

Ugodni učinki telesne dejavnosti na presnovo

Metabolic benefits of physical activity

Špela Volčanšek, Marija Pfeifer

Department of
Endocrinology, Diabetes
and Metabolic diseases,
University Medical Centre
Ljubljana, Zaloška 7, SI-
1525 Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Marija Pfeifer
e: misa.pfeifer@kclj.si

Ključne besede:

miokini; debelost;
metabolični sindrom;
izguba telesne teže;
neodzivnost na inzulin

Key words:

myokines; obesity;
metabolic syndrome;
body weight loss; insulin
resistance

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 603–15

Prispelo: 17. nov. 2013,
Sprajeto: 2. jul. 2014

Izveleček

Telesna dejavnost je evolucijsko najugodnejši način preprečevanja in zdravljenja kroničnih bolezni. S spremembo življenjskega sloga, ki je postal pretežno sedeč, in s tem povezanim globalnim porastom v incidenci debelosti, strokovna javnost napoveduje krajšanje pričakovanega trajanja življenja v razvitih državah.

Telesna dejavnost manjša tleče vnetje, ki je osnovni mehanizem v patogenezi sladkorne bolezni, srčno-žilnih bolezni in nekaterih vrst raka. Z redno telesno vadbo delujemo protivnetno na dveh ravneh: z zmanjšanjem mase centralnega maščevja, ki tvori večino pro-vnetnih citokinov, in z indukcijo miokinov, ki imajo nasprotno učinke. Miokini so citokini in drugi peptidi, ki se tvorijo v aktivni skeletni mišici in delujejo na avto-, para- in endokrini način. Miokini spodbujajo mišično rast in hipertrofijo, povečajo oksidacijo maščobnih kislin, povečajo občutljivost za inzulin in imajo protivnetne učinke. Lastnost skeletne mišice, da tvori in izloča miokine, jo opredeljuje kot sekrecijski organ, ki je po humoralni poti v stiku z organi, vpletenimi v presnovo (z jetri, s trebušno slinavko, črevesjem, kostmi, z možgani). Skeletne mišice predstavljajo približno 40 % človekove telesne teže. Ob tem odkritju so največji endokrini organi vitkih ljudi. Telesna dejavnost in z njo povezane neugodne spremembe v izločanju miokinov pospešujejo nastanek in napredovanje mnogih kroničnih bolezni.

Za vzdrževanje telesne teže je telesna vadba bistvena pomena. Če je združena z ustreznimi

prehranskimi ukrepi, pomaga pri hujšanju. Telesna dejavnost igra pomembno vlogo v preprečevanju in v nefarmakološkem zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. Študije dokazujejo ugodne vplive, primerljive ali celo bolj učinkovite, kot so farmakološki ukrepi. Strukturirana telesna vadba, prilagojena željam, potrebam in sposobnostim posameznika, je pravi terapevtski ukrep. Dobra telesna pripravljenost izniči neugodne učinke debelosti in zmanjšuje umrljivost.

Abstract

Physical activity is the most beneficial intervention in the prevention and treatment of chronic diseases. Life style, which has become mostly sedentary thus leading to growing incidence in obesity, might cause the onset of decline in life expectancy in developed countries.

Physical activity reduces chronic low-grade inflammation that plays an important role in the pathogenesis of type 2 diabetes, cardiovascular disease and certain types of cancer. Regular physical activity exerts two anti-inflammatory effects: reduction of visceral fat that produces the majority of pro-inflammatory cytokines, and production of myokines. It has been proposed that cytokines and other peptides that are produced by muscle fibers should be classified as myokines that exert autocrine, paracrine and endocrine effects. Myokines induce muscle hypertrophy and myogenesis, stimulate fat oxidation, improve insulin sensitivity and have an anti-inflammatory effect. Therefore, skeletal

muscle has been identified as a secretory organ and this provides the basis for understanding how muscles communicate with other organs, such as adipose tissue, liver, pancreas, gut, bones and brain. Physical inactivity leads to an altered myokine profile, associating sedentary life style with some chronic diseases.

Physical activity is recommended as a tool for body weight management and prevention of weight gain, for weight loss and for preven-

tion of weight regain. High quality studies have confirmed the important impact of exercise on improving blood glucose control in diabetic patients, and on preventing or delaying the onset of type 2 diabetes in predisposed populations. Specific exercise tailored to individual's needs is an intervention strategy for health improvement. Physical fitness counteracts the detrimental effects of obesity thus reducing morbidity and mortality.

Uvod

Telesna nedejavnost in telesna dejavnost

Univerzalni trend porasta debelosti je prevelik, da bi ga lahko pripisali primarno genetskemu vplivom. Glavni krivec je sprememba v življenjskem slogu, ki je postal pretežno sedeč, in že pri mladih povezan z upadom v količini telesne dejavnosti.¹⁻⁵ S tem povezana pozitivna energijska bilanca znaša od 10 do 100 kcal na dan, vsak dan.^{2,5} Zato sta domača in tuja strokovna javnost v zanjih letih posvetili vso pozornost proučevanju telesne nedejavnosti. Vse bolj se namreč zavedamo, da je telesna nedejavnost vzrok mnogih kroničnih bolezni in zato večje umrljivosti. Tako minimalna izguba telesne teže (2–3 %) kot redna telesna dejavnost tudi brez zmanjšanja telesne teže dokazano ugodno vplivata na zdravje.⁶⁻⁸

Epidemiologija

Z debelostjo in telesno nedejavnostjo je povezana pojavnost srčno žilnih bolezni, sladkorne bolezni tipa 2 in določenih vrst raka, torej vodilnih preprečljivih vzrokov smrti.⁹ V svetovnem merilu telesna nedejavnost doda 6 % bremenu koronarne srčne bolezni, 7 % sladkorne bolezni, 10 % raka dojke in 10 % raka debelega črevesa. Prispeva kar 9 % k prezgodnji umrljivosti in zakrivi več kot 5 milijonov smrti letno.¹⁰ Čezmerno telesno težo in debelost opredeljuje indeks telesne mase nad 25 kg/m² oziroma nad 30 kg/m². Opisanim meriloma ustreza 66 % odraslih Američanov in 62 % Angležev, po nekaterih ocenah tudi približno toliko Slovencev.¹¹ Pandemija debelosti med ameri-

škimi in evropskimi otroki in mladimi bi lahko povzročila preobrat v pričakovanem trajanju življenja, ki se je doslej trajno podaljševalo, sedaj pa v državah razvitega sveta zaradi bolezni, povezanih z debelostjo, prvič napovedujejo krajšanje.¹²⁻¹⁵

