

UTJECAJ VJEŽBANJA U HIPOKSIJI NA GLIKEMIJU OSOBA S PREDIJABETESOM/ŠEĆERNOM BOLEŠĆU

THE ROLE OF EXERCISE UNDER HYPOXIA ON GLYCEMIA IN PEOPLE WITH PREDIABETES/DIABETES

Sanda Marušić, Maja Cigrovski Berković, Lana Ružić
Sveučilište u Zagrebu, Kineziološki fakultet

SAŽETAK

Tjelesno vježbanje je temelj prevencije i liječenja šećerne bolesti tipa 2. U zadnje vrijeme sve se više istražuje učinak treninga u hipoksičnim uvjetima u svrhu povećanja učinkovitosti vježbanja. Dosadašnja istraživanja pokazala su veće povoljne efekte na utilizaciju glukoze, osjetljivost tkiva na inzulin te redukciju tjelesne mase, posebno masnog tkiva pri vježbanju u hipoksičnim u odnosu na normoksične uvjete, no još uvijek ne postoji konsenzus o trajanju izloženosti hipoksiji, intenzitetu same hipoksije niti optimalnoj vrsti tjelesne aktivnosti za najučinkovitije rezultate u smislu zdravstvene koristi za osobe s predijabetesom odnosno **šećernom bolešću tipa 2** uz izbjegavanje zdravstvenih rizika. Također, nije jasno ima li normobarična hipoksija isti učinak kao i hipobarična, no nije za očekivati da će sve oboljele osobe biti u mogućnosti koristiti prednosti povremene normobarične hipoksije.

Ključne riječi: predijabetes, šećerna bolest tipa 2, vježba, hipoksija, inzulinska rezistencija, metabolizam, mršavljenje, pretilost

SUMMARY

Physical exercise is an essential component of diabetes prevention and treatment. Lately, there is a growing body of evidence suggesting enhancement of exercise benefits in hypoxic environment. Published studies support better glucose utilization, tissue insulin sensitivity and reduction of body mass, especially fat mass in case of exercise under hypoxic compared to normoxic conditions but there is still no consensus available on duration of exposure, intensity of hypoxia nor optimal type of exercise for best health results in people with prediabetes and type 2 diabetes. Moreover, there is still debate concerning effects of normobaric compared to hypobaric hypoxia, although it is not to expect that all patients with dysglycemia would be able to use the benefits of intermittent normobaric hypoxia.

Key words: prediabetes, type 2 diabetes mellitus, exercise, hypoxia, insulin resistance, metabolism, weight loss, obesity

UVOD

Šećerna bolest svojom učestalošću te povezanošću s razvojem kroničnih vaskularnih i nevaskularnih komplikacija predstavlja jedan od vodećih globalnih javnozdravstvenih problema te se zbog toga neprestano istražuju različiti oblici farmakološkog i nefarmakološkog liječenja. Time je čak i vježbanje u hipoksiji postalo predmet istraživanja moguće terapije. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, u svijetu oko 537 milijuna ljudi boluje od dijabetesa, a u gotovo 90% slučajeva riječ je o tipu 2 šećerne bolesti (ŠBT2) (33). Dodatno, oko 762 milijuna svjetske populacije ima jedan od poremećaja u regulaciji glikemije iz spektra predijabetesa (intolerancija glukoze, postprandijalna hiperglikemija) (52) što predstavlja i prediktor budućeg razvoja šećerne bolesti, s progresijom u 50% slučajeva u ŠBT2 tijekom 5 godina (62). Temeljem tako visoke prevalencije, svaki terapijski postupak koji se pokaže imalo učinkovit mogao bi imati značajan učinak na javno zdravstvo. Stoga ukoliko posebni oblici vježbanja, poput vježbanja u hipoksiji, pokazuju potencijalno dobre učinke izuzeto je važno pomno istražiti sve mogućnosti takvog oblika liječenja.

Definicija šećerne bolesti odnosno predijabetesa prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije prikazana je u tablici 1.

Također, usmjeravanje pažnje na predijabetes te zajedničke rizične čimbenike koji predijabetes i šećerna bolest dijele, poput sjedilačkog načina života, visokokalorične prehrane i prekomjerne tjelesne mase/pretilosti, čini se važnim pristupom u prevenciji i boljem liječenju šećerne bolesti, odnosno njihovih komplikacija (78,82,83).

U današnje vrijeme, izlaganje hipoksiji nije samo ovisno o mogućnostima odlaska ljudi na visoke nadmorske visine. Pri tome se podrazumijevaju visine iznad 1800m nadmorske visine, a idealno do 2500m kako bi se ostvarili željeni učinci adaptacije kardiovaskularnog sustava, a izbjegle komplikacije visinske bolesti. Moderni sustavi omogućuju instalacije ne više toliko skupih komora, ili šatora, odnosno šatora za uzglavlje koji uz smanjenje koncentracije kisika putem generatora simuliraju uvjete hipoksije pri velikim nadmorskim visinama. Takve uvjete

nazivamo normobarična hipoksija, jer za razliku od prave hipobarične hipoksije koja postoji na visinama, u takvim je komorama manje kisika ali pod atmosferskim tlakom nizina. U visinama je koncentracija kisika ista kao na razini mora ali pod značajno manjim tlakom koji na visini od 5000m iznosi svega pola (PaO₂ oko 75mmHg) uobičajenog parcijalnog tlaka kisika kojeg imamo na razini mora (PaO₂ oko 159mmHg). Dodatno postoje i komore koje mogu simulirati i različite tlakove kisika ali nisu opće dostupne.

Pojeftinjenje i dostupnost komora za normobaričnu hipoksiju dovelo je do istraživanja njihovih učinaka na prevenciju bolesti, fiziološke sustave organizma, motoričke sposobnosti ali i kronične bolesti koje su vrlo često praćene i kroničnom upalom.

