

Received: 2013.06.04  
Accepted: 2014.05.05  
Published: 2014.09.12

## Aktywność fizyczna w profilaktyce i leczeniu chorób cywilizacyjnych – kluczowa rola kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK)

### Physical activity in the prevention and treatment of diseases of affluence – the key role of AMP-activated protein kinase (AMPK)

Ewa Grochowska, Robert Jarzyna

Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii, Wydział Biologii Uniwersytetu Warszawskiego

#### Streszczenie

Obecnie w krajach wysoko rozwiniętych z każdym rokiem zwiększa się liczba osób z otyłością, cukrzycą typu 2, dyslipidemią, nadciśnieniem tętniczym i miażdżycą. Jednym z powodów tego zjawiska jest zaburzony bilans energetyczny u ludzi prowadzących sedentaryjny (bierny) tryb życia. Choroby naczyniowe są główną przyczyną śmierci w wielu krajach na całym świecie. W pracy omówiono wpływ aktywności fizycznej na skuteczność leczenia oraz profilaktyki chorób metabolicznych i nowotworowych. Wysiłek fizyczny jest jednym z czynników aktywujących kinazę białkową aktywowaną przez AMP (AMPK). Enzym ten jest kluczowy w utrzymywaniu równowagi energetycznej komórki oraz całego organizmu, a jego aktywacja powoduje wyłączenie części procesów anabolicznych i uruchomienie procesów katabolicznych. Uważa się, że to właśnie aktywacja AMPK odpowiada za większość pozytywnych skutków, jakie niesie za sobą wysiłek fizyczny. Choć istnieją farmakologiczne metody aktywacji tego enzymu, to nie są tak skuteczne jak ćwiczenia fizyczne. Dlatego też aktywność fizyczna powinna być najważniejszą postacią profilaktyki i ważnym elementem leczenia chorób metabolicznych.

#### Słowa kluczowe:

aktywność fizyczna • AMPK • choroby cywilizacyjne • cukrzyca • zespół metaboliczny

#### Summary

In developed countries, we can observe an increasing number of people with obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, hypertension and arteriosclerosis. The main reason for this phenomenon is the abnormal energy balance due to sedentary lifestyles. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in many countries around the world, nowadays. In this paper, the impact of physical activity on the effectiveness of treatment and prevention of metabolic diseases and cancer is considered. Exercise is one of the factors activating 5'AMP-activated protein kinase (AMPK). This enzyme is crucial in maintaining the energy balance of the cell and the entire organism, and its activation results in excluding the anabolic and switching on the catabolic processes. It is believed that the activation of AMPK is responsible for most of the positive effects resulting from physical exercise. Although there are pharmacological methods of activation of this enzyme, they seem to be not as effective as physical exercise. Therefore, physical activity should be the most important form of prevention and treatment of metabolic diseases.

#### Keywords:

physical activity • AMPK • lifestyle diseases • diabetes • metabolic syndrome

**Full-text PDF:** <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1120930>

**Word count:** 5168

**Tables:** –

**Figures:** 6

**References:** 106

**Adres autora:** dr Robert Jarzyna, Zakład Regulacji Metabolizmu, Instytut Biochemii Uniwersytetu Warszawskiego, ul. Miecznikowa 1, 02-096 Warszawa; e-mail: rjarzyna@uw.edu.pl

**Wykaz skrótów:** **ACC** – karboksylaza acetylo-CoA; **AICAR** – 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidorybozyd; **Akt** – kinaza Akt, znana również jako kinaza białkowa B; **AMPK** – kinaza białkowa aktywowana przez AMP; **AS160** – substrat dla Akt o masie 160 kDa; **CaMKK** – kinaza kinaz  $\text{Ca}^{2+}$ /kalmodulinozależnych; **CPT1** – palmitoilotransferaza karnitynowa 1; **CRP** – białko C- reaktywne; **GLUT4** – transporter glukozy typu 4; **GUS** – Główny Urząd Statystyczny; **GW1516** – agonista receptora jądrowego delta; **HMG-CoA** – 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA; **LKB1** – kinaza serynowo-treoninowa 11; **IGT** – obniżona tolerancja glukozy; **IL** – interleukina; **IRS-1** – substrat receptora insulinowego; **MCD** – dekarboksylaza malonylo-CoA; **mTOR** – tzw. ssaczy cel rapamycyny; **NOS** – syntaza tlenu azotu; **PEPCK** – karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa; **PGC1 $\alpha$**  – koaktywator proliferatora peroksyosomów; **PKC** – kinaza białkowa C; **Rheb** – GTPaza aktywująca szlak mTOR; **ROS** – reaktywne formy tlenu; **TNF- $\alpha$**  – czynnik nekrozy nowotworów; **TSC1** – hamartyna; **TSC2** – tuberyna; **WHO** – Światowa Organizacja Zdrowia; **ZMP** – analog AMP, 5-aminoimidazolo-4-carboksamid-1-beta-D-rybofuranosyd.

## WSTĘP

W krajach wysoko rozwiniętych występuje wiele chorób, które rzadko obserwuje się w populacji państw biedniejszych. Podłożem większości z tych schorzeń jest niewłaściwy styl życia. Dostępne dowody i zestawienia statystyczne wykazują, że jeszcze sto lat temu choroby, które teraz są powodem przeważającej liczby zgonów na świecie, nie były nawet znane w krajach rozwiniętych [13]. Zmiany stylu życia w ciągu ostatnich 100 lat są przyczyną gwałtownego wzrostu problemów zdrowotnych związanych z rozwojem zespołu metabolicznego. Zespół metaboliczny jest definiowany jako współwystępowanie takich czynników jak otyłość trzewna, insulinooporność (prowadząca do rozwoju cukrzycy typu 2), nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia (hipercholesterolemia i hipertriglicerydemia). Występowanie każdego z tych czynników może prowadzić do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [17,47].

Dane Głównego Urzędu Statystycznego [25] wskazują, że główną przyczyną zgonów w Polsce są choroby układu krążenia (ryc. 1).

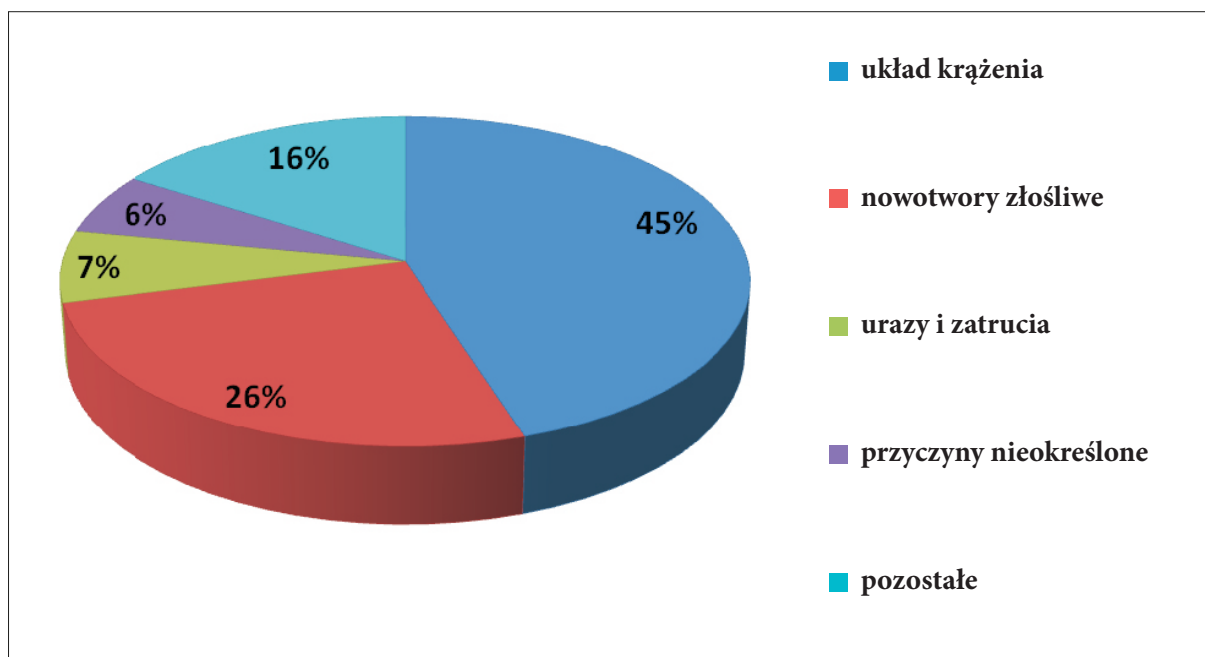
Jak podaje WHO, choroby naczyniowe zabijają więcej osób na całym świecie niż którekolwiek inne schorzenie. W 2008 r. choroba niedokrwienna serca była przyczyną śmierci 7,3 mln osób, a kolejne 6,2 mln zmarło z powodu udaru mózgu i innych chorób naczyń mózgowych [105].

Aby dobrze zrozumieć wpływ stylu życia na bilans energetyczny człowieka, a następnie wyciągnąć odpowiednie wnioski, warto sięgnąć po dane nie tylko sprzed 50 czy 100 lat, ale również po te opisujące życie naszych przed-

ków 50-100 tys. lat temu. Choć wiadomo, że postęp cywilizacyjny i szeroko pojęta automatyzacja niewątpliwie korzystnie wpłynęły na rozwój w wielu dziedzinach (w tym nauki i medycyny), to jednak zdestabilizowały bilans energetyczny organizmu człowieka. Powodem tych zaburzeń w krajach wysoko rozwiniętych jest m.in. sedenteryjny tryb życia i spadek aktywności fizycznej oraz spożywanie nadmiernej ilości pokarmu w porównaniu z wydatkiem energetycznym. Szacuje się, że nasi przodkowie w okresie paleolitu zużywali na samą aktywność fizyczną około 1000 kcal dziennie, podczas gdy przyjmowali około 3000 kcal w posiłkach, co daje proporcję bilansu energetycznego 1:3. Tymczasem przeciętny mieszkaniec współczesnego świata na aktywność fizyczną zużywa dziennie około 300 kcal, przyjmując jednocześnie 2100 kcal w posiłkach, a zatem bilans energetyczny wynosi 1:7 [20,42]. Zaburzony bilans energetyczny człowieka prowadzi do rozwoju nadwagi, otyłości, nadciśnienia tętniczego, insulinooporności i cukrzycy typu 2. Na poziomie biochemicznym obserwujemy dyslipidemię (podniesione stężenia triglicerydów i LDL, a obniżone HDL w surowicy) oraz hiperglikemię zarówno w stanie postabsorpcyjnym, jak i poposiłkowym. Hiperglikemia połączona z dyslipemią są obecnie uważane za czynniki ryzyka rozwoju chorób naczyniowych [9,17,58].

## AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA W TERAPII I PROFILAKTYCE CHOROÓB METABOLICZNYCH

Na przełomie V i IV w. p.n.e. grecki lekarz Hipokrates uważał, że choroby są skutkiem czynników środowiskowych, zwłaszcza diety i naszych codziennych nawyków [39]. W XVI w., Wojciech Oczko doktor medycyny i filozofii, nadworny lekarz Zygmunta Augusta, Stefana Batorego



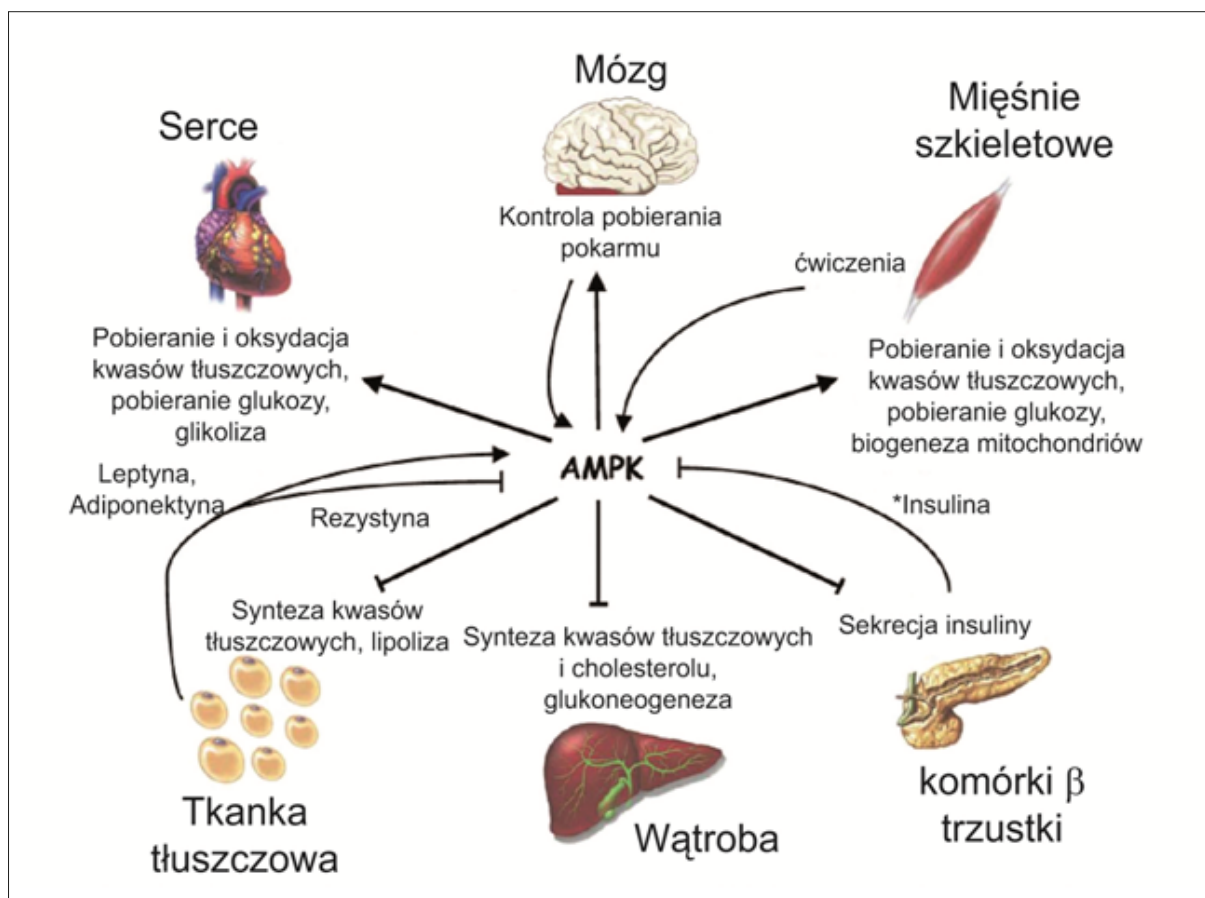
Ryc. 1. Przyczyny zgonów w Polsce w 2010 r. opis w tekście (za [25])

i Zygmunta III Wazy, propagował „ciała ćwiczenie” twierdząc, że pomagają zachować w dobrej kondycji zarówno ciało jak i umysł. Doktor Oczko jest autorem powiedzenia: „Ruch zastąpi prawie każdy lek, podczas gdy żaden lek nie zastąpi ruchu”. W celach terapeutycznych zalecał szermierkę, zapasy, grę w piłkę czy też tańce.

Ponad 20 lat temu *Diabetologia* opublikowała wyniki analizy mającej swoje początki w badaniach wykonanych w dwóch grupach wiekowych osób zamieszkujących Malmö (Szwecja) w latach 1974-1985 [21]. Początkowym celem badań było określenie czy pozytywne wyniki uzyskane w wyniku krótkotrwałej (6-12 miesięcy) zmiany stylu życia mogą zostać utrzymane gdyby taka terapia stosowana była przez dłuższy czas (5-6 lat) u 200 osób z obniżoną tolerancją glukozy (IGT) lub cukrzycą typu 2. Wkrótce teza została potwierdzona. Rzeczywiście, jednym z najważniejszych sukcesów badań Erikssona i Lindgärda było to, że tak duża grupa osób w średnim wieku, z nadwagą, prowadzących bierny styl życia, wśród których znajdowały się zarówno osoby z nietolerancją glukozy, jak i cukrzycą, z powodzeniem ukończyła pięcioletnią terapię. Taka rewolucja związana z podporządkowaniem się nowym zasadom była możliwa głównie dzięki regularnym konsultacjom pacjentów ze specjalistami, treningom fizycznym pod odpowiednim nadzorem oraz częstymi kontrolami medycznymi. Niestety, szczególnie odnoszące się do specyfiki ćwiczenia i/lub zmiany diety, nie były dołączone do raportu, co utrudnia dokładne oszacowanie liczby i rodzaju ćwiczeń, a także skalę zmian w diecie [21]. Jednak mimo braku tych informacji, wpływ terapii na parametry fizjologiczne pacjentów był imponujący. Wskaźnik wydolności tlenowej ( $VO_{2max}$ ) wzrósł o 10-14% u pacjentów z IGT, którzy przeszli terapię, podczas gdy w grupie kontrolnej zaobserwowano jego 5-9% spadek. Masę ciała w grupie

badanej zredukowano o 2,3-2,7%, a wśród osób niebiorących udziału w terapii zanotowano jej zwiększenie o 0,5-1,7%. Poprawa obu tych parametrów skorelowana była ze zwiększeniem tolerancji glukozy, a najlepsze wyniki osiągnęli ci, którzy najwięcej stracili masy ciała, przy jednoczesnej poprawie wydolności tlenowej organizmu. Zarówno profil lipidowy, jak i ciśnienie krwi badanych zostały unormowane, zaobserwowano również zwiększone wydzielanie insuliny w odpowiedzi na wzrost stężenia glukozy. Bardzo istotne jest to, że u ponad 50% diabetyków biorących udział w doświadczeniu, stwierdzono cofnięcie się objawów choroby. Osoby te następnie monitorowano przez 6 lat od zakończenia terapii, a ich stan nie ulegał pogorszeniu [21].

Od czasu ukazania się pracy Erikssona i Lindgärda pojawiło się kilka tego typu publikacji, których autorzy przeprowadzili podobne badania na dużą skalę [55,69,100]. Wszystkie próby prowadzono w grupach od kilkuset do kilku tysięcy osób z nadwagą i nietolerancją glukozy. Poddano ich ćwiczeniom aerobowym o umiarkowanym stopniu intensywności kilka razy w tygodniu przez 3-6 lat. W pierwszym z doświadczeń [69] sprawdzano wpływ diety lub ćwiczeń oraz obu tych czynników jednocześnie na rozwój cukrzycy u osób z IGT. Po sześciu latach badań wykazano, że w grupach poddanych ćwiczeniom oraz zarówno ćwiczeniom jak i diecie rzadziej rozwijała się pełnoobjawowa cukrzyca niż u osób stosujących wyłącznie dietę. Jednak u wszystkich osób biorących udział w doświadczeniu zanotowano znaczny spadek ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2 w porównaniu z grupą kontrolną. Druga publikacja [100] opisuje badanie Diabetes Prevention Study porównujące terapię farmakologiczną (badani otrzymywali 850 mg metforminy dwa razy dziennie), ze zmianą stylu życia (150 min aktywności fizycznej tygodniowo). Okazało się, że choć



Ryc. 2. Udział AMPK w regulacji funkcji wybranych narządów człowieka; \*wpływ insuliny jest tkankowoswoisty, hamuje aktywność AMPK w podwzgórzu i sercu, a nie wpływa na nią w mięśniach szkieletowych i tkance tłuszczowej (za [51], za zgodą Cell Metabolism)

zaobserwowano około 30% redukcję częstości wystąpienia cukrzycy u osób przyjmujących metforminę w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, to zwiększona aktywność fizyczna skutkowała niemal 60% obniżeniem ryzyka rozwinięcia tej choroby. Trzecie spośród badań wykonane przez Diabetes Prevention Program Research Group w 2002 r. potwierdziło wyniki poprzedników i ostatecznie udowodniło, że zmiana stylu życia w znacznym stopniu może zapobiegać cukrzycy typu 2 [55].

Według obecnych wytycznych dotyczących aktywności fizycznej, wiodące ośrodki (w tym ADA – American Diabetes Association) zalecają przynajmniej 150 min tygodniowo aerobowego wysiłku o umiarkowanej intensywności (60-85% tętna maksymalnego (HRmax)) tak, aby tygodniowy wydatek energetyczny znajdował się na poziomie 1000-2000 kcal. Aktywność fizyczna w tym wymiarze skutecznie zapobiega i leczy omawiane tu choroby metaboliczne [16].

Warto również przeanalizować kwestię aktywności fizycznej z nieco innej perspektywy. Wyżej omawiane przykłady dotyczyły sytuacji, w której ćwiczenia były stosowane jako element terapii i wprowadzone zostały w nadziei na poprawę wyników leczenia. Jednak interesujące są również

badania z udziałem osób, dla których aktywność fizyczna stała się nieodłącznym elementem stylu życia. Sytuacja, w której organizm człowieka jest w stanie ciągłej aktywności fizycznej, jest z genetycznego punktu widzenia dla nas naturalny. W toku ewolucji naszego gatunku selekcjonowane i utrwalane były szlaki metaboliczne pozwalające na adaptację do permanentnego wysiłku i wydatków energetycznych na bardzo wysokim poziomie [8]. Co więcej, okazuje się, że brak owej aktywności wpływa bezpośrednio na długość życia przyspieszając tzw. starzenie wtórne (związane z czynnikami środowiskowymi i chorobami) [7]. Warte uwagi zdają się dane dotyczące populacji sportowców zwanych „weteranami” (masters). Do grona weteranów dołączyć można po skończeniu 35 roku życia, jednak często osoby te są w wieku bardzo zaawansowanym, a najstarsza czynna lekkoatletka (Ruth Frith z Australii) ma obecnie 104 lata. Podejmowany przez nich trening stał się niekiedy codzienną rutyną kontynuowaną przez długie lata, co sprawiło, że mogą się stać swoistą grupą kontrolną podczas badań dotyczących wpływu aktywności fizycznej na organizm człowieka [96]. Ze względu na prowadzony styl życia, stosunkowo rzadko są to ludzie palący papierosy, czy charakteryzujący się nadwagą, a choroby układu krążenia i cukrzyca występują u nich w dużo mniejszym stopniu niż u nietreningujących osób w tym samym wieku [88]. Grupa na-

ukowców z Wielkiej Brytanii i Włoch [76] badała wydolność fizyczną grupy weteranów. Wyniki wykazały, że osiągnęli oni górne granice określonych norm w poszczególnych grupach wiekowych. Inny eksperyment wykazał wyraźnie, że przyczyną pogorszenia insulinowrażliwości nie jest bezpośrednio wiek badanych, a pogarsza się ona wraz z upływem lat u osób nieaktywnych fizycznie oraz tych z nadwagą [1]. Podobne wyniki uzyskali naukowcy z USA, którzy badali zmiany funkcji krążeniowo-oddechowych (Cardiorespiratory Fitness) u osób aktywnych fizycznie i tych prowadzących sedenteryjny styl życia wraz z wiekiem oraz różnicami w BMI [48]. Potwierdzają to badania wykonywane m.in. przy udziale sportowców zaliczających się do grupy weteranów, którzy mimo zaawansowanego wieku charakteryzują się utrzymaniem wydolności tlenowej na bardzo wysokim poziomie. Nie obserwuje się u nich również charakterystycznych dla tej grupy wiekowej wzrostów ciśnienia krwi i zaburzeń układu krążenia oraz pogorszenia insulinowrażliwości [1,53,54,78].

Nasuwa się zatem pytanie, co stoi na przeszkodzie temu, aby w tak prosty sposób dbać o zdrowie i zapobiegać rozwijaniu się chorób metabolicznych? Często wskazywaną barierą do wykonywania regularnych ćwiczeń (niezależnie od płci, wieku, pochodzenia czy stanu zdrowia) jest brak czasu [28], jednak problem ten zdaje się dużo bardziej złożony i wieloaspektowy. Często o braku aktywności decydują uwarunkowania społeczne (wychowanie i negatywne doświadczenia), psychologiczne (słaba motywacja, niewłaściwe zarządzanie celami związane z utratą równowagi życiowej), ale również biologiczne i związane z wiekiem (np. neurologiczne) [45].

A zatem jak to się dzieje, że wysiłek fizyczny tak dobrze wpływa na organizm człowieka? Wyniki wielu współczesnych badań wskazują, że za dobroczynnym skutkiem aktywności fizycznej stoi aktywacja kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK).

