

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- heart disease. *JAMA* 1993;269:505.
10. Wedderkopp N. Atherosclerotic cardiovascular risk factors in Danish children and adolescents. Syddansk Universitet: Institute for sportsvidenskab og klinisk biomekanik, 2000.
 11. Klausen K, Andersen LB, Pelle I. Adaptive changes in work capacity, skeletal muscle capillarization and enzyme levels during training and detraining. *Acta Physiol Scand* 1981;113:9-16.
 12. Boreham CAG, Wallace WFM, Nevill A. Training effects of accumulated daily stair-climbing exercise in previously sedentary young women. *Prev Med* 2000; 30:277-81.
 13. Erlichman J, Kerbey AL, James WP. Physical activity and its impact on health outcomes. Paper 2: prevention of unhealthy weight gain and obesity by physical activity: an analysis of the evidence. *Obes Rev* 2002;3:273-87.
 14. Hambrecht R, Gielen S, Linke A et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:3095-101.
 15. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stephanick ML et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 2002;347:716-25.
 16. Nisbeth O, Klausen K, Andersen LB. Effectiveness of counselling over 1 year on changes in lifestyle and coronary heart disease risk factors. *Patient Educ Counselling* 2000;40:121-31.
 17. Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;22:125-35.
 18. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G et. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1173-82.
 19. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
 20. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
 21. Lever AF, Boushel R. Hypertension. I: Saltin B, Boushel R, Secher N, eds. Exercise and circulation in healthy and disease. Champaign: Human Kinetics, 2000: 291-311.
 22. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(suppl 6):S484-92.
 23. Wilmore JH. Dose-response: variation with age, sex, and health status. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(suppl 6):S622-34.
 24. Tipton CM. Exercise and hypertension. Exercise and the heart in health and disease. New York: Marcel Dekker Inc, 1999: 463-8.
 25. American College of Sports Medicine. Position Stand. Physical activity, physical fitness, and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 1993;25:i-x.
 26. Börjesson M, Dahlöf B. Hypertoni. <http://www.svenskidrottsmedicin.org/fyss/artiklar/hyto.html/2003>

Fysisk aktivitet og kronisk sygdom II

Type 2-diabetes, fedme og kræft

Seniorforsker Peter Magnusson,
professor Christian T. Torp-Pedersen, overlæge Vibeke Backer,
seniorforsker Nina Beyer, professor Lars Bo Andersen,
administrerende overlæge Inge-Lis Kanstrup Hansen,
professor Flemming Dela, professor Arne V. Astrup,
professor Bente Klarlund Pedersen, læge Anne Marie Tjønneland,
overlæge Peter Schwarz & professor Michael Kjær

H:S Bispebjerg Hospital, Medicinsk Center,
Amtssygehuset i Herlev, Klinisk Fysiologisk Afdeling,
H:S Rigshospitalet, Epidemiologisk Klinik M,
H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Biokemisk Afdeling,
Københavns Universitet, Copenhagen Muscle Research
Centre/Medicinsk Fysiologisk Institut,
Kræftens Bekæmpelse,
Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, og
Norges idræthøjskole, Oslo

Resumé

Der har været en stigende fokus på forholdet mellem fysisk inaktivitet og forekomst samt forløb af kronisk sygdom. Dokumentation for en mekanistisk, kausal sammenhæng forefindes kun delvist, og anbefalinger til patienter og befolkning om fysisk aktivitet kan derfor kun gives med visse forbehold. Denne oversigt omtaler 1) epidemiologisk evidens, 2) biologiske mekanismer og allervigtigst 3) fremtidige forskningsområder med hensyn til fysisk aktivi-

tet og kronisk sygdom.

Type 2-diabetes Epidemiologi

I adskillige epidemiologiske undersøgelser f.eks. [1-4] har man påvist en invers sammenhæng mellem niveauet af daglig fysisk aktivitet og incidensen af type 2-diabetes. Patienter med type 2-diabetes har desuden en øget risiko for myokardieinfarkt, og fysisk inaktivitet og lavt kondital betyder derudover en ca. 2-fold øget risiko for for tidlig død (af alle årsager, men primært af kardiovaskulær sygdom).

