

Stian Stærkeby Jelstad

Effekten av utholdenhetstrening på glukosetoleranse og kolesterolverdier hos utrente middelaldrende menn

Metabolske effekter av 3-ukers utholdenhetstrening på moderat til høy intensitet i en før-etter sammenligning

Masteroppgave i idrettsvitenskap

Seksjon for fysisk prestasjonsevne
Norges idrettshøgskole, 2013

Forord

Endelig ferdig med masteroppgaven! Arbeidet med masteroppgaven har vært en lang og krevende prosess. Det har vært mange opp- og nedturer, men mest av alt har det vært en meget lærerik periode. Lærerik spesielt i forhold til planlegging, organisering og gjennomføring av en studie. Nå sitter jeg igjen med mye nyttig erfaring og er fornøyd med egen innsats.

Jeg vil gi en stor takk til min hovedveileder Jørgen Jensen. Uten Jørgen ville det vært vanskelig å gjennomføre denne studien. Jørgen har vært en meget god veileder både i planleggingsfasen, organiseringen og ikke minst i gjennomføringen av studien. Døren har alltid stått åpen og jeg har når som helst kunnet stille spørsmål og fått svar samme dag.

Min biveileder Ditta Valsdottir skal i høyeste grad også ha en stor takk. Takket være Ditta fikk jeg tatt blodprøver av alle forsøkspersonene og gjennomført analyser som brakte frem hovedresultatene av denne studien. Hennes til enhver tid positive innstilling smittet heldigvis over på meg i de tyngre periodene. «Jammen det fikser vi!». Takk!

Takk til Egil Ivar Johansen for lån av pulsklokker, som muliggjorde registrering av treningsdata. Torgrim Langleite bidro sterkt til at rekrutteringen av forsøkspersoner gikk bra, og Astrid Bolling og Svein Leirstein gav god opplæring i laboratoriebruk.

Forsøkspersonene som deltok i denne studien skal også ha en takk. Uten forsøkspersoner ville ikke denne studien vært mulig å gjennomføre. Til slutt vil jeg benytte anledningen til å takke medstudenter for god støtte underveis.

Stian Stærkeby Jelstad

Oslo, mai 2013

Sammendrag

Bakgrunn: Forekomsten av metabolsk syndrom er høy og den er estimert å øke blant voksne personer de neste årene, da i noe større grad hos menn enn hos kvinner. Personer med metabolsk syndrom har kraftig økt risiko for å utvikle aterosklerose og type 2 diabetes. Både aterosklerose og type 2 diabetes kan medføre tidlig død.

Utholdenhetstrening har vist seg å være effektivt for å forebygge utviklingen av metabolsk syndrom, aterosklerose og type 2 diabetes. Fortsatt er det i midlertidig usikkert hvor raskt de fysiologiske endringene inntreffer og hvilke trening som er best egnet for å bedre insulinsensitiviteten.

Formål: Formålet med denne studien var å undersøke effekten av en kort periode med utholdenhetstrening på glukosetoleranse hos utrente middelaldrende menn. I tillegg ønsket vi å undersøke effekten av regelmessig utholdenhetstrening på blodlipider.

Metode: Elleve utrente middelaldrende menn ble inkludert i studien. Forsøkspersonene utførte 8 økter med utholdenhetstrening fordelt over 3 uker. Hver treningsøkt ble instruktørstyrt og bestod av totalt 60 minutter arbeid på 75-80 prosent av VO_{2peak} eksklusiv pauser, oppvarming og nedtrapping. Før og etter treningsperioden ble det utført måling av kroppssammensetning, kartlegging av laktatprofil, test av VO_{2maks} , måling av blodlipider og en oral glukosetoleransetest (OGTT) ble utført 15-17 timer etter siste treningsøkt.