Telesna dejavnost, telesna vadba

Telesna dejavnost je premikanje telesa zaradi krčenja skeletnih mišic, kar poveča porabo energije. Telesna vadba, trening, je kategorija telesne dejavnosti, ki je načrtovana, strukturirana, ponavljajoča se in katere namen je razvoj in vzdrževanje telesne zmogljivosti. V pojem telesne dejavnosti prištevamo tudi nestrukturirane oblike premikanja, kot so hišna opravila, igra, delo in dejavni transport.¹⁶ V epidemioloških študijah je različne načine telesne dejavnosti mogoče meriti z napravami, kot so merilci števila korakov, naklona. Telesno vadbo delimo na aerobno vadbo (kolesarjenje, hitra hoja, tek, plavanje, tai chi), ki lahko, če je dovolj redna in intenzivna, poveča maksimalno sposobnost porabe kisika (V_{O₂} max), utripni volumen ter zniža frekvenco srčnega utripa v mirovanju, in na vaje za mišično moč (z uporabo uteži ali lastne teže), ki povečajo pusto telesno maso.^{17,18} Tretjo vrsto vadbe tvorijo raztezne vaje in vaje za koordinacijo, ki preprečujejo in pomagajo zdraviti poškodbe. Vse oblike telesne dejavnosti dobrodejno vplivajo na mentalno zdravje in kognitivne funkcije ter izboljšajo telesno koordinacijo in ravnotežje, kar pri starejših preprečuje padce.¹⁹

Metabolni ekvivalent (MET) je enota, ki se uporablja za ocenjevanje porabe kisika

med telesno dejavnostjo, pri čemer se 1 MET opredeljuje kot poraba energije (kisika) pri sedenju. 1 MET za povprečnega odraslega človeka znaša 1 kcal/kg telesne teže/uro ali 3,5 ml O₂/kg/min. Intenzivnost telesne vadbe se opredeljuje kot nizka, če z njo dosežemo do 3 metabolne ekvivalente (MET), zmerna, ko dosežemo med 3 in 5,9 MET, in visoko intenzivna, ko telesna dejavnost preseže 6 MET.²⁰

Telesna vadba in metabolni sindrom

Metabolni sindrom je skupek vsaj treh dejavnikov, ki povečujejo tveganje za srčno-presnovne zaplete. Po definiciji Mednarodnega združenja diabetologov (IDF) mora biti obvezno prisotna centralna zamaščenost, za katero je značilno povečanje obsega pasu pri moških nad 94 cm, pri ženskah pa nad 80 cm, in še dva kazalca iz Tabele 1.²¹

Osnovni patogenetski mehanizem metaboličnega sindroma je neodzivnost na inzulin, in zato hiperinzulinemija, ki lahko povzročita moteno toleranco za glukozo ali sladkorno bolezen tipa 2, aterogeno dislipidemijo z zvečano koncentracijo trigliceridov in zmanjšano koncentracijo holesterola v lipoproteinih visoke gostote ter arterijsko hipertenzijo. Različni avtorji poimenujejo ta skupek kot sindrom X, sindrom inzulinske rezistence oziroma smrtonosni kvartet. Globalni porast v prevalenci metaboličnega sindroma je tako v razvitih kot v državah v razvoju povezan s porastom debelosti. Sindrom je prisoten pri 4 % ljudi z normalno telesno težo, pri 22 % čezmerno prehranjenih, pri 59 % debelih in narašča s starostjo.^{22,23}

Kronično tleče vnetje, značilno za metabolični sindrom, se dogaja tudi v centralnem živčevju in lahko povzroči, da ljudje nimajo

želje in energije za telesno dejavnost. Če se stopnjuje, vodi v tako imenovani začarani krog debelosti, ko se telesni in psihični odpor do gibanja povečujeta skupaj s povečanim uživanjem hrane. To teorijo podpirajo živalske študije, pri katerih so opazovali »z vnetjem pogojeno bolezensko vedenje« debelih živali.^{24,25}

Škodljivi učinki telesne nedejavnosti

Premalo telesne dejavnosti ima negativne presnovne učinke in povečuje količino visceralnega maščevja.^{26,27} Infiltracija maščobnega tkiva z vnetnimi celicami makrofagi je prvi korak v sosledju prepletenih dogodkov vnetnega dogajanja, ki povzroči razvoj inzulinske rezistence, ateroskleroze, degeneracije osrednjega živčevja, nekaterih malignomov in osteoporoz.²⁸⁻³² Trajno sistemsko tleče vnetje je ključni dejavnik v patogenezi kroničnih bolezni.³³ Opredelimo ga kot 2-do 4- kraten dvig koncentracije vnetnih in protivnetnih citokinov, reaktantov akutne faze in manjši porast v številu vnetnih celic.^{34,35}

Razen adiponektina so vsi adipocitokini, ki jih proizvaja in izloča maščobno tkivo, provnetni. Zastavlja se vprašanje, kateri organ ali organi igrajo zaščitno vlogo in zavirajo potencialno škodljive učinke maščobnega tkiva in z debelostjo pogojene spremembe v telesu. Ideja, da mišice tvorijo humoralne dejavnike, je starejša od opredelitve maščevja kot endokrinega organa.³⁶ Aktivne mišice torej tvorijo miokine. Miokini so citokini in drugi peptidi, ki se izražajo in tvorijo v mišičnih vlaknih in delujejo na avto- para- ali endokrini način.³⁷⁻³⁹ Miokini lahko spodbujajo mišično rast in hipertrofijo, povečajo oksidacijo maščobnih kislin, povečajo

Tabela 1: Merila IDF za metabolični sindrom.²¹

Visceralna debelost (obseg pasu ≥ 94 cm za moške in ≥ 80 cm za ženske) IN dve dodatni merili od sledečih:
zvišani trigliceridi ≥ 1,7 mmol/L, ali specifično zdravljena hipertrigliceridemija;
znižan HDL-holesterol: <1,03 mmol/L pri moških in <1,29 mmol/L pri ženskah, ali specifično zdravljena dislipidemija te oblike;
zvišan krvni tlak: sistolični ≥ 130 ali diastolični ≥ 85 mm Hg, ali že zdravljena hipertenzija;
zvišana koncentracija glukoze v krvi na tešče: ≥5,6 mmol/L, ali že znana sladkorna bolezen tipa 2.

občutljivost za inzulin in imajo protivnetne učinke. Lastnost skeletne mišice, da tvori in izloča miokine, jo opredeljuje kot sekrecijski organ, ki na humoralni ravni komunicira z drugimi organi – maščevjem, z jetri, s trebušno slinavko, črevesjem, kostmi in z možgani. Skeletne mišice tvorijo približno 40 % telesne teže vitkega človeka in so tako največji endokrini organ. Z redno telesno dejavnostjo delujemo protivnetno na dveh ravneh – ustvarjamo protivnetno okolje z indukcijo miokinov, ki se sproščajo med vsakim telesnim treningom iz mišic, in zmanjšujemo maso visceralnega maščevja.³⁹

