

Claes-Göran Östenson, professor, överläkare, institutionen för molekylär medicin, enheten för endokrinologi och diabetes (*claes-goran.ostenson@karolinska.se*)

Peter Båvenholm, docent, institutionen för medicin

Suad Efendic, professor, institutionen för molekylär medicin, enheten för endokrinologi och diabetes; samtliga vid Karolinska institutet och Karolinska Universitetssjukhuset Solna

Motion effektivt vapen i kampen mot typ 2-diabetes

■ Typ 2-diabetes kännetecknas av såväl kronisk hyperglykemi som andra metabola rubbningar i bl a lipidomsättning och hemostas. Hyperglykemin utvecklas oftast på grund av nedsatt insulinkänslighet (insulinresistens) och en otillräcklig insulinsekretion [1, 2]. Insulinresistens förekommer både i levern och i extrahepatiska vävnader, främst skelettmuskulaturen och fettväven. Detta leder till en ökad lipolys, som bidrar till ökad glukosproduktion i levern och minskat glukosupptag i musklerna. Typ 2-diabetes utvecklas när β -cellen inte kan producera tillräckligt med insulin för att kompensera för insulinresistensen. Sjukdomen utvecklas hos genetiskt predisponerade individer via förstadier som förhöjt fasteglukos (impaired fasting glucose, IFG) och nedsatt glukostolerans (impaired glucose tolerance, IGT). Ärftligheten anses vara polygen hos de flesta diabetiker, men vilka gener som ansvarar för defekter i insulinsekretionen, insulinkänsligheten och eventuellt andra metabola rubbningar är ännu endast delvis belyst.

Prevalensen av typ 2-diabetes ökar kraftigt globalt och går i vissa länder även ner i åldrarna på ett tidigare aldrig skådat sätt [3]. Till dags dato förefaller utvecklingen i Sverige inte vara lika dramatisk, och 3–4 procent av den totala befolkningen beräknas ha sjukdomen [4]. Inte desto mindre har nyligen beräknats att 6–7 procent av de svenska kostnaderna för hälso- och sjukvård går till typ 2-diabetes, främst till behandling av makro- och mikroangiopatiska komplikationer [5]. Mot denna bakgrund framstår primär prevention av typ 2-diabetes som alltmer angelägen. De flesta faktorer som är kända för att öka risken för typ 2-diabetes minskar insulinkänsligheten. Hit hör sålunda övervikt, fysisk inaktivitet, låg födelsevikt, tobaksbruk, psykosocial stress samt vissa läkemedel och sjukdomar [6]. Omvänt kan försök att minska förekomst av dessa risktillstånd användas i syfte att förebygga, fördröja eller behandla sjukdomen.

Fysisk träning som prevention

Under de senaste decennierna har en rad prospektiva studier av stora grupper friska individer understrukit betydelsen av fysisk aktivitet för att förebygga typ 2-diabetes. Uppföljning i USA av drygt 87 000 kvinnor och 21 000 män i medelåldern under en period av 5–8 år visade att de som motionerade relativt kraftigt minst en gång om 30 minuter per vecka minskade den relativa diabetesrisken med 35 procent [7, 8]. Även senare prospektiva uppföljningar har visat signifikant reduktion av diabetesrisken genom motion av måttlig inten-

Sammanfattat



Regelbunden fysisk träning/motion minskar risken för att utveckla typ 2-diabetes.

Fysisk träning kan förbättra den metabola kontrollen hos patienter med typ 2-diabetes.

Fysisk träning leder till ökat glukosupptag i musklerna genom dels en akut, insulinberoende verkan, dels en mera långvarigt förbättrad insulinkänslighet via flera, komplexa mekanismer.

Det är angeläget att utveckla strategier som syftar till att öka graden av fysisk träning/motion hos såväl befolkningen som högriskgrupper och patienter med typ 2-diabetes.

Motion som medicin

Se tidigare artiklar i serien i nr 20, 21–22, 23, 25, 39 och 45/2004.

sitet och duration [9–11]. I en studie av knappt 6 000 manliga amerikanska studenter påvisades att incidensen av typ 2-diabetes under 14 års uppföljning minskade med ökat energitnyttjande genom motion på fritiden [12]. I denna relativt unga grupp medförde en energiförbrukning motsvarande 2 000 kcal per vecka att den relativa diabetesrisken minskade med 24 procent. Den skyddande effekten var starkast hos män med diabetes i släkten [12]. Även en mindre studie gjord på Malta redovisade under en tvåårsperiod nära tre gånger ökad risk för IGT hos individer med ringa fysisk aktivitet jämfört med dem som motionerade regelbundet [13].