Resultater: Utholdenhetstrening over 3 uker resulterte i signifikant reduksjon av fastende plasmaglukose, HOMA-IR, areal under kurven for glukose og 2 timer glukosekonsentrasjon (OGTT). Selv om vi så en tendens var det ingen signifikant endring i verken fastende insulinkonsentrasjon ($p=0,063$) eller i areal under kurven for insulin ($p=0,086$), men 2 timer insulinkonsentrasjon (OGTT) var signifikant redusert. Det ble observert signifikant redusert LDL-kolesterol og total kolesterol, samt økt HDL-kolesterol. Ingen endringer ble observert i VO_{2peak} , kroppsfett eller muskelmasse (%).

Konklusjon: Studien viser at utholdenhetstrening over 3 uker kan forbedre glukosetoleransen, øke HDL-kolesterol og redusere total- og LDL-kolesterol hos utrente middelaldrende menn.

Nøkkelord: Utholdenhetstrening, glukosetoleranse, kolesterolnivåer, menn.

Innholdsfortegnelse

1.0 Vitenskapelig bakgrunn for studien.....	8
1.1 Formål og problemstilling	10
2.0 Teori	11
2.1 Metabolsk syndrom.....	11
2.2 Diabetes	13
2.3 Glukosemetabolisme.....	14
2.3.1 Glukose.....	14
2.3.2 Glukosetransport inn i cellene.....	15
2.3.3 Glukosemetabolisme inn i cellen	15
2.3.4 Begrensninger glukoseopptak	16
2.4 Regulering av glukosehomeostasen i blodet.....	17
2.4.1 Leveren og pankreas.....	18
2.4.2 Insulin.....	19
2.4.3 Insulin-stimulert glukoseopptak.....	19
2.5 Defekter i glukosemetabolismen ved insulinresistente forhold.....	20
2.5.1 Hvordan måle defekter i glukosemetabolismen?	22
2.6 Fettmetabolisme og lipider	24
2.6.1 Triglyserider	24
2.6.2 Lipoproteiner.....	25
2.6.3 Kolesterol	26
2.7 Fysisk aktivitet og blodlipider	27
2.7.1 Utholdenhetstrening og blodlipider.....	28
2.8 Utholdenhetstrening og glukosetoleranse	29
2.8.1 Den langsiktige effekten av utholdenhetstrening på glukosetoleranse	29
2.8.2 Den kortsiktige effekten av utholdenhetstrening på glukosetoleranse hos menn.....	30
3.0 Metode.....	32
3.1 Utvalg.....	32
3.1.1 Rekruttering av potensielle forsøkspersoner	32
3.1.2 Kriterier for deltagelse	32
3.1.3 Forsøkspersoner	33
3.2 Pilotforsøk.....	33

3.3 Design	34
3.4 Testprotokoll.....	34
3.4.1 Måling av kroppssammensetning.....	34
3.4.2 Generelt om oral glukosetoleransetest (OGTT).....	35
3.4.3 Test av laktatprofil, maksimalt oksygenopptak og maksimal hjertefrekvens	37
3.4 Treningsprotokoll.....	38
3.4.1 Treningen	39
3.4.2 Kontroll av treningsintensitet og treningsvarighet	40
3.5 Analyser og beregninger	40
3.5.1 Analyse av blodprøver	40
3.5.2 Beregning av kaloriforbruk under trening.....	40
3.5.3 Beregning av areal under kurven	40
3.5.4 Matsuda indeks.....	41
3.5.5 Homeostasis model assessment of insulin resistance.....	41
3.6 Økonomi	41
3.7 Datainnsamling og statistikk.....	41
4.0 Resultater	43
4.1 Trening.....	43
4.2 Maksimalt oksygenopptak og kroppssammensetning	44
4.3 Laktatprofil på sykkel	45
4.4 Metabolsk karakteristika.....	46
4.5 Oral glukosetoleransetest	48
5.0 Diskusjon.....	50
5.1 Hovedfunn	50
5.2 Glukosetoleranse - OGTT.....	50
5.3 Redusert fastende plasmaglukose og 2 timer glukosekonsentrasjon under OGTT	53
.....	
5.4 Insulinsensitivitet	54
5.5 Potensielle fysiologiske mekanismer ved forbedret glukosetoleranse og tendens til	
økt insulinsensitivitet etterfulgt av utholdenhetstrening	57
5.6 Redusert HOMA-IR.....	58
5.7 Utholdenhetstrening og blodlipider	59
5.8 Laktatprofil på sykkel	61
5.9 Andre variabler	61