Kako mišice urejajo presnovo – pomen miokinov

Redna telesna dejavnost v mišici poveča vsebnost glikogena, zviša dejavnost encimov beta oksidacije maščobnih kislin, poveča z noradrenalinom spodbujeno lipolizo in pospeši oksidacijo znotrajmišičnih trigliceridov. Zato trenirana mišica učinkoviteje uporablja maščobe kot energetski vir in je med telesno vadbo manj odvisna od plazemske glukoze in mišičnega glikogena.⁴⁰ Te presnovne spremembe so posledica delovanja miokinov na signalne poti v oksidaciji maščobnih kislin in privzemu glukoze. Miokini s protivnetnim delovanjem v mišici ublažijo učinke dejavnika tumorske nekroze (TNF) na inzulinsko rezistenco. Mišična dejavnost spodbudi nastajanje in izločanje številnih miokinov. Interlevkin (IL)-8 spodbuja angiogenezo. Miostatin, zaviralni dejavnik levkemije (*Leukemia Inhibitory factor* – LIF), IL-4, IL-6, IL-7 in IL-15 so vpleteni v procese miogeneze in mišične hipertrofije. Možganski nevrotrufni dejavnik (*Brain-Derived Neurotrophic Factor* – BDNF) in IL-6 spodbujata z adenozin monofosfatom aktivirano proteinsko kinazo (AMPK) in oksidacijo maščobnih kislin. Učinke miokinov so dokazali na živalskih modelih, v *in vitro* modelih mišične dejavnosti (v celičnih kulturah skeletnih mišic) in z opazovanjem telesno dejavnih zdravih prostovoljcev (*in vivo*). Neaktivne mišice ne izločajo miokinov z ugodnimi učinki, temveč izločajo le miostatin.³⁹

Miostatin ali *growth differentiation factor 8* (GDF-8) je bil prvi mišični izloček, ki je izpolnil merila miokina. Ta protein nastaja v neaktivnih mišicah, se sprosti v krvni obtok in zavira rast in obnovo skeletnih mišic. Miostatin *in vitro* zavira proliferacijo mišičnih matičnih (satelitskih) celic z zastojem celičnega cikla.⁴¹ Delecija gena za miostatin pri poskusnih živalih (miših) in govedu vrste Belgian Blue povzroča hipertrofijo mišic in zmanjša skupno maso maščobnega tkiva. Pri debelih ljudeh sta izražanje miostatina v mišicah in njegova raven v sistemskem krvnem obtoku povečana.^{42,43}

Običajno imajo ljudje z veliko mišično maso tudi čvrste kosti, predvsem večjo debelino kortikalne kosti. Obratno pa mišično atrofijo in sarkopenijo spremljata tudi izguba kostne mase in osteoporozna. Oba negativna učinka, na mišice in na kost, pripisujejo miostatinu, ki v mišicah na avtokrini način zavira obnovo miocitov, v kosteh pa zavira tvorbo nove kostnine.⁴⁴

Folistatin je naravni zaviralec miostatina. Kot miostatin je tudi folistatin član družine transformirajočih rastnih dejavnikov-beta (TGF-beta), vendar ni pravi miokin, ker se izloča iz jeter med mišično dejavnostjo in po njej. Med kolesarjenjem se pri zdravem, telesno dejavnem človeku koncentracija folistatina poveča za sedemkrat. Zaviranje miostatina je torej sorazmerno stopnji in pogostnosti telesne dejavnosti.³⁹

Citokin **IL-6** je prvi miokin, za katerega so dokazali, da se sprosti v obtok med mišično kontrakcijo. Njegova koncentracija eksponentno narašča s trajanjem telesne vadbe in količino mišične mase, ki jo vadba aktivira.⁴⁵ V prejšnjem desetletju so povezovali porast IL-6 med telesno vadbo z imunskim odzivom na lokalno poškodbo delujoče skeletne mišice, zato so sklepali, da IL-6 izločajo makrofagi.⁴⁶ Danes je znano, da se večina IL-6 sprosti iz miocita samega med dinamično mišično vadbo brez znakov poškodbe mišične celice.⁴⁷⁻⁴⁹ Tudi signalne poti IL-6 se razlikujejo glede na celico, v kateri citokin nastane. Kadar se IL-6 sprosti iz monocita ali makrofaga, ustvari provnetne odgovore, medtem ko IL-6, ki se sprosti iz miocita, deluje protivnetno, z zaviranjem odgovora TNF alfa.⁵⁰ Signaliziranje preko

IL-6 v jetrih preprečuje tleče vnetje in s tem izboljša inzulinsko občutljivost pri miših. Protivnetno delovanje miokina IL-6 so potrdili z več poskusi, med drugim z *in vivo* poizkusi, in dokazali, da spodbudi tvorbo klasičnih protivnetnih citokinov, kot sta IL-1ra in IL-10.⁵¹⁻⁵⁴

Infuzija rekombinantnega IL-6 sproži tudi jetrno proizvodnjo glukoze, kar dokazuje povezovalno vlogo IL-6 kot glasnika med aktivirano mišico in jetri. Tovrstna komunikacija med mišicami in jetri poteka tudi z drugimi molekulami, med drugim z že omenjenim folistatinom. IL-6 v modelih *in vitro* poveča privzem glukoze in s tem občutljivost na inzulin preko translokacije glukoznega prenašalca GLUT4 iz notranjosti celice na celično membrano. IL-6 poveča tudi oksidacijo maščobnih kislin v miocitih in v drugih delih telesa, tako da aktivira AMPK. Deluje torej kot vzdrževalec ustreznega energetskega stanja med telesno (mišično) dejavnostjo.³⁹

IL-6 knockout miške razvijejo kasno debelost in moteno glukozno toleranco, kar tudi potrjuje dobrodejne učinke IL-6 na presnovo. Telesna dejavnost z mišičnim IL-6 sproži inkretinski odziv (izločanje GLP-1), torej IL-6 posreduje komunikacijo tudi med dvema organoma, ki sta ključna za izločanje inzulina (pankreatični otočki in črevo), kar omogoča prilagajanje na različne potrebe po inzulinu.³⁹

