

## NIEUWS UIT DE BASISWETENSCHAPPEN: FYSIOLOGIE FYSIEKE ACTIVITEIT, INSULINEGEVOELIGHEID EN TYPE-2-DIABETES

W. DERAIVE<sup>1,3</sup>, P. HESPEL<sup>2</sup>

### Inleiding

„People need to be more active, more often!”, klonk op gebiedende wijs de titel van een hoofdartikel in de *British Medical Journal* uit 1992 (1). Toch was het reeds in het begin van deze eeuw bekend dat bewegen gezond is. Kort na de ontdekking van de insuline werd aangetoond dat het hypoglykemisch effect van insuline bij diabetici sterker is in combinatie met fysieke activiteit (2). Vanaf dan werd fysieke activiteit een belangrijke pijler in de behandeling van diabetes mellitus, zoals beschreven staat in het standaardwerk van Joslin et al. (3). Dr. Joslin zei ooit: „It's better to discuss how far you have walked, than how little you have eaten”. Maar vooral de laatste twintig jaar werd een belangrijke vooruitgang geboekt in het ontrafelen van de fysiologische en cellulaire mechanismen die aan de grondslag liggen van de interactie tussen fysieke activiteit en insulinerwerking. Aan het begin van de jaren negentig toonden grote epidemiologische studies aan dat een actieve levensstijl de ontwikkeling van type-2-diabetes helpt voorkomen (overzicht in (4)).

In het voorliggend literatuuroverzicht zal de huidige kennis besproken worden van de fysiologische en biochemische achtergrond van het effect van fysieke activiteit op de insulinerwerking in het algemeen, en op de preventie en behandeling van type-2-diabetes in het bijzonder. We beperken ons echter tot de pathofysiologie van dit probleem, zonder ver in te gaan op de klinische gevolgen en richtlijnen. Evenmin

### Samenvatting

In de westerse wereld waar het sedentair leven toeneemt, is er een onrustwekkende stijging van type-2-diabetes. Zowel fysiologische als epidemiologische studies hebben een verband aangetoond tussen fysieke activiteit en insulinerwerking.

Lichaamsbeweging is dus belangrijk bij de preventie en behandeling van type-2-diabetes.

Dit artikel wil de (patho)fysiologische en cellulaire mechanismen bespreken die aan de basis liggen van de positieve effecten van fysieke activiteit op de insulinerwerking in de skeletspieren. De zoektocht naar de insuline-signaalweg van de glucoseopname in de spiercellen is de laatste decennia in een stroomversnelling terechtgekomen, al blijven nog heel wat vragen onbeantwoord.

wordt de pathofysiologie van type-1- of andere vormen van diabetes besproken, aangezien deze danig verschilt van type-2-diabetes. Specifiek wordt gepoogd de volgende vier vragen te beantwoorden: 1) Heeft fysieke inspanning een preventief en therapeutisch effect bij type-2-diabetes? 2) Verhoogt acute fysieke inspanning de insulinegevoeligheid? 3) Wat is de verklaring hiervoor op celniveau? 4) Welke zijn de effecten van acute fysieke inspanning op de insulinerwerking in de insulineresistente skeletspier?

### Fysieke inspanning en de preventie en behandeling van type-2-diabetes

#### Preventie

Wereldwijd lijden naar schatting 150 miljoen mensen aan diabetes, waarvan de grote meerderheid type-2- of insulineafhankelijke diabetes

<sup>1</sup> Vakgroep Bewegings- en Sportwetenschappen, Faculteit Geneeskunde, Universiteit Gent.

<sup>2</sup> Laboratorium Inspanningsfysiologie en Biomechanica, Faculteit Lichamelijke Opvoeding en Kinesitherapie, K.U. Leuven.