5.10 Metodiske betraktninger ved studien	62
5.10.1 Studiedesign	62
5.10.2 Utvalg	62
5.10.3 Treningsintensitet	63
5.11 Praktisk betydning	63
5.12 Konklusjon	64
Referanseliste.....	65
Oversikt figurer og Tabeller	80
Figurer.....	80
Tabeller	81
Vedlegg.....	82

1.0 Vitenskapelig bakgrunn for studien

Metabolsk syndrom har de senere årene fått økende oppmerksomhet. Forekomsten av syndromet er høy og den er estimert å øke blant voksne personer de neste årene, da i noe større grad hos menn enn hos kvinner (Ford, 2004; Hu et al., 2004). Risikoen for å utvikle metabolsk syndrom ser ut til å øke med alderen, og nettopp derfor oppstår syndromet oftest blant middelaldrende og eldre personer (Carroll & Dudfield, 2004).

Metabolsk syndrom kan defineres på flere måter. Den internasjonale diabetesføderasjonen (IDF) definerer metabolsk syndrom som en samling av metabolske risikofaktorer, der sentral overvekt (livvidde ≥ 94 cm for menn og ≥ 80 cm for kvinner) forekommer sammen med to av følgende fire faktorer: triglyserider $\geq 1,7$ mmol \cdot l $^{-1}$, blodtrykk $\geq 130/85$, HDL-kolesterol $< 1,03$ mmol \cdot l $^{-1}$ for menn og $< 1,29$ mmol \cdot l $^{-1}$ for kvinner og fastende plasmaglukose $\geq 5,6$ mmol \cdot l $^{-1}$ eller tidligere diagnostisert type 2 diabetes (IDF, 2006). Dyslipidemi, hypertensjon, hyperglykemi og abdominal fedme er dominerende risikofaktorer for metabolsk syndrom (Grundy et al., 2005). Fysisk inaktivitet, insulinresistens, alder, kjønn og hormonell ubalanse er nevnt som underliggende risikofaktorer for tilstanden (Grundy et al., 2005; Carroll & Dudfield, 2004). Arvelighet ser også ut til å være av betydning (Carroll & Dudfield, 2004). Personer med metabolsk syndrom har kraftig økt risiko for å utvikle aterosklerose og type 2 diabetes grunnet deres kardiovaskulære forhold (Booth, Roberts & Laye, 2012; Carroll & Dudfield, 2004). Både aterosklerose og type 2 diabetes kan medføre tidlig død (Booth et al., 2012).

For å hindre utvikling av metabolsk syndrom, aterosklerose og type 2 diabetes må man først og fremst forebygge forholdene som bidrar til sykdomsutviklingen. Nedsatt glukosetoleranse, insulinresistens og forstyrret lipidmetabolisme er forhold som ser ut til å være sentrale i utviklingen av nevnt sykdommer eller tilstander (Booth et al., 2012; Carroll & Dudfield, 2004). Fysisk aktivitet og trening er et av flere virkemidler som kan forebygge utviklingen av disse forholdene (Booth et al., 2012; Tambalis et al., 2009). Dette gjelder uavhengig av om fysisk aktivitet eller trening er utført som styrketrening, utholdenhetstrening eller som en kombinasjon av de to (Church et al., 2010; Tambalis et al., 2009, Gordon, Benson, Bird & Fraser, 2009; Sigal et al., 2007). Fysisk aktivitet er her forstått som «enhver kroppslig bevegelse produsert av skjelettmuskulatur som resulterer i økt energiforbruk utover hvilenivå» (U.S. Department of Health and Human

services, 1996), og trening som «planlagt, strukturert og repetert fysisk aktivitet» (Caspersen, Powell & Christenson, 1985).

