

Fysisk aktivitet och hälsa: epidemiologi och mekanismer

Bengt Saltin och Bente K. Pedersen

Copenhagen Muscle Research Centre, Rigshospitalet och Köpenhamns Universitet, Köpenhamn, Danmark

Abstract

Physical inactivity is strongly associated with an enhanced risk for premature disease and death. With more people becoming physically inactive, this risk factor is today as important as smoking in many countries and more important than obesity.

At the mechanistic level the focus is on the muscle metabolic capacity/fitness, because it is critical for the development of metabolic-related diseases. Skeletal muscle is an extraordinary plastic tissue and to maintain a good metabolic capacity regular physical activity is needed. High metabolic fitness is a prerequisite for an optimal oxidation of fat at rest and during exercise, and good glucose handling by the muscle. The exercise-induced gene expression is of short duration (~24–28 hours), which implies that a certain regularity of physical activity is required to maintain a high metabolic fitness, which is a function of how much the muscles are used. Even low levels of physical activity have a beneficial effect when performed regularly on metabolic fitness and thus, for the overall health of the individual.

Keywords: *Physical activity; health; muscle enzymes; metabolic syndrome; metabolic fitness.*

Introduktion

Den grekiska läkaren Herodices skrev 480 BC: "Att äta förnuftigt är inte tillräckligt för att hålla sig frisk; man måste också vara fysiskt aktiv". En riktig konklusion som dock ej blivit vetenskapligt belagd förrän under senare år. I gengäld är bevisen i dag övertygande. Det gäller epidemiologiska data såväl som förståelsen för vilka de mekanismer är som gör att en fysiskt aktiv livstil positivt påverkar en individs hälsa. De första epidemiologiska studier som visade en ökad risk för prematur sjukdom och död vid att vara fysiskt inaktiv fokuserade på hjärt-kärlsjukdomar och kardiovaskulär kapacitet (1). Senare studier har också bekräftat att när denna, mätt som maximal syreupptagning (konditionstal) är låg, så är risken ökad (2). Ju mera syre som kan transporteras till kroppens vävnad, desto högre är den maximala syreupptagningen. Parallellt med denna centrala adaptation till ökad fysisk aktivitet påverkas den i träningen engagerade skelettmuskulaturen (3). Den metabola kapaciteten förbättras genom att involverade enzymer och transportproteiner i ämnesomsättningen ökar. En kritisk problematik är den roll som den aeroba jmf. med den metabola kapaciteten/fitness spelar för att förklara relationen mellan en fysiskt aktiv livstil och hälsa. Träning, som förbättrar skelettmuskulaturens metabola ämnesomsättning och därmed muskulaturens metabola fitness är

kanske den primära förklaringen.

Epidemiologiska studier

Morris et al.s studie från 1953 visade att konduktörer på dubbeldäckbussar i London hade en lägre insjukningsfrekvens och dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom än de stillasittande busschaufförerna (1). Sedan dess har stringensen i undersökningarna alltmör ökat och resultaten blivit än klarare. Samhällsutvecklingen under den sista halvan av 1900-talet har bidragit till detta. Vad som skett är att fysiska belastningen på arbetsplatsen ej diskriminerar längre. Det är istället individens fysiska aktivitet på fritiden som är avgörande. Denna har också avtagit bland allt fler personer i många länder, vilket gör att fysisk inaktivitet i dag framträder som en allt starkare riskfaktor. Ett exempel som illustrerar utvecklingen är studien av 1913 års män i Göteborg. När de undersöktes som 54 åringar på 1960-talet hade de en konditionsnivå som var över den som ger en markant ökad risk för tidig sjukdom och död (4). Något säkert samband mellan deras fysiska aktivitet och sjukdom och död kunde därmed ej heller dokumenteras (5). Tre decennier senare är fysisk inaktivitet på fritiden en stark riskfaktor i Sverige liksom i många andra länder där bl.a. motorisering ersätter gång och cykel för daglig transport (6).

Table 1. Sammanställning av resultat från epidemiologiska studier över riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom: Relativ risk (RR) för prematur död, och "population attributable risk" (PAR; populationens risk = relativ risk \times frekvens i befolkningen)

Risk factor	RR (range)	PAR (range)
Inactive lifestyle	1.4–1.9	22.1–39.0
Smoking	1.3–2.4	9.5–32.9
Cholesterol level	1.4–2.0	9.4–20.6
Hypertension	1.4–2.2	5.7–15.3
Overweight	1.2–1.4	2.9–5.7

Sammanställning från Haapanen-Niemi et al. (6).