#### KINAZA BIAŁKOWA AKTYWOWANA PRZES AMP (AMPK)

##### Rola fizjologiczna AMPK

Kinaza białkowa aktywowana przez AMP (AMPK) to ewolucyjnie konserwowane białko odgrywające ważną funkcję jako czujnik poziomu energii komórki oraz całego organizmu [38,93]. Enzym ten wykrywa i reaguje na zmiany stężenia AMP i ADP w komórkach [66]. Aktywacja AMPK skutkuje wyłączeniem części procesów anabolicznych (zużywających ATP) i przeprogramowaniem metabolizmu w kierunku uaktywnienia procesów katabolicznych (dostarczających ATP) [34]. AMPK aktywuje pobieranie (wychwyt) glukozy przez mięśnie, utlenianie kwasów tłuszczowych, biogenezę mitochondriów, a hamuje syntezę cholesterolu, lipogenezę, syntezę triglicerydów oraz wzrost komórki i jej proliferację. Wpływa również na poziom wydzielanej insuliny przez komórki  $\beta$  trzustki [38,56,93] (ryc. 2). Enzym ten nazywany jest czujnikiem energii, gdyż wykrywa i reaguje na zmiany poziomu AMP i ADP w komórkach [66].

#### Budowa AMPK

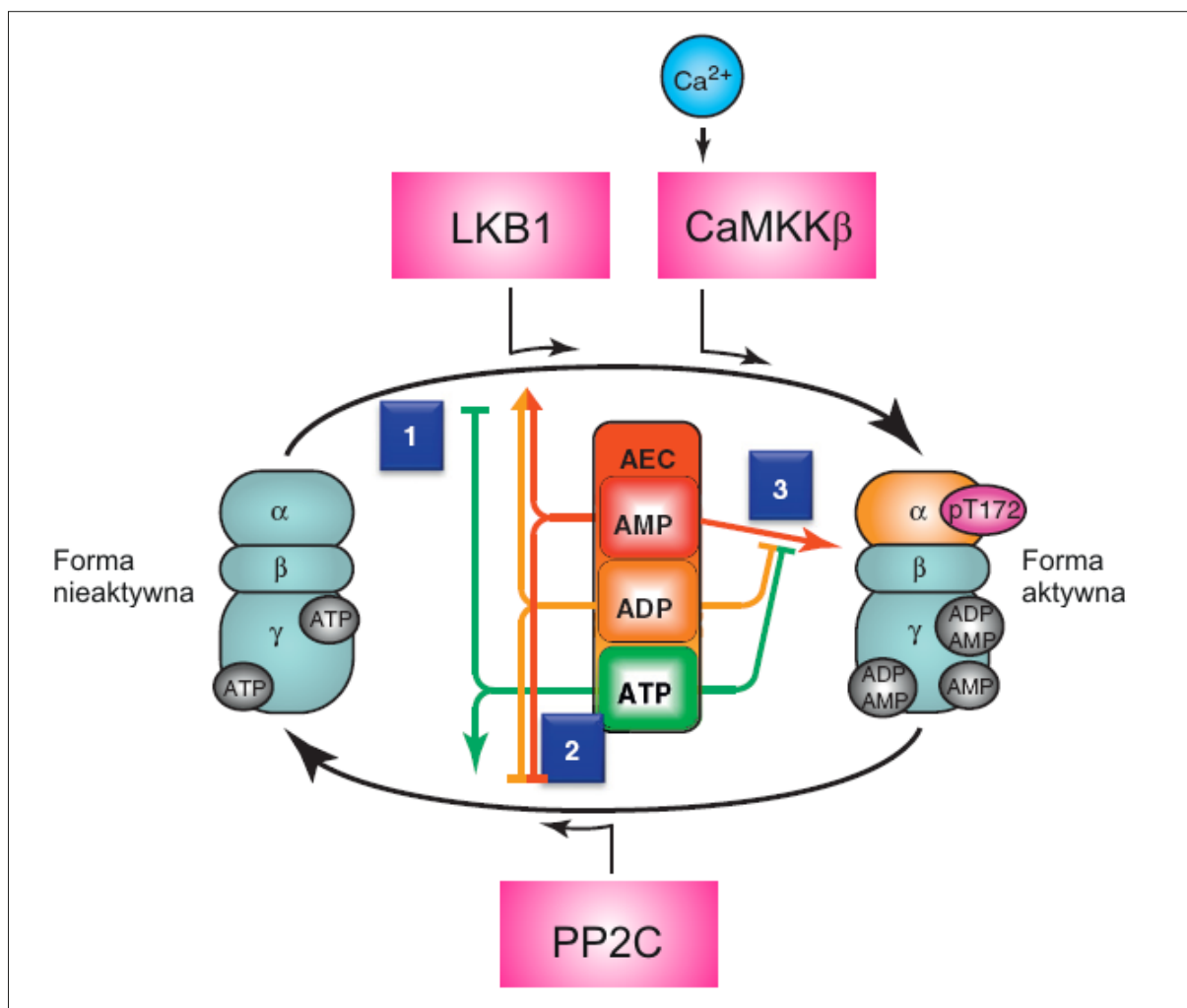
AMPK jest heterotrymerycznym białkiem składającym się z podjednostki katalitycznej  $\alpha$  (występującej w izoformach  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2) oraz dwóch podjednostek regulatorowych  $\beta$  i  $\gamma$  ( $\beta$ -1 lub  $\beta$ -2 i  $\gamma$ -1,  $\gamma$ -2 lub  $\gamma$ -3). Wszystkie izoformy podjednostek AMPK są kodowane przez oddzielne geny [35,82]. Dzięki temu możliwe jest ich łączenie w 12 różnych heterotrymerycznych wariantów tego enzymu, którego ekspresja u ssaków jest tkankowoswoista [103].

#### Regulacja aktywności AMPK

Głównym mechanizmem kontrolującym aktywność tego enzymu jest fosforylacja i defosforylacja podjednostki  $\alpha$  w pętli aktywacyjnej Thr172 ( $\alpha$ -Thr172) w domenie katalitycznej enzymu. Badania *in vitro* potwierdziły, że aktywacja AMPK zachodzi za pośrednictwem AMP i ADP na trzy sposoby: bezpośrednio, przez mechanizm allosteryczny; pośrednio, dzięki zmianom konformacyjnym towarzyszącym dołączeniu AMP i ADP do miejsc regulatorowych, co ułatwia fosforylację  $\alpha$ -Thr172 kinazom (kompleks LKB1, CaMKK $\beta$ ) oraz poprzez utrudnianie defosforylacji  $\alpha$ -Thr172 fosfatazom (PP2C) (ryc. 3) [64, 66].

#### WYSIŁEK FIZYCZNY JAKO AKTYWATOR AMPK

Regularna aktywność fizyczna powoduje wiele korzystnych zmian fizjologicznych w organizmie. Poprawia takie parametry jak insulinowrażliwość (zarówno w mięśniach jak i wątrobie), wychwyt glukozy przez mięśnie szkieletowe oraz ogólne gospodarowanie glukozą w ustroju [89]. Podjęcie systematycznego treningu poprawia profil lipidowy, obniża masę ciała i procentową zawartość tkanki tłuszczowej, redukuje nadciśnienie tętnicze i zmniejsza ryzyko rozwinięcia się chorób naczyniowych [14,31,60]. Korzystne działanie wysiłku fizycznego przypisuje się w znacznym stopniu aktywacji AMPK zachodzącej nie tylko w mięśniach szkieletowych, ale również w wątrobie i tkance tłuszczowej. Chociaż oczywiście jest, że w pracującym mięśniu zmienia się wzajemny stosunek nukleotydów adeninowych (tj. spada stężenie ATP a rosną stężenia ADP i AMP), to nie jest wyjaśnione, w jaki sposób pod wpływem wysiłku fizycznego następuje aktywacja AMPK obserwowana w wątrobie i tkance tłuszczowej [77]. Jak się okazuje, u pacjentów z cukrzycą typu 2 poprawa kontroli glikemii podczas aktywności fizycznej jest związana zarówno ze zwiększonym pobieraniem glukozy przez mięśnie, jak i hamowaniem glukoneogenezy w wątrobie [86]. Mechanizmy te są niezależne od szlaku sygnałowego insuliny, a stymulowana wysiłkiem fizycznym aktywacja AMPK u diabetyków przebiega w sposób prawidłowy, taki jak u osób niechorujących na cukrzycę typu 2. Regularny wysiłek fizyczny poprawia również działanie szlaku sygnałowego insuliny u osób z otyłością i insulinopornością. Zwiększa to pojemność oksydacyjną mięśni szkieletowych dzięki wzmożonemu utlenianiu kwasów tłuszczowych i wzrostowi ekspresji białek odpowiedzialnych za biogenezę mitochondriów. Oba mechanizmy są powiązane z aktywacją AMPK, która odgrywa fundamentalną rolę w adaptacji metabolicznej do wysiłku fizycznego [101].

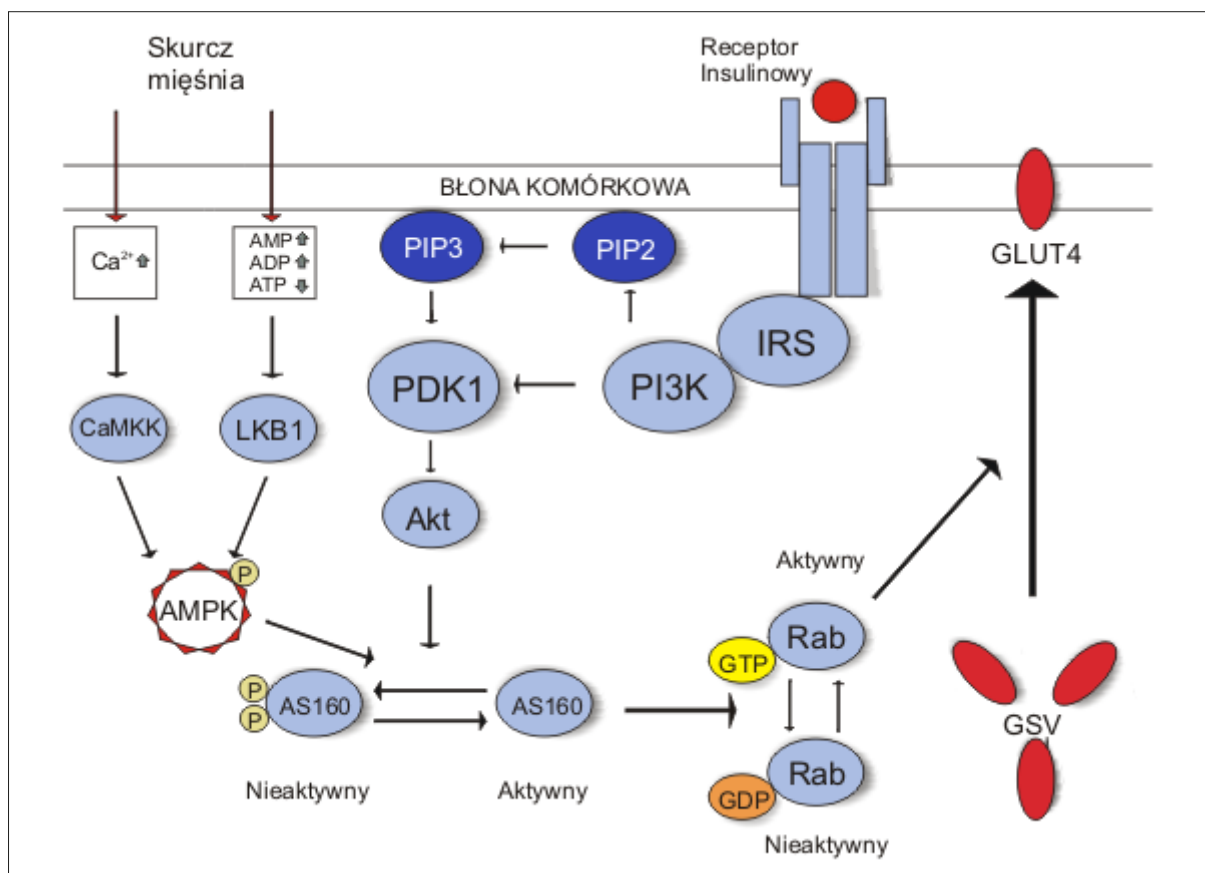


**Ryc. 3.** Trzy drogi regulacji aktywności AMPK, 1 - stymulacja przez AMP i ADP oraz hamowanie przez ATP (w zależności od proporcji stężeń tych nukleotydów) fosforylacji  $\alpha$ -Thr172, a tym samym aktywacji AMPK, 2 - hamowanie za pośrednictwem AMP i ADP oraz stymulacja przez ATP (również w zależności od proporcji stężeń) defosforylacji  $\alpha$ -Thr172, a tym samym inaktywacji AMPK, 3 - allosteryczna aktywacja za pośrednictwem AMP. Jeśli  $\alpha$ -Thr172 uległa fosforylacji, aktywność AMPK jest stymulowana przez AMP 2-5 razy intensywniej, a skutek jest antagonizowany przez ADP i ATP [66]. CaMKK - kinaza kinaz  $\text{Ca}^{2+}$ /kalmodulinozależnych; LKB1 - kinaza serynowo-treoninowa 11; PP2C - fosfataza białkowa 2C;  $\alpha$ -Thr172 - podjednostka  $\alpha$  w pętli aktywacyjnej Thr172 (za [66] za zgodą *Trends in Endocrinology and Metabolism*)