Vrlo često je pretilost zajednička poveznica između predijabetesa i ŠBT2, koja uslijed prekomjernog nakupljanja masnog tkiva, posebice visceralnog, perpetuira kroničnu upalu te dovodi do smanjene osjetljivosti tkiva na inzulin, njegovog neučinkovitog korištenja i u perspektivi smanjenog stvaranja, s posljedičnom kroničnom hiperglikemijom (35,42).

Djelovanje inzulina kroz kaskadnu aktivaciju inzulinskog signala koji započinje vezanjem inzulina za membranski receptor, odgovorno je za apsorpciju i metabolizam glukoze i lipida, ekspresiju gena i sintezu proteina, rast stanica i njihovo preživljavanje (30).

Jedno od glavnih efektornih mjesta za djelovanje inzulina su skeletni mišići koji su važni za regulaciju homeostaze glukoze u zdravih osoba, osoba s predijabetesom i sa ŠBT2 (4,65).

Za prijenos glukoze u stanicu potrebni su specifični proteinski transporteri, od kojih glavnu ulogu u skeletnom mišiću ima transporter glukoze 4 (GLUT4) (8,32,37,70).

Potaknuto tjelesnim vježbanjem ekspresija GLUT4 u membrani skeletnih mišića može se pojačati te time i povećati unos glukoze u mišić i sintezu glikogena, što je važan mehanizam kojim tjelesno vježbanje utječe na regulaciju glikemije. GLUT4 transporter je neophodan tijekom vježbanja kako bi se povećao unos glukoze u stanicu, ali interesantno je da su studije uglavnom dokazale po prilici dvostruko povećanje GLUT4 translokacije, na staničnu membranu mišićnih stanica u usporedbi s mirovanjem (Richter 2021) (1,5,6,7,17,18,63,64,77).

Tablica 1. Vrijednosti koncentracije glukoze u krvi u zdravih osoba te osoba oboljelih od predijabetesa i šećerne bolesti
Table 1. Blood glucose levels diagnostic for prediabetes and diabetes according to World Health Organisation (WHO)

Definicija	Vrijednost glukoze natašte (mmol/l)	Vrijednost glukoze 2 sata iza obroka ili tijekom 2-satnog oGTT*(mmol/l)
normoglikemija	<6.1	<7.8
predijabetes	6.1-6.9	7.8-11.0
šećerna bolest	≥7.0	≥11.1

*2-satni test opterećenja glukozom (od *engl.* Oral Glucose Tolerance Test)

OPĆENITO O VAŽNOSTI TJELESNE AKTIVNOSTI U PREVENCIJI PREDIJABETESA I ŠBT2

Tjelesna aktivnost je uz zdravu prehranu temelj prevencije i liječenja pretilosti, predijabetesa i ŠBT2. Preporuke relevantnih stručnih društava u tu svrhu ističu minimalno 150 minuta umjerene tjelesne aerobne aktivnosti akumulirane tijekom jednog tjedna, uz vježbe snage 2-3 puta tjedno koje su praćene vježbama savitljivosti. Preporuke bi trebale biti individualno prilagođene ovisno dobi, spolu, trenutnoj utreniranosti i prisutnim komplikacijama, obzirom da se volumen potrebne tjelesne aktivnosti za postizanje zdravstvenih efekata mijenja te je primjerice navedeno nedovoljno ukoliko se dodatno želi postići redukcija tjelesne mase. Također, vrlo često se događa da bolesnici iako uvedu veliki volumen tjelesne aktivnosti, provode istu preniskim intenzitetom. Iako će izuzetno visoki intenzitet, iznad anaerobnog praga izazvati porast koncentracije glukoze u krvi što se može smatrati nepoželjnim, takav intenzitet će ujedno imati utjecaj na potrošnju više energije ne samo za vrijeme aktivnosti nego i nakon aktivnosti jer će se stvoreni dug kisika vraćati (a time i trošiti kalorije) i nakon završetka aktivnosti (23).

Osim poticanja na redovitu tjelesnu aktivnost, preporuka je smanjiti i ukupno sjedilačko vrijeme tijekom dana što se vrlo često zanemaruje kao zaseban pokazatelj rizika od komplikacija (16).

Brojne kliničke studije (randomizirane, opservacijske i epidemiološke) koje su bazirane na tjelesnom vježbanju kao intervenciji u životni stil osoba s predijabetesom/ranim dijabetesom, jasno su pokazale neposrednu ali i dugoročnu kliničku korist u smislu prevencije nastanka ŠBT2 ili postizanja njegove remisije, poboljšanja kardiovaskularnih čimbenika rizika poput sistoličkog krvnog tlaka, triglicerida, HDL kolesterola te antropoloških mjera - prvenstveno kroz smanjenje tjelesne mase i opsega struka, sugerirajući benefite i u poboljšanju sastava tijela (39,72). Naime, randomizirana epidemiološka studija provedena na kineskoj populaciji osoba s predijabetesom pokazala je kako intervencija u životne navike (prehranu i tjelesnu aktivnost) i nakon 30 godina praćenja umanjuje rizik od progresije u tip 2 šećerne bolesti, kardiovaskularnu smrtnost te smrtnost zbog bilo kojeg razloga u odnosu na osobe koje ne prakticiraju ove temeljne metode liječenja (28). Slično, Mälmo studija koja je za cilj imala procijeniti 5-godišnju provedivost intervencija u životni stil osoba s predijabetesom i ranim oblikom tipa 2 šećerne bolesti kod kojeg nije bila potrebna inzulinska terapija, potvrdila je mogućnost remisije šećerne bolesti u 50% slučajeva odnosno sprječavanje njenog nastanka u više od 50% slučajeva (26). Važno je napomenuti kako je adherencija na kraju ove studije bila 90%, što je veliki udio obzirom na ispitivanu intervenciju. Također, Diabetes Prevention Program (DPP) u kojem se uspoređivala učinkovitost intervencija u životni stil osoba s predijabetesom s farmakoterapijom (metformin

u dnevnoj dozi 2x850 mg), i nakon 15 godišnjeg praćenja pokazala je kako su oba načina liječenja u usporedbi s kontrolnom skupinom učinkovitija u prevenciji nastanka ŠBT2, no komparacijom ova dva modaliteta liječenja, bolji rezultati prevencije (27% vs 18%) postignuti su kod skupine liječene promjenom prehrambenih navika i tjelesnom aktivnošću (24).