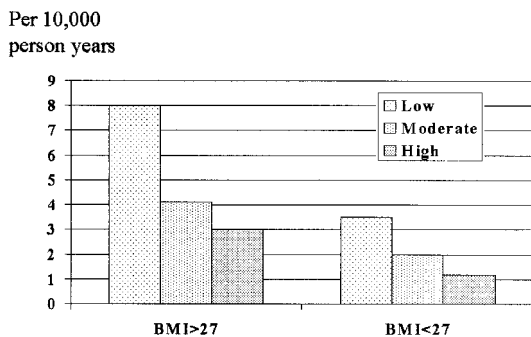


Fig. 1. Relativ risk för uppkomst av typ II diabetes för personer med en "body mass index" (BMI) över och under 27 i relation till fitness (9).

Haapanen-Niemi och kollegor (6) har sammanfattat litteraturen vad gäller olika riskfaktorers relativa roll i relation till prematur död (Table 1). Bilden är klar. Att vara fysiskt inaktiv innebär en risk som

är lika stor som för rökning och helt på nivå med höga blodfettvärden och hypertension. Värt att notera är att vara överviktig medför en väsentligt lägre risk. I ett samhällsperspektiv är "population attributable risk" (PAR, relativ risk gånger frekvens i befolkningen) den intressanta variabeln. I och med att förekomsten av fysisk inaktivitet stiger i många länder, så stiger PAR för fysisk aktivitet också och blir den viktigaste riskfaktorn (Tabell 1). En förändring av den fysiska aktivitetsnivån – upp eller ner – får inom två år en direkt effekt på en minskad respektive ökad risk (7).

Av speciellt intresse är de epidemiologiska undersökningar där betydelsen av fysisk aktivitet värderats i relation till "body mass index" (BMI). Dessa studier visar ett likartat mönster oavsett om "end-point" är sjukdom eller död som följd av hjärt-kärlsjukdom och typ II diabetes (8, 9). Även vid markant övervikt (BMI > 27) kan fysisk aktivitet kompensera för utveckling av typ II diabetes (Fig. 1).

Aerob vs metabolisk fitness

Efter några veckor med ökad aktivitetsgrad observeras några viktiga olikheter mellan utveckling av kondition å ena sidan och den mitokondriella kapaciteten å den andra. Inom de första veckorna ökar båda variabelerna likartat. Därefter fortsätter mitokondriernas enzymaktivitet att stiga medan stigningen i kondition är avtagande (Fig. 2) (10). Efter 4–6 veckor är konditionen ökad med 15–20% medan den mitokondriella enzymaktiviteten är ökad

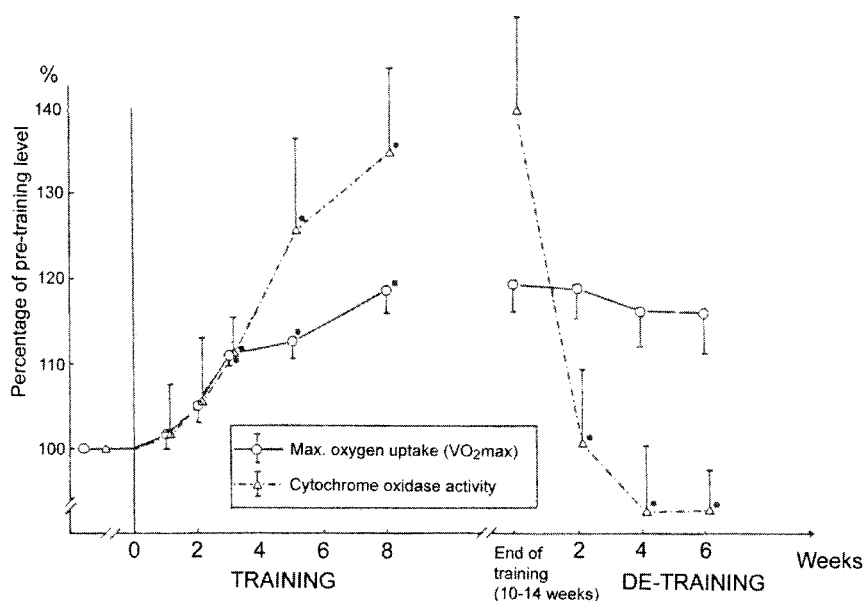


Fig. 2. Förändring i maximal syreupptagning och ett mitokondriellt enzym före, under och efter uthållighetsträning 3 gånger i veckan med moderat intensitet (\sim hjärtfrekvens ca. 160 slag min^{-1}) (10).