Biologiske mekanismer

Minimal fysisk aktivitet er blevet en livsstil. Den inaktive livsstil er efterfulgt af en stigning i forekomsten af bl.a. type 2-diabetes. Denne stigning kan ikke skyldes ændringer i det humane genom – hvilket kræver 10.000' er af år, og ikke kun de ca. 50-100 år hvor den daglige fysiske aktivitet har været for nedadgående. Derimod har manglen på daglig fysisk aktivitet betydet, at gener, som aktiveres af motion, ikke er blevet udtrykt i tilstrækkelig grad. Aktivering af sådanne gener (kodende for f.eks. proteiner involveret i insulinsignalkaska-

den, i glukosetransport, glykogensyntese, glykolyse og lipidoxidation) vil beskytte mod insulinresistens. En relativ inaktivitet bliver derved grobund for bl.a. type 2-diabetes [5, 6].

Centralt i patogenesen ved type 2-diabetes står skeletmuskulaturens insulinresistens. Det er velkendt, at fysisk aktivitet øger insulinfølsomheden hos raske. Hos patienter med type 2-diabetes er antallet af studier, hvor der er brugt korrekte metoder (*clamp*, insulinsuppressionstest, eller IVGTT, Intravenøs Glukose Tolerans Test) til bestemmelse af insulinfølsomheden mere begrænset. Hovedparten [7-14], men dog ikke alle [15-17] studier viser øget insulinfølsomhed efter træning. Et studie finder effekt hos nonobese (n = 6), men ej hos obese (n = 7) patienter [18], men studiet er svært at tolke og problematisk på mange måder. Blandt de studier, som ikke viste effekt af træning, var den statistiske styrke ringe (n = 6) [15, 16], målingen af insulinfølsomheden blev først udført 4-5 dage efter sidste træningsepisode [15], og træningen medførte maksimalt 4,7% forbedring af VO₂-max og var i øvrigt ikke kontrolleret gennem hele forløbet [17]. En samlet vægtning af den foreliggende evidens om fysisk træning på insulinresistens hos patienter med type 2-diabetes er således klart positiv.

Det diskuteres ofte om den gunstige effekt af øget daglig fysisk aktivitet har en selvstændig betydning, eller om effekten skyldes et evt. ledsagende vægttab. Dette er ufrugtbart, bl.a. fordi vægten alene ikke er et særlig oplysende mål i denne sammenhæng. Et tab af fedtvæv kan være biologisk betydningsfuldt, jf. dette vævs produktion af cytokiner og hormoner, som har hæmmende effekt på skeletmuskulaturens følsomhed for insulin, men et tab af fedtmasse kan nemt skjules i en tilsvarende øgning af muskelmassen. Og bestemmelser af legems-massekompositionen ses aldrig i de store prospektive interventionsstudier. Spørgsmålet kan dog belyses nærmere ved visse tværsnitsundersøgelser. I 2000 publiceredes et i denne sammenhæng meget interessant studie (The Amish Family Diabetes Study), hvor forekomsten af type 2-diabetes og nedsat glukosetolerans hos 953 voksne medlemmer af det amerikanske Amish-samfund blev beskrevet [19] og sammenlignet med data fra lignende personer uden for Amish-samfundet [20]. Medlemmer af Amish-samfundet er efterkommere af indvandrere fra Europa, og de har i ca. 200 år holdt sig ganske isolerede fra det øvrige amerikanske samfund og har fastholdt gammeldags produktionsmetoder i det landbrug og håndværk, som de typisk ernærer sig ved. Det har medført en betydelig daglig fysisk aktivitet. Prævalensen af nedsat glukosetolerans (IGT) var den samme som hos ikke-Amish, men prævalensen af type 2-diabetes var kun ca. halvdelen af den forventede [19, 21]. Dette rejser den interessante hypotese, at Amish-livsstilen (der indeholder betydelig daglig fysisk aktivitet) ikke beskytter mod IGT, men snarere mod videreudviklingen til egentlig type 2-diabetes - hvilket igen ligger i tråd med de fund, som er gjort i det finske Diabetes Prevention Study [1], det amerikanske Diabetes Prevention Program [2] og det kinesiske Da Qing-studie [22].