Naime, tjelesno vježbanje, djelujući na povećanje oksidacijskog kapaciteta skeletnog mišića, može poboljšati djelovanje inzulina i sposobnost regulacije glikemije kod osoba sa ŠBT2, što ujedno rezultira poboljšanom funkcijom β stanica i može objasniti podlogu za remisiju bolesti, odnosno sprječavanje pogoršanja hiperglikemije (15,21,45,71).

Dodatno je iz publicirane literature, osim na parametre glukoregulacije, vidljiv značajan povoljan učinak vježbanja na komorbiditete (arterijsku hipertenziju, hiperlipidemiju, pretilost, metabolički sindrom), kvalitetu života bolesnika te bolesti poput zloćudnih i neurodegenerativnih (2).

UČINCI TJELESNOG VJEŽBANJA U NORMOBARIČNOJ HIPOKSIJI NA ZDRAVLJE OSOBA SA I BEZ ŠEĆERNE BOLESTI

Izloženost hipoksičnim stanjima uzrokuje opsežne fiziološke promjene. Kada se osobe koje žive na područjima nižih nadmorskih visina izlože hipoksičnim uvjetima na većim nadmorskim visinama javlja se akutni kompenzacijski odgovor koji aktivira simpatički živčani sustav, povećava ventilaciju i srčanu frekvenciju. Hiperventilacija je jedan od bitnih procesa uključenih u opskrbu tkiva dovoljnom količinom kisika. Štoviše, periferni kemoreceptori reagiraju na smanjeni arterijski parcijalni tlak kisika te se njihovom aktivacijom pokreće simpatički odgovor, odnosno hiperventilacija, čime se održavaju metaboličke potrebe organizma u mirovanju i tijekom vježbanja u hipoksičnim uvjetima. Poznato je i da tjelesno vježbanje u hipoksiji uzrokuje smanjenje tjelesne mase zbog smanjenog unosa hrane kao posljedicom smanjenja grelina i povećanja leptina ili kolecistokinina, dva hormona koji signaliziraju sitost (36).

Koncept intermitentne hipoksije dobro je poznat u svrhu poboljšanja sportskog rezultata. Vježbanje u uvjetima hipoksije dovodi do specifičnih adaptacijskih mehanizama u skeletnim mišićima koji uključuju pojačanu aktivnost oksidativnih enzima, gustoću mitohondrija, prokrvljenost mišićnih vlakana, a modulirani su putem signalne kaskade hipoksijom-induciranog faktora-1 α (HIF-1 α) (54).

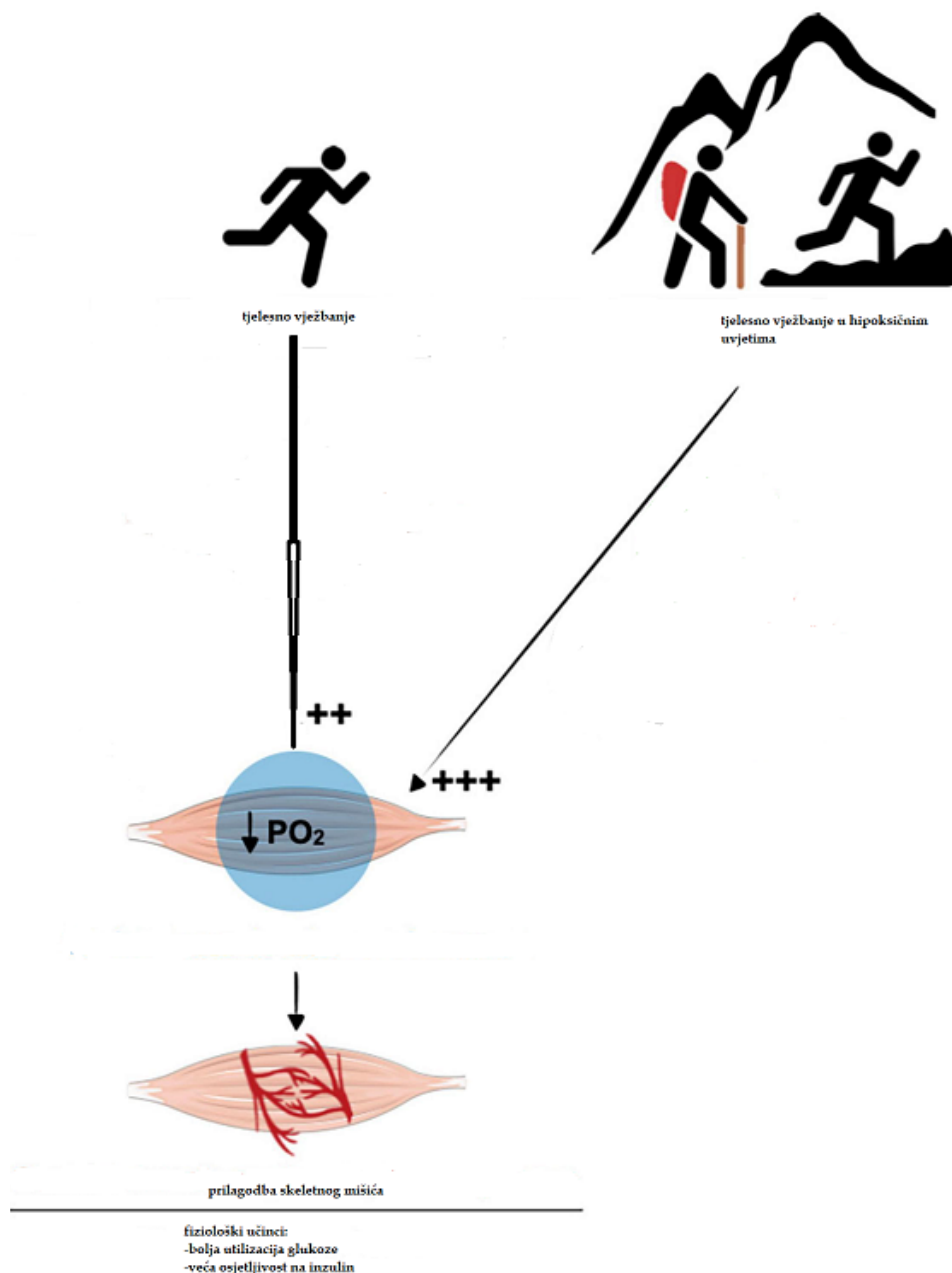
U novije se vrijeme sve više pažnje posvećuje utjecaju intermitentne hipoksije na metabolizam kako zdravih, tako i osoba s intolerancijom glukoze ili šećernom bolešću.