<sup>3</sup> Correspondentieadres: W. Derave, Vakgroep Bewegings- en Sportwetenschappen, campus HILO, Watersportlaan 2, 9000 Gent.

heeft. Deze laatste vorm is een ingewikkelde ziekte met een gedeeltelijk genetische basis, gekenmerkt door verhoogde insulineresistentie en verminderde insulinesecretie. Als risicofactoren voor het ontwikkelen van type-2-diabetes worden vooral genetische aanleg (familiegeschiedenis van diabetes), zwaarlijvigheid en leeftijd vermeld. Daarnaast blijkt ook fysieke inactiviteit een onafhankelijke voorspellende factor te vormen voor het ontwikkelen van de ziekte bij een gezonde populatie (4), en voor sterfte bij een groep type-2-diabetici (5). Vele epidemiologische studies hebben een verminderd risico voor type-2-diabetes aangetoond bij mensen die regelmatig fysiek actief zijn (voor een overzicht zie (6)). Eén studie vond dat elke bijkomende fysieke activiteit van 80 kcal per dag (hetgeen overeenstemt met een kwartiertje wandelen), 6% vermindering in het risico voor het ontwikkelen van type-2-diabetes betekende (4).

### **Wat kan de fysiologische verklaring zijn voor het mogelijk preventief karakter van fysieke activiteit?**

Verminderde perifere insulinegevoeligheid is het eerst waarneembare teken bij type-2-diabetes, en ligt dus mogelijk aan de basis van het ontwikkelen van de ziekte (7). Er bestaan directe aanwijzingen dat fysieke inactiviteit insulineresistentie veroorzaakt. Richter et al. toonden aan dat al na 7 dagen één-been-immobilisatie de insulinegestimuleerde glucoseopname met 25% in het geïmmobiliseerde been verminderd was in vergelijking met het controlebeen (8). Fysieke training daarentegen veroorzaakt een verhoogde insulinegevoeligheid van de skeletspieren (9). Deze *stijging en daling in insulinegevoeligheid met respectievelijk training en immobilisatie* gaan gepaard met een gelijklopende stijging en daling in de insulinegevoelige glucosetransporter (GLUT4)-inhoud van de skeletspieren (10). De verhoogde insulinegevoeligheid en GLUT4-inhoud in regelmatig actieve spieren zou dus een mogelijke fysiologische verklaring kunnen zijn voor het beschermend effect van fysieke activiteit tegen type-2-diabetes. Daarnaast werkt fysieke activiteit in samenwerking met een gezond dieet preventief tegen obesitas, een belangrijke risicofactor voor de ontwikkeling van type-2-diabetes.

### **Behandeling**

Het therapeutisch effect van fysieke activiteit bij type-2-diabetes is reeds lang bekend en

lichaamsbeweging wordt nog steeds sterk aanbevolen bij de behandeling ervan (11, 12). Fysieke activiteit werkt aanvullend aan andere behandelingsmethoden zoals sulfonylurea's.

Bij type-2-diabetici wordt de hypoglykemische werking van glibenclamiden en fysieke inspanning versterkt wanneer beide behandelingen gecombineerd worden, hetgeen het risico op hypoglykemie kan verhogen (13). Dat fysieke activiteit het ziektebeeld positief beïnvloedt, heeft een drietal *verklaringen*.

*Ten eerste* veroorzaakt fysieke inspanning een acute normalisering van de glykemie aangezien glucose een belangrijke brandstof is voor spiercontracties. Larsen et al. toonden aan dat 45 minuten na een ontbijt een fietsproef van 45 minuten aan matige intensiteit (50%  $\dot{V}O_2$ max) bij type-2-diabetici de glykemische en insulinespons van het ontbijt drastisch verminderen (14). Op de glykemische respons van de daaropvolgende maaltijd werd geen effect meer van de fietsproef ondervonden.

*Ten tweede* verbetert fysieke inspanning de insulinegevoeligheid van insulineresistente mensen. Dela et al. hebben aangetoond dat 9-10 weken spiertraining bij type-2-diabetici een verhoogde GLUT4-inhoud van de skeletspieren veroorzaakt (15), hetgeen gepaard gaat met een verbeterde insulinewerking (16).