### Wpływ aktywacji AMPK na metabolizm glukozy

Odpowiedne stężenie glukozy w organizmie jest utrzymywane dzięki równowadze między jej wchłanianiem z pokarmu, wytwarzaniem *de novo*, a wychwytem i wykorzystywaniem. Wzmoczona synteza tego cukru w komórkach wątroby, jest głównym powodem występowania hiperglikemii na czczo u diabetyków [81]. Znaczenie AMPK jako enzymu kontrolującego wytwarzanie glukozy w wątrobie udowodniono podczas badań nad jego aktywacją, która powoduje hamowanie wątrobowej glukoneogenezy. Farmakologiczny aktywator AMPK – AICAR (rybozyd 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu), jako analog adenozyiny może być transportowany do komórek przez transportery adenozyiny. Wewnątrz komórki ulega fosforylacji do ZMP (5-aminoimidazolo-4-carboksamid-1-beta-D-rybofuranozyd), który jest ana-

logiem AMP. Wykazano, że systematyczne podawanie AICAR-u szczurom (zarówno zdrowym, jak i tym z otyłością i insulinoopornością) skutkuje zmniejszeniem intensywności zachodzenia glukoneogenezy w komórkach wątroby [6]. Podobne wyniki badań otrzymano używając do aktywacji AMPK metforminy [106]. Uzyskano również dowody (podczas badań *in vivo* na myszach z niedoborem kinazy LKB1 w hepatocytach) wskazujące, że metformina obniża stężenie glukozy we krwi na skutek aktywacji osi LKB1/AMPK [87]. Wykazano również, że krótkotrwała stymulacja ekspresji AMPK $\alpha$ 2 w wątrobie prowadzi do pojawienia się łagodnej hipoglikemii u myszy zdrowych i zniesienia hiperglikemii u myszy transgenicznych z cukrzycą [24]. Obniżenie stężenia cukru we krwi w wyniku aktywacji AMPK prawdopodobnie jest związane z zahamowaniem wytwarzania glukozy przez hepatocyty. Wynika to z bezpośredniego



Ryc. 4. Ścieżki zaangażowane w translokację GLUT-4, opis w tekście; AS160 - substrat dla Akt o masie 160 kDa; CaMKK - kinaza kinazy zależnej od kalmoduliny/ $\text{Ca}^{2+}$ ; GVS - pęcherzyki magazynujące GLUT-4; IRS - substrat receptora insulinowego; LKB1 - kinaza serynowo-treoninowa 11; PDK1 - kinaza 1 zależna od fosfatydylinozytolu; PI3K - 3-kinaza fosfatydylinozytolu; PIP2 - 4,5-difosforan fosfatydylinozytolu; PIP3 - 3,4,5-trifosforan fosfatydylinozytolu; Akt - kinaza Akt/ kinaza białkowa B; Rab - białko Rab (za [4] zmienione)

hamowania ekspresji genów kluczowych enzymów glukoneogenezy (karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej (PEPCK) oraz glukozy-6-fosfatazy) przez aktywne AMPK. Zachodzi także pośrednia inhibicja, przez regulację koaktywatora transkrypcji PEPCK i glukozy-6-fosfatazy - TOR2. Aktywacja AMPK prowadzi do fosforylacji TOR2, co hamuje ekspresję genów kodujących enzymy glukoneogenezy [101].

Mięśnie szkieletowe są głównym miejscem wychwytu glukozy w organizmie człowieka. Insulina wzmacnia intensywność tego procesu przez stymulację translokacji transportera glukozy (GLUT4) z pęcherzyków wewnątrzkomórkowych do błony komórkowej mięśni. Wykazano, że aktywacja AMPK w mięśniach (zarówno dzięki ćwiczeniom fizycznym, jak i AICAR) poprawia wydajność pobierania tego cukru przez uruchomienie odrębnego mechanizmu, niezależnego od insuliny. Stymulowany przez AMPK wzrost intensywności transportu glukozy w mięśniach szkieletowych osobników insulinoopornych (zarówno gryzoni, jak i ludzi) jest dowodem na to, że uruchomiony został szlak niezależny od insuliny [34,37]. Dlatego też stymulacja aktywności AMPK w mięśniach może być wydajną metodą

wzmagającą wychwyt glukozy w sposób niezależny od insuliny. Dzięki temu możliwa będzie terapia mająca na celu ominięcie „uszkodzonych” dróg sygnałowych, np. u pacjentów z cukrzycą typu 2 [37].

Chociaż procesy metaboliczne prowadzące do aktywacji AMPK zostały dość dobrze poznane, to mechanizmy działające poniżej AMPK w kaskadzie sygnałowej regulującej mięśniowy transport glukozy nie są do końca wyjaśnione. Wiadomo, że białko AS160 zwane także TBC1D4, substrat dla kinazy Akt (dawniej zwanej PKB), odgrywa bardzo ważną rolę w regulacji zależnej od insuliny drogi wychwytu glukozy. AS160/TBC1D4 jest białkiem aktywującym Rab-GTPazę, regulującą translokację GLUT4 z wnętrza komórki do błony komórkowej, przez utrzymywanie Rab w stanie, w którym jest ono związane z GDP (Rab należą do grupy białek G). Uważa się, że fosforylacja AS160 hamuje aktywność GTPazy i pozwala na uwolnienie GLUT4 spod inhibicji AS160, powodującą umiejscowienie pęcherzyków GLUT4 wewnątrz komórki [79]. Okazuje się, że aktywacja AMPK na skutek aktywności fizycznej lub działania AICAR wywołuje podobną reakcję do tej zależnej od insuliny, powodując fosforylację AS160 w mięśniach szkieletowych [98,99].

Zaobserwowano pozytywną korelację między zwiększoną fosforylacją AS160 i wychwytem glukozy przez mięśnie, a także wzrostem aktywności mięśniowej AMPK $\alpha$ 2 w okresie regeneracyjnym po treningu. Otrzymane wyniki umożliwiają stwierdzenie, że w stymulacji wychwytu glukozy przez mięśnie (indukowanego aktywnością AMPK), pośredniczy AS160. Jest to swoisty punkt zbieżności szlaków prowadzących do indukcji translokacji GLUT4 – zależnego od insuliny lub indukowanego przez aktywną formę AMPK (ryc. 4). Zaobserwowano też, że powodowana wysiłkiem fizycznym aktywacja AMPK jest mniej wydajna u osób otyłych (zarówno z towarzyszącą cukrzycą, jak i bez). Poziom aktywności tego enzymu mieści się w przyjętej normie u ludzi szczupłych, nawet tych ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 [62,92]. Sugeruje to, że zaburzenia w regulacji aktywności AMPK i związanego z tą kinazą szlaku metabolicznego dotyczą raczej otyłości, aniżeli samej cukrzycy [95]. Dlatego pacjenci otyli potrzebują bardziej intensywnego zestawu ćwiczeń fizycznych podczas terapii, aby móc osiągnąć wyniki porównywalne do rezultatów osób szczuplejszych. Trening o umiarkowanym natężeniu powoduje niewystarczającą fosforylację AS160 w mięśniach szkieletowych u otyłych diabetyków [92].

Regulacja aktywności AMPK przez IL-6 jest dodatkowym sposobem regulacji wrażliwości mięśni na insulinę. Interleukina 6 jest cytokiną uwalnianą m.in. z mięśni szkieletowych (miokina) w odpowiedzi na przedłużony wysiłek fizyczny. Przeprowadzono badania, podczas których włókna mięśniowe (młodych, zdrowych mężczyzn) poddane zostały działaniu IL-6. Pobrane tkanki wykazywały się wzmożonym wychwytem glukozy z jednoczesną fosforylacją AMPK. Dowiedziono, że w transporcie glukozy stymulowanym przez IL-6, pośredniczy droga sygnałowa LKB1/AMPK/AS160 [22,26]. Jednak te same badania wykazały, że IL-6 może działać w sposób dwojaki. Okazuje się, że krótkotrwała ekspozycja mięśni na IL-6 ma efekt addytywny do insuliny w aktywacji transportu glukozy i fosforylacji AS160, podczas gdy przedłużona - powoduje rozwinięcie insulinooporności (zarówno podczas prób *in vitro* jak i *in vivo*) [65]. Wykazano także, że AMPK bierze udział w regulacji uwalniania IL-6 z mięśni na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, a więc uwalniania z pracujących mięśni IL-6 może aktywować AMPK, co prowadzi do ograniczenia uwalniania tej miokiny [27].

Przyczone wyżej dane wskazują, że AMPK odgrywa główną rolę w gospodarowaniu glukozą przez modulowanie transportu tego cukru w mięśniach szkieletowych oraz hamowanie wątrobowej glukoneogenezy. Ze względu na to, wykorzystanie ścieżki sygnałowej związanej z AMPK może być atrakcyjnym celem w leczeniu cukrzycy typu 2 [101].

### Wpływ aktywacji AMPK na utlenianie kwasów tłuszczowych i hamowanie ich biosyntezy

Zarówno insulinooporność jak i cukrzyca typu 2 charakteryzują się współwystępującą dyslipidemią, będącą częstym i niebezpiecznym czynnikiem ryzyka rozwoju