Ideja terapije u hipoksičnim uvjetima temeljena je na učincima niske koncentracije kisika na poboljšanje protoka krvi, oksigenaciju tkiva i metaboličke procese. Naime,

djelovanje hipoksije u skeletnom mišiću potiče iste signalne putove kao i mišićna kontrakcija te pogoduje translokaciji GLUT4 na staničnu membranu. Navedeno je odgovorno za povećanje inzulinske osjetljivosti, bolju utilizaciju glukoze, a sam učinak perzistira bez obzira je li riječ o zdravoj osobi ili pak osobi oboljeloj od ŠBT2, normalne ili prekomjerne tjelesne mase. Zbog navedenoga se intermitentno vježbanje u hipoksiji preporučuje u svrhu prevencije i liječenja ŠBT2. Također, tjelesno vježbanje u hipoksiji omogućuje manje radno opterećenje vježbanjem, a time i manje mehaničke podražaje što može biti posebno korisno za osobe s prekomjernom tjelesnom masom i komorbiditetima (3,10, 19,20,27,34,53,59,60,73,74,80).

Protokol tjelesnog vježbanja u normobaričnoj hipoksiji najčešće uključuje opetovano izlaganje hipoksiji, naizmjenično s disanjem normoksičnog zraka. Tijekom treninga mogu se izvoditi vježbe snage i aerobne vježbe različitog intenziteta. Hipoksični zrak postupno se smanjuje sa 16,7% na 11,2% (SpO₂, 89–75%) kako bi se osigurala postupna prilagodba i izbjegla pretreniranost. Sesije se mogu ponavljati tri do četiri puta tjedno u razdobljima od 3 do 6 tjedana, a trajanje sesije je u rasponu od 40 do 60 minuta (73).

Učinak tjelesnog vježbanja te vježbanja u uvjetima hipoksije prikazan je na slici 1.



Slika 1. Učinak tjelesnog vježbanja i vježbanja u uvjetima hipoksije na zdravlje
Figure 1. Health effects of exercise and exercise in hypoxic conditions

Učinak vježbanja u hipoksičnim uvjetima na tjelesnu masu

Pretilost je posljedica sustavne neravnoteže između unosa hrane i potrošnje energije. Poznato je da provođenje vremena na velikim nadmorskim visinama rezultira gubitkom tjelesne mase, iako nije u potpunosti jasno u kojem obimu se navedeno događa zbog boravka na visini, a u kojem zbog povećane tjelesne aktivnosti koja uvijek prati takve boravke. Kada bi željeli s visokom točnošću utvrditi navedeno trebalo bi u istraživanjima uspoređivati identične oblike i volumene te frekvencije aktivnosti u normobaričnoj hipoksiji (umjetni uvjeti na razini mora) i pravoj hipobaričnoj hipoksiji (stvarni boravak na visinama). Navedeno je gotovo nemoguće simulirati jer su normobarične hipoksijske komore ograničene veličine i sadržaja koji se mogu u njima provoditi. Tako da iako se boravku u hipoksiji pripisuje utjecaj na smanjenje tjelesne mase, razlog za to nije potpuno jasan. Rezultati objavljenih studija koje su kao intervenciju u liječenju pretilosti koristile izloženost hipoksiji te vježbanje u uvjetima hipoksije pokazali su kako hipoksija smanjuje apetit djelujući na stvaranje i lučenje hormona (leptina, grelina, glukagonu sličnog polipeptida-1) uključenih u regulaciju apetita (44). Osim toga, čini se da izloženost hipoksiji također rezultira povećanom potrošnjom energije čak i u mirovanju ili pri nižem intenzitetu (36).

Većina objavljenih studija usredotočena je gotovo isključivo na sportaše i ispitanike normalne tjelesne mase. Smanjenje tjelesne mase nije nužno poželjno kod sportaša, ali je neophodno kod osoba s pretilošću, jer je pretilost glavni čimbenik odgovoran za razvoj ŠBT2 (41).

Podaci dobiveni iz studija sa zdravim ispitanicima normalne tjelesne mase ne mogu se nužno primijeniti na osobe s pretilošću. Štoviše, ove studije se provode na nadmorskim visinama višim od 3.300 m, a osobe s pretilošću su uglavnom niže tjelesne spremnosti i sposobnosti kardiovaskularnog i dišnog sustava da dostavi primjerene količine kisika takvom naporu, što znači da bi njihovo izlaganje navedenim visinama moglo rezultirati teškom hipoksemijom (44).

Kong i suradnici pokazali su da kombinirani aerobni trening i trening snage u normobaričnim hipoksičnim uvjetima (simulirana nadmorska visina: oko 2100-3200 m, F_{iO2}: 14,5%-16,5%) za 4 tjedna (11 sesija / tjedno) smanjuju tjelesnu masu više nego u normoksičnim uvjetima kod mladih odraslih osoba s pretilošću (40).

