

## Μαρία Αποστολοπούλου

**«Η επίδραση της διαλειμματικής άσκησης υψηλής έντασης στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η διαλειμματική άσκηση υψηλής έντασης αποτελεί μια καινοτόμο προσέγγιση με σκοπό την αύξηση της μιτοχονδριακής βιογένεσης σε υγιείς πληθυσμούς. Υποθέσαμε ότι η ΗΙΠΤ θα αύξανε την ευαισθησία στην ινσουλίνη στο σκελετικό μυ, ως αποτέλεσμα βελτιωμένης μιτοχονδριακής λειτουργίας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2), καθώς και σε μη διαβητικούς συμμετέχοντες αντίστοιχης ηλικίας και δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Για να ελέγξουμε αυτή την υπόθεση συμπεριλάβαμε στη μελέτη μας 20 άνδρες με ΣΔΤ2 και 23 υγιείς άνδρες χωρίς ΣΔ (ηλικία: 57±1 vs. 58±1 έτη, ΔΜΣ: 31.2±0.6 vs. 30.4±0.5 kg.m<sup>-2</sup>), οι οποίοι έλαβαν μέρος σε ένα πρόγραμμα ΗΙΠΤ σε εργομετρικό ποδήλατο 12 εβδομάδων. Οι συμμετέχοντες χωρίς ΣΔ κατηγοριοποιήθηκαν περαιτέρω σε άτομα με ευαισθησία (insulin sensitive, IS NDM) και με αντίσταση στην ινσουλίνη (insulin resistant, IR NDM, αρχική M-value σε mg.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>; 7.4±1.3 vs 4.2±1.1, p<0.001). Διεξάγαμε δοκιμασίες υπερινσουλιναιμικών/ευγλυκαιμικών clamp δύο φάσεων, βιοψίες σκελετικού μυός για μέτρηση της μιτοχονδριακής αναπνοής και μαγνητική φασματοσκοπία για ποσοτικοποίηση του ηπατικού λίπους. Μετά από 12 εβδομάδες ΗΙΠΤ οι T2D και οι IR NDM αύξησαν την ευαισθησία τους στην ινσουλίνη κατά 44% (p=0.02) και 23% (p=0.03) αντίστοιχα. Αυτές οι ομάδες επίσης αύξησαν την ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη όπως μετρήθηκε από την καταστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ κατά 19% στους T2D (p=0.003) και κατά 14% στους IR (p=0.04). Το ηπατικό περιεχόμενο λίπους μειώθηκε στους T2D και τους IR NDM μετά την προπόνηση ΗΙΠΤ αλλά έμεινε σταθερό στους IS NDM. Η μέγιστη μιτοχονδριακή αναπνοή στο σκελετικό μυ αυξήθηκε σε όλες τις ομάδες κατά 28-45%. Η βελτίωση της περιφερικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη, η οποία εμφανίστηκε πρωταρχικά στα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη (T2D, IR NDM) συνοδεύτηκε με χαμηλότερη ανασταλτική δραστηριότητα πρωτεϊνικών κινασών (nPKC) ή μονοπατιών φλεγμονής (NF-κB) στο σκελετικό μυ των T2D ή IR NDM, αντίστοιχα. Συμπερασματικά, η προπόνηση ΗΙΠΤ βελτίωσε την οξειδωτική ικανότητα στο σκελετικό μυ ανεξάρτητα από την ευαισθησία στην ινσουλίνη, αλλά βελτίωσε την περιφερική και ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη μόνο στα άτομα που είχαν αντίσταση στην ινσουλίνη. Υπεύθυνα για αυτή τη βελτίωση είναι διακριτά μονοπάτια στους IR NDM και τους T2D.

### **ABSTRACT**

**“The effect of high intensity interval training on insulin sensitivity and mitochondrial function in type 2 diabetes (T2D) patients”**

This is a novel time-efficient training approach to stimulate mitochondrial biogenesis in healthy populations. We hypothesized that HIIT would increase skeletal muscle insulin sensitivity due to improved muscle mitochondrial function in type 2 diabetes (T2D) patients and age- and BMI-matched nondiabetic humans (NDM). To address this hypothesis, 20 male T2D patients and 23 healthy males (age: 57±1 vs. 58±1 years, BMI: 31.2±0.6 vs. 30.4±0.5 kg.m<sup>-2</sup>) underwent a 12-week HIIT cycling

protocol. Nondiabetic humans were stratified into insulin-sensitive (IS NDM) and –resistant (IR NDM) humans (baseline M-value in  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ;  $7.4\pm 1.3$  vs  $4.2\pm 1.1$ ,  $p<0.001$ ). Two-step hyperinsulinemic-euglycemic clamps, skeletal muscle biopsies for high resolution respirometry and magnetic resonance spectroscopy for liver fat quantification were performed. After 12 weeks of HIIT, T2D and IR NDM increased their insulin sensitivity by 44% ( $p=0.02$ ) and 23% ( $p=0.03$ ) respectively. These groups also improved hepatic insulin sensitivity (insulin-mediated suppression of endogenous glucose production) by 19% in T2D ( $p=0.003$ ) and by 14% in IR ( $p=0.04$ ). Liver fat content decreased in T2D and in IR NDM groups after HIIT training but remained unchanged in IS NDM. Muscle maximal uncoupled respiration increased in all groups at 12 weeks by 28-45%. Improvement of peripheral insulin sensitivity, which occurred primarily in insulin-resistant persons (T2D, IR NDM) was found along with lower inhibitory metabolic (protein kinase C $\epsilon$  activity) or inflammatory (NF- $\kappa$ B) signaling in muscle of T2D or IR NDM, respectively. In conclusion, HIIT training improves muscle oxidative capacity independent of insulin sensitivity, but improves hepatic and peripheral insulin sensitivity only in insulin-resistant humans with and without T2D. Distinct pathways seem to be responsible for these changes in IR NDM and T2D.