Irisin je miokin, ki inducira diferenciacijo preadipocitov v belem maščevju v adipocite, ki so presnovno bližje z mitohondriji bogatemu rjavemu maščevju (*beige* adipociti), kar poveča porabo energije, saj v rjavem maščevju poteka termogeneza. Bazalna raven irisina se po 10-tedenskem obdobju redne telesne vadbe značilno poveča. To je prilagoditev na telesno dejavnost. Sladkorni bolniki imajo v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebki nižjo raven irisina v krvnem obtoku. Ugotavljajo negativno povezavo med ravnijo irisina in glikiranim hemoglobinom, s čimer bi se ta miokin lahko uveljavil kot kazalec presnovne urejenosti.⁵⁵ Irisin kaže obete tudi na področju zdravljenja sladkorne bolezni, saj je v poskusih na živalskih modelih izboljšal glukozno toleranco

pri miših, ki so jih krmili s hrano z visoko vsebnostjo maščob.⁵⁶

Miokin zaviralni dejavnik levkemije (*Leukemia inhibitory factor* – *LIF*) tudi nastaja v mišicah med mišičnimi kontrakcijami. Inducira delitev in proliferacijo satelitskih celic – zarodnih celic miocitne vrste, kar je ključni korak v procesu mišične regeneracije in hipertrofije. Ima še mnoge druge biološke funkcije: spodbuja nastajanje trombocitov, delitev hematopoetskih celic, tvorbo kostni- ne, preživetje živčnih celic.⁵⁷

IL-15 deluje anabolično na mišice in zmanjšuje količino visceralne maščobe. Zmanjšuje odlaganje lipidov v preadipocitih in celotno maso bele maščobe, še posebej trebušne.^{58,59}

AMP-kinaza oziroma AMPK kompleks je v evoluciji dobro ohranjena serin/treoninska kinaza, ki igra vlogo senzorja celične energije. Aktivira se, ko zazna primanjkljaj energije oziroma porast razmerja med adenozin mono- in trifosfatom (AMP/ATP). Aktivnost AMPK je sorazmerna trajanju in intenzivnosti telesne vadbe in je fiziološka prilagoditev na povečano porabo ATP. Z aktivacijo AMPK se inhibirajo energetska potratna biosintetske poti in aktivirajo tiste, ki so katabolne in ustvarjajo ATP. To so oksidacija maščobnih kislin, privzem glukoze v celico in biogeneza mitohodrijev, ki prispeva k večji mitohodrijski gostoti v celici.⁶⁰⁻⁶² AMPK deluje torej kot energetska stikalo. S farmakološkimi sredstvi, ki spodbujajo delovanje AMPK, so dokazali, da AMPK izboljšuje občutljivost za inzulin. Številni miokini spodbujajo aktivnost AMPK in tako ugodno vplivajo na presnovo. Med telesno dejavnostjo AMPK izboljša inzulinsko občutljivost na tri načine: neposredno deluje na inzulinski receptor, zavira signalno pot mTOR, ki je pospešena pri bolnikih s sladkorno boleznijo in pri debelih, in neodvisno od inzulinskega receptorja olajša vstop glukoze v celice. Vsekakor je AMPK terapevtska tarča za zdravljenje z debelostjo povezane inzulinske rezistence.⁶³

Odkrili so že veliko novih miokinov, ki jih tukaj ne omenjamo, saj njihove učinke še preučujejo. Zanesljivo pa večina miokinov posreduje ugodne učinke na presnovo. Nekatere miokine lahko tvorijo tudi druge ce-

lice, celo adipociti. Tedaj jih imenujemo adipomiokini. Eden takih je fibroblastni rastni faktor 21 (FGF-21), ki izboljša občutljivost za inzulin, presnovo maščob in zavira vnetje. Izdelali so njegov analog in ga že uspešno uporabili za zdravljenje sladkornih bolnikov tipa 2.^{64,65}

Telesna vadba kot terapevtski ukrep

Urnavanje telesne teže in telesne sestave z vadbo

Za vzdrževanje telesne teže oziroma preprečitev porasta telesne teže za več kot 3 % se svetuje 150 do 250 minut zmerne telesne aktivnosti na teden, kar je enako porabi 1200 do 2000 kcal/teden.^{66,67} Telesna dejavnost brez dietnih ukrepov običajno vodi v skromno izgubo telesne teže; vsekakor je učinek sorazmeren količini in intenzivnosti treninga, pri čemer manj kot 150 minut na teden prispeva minimalno k izgubi telesne teže, več kot 150 min na teden vodi v izgubo 2–3 kg telesne teže, 225–420 minut intenzivne telesne vadbe na teden pa povzroči izgubo 5–7,5 kg telesne teže v 12–16 tednih.⁶⁷ Zelo pomembno vlogo igra telesna vadba pri vzdrževanju telesne teže po končanem hujšanju, ko naj oseba, ki vzdržuje telesno težo, vadi vsaj 200–300 minut na teden. Tudi tokrat velja načelo »čim več – tem bolje«.⁶⁸⁻⁷² Na tem področju manjka randomiziranih, kontroliranih študij, ki bi potrjevale povezavo med telesno dejavnostjo in preprečevanjem porasta s hujšanjem dosežene telesne teže. Presečne in prospektivne študije nakazujejo, da je za vzdrževanje telesne teže potrebnih več kot 250 minut telesne vadbe na teden.

Pri hujšanju je bolj učinkovita kombinacija restriktivnih dietnih ukrepov in telesne vadbe, kar povzroči statistično značilno večjo izgubo telesne teže kot izključno zmanjšan vnos kalorij. Cilj je doseči ekvivalenten energijski primanjkljaj z manjšim vnosom (do 300 kcal/d) in s porabo energije (do 300 kcal/d). V študijah, v katerih so energijske vnose zmerno okrnili (do 500 kcal na dan), so dokazali največje zmanjšanje telesne teže, medtem ko telesna dejavnost skupaj z velikimi energijskimi primanjkljaji zaradi stroge nizkoenergijske diete (zmanjšanje za 600–1000kcal na dan) sproži presnovne prilagoditve telesa, ki izničijo vse aditivne učinke telesne vadbe na porabo energije in s tem na izgubo telesne teže.⁷³⁻⁷⁶

Niti randomizirane kontrolirane niti intervencijske študije niso dokazale vpliva vaj za moč na izgubo telesne teže, če le-te niso bile kombinirane s spremembo v prehrani.⁷⁷⁻⁸¹ Odgovori na vprašanje, ali vaje za mišično moč prispevajo k zmanjšanju deleža telesne maščobe, pa so različni. Edina podskupina v eni sami študiji, ki je dosegla statistično značilno izboljšanje v pusti telesni teži, je bila sestavljena iz starejših moških.^{77,78,80,82}

Obstaja telesna dejavnost, ki je dedno pogojena in se izraža z nekontroliranimi nenamenskimi gibi med vsakdanjimi opravili ali delom in je del življenjskega sloga, t.i. *lifestyle physical activity*, ki jo je glede na odsotnost prave definicije najtežje vrednotiti. Pomeni gibe, ki jih posameznik izvaja recimo med gestikulacijo, pogostejše vstajanje od mize, motorični nemir. Vsekakor pa se zdi, da je ravno ta del življenja, nestrukturirana telesna dejavnost, odgovorna za majhne razlike v porabi energije, ki vodijo v pridobivanje telesne teže in debelost pri tistih,

Tabela 2: Strategije za zmanjšanje in vzdrževanje telesne teže s telesno dejavnostjo.