*Ten slotte* bewerkt regelmatige fysieke inspanning een verminderde bloeddruk, een verbeterd bloedlipidenprofiel en een verminderd lichaamsvetpercentage bij hypertensieve patiënten (17). Dit kan preventief werken voor de vele verwickelingen van type-2-diabetes die in verband staan met arteriosclerose.

### **Acute fysieke inspanning verhoogt de insulinegevoeligheid**

Tijdens de fysieke inspanning is glucose één van de belangrijkste brandstoffen voor spiercontracties. Glucose wordt in verhoogde mate beschikbaar in de werkende spiercel dankzij een versnelde afbraak van spierglycogeen en een stijging in de opname van glucose uit de bloedbaan. De verhoogde glucoseopname is een gevolg enerzijds van een gestimuleerde spierdoorbloeding, die een grotere glucosetoevoer toelaat, en anderzijds van een stijging in de doorlaatbaarheid van de spiercelmembraan voor glucose onder invloed van actieve glucose-„carriers” (GLUT4). Een belangrijk deel van de stijging in

de glucoseopname tijdens spiercontracties verloopt onafhankelijk van insuline (18).

Na het beëindigen van de inspanning blijven de spieren nog een geruime tijd (enkele uren) een verhoogde glucoseopname vertonen, waarbij het merendeel van de opgenomen glucose dient om de verminderde glycogeenreserves terug aan te vullen. Wanneer dit „acuut” effect van de inspanning verdwenen is, wordt er in de tot rust gekomen spieren een tweede effect merkbaar. Zij zullen namelijk voor een langere periode (tot 48 uur) meer gevoelig zijn voor de uitwerking van insuline op de glucoseopname. Dit werd in 1982 voor het eerst aangetoond door Richter et al. op geperfundeerde achterpoten van ratten (19). Nadien werd ook bij mensen een verhoogde insulinegevoeligheid van de skeletspier na fysieke inspanning aangetoond (20). De verhoogde gevoeligheid voor insuline van de skeletspieren beperkt zich niet enkel tot de glucoseopname. Ook het stimulerend effect van insuline op de glycogeensynthetase-activiteit, het enzym dat de opbouw van glycogeen katalyseert, is gestegen na fysieke inspanning. Vaak wordt aangenomen dat de verhoogde insulinegevoeligheid van de glucoseopname én de glycogeensynthetase-activiteit na fysieke inspanning aan de basis ligt van „glycogeensupercompensatie”. Dit is een fenomeen waarbij de glycogeeninhoud in de skeletspier door inname van een grote hoeveelheid koolhydraten na een fysieke inspanning kan stijgen tot waarden die twee- tot driemaal hoger liggen dan de beginwaarden (21). Duurathleten maken veelvuldig gebruik van de glycogeensupercompensatiemethode om de energiereserves in de spieren vóór aanvang van de wedstrijd te verhogen, en daardoor hun uithoudingsvermogen te verbeteren (22).

Spiercontracties veroorzaken dus twee verschillende *acute effecten op de glucoseopname*: een insulineonafhankelijke stijging in glucoseopname tijdens de inspanning en een periode van verhoogde gevoeligheid van de spieren voor de metabole effecten van insuline in de periode na de inspanning.