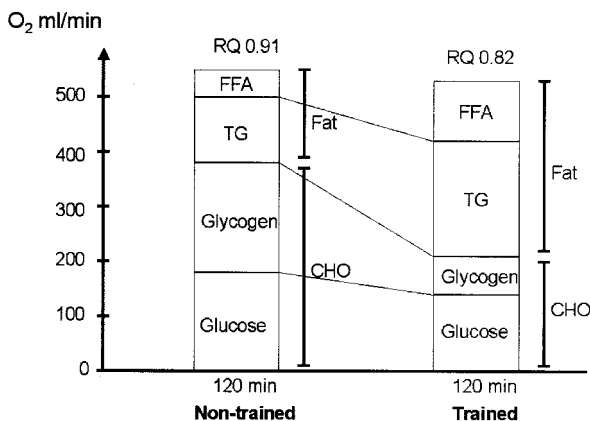


Fig. 3. Substratförbrukning i tränat och otränat ben när samma arbetsbelastning utförs (2). RQ: respiratory quotient; FFA: free fatty acids; TG: triglyceride; CHO: carbohydrate.

med det dubbla eller mera. Potentialen för aerob metabolism i muskelfibrerna ökar således markant och mer än "nödvändigt" för den maximala syreupptagningen. Detta ses ännu tydligare när otränade jämförs med vältränade personer. Differensen i kondition kan vara 50–60% medan mitokondrie-täthet och enzymaktivitet är 4 gånger högre (3, 11). Det betyder att skelettmuskulaturen har en metabol överkapacitet vars storlek påverkas av träning. Skall benämningen "metabolic fitness" definieras, så kunde det vara kvoten mellan den mitokondriella kapaciteten till substratomsättning och muskelns maximala syreupptag.

En metabol överkapacitet bidrar till ett större fettutnyttjande i den tränade skelettmuskulaturen i vila och under muskelarbete (12). Det faktum att det

är den lokala muskelanpassningen som primärt avgör muskelns substratval är ett viktigt fynd. Detta är visat bl.a. genom att låta försökspersoner träna ena benet och när detta är väl anpassat så utförs tvåbensarbete, d.v.s. "halva" arbetet görs med otränad muskulatur samtidigt som den andra "halvan" av arbetet utförs med tränade muskler. Den stora fettförbrukningen ses i det tränade benet och både fettsyror från blodbanan och triglycerider (i blod och lagrade i muskeln) kan utnyttjas mer (Fig. 3) (12, 13). Det är inte bara den mitokondriella kapaciteten som förbättras med träning, utan också kapaciteten av transport av proteiner för glukos eller fettsyror in i muskelfibern (Fig. 4) (14, 15). Dessutom ökar lipoproteinlipasen (LPL) vilket bidrar till den ökade förbrukningen av triglycerider (S-TG) från blodet, när det passerar genom musklernas kapillärnät (13). Genom hydrolysen av S-TG ges möjlighet för en större HDL-kolesterol produktion. Det har visats att ju fler kapillärer och därmed LPL som finns i en muskel desto lägre är LDL-K/HDL-K hos i övrigt friska yngre män (16). Tränar dessa med moderat intensitet (hjärtfrekvens ~ 125 slag min^{-1}) några gånger i veckan under 6 veckor förbättras LDL-K/HDL-K kvoten i relation till ökningen i muskelkapillarisation. Förbättringen i maximal syreupptagning var liten (1.5 ml kg^{-1} per minut) men LDL-K/HDL-K kvoten sjönk från 2.4 till 1.9 vid en samtidig mindre reduktion i total kolesterol (Fig. 5) (17).