Det er godt dokumentert at utholdenhetstrening kan forbedre glukosetoleransen hos menn (Jenkins & Hagberg, 2011; Boulè et al., 2005; Kim, Lee & Kim, 2004; Angelopoulos, Schultz, Denton & Jamurtas, 2002; Kelley & Goodpaster, 1999; Cox, Cortright, Dohm & Houmard, 1999; Hughes et al., 1993). Effekten av utholdenhetstrening på glukosetoleranse har ofte blitt studert etter en lengre treningsperiode. Sandvei et al. (2012), Bruce et al. (2006), Nishida et al. (2001) og Hughes et al. (1993) har alle operert med en treningsperiode på 6 til 12 uker i sine studier. Andre studier har operert med enda lengre treningsperiode (Jenkins & Hagberg, 2011; Boulè et al., 2005; Smutok et al., 1993).

Bare et mindre antall studier har undersøkt den kortsiktige effekten av utholdenhetstrening på glukosetoleranse hos menn, når glukosetoleranse er blitt målt ved en glukosebelastningstest (Whyte, Gill & Cathcart, 2010; Babraj, Vollaard, Keast, Guppy, Cottrell & Timmons, 2009; Winnick et al., 2008; Angelopoulos et al., 2002; Cononie, Goldberg, Rogus & Hagberg, 1994). Noen studier rapporterer om treningsinduserte forbedringer i glukosetoleransen (Babraj et al., 2009; Winnick et al., 2008; Angelopoulos et al., 2002), andre har ikke funnet noen signifikante endringer i glukosetoleransen som følge av en kort treningsperiode (Whyte et al., 2010; Cononie et al., 1994). Sprikende resultater kan skyldes forskjeller i diverse faktorer, som ulikheter i forsøkspersoner, ulike tester og målemetoder og ulike treningsprotokoller. Ofte er yngre voksne personer (< 40 år) inkludert (Whyte et al., 2010; Babraj et al., 2009; Angelopoulos et al., 2002) og treningen utført på både sykkel og tredemølle (Cononie et al., 1994; Angelopoulos et al., 2002) eller bare på tredemølle (Winnick et al., 2008). I studiene som bare har inkludert sykkel som treningsergometer (Whyte et al., 2010; Babraj et al., 2009) er utholdenhetstreningen ofte utført som korte maksimale arbeidsperioder med lange pauser mellom hver arbeidsperiode, såkalt sprintintervalltrening.

1.1 Formål og problemstilling

I den foreliggende studien ønsket vi å undersøke effekten av en kort periode med utholdenhetstrening på glukosetoleranse hos utrente middelaldrende menn. «Utrent» var her forstått som det å ha trent < 2 ganger i uka de siste 2 årene. Treningen skulle foregå på sykkel og med lange arbeidsperioder. I tillegg ønsket vi å undersøke effekten av regelmessig utholdenhetstrening på blodlipider.

Studien hadde følgende problemstilling:

«Kan 3 uker utholdenhetstrening forbedre glukosetoleranse og kolesterolnivåer hos utrente middelaldrende menn?»

Følgende hypoteser ble satt:

1. Utholdenhetstrening gjennomført over 3 uker vil forbedre glukosetoleransen hos utrente middelaldrende menn.
2. Utholdenhetstrening gjennomført over 3 uker vil redusere total kolesterol og LDL-kolesterol, samt øke HDL-kolesterol hos utrente middelaldrende menn.

2.0 Teori

Første del av teorikapittelet vil omhandle metabolsk syndrom og diabetes. Andre del vil omhandle glukosemetabolisme og glukosehomeostase. Til slutt vil fettmetabolisme og effekten av utholdenhetstrening på blodlipider og glukosetoleranse bli belyst.

