

УДК 616.379-008.64-08.357

Г. Ф. Генделека, д-р мед. наук, проф.

ЗАСТОСУВАННЯ ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ НА ЗАСАДАХ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.379-008.64-08.357

Г. Ф. Генделека

ПРИМЕНЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА ПРИНЦИПАХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

Во многих рандомизированных контролируемых исследованиях отмечена позитивная роль физической нагрузки в рамках модификации образа жизни при лечении сахарного диабета (СД) 2 типа. Рекомендации Американской диабетической ассоциации по использованию длительных нагрузок свидетельствуют: минимальная потребность в нагрузке составляет 150 мин/нед. — из расчета три дня занятий в неделю, два дня — перерыв. Пропаганда увеличения физических нагрузок в рамках модификации образа жизни должна проводиться постоянно, а повышение физической активности вместе с гипокалорийной диетой — неотъемлемая составляющая лечения СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, физическая нагрузка, доказательная медицина.

UDC 616.379-008.64-08.357

G. F. Gendeleka

THE APPLICATION OF PHYSICAL ACTIVITY FOR TREATMENT OF TYPE II DIABETES MELLITUS ACCORDING TO PRINCIPLES OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

The Odesa State Medical University, Odesa, Ukraine

A number of randomized controlled researches underline a positive role of physical activity in order to modify the life style in treatment of type II diabetes mellitus.

The American Diabetic Association recommends to use the long-term loadings as follows: a minimal need in the loading is 150 min/week — three days of exercises a week, two days are free. Popularization of increasing in physical activity in order to modify the life style should be carried out constantly and intensification of physical activity along with hypocaloric diet is an integral part of treatment of type II DM.

Key words: type II diabetes mellitus, physical exercise, evidence-based medicine.

Вступ

Кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу в сучасних цивілізованих країнах стрімко зростає. Тимчасом як поширеність ЦД серед населення у 50-ті роки минулого століття становила менше 0,5 %, сьогодні вона досягає 5 % і більше. Цукровий діабет 2 типу належить до хвороб благополучних і ситих країн, яким притаманні гіперкалорійне харчування і значна гіподинамія, що призводять до ожиріння.

Сучасні рекомендації національних і міжнародних професійних товариств із модифікації способу життя при ЦД 2 типу включають як поради зміни харчових звичок, так і пропаганду активізації фізичного навантаження при лікуванні та профілактиці цього захворювання. Спорт і фізичні навантаження визнані позитив-

ними чинниками збереження здоров'я населення та запобігання хронічним захворюванням. Проте лише 46 % західних і 30 % східних німців у віці 18–19 років дотримуються такого способу життя. Вже після 50-річного віку частка прихильників зменшується як на заході, так і на сході країни нижче 20 %. Особливо значного зменшення зазнає частка фізично активних жінок — вона ледь сягає 10 % [10]. Великі контрольовані дослідження останніх років переконливо засвідчують позитивний вплив модифікації способу життя, а саме: збільшення фізичної активності та зміни харчових звичок — для запобігання ЦД 2 типу. Актуальний метааналіз чітко підтвердив значення фізичного навантаження як одного із найбільш ефективних інтервенційних втручань для лікування і профілактики ЦД 2 типу.

Патофізіологія периферичної інсулінорезистентності

Епідеміологічні дані переконливо доводять, що розвиток ЦД 2 типу тісно пов'язаний з надмірною масою тіла й ожирінням. З одного боку, близько 90 % хворих на ЦД 2 типу страждають на ожиріння, а з другого — тільки у 20–25 % усіх огрядних осіб розвиваються ЦД 2 типу та інсулінорезистентність (ІР). Отже, ожиріння не є єдиною патогенетичною причиною. Уже давно відомо, що важливу роль відіграє характер розподілу жирової тканини в організмі, тобто тип ожиріння. У виникненні ІР і ЦД 2 типу особливе значення належить метаболічно активній інтраабдомінальній жировій тканині. Це проявляється зменшенням диференціювання абдомінальних адипоцитів, що призводить до зниження ємності адипоцитів і збільшення ліполізу, тобто пришвидшенню процесу мобілізації жиру [1; 2]. Цей процес супроводжується посиленням синтезу у печінці ліпопротеїдів дуже низької щільності, їх секрецією у кров, а також збільшенням вмісту у плазмі крові тригліцеридів і вільних жирних кислот. Внаслідок зниження здатності абдомінальних адипоцитів акумулювати жирні кислоти для синтезу тригліцеридів як депо, жир посилено нагромаджується поза жировими депо в інших органах і тканинах.