Med en större fettoxidation blir kolhydratförbränningen reducerad, vilket ses mest tydligt under arbete (12). Omedelbart skulle man därför förmoda att det sker en nedreglering av det i muskeln vikti-

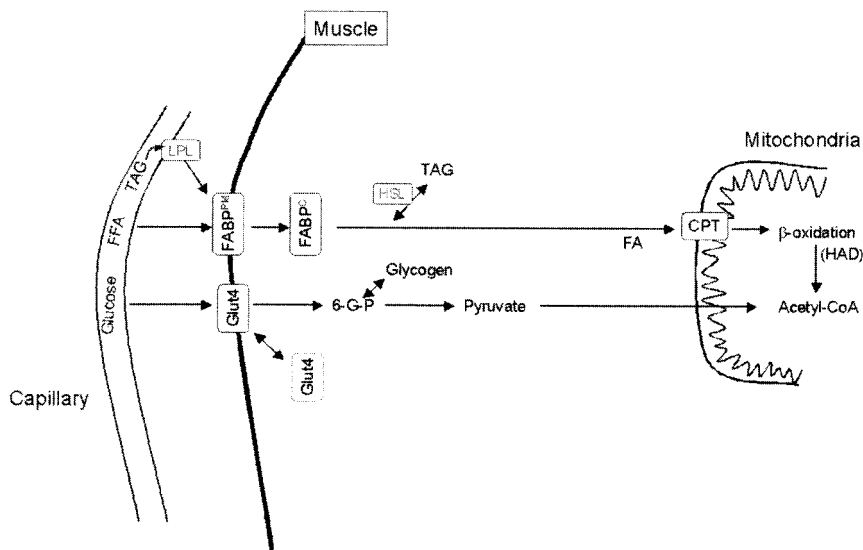


Fig. 4. Schematisk illustration av olika kritiska steg i muskelns ämnesomsättning. FFA: free fatty acid; FA: fatty acid; TAG: triacylglycerol; LPL: lipoproteinlipase; GLUT4: glucose transport protein 4; FABP_{PM}, FABP_C: fatty acid binding protein; HSL: hormone sensitive lipase; CPT: carnitine palmityl transferase; HAD: 3-hydroxy-CoA-dehydrogenase.

LDL-C/HDL-C

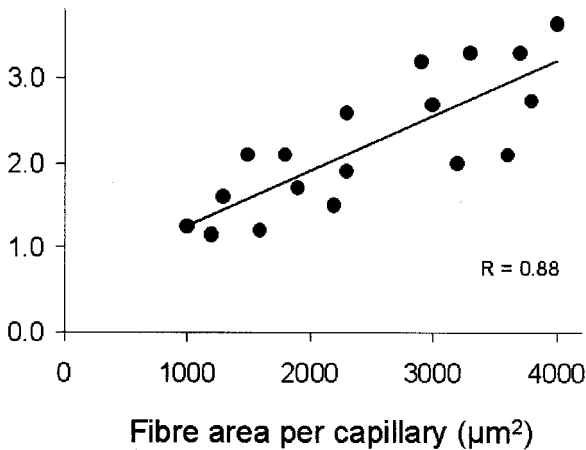


Fig. 5. Low-density/high-density lipoprotein-kolesterol (LDL-K/HDL-K) kvoten i relation till kapillarisering i skelettmuskulatur. Ju större fiberareal per kapillär desto färre kapillärer. Vid träning får de med hög kvot en reduktion av denna i relation till ökningen i muskelkapillarisering (16, 17).

gaste transportproteinet för glukos (GLUT4) och andra i omsättningen av socker involverade enzymer. Det är emellertid inte fallet. GLUT4 ökar med fysisk aktivitet både hos friska människor och hos typ II diabetiker, liksom det är fallet för hexokinas (HK), som fosforylerar glukos efter transport in i muskelcellen, och för glykogensyntas (GS), vilken är kritisk för glykogen inlagringen i muskeln (18–20). Trots detta är både glukosupptaget från blodbanan och glykogenåtgången lägre under moderat arbete i en tränad jämfört med en otränad muskel (13). Det talar för att den muskelkontraktionsstimulerade signaleringen som reglerar GLUT4 translokationen till plasmamembranet, också ändras med träning. Hur det sker är ej klarlagt. Det man vet är att denna signalering åtskiljer sig från den insulinmedierade translokationen av GLUT4 (21).