Praktiske anbefalinger

Hvor meget skal den inaktive dansker øge sin aktivitet for at kunne forebygge type 2-diabetes? Spørgsmålet er svært at svare på. Først og fremmest findes der ikke en tæt sammenhæng mellem kardiiovaskulær fitness og metabolisk fitness. Dvs. at en person udmærket kan tænkes at drage metabolisk nytte af øget fysisk aktivitet, også selvom det ikke umiddelbart kan måles i form af et øget kondital. Det kardiiovaskulære respons på et identisk træningsprogram er ydermere meget varieret hos mennesker [23]. Tankegangen er bl.a. sandsynliggjort af data, som viser, at almindelig gang - som ikke øger konditallet - virker forebyggende på type 2-diabetes og endda kan virke som behandling. Hvert enkelt menneske har sin egen unikke sammensætning af risikofaktorer (graden af evt. arvelig disposition, overvægt, dyslipidemi osv.), hvilket gør, at der ikke kan opstilles fælles klare dosis-respons-forhold. Overordnet gælder dog, at anbefalingen om 30 minutters motion pr. dag af moderat intensitet er tilstrækkelig. Større effekt fås hvis 1-2 af disse 30 minutter udføres med en intensitet, som er højere - dvs. giver sved på panden. Fortrinvist aerob træning (udholdenhedstræning) er undersøgt. Styrketræning har dog også vist at kunne påvirke insulinfølsomheden i positiv retning, og ikke kun pga. en øget muskelmasse [10, 24]. For generelle anbefalinger, se [25].

Fremtidig forskning

I lyset af de manglende klare retningslinjer for dosis-responsforholdet er det oplagt, at dette område skal kortlægges. Ikke kun i forhold til intensitet og varighed, men især i forhold til forskellige typer motion. Spørgsmålet om »akkumulering« af dagens fysiske aktiviteter er også påtrængende. Hvis »30 min om dagen« er tilstrækkeligt, betyder det så, at træningen/motionen kan udføres som 3 × 10 min med samme effekt som 1 × 30 min? Spørgsmålet kan for nærværende ikke besvares.

Derudover er den biologiske, mekanistiske baggrund for de positive effekter af træning slet ikke vel beskrevet.

Der er tillige et stort og tiltagende nødvendigt behov for viden om, hvorledes adfærdændringer i forhold til daglig motion i en hel befolkning kan introduceres og bevares.

Fedme

Epidemiologi

Prævalensen af adipositas, defineret som et *body mass index* (BMI) større end 30 kg/m², er hos 40-60-årige nord- og vest-europæiske kvinder 15-30% og hos mænd 15-25%. I USA er prævalensen af adipositas næsten dobbelt så høj som i Vest-europa, og den svære adipositas findes hos 10% i USA. Dertil kommer så den langt hyppigere abdominale fedme, der også ved BMI under 30 kg/m² er ledsaget af en øget morbiditet og mortalitet. I danske undersøgelser er prævalensen af fedme hos unge mænd fra 1950 til 1990 steget fra omkring 0,1% til ca. 6%, og der er holdepunkter for en tilsvarende udvikling blandt piger. Blandt voksne danskere er omkring halvdelen overvæg-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

tige eller fede (BMI >25 kg/m²), mens omkring 14-18% har egentlig adipositas. Den hurtigt stigende globale forekomst af fedme er af WHO blevet kaldt en epidemi, og det vurderes, at fedme forårsager flere dødsfald end tobaksrygning og rangerer højere end underernæring i mortalitetsstatistikkerne. Overvægt og fedme anses for sammen med fysisk inaktivitet at forårsage hovedparten af de nye tilfælde af type 2-diabetes og herudover følgesygdomme som visse cancere, hjerte-kar-sygdom, astma, infertilitet, fødselskomplikationer, ortopædkirurgiske problemer og en lang række psykiske lidelser [26].

Biologiske mekanismer

Simpel adipositas har en stærk genetisk komponent, hvis penetans er afhængig af tilstedeværelsen af visse miljøfaktorer, såsom en fed, energitæt kost, sukkerrige drikkevarer, store portionsstørrelser samt fysisk inaktivitet. Et stort forbrug af medikamenter med fedmefremmende egenskaber, tobaksophør og øvrige ukendte faktorer synes at bidrage til den øgede prævalens af overvægt og fedme.