De mest avgörande bevisen för att fysisk aktivitet spelar en viktig roll i preventionen av typ 2-diabetes har erhållits i flera studier där interventionen riktats till individer med hög diabetesrisk, dvs personer med IGT. Signifikant positiva effekter påvisades i en kinesisk studie i staden DaQing, där 577 individer med nedsatt glukostolerans fördelades i fyra grup-

per: en med intervention endast med kost, en med endast fysisk aktivitet, en med kombination av kost och fysisk aktivitet samt en kontrollgrupp [14]. Efter sex år hade typ 2-diabetes diagnostiserats hos 68 procent i kontrollgruppen, mot endast 44 procent i kostgruppen, 41 procent i motionsgruppen och 46 procent i gruppen med både kost- och motionsintervention. I en annan icke-randomiserad studie i Malmö av personer med IGT minskade kombinationen av kostråd och regelbunden motion under sex års tid risken för typ 2-diabetes till 11 procent i interventionsgruppen jämfört med 21 procent i en kontrollgrupp [15].

Slutligen har under 2000-talets början två kontrollerade och randomiserade studier presenterat övertygande evidens för den potenta diabetespreventiva effekten av livsstilsförändring omfattande regelbunden fysisk aktivitet, koständring och viss viktminskning. I den finska Diabetes prevention study (DPS) randomiserades 522 män och kvinnor med IGT, medelålder 55 år och medel-BMI 31 kg/m², till interventionsgrupp eller kontrollgrupp [16]. Interventionens mål bestod i att minska minst 5 kg i vikt, äta mat innehållande högst 30 energiprocent fett, varav högst 10 energiprocent mättat fett och med åtminstone 15 g fiber per 1 000 kcal, samt motionera i måttlig takt minst 30 minuter dagligen. Deltagarna stöddes genom regelbundna kontakter med nutritionist, sju gånger under det första året och därefter var tredje månad. Förutom kostråd uppmuntrades deltagarna att ägna sig åt att promenera, jogga, simma, åka skidor eller göra cirkelträning. Oralt glukostoleranstest genomfördes vid studiestarten och därefter årligen. Studien visade att viktminskningen jämfört med utgångsvikten hos deltagarna i interventionsgruppen var 4,2 kg, 3,5 kg och 3,5 kg efter 1, 2 respektive 3 år. Motsvarande viktminskning i kontrollgruppen var 0,8 kg, 0,8 kg respektive 0,9 kg. Den kumulativa incidensen av typ 2-diabetes efter fyra år var 11 procent i interventionsgruppen och 23 procent i kontrollgruppen. Den relativa diabetesrisken minskade således med 58 procent.

Samma år som den finska DPS publicerades avbröts den större amerikanska studien Diabetes prevention program (DPP) förtida efter knappt tre års tid, eftersom interimanalys visade övertygande och positiva resultat [17]. I denna studie ingick ursprungligen fyra behandlingsgrupper med personer med IGT vid 27 centra i USA: troglitazon, metformin (850 mg × 2), livsstilsförändring och placebo. Till vardera gruppen randomiserades drygt 1 000 personer med medelålder 51 år och BMI 34 kg/m². Uppföljningen skedde med en medeltid av nästan tre år. På grund av biverkningar avbröts troglitazon-armen efter cirka ett år. Livsstilsinterventionen innebar mer omfattande insatser än i DPS, med kurser om mat och motion samt månatliga träffar med nutritionister och fysioterapeuter både individuellt och i grupp. Målet för livsstilsinterventionen var att uppnå och behålla en viktminskning på åtminstone 7 procent genom att äta mat med litet innehåll av kalorier och fett samt motionera, t ex snabb promenad, minst 150 minuter per vecka.

Viktminskningen nådde ca 7 procent efter ett halvår i livsstilsgruppen men planade ut på ca 4 procent mot slutet av studietiden. Viktminskningen i metformingruppen var mera blygsam, ca 2 procent, och uteblev helt i placebogruppen. I livsstilsgruppen uppnådde 74 procent motionsmålet efter ett halvår medan 58 procent gjorde det vid studiens slut. Den årliga incidensen av typ 2-diabetes var 11 procent, 7,8 procent respektive 4,8 procent i placebo-, metformin- och livsstilsgrupperna. Liksom i DPS reducerades den relativa risken att utveckla diabetes med 58 procent genom livsstilsintervention. Motsvarande effekt i metformingruppen var 31 procent. Sammantaget är det således övertygande visat att fysisk aktivitet, ensamt eller kombinerat

med kostintervention, minskar risken att utveckla typ 2-diabetes.