2.1 Metabolsk syndrom

Det metabolske syndromet er en sammenstilling av metabolske risikofaktorer som direkte synes å fremme utvikling av aterosklerotisk kardiovaskulær sykdom (Grundy et al., 2005). Personer med metabolsk syndrom har dobbelt så høy risiko for å utvikle hjerte- og karsykdommer de neste 5-10 årene og fem ganger så høy risiko for å utvikle type 2 diabetes sammenlignet med personer som ikke har syndromet (Alberti et al., 2009).

På verdensbasis er det en økende forekomst av metabolsk syndrom. Denne økningen kan i stor grad knyttes til en stillesittende livsstil (Alberti et al., 2009). I følge Booth et al. (2012) er fysisk inaktivitet en primær årsaks mekanisme for hver risikofaktor for metabolsk syndrom. Ved å redusere det fysiske aktivitetsnivået fra høyt til lavt kan det oppstå en rekke uheldige helsemessige konsekvenser som blant annet høyt blodtrykk, økende mengde visceralt fett, høyt LDL-kolesterol, lavt HDL-kolesterol, redusert oksidativ kapasitet, endotel dysfunksjon, redusert insulinsensitivitet, type 2 diabetes, muskelatrofi og tap av nevromuskulær styrke med alderen (Booth & Laye, 2009). Fysisk inaktivitet, som følge av ryggmargsskade, har vært assosiert med umiddelbar og rask reduksjon i arteriell diameter (Booth et al., 2012). Dunstan et al. (2010) fant at 1 time TV-titting var assosiert med økt risiko for kardiovaskulær sykdomsdødelighet. Hos tidligere og fortsatt inaktive personer med metabolske abnormiteter kan en rekke helsemessige variabler forverre seg over relativt kort tid (Booth et al., 2012). Både korte og lange perioder med fysisk inaktivitet har vist seg å kunne resultere i betydelig økning i kroppsvekt og visceralt fett, større livvidde, forhøyet fastende insulin, økt antall LDL partikler og redusert insulinsensitivitet (Booth et al., 2012; Slenzt, Houmard & Kraus, 2009).

Hos inaktive personer vil energiinntaket raskt kunne overstige energiforbruket, og nettoresultatet blir overvekt. Overvekt og fedme er sentrale risikofaktorer for metabolsk syndrom (Booth et al., 2012). Forekomsten av overvekt (kroppsmasseindeks (KMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) og fedme (KMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) er høy i store deler av verden (Janssen, 2007). I

USA har man observert en betydelig økning av overvekt og fedme fra 1960-tallet og fram til i dag. Den prosentvise økningen har vært noe høyere hos menn enn hos kvinner (Booth et al., 2012). Også i Norge har man observert samme tendenser i alle aldersgrupper (Sosial- og helsedirektoratet, 2007).

Sammen med energioverskudd er genetiske faktorer og kanskje spesielt miljøet rundt oss med på å forårsake utvikling av overvekt og fedme (Pèrusse & Bouchard, 1999). Tilgangen på energirik mat med mye sukker og fett har kanskje aldri vært større enn hva som er tilfelle per dags dato. Samtidig legges det mer til rette for fysisk inaktivitet ettersom det stadig dukker opp nye teknologiske hjelpemidler. Sammen bidrar dette til redusert energiforbruk. I følge Booth et al. (2012) gir flere enkeltobservasjoner grunnlag for å konkludere med at lavere fysisk aktivitetsnivå hos moderne inaktive personer bidrar til fedme-epidemi i større grad enn en økning i kaloriinntaket.