Fysisk aktivitet omfatter al slags bevægelse, der øger energiforbruget – og kan således være både fysisk gøremål i hjemmet eller på jobbet og aktiviteter på sportspladsen. Gennem de seneste 30 år er der for store dele af verdens befolkning sket et betydeligt fald i graden af fysisk aktivitet, hvilket har resulteret i et nedsat behov for energi, og flere studier har vist en sammenhæng mellem fysisk inaktivitet og fedme. Et britisk studie har således vist, at to indikatorer for inaktivitet (timer pr. uge brugt foran fjernsynet og antal biler pr. husholdning) er nøje sammenhængende med fedmeudviklingen. Flere studier, der har fulgt forsøgspersonerne over en længere årrække, viser, at personer med lavt aktivitetsniveau har større sandsynlighed for at tage på i vægt end personer med højere aktivitetsniveau [27].

Jo lavere en persons energiforbrug er, des højere synes risikoen for vægtøgning og fedme at være. Appetitreguleringen fungerer tilsyneladende bedst, når energifluxen i organismen er høj, og en pludselig nedsat eller øget energiudgift vil hos slanke individer normalt modvirkes af justerende ændringer i appetitten og fødeindtagelsen. De mekanismer, hvorigennem fysisk aktivitet påvirker appetitten, er ufuldstændigt forstået, men man forestiller sig, at det foregår gennem et komplekst samspil mellem humorale signaler fra tarm, lever, muskler, fedtvæv og CNS, hvor lagre af glykogen og fedt spiller en rolle.

Andre undersøgelser har belyst effekten af fysisk aktivitet i relation til vægttab, og i en rapport om behandling af overvægt og fedme konkluderes det bl.a., at fysisk aktivitet bidrager til et vægttab både med og uden kostændringer, at fysisk aktivitet kan være medvirkende til, at kroppens fedtmasse nedsættes – inklusiv en moderat effekt på fedt lokaliseret abdominalfedme [28], samt at fysisk aktivitet hos overvægtige og fede voksne individer forbedrer kredsløbskonditionen uafhængigt af vægttabet.

Praktiske anbefalinger

Der er gode holdepunkter for, at de aktuelle anbefalinger for voksne, 30 minutters daglig fysisk aktivitet af moderat intensitet hver dag, er vigtig for en række helbredsforhold såsom type 2-diabetes og hjerte-kar-sygdom. Tredive minutter er imidlertid utilstrækkeligt til at forebygge vægtøgning og fedme hos mange individer i det nuværende fedmefremmende miljø [29-31]. Der er overbevisende dokumentation for, at tidligere overvægtige personer har behov for 60-90 min daglig aktivitet af moderat intensitet for at forebygge vægtøgning [32]. Selv om solid dokumentation endnu ikke foreligger, anses det for påkrævet at anbefale 45-60 min moderat, fysisk aktivitet dagligt (eller PAL-værdi på 1,7) for at forebygge udviklingen af overvægt hos voksne. Hos børn er det sandsynligt, at mere er nødvendigt. En vej til at øge den fysiske aktivitet er at nedsætte tiden der anvendes på stillesiddende aktiviteter, såsom foran tv- og pc-skærme. Fra samfundets side er det vigtigt og påkrævet at fremme et miljø, hvor gang og cykling fremmes i dagligdagen, f.eks. mellem hjem og arbejdsplads/skole, samt fremme brug af trapper etc. Dette kræver implementering i byplanlægningen, transportinfrastruktur, skoler og arbejdspladser. Der foreligger positive resultater af sådanne tiltag i blandt andet skoler [33].

Kræftsygdomme

Epidemiologi

Sammen med tobaksrygning og bestemte kostvaner må fysisk inaktivitet anses for at være en af de vigtigste modificerbare risikofaktorer for en række cancersygdomme.

Næsten 170 epidemiologiske, observationelle undersøgelser blev i 2002 gennemgået og vurderet af en arbejdsgruppe under WHO [34]. I konklusionerne fra dette arbejde fremgår det, at der findes tilstrækkelig evidens til at fastslå, at fysisk aktivitet nedsætter risikoen for coloncancer hos begge køn og for mammacancer hos kvinder. Endvidere er der begrænset evidens for, at fysisk aktivitet kan forebygge endometrie-cancer hos kvinder og prostatacancer hos mænd. For alle andre cancere findes endnu ikke tilstrækkelig evidens til at konkludere endeligt, men for flere cancere, herunder lunge-, pancreas- og thyroideacancer, viser undersøgelser, at fysisk aktivitet kan have betydning for hyppigheden.