Fysisk träning vid manifest typ 2-diabetes

Insulinkänslighet. I vilken grad minskar motion insulinresistensen och påverkas den metabola kontrollen hos patienter med manifest typ 2-diabetes? Det är klart visat från ett flertal studier att långvarig fysisk träning förbättrar insulinkänsligheten, mätt med euglykemisk-hyperinsulinemisk klampteknik, hos typ 2-diabetiker. Effekten på insulinkänsligheten är uttalad efter sex till tolv veckors regelbunden träning med en intensitet som motsvarar 50–60 procent av maximalt syrgasupptag (Vo₂-max) 1 timme 3–7 gånger/vecka [18, 19].

Glukostolerans. Effekten av fysisk träning på fasteglukosnivån och glukostoleransen (OGTT; oralt glukostoleranstest) varierar [18–20]. I en studie fann man att glukostoleransen var förbättrad upp till 17 timmar efter att träningen upphört, men inte efter tre dagar [21], och andra har visat förbättrad OGTT med lägre [22] eller oförändrade [23] plasmainsulinnivåer. I de studier där man kunde påvisa en positiv effekt på OGTT genomfördes hårdare träningsprogram, cykling eller jogging motsvarande 80–85 procent av Vo₂-max tre till fyra gånger/vecka under tre till tolv månader [22, 23]. Diskrepansen mellan olika studier kan bero på skillnader i frekvens, duration och intensitet av träningen. Det har också betydelse vilken specifik diabetespopulation man studerar och om träning kombinerats med en kalorirestriktiv kostregim.

HbA_{1c}. Den metabola kontrollen förbättras vanligtvis vid långvarig träning, och minskningen av HbA_{1c} är mest uttalad (10–20 procent) hos patienter med lindrig diabetes och med uttalad insulinresistens. Patienterna i denna grupp är mer hyperinsulinemiska än patienter som har en mer uttalad hyperglykemi [24]. Efter sex veckors måttligt intensiv träning sjönk HbA_{1c}-nivåerna med 15 procent [19, 21].

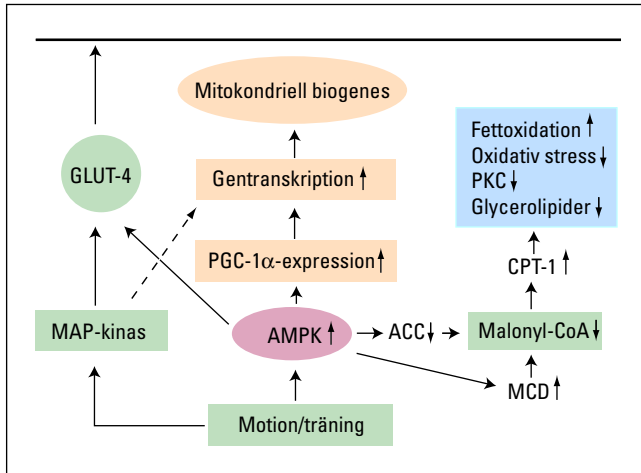
Det är ovedersägligt att muskelaktivitet hos diabetespatienter hjälper till att sänka blodglukosnivån. De bakomliggande mekanismerna som reglerar glukosupptaget vid akut muskelarbete överlappar endast delvis mekanismerna som medierar förbättrat glukosupptag och insulinkänslighet i samband med långvarig fysisk träning.

Mekanismer vid akut muskelarbete

Akut muskelarbete ökar glykogenolysen, vilket får till följd att omedelbart efter arbete ökar glukosupptag och glykogensyntes i musklerna kompensatoriskt genom ökad aktivitet hos glykogensyntas [25]. Det har föreslagits att låga glykogendepåer i sig resulterar i en ökad cytosolisk pool av glukotransportörer, GLUT-4, som möjliggör transporten av glukos in i cellen [26]. Vid akut muskelarbete ökar också translokeringen av GLUT-4 till cellmembranet via en insulinoberoende mekanism [27, 28]. Ett flertal arbeten tyder på att denna process är relaterad till aktivering av intracellulär signalering genom MAP-kinas (mitogen-activated kinase), men den är även resultatet av en akut aktivering av AMP-aktiverat proteinkinase (AMPK). De MAP-kinaser man fokuserat är extracellulärt signalreglerat kinase (ERK), C-Jun NH₂-terminalt kinase (JNK) och p38-signaleringskaskaden. Aktiverade MAP-kinaser translokerar till cellkärnan och reglerar där transkriptionen av ett flertal gener. Av specifikt intresse är p38 MAP-kinas, eftersom man visat att p38 deltar i kontraktionsstimulerat glukosupptag i skelettmuskulaturen samt är involverat i regleringen av glukotransporten.

