

Zusammenfassung

Die Adipositas ist eine globale Pandemie, welche westliche Gesellschaften betrifft. Die Entwicklung von Typ 2 Diabetes wird von der Adipositas begleitet, die sich durch Resistenz gegenüber Insulin manifestiert und auf diese Weise die Glukosehomöostase beeinträchtigt. Außerdem korreliert Adipositas mit chronischer Inflammation, welche durch Makrophageninfiltration in metabolische Gewebe ausgelöst wird und erhöhte zirkulierende Zytokine wie IL-6 zur Folge hat. Sportliche Betätigung hat ein sehr großes Potenzial Adipositas abzumildern, da sie dem Skelettmuskel ermöglicht, Blutglukose unabhängig von Insulin aufzunehmen. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass skelettmuskuläres IL-6 während sportlicher Betätigung positive Auswirkungen auf die Peripherie hat, indem es den Glukose- und Fettsäuremetabolismus reguliert, aber bei chronischer Erhöhung zur Entwicklung einer Insulinresistenz beitragen kann.

Während in dünnen Mäusen metabolische Gewebe auf IL-6 antworten, ist dieser Effekt in fettleibigen Mäusen aufgrund der Entwicklung einer IL-6-Resistenz abgeschwächt. Ferner erhöht Fasten die IL-6 Sekretion durch den Skelettmuskel, wohingegen dieser Effekt in fettleibigen Mäusen ausbleibt. Da der Skelettmuskelmetabolismus entscheidend zur Glukosehomöostase beiträgt und eines der wichtigsten Zielobjekte von IL-6 darstellt, wurde IL-6R α spezifisch im Skelettmuskel der Maus (IL-6R α ^{MuKO}) entfernt, um die Funktion skelettmuskulärer IL-6 Signaltransduktion in der Adipositas-induzierten Insulinresistenz und Glukosehomöostase zu erforschen. Während IL-6R α ^{MuKO} Mäuse eine unveränderte Körperzusammensetzung aufweisen, beschleunigt HFD die Zunahme des Körpergewichts durch eine Erhöhung der Muskelmasse in IL-6R α ^{MuKO} Mäusen als Konsequenz einer Muskel-Insulinsensitivität. Jedoch zeigen HFD gefütterte IL-6R α ^{MuKO} Mäuse einen schlechteren Glukosemetabolismus, welcher aus einer reduzierten IL-10 Sekretion, hepatischer Inflammation und Steatose hervorgeht. Außerdem zeigt der insulinsensitive Muskel von HFD gefütterten IL-6R α ^{MuKO} Mäusen eine veränderte Expression von Markern für Proteindegradierung, Energieausnützung und Fettsäuremetabolismus, welches in reduzierter Respirationseffizienz in *quadriceps* Muskelfasern resultiert und vermutlich die Zusammensetzung der Fasertypen aufgrund ineffektiver Substratversorgung verändert. Weiterhin zeigen HFD gefütterte IL-6R α ^{MuKO} Mäuse im Skelettmuskel eine erniedrigte Expression von SIRT-1, einem wirksamen Aktivator der mitochondrialen Biogenese, hervorgerufen durch den Einfluss von skelettmuskulärem IL-6 auf die mitochondriale Homöostase. Überraschenderweise führt die veränderte Zusammensetzung der Fasertypen in HFD gefütterten IL-6R α ^{MuKO} Mäusen in Laufbandexperimenten zu einer besseren Trainingsadaptation, welche in NCD gefütterten IL-6R α ^{MuKO} Mäusen reduziert ist. Letztendlich könnte die in IL-6R α ^{MuKO} Mäusen beobachtete Adipositas-induzierte Verschlechterung der Glukosehomöostase eine Konsequenz von verminderter Fettsäureaufnahme und β -Oxidation durch den insulinsensitiven Muskel sein und so zur hepatischen Lipidakkumulation führen, die von einer Makrophageninfiltration begleitet wird. Zusammenfassend zeigen diese Daten, dass IL-6 einen positiven Effekt auf die Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase hat, obgleich unter Fettleibigkeit chronisch erhöhtes IL-6 unfähig ist diese Effekte aufgrund der Entwicklung einer IL-6 Resistenz auszuüben.