Både overvekt og fedme kan medføre ugunstige metabolske endringer og øker risikoen for en rekke sykdommer (Carr & Brunzell, 2004). Risikoen øker gjerne i takt med graden av overvekt/fedme, og da spesielt bukfedme (Carr & Brunzell, 2004). Bukfedme kan raskt føre til dyslipidemi, som typisk innebærer lave HDL-verdier og høye nivåer av triglyserider i blodet (Goldberg, 2001). Dessuten er overvekt og fedme assosiert med økt risiko for utvikling av insulinresistens, som står sentralt i utviklingen av metabolske forstyrrelser (Kahn, Hull & Utzschneider, 2006).

De fleste personer med metabolske forstyrrelser synes i mer eller mindre grad å være insulinresistente (Alberti et al., 2009; Bonora et al., 1998). Forekomsten av insulinresistens blant middelaldrende og eldre personer ser ut til å være på omkring 88 prosent hos de med lavt HDL-kolesterol, 84 prosent hos type 2 diabetikere, samme prosentandel hos de med høye triglyseridnivåer, 66 prosent hos de med nedsatt glukosetoleranse, 58 prosent hos de med høyt blodtrykk og 54 prosent hos de med forhøyet kolesterolnivå i blodet (Bonora et al., 1998). Det må med andre ord ikke foreligge en stor metabolsk defekt, for eksempel type 2 diabetes, for at insulinresistens skal forekomme.

Begrepet insulinresistens refererer til insulinets svekkende virkning på insulinsensitive vev, slik som skjelettmuskulaturen, fettceller og lever (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010). Ved insulinresistens er normale sirkulerende nivåer av insulin ikke tilstrekkelig for å opprettholde normal glukosemetabolisme (Wolf, 2008). Hos insulinresistent

personer, for eksempel overvektige / fedmepasienter og type 2 diabetikere, vil det insulin-stimulerte glukoseopptaket være markant redusert (Groop et al., 1989). Ved bruk av `hyperinsulinemic-euglycemic clamp` teknikk har flere studier bevist at både normalvektige og overvektige personer med diabetes har redusert evne til å ta opp glukose i insulinsensitive vev (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010).

2.2 Diabetes

Diabetes er en kronisk sykdom som kjennetegnes ved økt eller unormalt høyt blodsukker. Diagnosen diabetes mellitus foreligger når fastende plasmaglukose $\geq 7,0$ mmol \cdot l⁻¹ og eller 2 timer plasmaglukose $\geq 11,1$ mmol \cdot l⁻¹ etter inntak av 75 gram glukose (Helsedirektoratet, 2009). Stoffskiftesykdommen er assosiert med langsiktige vaskulære komplikasjoner som medfører sykkelighet og i verste fall dødelighet (Imam, 2012).

Diabetes er den raskest voksende ikke-smittsomme sykdommen i hele verden (Imam, 2012). Antall personer med diabetes verden over er anslått å øke fra 171 millioner i år 2000 til 366 millioner i år 2030 (Wild, Roglic, Green, Sicree & King, 2004). Dette til tross for konstante nivåer av overvekt og fedme. Økningen er estimert å være størst i aldersgruppen 45-64 år, og forekomsten synes å være noe høyere hos menn enn hos kvinner fram til omkring 60 år (Wild et al., 2004).

En stor andel (ca. 60 %) av personene som utvikler diabetes har hatt nedsatt glukosetoleranse eller forhøyet fastende glukose i flere år før diagnosen ble stilt (Unwin, Shaw, Zimmet & Alberti, 2002). Både nedsatt glukosetoleranse og forhøyet fastende glukose er assosiert med økt risiko for utvikling av type 2 diabetes (Petersen & McGuire, 2005) fordi tilstandene representerer de mellomliggende stadiene fra normal glukosetoleranse til diabetes (Meigs, Muller, Nathan, Blake & Andres, 2003). Unormal glukosetoleranse kan utvikles med alderen og er ofte presentert hos personer med overvekt eller fedme (Ryan, 2000). Diabetes er et økende folkehelseproblem og medfører enorme økonomiske kostnader (Wild et al., 2004).

