UDC 616.379–008.64:612.766.1

Efekti dvonedeljnog programa individualno dozirane fizičke aktivnosti na insulinsku rezistenciju kod gojaznih insulin-nezavisnih dijabetičara

Milica Čizmić*, Mirjana Životić-Vanović†, Slobodan Živanić†, Radosav Dragojević*

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za endokrinologiju, †Institut za medicinska istraživanja, **Beograd**

Poznato je da se pod uticajem redovne, individualno dozirane aerobne fizičke aktivnosti može povećati biološka efikasnost insulina povećanjem broja insulinskih receptora, njihove senzitivnosti i efikasnosti, povećanjem koncentracije glukoznog transportera GLUT-4 na nivou ćelijske membrane. Cilj istraživanja je da se utvrdi da li se primenom programa individualno dozirane fizičke aktivnosti u periodu od 14 dana kod gojaznih insulin-nezavisnih dijabetičara (tip 2 dijabetesa) uz povećanje maksimalne potrošnje kiseonika - (VO_2)max ostvaruje i smanjenje insulinske rezistencije (M/I). Kod 10 tip 2 dijabetičara životnog doba 47,6 ± 4,6 god. (grupa E) u periodu od 14 dana primenjen je program aerobnog treninga, 10 sesija od po 35 min hodanja na pokretnoj traci, intenziteta 60,8% (VO_2)max, učestalosti pet puta nedeljno uz dijetu od 1 600 kcal. U isto vreme drugih 10 tip 2 dijabetičara životnog doba 45,9 ± 5,6 god. (grupa K) bili su samo na dijeti od 1 600 kcal. Pre i nakon ovog perioda u obe grupe određena je: insulinska senzitivnost (M/I) metodom hiperinsulinskog euglikemijskog klampa i (VO_2)max Astrandovim testom opterećenja na ergobiciklu. Za razliku od K grupe u drugom testiranju kod E grupe dobijeno je značajno povećanje M/I (1,23 ± 0,78 prema 2,42 ± 0,95 (mg/kg/min)(mU) p<0,001, 96,75%) i povećanje (VO_2)max (26,34 ± 4,26 prema 29,16 ± 5,01 ml/kg/min p<0,05, 10,71%). Rezultati ukazuju da je kod naših ispitanika primenjeni dvonedeljni program aerobnog treninga značajno uticao na povećanje aerobne sposobnosti i insulinske senzitivnosti.

Ključne reči: **dijabetes melitus, insulin-nezavisni; gojaznost; vežbanje; receptori, insulinski; insulin, rezistencija; kiseonik, potrošnja; glukoza, klamp tehnika.**

Uvod

Insulinsku rezistenciju karakteriše smanjena biološka efikasnost insulina uz prisustvo hiperinsulinizma, primarnog faktora nastanka rane i evolutivne ateroskleroze (1). Smatra se da je insulinska rezistencija sa hiperinsulinizmom osnovna karika u razvojnom procesu od gojaznosti ka insulin-nezavisnom dijabetesu (tip2 dijabetes). Ovakvom razvoju doprinosi smanjena fizička aktivnost (hipokinezija) koja se manifestuje smanjenom fizičkom sposobnošću (2). Pod uticajem redovne, individualno dozirane fizičke aktivnosti aerobnog karaktera može se povećati biološka efikasnost insulina: povećanjem broja insulinskih receptora, njihove senzitivnosti i efikasnosti, kao i povećanjem koncentracije glukoznog transportera–4 (GLUT-4) na nivou ćelijske membrane mišića i masnog tkiva (3, 4).

Već nakon jednokratne fizičke aktivnosti prolazno se povećava broj i senzitivnost insulinskih receptora za 36% (3). Kod treniranih osoba vezivanje insulina za receptore je čak 69% veće nego kod sedentarnih zdravih. Utvrđena je značajna linearna korelacija između (VO_2)max i periferne potrošnje glukoze merene euglikemijskim hiperinsulinskim klampom (5, 6). Postoje podaci o povećanju insulinske senzitivnosti pod uticajem programirane fizičke aktivnosti čak i

u odsustvu povećanja $(VO_2)max$ (6). Međutim, svi ovi rezultati dobijeni su nakon programa fizičke aktivnosti dužeg trajanja.

S obzirom na to da se primenom individualno dozirane fizičke aktivnosti kod zdravih netreniranih osoba povećanje $(VO_2)max$ može očekivati već posle dve nedelje, smatrali smo da se primenom ovakvog programa individualno dozirane fizičke aktivnosti u periodu od 14 dana, uz adekvatan režim ishrane, uz povećanje maksimalne potrošnje kiseonika kod gojaznih tip 2 dijabetičara može ostvariti i smanjenje insulinske rezistencije (7). Sa tim ciljem smo u grupi muškaraca sa tip 2 dijabetesom i indeksom telesne mase(ITM) od 25 do 30 kg/m^2 primenili dvonedeljni program individualno dozirane fizičke aktivnosti (E grupa) i ovu grupu uporedili sa tip 2 dijabetičarima istog stepena gojaznosti kod kojih nije primenjena fizička aktivnost (K grupa). Obe grupe u periodu ispitivanja su podvrgnute istom programu dijetalne ishrane. Pre i posle programa kod ispitanika obe grupe odredili smo: osnovne antropometrijske pokazatelje, maksimalnu potrošnju kiseonika i insulinsku rezistenciju. Procenili smo efekat programa individualno dozirane fizičke aktivnosti na osnovu maksimalne potrošnje kiseonika i stepena insulinske rezistencije. Ove efekte uporedili smo sa promenama istih pokazatelja kod kontrolne grupe.