Nekoliko studija provedenih na muškim i ženskim ispitanicima različite dobi s pretilošću pokazalo je da vježbanje smanjuje tjelesnu masu te da je amplituda ovog smanjenja bila veća nakon hipoksičnog od normoksičnog treninga. Čini se da prednosti treninga u hipoksičnim uvjetima vezane uz smanjenje indeksa tjelesne mase (ITM) ovise i o vrsti samog vježbanja (12,40,58,59). Također je dokazano da je nekoliko tjedana vježbanja pod umjerenom hipoksijom rezultiralo većim gubitkom tjelesne mase u osoba s pretilošću nego vježbanje istim ili većim intenzitetom u

normoksiji, a vjerojatno se dio toga može pripisati doživljaju većeg subjektivnog osjećaja opterećenja koji ima fiziološku osnovu jer se udio anaerobnog metabolizma uz stvaranje mliječne kiseline povećava tj. veći je nego pri istom intenzitetu u normoksiji (29,34,40,59).

Treba napomenuti i da u nekim studijama provedenim na osobama s rizikom od razvoja ŠBT2 nije zabilježeno smanjenje tjelesne mase niti nakon treninga u hipoksičnim niti u normoksičnim uvjetima (13,14,56).

Nedostatak mršavljenja u tim studijama vjerojatno je posljedica korištenog nižeg intenziteta vježbanja od onog potrebnog za mršavljenje te zbog nedostatka stroge kontrole prehrane (9).

Učinak vježbanja u hipoksičnim uvjetima na sastav tijela

U većini studija koje su pratile ispitanike na većim nadmorskim visinama dokazan je gubitak tjelesne mase. Ipak treba napomenuti da iako je većina ranog gubitka tjelesne mase na velikim nadmorskim visinama obično posljedica gubitka tjelesne vode, koji je dio fiziološke adaptacije kako bi se putem diureze regulirala alkalozna koja je nastala radi hiperventilacije, izloženost hipoksičnom okolišu pozitivno je ipak utjecala na sastav tijela (tj smanjio se udio tjelesne masti) (34,60).

Prema prethodnim istraživanjima, postoji pozitivna korelacija između povećanog postotka tjelesne masti, inzulinske rezistencije, kronične upale i kardiovaskularnih bolesti, a prekomjerni udio tjelesne masti, posebno visceralnog masnog tkiva, povezan je s povećanim rizikom od razvoja ŠBT2. Stoga je poboljšanje sastava tijela smanjenjem mase tjelesne masti i povećanjem mišićne mase jedan od važnih ciljeva u prevenciji i liječenju ŠBT2 (51,76,80). Svaka metoda koja bi mogla pozitivno djelovati na sastav tijela može doprinijeti liječenju bolesti te je zato boravak i vježbanje u hipoksičnim uvjetima izuzetno interesantno.

U 12-tjednoj studiji u koju su bili uključeni muškarci s pretilošću u dobi između 65-70 godina kombinirani aerobni trening i trening snage 3 puta tjedno proveden na 3000 m smanjio je u većoj mjeri tjelesnu mast u usporedbi s treningom u normoksiji (59).

Slični učinci pronađeni su i u 12-tjednoj studiji koja je uključila žene s prekomjernom tjelesnom masom ili pretilošću nakon 3 puta tjednog intervalnog treninga visokog intenziteta u normobaričnoj hipoksiji. Zbog povoljnih učinaka na metabolizam intervalni trening u normobaričnoj hipoksiji mogao bi biti prikladan za osobe koje imaju manjak slobodnog vremena za vježbanje (12). U istraživanju Wiesner i suradnika vježbanje u uvjetima hipoksije tijekom 4 tjedna poboljšalo je sastav tijela kod muškaraca i žena s pretilošću i inzulinskom rezistencijom, bez ŠBT2 (79).

Važno je napomenuti da u nekoliko studija nije primijećena razlika u gubitku tjelesne masti između treninga u hipoksiji i normoksiji, a navedeni izostanak

učinka može se objasniti nedostatkom kontrole prehrane i/ili vrstom odabranog vježbanja (13,14,38,49,57).

Učinak vježbanja u hipoksičnim uvjetima na arterijski krvni tlak i lipidni profil

Promatranje učinka treninga u hipoksiji na krvni tlak daje kontroverzne rezultate. Trening u hipoksiji je za razliku od treninga u normoksiji smanjio sistolički i dijastolički krvni tlak kod osoba s pretilošću nakon 4 i 8 tjedana dok je, kod adolescenta s pretilošću sistolički krvni tlak smanjen nakon treninga u normoksiji, a ne nakon treninga u hipoksiji nakon 6 i 30 tjedana. Druge dvije studije primijetile su smanjenje dijastoličkog krvnog tlaka nakon vježbanja, bez razlike između treninga u normoksiji i hipoksiji. Iako kontroverzni, rezultati pokazuju da hipoksija nije imala negativan učinak na krvni tlak. Slično, izloženost hipoksičnim stanjima tijekom umjerenog vježbanja, kao i 16 d odmora u normoksiji i kontinuiranoj normobaričnoj hipoksiji (simulirana visina: oko 3400 m, F i O₂: 14%), mijenja ukupni kolesterol, lipoprotein visoke gustoće (HDL) i razinu lipoproteina niske gustoće (LDL). Izloženost hipoksičnim stanjima tijekom umjerenog vježbanja značajno je smanjila ukupnu razinu kolesterola, HDL-kolesterola i LDL-kolesterola. (20,67).

Učinak vježbanja u hipoksičnim uvjetima na glikemiju

Otkrića novih i učinkovitih strategija kojima se benefiti tjelesnog vježbanja na regulaciju metaboličkih poremećaja u predijabetesu i dijabetesu mogu dodatno pojačati predstavlja interesantan koncept. U posljednje vrijeme, temeljeno na istraživanjima u kojima se hipoksija nadmorske visine pokazala učinkovitom u smanjenju rizika nastanka šećerne bolesti, kardiovaskularnih bolesti i bolesti povezanih s pretilošću, sve je više istraživanja usmjerenih ka terapijskom vježbanju u hipoksičnim uvjetima za osobe s poremećajem u regulaciji glikemije (10,34,59,60).

Ponavljana izloženost hipoksiji tijekom tjelesnog vježbanja pokazala je veći povoljan učinak na razinu glukoze u krvi natašte i koncentraciju inzulina te kardiovaskularno zdravlje od vježbanja u normoksiji (31,55,59,60,66,68). Međutim, mehanizam na kojem se temelje promjene u kontroli glikemije i osjetljivosti tkiva na inzulin zbog hipoksije nisu jasni. Osim regulatornog mehanizma ovisnog o inzulinu, pretpostavlja se da hipoksija može utjecati na unos glukoze na način sličan vježbanju (48).