За допомогою біопсії та магнітно-резонансної спектроскопії однозначно встановлено, що збільшення внутрішньоклітинного нагромадження тригліцеридів у хворих з ІР і ЦД 2 типу призводить до ослаблення інсулінопосередкованої сигнальної трансдукції з відповідним зменшенням транслокації ГЛЮТ-4 до сарколеми. Наслідком цього процесу є зменшення асиміляції глюкози і, відповідно, нагромадження глікогену. Оскільки скелетна мускулатура є основним місцем асиміляції глюкози (60–70 %), то порушення її поглинання м'язами найбільшою мірою впливає на розвиток ІР. Посилене внутрішньом'язове нагромадження тригліцеридів призводить до того, що зменшується утилізація жирних кислот мітохондріями. Наслідком усіх цих процесів є редукція активності ферментів циклу трикарбонових кислот у м'язах хворих на ЦД 2 типу [4; 7]. Також встановлено, що окиснення жиру при ЦД 2 типу помітно зменшується, а обмін речовин у м'язових клітинах при ЦД 2 типу спрямований на нагромадження та рестерифікацію жирних вільних кислот замість окиснювального фосфорилювання [6].

Клінічне значення нагромадження внутрішньом'язового жиру переконливо доведено у пацієнтів, хворих на ЦД 2 типу [11; 16]. Уже в юнацькому віці у цих осіб відзначається 30 % зниження чутливості до інсуліну. Водночас відзначено підвищення концентрації жирних кислот більш ніж на 80 %. Порівняно з контрольною групою

осіб без сімейного анамнезу за ЦД 2 типу, на ранній стадії не встановлено підвищення концентрації так званих адипокінів, а саме ІЛ-6, ФНП- α чи адипонектину. Навпаки, виявлено чітке порушення регуляції внутрішньоклітинного обміну жиру в напрямку зниження його мітохондріального окиснювального фосфорилювання [11]. Все вищенаведене свідчить про те, що внутрішньом'язова акумуляція жиру (тобто тригліцеридів) фактично є тригерним механізмом розвитку ІР.

Фізична активність та інсулінорезистентність

За допомогою фізичного навантаження шляхом різних метаболічних і структурних адаптаційних механізмів саме на ранніх стадіях можна значно зменшити ІР. Тривале фізичне навантаження підвищує редуковану потужність окиснення жирів у хворих на ЦД 2 типу. Посилення окиснення жирів встановлено у більшості досліджень як у післяабсорбційній фазі у стані спокою, так і впродовж власне фізичного навантаження. Після тривалого фізичного навантаження у хворих на ЦД 2 типу збільшуються витривалість і максимальне споживання кисню.

У метааналізі, виконаному N. Boule et al. (2001), встановлено вірогідну кореляцію між збільшенням споживання кисню і зниженням глікозильованого гемоглобіну ($R=0,71$) [3]. На клітинному рівні також відзначалося збільшення потужності мітохондріальної окисної системи та потужності трансмембранних і внутрішньоклітинних білків-транспортів жирних кислот.

За допомогою цих процесів відбувається як включення в обмін речовин жирних кислот плазми крові, так і збільшення утилізації тригліцеридів, нагромаджених всередині мускулатури. Відповідно до результатів багатьох досліджень, встановлено зменшення внутрішньом'язового пулу тригліцеридів й асоційоване з цим збільшення поглинання глюкози м'язами [5].

Проте в деяких дослідженнях це не дістало підтвердження. Протилежна гіпотеза проголошує, що значне фізичне навантаження призводить до збільшення внутрішньом'язового жиру у вигляді тригліцеридів. На підтвердження цього наводиться той факт, що у спортсменів внутрішньом'язовий пул тригліцеридів відіграє роль активного акумулятора енергії, який постійно бере участь в обміні речовин як енергоносіє. За допомогою електронної мікроскопії вдалося визначити, що жирове депо у тренуваних спортсменів розташовується прямо біля «цільових органел», тобто мітохондрій, тимчасом як при ЦД 2 типу акумульований пул тригліцеридів знаходиться на периферії клітин. Енергетичне значення внутрішньом'язового нагромадження жиру у спортсменів і при ЦД 2 типу підтверджує також структура м'язових волокон. У тренуваних спортсме-

нів відзначається більш висока пропорція м'язових волокон I типу порівняно з нетренованими особами та хворими на ЦД 2 типу. При тривалих тренуваннях внутрішньом'язова акумуляція жиру відбувається в м'язових волокнах I типу, які орієнтовані на обмін ліпідів, а при ЦД 2 типу встановлено домінування м'язових волокон II типу [15]. Це свідчить, що внутрішньом'язова акумуляція жиру та його метаболічна функція суттєво відрізняються у спортсменів та осіб з ІР. Нагромадження жирних кислот у метаболічно неактивних ділянках клітин призводить до збільшення окиснення ліпідів і підвищення вмісту вільних радикалів, що, у свою чергу, підсилює ІР [5].