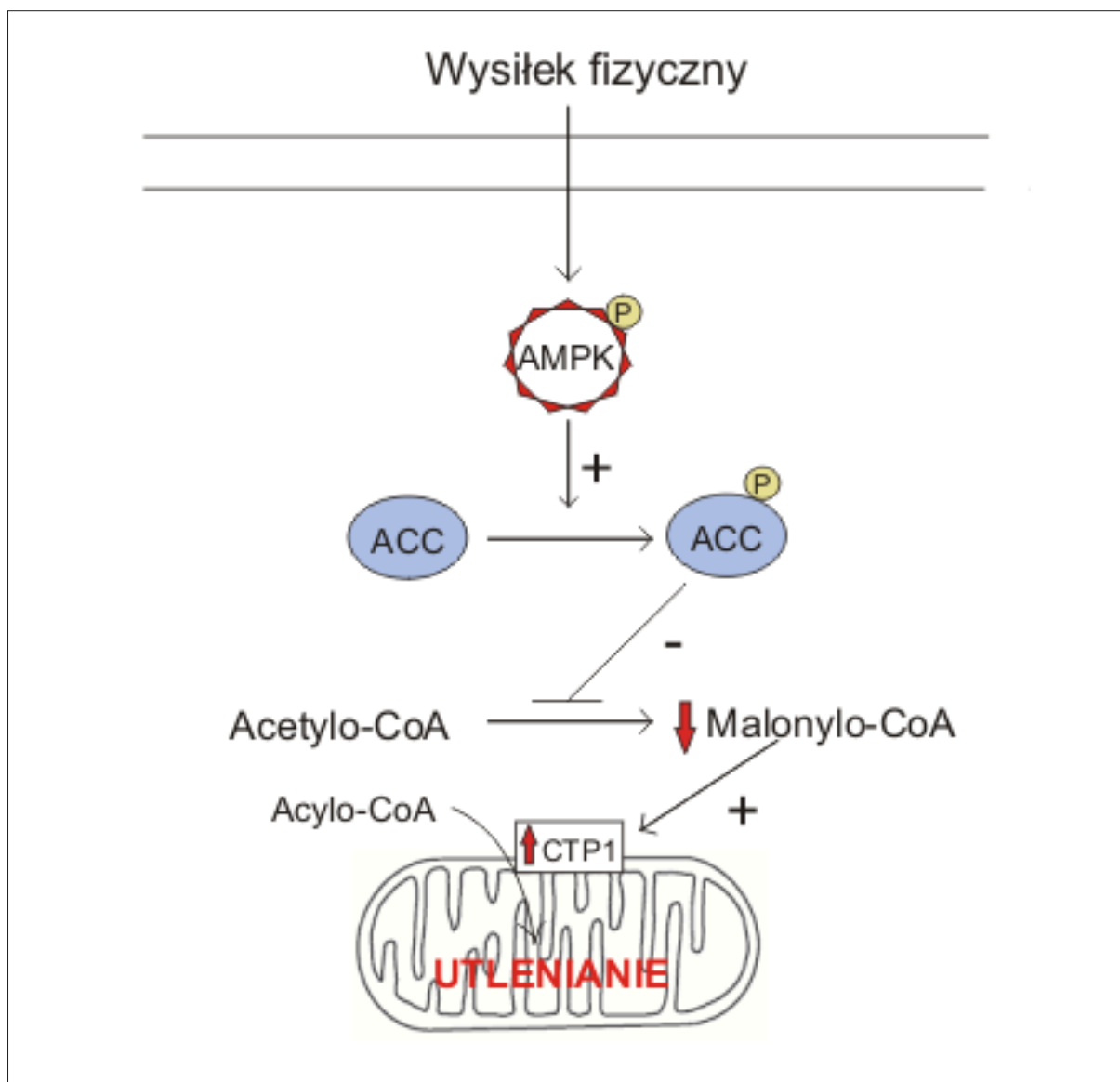
chorób naczyniowych. Dyslipidemia diabetyczna należy do grupy nieprawidłowości lipidowych i lipoproteinowych, powiązanych ze sobą metabolicznie. AMPK koordynuje zmiany w metabolizmie lipidowym wątroby, a także reguluje gospodarkę kwasami tłuszczowymi. Aktywacja AMPK prowadzi do fosforylacji i inaktywacji wielu enzymów zaangażowanych w reakcje komórkowe, zużywające ATP. Należą do nich m.in. 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-CoA (HMG-CoA) czy karboksylaza acetylo-CoA (ACC), główne enzymy syntezy cholesterolu i kwasów tłuszczowych. Co więcej, AMPK obniża poziom ekspresji genów kodujących enzymy, które biorą udział w lipogenezie, np. syntazy kwasów tłuszczowych, kinazy pirogronianowej czy ACC [24].

Karboksylaza acetylo-CoA jest ważnym enzymem kontrolującym wydzielanie malonylo-CoA, prekursora biosyntezy kwasów tłuszczowych i inhibitora mitochondrialnej reakcji ich utleniania. AMPK przez fosforylację ACC obniża jej aktywność. Proces ten uniemożliwia karboksylację acetylo-CoA do malonylo-CoA, gdyż ACC jest jej biokatalizatorem. Następuje spadek stężenia malonylo-CoA, inhibitora acylotransferazy karnitynowej 1 (CPT1). Skutkiem tego jest zwiększona wydajność transportu kwasów tłuszczowych przez wewnętrzną błonę mitochondrialną, a ich utlenianie może zachodzić na większą skalę (ryc. 5) [11,12,29].

Inaktywacja ACC i spadek stężenia malonylo-CoA prowadzi również do obniżenia wydajności procesu biosyntezy kwasów tłuszczowych, gdyż karboksylacja acetylo-CoA do malonylo-CoA jest pierwszym etapem cyklu syntezy kwasów tłuszczowych, a samo malonylo-CoA, będące ich prekursorem, umożliwia elongację [101]. Badania dowodzą, że AMPK wpływa także na aktywność dekarboksylazy malonylo-CoA (MCD) zaangażowanej w obrót malonylo-CoA. Aktywacja MCD powoduje obniżenie stężenia malonylo-CoA, co podobnie jak w przypadku hamowania ACC, skutkuje obniżeniem biosyntezy kwasów tłuszczowych oraz stymulacją ich utleniania [3]. Zatem zarówno obniżenie wydzielania kwasów tłuszczowych, jak i stymulacja ich utleniania prowadzi do zmniejszenia puli zgromadzonych triglicerydów budujących tkankę tłuszczową [101].

Badania przeprowadzone na szczurach wykazały, że aktywacja AMPK za pośrednictwem AICAR zwiększa utlenianie palmitynianu w mięśniach szkieletowych. Lepityna (hormon wydzielany przez adipocyty) również odgrywająca główną rolę w regulacji wydatku energii, stymuluje utlenianie kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych przez aktywację AMPK [57].

Jednak ostatnie badania z wykorzystaniem myszy mAMPK-KD wskazują, że ścieżki sygnałowe, niezależne od AMPK, także mogą regulować proces utleniania kwasów tłuszczowych. Mięsień szkieletowy szczura poddany *in vitro* stymulacji zarówno impulsami elektrycznymi, jak i inkubacji w AICAR, wykazywał większą wydajność tego procesu w porównaniu z mięśniami



Ryc. 5. Rola AMPK w utlenianiu kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych, opis w tekście; CPT1 - palmitoilotransferaza karnitynowa1; ACC - karboksylaza acetylo-CoA (za [51], zmienione)

z próby kontrolnej poddawane tylko jednemu z tych dwóch czynników [90]. Dodatkowym mechanizmem regulującym tempo zużycia kwasów tłuszczowych i glukozy jest stymulacja (przez AMPK) ekspresji czynnika PGC1 $\alpha$ , co prowadzi do przyspieszonej biogenezy mitochondriów [41].

Sumaryczne działanie aktywowanej skurczem mięśni kinazy aktywowanej przez AMP przedstawiono na ryc. 6.

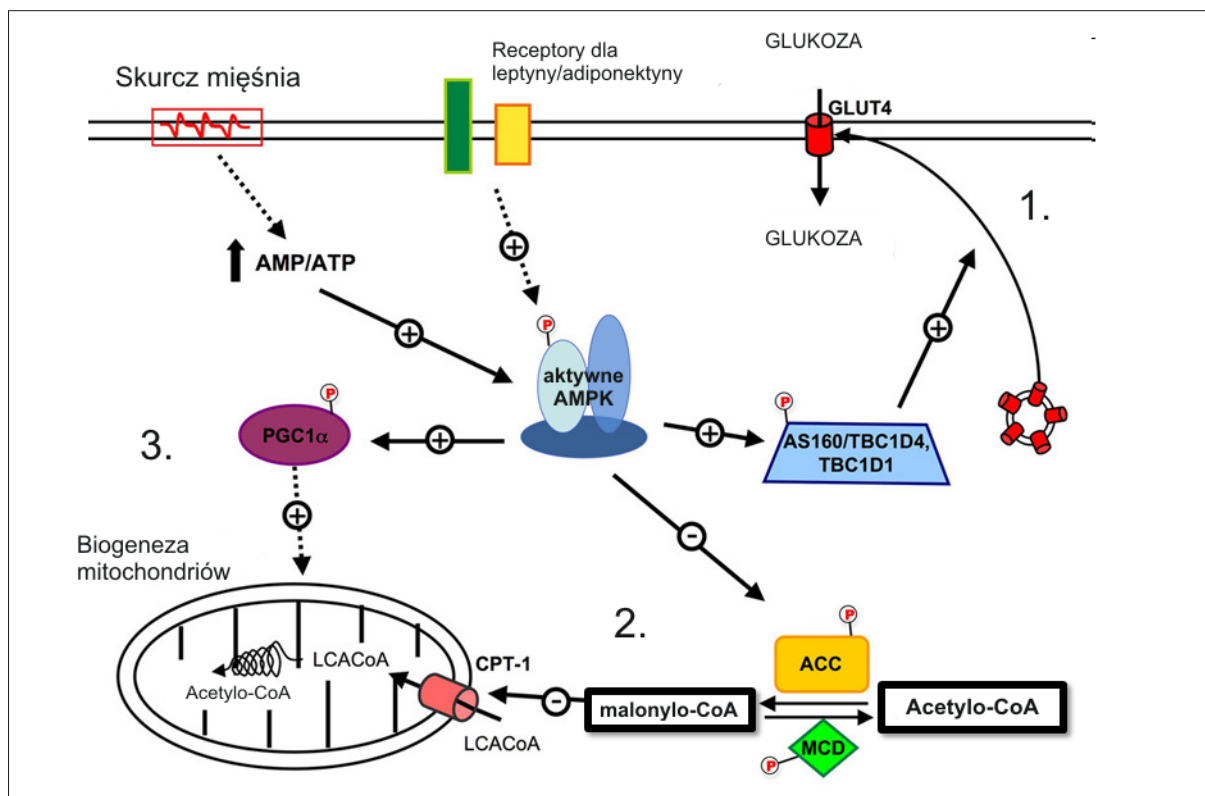
#### Wpływ aktywacji AMPK na nowotworzenie

W 1957 r. francuski lekarz Jean Sterne po raz pierwszy zastosował metforminę (która na początku XXI w. okazała się aktywatorem AMPK) w leczeniu cukrzycy typu 2, a od połowy lat 90 ub.w. zaczęto ją stosować na szeroką skalę.

Po dłuższym czasie terapii tym związkiem zauważono, że ryzyko zachorowalności na nowotwory w grupie osób leczonych metforminą jest mniejsze niż wśród pacjentów, którzy nigdy jej nie przyjmowali [58].

Choroby nowotworowe plasują się na drugim miejscu najczęstszych przyczyn umieralności na świecie, tuż za chorobami naczyniowymi. A zatem znalezienie skutecznego lekarstwa na raka jest bardzo istotnym zadaniem dla naukowców [105].

Tkankę nowotworową cechuje zmieniony metabolizm. Komórki nowotworu wykazują m.in. umiejętność wytwarzania własnych sygnałów wzrostu, będąc jednocześnie niewrażliwymi na jego inhibitory. Ze względu na dużą aktywność telomerazy, nie obowiązuje ich limit Hayflicka (zdetemi-



Ryc. 6. Molekularne mechanizmy działania AMPK. W pracujących mięśniach aktywacja AMPK skutkuje: 1 - niezależnym od insuliny transportem glukozy do komórek mięśnia. 2 - przyspieszonym spalaniem kwasów tłuszczowych. 3 - powstawaniem nowych mitochondriów. ACC - karboksylaza acetylo-CoA; AS160 - substrat dla Akt o masie 160; CPT1 - palmitoilotransferaza karnitynowa 1; MCD - dekarboksylaza malonylo-CoA; PGC1α - koaktywator PPARγ (za [101], zmienione)

nowana liczba podziałów zdrowych komórek) [43], przez co mają nieograniczony potencjał replikacyjny. Jednocześnie unikają apoptozy. Bardzo szybki i niekontrolowany ich rozwój utrudnia skonstruowanie skutecznej metody leczenia raka. Dlatego też wiadomość o korzystnym wpływie metforminy i aktywacji AMPK w terapii przeciwnowotworowej daje nadzieję na poprawę skuteczności leczenia [33].

AMPK hamuje aktywność szlaku kinazy mTOR, który jest bezpośrednio związany z rozwojem nowotworu, gdyż jego główną funkcją jest kontrola wzrostu i proliferacji komórek. Większość komórek nowotworowych charakteryzuje się dużą aktywnością tego szlaku [85]. Obecność bodźców stymulujących wzrost powoduje aktywację kinazy 3-fosfatidyloinozytolu (PI3K), która stymuluje aktywność kinazy Akt. Akt fosforyluje następnie TSC2 powodując jego inhibicję. Ponieważ zadaniem aktywnej postaci białka TSC2 jest hamowanie aktywności białka Rheb i utrzymywanie szlaku mTOR nieaktywnego, fosforylacja przez Akt powoduje pośrednio włączenie szlaku kinazy mTOR. W przypadku braku mitogenów TSC2 tworzy kompleks supresorowy z TSC1, co prowadzi do zahamowania działania całej ścieżki sygnałowej [23,36]. AMPK może hamować szlak mTOR, stymulowany obecnością czynników wzrostu i aminokwasów. Okazuje się, że na skutek aktywacji AMPK, zwiększa się aktywność kompleksu TSC1-TSC2 [46], a także zachodzi fosforylacja białka raptor (podjednostki

kinazy mTOR). Oba mechanizmy prowadzą do hamowania szlaku mTOR [32]. Wszystkie obserwacje pozwalają na sformułowanie tezy, że aktywacja AMPK kontroluje namnażanie się komórek reagując na poziom energii czy też dostępność składników odżywczych [61].