En lang række undersøgelser omfattende såvel aktiviteter på arbejde som i fritiden har kunnet påvise en reduceret risiko for coloncancer. Flere studier har også kunnet påvise en tendens med faldende risiko ved stigende varighed af den fysiske aktivitet.

Risikoreduktionen er i gennemsnit 40-50% ved den højeste aktivitet i forhold til den laveste. Det er skønnet, at mindst 30 min fysisk aktivitet pr. dag af mere intensiv karakter er nødvendig for den optimale forebyggelse af coloncancer [34].

Sammenhængen mellem fysisk aktivitet og mammacancer er ikke så stærk som for coloncancer, men dog stadig overbevisende, idet 32 ud af 44 observationelle undersøgelser har vist en sammenhæng med en typisk risikoreduktion på 30-40% for

de mest aktive kvinder i forhold til de mindst aktive. Der er påvist sammenhæng både for præ- og postmenopausale kvinder. Det skønnes, at 30-60 min moderat til intensiv daglig aktivitet er nødvendig for en reduktion af hyppigheden af mammacancer.

På trods af de mange undersøgelser, der på nuværende tidspunkt er gennemført [35], har kun de færreste af disse undersøgt alle aspekter af fysisk aktivitet. Dette inkluderer type (fysisk aktivitet på arbejde og fritidsaktiviteter omfattende sport/motion og forskellige typer af husarbejde samt timer med inaktivitet), hyppighed (antal gange pr. uge), intensitet og aktivitetsniveau i de forskellige perioder af livet.

Endelig er den nuværende evidens udelukkende baseret på observationelle studier. Disse studier kan påvise vigtige sammenhænge, men kan ikke bidrage med at kortlægge de underliggende biologiske mekanismer. Hertil kræves gennemførelse af kontrollerede, kliniske undersøgelser, hvor man kan vurdere effekter på specifikke biologiske mekanismer [36].

Biologiske mekanismer

Der findes en række af mulige biologiske mekanismer, som kan være af betydning for den reduktion af cancerincidensen, der ses ved en øget fysisk aktivitet.

Generelt for flere cancerformer vil en nedsættelse af mængden af fedtvæv i kroppen nedsætte risikoen, bedst påvist for colon-, mamma- og endometrie-cancer [34]. Endvidere medfører øget fysisk aktivitet et bedre immunforsvar [35].

Fysisk aktivitet påvirker også en lang række hormonelle faktorer. Således nedsættes niveauet af kønshormoner, der her ved kan medføre en reduceret risiko for de hormonafhængige cancere, som mamma-, prostata- og endometrie-cancer [34]. Fysisk aktivitet nedsætter insulin-niveauet og påvirker formentlig også insulinvækstfaktorerne (IGF) og disses bindingsproteiner. Et højt niveau af cirkulerende IGF-1 har været sat i forbindelse med både colon-, prostata- og mammacancer [36, 38, 39]. For coloncancer har en række specifikke virkningsmekanismer været påvist, såsom en nedsat gastrointestinal transitid og her ved kortere direkte kontakt mellem slimhinde og karcinogener. Det har også været foreslået, at en nedsat galdesyresekretion og en påvirkning af prostaglandinsyntesen vil kunne reducere risikoen for coloncancer ved øget fysisk aktivitet.

Fremtidig forskning

Som beskrevet, er betydningen af fysisk aktivitet i relation til forebyggelse for en lang række kræftsygdomme stadig mangelfuldt belyst i observationelle studier, mens evidensen er bedre undersøgt for colon- og mammacancer. For disse to kræftformer ville det være ønskeligt, hvis der kunne etableres randomiserede, kontrollerede undersøgelser [35]. Selv om hovedparten af interessen vedrørende sammenhængen mellem fysisk aktivitet og cancer har været på forebyggelsesområdet, kan fysisk aktivitet have betydning på flere områder i relation

til en cancersygdom, både under behandling og i rehabiliteringsfasen [35].