Metode

Ispitivanje je obavljeno kod 20 muškaraca sa insulinnezavisnim dijabetesom, odabranim prema unapred zadatim kriterijumima. Uslovi za učešće u eksperimentu bili su: trajanje bolesti duže od šest meseci, utvrđena insulinska rezistencija izražena preko potrošnje glukoze (M vrednost manja od 4,7 mg/kg/min) u toku euglikemijskog hiperinsulinskog klampa pri kontinuiranoj infuziji insulina od 1,5 mU/kg/min i pri euglikemiji, sa zadovoljavajućom glikoregulacijom (HbA1C<10%) ostvarenom dijetetskim režimom ishrane od 1 600 kcal uz postojanje prvog stepena gojaznosti po Garrowu (ITM=25–30 kg/m^2), odsustvo znakova kardiovaskularnih oboljenja i primene bilo kakve medikamentne terapije. Ispitanici su metodom slučajnog izbora bili podeljeni u dve grupe: E (eksperimentna) i K (kontrolna). Prosečna životna dob u E grupi bila je 47,80 ± 4,39 godina, a u K grupi 46,20 ± 5,90 godina.

Telesna visina (TV) i telesna masa (TM) mereni su osobnom vagom sa visinometrom. Na osnovu njihovih vrednosti izračunat je indeks telesne mase (ITM) prema formuli: ITM=telesna masa (TMkg) : telesna površina (TPm^2). Debljina kožnih nabora iznad bicepsa, tricepsa i subskapularnog mišića merena je kaliperom „John Bull" (8). Na osnovu dobijenih rezultata debljine kožnih nabora određivan je procenat telesne masti u strukturi sastava tela (F%) regresionom jednačinom Durinaa i Womersleya. Obim struka (OS) i obim bokova (OB) mereni su santimetarskom trakom. Distribucija telesnih masti procenjivana je iz količnika OS i OB (OS/OB), na osnovu kriterijuma *Canadian standardized test of fitness* (CSTF) (9).

Maksimalna potrošnja kiseonika $(VO_2)max$ indirektno je određena u Astrandovom submaksimalnom testu opterećenja na bicikl-ergometru (10). Nivo maksimalne potrošnje kiseonika procenjivan je prema klasifikaciji Svetske zdravstvene organizacije, koja je poslužila i kao osnov za izračunavanje odstupanja od „očekivane prosečne vrednosti" (OPV) $(VO_2)max$ prema godinama starosti (11).

Program fizičke aktivnosti sastojao se od sesija hodanja na pokretnoj traci pet puta nedeljno u trajanju od po 35 min. Intenzitet napora je doziran na osnovu prethodno određene vrednosti $(VO_2)max$, preko maksimalne rezerve frekvencije srčanog rada, metodom Karvonena (12). Svaka sesija se sastojala od tri dela: zagrevanje (5 min), trenažne aktivnosti (25 min) i „hlađenja" (5 min). U prvom delu primenjen je intenzitet rada od 45 do 55%, u drugom 55–75% i u trećem 45–55% $(VO_2)max$. Tokom svake sesije kontinuirano su praćene i memorisane vrednosti frekvencije srčanog rada instrumentom Sport Tester Training System. Arterijski krvni pritisak meren je pre početka sesije, na kraju perioda optimalne trenažne aktivnosti i na kraju trominutnog oporavka.

Kod ispitanika E grupe u okviru fizičke aktivnosti primenjeno je ukupno 10 sesija vežbanja. Sesije su primenjivane svakog radnog dana u prepodnevnim satima. Na kraju svake sesije iz memorisanih vrednosti radnog pulsa izračunavani su prosečni energetski zahtevi izvršenog rada. Ovi podaci su korišćeni za korekciju intenziteta opterećenja u slučajevima njihovog odstupanja od doziranih vrednosti i za nadoknađivanje utvrđenog energetskog rashoda u vidu dodatnog obroka propisanom režimu ishrane.

Kod ispitanika E grupe pre i 24 sata nakon programa fizičke aktivnosti određivana je insulinska rezistencija. Period od dijagnostikovanja insulinske rezistencije do početka programa fizičke aktivnosti bio je kraći od mesec dana. Maksimalna potrošnja kiseonika određivana je dva puta u dva uzastopna dana, i to neposredno pre početka programa fizičke aktivnosti i trećeg i četvrtog dana po njegovom završetku.

Kod ispitanika K grupe insulinska rezistencija, maksimalna potrošnja kiseonika određivani su u istim vremenskim razmacima kao kod ispitanika E grupe.

Potrošnja glukoze merena je dvočasovnim euglikemijskim hiperinsulinskim klampom. Brzina insulinske infuzije od 1,5 mU/kg/min u toku testa bila je konstantna, a brzina infuzije glukoze varijabilna radi održavanja konstantne glikemije. Glukoza je uzimana iz kapilarne krvi metodom uboda iglom u jagodicu prsta i merena analizatorom za glukozu Backman, a insulinemija i C peptid iz venske krvi mereni su radioimunološkom metodom pomoću standardnih RIA dijagnostičkih kompleta INEP. Insulin i glukoza davani su intravenski u infuziji pomoću Oximetrix infuzione pumpe. Za vreme perioda „klampovanja" srednja vrednost glikoze u serumu bila je na nivou euglikemije. Da bi se postigla euglikemija u uslovima hiperisulinemije, upotrebljen je algoritam koji su opisali De Fronzo i saradnici (13). Indeks insulinske rezistencije (M/I) određivan je tako što u vrednost prosečne potrošnje glukoze u stanju euglikemije

(M) podeljene sa vrednošću insulinemije (I) izmerene u istom periodu (13).

Ispitivanje je obavljeno po principu četvoropoljnog eksperimentnog dizajna. Iz dobijenih vrednosti obeležja posmatranja izračunata je aritmetička sredina, standardna devijacija i standardna greška aritmetičkih sredina. Značajnost razlika između vrednosti dobijenih u pojedinim ispitivanjima u okviru iste grupe ocenjivana je metodom diferencije za male zavisne uzorke, a između E i K grupe Studentovim t-testom. Kao kriterijum statističke značajnosti razlika uzeta je vrednost od $p<0,05$ i manja.