Odkryto również, że AMPK kontroluje cykl komórkowy przez aktywację białka p53 (będącego supresorem nowotworowym), co skutkuje zatrzymaniem wzrostu komórki i/lub apoptozą przez regulację transkrypcji genów odpowiedzi na p53, takich jak p21cip oraz p53AIP1 [18,59].

Wyniki badań dowodzą, że aktywność fizyczna (i związana z nią aktywacja AMPK) może redukować ryzyko rozwoju nowotworów. Wiele też wskazuje na to, że włączenie ćwiczeń do terapii onkologicznej znacznie poprawiłoby jej efektywność [2,68,83].

#### WPLYW AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ NA POZIOM CYTOKIN PROZAPALNYCH

Dowodzono, że ćwiczenia fizyczne redukują poziom markerów stanu zapalnego, a działanie to związane jest m.in. ze zmniejszonym wytwarzaniem adipocytokiny, obniżeniem wydzielania cytokin z mięśni szkieletowych i komórek śródbłonna oraz zwiększeniem stężenia antyoksydantów. Jednak nie wszystkie pozytywne skutki aktywności fizycznej można przypisać aktywacji AMPK w organizmie, gdyż nie ma

dowodów na molekularne powiązanie każdej z tych reakcji z aktywacją AMPK stymulowaną wysiłkiem fizycznym [44].

Przewlekły, uogólniony stan zapalny o słabym nasileniu poprzedza często rozwój cukrzycy typu 2. Wiele niezależnych od siebie badań wykazało, że stężenie zarówno cytokin prozapalnych (w tym IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF- $\alpha$ ), jak i białek ostrej fazy (CRP-białko C-reaktywne) jest znacznie podwyższone u diabetyków [97]. Duże stężenie zarówno CRP, jak i IL-6 może spowodować insulinooporność i pojawienie się cukrzycy typu 2, a także prowadzić do zaburzeń funkcji śródbłonna i w konsekwencji do powikłań naczyniowych [52]. Na podstawie badania stężenia hsCRP (high-sensitivity C-reactive proteins) u diabetyków można określić stopień ryzyka wystąpienia u nich chorób sercowo-naczyniowych [5,70].

Wzrost stężenia czynników prozapalnych u osób z cukrzycą typu 2 może być spowodowany chroniczną hiperglikemią i wywołanym przez nią stresem oksydacyjnym. Toksyczne działanie hiperglikemii aktywuje układ odpornościowy i stymuluje wytwarzanie cytokin i białek ostrej fazy. Dzieje się tak, gdyż podwyższone stężenie cukru skutkuje uruchomieniem alternatywnych szlaków metabolizmu glukozy, zaburzeniem potencjału oksydoredukcyjnego w komórkach i wytwarzaniem reaktywnych form tlenu, a także wzmożoną ekspresją białek związaną z uszkodzaniem naczyń krwionośnych. Wszystkie reakcje powodują zwiększenie wytwarzania czynników prozapalnych i podniesienie ich stężenia w organizmie [9,80].

Ribeiro i wsp. sugerują, że wysiłek fizyczny obniża poziom markerów prozapalnych, przez redukcję trzewnej tkanki tłuszczowej, co prowadzi do spadku wytwarzania adipocytokina [75]. Co więcej, zmniejsza się poziom uwalnianych cytokin z mięśni szkieletowych i układu immunologicznego. Oprócz tego, aktywność fizyczna poprawia funkcjonowanie, jak również zwiększa zdolności regeneracyjne komórek śródbłonna.

Mięśnie szkieletowe mogą być uznawane za organ endokryny, gdyż wytwarzają i uwalniają tzw. miokiny, które wpływają na metabolizm i modyfikację wydzielania cytokin z innych tkanek lub organów [15]. Miokiny są wydzielane z komórek mięśni szkieletowych w odpowiedzi na wysiłek fizyczny. Do tej grupy należy m.in. IL-6 o działaniu przeciwzapalnym, w przeciwieństwie do IL-6 wytwarzanej w tkance tłuszczowej, która wykazuje właściwości prozapalne [73]. Co więcej, mięśniowa postać tego białka stymuluje uwalnianie innych cząsteczek o działaniu przeciwzapalnym, takich jak IL-10 i IL-1ra (agonista receptora interleukiny 1), a hamuje wytwarzanie IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ . Zaburzenie równowagi między zawartością IL-1ra a IL-1 $\beta$  może prowadzić do rozwoju chorób, takich jak cukrzyca typu 2 czy reumatoidalne zapalenie stawów, a zatem utrzymanie odpowiednich proporcji cytokin jest bardzo istotne [19,72,94].

Wysiłek fizyczny, w zależności od intensywności, rodzaju i czasu trwania, powoduje wytwarzanie wielu różnych interleukin. I tak IL-8 będąca czynnikiem proangiogennym, wydzielana jest podczas intensywnego wysiłku wytrzymało-

ściowego, takiego jak bieganie. IL-15, redukująca ilość białej tkanki tłuszczowej i wpływająca na insulinowrażliwość organizmu, jest wytwarzana przez mięśnie podczas treningu siłowego [71].

W przeciwieństwie do miokina, adipokiny (wydzielane przez komórki tkanki tłuszczowej) działają jako prozapalny mediator aktywujący wytwarzanie i uwalnianie cytokin z makrofagów [74]. One stymulują powstawanie w wątrobie białek ostrej fazy. Do adipokin należą takie związki jak leptyna, adiponektyna, rezystyna, IL-6, czy TNF- $\alpha$ . Związki te charakteryzują się bardzo zróżnicowanym działaniem. Leptynie przypisuje się działanie prozapalne, adiponektyna redukuje ilość uwalnianego TNF- $\alpha$  z makrofagów, podczas gdy rezystyna indukuje sekrecję chemokin (CRP, TNF- $\alpha$  IL-12 i IL-6) [84,90].

W zależności od rodzaju podjętego treningu fizycznego, wyniki terapii będą inne. Zestawienia wielu badań pozwalają na sformułowanie tezy, że najbardziej efektywny spadek stężenia cytokin prozapalnych, leptyny i rezystyny oraz wzrost stężenia adiponektyny, uzyskano podczas 12-miesięcznej terapii zawierającej kombinację treningów siłowych i aerobowych o dużej intensywności [44]. Pacjenci z IGT i cukrzycą typu 2 poddani regularnej aktywności fizycznej, oprócz obniżenia zawartości tkanki tłuszczowej i poprawy wydolności tlenowej charakteryzowali się uregulowaniem stężenia CRP i IL-6 w surowicy krwi [67]. Natępne badanie [50] obejmowało grupę diabetyków ze znaczną nadwagą. Osoby te brały udział w treningach aerobowych przez sześć miesięcy (4 razy w tygodniu, przez 45-60 min). Po tym czasie zaobserwowano u nich spadek hsCRP i IL-18 (związanej z zespołem metabolicznym) oraz wzrost stężenia cytokin przeciwzapalnych, takich jak IL-10 [50].

Wykazano, że trening aerobowy wzmacnia zależne od tlenu azotu rozszerzanie zarówno małych, jak i dużych naczyń krwionośnych, w tym również tętnic wieńcowych. Prawdopodobnie jest to wynikiem zwiększonej biodostępności NO na skutek ćwiczeń fizycznych wzmagających m.in. aktywność syntazy tlenu azotu (NOS). Skutkuje to regulacją ciśnienia tętniczego krwi [91].

Wykonane badania pozwalają wnioskować, że odpowiednio dobrane proporcje treningu wytrzymałościowego połączonego z ćwiczeniami siłowymi powodują znaczny spadek stężenia, takich cytokin jak IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , leptyna czy rezystyna oraz wzrost stężenia cytokin przeciwzapalnych IL-4, IL-10 i adiponektyna [44]. Nie wiadomo jednak wiele o molekularnych mechanizmach owych reakcji. Część z nich zdaje się niezależna od aktywacji i działania AMPK, jednak nie można wykluczyć, że enzym ten w sposób pośredni ma wpływ na niektóre z tych reakcji.

## PODSUMOWANIE: CZY PIGUŁKA ZASTĄPI WYSIŁEK FIZYCZNY?

Chociaż dieta skorelowana z aktywnością fizyczną zdaje się najrozsądniejszym wyborem w zapobieganiu chorobom metabolicznym i ich leczeniu, nie zawsze zmiana stylu życia jest możliwa. Często zbyt zaawansowana otyłość czy cukrzyca,

niepełnosprawność lub inny czynnik niezależny od pacjenta uniemożliwia mu podjęcie ćwiczeń fizycznych. Często jednak za brakiem aktywności fizycznej osób dorosłych stoi zbyt szybkie tempo życia, w którym brakuje czasu na sport. Wiele osób nie zdaje sobie sprawy z tego, jak ważnym komponentem zrównoważonego i zdrowego funkcjonowania jest regularna aktywność fizyczna i przeznacza ten czas na inne sfery życia. Często podnoszonym argumentem przeciwko ćwiczeniom fizycznym jest także niechęć do sportu wynikająca z negatywnych przeżyć związanych ze sportem (np. zmuszanie do niego w dzieciństwie, krytyczne uwagi rówieśników) lub subiektywnego odczucia dyskomfortu w obliczu sportowej rywalizacji [50]. Takie przypadki skłaniają do poszukiwania alternatywnych rozwiązań i środków farmakologicznych, które pod nazwą „exercise pills”, mogłyby zastąpić reżim treningowy w terapii. Wiadomo, że skurcz mięśnia m.in. aktywuje AMPK, co zapoczątkowuje wiele reakcji komórkowych pożądanych w terapii. Postanowiono zatem sprawdzić doświadczalnie, czy działanie farmakologicznych aktywatorów tego enzymu np. AICAR-u, może zastąpić indukowaną wysiłkiem fizycznym aktywację AMPK [101]. W 2008 r. grupa badawcza Evansa z Gene Expression Laboratory w Kalifornii badała wpływ podawania dwóch związków: GW1516 i AICAR na poprawę wytrzymałości biegowej u myszy. GW1516 jest agonistą receptora jądrowego delta, aktywowanego proliferatorami peroksysomów (PPAR $\delta$ ). PPAR $\delta$ , przez regulację ekspresji odpowiednich genów powoduje m.in. wzrost biogenezy mitochondriów, obniżenie uwalniania glukozy z wątroby, nasilone utlenianie kwasów tłuszczowych czy osłabienie reakcji zapalnej. Udowodniono, że kilkutygodniowe przyjmowanie GW1516 skorelowane z wysiłkiem fizycznym poprawiało wytrzymałość biegową u zwierząt w większym stopniu, niż w grupie kontrolnej, w której myszy ćwiczyły, bez przyjmowania tego związku. Należy jednocześnie podkreślić, iż nie zaobserwowano poprawy tych parametrów u myszy, które przyjmowały GW1516, a nie były poddawane reżimowi treningowemu [63]. Natomiast wyniki doświadczeń z użyciem AICARu były bardzo interesujące i dobrze prognozowały na przyszłość. Eksperymentowi poddano zwierzęta, które nie były wcześniej trenowane. Grupa badana obejmowała gryzonie, którym podawano około 500  $\mu\text{g/kg/d}$  AICAR przez 4-5 tygodni. Po tym okresie zaobserwowano, że podczas próby wysiłkowej biegle one o 23% szybciej i 44% dłużej w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej [63]. Publikacja wywołała spore kontrowersje i rozpoczęła dyskusję w środowisku naukowym: „Czy pigułka zastąpi wysiłek?” Z jednej strony

postawiono tezę, że pojedyncza substancja farmakologiczna nie może zastąpić aktywności fizycznej, gdyż wywołuje zbyt skomplikowane i wielokierunkowe zmiany w organizmie [102]. Następnie zauważono, że owe środki mają zbyt krótki okres półtrwania, aby efekt mógł się utrzymać wystarczająco długo [40]. Goodyear podkreśla, że choć AICAR może pomóc w leczeniu otyłości i cukrzycy, a jego działanie można w pewnym stopniu porównać do skutków treningu aerobowego, to przez jego przyjmowanie nie osiągniemy rezultatów, które gwarantuje regularna aktywność fizyczna [30].

