**(7): p. 412-419.
48. Bergstrom, J., *Muscle electrolytes in man*. *Scan J Clin Lab Med*, 1962. **14**: p. 511-513.
49. Evans WJ, P.S., Young VR, *Suction applied to a muscle biopsy maximizes sample size*. *Med Sci Sports Exerc*, 1982. **14**: p. 101-102.
50. Folch J, L.M., G.H.S.S, *A simple method for the isolation and purification of total lipids from animals tissues*. *Journal of Biol Chem*, 1957. **226**: p. 497-509.
51. Kaluzny MA, D.L., Merrit MV, Epps DE, *Rapid separation of lipid classes in high yield and purity using bonded phase columns*. *J Lipid Res*, 1985. **26**: p. 135-140.
52. Morrison WR, S.L., *Preparation of fatty acid methyl esters and dimethylacetals from lipids with boron fluorideimethanol*. *J Lipid Res*, 1964. **5**: p. 600-608.