Rezultati

U prvom ispitivanju prosečne vrednosti ITM, F% i OS/OB kod ispitanika E i K grupe nisu se značajno razlikovale. Tokom perioda ispitivanja ni u E, ni u K grupi nije došlo do značajnih promena prosečnih vrednosti ITM (tabela 1).

Grupe E i K se u I ispitivanju nisu međusobno značajno razlikovale u prosečnim vrednostima indeksa insulinske senzitivnosti (M/I). U II ispitivanju u grupi E utvrđeno je značajno povećanje prosečnih vrednosti M/I ($p<0,001$), koje je izraženo u procentima iznosilo je 96,75%.

U grupi K između prosečnih vrednosti M/I u I i II ispitivanju nije bilo značajnih razlika. Za razliku od prvog, u drugom ispitivanju prosečne vrednosti M/I u E grupi bile su značajno veće nego u K grupi ($p<0,05$) (slika 2).

Grupe E i K se u I ispitivanju nisu međusobno značajno razlikovale u prosečnim vrednostima potrošnje glukoze (u stanju njene stabilne potrošnje) (M) u toku euglikemijskog hiperinsulinskog klampa. Međutim, poboljšanje insulinske senzitivnosti u grupi E bilo je praćeno značajnim povećanjem potrošnje glukoze (M) (1,60 ± 1,07 prema 2,85 ± 1,06 mg/kg/min, $p<0,05$), koje je u proseku iznosilo 78,1%. Za razliku od prvog u drugom ispitivanju prosečne vrednosti M u E grupi bile su značajno veće u odnosu na vrednosti u K grupi ($p<0,05$) (slika 3).

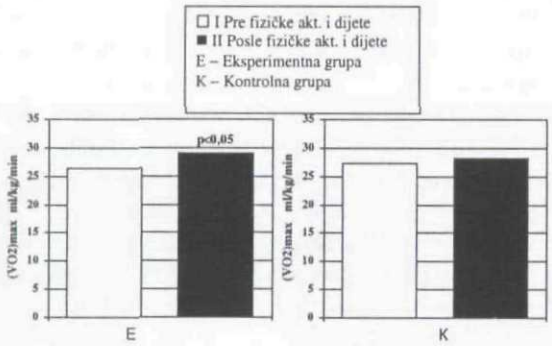
Tabela 1

Vrednosti antropometrijskih pokazatelja u eksperimentnoj (E) i kontrolnoj (K) grupi pre i posle fizičke aktivnosti i dijete

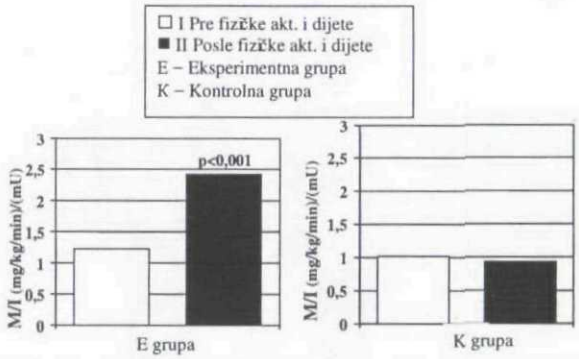
Grupa (br. ispitanika)	ITM (kg/m^2)		F (%)	OS/OB
	pre	posle		
E (10)	28,37 ± 1,67	27,85 ± 1,82	26,7 ± 2,4	0,90 ± 0,04
K (10)	27,80 ± 2,42	27,75 ± 2,39	26,3 ± 6,1	0,89 ± 0,03

ITM – Indeks telesne mase
F (%) – Procenat masti u strukturi sastava tela
OS/OB – Odnos obima struka i obima bokova

U prvom ispitivanju nije utvrđena značajna razlika između prosečnih vrednosti $(VO_2)max$ u E i K grupi. Ove vrednosti su kod obe grupe u proseku bile niže od „očekivanih prosečnih vrednosti" prema godinama starosti (za muškarce 40–49 god.) u E grupi za 12,7%, a u K grupi za 11,8%. Pod uticajem programa fizičke aktivnosti u grupi E prosečne vrednosti $(VO_2)max$ u II ispitivanju značajno su povećane ($p<0,05$), dok u grupi K nije utvrđena značajna razlika između prosečnih vrednosti u I i II ispitivanju (slika 1).



Sl. 1 - Prosečne vrednosti maksimalne potrošnje kiseonika pre i posle fizičke aktivnosti i dijete

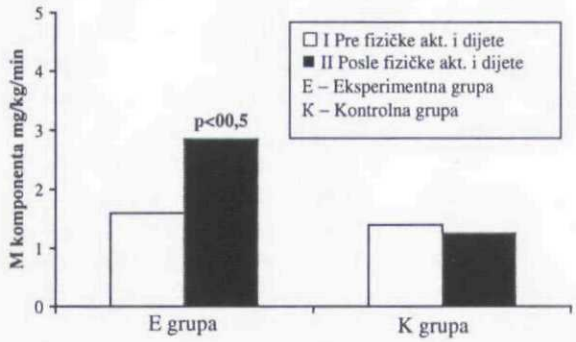


Sl. 2 - Prosečne vrednosti insulinske senzitivnosti (M/I) pre i posle fizičke aktivnosti i dijete

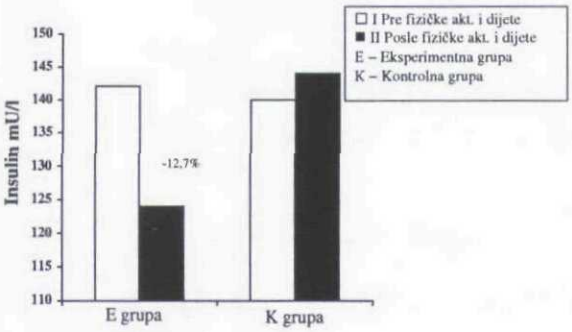
Prosečne vrednosti hiperinsulinskog platoa nisu se značajno razlikovale u toku hiperinsulinskog euglikemijskog klampa kod ispitanika iz E i K grupe u I i II ispitivanju. Kod ispitanika iz E grupe hiperinsulinski plato u II ispitivanju bio je manji za 12,7%, dok je u K grupi bio vaći za 2,91% (slika 4).