Важливе значення у зниженні ІР має зменшення співвідношення АМФ/АТФ, яке відбувається у процесі посилення транспорту глюкози під впливом скорочення м'язів. Як відомо, важливу роль у транслокації Glut-4 до мембрани клітини відіграє активація АМФ-протеїнкінази. Збільшення експресії останньої призводить до інсулінозалежного зростання транслокації Glut-4 до мембран м'язової клітини і, відповідно, до підвищення поглинання глюкози. Цей механізм є основною причиною зниження ІР, яка притаманна фізичному навантаженню. Окрім того, у літературі дискутуються інші механізми, а саме: вихід внутрішньоклітинного кальцію, оксиду азоту, брадикініну, які збільшують транслокацію Glut-4, отже, сприяють зниженню ІР [9]. Оскільки центральне місце у патогенезі ІР посідає скорочення диференціювання інтраабдомінальної жирової тканини, то завдяки зменшенню жирового депо за допомогою фізичного навантаження відновлюється її метаболічна компетентність, що призводить до підвищення чутливості до інсуліну [12; 13].

Фізичне навантаження і його використання для лікування та профілактики ЦД 2 типу

У рекомендаціях Американської діабетичної асоціації (ADA) наголошується особлива роль фізичного навантаження для профілактики ЦД 2 типу [14]. Нижче наведено короткий аналіз результатів контрольованих досліджень, деяких метааналізів і рекомендацій з використання фізичного навантаження з терапевтичною метою.

Аеробні фізичні навантаження та глікемічний контроль

Базуючись на результатах чисельних досліджень, ADA встановила вищий ступінь доказовості — А щодо впливу тривалого фізичного навантаження на контроль глікемії. У метааналізі, який проводили N. Boule et al. (2001), узагальнено досвід 14 досліджень, присвячених впливу фізичного навантаження на стан компенсації об-

міну речовин при ЦД 2 типу. Тільки у двох дослідженнях додатково модифікувалося харчування, а у решті 12 єдиним втручанням було фізичне навантаження. Насамкінець у дослідження було включено 300 хворих у віці 55 років, середня тривалість фізичного навантаження становила 18 тиж. (при $VO_{2\max} = 50-70\%$. Середнє зниження глікозильованого гемоглобіну дорівнювало 0,66 % (7,65 % проти 8,31 % (95%-й довірчий інтервал)).

Цей ефект відповідає такому при монотерапії пероральними цукрознижувальними препаратами і, як встановлено у дослідженні UKPDS, вірогідно впливає на клінічні кінцеві точки, асоційовані з ЦД [8].

Поліпшення контролю глікемії не було пов'язано зі зменшенням індексу маси тіла (ІМТ). Це, з одного боку, свідчить що ІМТ недостатньо віддзеркалює зміну складу тіла в межах активізації фізичного навантаження, оскільки не призводить до динаміки коефіцієнта м'язи/жирова тканина, а з другого — збільшення навантаження на м'язи саме по собі спричинює підвищення транслокації Glut-4 і, відповідно, зменшення ІР незалежно від динаміки ІМТ.

Поліпшення обміну вуглеводів при ЦД 2 типу, за даними проведених досліджень і рекомендацій ADA, настає тоді, коли фізичне навантаження становить мінімум 150 хв/тиж. при середній інтенсивності ($VO_{2\max} = 40-60\%$). Більш інтенсивні тренування з урахуванням специфічних протипоказань при ЦД можуть становити 90хв/тиж. ($VO_{2\max} > 60\%$). Фізичні навантаження потрібно проводити тричі на тиждень, і перерва між ними не повинна бути більше ніж 2 дні. Це правило базується на даних досліджень про те, що поліпшення обміну вуглеводів під впливом фізичного навантаження максимально зберігається впродовж 48 год.

Силкові фізичні навантаження та контроль глікемії

За аналогією з аеробними фізичними навантаженнями, у своїх рекомендаціях ADA високо оцінює вплив силових вправ на контроль глікемії (ступінь доказовості А). В огляді R. Sigal et al. (2004) наведено аналіз семи контрольованих досліджень, в яких вивчається вплив силових тренувань на рівень глюкози крові [14]. У середньому проводилося 3,5 тренування на тиждень впродовж 14 тиж. за умови 55%-го максимального навантаження. Кількість вправ для верхньої половини тіла становить 6, для нижніх кінцівок — 5. Усе це приводило до зниження HbA_{1c} на 0,83 % і, відповідно, було аналогічним з ефектом аеробних тренувань. Практичні рекомендації з використання силових вправ декларують: мінімальна кількість тренувань має становити 3 на тиждень із включенням у цей процес усіх великих м'язових груп. За відсутності протипоказань рекомендується поєднувати аеробні тренування з силови-

ми вправами. Оскільки у цьому разі йдеться про потенціювання окремих ефектів, то це потребує подальших досліджень.