Fysisk aktivitet minskar glykogendepåerna och ökar de intracellulära kvoterna av AMP/ATP och kreatin/fosfokreatin, vilket aktiverar AMPK. Glukosmetabolismen stimuleras

ANNONS



Figur 1. Mekanismer bakom ökat glukosupptag och förbättrad insulinkänslighet efter fysisk träning. Muskelarbete aktiverar AMPK (adenosinmonofosfataktiverat proteinkinase), vilket leder till en hämning av ACC (acetyl-CoA-karboxylas) och en aktivering av MCD (malonyl-CoA-dekarboxylas). Detta resulterar i sin tur i sänkta nivåer av malonyl-CoA i muskelcellernas cytosol. Den mitokondriella fettoxidationen ökar till följd av en minskad inhibition av enzymet CPT1. AMPK ökar också mitokondriell biogenes via en uppreglering av PGC1- α och de gener som styr oxidativ fosforylering. Både AMPK och p38 MAP-kinas stimulerar glukosupptaget genom att öka expressionen och translokationen av GLUT-4. MAP-kinaserna är direkt involverade i genregleringen.

samtidigt genom att AMPK ökar aktiviteten av fosfofrukto-kinas-2 (PFK-2) och därmed flödet genom glykolysen [29]. Aktiverat AMPK leder till en minskad aktivitet av acetyl-CoA-karboxylas (ACC), det enzym som reglerar syntesen av malonyl-CoA. Samtidigt ökar aktiviteten av malonyl-CoA-dekarboxylas (MCD), som är det enzym som degraderar malonyl-CoA till acetyl-CoA. Minskade nivåer av malonyl-CoA leder till en ökad aktivitet av enzymet karnitinpalmitoyltransferas (CPT1) (Figur 1), och därmed en ökad transport av långa fettsyror in i mitokondrier där dessa oxideras. Fysisk aktivitet korrigerar således en grundläggande defekt vid insulinresistens, dvs en ökning av malonyl-CoA, vilket minskar fettoxidationen och faciliterar en ansamling av långa fettsyror (LCFA CoA; long chain fatty acyl CoA) och diacylglycerol (DAG) i cytosolen. En ansamling av glycerolipider i cytosolen leder till en aktivering av PKC (proteinkinase C)-isoenzymer, ökad syntes av ceramid och ökad aktivering av NF κ B-systemet, samt oxidativ stress och mitokondriell dysfunktion. Sammantaget resulterar detta bl a i försämrad insulinkänslighet [30].

Mekanismer vid långvarig fysisk träning

Per Björntorps grupp rapporterade 1972 att glukostoleransen var bättre och plasmainsulinnivåerna lägre hos vältränade personer än i en kontrollpopulation [31]. Inte förrän 1987 visade man att akut fysisk träning ökar insulinmedierat glukosutnyttjande även hos patienter med typ 2-diabetes [32]. Hög insulinkänslighet hos tränade individer minskar inom två till tre dagar om träningen upphör. Beträffande mekanismen bakom en ökad insulinkänslighet efter träning gjordes ett genombrott när man påvisade en ökad translokation av GLUT-4 från en intracellulär lokalisering till cellmembranet genom en distinkt mekanism [33]. Idag finns starka belegg för att det finns separata pooler av GLUT-4 som mobiliseras vid fysisk träning [34]. Det är också visat att långvarig träning ökar expressionen av GLUT-4 på både protein- och mRNA-nivå [35].

AMPK har en central betydelse för translokeringen av

GLUT-4 vid fysisk träning. Detta illustreras i försök där en aktivator av AMPK, AICAR, ökar glukosupptaget via en ökad GLUT-4-expression och translokation [36]. Denna effekt involverar inte tidiga eller intermediära steg i insulin-signalerings. Således faciliterar aktiveringen av AMPK, genom farmakologiska substanser eller träning, insulinmedierat glukosupptag oberoende av PI3-kinas [37]. I detta sammanhang är det intressant att ökningen av AMPK-aktivitet är transient och varar 15–90 minuter efter avslutat muskelarbete [38]. Aktivering av AMPK vid fysisk träning har dock en rad andra effekter av betydelse för muskelns adaptation vid fysisk träning. Som tidigare diskuterats minskar nivåerna av malonyl-CoA i muskel, vilket leder till en förbättrad fettoxidation och en minskad oxidativ stress och därmed förbättrad insulinkänslighet (Figur 1). Nyligen är det visat att AMPK är essentiell för mitokondriell biogenes och anpassning av muskelns oxidativa kapacitet till träning [39]. Denna effekt är troligen medierad via en uppreglering av kalcium/kalmodulin-beroende proteinkinase-IV (CaMK-IV) och peroxisomproliferation-aktiverad receptor gamma-koaktivator-1 α (PGC-1 α), två nyckelfaktorer för reglering av mitokondriell biogenes. I detta sammanhang är det också av stort intresse att CaMK-IV och PGC-1 α har viktiga roller vid långvarig träning genom att inducera transformering från snabba till långsamma, mer insulinkänsliga muskelfibrer [40].