Prosečni rezultati bazalnih insulinemija su u oba ispitivanja kod obe grupe bili u granicama referentnih vredno-

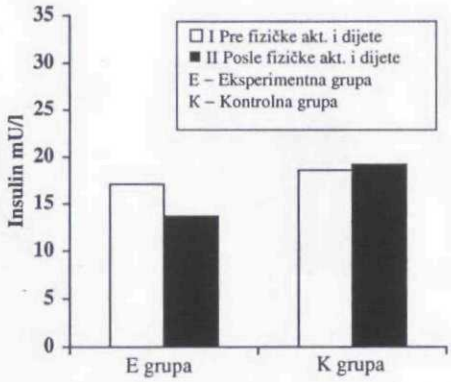
сти. За разлику од I испитивања, просечне вредности концентрације инсулина у Е групи су у II испитивању биле значајно ниже него у К групи (13,7 ± 6,01 према 19,19 ± 5,01 mU/l p<0,05) (слика 5).



Sl. 3 - Просечне вредности потрошње глукозе (М) у току еуглікемијског хиперинсулинског „клампа" пре и после физичке активности и дијете



Sl. 4 - Просечне вредности постигнуте концентрације инсулина у току хиперинсулинског еуглікемијског „клампа" за време хиперинсулинског платоа пре и после физичке активности и дијете



Sl. 5 - Просечна концентрација базалног инсулина у серуму пре и после физичке активности и дијете

Diskusija

Himsworth je 1930. god. zapazio da se bolesnici sa šećernom bolešću mogu podeliti u dve grupe: one koji su osetljivi na supkutano dati insulin i na one koji nisu. Berson i Yalow 1970. god. prvi put dovode u vezu insulinsku rezistenciju sa stanjem ćelija i tkiva celog tela koja zahtevaju veću količinu insulina od normalne da bi se postigla adekvatna metabolička reakcija. Reaven je 1988. god. opisao karakteristike insulinske rezistencije (IR) i definisao osobine „Sindroma X". Pretpostavlja se da je IR primarno genska abnormalnost, odnosno rezultat je interakcije poligenskih simultanih mutacija.

Insulin ostvaruje svoj efekat na nivou mišića, masnog tkiva i jetre. U tipu 2 dijabetesa zbog IR smanjena je aktivnost lipoproteinske lipaze a samim tim i povećana sinteza slobodnih masnih kiselina koje, sa jedne strane, na nivou jetre utiču na povećanje glikogenolize i glukoneogeneze, na nivou mišića smanjuju korišćenje glukoze i njenu potrošnju, što dovodi do hiperglikemije. Nivo slobodnih masnih kiselina ima tendeciju povećanja uporedo sa povećanjem glukoze u plazmi, koji inhibišu sekreciju beta ćelija pankreasa i dalje dovode do smanjenja insulinske aktivnosti na nivou perifernih tkiva. Nastaje mehanizam odbrane ćelija od hiperglikemije na nivou jetre, mišića i masnog tkiva smanjenjem broja insulinskih receptora, njihove senzitivnosti i efikasnosti. Fenomen se naziva lipidna glukotoksičnost.

Pre više od 50 god. prvi put je ukazano da smanjena fizička aktivnost utiče na insulinsku rezistenciju. Od tog vremena do danas u mnogim istraživanjima je preciznije potvrđena povezanost fizičke aktivnosti i IR. To posebno potrvđuju najnovija istraživanja gde je fizička aktivnost kvantifikovana merenjem nivoa aerobne sposobnosti, a insulinska senzitivnost klamp procedurama. Dokazano je da je prevalenca tip 2 dijabetesa dva puta veća kod sedentarnih osoba nego u grupi fizički aktivnih. Pored nepovoljne uloge snižene fizičke sposobnosti na IR odnosno poremećaje glikoregulacije, samostalnu ili doprinoseću ulogu imaju stanja izraženije gojaznosti, posebno njenog prvog stepena ispoljenosti (14, 15).

Utvrđeno je da jednokratna fizička aktivnost povećava insulinom stimulisanu potrošnju glukoze kod zdravih osoba, kao i onih sa IR. Ovi efekti su kratkotrajni, te se fizička aktivnost mora ponavljati i primenjivati redovno u dužem vremenskom periodu ako se žele povoljni terapijski rezultati (16).

Povoljni efekti redovne fizičke aktivnosti na insulinsku senzitivnost utrvđeni su kod zdravih osoba i kod tip 2 dijabetičara (17, 18). Kod starijih osoba redovnim aerobnim vežbanjem insulinska senzitivnost može se povećati do nivoa tipičnog za mlade sedentarne osobe, i to nezavisno od promena telesne mase i strukture sastava tela (17, 19).

Postoji određena raznolikost u proceni efekata primenjene fizičke aktivnosti kod bolesnika sa tip 2 dijabetesom, koja bi mogla da se objasni različitim stepenima ispoljenosti IR ili metaboličke kontrole. Koivisto i De Fronzo 1984. god. primenom fizičke aktivnosti dokazali su poboljšanje periferne insulinske senzitivnosti kod NIDDM, merene kao potrošnja glukoze za vreme hiperinsulinskog euglikemijskog klampa (14). Lampman i saradnici 1987. god. kod osoba sa IR i NIDDM nalaze da fizička aktivnost, sama za sebe, ne poboljšava uvek osetljivost skeletnih mišića na in-

sulin, već da povećanje (VO_2)max najverovatnije predstavlja uslov za poboljšanje metabolizma glukoze i insulina (20).