Cilj telesne vadbe	Čas trajanja min/teden	Poraba energije kcal/teden	Vir/literatura
Vzdrževanje telesne teže (TT)	150–250	1200–2000	66–69
Izguba TT 2–3 kg	>150	>2400	68–72
Izguba TT 5–7 kg	>225	>3500	68–72
Vzdrževanje TT, dosežene s hujšanjem	200		68–76

ki imajo te dejavnosti malo. V observacijski študiji medosebnih razlik so z metodo pedometrije (beleženje števila korakov) ugotovili, da so debeli posamezniki sedeli v povprečju 2,5 ure več in prehodili približno 5,5 kilometrov na dan manj kot vitki kontrolni osebk. ⁸³ Osebe, ki na delovno mesto potujejo s sredstvi javnega prevoza, peš ali s kolesom, imajo v angleški nacionalni epidemiološki študiji glede na prilagojeni izračun (AOR) 20 % manjše tveganje za razvoj debelosti v primerjavi z ljudmi, ki pri poti na delo uporabljajo lasten avtomobil. ⁸⁴

Vloga telesne vadbe v preprečevanju in nefarmakološkem zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2

Obstajajo trdni dokazi, da sta glavna nengenomska dejavnika tveganja za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 telesna nedejavnost in debelost. ⁸⁵⁻⁹¹ Z inzulinom spodbujeni privzem glukoze v skeletno mišico, ki prevladuje v mirovanju, je pri bolniku s sladkorno boleznijo okvarjen, medtem ko med mišičnimi kontrakcijami translokacija glukoznega prenašalca GLUT4 na celično membrano

poteka po alternativni poti, ki v stanjih inzulinske rezistence ni okvarjen. ^{92,93} Učinki enkratne telesne dejavnosti na inzulinsko občutljivost trajajo od 24 do 72 ur, odvisno od vrste in trajanja vadbe ter od prehrane.

V slovenskih smernicah za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih za izboljšanje urejenosti glikemije, vzdrževanje primerne telesne mase in zmanjšanje tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni svetujemo bolniku vsaj 150 minut aerobne telesne dejavnosti (s 50–70 % maksimalne srčne frekvence) na teden ali vsaj 90 minut anaerobne vadbe (s 70–85 % maksimalne srčne frekvence) na teden. Telesna dejavnost mora biti enakomerno razporejena preko vsaj treh dni v tednu, med dvema vadbama pa naj ne mineta več kot dva dneva brez dejavnosti. ⁹⁴

Velike študije, finska (Finnish Diabetes Prevention Study, vključuje 522 oseb), švedska in kitajska (Da Qing Study), so dokazale velik uspeh t. i. nefarmakoloških ukrepov oziroma sprememb v življenjskem slogu pri ljudeh z moteno toleranco za glukozo, ki je oblika prediabetesa. Intervencijska skupina je imela več ciljev: znižanje telesne teže za

Tabela 3: Izbira vrste telesne vadbe kot terapevtskega ukrepa ^{19,20,29,32,94,101,105}

Vrsta telesne vadbe	Pridobitve	Omejitve
Hitra hoja, tek	Vpliv na telesno težo in zmogljivost, zniža tveganje za pojavnost srčno-žilnih bolezni, sladkorne bolezni tipa 2, osteoporoze; ureditev glikemije.	Degenerativne sklepne bolezni, obstruktivna koronarna bolezen, večja možnost poškodbe/ulceracij pri diabetični nevropatiji, nastop hipoglikemije pri diabetikih, zdravljenih z inzulinom ali sekretagogi.
Kolesarjenje, plavanje	Vpliv na telesno težo in zmogljivost, zniža tveganje za pojavnost srčno-žilnih bolezni, sladkorne bolezni tipa 2; Ureditev glikemije.	Obstruktivna koronarna bolezen, ne povečuje kostne gostote, nastop hipoglikemije pri diabetikih zdravljenih z inzulinom ali sekretagogi.
Vadba z utežmi	Povečanje mišične mase, koordinacije, ravnotežja, dopolnjuje učinke aerobne vadbe, zniža tveganje za pojavnost sladkorne bolezni tipa 2;	Nepravilna izvedba – možnost poškodbe.
Joga	poveča gibčnost, koordinacijo, ravnotežje, manjša psihični stres in kronično bolečino.	

5 %, dnevno zmerno telesno dejavnost vsaj 30 minut in dietne ukrepe. Skupna incidenca sladkorne bolezni se je s temi ukrepi znižala za 58 % v primerjavi s kontrolno skupino.^{95,96} Na Kitajskem primerjava ukrepanja z dieto in ukrepanja s telesno dejavnostjo ni dokazala superiornosti v učinkovitosti ene ali druge. V finski študiji teh dveh postavk niso ločevali, temveč so dokazali, da na znižanje incidence sladkorne bolezni pri bolnikih z moteno toleranco za glukozo vpliva že izguba 5 % izhodiščne telesne teže, ali s telesno dejavnostjo ali z manjšim kaloričnim vnosom. Osebe, ki so presegle količino 240 minut telesne vadbe na teden, so značilno znižale tveganje za pojav sladkorne bolezni, čeprav je njihova telesna teža ostala enaka.^{97,98}

V ameriški različici *Diabetes Prevention Program* so radomizirali 3234 oseb obeh spolov z moteno glukozno toleranco ali mejno bazalno glikemijo in povprečnim ITM 34 v tri skupine. V obeh intervencijskih skupinah so dokazali naslednje učinke: skupina s spremembami v življenjskem slogu je imela za 58 % nižje tveganje za prehod v klinično izraženo sladkorno bolezen, skupina, zdravljena z metforminom pa zgolj 31 % nižje v primerjavi s kontrolno skupino. Spremembe življenjskega sloga v tej ameriški intervencijski študiji so dosegle znižanje telesne teže za 7 % pri polovici in telesno aktivnost več kot 150 minut tedensko pri tretjini oseb, kar je bilo torej učinkoviteje od farmakoloških ukrepov.⁹⁹