Det är väl klarlagt hur regleringen av muskelns glykogennedbrytning sker. Den är mindre i den tränade muskeln på grund av liten ackumulering av oorganiskt fosfat i den tränade muskeln (22). Det skall noteras att en större kapacitet för glukosmetabolism har en funktionell betydelse, vilket ses under intensivt muskelarbete, där muskelns glukosförbrukning är störst i den tränade muskeln (23). Dessutom medför den med träning förbättrade metabola kapaciteten en bättre muskulär insulinkänslighet hos både friska personer och typ II diabetiker över hela spektrat av insulinstimulering från fysiologisk till farmakologisk nivå (19).

I en nyligen publicerad artikel samt en editorial berörs den ofta diskuterade frågan om motionens

roll för att bibehålla sin kroppsvikt (24, 25). De kvinnor som varit måttligt fysiskt aktiva på sin fritid (~ 3000 kJ day⁻¹) under ett år bibehöll sin kroppsvikt. De som omsatte $\sim 30\%$ lägre med energi på sin fritid ökade sin vikt med så mycket som 9.5 kg under året. Ett tal som dock bra passar med differensen i energiomsättning under året förutsatt att energiintaget ej ändrats markant. Motionen påverkar således både fettmassa och skelettmuskulatur positivt.

Dynamiken i metabol fitness och molekylär reglering

Resultaten i Fig. 2 visar att inom 1 till 2 veckor efter att en person ökar eller minskar sin fysiska aktivitet ses en förändring i mitokondriernas enzymaktivitet med en uttalad tendens till att när fysiska aktiviteten upphör, så reduceras den i muskeln erhållna metabola förbättringen snabbare än det tog att bygga upp den (3, 10). Konditionen försämrar också, men denna reduktion sker långsammare. Tidsrelationen mellan fysisk aktivitet och metabol fitness är således tätare och mera uttalad än mellan fysisk aktivitet och aerob fitness. Genexpression som följd av fysisk aktivitet är ovan beskriven på proteinivå. Dessa förändringar är icke alltid stora och det kan dröja upp till flera veckor innan en signifikant effekt kan påvisas. Mot denna bakgrund öppnas nya möjligheter med de molekylärbiologiska metoder som finns i dag till att studera genexpression på transkriptionsnivå i human skelettmuskulatur (18).

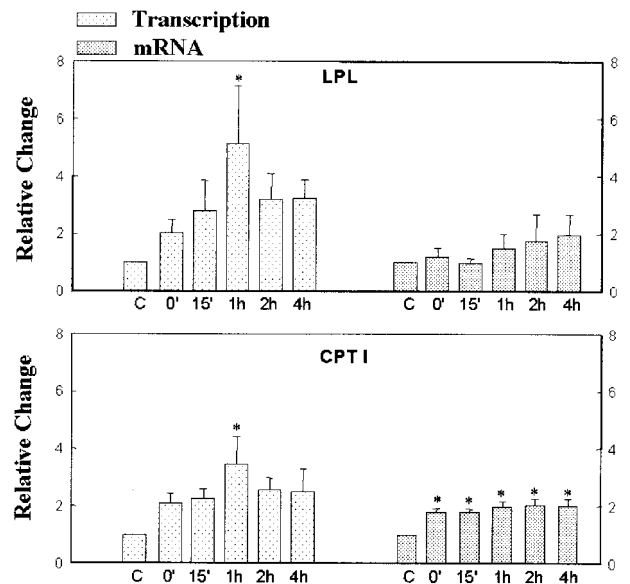


Fig. 6. Exempel på transkriptionshastigheten och ackumulering av mRNA [lipoproteinlipase (LPL), carnitine palmityl transferase (CPT)] för två gener (LPL, CPT) som kodar för proteiner involverade i muskelns ämnesomsättning (18).

Fysisk aktivitet några gånger eller ev. blott vid ett enstaka tillfälle har en effekt på vissa geners aktivitet. Det är muskelkontraktionen och den därmed ökade ämnesomsättningen i muskeln, som inducerar aktiveringen av de aktuella generna. Här ges några exempel.