Immundysfunktion

Fysisk aktivitet inducerer betydelige ændringer i immunsystemet. Lymfocyt-koncentrationen stiger under fysisk aktivitet og falder til lave værdier, hvis det fysiske arbejde har været intenst og af mere end en times varighed. Neutrocyt-koncentrationen stiger under og især efter arbejde. Ved særligt intenst arbejde kan lymfocyt- og neutrocyt-koncentrationen stige henholdsvis fem og ti gange, mens lymfocyt-koncentrationen kan falde til 10-20% af værdien ved hvile i timerne efter arbejde [40, 41]. Lymfocytter kan inddeles efter deres cytokinprofil i type 1-cytokinproducerende celler og type 2-cytokinproducerende celler. Type 1-cellerne producerer f.eks. interferon gamma, mens type 2-cellerne producerer interleukin-4. Type 1-lymfocytter yder beskyttelse mod intracellulære mikroorganismer, f.eks. virus, mens type 2-celler yder beskyttelse mod ekstracellulære mikroorganismer, såsom parasitter. Lymfopenien efter langvarigt hårdt arbejde skyldes, at fortrinsvis type 1-cytokinproducerende celler undergår apoptose [40, 41]. Dette kan måske forklare den tilsyneladende øgede hyppighed af øvre luftvejsinfektioner efter meget hårdt arbejde såsom et maratonløb [40, 42].

I forbindelse med fysisk aktivitet øges de cirkulerende koncentrationer af en række cytokiner [43]. Koncentrationen af interleukin-6 (IL-6) kan stige mere end 100 gange ved langvarig fysisk aktivitet. IL-6 stimulerer produktionen af en række antiinflammatoriske cytokiner f.eks. IL-1-receptorantagonist og IL-10. Ved fysisk arbejde produceres IL-6 først og fremmest af kontraherende muskler, men IL-6 frigives endvidere fra bindevæv, fedtvæv og hjerne. Derimod bidrager immunsystemets celler ikke til IL-6-produktionen. De biologiske funktioner af muskel-deriveret IL-6 synes at være mange. IL-6 inducerer således lipolyse og hæmmer in vivo-produktionen af endotoksin-stimuleret tumornekrotiserende faktor (TNF). Da TNF inducerer insulinresistens, er det muligt, at muskelderiveret IL-6 kan bidrage til at øge insulinfølsomheden. Da IL-6 samtidigt øger cortisolproduktionen, synes musklerne dermed at være direkte involveret i både de vigtige metaboliske ændringer, der ses under arbejde, og i reguleringen af det cellulære immunsystem.

Korrespondance: Peter Magnusson, Idrætsmedicinsk Forskningsenhed, Bygning 8, H:S Bispebjerg Hospital, DK-2400 København NV.
E-mail: p.magnusson@mfi.ku.dk

Antaget: 24.3.2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Reduction in the incidence