### Verklaring op celniveau

In een studie van Richter et al. werden gezonde vrijwilligers onderworpen aan één uur dynamische inspanning met één been, terwijl het andere been inactief bleef (23). Vier uur na het beëindigen van de inspanning werd een hyper-

insulinemische euglykemische clamp uitgevoerd. Tijdens de insulineclamp steeg de glucoseopname beduidend meer in het been dat actief was geweest, dan in het niet-actieve been. Dit leidde tot het besluit dat de verhoging van de insulinegevoeligheid van de spieren ingevolge inspanning, berust op lokale mechanismen ter hoogte van de spiercel. Een bijkomend argument hiervoor is dat de graad van spierglycogeen-depletie na inspanning een bepalende factor lijkt te zijn voor de mate en de duur van de verhoogde insulinegevoeligheid (24). Ook glycogeen-depletie op zich, veroorzaakt door vasten in plaats van door fysieke inspanning, verhoogt de insulinegevoeligheid van de skeletspier (25). Dit alles wijst er dus op dat een lokaal mechanisme, dat rekening houdt met de intracellulaire „nood” aan koolhydraten, de glucoseopname onder invloed van insuline regelt.

Insuline stimuleert de glucoseopname in de spiercel door, na binding met de insulinerceptor, een signaalweg in werking te stellen die nog niet volledig gekend is, maar die uiteindelijk leidt tot de mobilisatie van insulinegevoelige glucosecarriers (GLUT4) van een intracellulaire opslagplaats naar de celmembraan (fig. 1). Men kan dus verwachten dat spiercontracties de insulinegevoeligheid stimuleren door één of meerdere van de volgende processen positief te beïnvloeden: de binding van insuline met zijn receptor, de activiteit van de intermediairen van de signaalweg, het aantal en/of de activiteit van GLUT4. Meerdere onderzoeken toonden aan dat noch de binding van insuline met zijn receptor (26), noch de activatie van de initiële stappen van de insulinesignaalweg (7) beïnvloed worden door voorafgaandelijke fysieke inspanning. Sommige (28), maar niet alle, onderzoeken (29) naar de activatie van meer stroomafwaartse intermediairen van de insulinesignaalweg tonen aan dat de insulinegestimuleerde proteïnekinase-B (PKB)-activiteit verhoogd is na fysieke inspanning. Recentelijk werd gesuggereerd dat de activatie van PKB door insuline kleiner is naarmate de glycogeeninhoud van de spieren groter is (30), hetgeen erop zou kunnen wijzen dat de inspanningsgeïnduceerde glycogeen-depletie aan de basis ligt van verhoogde insulinesignalering.

Samenvattend, het mechanisme van verhoogde insulinegevoeligheid na inspanning is te lokaliseren *in de recupererende spieren zelf* en houdt vermoedelijk verband met een *verbetering van de intracellulaire signaaltransductie van insuline*.