Nyligen har man visat att insulinresistens vid typ 2-diabetes är associerad med nedreglering av gener som är involverade i reglering av mitokondriell funktion, dvs oxidativa fosforylering [41, 42]. Dessa rubbningar hänförs till en nedreglering av PGC-1 α . Mot bakgrund av att det nyligen föreslagits att insulinresistens beror på en nedärvd mitokondriell dysfunktion [43] är det av stor betydelse att undersöka huruvida dessa mitokondriella defekter är reversibla med träning eller inte. Långvarig fysisk träning påverkar också insulinkänsligheten genom att modulera kroppsstrukturen (öka muskelmassan, minska centrala bukfetman), öka hepatiska insulinkänsligheten och förbättra lipidmetabolismen [44].

Stora vinster med samhällsliga insatser för fysisk träning

Stora randomiserade, prospektiva studier visar att regelbunden, måttlig fysisk träning minskar risken för individer med IGT att insjukna i typ 2-diabetes. Starkt stöd finns för att fysisk träning förbättrar den metabola kontrollen hos typ 2-diabetiker. Vid akut muskelarbete ökar glukosupptaget. Därtill leder fysisk träning till en ökad insulinkänslighet hos typ 2-diabetiker via multipla metabola och transkriptionella adaptionsmekanismer. Dessa inkluderar bl a förändringar i GLUT-4-proteinet, förbättrad enzymkapacitet, ökad kapillarisation och ökad gentranskription. Det behövs stora insatser för att implementera strategier som syftar till att öka graden av fysisk träning inom befolkningen, speciellt så hos individer med IGT och typ 2-diabetes. Det finns alla skäl att anta att dessa åtgärder leder till stora besparingar för samhället och till bättre hälsa och livskvalitet hos befolkningen.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Östenson CG. The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. *Acta Physiol Scand* 2001;171:241-7.
- Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991;338:774-8.
- Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999;282:1433-9.
- Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.

15. Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891-8.
16. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
17. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
21. Schneider SH, Amorosa LF, Khachadurian AK, Ruderman NB. Studies in the mechanism of improved glucose control during regular exercise in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1984;15 suppl 4:355-60.
23. Krotkiewski M, Lonnroth P, Mandroukas K, Wroblewski Z, Rebuffe-Scrive M, Holm G, et al. The effects of physical training on insulin secretion and effectiveness and on glucose metabolism in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985;28:881-90.
27. Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, Jorfeldt L, Wojtaszewski JF, Dufresne SD, et al. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999;277:E733-41.
29. Aschenbach WG, Sakamoto K, Goodyear LJ. 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase, metabolism and exercise. *Sports Med* 2004;34:91-103.
30. Ruderman N, Prentki M. AMP kinase and malonyl-CoA: targets for therapy of the metabolic syndrome. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:340-51.
32. Devlin JT, Hirshman M, Horton ED, Horton ES. Enhanced peripheral and splanchnic insulin sensitivity in NIDDM men after single bout of exercise. *Diabetes* 1987;36:434-9.
35. Dela F, Ploug T, Handberg A, Petersen LN, Larsen JJ, Mikines KJ, et al. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes* 1994;43:862-5.
36. Kurth-Kraczek EJ, Hirshman MF, Goodyear LJ, Winder WW. 5' AMP-activated protein kinase activation causes GLUT4 translocation in skeletal muscle. *Diabetes* 1999;48:1667-71.
39. Zong H, Ren JM, Young LH, Pypaert M, Mu J, Birnbaum MJ, et al. AMP kinase is required for mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to chronic energy deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15983-7.
41. Patti ME, Butte AJ, Crunkhorn S, Cusi K, Berria R, Kashyap S, et al. Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: Potential role of PGC1 and NRF1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:8466-71.
42. Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson KF, Subramanian A, Sihag S, Lehar J, et al. PGC-1alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet* 2003;34:267-73.
43. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:664-71.
44. Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: A review. *Intern J Sports Med* 2000;21:1-12.