När transskriptionshastigheten och ackumuleringen av mRNA bestäms för LPL genen under och efter cykling så stiger transskriptionshastigheten (18) och, med en viss fördröjning, också mRNA för LPL (Fig. 6) (18, 26). I återhämtningsfasen efter arbetet är genen fortsatt aktiverad några timmar, varefter transskriptionshastigheten åter minskar mot vilo nivå. Den ökade expressionen på mRNA nivå bibehålles ännu några timmar, om än oftast ej till nästa dag. Att proteinet transporteras till sin lokalisering inne i kapillären har tidigare påvisats och berörts ovan (13). Ett annat kritiskt enzym är 3-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase (HAD) som ingår i β -oxidationen av fettsyror i mitokondrierna. HAD och LPL har ett likartat mönster för förändringar på transskriptionsnivå, med den mindre skillnaden att genen som kodar för HAD kommer igång långsammare. I gengäld varar mRNA ackumuleringen längre tid. Transportproteiner påverkas också av ett aktivitetstillfälle. Det gäller till exempel för karnitin palmityl transferase (CPT; transport av fettsyror över mitokondriemembranen) (Fig. 6) (18) och GLUT4 (20). Ändringen kommer dock snabbare för CPT än för GLUT4. Även expression av gener som kodar för enzymer som HK och GS påverkas akut (18, 27).

I dag kan man inte specifikt ange vilka faktorer som inducerar aktiveringen av de metabola generna, dvs. "signaleringen" i muskelcellen är ej klarlagd. En roll för ämnesomsättningen kan dock påvisas för flera av de gener som har studerats (28, 29). När glykogennivån är låg vid arbetets start, sker en snabb ökning av transskriptionshastigheten och ackumuleringen av mRNA och den blir också mera markant. Det diskuteras om detta förklaras av en direkt effekt av den låga glykogennivån eller om det är relaterat till en större förbrukning av fettsyror.

Under arbete frigörs fettsyror i första hand från fettväven (30, 31) och en större fraktion av primärt fleromättade fettsyror inkorporeras i plasmamembranens fosfolipid-fraktioner vid en ökad fysisk aktivitet medan mättade fettsyror förbrukas företrädesvis i muskelcellens ämnesomsättning (32, 33). Som en följd av dessa fynd har det föreslagits att det är omsättningen av fettsyror i muskelcellen, som inducerar en aktivering av gener, som kodar för proteiner av betydelse för fettransport och oxidation

(34). Denna hypotes bygger på att fleromättade fettsyror, via en interaktion med "heat shock protein" (HSP)72, fungerar som ligand för PPAR-receptorerna, vilka tillsammans med retinoid x-receptorn (RXR) aktiverar de gener, som kodar för bl.a. LPL, FABP och enzymer i β -oxidationen (29). När arbetet utförs av muskler med lågt glykogeninnehåll ökar HSP72 markant i muskeln. Proteinets troligen sin primära funktion inne i muskelcellen, då det ej frisätts till blodbanan. Någon uppreggning av PPAR är ej påvisad med akut arbete eller träning, men behövs ev. ej då den kritiska faktorn kan vara uppreggningen av HSP72. Intag av kolhydrater och fett under eller efter pågående aktivitet kan också ha en effekt på aktivering av flera av de metabola generna. Så t.ex. avtar aktiveringen av LPL och HAD vid ett intag av kolhydrater timmarna efter ett träningstillfälle (35). Fynd som antyder en spännande interaktion mellan fysisk aktivitet och kost på ena sidan och muskeladaptation på den andra.

När en större mängd mättade fettsyror är tillgänglig än den som förbrukas i muskelns mitokondrier finns risk för att inlagringen av dessa fettsyror ökar i plasmamembranen, vilket medför att membranets fluiditet minskar (36). Dessutom inlagras TG inne i muskelcellen utan att det blir en samtidig ökning av "maskineriet" för fettomsättning. Följden av för lite motion blir därmed försämrad plasmamembranfluiditet, ökad muskel TG inlagring och liten PPAR-receptor-aktivering i skelettmuskulaturen. Detta kan vara förklaringen till att det föreligger en koppling mellan fettmetabolism och muskelns insulinkänslighet (36).

För omsättningen av glukos i organismen är skelettmuskulaturen den viktigaste vävnaden. Vid en oral glukostoleranstest liksom vid en euglukemisk clamp upptas cirka 80% av glukosen i skelettmuskulaturen. Muskelns insulinkänslighet avspeglas

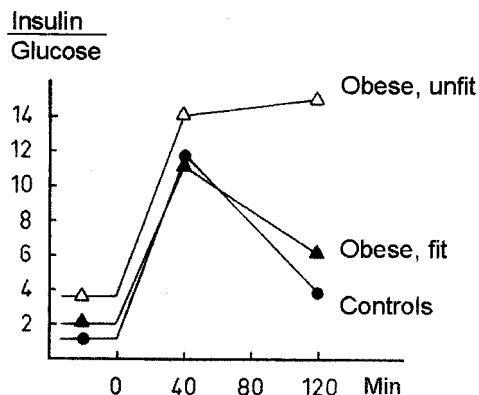


Fig. 7. Insulin/glukos kvoten under en oral glukostoleranstest för kontroller, överviktiga tränade och otränade 48-åriga män (37).

