

STRESZCZENIE

Wstęp: Cukrzyca typu 2 jest jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny, dotykającym 425 milionów ludzi na całym świecie. Patogeneza rozwoju choroby związana jest z niezdolnością tkanek do importu i metabolizowania glukozy, zwaną insulinoopornością, jak i upośledzonym wydzielaniem insuliny przez trzustkę. Niestety dokładny mechanizm rozwoju choroby wciąż nie jest dostatecznie poznany, Aktywność fizyczna jest skuteczną metodą prewencji i leczenia cukrzycy typu 2. Efektywność wysiłku fizycznego u pacjentów na różnych etapach zaburzeń metabolizmu glukozy, a także mechanizmy odpowiedzialne za jego korzystne działania, pomimo intensywnych badań, nie są dokładnie poznane. Mięśnie szkieletowe są jednym z głównych elementów biorących udział w utrzymywaniu homeostazy gospodarki węglowodanowej w organizmie oraz są w znacznej mierze odpowiedzialne za skuteczność interwencji wysiłkowych w terapii cukrzycy typu drugiego. Aktualnie dostępne są jedynie nieliczne badania dotyczące zmian profilu ekspresji wybranych genów w mięśniach szkieletowych pod wpływem wysiłku fizycznego u pacjentów z zaburzeniami tolerancji glukozy. Celem niniejszego projektu było porównanie odpowiedzi klinicznej na interwencję wysiłkową pacjentów z różnymi zaburzeniami metabolizmu glukozy oraz identyfikacja globalnych zmian w całościowym profilu ekspresji mRNA – transkryptomie - w mięśniach szkieletowych w odpowiedzi na interwencję.

Materiały i metody: Do badania włączono 35 mężczyzn, w wieku 35-65 lat, BMI 26-33 kg/m², prowadzących siedzący tryb życia, podzielonych na trzy grupy: 15 z normoglikemią, 12 ze stanem przedcukrzycowym oraz 8 z cukrzycą typu 2, leczonych wyłącznie metforminą. RNA zostało wyizolowane z próbek pobranych z mięśnia obłego boczno-tycznego uda, przed i po trzymiesięcznej, nadzorowanej interwencji wysiłkowej. Interwencja składała się z sesji treningowych łączących ćwiczenia aerobowe (60-70% VO₂max) i siłowe (60-70% powtórzenia maksymalnego dla każdego ćwiczenia), wykonywanych trzy razy w tygodniu.

Wybrane grupy pacjentów nie różniły się co do wieku, BMI, ilości wykonanych treningów oraz diety podczas interwencji. Sekwencjonowanie mRNA wykonano przy użyciu platformy HiSeq 4000 (Illumina, USA).

Wyniki: W analizie próbek pobranych przed rozpoczęciem interwencji zaobserwowaliśmy istotne różnice w profilu ekspresji genów pomiędzy pacjentami z cukrzycą typu 2, a dwiema pozostałymi grupami. Analiza procesów biologicznych potwierdziła związek powyższych genów z funkcjonowaniem mitochondriów, szczególnie z fosforylacją oksydacyjną oraz łańcuchem transportu elektronów oraz w mniejszym stopniu z nieprawidłową syntezą białek. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupą pacjentów z normoglikemią i stanem przedcukrzycowym. Interwencja wysiłkowa była tak samo efektywna klinicznie we wszystkich trzech badanych grupach, jednakże nie zniwelowała różnic istniejących pomiędzy grupami przed jej rozpoczęciem. Zaobserwowane zmiany w profilu ekspresji genów pod wpływem wysiłku fizycznego we wszystkich grupach również dotyczyły grupy genów odpowiadających za funkcję mitochondriów.

Wnioski: Uzyskane wyniki sugerują, iż głównym defektem związanym z patogenezą cukrzycy typu 2 w mięśniach szkieletowych jest dysfunkcja mitochondriów oraz to, że wysiłek fizyczny wywiera swoje korzystne efekty głównie poprzez aktywację szlaków związanych z funkcją mitochondriów. Brak różnic w profilu ekspresji genów w mięśniach szkieletowych pomiędzy pacjentami z normoglikemią, a stanem przedcukrzycowym, może sugerować, iż na pierwszych etapach rozwoju cukrzycy typu 2 insulinooporność dotyczy narządów innych niż mięśnie szkieletowe (np. wątroby). Dodatkowo uzyskane wyniki pokazują, że efektywność wysiłku fizycznego u pacjentów z cukrzycą typu drugiego lub stanem przedcukrzycowym jest zbliżona w porównaniu do pacjentów z normoglikemią.