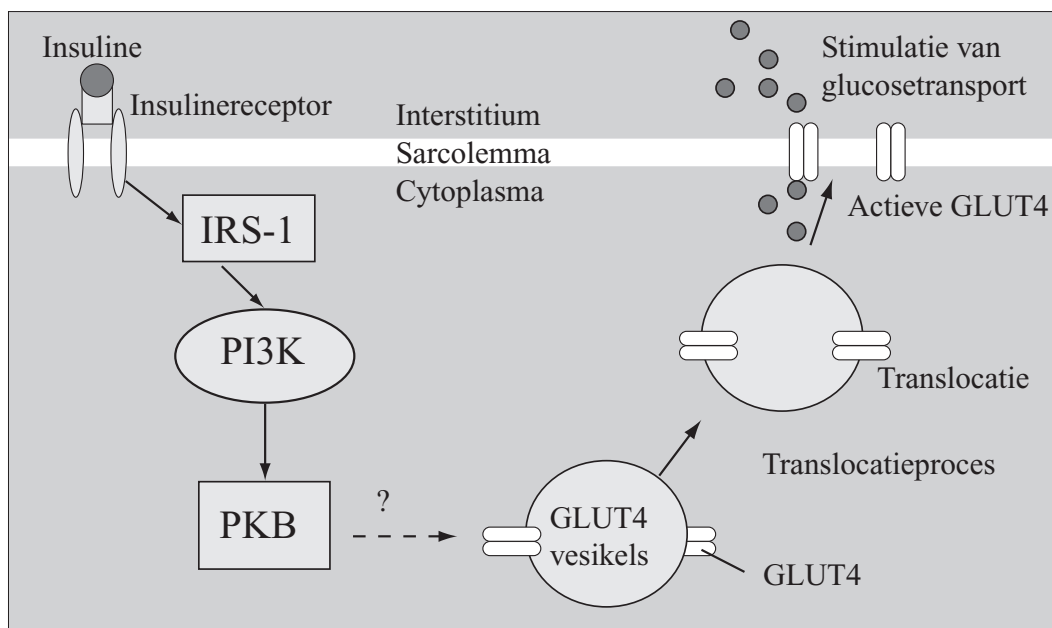


Fig. 1

Schematische voorstelling van de insulinesignaalweg en de translocatie van insulinegevoelige glucosetransporter (GLUT4)-vesikels in een skeletspiercel. Na binding van insuline met zijn receptor, wordt intracellulair een signaalcascade van fosforylaties geactiveerd waarbij achtereenvolgens insulinerceptorsubstraat-1 (IRS-1), fosfatidylinositol-3-kinase (PI3K) en proteïnekinase B (PKB) betrokken zijn. De uiteindelijke stimulatie van het glucosetransport doorheen de celmembranen wordt veroorzaakt door een translocatie van GLUT4-houdende vesikels van een intracellulaire opslagplaats naar de celmembranen, waar de GLUT4-eiwitten actief worden. Het verband tussen de insulinesignaalweg en de GLUT4-translocatie is nog onopgehelderd.

### De insulineresistente skeletspier: acute effecten van fysieke inspanning op de insulinewerking

Bij mensen die insulineresistentie vertonen als gevolg van obesitas of type-2-diabetes, is de insulinegestimuleerde glucoseopname in de skeletspieren sterk verminderd, hoewel de expressie van GLUT4 in type-2-diabetici en zwaarlijvigen normaal is (31). Ook blijkt de translocatie/activering van GLUT4 onder impuls van insuline-onafhankelijke stimuli, zoals spiercontracties, intact in situaties van insulineresistentie (32). Het defect in de insulineactivering van glucoseopname bevindt zich dus waarschijnlijk op het niveau van de cellulaire signaalweg, waarvan insuline gebruikmaakt. Recente studies bij zwaarlijvigen (33) en type-2-diabetici (34) hebben een verminderde activatie van de insulinerectorsignaalweg aangetoond, zowel voor wat betreft de fosforylatie van insulinerectorsubstraat-1 (IRS-1) als voor wat betreft fosfatidylinositol-3-

kinase (PI3K). Ook de werking van meer stroomafwaartse intermediairen van de insulinesignaalweg, zoals PKB, is verminderd bij patiënten met type-2-diabetes in vergelijking met gezonde personen (35). Hoewel de activatie van de signaalweg door insuline verminderd is in situaties van insulineresistentie, is de expressie van de intermediairen van die signaalweg niet verminderd (36). Naast een direct effect op de glucoseopname in de skeletspier, veroorzaakt insuline ook een indirecte stimulatie van de perifere glucosedispositie door de skeletspierdoorbloeding te verhogen. Sommige studies toonden aan dat het vasodilaterend effect van insuline verminderd is bij obesitas (37) en type-2-diabetes (38), hoewel dit niet over de ganse lijn gevonden werd (39). Insulineresistentie wordt dus waarschijnlijk veroorzaakt door een vermindering van zowel het hemodynamisch als het metabool effect van het hormoon, al lijkt het eerste kwantitatief ondergeschikt aan het laatste.