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
3. Hu FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW et al. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA* 1999;282:1433-9.
 4. Wei M, Gibbons LW, Mitchell TL et al. The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men [published erratum appears in *Ann Intern Med* 1999 Sep 7;131:394]. *Annals of Internal Medicine* 1999;130:89-96.
 5. Booth FW, Gordon SE, Carlson CJ et al. Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. *J Appl Physiol* 2000;88:774-87.
 6. Booth FW, Chakravarthy MV, Spangenburg EE. Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. *J Physiol* 2002;543:399-411.
 7. Trovati M, Carta Q, Cavalot F et al. Influence of physical training on blood glucose control, glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1984;7:416-20.
 8. Krotkiewski M, Lönnroth P, Mandroukas K et al. The effects of physical training on insulin secretion and effectiveness and on glucose metabolism in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985;28:881-90.
 9. Dela F, Mikines KJ, Larsen JJ et al. Insulin stimulated muscle glucose clearance in patients with type 2 diabetes mellitus. Effects of one-legged physical training. *Diabetes* 1995;44:1010-20.
 10. Rhodes EC, Martin AD, Taunton JE et al. Effects of one year of resistance training on the relation between muscular strength and bone density in elderly women. *Br J Sports Med* 2000;34:18-22.
 11. Bogardus C, Ravussin E, Robbins DC et al. Effects of physical training and diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984;33:311-8.
 12. Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K et al. Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1995;18: 775-8.
 13. Oshida Y, Yamanouchi K, Hayamizu S et al. Long-term mild jogging increases insulin action despite no influence on body mass index or VO₂ max. *J Appl Physiol* 1989;66(5):2206-2210.
 14. Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E et al. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care* 1997;20:385-91.
 15. Segal KR, Edano A, Abalos A et al. Effect of exercise training on insulin sensitivity and glucose metabolism in lean, obese, and diabetic men. *J Appl Physiol* 1991;71:2402-11.
 16. Reitman JS, Vasquez B, Klimes I et al. Improvement of glucose homeostasis after exercise training in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1984;7:434-41.
 17. Ligtenberg PC, Hoekstra JB, Bol E et al. Effects of physical training on metabolic control in elderly type 2 diabetes mellitus patients. *Clinical Science* 1997;93:127-35.
 18. Poirier P, Tremblay A, Broderick T et al. Impact of moderate aerobic exercise training on insulin sensitivity in type 2 diabetic men treated with oral hypoglycemic agents: is insulin sensitivity enhanced only in nonobese subjects? *Med Sci Monit* 2002;8:CR59-CR65.
 19. Hsueh WC, Mitchell BD, Aburomia R et al. Diabetes in the Old Order Amish: characterization and heritability analysis of the Amish Family Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000;23:595-601.
 20. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998;21:518-24.
 21. Snitker S, Mitchell BD, Shuldiner AR. Physical activity and prevention of type 2 diabetes. *Lancet* 2003;361:87-8.
 22. Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-44.
 23. Bouchard C, An P, Rice T et al. Familial aggregation of VO₂max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* 1999;87:1003-8.
 24. Holten MK, Zacho M, Gaster M et al. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, an insulin signal in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:294-305.
 25. Sundhedsstyrelsen. Fysisk Aktivitet: håndbog om forebyggelse og behandling. København: Sundhedsstyrelsen, 2003. www.sst.dk/Forebyggelse/Faglige_omraader/Fysisk_aktivitet/Materialer/
 26. Astrup A. Macronutrient balances and obesity: the role of diet and physical activity. *Public Health Nutr* 1999;2:341-7.
 27. Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K. Does physical activity prevent weight gain--a systematic review. *Obes Rev* 2000;1:95-111.
 28. Astrup A. Physical activity and weight gain and fat distribution changes with menopause: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31(suppl 11):S564-7.
 29. Erlichman J, Kerbey AL, James WP. Physical activity and its impact on health outcomes. Paper 1: The impact of physical activity on cardiovascular disease and all-cause mortality: an historical perspective. *Obes Rev* 2002;3:257-71.
 30. Erlichman J, Kerbey AL, James WP. Physical activity and its impact on health outcomes. Paper 2: Prevention of unhealthy weight gain and obesity by physical activity: an analysis of the evidence. *Obes Rev* 2002;3:273-87.
 31. Saris WH, Blair SN, van Baak MA et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 2003;4:101-14.
 32. Van Baak MA, van Mil E, Astrup AV et al. Leisure-time activity is an important determinant of long-term weight maintenance after weight loss in the Sibutramine Trial on Obesity Reduction and Maintenance (STORM trial). *Am J Clin Nutr* 2003;78:209-14.
 33. Steinbeck KS. The importance of physical activity in the prevention of overweight and obesity in childhood: a review and an opinion. *Obes Rev* 2001;2:117-30.
 34. WHO. Weight control and physical activity. Lyon: WHO, IARC Press, 2002.
 35. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002;132(suppl 11): 3456S-64S.
 36. McTiernan A, Ulrich C, Slate S et al. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control* 1998;9:487-509.
 37. Shephard RJ, Shek PN. Associations between physical activity and susceptibility to cancer: possible mechanisms. *Sports Med* 1998;26:293-315.
 38. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J et al. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF binding protein-3 as predictors of advanced-stage prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1099-106.
 39. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;351: 1393-6.
 40. Courneya KS, Friedenreich CM. Framework PEACE: an organizational model for examining physical exercise across the cancer experience. *Ann Behav Med* 2001;23:263-72.
 41. Ibfelt T, Petersen EW, Bruunsgaard H et al. Exercise-induced change in type 1 cytokine-producing CD8+ T cells is related to a decrease in memory T cells. *J Appl Physiol* 2002;93:645-8.
 42. Nieman DC. Exercise, upper respiratory tract infection, and the immune system. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:128-39.
 43. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C et al. Searching for the exercise factor: is IL-6 a candidate? *J Muscle Res Cell Motil* 2003;24:113-9.