Brooks i suradnici pokazali su kako 3 tjedna izloženost hipoksiji na nadmorskoj visini od oko 4300 m poboljšava transport glukoze i smanjuje razinu glukoze u krvi kod zdravih muškaraca (11).

U studiji koju su proveli Lippel i suradnici vidjelo se kako kratkotrajna hipoksična izloženost (1 tjedan na nadmorskoj visini od oko 2650 m) smanjuje razinu HbA_{1c} kod muškaraca s pretilošću i metaboličkim sindromom koji

inače žive na nižim nadmorskim visinama (571 ± 29 m) (44).

U osoba sa ŠBT2 primijećeno je da izloženost blagoj hipoksiji tijekom 1 h, s ili bez istodobnog vježbanja, ima povoljan učinak na inzulinsku rezistenciju i razinu glukoze u krvi (25,47).

Vježbanje osoba pod povećanim rizikom za razvoj ŠBT2 u hipoksičnim uvjetima dovodi do povećanja serumskog inzulina za razliku od vježbanja u normoksiji (43).

U radu Duennwalda i suradnika intermitentno izlaganje osoba oboljelih od ŠBT2 hipoksiji dovelo je do adaptacije na hipoksiju s posljedičnim poboljšanjem kardiorespiratornih refleksa i sniženja koncentracije šećera u krvi (25). Iako je mehanizam kojim su hipoksijom ostvareni spomenuti benefiti još uvijek neistraženi, pretpostavka je kako se isto događa kroz poboljšanje oksigenacije tkiva, aktivaciju parasimpatičke i redukciju simpatičke aktivnosti, s posljedičnom boljom utilizacijom glukoze (61). Također, u dvije studije koje su uključivale osobe oboljele od ŠBT2 pokazano je kako 60 minuta vožnje bicikla pri hipoksiji pridonosi smanjenju koncentracije glukoze u krvi i osjetljivosti tkiva na inzulin nakon 48 sati, za razliku od iste aktivnosti provedene u normoksiji (46). Slično navedenome i recentno objavljeni rezultati studije koja je koristila cross-over dizajn, pokazali su povoljne učinke na regulaciju glikemije nakon aerobnog vježbanja u uvjetima umjerene hipoksije, pritom bez prekomjernog fiziološkog i percipiranog stresa osoba s prekomjernom tjelesnom masom (69).

Mogući zdravstveni rizici vježbanja u hipoksiji

Postoje zdravstveni rizici koji se mogu pojaviti pri vježbanju u hipoksičnim uvjetima te je prije svega potrebno definirati raspone hipoksičnih uvjeta kojima se osoba oboljele od predijabetesa ili ŠBT2 mogu sigurno izlagati, bez negativnog utjecaja na zdravlje.

Dosadašnja istraživanja u uvjetima hipoksije postavila su granicu za zdrave ispitanike na oko 4000 m nadmorske visine, odnosno oko 3400 m za osobe sa ŠBT2. Ova hipoksična stanja nisu rezultirala zdravstvenim problemima u prethodnim studijama. Međutim, ne postoje jasni podaci o dugoročnoj izloženosti hipoksiji odnosno vježbanju u hipoksičnim uvjetima (22).

Primjerice, dugotrajna izloženost hipoksičnim uvjetima olakšava smanjenje tjelesne mase i udio masnog tkiva, ali pokazalo se da izloženost ekstremnoj nadmorskoj visini (> 5000 m) negativno utječe na nemasnu masu (75).

ZAKLJUČAK

Dovoljan broj istraživanja je dokazao da intermitentno vježbanje u hipoksiji može poboljšati prijenos glukoze u skeletne mišiće i osjetljivost tkiva na inzulin u osoba s predijabetesom i ŠBT2 više nego kada se vježbanje izvodi u normoksičnim uvjetima. Osim toga, vježbanje u

hipoksičnim uvjetima moglo bi pomoći u smanjenju ukupne tjelesne mase i udjela masnog tkiva u osoba s predijabetesom i ŠBT2 koji imaju prekomjernu tjelesnu masu. Međutim, trenutno nedostaju podaci o štetnim učincima dugotrajne izloženosti hipoksičnim uvjetima tijekom vježbanja u osoba s disglukemijom te su potrebna dodatna istraživanja koja će razjasniti ne samo zdravstvene koristi već i potencijalne nuspojave prije nego se vježbanje u uvjetima hipoksije široko preporuča u kliničkoj skrbi za osobe sa ŠBT2. Također,

nedostaju istraživanja koja uspoređuju različite protokole tjelesne aktivnosti koja bi dala odgovor na to koji intenzitet, trajanje, frekvencija i vrsta aktivnosti u normobaričnoj hipoksiji polučuje značajni učinak. Istraživanja usporedbe učinaka normobarične i hipobarične hipoksije na istim ispitanicima, ili barem sličnim skupinama u istom protokolu su također nepostojeća, i to je sigurno smjer istraživanja koji bi dao vrijedne informacije.