Net als bij gezonde mensen, verhoogt bij type-2-diabetici een acute inspanningssessie de perifere insulinegevoeligheid (40). Men zou dus kunnen verwachten dat fysieke inspanning de defecte insulinesignaalweg tijdelijk kan „herstellen”. Inderdaad, onderzoek bij ratten heeft aangetoond dat één of enkele dagen fysieke inspanning de expressie alsook de activiteit van proximale intermediairen in de insulinesignaalweg, zoals IRS, kan verhogen (41). Toch blijkt bij gezonde vrijwilligers een inspanningsproef geen effect te hebben op de activatie van deze insulinesignaalwegintermediairen (27). Daartegenover staat het recente bewijs dat in de insulineresistente menselijke skeletspier na een fietsproef (1h, 65%  $\dot{V}O_2\text{max}$ ) de mogelijkheid om de insulinerceptor te activeren, door insuline, hersteld is (42). Of fysieke inspanning ook een effect heeft op de hemodynamische insulinerwerking bij gezonde of insulineresistente mensen is niet bekend. Fysieke fitheid blijkt wel een belangrijke determinant te zijn van de insulinegestimuleerde vasodilatatie in de skeletspier (43).

Samenvattend, de gedaalde perifere insulinegevoeligheid bij obesitas en type-2-diabetes is ten dele veroorzaakt door een defect in de initiële insulinesignaalweg, en daardoor in de gehele insulinerwerking in de spiercel. *Fysieke inspanning verbetert de insulinegevoeligheid van de insulineresistente skeletspier*, mogelijk door een verbeterde signaaldoorgifte.

### Slotbeschouwing

Het is duidelijk dat fysieke activiteit een belangrijke rol speelt in de preventie en behandeling van insulineresistentie. Ook de cellulaire mechanismen die daaraan ten grondslag liggen, raken stilaan beter gekend.

Dit laatste biedt de mogelijkheid om voor de beschikbare epidemiologische gegevens een oorzakelijk verband aan te wijzen.

Toch zal nog heel wat onderzoek vereist zijn voor een volledige cellulaire verklaring van de positieve effecten van fysieke inspanning op de insulinerwerking.

### LITERATUUR

1. GLOAG D. Exercise, fitness and health. *BMJ* 1992; *305*: 377-378.
2. LAWRENCE RD. The effects of exercise on insulin action in diabetes. *Br Med J* 1926; *1*: 648-652.
3. JOSLIN EP, ROOT HF, WHITE P, MARBLE A. The treatment of diabetes mellitus. Philadelphia: Lea and Febiger, 1935.
4. HELMRICH SP, RAGLAND DR, PAFFENBARGER RS. Prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus with physical activity. *Med Sci Sports Exerc* 1994; *26*: 824-830.
5. WEI M, GIBBONS LW, KAMPERT JB, NICHAMAN MZ, BLAIR SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000; *132*: 605-611.
6. GOODYEAR LJ, KAHN BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med* 1998; *49*: 235-261.
7. DEFONZO R, BONADONNA R, FERRANNINI E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992; *15*: 318-368.
8. RICHTER EA, KIENS B, MIZUNO M, STRANGE S. Insulin action in human thighs after one-legged immobilization. *J Appl Physiol* 1989; *67*: 19-23.
9. DELA F, MIKINES KJ, VON LINSTOW M, SECHER NH, GALBO H. Effect of training on insulinmediated glucose uptake in human muscle. *Am J Physiol* 1992; *263*: E1134-E1143.
10. RICHTER EA, JENSEN P, KIENS B, KRISTIANSEN S. Sarcolemmal glucose transport and GLUT4 translocation during exercise are diminished by endurance training. *Am J Physiol* 1998; *274*: E89-E95.
11. National Institutes of Health. Consensus development conference on diet and exercise in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; *10*: 639-644.
12. FIMS position statement. Diabetes mellitus and exercise. *Geneeskunde en Sport* 1999; *32*: 26-32.
13. LARSEN JJ, DELA F, MADSBAD S, VIBE-PETERSEN J, GALBO H. Interaction of sulfonylureas and exercise on glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; *22*: 1647-1654.
14. LARSEN JJ, DELA F, KJAER M, GALBO H. The effect of moderate exercise on postprandial glucose homeostasis in NIDDM patients. *Diabetologia* 1997; *40*: 447-453.
15. DELA F, PLOUG T, HANDBERG A, PETERSEN LN, et al. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes* 1994; *43*: 862-865.
16. DELA F, LARSEN JJ, MIKINES KJ, PLOUG T, PETERSEN LN, GALBO H. Insulin-stimulated muscle glucose clearance in patients with NIDDM. Effects of one-legged physical training. *Diabetes* 1995; *44*: 1010-1020.
17. FAGARD RH. The role of exercise in blood pressure control: supportive evidence. *J Hypertens* 1995; *13*: 1223-1227.
18. RICHTER EA. Glucose utilization. In: Rowell LB, editor. *Handbook of Physiology: Exercise: Regulation and integration of multiple systems*. Bethesda, MD: American Physiological Society 1996: 912-951.
19. RICHTER EA, GARETTO LP, GOODMAN MN, RUDERMAN NB. Muscle glucose metabolism following exercise in the