U istraživanjima Krotkiewskog sa saradnicima 1985. god. (21) i De Fronza tri godine kasnije (22) dokazano je da smanjenje IR zavisi od bazalnog nivoa insulina pre primene fizičke aktivnosti. Smanjenje lučenja insulina nakon primene fizičke aktivnosti izrazitije je kod osoba sa inicijalno visokim nivoom insulina i C peptida. U odnosu na njih kod bolesnika sa tip 2 dijabetesom kod kojih je dijagnostikovan inicijalno nizak nivo insulina i pored višeg stepena IR, efekat fizičke aktivnosti na promenu bazalne koncentracije insulina bio je znatno manji. Međutim, tolerancija na glukozu je kod ovih bolesnika poboljšana zbog povećanja periferne senzitivnosti na insulin (22).

Nakon primene individualno doziranog programa fizičke aktivnosti, u našem istraživanju, smanjene su bazalne insulinemije sa 17,05 ± 4,46 na 14,41 ± 6,07 mU/l ili za 19,8%. Postignuta promena ipak nije statistički značajna. Potrebno je istaći da su naši ispitanici imali normalne vrednosti jutarnjih insulinemija i zadovoljavajući kvalitet glikoregulacije pre ispitivanja. Kao što je predviđeno programom, ispitanici iz obe grupe tokom ispitivanja nisu menjali telesnu masu kako bi se sigurnije procenio efekat same fizičke aktivnosti. Programom fizičke aktivnosti kod naših ispitanika smanjene su insulinemije i tokom dijagnostičke procedure klampa (hiperinsulinemijski plato) za 12,7%, što govori za povećanu insulinsku senzitivnost. U kontrolnoj grupi insulinski plato je tokom klampa bio veći za 2,91%.

U sličnom istraživanju gde je insulinska metabolička efikasnost merena određivanjem insulinemija tokom OGTT u toku 5h već nakon desetodnevnog programa individualno dozirane fizičke aktivnosti kod tip 2 dijabetičara sa zadovoljavajućim stepenom metaboličke kontrole i bez promene telesne mase dokazano je povećanje biološke efikasnosti insulina što znači smanjenje bazalnih insulinemija i površine ispod stimulacione krive za 33,1% uz korekciju poznog hipersekrecijskog pika (23). Ove činjenice potvrđuju i rezultati Trovatija sa saradnicima, koji su kod NIDDM još 1984. god. dokazali da šestonedeljni program fizičke aktivnosti u trajanju od jednog sata, intenziteta 50–60% (VO_2)max poboljšava nivo glukoze, toleranciju na oralno unetu glukozu i aktivnost insulina (24).

U istraživanju Valleranda i Lupiena 1986. god. dokazano je da ako je IR izražena i perzistentna, da bi se poboljšala insulinska senzitivnost skeletnih mišića, potrebno je da fizička aktivnost bude većeg intenziteta i kombinovana sa dijetom koja sadrži dosta ugljenih hidrata (25). Reaven i Olefsky 1974. godine kod gojaznih bolesnika sa tip2 dijabetesom dokazali su da sam gubitak u telesnoj masi smanjuje nivo glukoze i povećava insulinsku senzitivnost (26). Smatra se da je kod gojaznih bolesnika sa tip 2 dijabetesom kombinacija fizičke aktivnosti i kalorijska restrikcija optimalan terapijski pristup, što je dokazano u radovima Lampmana 1987. god. (20). U studiji Segala i saradnika 1992. god. ukazuje se i na povećanje termogeneze kod tip 2 dijabetičara nakon fizičke aktivnosti na bicikl-ergometru, u toku 12 nedelja i kada nije promenjena telesna masa, što dodatno povećava insulinsku senzitivnost (27). Sve veća pažnja pridaje se uticaju fizičke aktivnosti i sredstava koja pojačavaju osetljivost na insulin koji povećavaju efekte termogenetskih beta-3 adrenoreceptora koji učestvuju u nastanku IR na nivou masnog tkiva. Uticajem na ove receptore povećava se insulinska senzitivnost, smanjuje nivo slobodnih masnih kiselina i glikemije u krvi (28).

Adaptacija skeletnih mišića programiranim fizičkim aktivnostima kod tip 2 dijabetičara od velikog je značaja, jer je u njima središte glavnih patogenetskih poremećaja periferne IR. James i saradnici (29) su 1986. godne dokazali da fizička aktivnost povećava gustinu kapilara u mišićima, što utiče na povećanje mišićne insulinske senzitivnosti. Adaptacionim mehanizmima povećava se broj crvenih mišićnih skeletnih vlakana koja su insulin senzitivnija u odnosu na bela, te se tako menja njihov odnos u treniranom mišiću. Crvena mišićna vlakana, uz to, bogatija su oksidativnim enzimima i glikogenom. Henriksson je 1977. god. dokazao da se nakon fizičke aktivnosti povećava gustina mišićnih kapilara kod zdravih osoba (30). Intenzitet fizičke aktivnosti može biti važan činilac u povećanju nivoa insulinom stimulisanog transportera glukoze na ćelijskoj membrani (GLUT-4), što doprinosi poboljšanju insulinske senzitivnosti na nivou mišića (31).

Fizička aktivnost povećava metabolizam glikoze i na nivou ćelija masnog tkiva. To se ostvaruje povećanjem insulinom stimulisane potrošnje glukoze, povećanjem transporta kroz ćelijsku membranu, kao i aktiviranjem samih intracelularnih mehanizama. U istraživanjima Wardzala 1982. god. ovi efekti su više rezultat celularnih, postreceptorskih mehanizama nego povećanja vezivanja insulina za receptore ili povećanja koncentracije transportera za glukozu, kao i smanjena veličine ćelija adipocita (32).