Висновки

Як аеробні фізичні навантаження, так і силові фізичні вправи позитивно впливають на патофізіологічні механізми зниження периферичної інсулінорезистентності, в основному, з боку мускулатури. Американська діабетична асоціація, базуючись на результатах проведення контрольованих досліджень і даних метааналізу, високо оцінює вплив фізичних навантажень на контроль глікемії у хворих на ЦД 2 типу (рівень доказовості А). Рекомендації ADA з використання фізичних вправ проголошують: мінімальне навантаження має становити 150 хв/тиж. при $VO_{2max} = 40-60\%$ чи 90 хв/тиж. при $VO_{2max} > 60\%$. Тренування потрібно проводити не рідше 3 разів на тиждень, а перерва між ними не має становити більше 48 год. Фізичні навантаження позитивно впливають на серцево-судинні захворювання, тому є доцільним збільшувати їх об'єм та інтенсивність.

Рекомендації ADA з використання силових вправ пропонують: мінімум три навантаження на тиждень із включенням усіх великих груп м'язів. У більшості досліджень відзначалося поліпшення контролю глікемії, незважаючи на відсутність зменшення маси тіла. Це свідчить, що скорочення м'язів *per se* є стимулом для зниження інсулінорезистентності з боку скелетної мускулатури.

Оскільки зниження маси тіла, передусім інтраабдомінального жиру, приводить до зменшення як інсулінорезистентності, так і серцево-судинної захворюваності та смертності, то модифікація харчових звичок з обмеженням калоражу також повинна бути невід'ємною складовою лікування ЦД 2 типу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bergman R. Central role of the adipocyte insulin resistance / R. Bergman, S. Mittelman // J. Physiol. Pharmacol. — 1998. — P. 205-221.
2. Boden G. Free fatty acids insulin resistance and type 2 diabetes mellitus / G. Boden // Proc. Ass. Fm. Phys. — 1999. — Vol. III. — P. 241-248.
3. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus / N. Baule, G. Kenny, E. Haddad, R. Sigal // Diabetology. — 2003. — Vol. 46. — P. 1071-1081.
4. Muscle oxidative capacity is better predictor of insulin sensitivity than lipid status / C. Bruce, M. Andersen, D. Newman [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 88. — P. 5444-5451.
5. Bruce C. Intramuscular heat shock protein 72 and home oxygenase-1 m-RNA are reduced in patients with type 2 diabetes: evidence that insulin resistance is associated with a disturbed antioxidant defense mechanism / C. Bruce, A. Carey, J. Hawley // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 2338-2345.
6. Bruce C. Improvements in insulin resistance with an aerobic exercise training: a lipocentric approach / C. Bruce, J. Hawley

// Med. Sci. Sports. Exerc. — 2004. — Vol. 36. — P. 1196-1201.

7. Prolonged inhibition of muscle carnitine palmitoyltransferase-1 promotes intramyocellular lipid accumulation and insulin resistance in rats / R. Dobbins, L. Szczepaniak, D. Bentley [et al.] // Diabetes. — 2001. — Vol. 50. — P. 123-130.

8. Intensive blood control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications with type 2 diabetes (UKPDS 33) / UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837-853.

9. Jessen N. Contraction signaling to glucose transport in skeletal muscle / N. Jessen, L. Goodyear // J. Appl. Physiol. — 2005. — Vol. 99. — P. 330-337.

10. Mensik G. Korperliche Aktivitat / G. Mensik // Gesundheitwesen. — 1999. — Vol. 61. — S. 126-131.

11. Petersen K. Impaired mitochondrial activity in the insulin resistant offspring of patients with type 2 diabetes / K. Petersen, S. Dufour, R. Garcia // N. Eng. J. Med. — 2007. — Vol. 350. — P. 664-671.

12. Ravussin E. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus / E. Ravussin, S. Smith // Ann. NY Acad. Sci. — 2007. — Vol. 967. — P. 363-378.

13. Reduction in obesity and related comorbid conditions diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial / R. Ross, D. Dagnone, P. Jones [et al.] // Ann. Intern. Med. — 200. — Vol. 133. — P. 92-103.

14. Sigal R. Physical activity/exercise and type 2 diabetes / R. Sigal, G. Kenny, D. Wasserman // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 2518-2539.

15. Van Loon L. Use of intramuscular triacylglycerol as a substrate source during exercise in humans / L. Van Loon // J. Appl. Physiol. — 2004. — Vol. 97. — P. 1170-1187.

16. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance and altered myocellular and abdominal fat partitioning / R. Weiss, S. Dufour, S. Taksai [et al.] // Lancet. — 2003. — Vol. 362. — P. 451-457.