- rat: increased sensitivity to insulin. *J Clin Invest* 1982; 69: 785-793.
20. MIKINES KJ, SONNE B, FARRELL PA, TRONIER B, GALBO H. Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. *Am J Physiol* 1988; 254: E248-E259.
  21. BERGSTRÖM J, HULTMAN E. Muscle glycogen synthesis after exercise: an enhancing factor localized to the muscle cells in man. *Nature* 1966; 210: 309-310.
  22. HAWLEY JA, SCHABORT EJ, NOAKES RD, DENNIS SC. Carbohydrate-loading and exercise performance. An update. *Sports Med* 1997; 24: 73-81.
  23. RICHTER EA, MIKINES KJ, GALBO H, KIENS B. Effect of exercise on insulin action in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1989; 66: 876-885.
  24. CARTEE GD, YOUNG DA, SLEEPER MD, ZIERATH JR, WALLBERG-HENRIKSSON H, HOLLOSZY JO. Prolonged increase in insulin-stimulated glucose transport in muscle after exercise. *Am J Physiol* 1989; 256: E494-E499.
  25. JENSEN J, ASLESEN R, IVY JL, BRORS O. Role of glycogen concentration and epinephrine on glucose uptake in rat epitrochlearis muscle. *Am J Physiol* 1997; 272: E649-E655.
  26. TREADWAY JL, JAMES DE, BURCEL E, RUDERMAN NB. Effect of exercise on insulin receptor binding and kinase activity in skeletal muscle. *Am J Physiol* 1989; 256: E138-E144.
  27. WOJASZEWSKI J, HANSEN BF, KIENS B, RICHTER EA. Insulin signaling in human skeletal muscle. Time course and effect of exercise. *Diabetes* 1997; 46: 1775-1781.
  28. THORELL A, HIRSHMAN MF, NYGREN J, et al. Exercise and insulin cause GLUT4-translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999; 277: E733-E741.
  29. WOJASZEWSKI J, HANSEN BF, GADE J, et al. Insulin signaling and insulin sensitivity after exercise in human skeletal muscle. *Diabetes* 2000; 49: 325-331.
  30. DERAVE W, HANSEN BF, LUND S, KRISTIANSEN S, RICHTER EA. Muscle glycogen content affects insulin-stimulated glucose transport and protein kinase B activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E947-E955.
  31. PEDERSEN O, BAK JF, ANDERSEN PH, et al. Evidence against altered expression of GLUT1 or GLUT4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes* 1990; 39: 865-870.
  32. KENNEDY JW, HIRSHMAN M, GERVINO EV, et al. Acute exercise induces GLUT4 translocation in skeletal muscle of normal human subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 1192-1197.
  33. GOODYEAR LJ, GIORGINO F, SHERMAN LA, CAREY J, SMITH RJ, DOHM GL. Insulin receptor phosphorylation, insulin receptor substrate-1 phosphorylation, and phosphatidylinositol 3-kinase activity are decreased in intact skeletal muscle strips from obese subjects. *J Clin Invest* 1995; 95: 2195-2204.
  34. BJORNHOLM M, KAWANO Y, LEHTIHET M, ZIERATH JR. Insulin receptor substrate-1 phosphorylation and phosphatidylinositol 3-kinase activity in skeletal muscle from NIDDM subjects after in vivo insulin stimulation. *Diabetes* 1997; 46: 524-527.
  35. KROOK A, ROTH RA, JIANG XJ, ZIERATH J, WALLBERG-HENRIKSSON H. Insulin-stimulated Akt Kinase activity is reduced in skeletal muscle from NIDDM subjects. *Diabetes* 1998; 47: 1281-1286.