W obawie przed stosowaniem podobnych substancji przez sportowców w ramach doping, w 2010 r. dopisano AICAR do tzw. listy zabronionej, mówiącej o niedozwolonych substancjach i metodach w sporcie wyczynowym: zabronione jest użycie środków, które bezpośrednio lub pośrednio oddziałują na funkcje znane z wpływu na wyniki poprzez zmianę ekspresji genów. Są to m.in. agoniści receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów (PPAR $\delta$ ), np. GW 1516 i agoniści osi PPAR $\delta$ -AMP-kinaza białkowa aktywowana przez AMP (AMPK), np. AICAR [104].

Jednak okazuje się, że choć farmakologiczna aktywacja AMPK w mięśniach szkieletowych i wątrobie powoduje pozytywne zmiany w metabolizmie, które mogą być użyte np. w leczeniu cukrzycy typu 2, to reakcja charakteryzuje się dodatkowo bardzo szerokim zakresem działania. Oprócz działań pożądanych w terapii, może nieść za sobą również działania niepożądane. Jednym z podstawowych zastrzeżeń dotyczących użycia aktywatorów AMPK w leczeniu cukrzycy jest to, że jego ekspresja w jądrze łukowatym podwzgórza powodować może zwiększenie ilości pobieranego pokarmu. Zatem idealnym farmakologicznym aktywatorem AMPK byłaby taka substancja, której celem działania byłaby wyłącznie mięśniowa czy wątrobowa izoforma AMPK [101].

Jak na razie możliwość zastąpienia aktywności fizycznej środkami farmakologicznymi, mogącymi imitować jej pozytywne skutki dla organizmu, zdaje się odległa. Większość badań dotyczących wpływu aktywatorów AMPK, czy też innych substancji potencjalnie mogących stać się odpowiednikami wysiłku, była wykonywana na zwierzętach. Dysponujemy zbyt małą liczbą danych aby móc wnioskować o możliwości zastąpienia aktywności fizycznej dostępnymi obecnie środkami chemicznymi [101]. Dlatego też aktywność fizyczna powinna być najważniejszą postacią profilaktyki i ważnym elementem leczenia chorób metabolicznych.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Amati F., Dubé J.J., Coen P.M., Stefanovic-Racic M., Toledo F.G., Goodpaster B.H.: Physical inactivity and obesity underlie the insulin resistance of aging. *Diabetes Care*, 2009; 32: 1547-1549
- [2] Ashrafian H.: Cancer's sweet tooth: the Janus effect of glucose metabolism in tumorigenesis. *Lancet*, 2006; 367: 618-621
- [3] Assifi M.M., Suchankova G., Constant S., Prentki M., Saha A.K., Ruderman N.B.: AMP-activated protein kinase and coordination of hepatic fatty acid metabolism of starved/carbohydrate-refed rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005; 289: E794-E800

- [4] Augustin R.: The protein family of glucose transport facilitators: it's not only about glucose after all. *IUBMB Life*, 2010; 62: 315-333
- [5] Balducci S., Zanuso S., Nicolucci A., Fernando F., Cavallo S., Cardelli P., Fallucca S., Alessi E., Letizia C., Jimenez A., Fallucca F., Pugliese G.: Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2010; 20: 608-617

- [6] Bergeron R., Previs S.F., Cline G.W., Perret P., Russell R.R. 3<sup>rd</sup>, Young L.H., Shulman G.I.: Effect of 5- aminoimidazole-4-carboxamide-1- $\beta$ -D-ribofuranoside infusion on in vivo glucose and lipid metabolism in lean and obese Zucker rats. *Diabetes*, 2001; 50: 1076-1082
- [7] Booth F.W., Laye M.J., Roberts M.D.: Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. *J. Appl. Physiol.*, 2011; 111: 1497-1504
- [8] Booth F.W., Lees S.J.: Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases. *Physiol. Genomics*, 2007; 28: 146-157
- [9] Brownlee M.: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 2001; 414: 813-820
- [10] Brownlee M.: The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 2005; 54: 1615-1625
- [11] Bruce C.R., Anderson M.J., Carey A.L., Newman D.G., Bonen A., Kriketos A.D., Cooney G.J., Hawley J.A.: Muscle oxidative capacity is a better predictor of insulin sensitivity than lipid status. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 5444-5451
- [12] Bruce C.R., Brolin C., Turner N., Cleasby M.E., van der Leij F.R., Cooney G.J., Kraegen E.W.: Overexpression of carnitine palmitoyl-transferase 1 in skeletal muscle in vivo increases fatty acid oxidation and reduces triacylglycerol esterification. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 292: E1231-E1237
- [13] Burkitt D.P.: Some diseases characteristic of modern Western civilization. *Br. Med. J.*, 1973; 1: 274-278
- [14] Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L., Clark N.G., Costa F., Eckel R., Fonseca V., Gerstein H.C., Grundy S., Nesto R.W., Pignone M.P., Plutzky J., Porte D., Redberg R., Stitzel K.F., Stone N.J.: Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2007; 30: 162-172
- [15] Calle M.C., Fernandez M.L.: Effects of resistance training on the inflammatory response. *Nutr. Res. Pract.*, 2010; 4: 259-269
- [16] Colberg S.R., Sigal R.J., Fernhall B., Regensteiner J.G., Blissmer B.J., Rubin R.R., Chasan-Taber L., Albright A.L., Braun B.: Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*, 2010; 33: e147-e167
- [17] Cornier M.A., Dabelea D., Hernandez T.L., Lindstrom R.C., Steig A.J., Stob N.R., Van Pelt R.E., Wang H., Eckel R.H.: The metabolic syndrome. *Endocr. Rev.*, 2008; 29: 777-822
- [18] Dai C., Gu W.: p53 post-translational modification: deregulated in tumorigenesis. *Trends Mol. Med.*, 2010; 16: 528-36
- [19] Drenth J.P., Van Uum S.H., Van Deuren M., Pesman G.J., Van der Ven-Jongekrijg J., Van der Meer J.W.: Endurance run increases circulating IL-6 and IL-1ra but downregulates ex vivo TNF- $\alpha$  and IL-1  $\beta$  production. *J. Appl. Physiol.*, 1995; 79: 1497-1503
- [20] Eaton S.B., Konner M.J., Cordain L.: Diet-dependent acid load, Paleolithic nutrition, and evolutionary health promotion. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2010; 91: 295-297
- [21] Eriksson K.F., 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: 891-898
- [22] Febbraio M.A., Pedersen B.K.: Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc. Sport Sci. Rev.*, 2005; 33: 114-119
- [23] Fingar D.C., Blenis J.: Target of rapamycin (TOR): an integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene*, 2004; 23: 3151-3171
- [24] Foretz M., Ancellin N., Andreelli F., Saintillan Y., Grondin P., Kahn A., Thorens B., Vaulont S., Viollet B.: Short-term overexpression of a constitutively active form of AMP-activated protein kinase in the liver leads to mild hypoglycemia and fatty liver. *Diabetes*, 2005; 54: 1331-1339
- [25] Główny Urząd Statystyczny, Podstawowe informacje o sytuacji demograficznej Polski w 2011 roku. [http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbr/gus/l\\_podst\\_inf\\_o\\_syt\\_demograficznej\\_2011.pdf](http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbr/gus/l_podst_inf_o_syt_demograficznej_2011.pdf) (10.03.2014)
- [26] Glund S., Deshmukh A., Long Y.C., Moller T., Koistinen H.A., Caidahl K., Zierath J.R., Krook A.: Interleukin-6 directly increases glucose metabolism in resting human skeletal muscle. *Diabetes*, 2007; 56: 1630-1637
- [27] Glund S., Treebak J.T., Long Y.C., Barres R., Viollet B., Wojtaszewski J.F., Zierath J.R.: Role of adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase in interleukin-6 release from isolated mouse skeletal muscle. *Endocrinology*, 2009; 150: 600-606
- [28] Godin G., Desharnais R., Valois P., Lepage L., Jobin J., Bradet R.: Differences in perceived barriers to exercise between high and low intenders: observations among different populations. *Am. J. Health Promotion*, 1994; 8: 279-284
- [29] Goodpaster B.H., Wolfe R.R., Kelley D.E.: Effects of obesity on substrate utilization during exercise. *Obes. Res.*, 2002; 10: 575-584
- [30] Goodyear L.J.: The exercise pill - too good to be true? *N. Engl. J. Med.*, 2008; 359: 1842-1844
- [31] Grundy S.M., Garber A., Goldberg R., Havas S., Holman R., Lamendola C., Howard W.J., Savage P., Sowers J., Vega G.L.: Prevention Conference VI: diabetes and cardiovascular disease: writing group IV: lifestyle and medical management of risk factors. *Circulation*, 2002; 105: e153-e158
- [32] Gwinn D.M., Shackelford D.B., Egan D.F., Mihaylova M.M., Mery A., Vazquez D.S., Turk B.E., Shaw R.J.: AMPK phosphorylation of rap-tor mediates a metabolic checkpoint. *Mol. Cell*, 2008; 30: 214-226
- [33] Hanahan D., Weinberg R.A.: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011; 144: 646-674
- [34] Hardie D.G.: AMP-activated protein kinase: a master switch in glucose and lipid metabolism. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 2004; 5: 119-125
- [35] Hardie D.G.: AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism. *Int. J. Obes.*, 2008; 32: S7-S12
- [36] Hardie D.G.: New roles for the LKB1 $\rightarrow$ AMPK pathway. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2005; 17: 167-173
- [37] Hardie D.G.: The AMP-activated protein kinase pathway- new players upstream and downstream. *J. Cell Sci.*, 2004; 117: 5479-5487
- [38] Hardie D.G.: AMP-activated protein kinase: a cellular energy sensor with a key role in metabolic disorders and in cancer. *Biochem. Soc. Trans.*, 2011; 39: 1-13
- [39] Hawley J.A., Gibala M.J.: What's new since Hippocrates? Preventing type 2 diabetes by physical exercise and diet. *Diabetologia*, 2012; 55: 535-539
- [40] Hawley J.A., Holloszy J.O.: Exercise: it's the real thing! *Nutr. Rev.*, 2009; 67: 172-178
- [41] Hawley J.A., Lessard S.J.: Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta. Physiol.*, 2008; 192: 127-135
- [42] Hayes M., Chustek M., Heshka S., Wang Z., Pietrobelli A., Heymsfield S.B.: Low physical activity levels of modern Homo sapiens among free-ranging mammals. *Int. J. Obes.*, 2005; 29: 151-156
- [43] Hayflick L.: Mortality and immortality at the cellular level, a review. *Biochemistry (Mosc)*, 1997; 62: 1180-1190
- [44] Hopps E., Canino B., Caimi G.: Effects of exercise on inflammation markers in type 2 diabetic subjects. *Acta Diabetol.*, 2011; 48: 183-189
- [45] Ingram D.K.: Age-related decline in physical activity: generalization to nonhumans. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2000; 32: 1623-1629