Tako prospektivna kohortna študija EPIC kot metaanaliza dotedanjih študij Sluika in sodelavcev je pokazala, da lahko s telesno vadbo dosežemo do 35 % manjšo skupno umrljivost bolnikov s sladkorno boleznijo. Najboljše rezultate v primerjavi s telesno neaktivnimi diabetiki so dosegli sladkorni bolniki z zmerno telesno dejavnostjo.¹⁰⁰ V pravkar objavljeni študiji Look AHEAD pa rezultati niso bili tako prepričljivi. Študija je sledila čez 5000 čezmerno prehranjenih ali debelih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, v povprečju 9,6 let. Polovici so predpisali intenziven program hujšanja z dieto in telesno dejavnostjo, kontrolna skupina pa je dobila navodila za zdravljenje diabetesa in pouk o bolezni. V interventni skupini je bilo

znižanje telesne teže značilno večje ves čas študije, tudi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni so se izboljšali, vendar na koncu med skupinama ni bilo razlike v pojavu srčno-žilnih dogodkov.¹⁰¹ Na študijo so se že odzvali strokovnjaki, ki so razkrili ozadje teh rezultatov – bolnikom v interventni skupini so zmanjševali ali ukinili zdravila proti dejavnikom tveganja za srčno žilne bolezni, ker so se kazalci izboljšali, vendar so jih s tem prikrajšali.¹⁰² Več drugih študij pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ali brez nje pa dokazuje manjšo umrljivost pri tistih, ki so telesno najboljše trenirani. Pri njih dobra telesna pripravljenost celo izniči neugodne učinke debelosti.^{103,104}

Konec 90. let prejšnjega stoletja so dokazali, da je učinek telesne vadbe na urejenost glikemije sorazmeren skupni porabi energije, vendar sta pomembni determinanti na področju telesne vadbe tudi trajanje in intenzivnost.¹⁰⁵ Pri bolnikih s sladkorno boleznijo so trajnejše učinke na raven glikiranega hemoglobina dokazali pri ljudeh, ki so bili telesno dejavni dlje časa in z manjšo intenzivnostjo, kot pri bolnikih, ki so vadili intenzivno (> 75 % Vo₂), pri čemer so porabili enako količino energije zaradi krajših intervalov.¹⁰⁶

Vaje za mišično moč naj bi tudi v odsotnosti aerobne vadbe znižale tveganje za razvoj sladkorne bolezni za 34 % skladno s podatki prospektivne študije, ki je sledila 32.000 moških 18 let. Skupina moških, ki je vadila zgolj aerobno vsaj 150 minut tedensko, je svoje tveganje za pojav sladkorne bolezni prepolovila, najboljši učinek pa so dosegli s kombinacijo aerobne in anaerobne telesne vadbe (59-odstotno zmanjšanje tveganja).¹⁰⁷ Tudi starejše študije so dokazale pomen vaj za moč, saj je v primerjavi s kontrolnimi skupinami (samo z eno vrsto telesne vadbe) samo skupina s kombinacijo aerobne vadbe in vaj za mišično moč dosegla značilno zmanjšanje ravni glikiranega hemoglobina v primerjavi s skupino, v kateri osebe niso bile telesno aktivne.¹⁰⁸ Postavlja se torej vprašanje, kako pomembno je strukturiranje telesne vadbe, torej jasno predpisovanje vaj v obliki terapevtskih ukrepov, ki bi ustrezno kombinirali vrste telesne dejavnosti.

Zaključek

Telesna nedejavnost vodi v izgubo mišične mase in spodbuja nastanek centralne debelosti, za katero je značilno kopičenje visceralnega maščevja. Znani so pogubni učinki čezmerne količine tega maščobnega tkiva in s tem povezanih adipokinov, medtem ko je delovanje miokinov, mišičnih dejavnikov, ki se sproščajo med telesno aktivnostjo, še nekoliko manj raziskano. Miokini dokazano ugodno delujejo na presnovo v sami mišični celici, torej avtokrino, kot tudi na endokrini in parakrini način na bližnja in oddaljena tkiva. Preko njih poteka komunikacija med organi, ki so vpleteni v presnovo glukoze in maščob. Zato je telesna dejavnost evolucijsko najugodnejši način preprečevanja inzulinske rezistence. Strukturirana telesna vadba pomaga vzdrževati telesno težo, v večjih količinah pa pomaga hujšati, če jo združijo z ustreznimi prehranskimi ukrepi. Vloga telesne dejavnosti pri preprečevanju in v nefarmakološkem zdravljenju sladkorne bolezni tipa II je podprta z izsledki študij, ki dokazujejo ugodne vplive, primerljive ali celo bolj učinkovite, kot so farmakološki ukrepi. Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2

imajo povečano tveganje za makro- in mikrovaskularne zaplete že v trenutku, ko jim postavijo diagnozo. Mnogi imajo že znano hipertenzijo in aterogeni lipidni profil. Posegi v spremembo življenjskega sloga v študijah niso izboljšali zgolj glukozne tolerance, temveč dokazali tudi zmanjšanje drugih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni.⁹⁶

Metaanaliza vseh študij, objavljenih pred letom 2007, je dokazala, da se tveganje za srčno-žilne bolezni pri zdravem posamezniku zniža za 11 %, če na svoje delovno mesto potuje aktivno, to je peš ali s kolesom.¹⁰⁹ Boj proti telesni nedejavnosti se lahko začne že z manjšimi posegi v življenjski slog, ki ne zahtevajo korenitih sprememb urnika zaposlenega posameznika.

Telesna vadba zmanjša tleče vnetje, ki je osnovni mehanizem v patogenezi večine kroničnih bolezni, in zagotovo izboljša presnovno urejenost. Telesna nedejavnost pa nasprotno pospešuje nastanek kroničnih bolezni, zato nekateri avtorji povezujejo sladkorno bolezen tipa 2, srčno-žilne bolezni, rak debelega črevesa, rak dojke in demenco v pojem bolezni telesne nedejavnosti (*»diseasome of physical inactivity«*).³⁴

Literatura

1. Kimm SYS, Glynn NW, Kriska AM, Barton BA, Kronsberg SS, Daniels SR, et al. Decline in physical activity in black girls and white girls during adolescence. *N Engl J Med* 2002; 347: 709–715.
2. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peters JC. Obesity and the environment: where do we go from here? *Science* 2003; 299: 853–5.
3. Levine JA, Miller JM. The energy expenditure of using a “walkand-work” desk for office workers with obesity. *Br J Sports Med* 2007; 41: 558–61.
4. Levine JA, Vander Weg MW, Hill JO, Klesges RC. Nonexercise activity thermogenesis: the crouching tiger hidden dragon of societal weight gain. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 729–36.
5. Veerman JL, Barendregt JJ, van Beeck EF, Seidell JC, Mackenbach JP. Stemming the obesity epidemic: a tantalizing prospect. *Obesity* 2007; 15: 2365–70.
6. Flechtner-Mors M, Ditschuneit HH, Johnson TD, Suchard MA, Adler G. Metabolic and weight loss effects of long-term dietary intervention in obese patients: four-year results. *Obes Res* 2000; 8: 399–402.
7. Lalonde L, Gray-Donald K, Lowensteyn I, Marchand S, Dorais M, Michaels G, et al. Comparing the benefits of diet and exercise in the treatment of dyslipidemia. *Prev Med* 2002; 35: 16–24.
8. Truesdale KP, Stevens J, Cai J. The effect of weight history on glucose and lipids: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 1133–43.
9. Danaei G, Ding EL, Mozaffarian D, Taylor B, Rehm J, Murray CJ, et al. The preventable causes of death in the United States: comparative risk assessment of dietary, lifestyle, and metabolic risk factors. *PLoS Med* 2009; 6: e1000058.
10. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Lancet Physical Activity Series Working Group. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012; 380: 219–29.
11. Fras Z, Maučec Zakotnik J, Govc Eržen J, Vrbovšek S, Leskošek B. Srčno žilna preventiva v Sloveniji – zgodba o uspehu in/ali kako smo lahko še boljši. In: Fras Z, eds: Slovenski forum za preventivo bolezni srca in žilja 2012. Zbornik prispevkov. Ljubljana: Združenje kardiologov Slovenije; 2012: p 10–29.
12. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US