Još 1987. god. Lampman i saradnici su dokazali da osobe sa tip 2 dijabetesom imaju niži nivo (VO_2)max u odnosu na zdrave (33). U istraživanjima Allenberga i saradnika 1988. god. kod obolelih od NIDDM postignuto je povećanje (VO_2)max za 10% nakon fizičkog treninga (34). U stanju loše metaboličke kontrole kod dijabetičara tipa 2 fizička aktivnost ne poboljšava ni maksimalnu potrošnju kiseonika, ni metaboličku kontrolu koja se, naprotiv, može i pogoršati (35). Ovo se objašnjava nemogućnošću takvih bolesnika da postignu dovoljan intenzitet fizičkog napora koji je nužan za postizanje povoljnih efekata. U istraživanjima Lampmana i saradnika 1987. god. kao i kasnije Dragojevića 1992. god. (23) dokazano je da dijabetičari u stanju relativno zadovoljavajuće glikoregulacije povećanjem (VO_2)max značajno poboljšavaju metaboličku kontrolu.

Kod tip 2 dijabetičara sa prvim stepenom gojaznosti već nakon prve sesije vežbanja povećava se insulinom stimulisana potrošnja glukoze za 22%, a posle šeste nedelje programiranih mišićnih aktivnosti za 42% (36). Upadljiva je razlika između efekata jednokratnog i vešenedeljnog vežbanja. Međutim, poboljšanje insulinske senzitivnosti i pod uti-

cajem programirane fizičke aktivnosti održava se samo 12–48 sati nakon poslednje sesije vežbanja. Praktično, gubi se već nakon tri do pet dana mirovanja. To ukazuje da se ukupno poboljšanje insulinske senzitivnosti nakon programa fizičke aktivnosti postiže sumarnim efektom kompletnog programa i poslednje sesije vežbanja (37).

U većini radova ističe se da je povećanje insulinske senzitivnosti pod uticajem redovne, programirane fizičke aktivnosti aerobnog karaktera proporcionalno ostvarenom povećanju aerobne sposobnosti, ali ima podataka o njenom povećanju i u programima bez promena (VO_2)max i ITM (38). Eriksson sa sar. je dokazao da 12-nedeljni program kružnog treninga pojedinih mišićnih grupa sa teretom i bez promene (VO_2)max utiče na povećanje insulinske senzitivnosti za 38%. U istraživanju su učestvovali insulin rezistentni dijabetičari sa tip 2 dijabetesom i sa prvim stepenom gojaznosti (39, 40).

Novija istraživanja ukazuju na to da i fizička aktivnost sa opterećenjem pojedinih grupa mišića, ako je pravilno odabrana i dozirana, takođe može da utiče na smanjenje IR. Naime, ovakve aktivnosti stimulišu mišiće na način koji se razlikuje od stimulacije aerobnim treningom i time, za sada nepoznatim mehanizmima, dodatno doprinose povećanju insulinom izazvane potrošnje glukoze (40). To su razlozi zbog kojih se u okviru terapije IR sve više preporučuje kombinacija aerobnog treninga i kružnog treninga sa opterećenjem pojedinih grupa mišića umerenog intenziteta, učestalosti tri do sedam sesija nedeljno, u trajanju svake sesije od 15 do 60 min (39).

Na osnovu rezultata dosadašnjih istraživanja smatra se nespornim da redovna fizička aktivnost utiče na smanjenje IR. Međutim, još uvek ima nedoumica vezanih za izbor oblika fizičke aktivnosti, učestalosti, intenziteta i trajanja vežbi.

U ovom istraživanju primenjen je dvonedeljni program isključivo aerobnog treninga. Prosečna vrednost relativnog intenziteta opterećenja u toku programa fizičke aktivnosti za sve ispitanike E grupe iznosila je 60,83% (VO_2)max.

Pod uticajem primenjenog programa fizičke aktivnosti značajno je povećana prosečna vrednost (VO_2)max ($p<0,05$), što je izraženo u procentima iznosilo 10,71% i pored toga što kod dvojice od njih nije utvrđeno povećanje (VO_2)max. Uprkos tome, u ovoj grupi je u II ispitivanju kod svih ispitanika utvrđeno povećanje insulinske senzitivnosti izraženo kao M/I, koje je bilo statistički značajno ($p<0,001$) i u procentima je iznosilo 96,75%. Ostvareno povećanje M/I bilo je znatno veće od onih koja su drugi istraživači dobili nakon primene različitih programa aerobnog treninga. Izrazitijem povećanju insulinske senzitivnosti u našem istraživanju verovatno su doprinele niske inicijalne vrednosti M/I naših ispitanika, odnosno veoma visok stepen insulinske rezistencije. U kontrolnoj grupi tokom perioda ispitivanja nisu utvrđene značajne promene (VO_2)max i M/I.

Korelacionom analizom je utvrđeno da je povezanost povećanja M/I i (VO_2)max bila statistički značajna ($p<0,05$, $r=0,75$).

Visoka statistička značajnost dobijena je poređenjem povećanja M/I i individualnog nivoa podnetog opterećenja ($p<0,001$, $r=0,88$).

S druge strane, između nivoa podnetog relativnog opterećenja i povećanja (VO_2)max nije utvrđena statistička značajnost ($p=0,23$, $r=0,41$).

Najveći stepen IR dokazan je kod četiri ispitanika sa inicijalno najnižim (VO_2)max u E grupi. Kod njih je postignuto upadljivo najveće povećanje (VO_2)max, što izraženo u procentima iznosi 17,6% i smanjenje IR za 220,7%. Za razliku od njih, kod četiri ispitanika sa inicijalno najvećim (VO_2)max i manjim stepenom IR povećanje (VO_2)max je manje samo za 6,75%, što je praćeno i manjim procentom smanjenja IR od 74,7%. Rezultati ukazuju na to da su kod ispitanika sa najnižim (VO_2)max i najvećim stepenom IR postignuti najbolji efekti na povećanje maksimalne potrošnje kiseonika i insulinske senzitivnosti.