  36. GALUSKA D, RYDER J, KAWANO Y, CHARRON MJ, ZIERATH JR. Insulin signaling and glucose transport in insulin resistant skeletal muscle. Special reference to GLUT4 transgenic and GLUT4 knockout mice. *Adv Exp Med Biol* 1998; 441: 73-85.
  37. LAAKSO M, EDELMAN SV, BRECHTEL G, BARON AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest* 1990; 85: 1844-1852.
  38. LAAKSO M, EDELMAN SV, BRECHTEL G, BARON AD. Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes* 1992; 41: 1076-1083.
  39. UTRIAINEN T, NUUTILA P, TAKALA T, et al. Intact insulin stimulation of skeletal muscle blood flow, its heterogeneity and redistribution, but not of glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1997; 100: 777-785.
  40. DEVELIN J, HIRSHMAN M, HORTON EP, HORTON ES. Enhanced peripheral and splanchnic insulin sensitivity in NIDDM men after a single bout of exercise. *Diabetes* 1987; 36: 434-439.
  41. CHIBALIN AV, YU M, RYDER JW et al. Exercise-induced changes in expression and activity of proteins involved in insulin signal transduction in skeletal muscle: Differential effects on insulin-receptor substrates 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 38-43.
  42. CUSI K, MAEZONO K, OSMAN A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; 105: 311-320.
  43. UTRIAINEN T, MAKIMATTILA S, VIRKAMAKI A, LINDHOLM H, SOVIJARVI A, YKI-JARVINEN H. Physical fitness and endothelial function (nitric oxide synthesis) are independent determinants of insulin-stimulated blood flow in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4258-4263.
- Voor een verdere verdieping in „de effecten van fysieke activiteit op de insulinegevoeligheid en insulineresistentie en de onderliggende cellulaire mechanismen” kunnen de volgende recente overzichtsartikelen aanbevolen worden:*
- BORGHOUTS LB, KEIZER HA. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med* 2000; 21: 1-12.
- ERIKSSON JG. Exercise and the treatment of type 2 diabetes mellitus. An update. *Sports Med* 1999; 27: 381-391.
- IVY JL, ZDERIC TW, FOGT DL. Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev* 1999; 27: 1-35.
- KELLEY DE, GOODPASTER BH. Effects of physical activity on insulin action and glucose tolerance in obesity. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: S619-S623.
- PEIRCE NS. Diabetes and exercise. *Br J Sports Med* 1999; 3: 161-172.
- SHEPHERD PR, KAHN BB. Glucose transporters and insulin action – implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341: 248-257.
- WOJASZEWSKI JF, GOODYEAR LJ. Cellular effects of exercise to promote muscle insulin sensitivity. *Curr Opin Endo Diabetes* 1999; 6: 129-134.

*Standpunten en richtlijnen van de American College of Sports Medicine over fysieke activiteit en type-2-diabetes die onlangs werden gepubliceerd:*

ALBRIGHT A, FRANZ M, HORNSBY G, et al. American College of Sports Medicine position stand: Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 1345-1360.