Det finnes i hovedsak to typer diabetes, type 1 diabetes og type 2 diabetes. Omkring 10 % av alle diabetikere har type 1 diabetes, mens nærmere 90 % har type 2 diabetes (Osei, Schuster, Amoah & Owusu, 2003). Type 1 diabetes kjennetegnes ved en absolutt insulinmangel som følge av en autoimmun ødeleggelse av insulinproduserende celler i pankreas (diabetestypen vil ikke bli nærmere omtalt her). Type 2 diabetes kjennetegnes ved utilstrekkelig insulinutskillelse og nedsatt insulinfølsomhet (insulinresistens), da

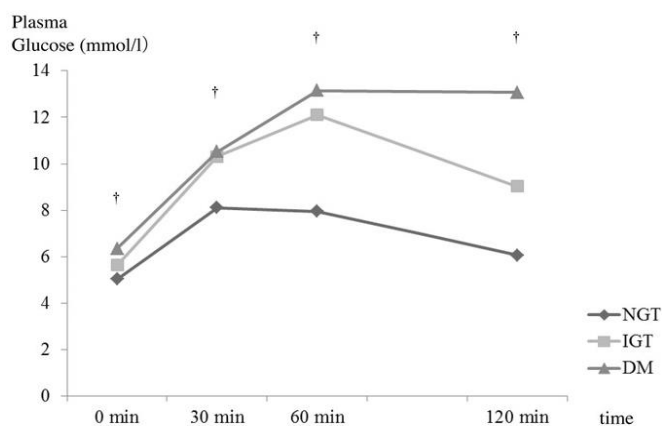
hovedsakelig i muskelcellene. Ved type 2 diabetes har muskelcellene en manglende evne til å reagere på insulin, hvilket er med på å forårsake hyperglykemi (Colberg, 2010).

For å forstå utviklingen av unormal glukosetoleranse og type 2 diabetes er det viktig å ha en grunnleggende forståelse av glukosemetabolismen. I det følgende vil derfor glukosemetabolismen bli gjennomgått i korte trekk.

2.3 Glukosemetabolisme

2.3.1 Glukose

Glukose er et monosakkarid bestående av 6 karbonatomer, 12 hydrogenatomer og 6 oksygenatomer. Monosakkaridet spiller en sentral rolle i karbohydratmetabolismen i kroppen, da det er denne formen som transporteres i blodet (Sand et al., 2008). I blodet er glukosekonsentrasjonen normalt mellom 4 og 5,5 mmol·l⁻¹, men den vil variere med energiinntaket (Suh et al., 2007). Glukosekonsentrasjonen i plasma vil stige rett etter et karbohydratrikt måltid og deretter falle tilbake til normalnivå igjen. Hvor lang tid det tar før glukosekonsentrasjonen i blodet er normalisert igjen synes å være avhengig av mengde glukose og personens glukosetoleranse (Ouchi et al., 2012). Under en glukosebelastningstest (75 gram glukose) vil personer med normal glukosetoleranse være raskere tilbake på normalnivå enn personer med unormal glukosetoleranse eller diabetes (Ouchi et al., 2012).



Figur 2-1. Endringer i glukosekonsentrasjon under en 75 gram oral glukosetoleransetest hos personer med normal glukosetoleranse (NGT), nedsatt glukosetoleranse (IGT) og diabetes mellitus (DM). Glukosekonsentrasjon målt før, 30, 60 og 120 minutter etter inntak av glukose (Ouchi et al., 2012).

Omtrent en tredjedel av glukosen vi får i oss gjennom et måltid tas opp i leveren. Glukose som ikke tas opp i leveren fraktes videre i blodbanen til ulike vev som er mottakelig for glukose, hovedsakelig skjelettmuskulatur (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010). Her tas glukose opp i cellene primært gjennom insulinstimulering, og i det følgende vil den videre prosessen bli nærmere omtalt.