Zaključak

Dvonedeljni program aerobnog treninga značajno je uticao na povećanje insulinske senzitivnosti kod insulin nezavisnih dijabetičara. Pri tome, ostvareno povećanje insulinske senzitivnosti u većoj meri bilo je uslovljeno intenzitetom podnetog opterećenja nego ostvarenim povećnjem (VO_2)max.

Ovo ukazuju da je odnos podnetog intenziteta opterećenja i povećanja insulinske senzitivnosti nakon programa aerobnog treninga nezavisan fenomen i da nije u vezi sa ostvarenim povećanjem (VO_2)max. Ako se ovo zapažanje u budućim istraživanjima potvrdi, moglo bi predstavljati značajan praktičan doprinos u programiranju preventivno terapijskih aktivnosti kod IR u insulin nezavisnom dijabetesu.

U našem istraživanju i pored toga što je programom individualno dozirane fizičke aktivnosti postignuto značajno poboljšanje insulinske senzitivnosti i maksimalne potrošnje kiseonika, ispitanici su nakon programa ostali i dalje insulin-rezistentni, ali u manjem stepenu. Da bi se ovaj efekat povećao i održao, pretpostavlja se da je potrebno nastaviti sa primenom programa fizičke aktivnosti u dužem vremenskom periodu.

LITERATURA

1. *Moller DE,* editor. Insulin resistance. London: John Wiley and Sons Ltd; 1993.
2. *Eriksson J, Taimela S, Koivisto VA.* Exercise and metabolic syndrome. Diabetologia 1997; 40(2): 125–35.
3. *Nyholm B, Mengel A, Nielsen S, Skjaerbaek C, Moller N, Alberti K,* et al. Insulin resistance in relatives of NIDDM patients: the role of physical fitness and muscle metabolism. Diabetologia 1996; 39(7): 813–22.

4. *Zorzano A, Munoz P, Camps M, Mora C, Testar X, Palacin M.* Insulin-induced redistribution of GLUT4 glucose carriers in muscle fiber. In search of GLUT4 trafficking pathways. Diabetes 1996; 45 Suppl 1: : S70–81.

5. *De Fronzo RA, Ferrannini E, Sato Y, Felig P, Wahren J.* Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. J Clin Invest 1981; 68(8): : 1468–74.

6. *Hurley BF, Hagberg JM, Goldberg AP, Seals DR, Ehsani AA, Brennan RE,* et al. Resistive training can reduce coronary risk factors without altering VO2max or percent body fat. Med Sci Sports Exerc 1988; 20(2): : 150–4.

7. Position stand of the American College of Sports Medicine. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness in healthy adults [editorial]. Schweiz Sportmed 1993; 41(3): 127–37.

8. *Weiner JS, Lourie JA.* Practical human biology. London: Academic Press; 1981.

9. Fitness and Amateur Sport Fas. Canadian Standardized Test of Fitness (CSTF). Interpretation and Counseling Manual. Ottawa: Canadian association of sport sciences; 1987.

10. Astrand PO. Ergometry with bicycle ergometer. Varberg: MonarkCrescent AB; 1972. (in German)

11. *Živanić S, Životić-Vanović M, Mijić R, Dragojević R.* Aerobic capacity and its evaluation by Astrand loading test on ergocycle. Beograd: Udruženje za medicinu sporta Srbije;1999. (in Serbian)

12. *Anderson KL, Rutenfranz J, Masironi R, Selinger V.* Habitual physical activity and health. Copenhagen: WHO; 1978.

13. *De Fronzo RA, Tobin J, Andres R.* Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979; 237: E214–E23.

14. *Koivisto VA, De Fronzo RA.* Exercise in the treatment of type II diabetes. Acta Endocrinol 1984; Suppl 262: : 107–11.

15. *Pedersen O, Beck-Nielsen H, Heding L.* Increased insulin receptors after exercise in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1980; 302(16): 886–92.

16. *Burstein R, Epstein Y, Shapiro Y, Charuzi I, Karnieli E.* Effect of an acute bout of exercise on glucose disposal in human obesity. J Appl Physiol 1990; 69(1): : 299–304.

17. *Katz MS, Lowenthal DT.* Influences of age and exercise on glucose metabolism implications for management of older diabetics. South Med J 1994; 87(5): S70–3.

18. *Seals DR, Hagberg JM, Allen WK, Hurley BF, Dalsky GP, Ehsani AA,* et al. Glucose tolerance in young and old athletes and sedentary men. J Appl Physiol 1984; 56(6): 1521–5.

19. *Tonino RP.* Effect of physical training on the insulin resistance of aging. Am J Physiol 1989; 256(3 Pt 1): : E352–6.

20. *Lampman MR, Schteingart DE, Santinga JT, Savage PJ, Hydrick CR, Bassett DR,* et al. The influence of physical training on glucose tolerance, insulin sensitivity, and lipid and lipoprotein concentrations in middle-aged hypertriglyceridaemic, carbohydrate intolerant men. Diabetologia 1987; 30(6): 380–5.

21. *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(1): 881–90.

22. *De Fronzo RA.* Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. Diabetes 1988; 37(6): 667–87.

23. *Dragojević R.* Influence of controlled moderate-intensity exercise on some atherogenic factors in non-insulin-dependent diabetic patients [dissertation]. Beograd: Vojnomedicinska akademija; 1992. (in Serbian)

24. *Trovati SM, Carta Q, Cavalot F, Vitali S, Banaudi C, Lucchina PG,* et al. Influence of physical training on blood glucose control, glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients. Diabetes Care 1984; 7(5): 416–20.