- children and adolescents, 1999–2000. *JAMA* 2002; 288: 1728–32.
13. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295: 1549–55.
 14. Rolland-Cachera MF, Castetbon K, Arnault N, Bellisle F, Romano MC, Lehideux Y, et al. Body mass index in 7–9-y-old French children: frequency of obesity, overweight and thinness. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1610–6.
 15. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005; 352: 1138–45.
 16. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985; 100: 126–31.
 17. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation* 2000; 101: 828–33.
 18. Peterson MD, Sen A, Gordon PM. Influence of resistance exercise on lean body mass in aging adults: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 249–58.
 19. Katz MH. Writing More Specific Exercise Prescriptions. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1283–4.
 20. U.S. Department of Health and Human Services Website [Internet]. Washington, DC: 2008 Physical Activity Guidelines for Americans; [cited 2008 Nov 17]. Dosegljivo na: <http://www.health.gov/PAGuidelines>.
 21. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 496–80.
 22. Fujita T. Insulin resistance and salt-sensitive hypertension in metabolic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3102–7.
 23. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2010; 375: 181–3.
 24. Nunn AV, Guy GW, Brodie JS, Bell JD. Inflammatory modulation of exercise salience: using hormones to return to a healthy lifestyle. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 87.
 25. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46–56.
 26. Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA* 2008; 299: 1261–3.
 27. Krogh-Madsen R, Thyfault JP, Broholm C, Mortensen OH, Olsen RH, Mounier R, et al. A 2 wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 2010; 108: 1034–40.
 28. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen 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.
 29. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008; 15: 239–46.
 30. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100: 611–6.
 31. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 2007; 18(1): 137–57.
 32. Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women: interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med* 2005; 35: 779–830.
 33. Handschin C, Spiegelman BM. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008; 7203: 463–9.
 34. Pedersen BK. The diseaseome of physical inactivity—and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *J Physiol* 2009; 587: 5559–68.
 35. Bruunsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23: 15–39.
 36. Goldstein MS. Humoral nature of the hypoglycemic factor of muscular work. *Diabetes* 1961; 10: 232–4.
 37. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P, et al. Searching for the exercise factor: is IL 6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil* 2003; 24: 113–9.
 38. Bortoluzzi S, Scannapieco P, Cestaro A, Danielli GA, Schiaffino S. Computational reconstruction of the human skeletal muscle secretome. *Proteins* 2006; 62: 776–92.
 39. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 457–65.
 40. Phillips SM, Green HJ, Tarnopolsky MA, Heigenhauser GF, Hill RE, Grant SM. Effects of training duration on substrate turnover and oxidation during exercise. *J Appl Physiol* 1996; 81: 2182–91.
 41. Thomas M, Langley B, Berry C, Sharma M, Kirk S, Bass J, Kambadur R. Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation. *J Biol Chem* 2000; 275(51): 40235–43.
 42. McPherron AC, Lawler AM, Lee SJ. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF- β superfamily member. *Nature* 1997; 387: 83–90.
 43. Allen DL, Hittel DS, McPherron AC. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 1828–35.
 44. Hamrick MW. A role for myokines in muscle-bone interactions. *Exerc Sport Sci Rev* 2011; 39: 43–7.

45. Fischer C. P. Interleukin 6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 2006; 12: 6–33.
46. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Henson DA, Utter A, Davis JM, et al. Influence of mode and carbohydrate on the cytokine response to heavy exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 671–678.
47. Febbraio MA, Ott P, Nielsen HB, Steensberg A, Keller C, Krstrup P, et al. Hepatosplanchnic clearance of interleukin 6 in humans during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E397–402.
48. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. IL 6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E1272–8.
49. Hiscock N, Chan MH, Bisucci T, Darby IA, Febbraio MA. Skeletal myocytes are a source of interleukin 6 mRNA expression and protein release during contraction: evidence of fiber type specificity. *FASEB J* 2004; 18: 992–994.
50. Keller C, Hellsten Y, Steensberg A, Pedersen BK. Differential regulation of IL 6 and TNF-alpha via calcineurin in human skeletal muscle cells. *Cytokine* 2006; 36: 141–7.
51. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1154–62.
52. Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of interleukin 6 (IL 6), IL 1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL 6 suppresses IL 1 and TNF. *Blood* 1990; 75: 40–7.
53. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL 6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB J* 2003; 17: 884–6.
54. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL 6 enhances plasma IL 1ra, IL 10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: E433–7.
55. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. Irisinemia: A Novel Concept to Coin in Clinical Medicine? *Ann Nutr Metab* 2013; 63: 60–61.
56. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-α dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463–8.
57. Broholm C, Pedersen BK. Leukaemia inhibitory factor—an exercise-induced myokine. *Exerc Immunol Rev* 2010; 16: 77–85.
58. Nielsen AR, Pedersen BK. The biological roles of exercise-induced cytokines: IL 6, IL 8, and IL 15. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007; 32: 833–9.
59. Nielsen AR, Hojman P, Erikstrup C, Fischer CP, Plomgaard P, Mounier R, et al. Association between IL 15 and obesity: IL 15 as a potential regulator of fat mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4486–93.
60. Kola B, Boscaro M., RutteR GA., Grossman AB, Korbonits M. Expanding role of AMPK in endocrinology. *Trends Endocrinol Metab.* 2006; 17: 205–15.
61. Viollet B, Lantier L, Devin-Leclerc J, Hebrard S, Amouyal C, Mounier R, et al. Targeting the AMPK pathway for the treatment of type 2 diabetes. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2009; 14: 3380–400.
62. Ruderman N, Flier JS. Chewing the fat—ACC and energy balance. *Science* 2001; 291: 2558–9.
63. O'Neill HM. AMPK and Exercise: Glucose Uptake and Insulin Sensitivity. *Diabetes Metab J* 2013; 37: 1–21.
64. Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coin—mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 320724.
65. Gaich G, Chien JY, Fu H, Glass LC, Deeg MA, Holland WL, et al. The Effects of LY2405319, an FGF21 Analog, in Obese Human Subjects with Type 2 Diabetes. *Cell Metab* 2013; 18: 333–40.
66. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intake for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids.* Washington (DC): Washington National Academic Press; 2002.
67. Jakicic JM, Clark K, Coleman E, Donnelly JE, Foreyt J, Melanson E, et al. Appropriate intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 2145–56.
68. Andersen RE, Wadden TA, Barlett SJ, Zemel B, Verde TJ, Franckowiak SC. Effects of lifestyle activity vs structured aerobic exercise in obese women. *JAMA* 1999; 281: 335–40.
69. Ewbank PP, Darga LL, Lucas CP. Physical activity as a predictor of weight maintenance in previously obese subjects. *Obes Res* 1995; 3: 257–63.
70. Jakicic JM, Marcus BH, Gallagher KL, Napolitano M, Lang W. Effect of exercise duration and intensity on weight loss in overweight, sedentary women. *JAMA* 2003; 290: 1323.
71. Jakicic JM, Marcus BH, Lang W, Janney C. Effect of exercise on 24-month weight loss maintenance in overweight women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1550–9.
72. Jakicic JM, Winters C, Lang W, Wing RR. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in overweight women. *JAMA* 1999; 282: 1554–60.
73. Evans EM, Saunders MJ, Spano MA, Arngrimsson A, Lewis RD, Cureton KJ. Effects of diet and exercise on the density and composition of the fat-free mass in obese women. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: 1778–87.
74. Janssen I, Fortier A, Hudson R, Ross R. Effects of an energy restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care* 2002; 25: 431–8.
75. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003817.
76. Curioni CC, Lourenco PM. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int J Obes* 2005; 29: 1168–74.