Literatura

1. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 476279.
2. Anderson E, Durstine JL. Physical activity, exercise, and chronic diseases: A brief review. *Sports Med Health Sci.* 2019 ; 1(1): 3-10.
3. Azevedo JL Jr, Carey JO, Pories WJ i sur. Hypoxia stimulates glucose transport in insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes.* 1995; 44: 695-8.
4. Baron AD, Brechtel G, Wallace P i sur. Rates and tissue sites of non-insulin- and insulin-mediated glucose uptake in humans. *Am J Physiol.* 1988; 255: E769-74.
5. Befroy DE, Petersen KF, Dufour S i sur. Impaired mitochondrial substrate oxidation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2007; 56: 1376-81.
6. Boden G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003; 111: 121-4.
7. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest.* 2002; 32 Suppl 3: 14-23.
8. Bouché C, Serdy S, Kahn CR, i sur. The cellular fate of glucose and its relevance in type 2 diabetes. *Endocr Rev.* 2004; 25: 807-30.
9. Boutcher SH. High-intensity intermittent exercise and fat loss. *J Obes.* 2011;2011:868305.
10. Brinkmann C, Bloch W, Brixius K. Exercise during short-term exposure to hypoxia or hyperoxia - novel treatment strategies for type 2 diabetic patients?! *Scand J Med Sci Sports.* 2018; 28(2): 549-64.
11. Brooks GA, Butterfield GE, Wolfe RR, i sur. Increased dependence on blood glucose after acclimatization to 4,300 m. *J Appl Physiol.* 1991; 70: 919-27.
12. Camacho-Cardenosa A, Camacho-Cardenosa M, Burtscher M, i sur. High-intensity interval training in normobaric hypoxia leads to greater body fat loss in overweight/obese women than high-intensity interval training in normoxia. *Front Physiol.* 2018; 9: 60.
13. Chacaroun S, Borowik A, Ygi VE, i sur. Hypoxic exercise training to improve exercise capacity in obese individuals. *Med Sci Sports Exerc.* 2020; 52(8): 1641-9.
14. Chobanyan-Jurgens K, Scheibe RJ, Potthast AB, i sur. Influences of hypoxia exercise on whole-body insulin sensitivity and oxidative metabolism in older individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(11): 5238-48.
15. Colberg SR, Albright AL, Blissmer BJ. i sur. American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc.* 2010; 42: 2282-303.
16. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, i sur. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2016; 39: 2065-79.
17. Da Silva Rosa SC, Nayak N, Caymo AM, i sur. Mechanisms of muscle insulin resistance and the cross-talk with liver and adipose tissue. *Physiol Rep.* 2020; 8: e14607.
18. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32 Suppl 2: S157-63.
19. De Groote E, Britto FA, Balan E, i sur. Effect of hypoxic exercise on glucose tolerance in healthy and prediabetic adults. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021; 320(1):E43-54.
20. De Groote E, Deldicque L. Is physical exercise in hypoxia an interesting strategy to prevent the development of type 2 diabetes? A narrative review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021; 14: 3603-16.
21. Dela F, von Linstow ME, Mikines KJ, i sur. Physical training may enhance beta-cell function in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287: E1024-31.
22. De Mol P, de Vries ST, de Koning EJ, i sur. Physical activity at altitude: challenges for people with diabetes: a review. *Diabetes Care.* 2014; 37: 2404-13.
23. De Oliveira Teles G, da Silva CS, Rezende VR, i sur. Acute effects of high-intensity interval training on diabetes mellitus: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(12): 7049.
24. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3(11): 866-75.
25. Duennwald T, Gatterer H, Groop PH, i sur. Effects of a single bout of interval hypoxia on cardiorespiratory control and blood glucose in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36: 2183-9.
26. Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia.* 1991; 34(12): 891-8.
27. Gerber PA, Rutter GA. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal.* 2017; 26: 501-18.
28. Gong Q, Zhang P, Wang J, i sur. Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(6): 452-61.
29. González-Muniesa P, Quintero P, De Andrés J, i sur. Hypoxia: a consequence of obesity and also a tool to treat excessive weight loss. *Sleep Breath.* 2015; 19: 7-8.

30. Guilherme A, Henriques F, Bedard AH. Molecular pathways linking adipose innervation to insulin action in obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15: 207-25.
31. Hobbins L, Hunter S, Gaoua N, i sur. Normobaric hypoxic conditioning to maximize weight loss and ameliorate cardio-metabolic health in obese populations: a systematic review. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017; 313: R251-64.
32. Huang S, Czech MP, i sur. The GLUT4 glucose transporter. *Cell Metab*. 2007; 5: 237-52.
33. IDF Diabetes Atlas, 2022, pristupljeno lipanj 2023.
34. Jung K, Kim J, Park HY, i sur. Hypoxic Pilates Intervention for Obesity: A Randomized Controlled Trial. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17.
35. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006; 444: 840-6.
36. Kim SW, Jung WS, Chung S, Park HY. Exercise intervention under hypoxic condition as a new therapeutic paradigm for type 2 diabetes mellitus: A narrative review. *World J Diabetes*. 2021; 12(4): 331-43.
37. Klip A, McGraw TE, James DE. Thirty sweet years of GLUT4. *J Biol Chem*. 2019; 294: 11369-81.
38. Klug L, Mahler A, Rakova N, i sur. Normobaric hypoxic conditioning in men with metabolic syndrome. *Physiol Rep*. 2018; 6(24): e13949.
39. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, i sur. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346(6): 393-403.
40. Kong Z, Zang Y, Hu Y. Normobaric hypoxia training causes more weight loss than normoxia training after a 4-week residential camp for obese young adults. *Sleep Breath*. 2014; 18: 591-7.
41. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000; 404(6778): 635-43.
42. Kubota T, Kubota N, Kadowaki T. Imbalanced insulin actions in obesity and type 2 diabetes: Key mouse models of insulin signaling pathway. *Cell Metab*. 2017; 25: 797-810.
43. Kullmer T, Gabriel H, Jungmann E, i sur. Increase of serum insulin and stable c-peptide concentrations with exhaustive incremental graded exercise during acute hypoxia in sedentary subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1995; 103(3): 156-61.
44. Lippl FJ, Neubauer S, Schipfer S, i sur. Hypobaric hypoxia causes body weight reduction in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 675-81.
45. Little JP, Gillen JB, Percival ME, i sur. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2011; 111: 1554-60.
46. Mackenzie R, Maxwell N, Castle P, i sur. Acute hypoxia and exercise improve insulin sensitivity (S(I) (2*)) in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011; 27: 94-101.
47. Mackenzie R, Maxwell N, Castle P, i sur. Intermittent exercise with and without hypoxia improves insulin sensitivity in individuals with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(4): E546-55.
48. Mackenzie RW, Watt P. A molecular and whole body insight of the mechanisms surrounding glucose disposal and insulin resistance with hypoxic treatment in skeletal muscle. *J Diabetes Res*. 2016; 6934937.
49. Mai K, Klug L, Rakova N, i sur. Hypoxia and exercise interactions on skeletal muscle insulin sensitivity in obese subjects with metabolic syndrome: results of a randomized controlled trial. *Int J Obes*. 2019; 44(5): 1119-28.
50. Mallette MM, Stewart DG, Cheung SS. The effects of hyperoxia on sea-level exercise performance, training, and recovery: A meta-analysis. *Sports Med*. 2018; 48: 153-75.
51. Mancuso P. The role of adipokines in chronic inflammation. *Immunotargets Ther*. 2016; 5: 47-56.
52. Mary R. Rooney, Michael Fang, i sur. Global prevalence of prediabetes. *Diabetes Care*. 2023; 46 (7): 1388-94.
53. Meeuwssen T, Hendriksen IJ, Holeywijn M. Training-induced increases in sea-level performance are enhanced by acute intermittent hypobaric hypoxia. *Eur J Appl Physiol*. 2001; 84: 283-90.
54. Millet GP, Debevec T, Brocherie F, i sur. Therapeutic use of exercising in hypoxia: promises and limitations. *Front Physiol*. 2016; 7: 224.
55. Montero D, Lundby C. Effects of exercise training in hypoxia versus normoxia on vascular health. *Sports Med*. 2016; 46: 1725-36.
56. Morishima T, Hasegawa Y, Sasaki H, i sur. Effects of different periods of hypoxic training on glucose metabolism and insulin sensitivity. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2015; 35(2): 104-09.
57. Morishima T, Kurihara T, Hamaoka T, i sur. Whole body, regional fat accumulation, and appetite-related hormonal response after hypoxic training. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014; 34(2): 90-7.
58. Netzer NC, Chytra R, Kupper T. Low intense physical exercise in normobaric hypoxia leads to more weight loss in obese people than low intense physical exercise in normobaric sham hypoxia. *Sleep Breath*. 2008; 12(2): 129-34.
59. Park HY, Jung WS, Kim J, i sur. Twelve weeks of exercise modality in hypoxia enhances health-related function in obese older Korean men: A randomized controlled trial. *Geriatr Gerontol Int*. 2019; 19: 311-16.
60. Park HY, Kim J, Park MY, i sur. Exposure and exercise training in hypoxic conditions as a new obesity therapeutic modality: A mini review. *J Obes Metab Syndr*. 2018; 27: 93-101.