25. *Vallerand AL, Lupien J, Deshaies Y, Bukowiecki LJ.* Intensive exercise training does not improve intravenous glucose tolerance in severely diabetic rats. Horm Metab Res 1986; 18(2): 79–81.

26. *Olefsky J, Reaven GM, Farquhar JW.* Effects of weight reduction on obesity. Studies of lipid carbohydrate metabolism in normal and hyperlipoproteinemic subjects. J Clin Invest 1974; 53(1): 64–76.

27. *Segal KR, Blando L, Ginsberg-Fellner F, Edano A.* Postprandial thermogenesis at rest and postexercise before and after physical training in lean, obese, and midly diabetic men. Metabolism 1992; 41(8): 868–78.

28. *Pedersen O.* Genetics of insulin resistance. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107(2): 113–8.

29. *James DE, Burleigh KM, Storelien LH, Bennett SP, Kraegen EW.* Heterogeneity of insulin action in muscle: influence of blood flow. Am J Physiol 1986; 251(4 Pt 1): E422–30.

30. *Henriksson J, Reitman JS.* Time course of changes in human skeletal muscle succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase activities and maximal oxygen uptake with physical activity and inactivity. Acta Physiol Scand 1977; 99(1): 91–7.

31. *James DE, Burleigh KM, Storlien LH, Bennet SP, Kraegen EW.* Heterogenity of insulin action in muscle: influence of blood flow. Am J Physiol 1986; 251(4 Pt 1): E422–30.

32. *Wardzala LJ, Crettaz M, Horton ED, Jeanrenaud B, Horton ES.* Physical training and genetically obese Zucker rats: effect on fat cell metabolism. Am J Physiol 1982; 243(5): E418–26.

33. *Lampman MR, Santiga JT, Savega PJ, Bassett DR, Hydrick CR, Flora JD Jr,* et al. Effects of exercise training on glucose tolerance, in vivo insulin sensitivity, lipid lipoprotein concentrations in middle-aged men with mild hypertrygliceridemia. Metabolism 1985; 34(3): 205–11.

34. *Allenberg K, Johansen K, Saltin B.* Skeletal muscle adaptations to physical training in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Acta Med Scand 1988; 223(4): 365–73.

35. *Ronnemaa T, Mattila K, Lehtonen A, Kallio V.* A controlled randomized study on the effect of long-term physical exercise on the metabolic control in type 2 diabetic patients. Acta Med Scan 1986;220(3): 219–24.

36. *King DS, Dalsky GP, Clutter WE, Young DA, Staten MA, Cryer PE,* et al. Effects of lack of exercise on insulin secretion and action in trained subjects. Am J Physiol 1988; 254(5 Pt 1): E537–42.

37. *Eriksson JG.* Exercise and the treatment of type 2 diabetes mellitus. An update. Sports Med 1999; 27(6): : 381–91.

38. *Eriksson JG, Taimela S, Koivisto VA.* Exercise and the metabolic syndrome. Diabetologia 1997; 40(2): : 125–35.

39. *Eriksson JG, Groop LC.* Resistance training improves insulin sensitivity in children of type 2 diabetic patients. Diabetologia 1994; 37: 623–4.

40. *Perseghin G, Price TB, Petersen KF, Roden M, Cline GW, Gerow K,* et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. N Engl J Med 1996; 335(18): 1357–62.

Rad je primljen 18. II 2003. god.

Abstract

Čizmić M, Životić-Vanović M, Živanić S, Dragojević R. Vojnosanit Pregl 2003; 60(6): 683–690.

THE EFFECTS OF TWO-WEEK PROGRAM OF INDIVIDUALLY MEASURED PHYSICAL ACTIVITY ON INSULIN RESISTANCE IN OBESE NON - INSULIN - DEPENDENT DIABETES MELLITUS

It is well known that under the influence of regular, individually measured aerobic physical activity, it is possible to raise the biological efficiency of insulin by several mechanisms: by increasing the number of insulin receptors, their sensitivity and efficiency, as well as by increasing glucose transporters GLUT-4 on the level of cell membrane. The aim of this research was to examine whether decreased insulin resistance could be achieved under the influence of the program of individually measured aerobic physical activity in the 2-week period, in the obese type 2 diabetes patients with the increased aerobic capacity (VO_2)max. In 10 type 2 diabetes patients 47.6 ± 4.6 years of age (group E), in the 14-days period, program of aerobic training was applied (10 sessions – 35 min session of walking on treadmill, intensity 60.8 ± 5.7% (VO_2)max, frequency 5 times a week), as well as 1 600 kcal diet. At the same time, other 10 type 2 diabetes patients 45.9 ± 5.5 years of age (group C) were on 1 600 kcal diet. Before and after this period the following was measured in both groups: insulin sensitivity (M/I) by the method of hyperinsulin euglycemic clamp, and (VO_2)max by Astrand test on ergocycle. In contrast to the group C, in the second testing of E group subjects a significant increase was obtained in M/I (1.23 ± 0.78 vs. 2.42 ± 0.95 mg/kg/min/mU $p<0.001$, 96.75%) as well as the increase of (VO_2)max (26.34 ± 4.26 vs. 29.16 ± 5.01 ml/kg/min $p<0.05$, 10.7%). The results had shown that 2-week program of aerobic training had had significant influence on the increased aerobic capacity and insulin sensitivity in the tested patients.

Key words: **diabetes mellitus, non-insulin-dependent; obesity; exercise; receptor, insulin; insulin resistance; oxygen consumption; glucose clamp technique.**

Correspondence to: Milica Čizmić, Vojnomedicinska akademija, Klinika za endokrinologiju, 11040 Beograd, Crnotravska 17, *Srbija i Crna Gora, +381 11 2661 122; ext. 26 470.*