77. Hunter GR, Bryan DR, Wetzstein CJ, Zuckerman PA, Bamman MM. Resistance training and intra-abdominal adipose tissue in older men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 1023–8.
78. Ibanez J, Izquierdo M, Arguelles I, Forga L, Larrion JL, Garcia-Unciti M, et al. Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 662–7.
79. Klimcakova E, Polak J, Moro C, Hejnova J, Majercik M, Viguier N, et al. Dynamic strength training improves insulin sensitivity without altering plasma levels and gene expression of adipokines in subcutaneous adipose tissue in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 5107–12.
80. Lemmer JT, Ivey FM, Ryan AS, Martel GF, Hurlbut DE, Metter JE, et al. Effect of strength training on resting metabolic rate and physical activity: age and gender comparisons. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(4): 532–41.
81. Fenkci S, Sarsan A, Rota S, Ardic F. Effects of resistance or aerobic exercises on metabolic parameters in obese women who are not on a diet. *Adv Ther* 2006; 23: 404–13.
82. Schmitz KH, Jensen MD, Kugler KC, Jeffery RW, Leon AS. Strength training for obesity prevention in midlife women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 326–33.
83. Levine JA, McCrady SK, Lanningham-Foster LM, Kane PH, Foster RC, Manohar CU. The role of free-living daily walking in human weight gain and obesity. *Diabetes* 2008; 57: 548–54.
84. Laverty AA, Mindell JS, Webb EA, Millett C. Active travel to work and cardiovascular risk factors in the United Kingdom. *Am J Prev Med* 2013; 45: 282–8.
85. Tuomilehto J, Wolf E. Primary prevention of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; 10: 238–248.
86. King H, Dowd JE. Primary prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33: 3–8.
87. Tuomilehto J, Tuomilehto-Wolf E, Zimmet P, Alberti K, Knowler W. Primary prevention of diabetes mellitus. In: Alberti K, Zimmet P, DeFronzo R, Keen H, eds. *International textbook of diabetes mellitus*. Chichester, England: John Wiley, 1997: 1799–827.
88. Hamman RF. Genetic and environmental determinants of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes Metab Rev* 1992; 8: 287–338.
89. Stern MP. Kelly West Lecture: primary prevention of type II diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 399–410.
90. Ohlson LO, Larsson B, Bjorntorp P, et al. Risk factors for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: thirteen and one-half years of follow-up of the participants in a study of Swedish men born in 1913. *Diabetologia* 1988; 31: 798–805.
91. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991; 338: 774–778.
92. O'Neill HM, Maarbjerg SJ, Crane JD, Jeppesen J, Jorgensen SB, Schertzer JD, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) beta2 muscle null mice reveal an essential role for AMPK in maintaining mitochondrial content and glucose uptake during exercise. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 16092–16097.
93. Kennedy JW, Hirshman MF, Gervino EV, Ocel JV, Forse RA, Hoenig SJ, et al. Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1192–1197.
94. Skvarča A. Nefarmakološko zdravljenje. In: Medvešček M, ed: *Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih osebah*. Ljubljana: Združenje endokrinologov Slovenije; 2011. Dosegljivo na : www.endodiab.si.
95. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. for the Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus by Changes in Lifestyle among Subjects with Impaired Glucose Tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350.
96. Eriksson J, Lindstrom J, Valle T, et al. Prevention of type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland: study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia* 1999 ; 42: 793–801.
97. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise: the 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34: 891–898.
98. Pan XR, Li GW, Hu YH, 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.
99. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. 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.
100. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1285–95.
101. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145–54.
102. Mearns BM. Diabetes: Look AHEAD published: weight loss not linked to fewer cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 501.
103. McAuley PA, Kokkinos PF, Oliveira RB, Emerson BT, Myers JN. Obesity paradox and cardiorespiratory fitness in 12,417 male veterans aged 40 to 70 years. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 115–21.
104. Kokkinos P, Myers J, Faselis C, Doumas M, Kheirbek R, Nylen E. BMI-mortality paradox and fitness in African American and Caucasian

- men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 1021–7.
105. Larsen JJ, Dela F, Madsbad S, Galbo H. The effect of intense exercise on postprandial glucose homeostasis in type II diabetic patients. *Diabetologia* 1999; 42: 1282–92.
106. Li J, Zhang W, Guo Q, Liu X, Zhang Q, Dong R, et al. Duration of exercise as a key determinant of improvement in insulin sensitivity in type 2 diabetes patients. *J Exp Med* 2012; 227: 289–96.
107. Grøntved A, Rimm EB, Willett WC, Andersen LB, Hu FB. A prospective study of weight training and risk of type 2 diabetes mellitus in men. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1306–12.
108. Church TS, Blair SN, Cocreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2253–62.
109. Hamer M, Chida Y. Active commuting and cardiovascular risk: a meta-analytic review. *Prev Med* 2008; 46: 9–13.