61. Pikkujämsä SM, Huikuri HV, Airaksinen KE, i sur. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in hypertensive subjects with and without metabolic features of insulin resistance syndrome. *Am J Hypertens.* 1998; 11: 523–31.
62. Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, i sur. Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 10: CD012661.
63. Richter EA. Is GLUT4 translocation the answer to exercise-stimulated muscle glucose uptake? *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021; 320(2): E240-43.
64. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev.* 2013; 93: 993-1017.
65. Rovira-Llopis S, Bañuls C, Diaz-Morales N, i sur. Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications. *Redox Biol.* 2017; 11: 637-45.
66. Serebrovska TV, Portnychenko AG, Drevytska TI, i sur. Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017; 242: 1542-52.
67. Simpson EJ, Debevec T, Eiken O, i sur. PlanHab: the combined and separate effects of 16 days of bed rest and normobaric hypoxic confinement on circulating lipids and indices of insulin sensitivity in healthy men. *J Appl Physiol.* 2016; 120(8):947-55.
68. Storz JF, Scott GR. Life ascending: Mechanism and process in physiological adaptation to high-altitude hypoxia. *Annu Rev Ecol Evol Syst.* 2019; 50: 503-26.
69. Tee CCL, Parr EB, Cooke MB, Chong MC, Rahmat N, Md Razali MR, i sur. Combined effects of exercise and different levels of acute hypoxic severity: A randomized crossover study on glucose regulation in adults with overweight. *Front Physiol.* 2023; 14: 1174926.
70. Thong FS, Dugani CB, Klip A. Turning signals on and off: GLUT4 traffic in the insulin-signaling highway. *Physiology (Bethesda).* 2005; 20: 271-84.
71. Toledo FG, Menshikova EV, Ritov VB, i sur. Effects of physical activity and weight loss on skeletal muscle mitochondria and relationship with glucose control in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2007; 56: 2142-47.
72. Tomah S, Zhang H, Al-Badri M, i sur. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiometabolic risk factors and microvascular complications in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 10-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2023;11(3): e003179.
73. Urdampilleta A, González-Muniesa P, Portillo MP, i sur. Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity. *J Physiol Biochem.* 2012; 68: 289-304.
74. Viscor G, Torrella JR, Corral L, i sur. Physiological and biological responses to short-term intermittent hypobaric hypoxia exposure: From sports and mountain medicine to new biomedical applications. *Front Physiol.* 2018; 9: 814.
75. Wagner PD. Operation Everest II. *High Alt Med Biol.* 2010; 11: 111-9.
76. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000; 21 (6): 697–738.
77. Wang Y, Wen L, Zhou S, i sur. Effects of four weeks intermittent hypoxia intervention on glucose homeostasis, insulin sensitivity, GLUT4 translocation, insulin receptor phosphorylation, and Akt activity in skeletal muscle of obese mice with type 2 diabetes. *PLoS One.* 2018; 13: e0203551.
78. WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, WHO Technical Report Series 894, 2000.
79. Wiesner S, Haufe S, Engeli S, i sur. Influences of normobaric hypoxia training on physical fitness and metabolic risk markers in overweight to obese subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 116-20.
80. Xi L, Chow CM, Kong X. Role of Tissue and Systemic Hypoxia in Obesity and Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2016; 1527852.
81. Yki-Järvinen H, Koivisto VA. Effects of body composition on insulin sensitivity. *Diabetes.* 1983; 32(10): 965–9.
82. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, i sur. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts.* 2015; 8(6): 402–24.
83. Zhu S, Wang Z, Heshka S, i sur. Waist circumference and Obesity associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 743–9.