arterioskleros. Det är en ond cirkel, som är svår men mycket viktig att bryta, då den annars obönhörligen vill medföra en ökad risk för prematur sjukdom och död. Det helt nya i förståelsen av betydelsen av motion är, att IL-6 produceres i muskeln och ev. via en hämning av TNF- α också motverkar utveckling av insulinresistens och typ II diabetes.

Referenser

Fullständig referenslista fås hos författarna.

Nedan är angivet några nyckelreferenser.

Epidemiologi

1. Morris JN, Heady JA, Raffle PAB, et al. Coronary heart-disease and physical activity of work. *Lancet* 1953; i: 1053–7.
2. Blair SN, Hohl HW, Paffenbarger RS, et al. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA* 1989; 262: 2392–401.
3. Haapanen-Niemi N, Vouri I, Pasanen M. Public health burden of coronary heart disease risk factors among middle-aged and elderly men. *Prev Med* 1999; 28: 343–8.
4. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, et al. The association of changes in physical activity level and other life-style characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538–45.
5. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL, et al. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann Intern Med* 1999; 130: 89–96.

Allmän biokemi/molekylär biologi

3. Saltin B, Gollnick PD. Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. In: Peachey LD, Adrian RH, eds. *Handbook of physiology – skeletal muscle*. American Physiological Society, Baltimore, USA 1983: 555–631.
10. 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* 1981; 99: 91–7.
15. Richter EA, Derave W, Wojtaszewski J. Glucose, exercise and insulin: emerging concepts. Topical review. *J Physiol* 2001; 535: 313–22.
18. Pilegaard H, Ordway GA, Saltin B, Neufer PD. Transcriptional regulation of gene expression in human skeletal muscle during recovery from exercise. *Am J Physiol* 2000; 279: E806–14.

28. Pilegaard H, Keller C, Steensberg A, et al. Influence of pre-exercise muscle glycogen content on exercise-induced transcriptional regulation of metabolic genes. *J Physiol* 2002; 541: 261–271.
38. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6 – possible biological effects. A topical review. *J Physiol* 2001; 536: 329–37.

Fett metabolism

12. Kiens B, Essén-Gustavsson B, Christensen NJ, Saltin B. Skeletal muscle substrate utilization during submaximal exercise in man: effect of endurance training. *J Physiol* 1993; 469: 459–78.
13. Kiens B, Lithell H. Lipoprotein metabolism influenced by training-induced changes in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1989; 83: 558–64.
17. Shono N, Urata H, Saltin B, et al. Effects of low intensity aerobic training on skeletal muscle capillary and blood lipoprotein profiles. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9: 78–85.
33. Andersson A, Sjödin A, Olsson R, Vessby B. Effects of physical exercise on phospholipid fatty acid composition in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1998; 274: E432–8.
36. Helge JW, Kriketos AD, Storlien LH. Insulin sensitivity, muscle fibre types and membrane lipids. In: Richter EA, Kiens B, Galbo H, et al., eds. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 441. Skeletal muscle metabolism in exercise and diabetes. New York: Plenum Press, 1998: 129–38.
39. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med* 2002; 8: 75–9.

Kolhydrat metabolism

19. Dela F, Vaag AA. Fysisk træning til behandlingen af type 2-diabetes. *Ugeskr Læger* 2000; 162: 2185–9.
21. Lund S, Holman GD, Schmitz O, Pedersen O. Contraction stimulates translocation of glucose transporter GLUT4 in skeletal muscle through a mechanism distinct from that of insulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 5817–21.
37. Lindgärde F, Saltin B. Daily physical activity, work capacity and glucose tolerance in lean and obese normoglycaemic middle-aged men. *Diabetologica* 1981; 20: 134–8.

B. Saltin, CMRC

Rigshospitalet 7652, Blegdamsvej 9, DK-2100 Köpenhamn Ø, Denmark.

E-mail: cmrc@rh.dk

Copyright of Scandinavian Journal of Nutrition is the property of Taylor & Francis Ltd and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.