- [46] Inoki K., Zhu T., Guan K.L.: TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival. *Cell*, 2003; 115: 577-590
- [47] Iyer A., Fairlie D.P., Prins J.B., Hammock B.D., Brown L.: Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2010; 6: 71-82
- [48] Jackson A.S., Sui X., Hébert J.R., Church T.S., Blair S.N.: Role of lifestyle and aging on the longitudinal change in cardiorespiratory fitness. *Arch. Intern. Med.*, 2009; 169: 1781-1787
- [49] Jones R.G., Plas D.R., Kubek S., Buzzai M., Mu J., Xu Y., Birnbaum M.J., Thompson C.B.: AMP-activated protein kinase induces a p53-dependent metabolic checkpoint. *Mol. Cell*, 2005; 18: 283-293
- [50] Kadooglou N.P., Iliadis F., Angelopoulou N., Perrea D., Ampatzidis G., Liapis C.D., Alevizos M.: The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*, 2007; 14: 837-843
- [51] Kahn B.B., Alquier T., Carling D., Hardie D.G.: AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.*, 2005; 1: 15-25
- [52] Kajitani N., Shikata K., Nakamura A., Nakatou T., Hiramatsu M., Makino H.: Microinflammation is a common risk factor for progression of nephropathy and atherosclerosis in Japanese type 2 diabetes mellitus. *Diab. Res. Clin. Pract.*, 2010; 88: 171-176
- [53] Kasch F.W., Boyer J.L., Schmidt P.K., Wells R.H., Wallace J.P., Verity L.S., Guy H., Schneider D.: Ageing of the cardiovascular system during 33 years of aerobic exercise. *Age Ageing*, 1999; 28: 531-536
- [54] Katznel L.I., Sorkin J.D., Fleg J.L.: A comparison of longitudinal changes in aerobic fitness in older endurance athletes and sedentary men. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2001; 49: 1657-1664
- [55] Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E., Hamman R.F., Lachin J.M., Walker E.A., Nathan D.M., Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.*, 2002; 346: 393-403
- [56] Kola B., Boscaro M., Rutter G.A., Grossman A.B., Korbonits M.: Expanding role of AMPK in endocrinology. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2006; 17: 205-215
- [57] Lee W.J., Kim M., Park H.S., Kim H.S., Jeon M.J., Oh K.S., Koh E.H., Won J.C., Kim M.S., Oh G.T., Yoon M., Lee K.U., Park J.Y.: AMPK activation increases fatty acid oxidation in skeletal muscle by activating PPAR $\alpha$  and PGC-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006; 340: 291-295
- [58] Libby G., Donnelly L.A., Donnan P.T., Alessi D.R., Morris A.D., Evans J.M.: New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2009; 32: 1620-1625
- [59] Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K.: Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 2011; 473: 317-325
- [60] Little J.P., Gillen J.B., Percival M.E., Safdar A., Tarnopolsky M.A., Punthakee Z., Jung M.E., Gibala M.J.: Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J. Appl. Physiol.*, 2011; 111: 1554-1160
- [61] Motoshima H., Goldstein B.J., Igata M., Araki E.: AMPK and cell proliferation - AMPK as a therapeutic target for atherosclerosis and cancer. *J. Physiol.*, 2006; 574: 63-71
- [62] Musi N., Fujii N., Hirshman M.F., Ekberg I., Froberg S., Ljungqvist O., Thorell A., Goodyear L.J.: AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. *Diabetes*, 2001; 50: 921-927
- [63] Narkar V.A., Downes M., Yu R.T., Embler E., Wang Y.X., Banayo E., Mihaylova M.M., Nelson M.C., Zou Y., Juguilon H., Kang H., Shaw R.J., Evans R.M.: AMPK and PPAR $\delta$  agonists are exercise mimetics. *Cell*, 2008; 134: 405-415
- [64] Neumann D., Woods A., Carling D., Wallimann T., Schlattner U.: Mammalian AMP-activated protein kinase: functional, heterotrimeric complexes by co-expression of subunits in *Escherichia coli*. *Protein Expr. Purif.*, 2003; 30: 230-237
- [65] Nieto-Vazquez I., Fernandez-Veledo S., de Alvaro C., Lorenzo M.: Dual role of interleukin-6 in regulating insulin sensitivity in murine skeletal muscle. *Diabetes*, 2008; 57: 3211-3221
- [66] Oakhill J.S., Scott J.W., Kemp B.E.: AMPK functions as an adenylate charge-regulated protein kinase. *Trends Endocrinol. Metabolism*, 2012; 23: 125-132
- [67] Oberbach A., Tonjes A., Kloting N., Fasshauer M., Kratzsch J., Busse M.W., Paschke R., Stumvoll M., Bluher M.: Effect of a 4 week physical training program on plasma concentrations of inflammatory markers in patients with abnormal glucose tolerance. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006; 154: 577-585
- [68] Paceli R.B., Cal R.N., Dos Santos C.H., Cordeiro J.A., Neiva C.M., Nagamine K.K., Cury P.M.: The influence of physical activity in the progression of experimental lung cancer in mice. *Pathol. Res. Pract.*, 2012; 208: 377-381
- [69] Pan X.R., Li G.W., Hu Y.H., Wang J.X., Yang W.Y., An Z.X., Hu Z.X., Lin J., Xiao J.Z., Cao H.B., Liu P.A., Jiang X.G., Jiang Y.Y., Wang J.P., Zheng H., Zhang H., Bennett P.H., Howard B.V.: 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: 537-544
- [70] Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W., Anderson J.L., Cannon R.O. 3<sup>rd</sup>, Criqui M., Fadl Y.Y., Fortmann S.P., Hong Y., Myers G.L., Rifai N., Smith S.C. Jr, Taubert K., Tracy R.P., Vinicor F.: AHA/CDC scientific statement. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003; 107: 499-511
- [71] Pedersen B.K., Febbraio M.A.: Point: interleukin-6 does have a beneficial role in insulin sensitivity and glucose homeostasis. *J. Appl. Physiol.*, 2007; 102: 814-816
- [72] Perrier S., Darakhshan F., Hajdudch E.: IL-1 receptor antagonist in metabolic diseases: Dr Jekyll or Mr Hyde? *FEBS Lett.*, 2006; 580: 6289-6294
- [73] Petersen A.M., Pedersen B.K.: The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J. Physiol. Pharmacol.*, 2006; 57, Suppl. 10: 43-51
- [74] Prestes J., Shiguemoto G., Botero J.P., Frollini A., Dias R., Leite R., Pereira G., Magosso R., Baldissera V., Cavaglieri C., Perez S.: Effects of resistance training on resistin, leptin, cytokines, and muscle force in elderly post-menopausal women. *J. Sports Sci.*, 2009; 27: 1607-1615
- [75] Ribeiro F., Alves A.J., Duarte J.A., Oliveira J.: Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int. J. Cardiol.*, 2010; 141: 214-221
- [76] Rittweger J., di Prampero P.E., Maffulli N., Narici M.V.: Sprint and endurance power and ageing: an analysis of master athletic world records. *Proc. Biol. Sci.*, 2009; 276: 683-689
- [77] Ruderman N.B., Park H., Kaushik V.K., Dean D., Constant S., Prentki M., Saha A.K.: AMPK as a metabolic switch in rat muscle, liver and adipose tissue after exercise. *Acta Physiol. Scand.*, 2003; 178: 435-442
- [78] Ryan A.S., Hurlbut D.E., Lott M.E., Ivey F.M., Fleg J., Hurley B.F., Goldberg A.P.: Insulin action after resistive training in insulin resistant older men and women. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2001; 49: 247-253
- [79] Sakamoto K., Holman G.D.: Emerging role for AS160/TBC1D4 and TBC1D1 in the regulation of GLUT4 traffic. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2008; 295: E29-E37
- [80] Sallam N., Khazaei M., Laher I.: Effect of moderate-intensity

exercise on plasma C-reactive protein and aortic endothelial function in type 2 diabetic mice. *Mediators Inflamm.*, 2010; 2010: 149678

[81] Saltiel A.R., Kahn C.R.: Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 2001; 414: 799-806

[82] Sanders M.J., Grondin P.O., Hegarty B.D., Snowden M.A., Carling D.: Investigating the mechanism for AMP activation of the AMP-activated protein kinase cascade. *Biochem J.*, 2007; 403: 139-148

[83] Santa Mina D., Alibhai S.M., Matthew A.G., Guglietti C.L., Steele J., Trachtenberg J., Ritvo P.G.: Exercise in clinical cancer care: a call to action and program development description. *Curr. Oncol.*, 2012; 19: e136-e144

[84] Santos M.J., Fonseca J.E.: Metabolic syndrome, inflammation and atherosclerosis – the role of adipokines in health and in systemic inflammatory rheumatic disease. *Acta Reumatol. Port.*, 2009; 34: 590-598

[85] Schmelzle T., Hall M.N.: TOR, a central controller of cell growth. *Cell*, 2000; 103: 253-262

[86] Segal K.R., Edano A., Abalos A., Albu J., Blando L., Tomas M.B., Pi-Sunyer F.X.: Effect of exercise training on insulin sensitivity and glucose metabolism in lean, obese, and diabetic men. *J. Appl. Physiol.*, 1991; 71: 2402-2411

[87] Shaw R.J., Lamia K.A., Vasquez D., Koo S.H., Bardeesy N., Depinho R.A., Montminy M., Cantley L.C.: The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science*, 2005; 310: 1642-1646

[88] Shephard R.J., Kavanagh T., Mertens D.J., Qureshi S., Clark M.: Personal health benefits of Masters athletics competition. *Br. J. Sports Med.*, 1995; 29: 35-40

[89] Sigal R.J., Kenny G.P., Wasserman D.H., Castaneda-Sceppa C.: Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 2518-2539

[90] Smith A.C., Bruce C.R., Dyck D.J.: AMP kinase activation with AICAR further increases fatty acid oxidation and blunts triacylglycerol hydrolysis in contracting rat soleus muscle. *J. Physiol.*, 2005; 565: 547-553

[91] Smith J.K.: Exercise and cardiovascular disease. *Cardiovasc. Haematol. Disord. Drug Targets*, 2010; 10: 269-272

[92] Sriwijitkamol A., Coletta D.K., Wajsborg E., Balbontin G.B., Reyna S.M., Barrientes J., Eagan P.A., Jenkinson C.P., Cersosimo E., DeFronzo R.A., Sakamoto K., Musi N.: Effect of acute exercise on AMPK signalling in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes: a time-course and dose-response study. *Diabetes*, 2007; 56: 836-848

[93] Steinberg G.R., Kemp B.E.: AMPK in health and disease. *Physiol. Rev.*, 2009; 89: 1025-1078

[94] Stewart L.K., Flynn M.G., Campbell W.W., Craig B.A., Robinson J.P., Timmerman K.L., McFarlin B.K., Coen P.M., Talbert E.: The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 2007; 39: 1714-1719

[95] Storlien L., Oakes N.D., Kelley D.E.: Metabolic flexibility. *Proc. Nutr. Soc.*, 2004; 63: 363-368

[96] Tanaka H., Seals D.R.: Dynamic exercise performance in masters athletes: insight into the effects of primary human aging on physiological functional capacity. *J. Appl. Physiol.* 2003; 95: 2152-2162

[97] Thomsen S.B., Rathcke C.N., Zerah B., Vestergaard H.: Increased levels of the calcification marker matrix Gla protein and the inflammatory markers YKL-40 and CRP in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2010; 9: 86

[98] Treebak J.T., Birk J.B., Rose A.J., Kiens B., Richter E.A., Wojtaszewski J.F.: AS160 phosphorylation is associated with activation of  $\alpha_2\beta_2\gamma_1$ - but not  $\alpha_2\beta_2\gamma_3$ -AMPK trimeric complex in skeletal muscle during exercise in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007; 292: E715-E722

[99] Treebak J.T., Taylor E.B., Witczak C.A., An D., Toyoda T., Koh H.J., Xie J., Feener E.P., Hirshman M.F., Goodyear L.J.: Identification of a novel phosphorylation site on TBC1D4 regulated by AMP-activated protein kinase in skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2010; 298: C377-C385

[100] Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., Valle T.T., Hamalainen H., Ilanne-Parikka P., Keinänen-Kiukaanniemi S., Laakso M., Louheranta A., Rastas M., Salminen V., Uusitupa M.: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 1343-1350

[101] Viollet B., Lantier L., Devin-Leclerc J., Hébrard S., Amouyal C., Mounier R., Foretz M., Andreelli F.: Targeting the AMPK pathway for the treatment of Type 2 diabetes. *Front. Biosci.*, 2009; 14: 3380-3400

[102] Warden S.J., Fuchs R.K.: Are "exercise pills" the answer to the growing problem of physical inactivity? *Br. J. Sports Med.*, 2008; 42: 862-863

[103] Woods A., Cheung P.C., Smith F.C., Davison M.D., Scott J., Beri R.K., Carling D.: Characterization of AMP-activated protein kinase beta and gamma subunits. Assembly of heterotrimeric complex in vitro. *J. Biol. Chem.*, 1996; 271: 10282-10290

[104] World Antidoping Agency prohibited list [http://www.wada-ama.org/Documents/World\\_Anti-Doping\\_Program/WADP-Prohibited-list/2014/WADA-Prohibited-List-2014-EN.pdf](http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/2014/WADA-Prohibited-List-2014-EN.pdf) (10.03.2014)

[105] World Health Organization, The top 10 causes of death. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index2.html> (21.12.2013)

[106] Zhou G., Myers R., Li Y., Chen Y., Shen X., Fenyk-Melody J., Wu M., Ventre J., Doebber T., Fujii N., Musi N., Hirshman M.F., Goodyear L.J., Moller D.E.: Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J. Clin. Invest.*, 2001; 108: 1167-1174

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.