2.3.2 Glukosetransport inn i cellene

Glukose fraktes inn i cellene ved hjelp av spesialiserte glukosetransportører (GLUTs). Hittil er det funnet 14 ulike isoformer av glukosetransportører, hvorav 11 har blitt påvist å påvirke transporten av glukose gjennom cellemembranen (Scheepers, Joost & Schürmann, 2004).

Ulike glukosetransportører er uttrykt i ulike vev og de skiller seg fra hverandre ved deres karakteristika. GLUT 4 er eksempelvis den dominerende glukosetransportøren i skjelettmuskulaturen og i fettvev, mens GLUT 2 er uttrykt i lever, de langerhanske øyer i pankreas, nyrene og i tarmen (Röckl, Witczak & Goodyear, 2008; Scheepers et al., 2004). GLUT 1 har vært rapportert å være konstant plassert i plasmamembranen og antatt å være ansvarlig for transporten av glukose inn i muskelcellene under basale forhold (Mueckler, 1994). I motsetning til de fleste andre glukosetransportører, som er lokalisert nær cellens overflatemembran, er GLUT 4 lagret i intracellulære vesikler under basale forhold. Når glukosenivået i blodet stiger vil den påfølgende økningen i insulinkonsentrasjonen og insulinsignaleringsen medføre translokasjon av GLUT 4 fra vesiklene til cellemembranen (Watson & Pessin, 2001). Den store interessen som er vist rundt GLUT 4 på forskningsfeltet reflekterer trolig dens betydning i opprettholdelsen av normalt glukosenivå i blodet (Thorens & Mueckler, 2010).

2.3.3 Glukosemetabolisme inn i cellen

Når glukose er transportert inn i cellen blir glukose raskt fosforylert til glukose-6-fosfat. Dette skjer ved hjelp av enzymet glukokinase i lever og hexokinase i de fleste andre vev (Mithieux, 1996; Wasserman et al., 2011). Dette hindrer glukose å gå ut av cellen igjen. Videre kan glukose-6-fosfat inngå i glykolysen for umiddelbar energibruk eller lagres som glykogen. I sistnevnte tilfelle vil glukose-6-fosfat omdannes til glukose-1-fosfat under påvirkning av fosfoglukomutase. Uridindifosfatglukose (UDP-glukose) dannes videre fra glukose-1-fosfat ved UDP-glukose pyrofosforylase. Enzymet glykogen syntase omdanner til slutt UDP-glukose til glykogen (Lai, 2010). Opptil 500 gram glykogen kan lagres i muskulaturen og opptil 100 gram glykogen kan lagres i leveren

(Jensen, Rustad, Kolnes & Lai, 2011). Glykogen syntase synes å være et hastighetsbegrensende trinn i syntesen av glykogen og glykogeninnhold i muskulaturen er blitt benevnt å være sterkt avgjørende for aktiviteten til glykogen syntase (Lai, Stuenæs, Kuo & Jensen, 2007; Cohen, 1993).

Som et alternativ til glykogenlagring kan glukose umiddelbart bli brukt for å frigjøre energi til cellene. Dette skjer gjennom en rekke reaksjoner, der glykolysen er første steg i prosessen (Sand et al., 2008). Den første delen av glykolysen foregår anaerobt og der brytes glukosemolekylet ned til 2 molekyler pyruvat. Dette skjer gjennom 10 nøye regulerte reaksjonstrinn, der hvert trinn er katalysert av minst ett spesifikt enzym. Gjennom denne prosessen blir det dannet 4 molekyler av energibæreren adenosin trifosfat (ATP), men 2 blir brukt opp i selve prosessen slik at nettogevinsten bare blir 2 molekyler ATP. I tillegg blir det dannet 2 molekyler nikotinamid dinukleotid (NADH) (Sand et al., 2008). I motsetning til under aerobe forhold vil NADH videre ikke kunne bli reoksidert til NAD^+ under anaerobe forhold (Dahl, 2005). Cellen tyr i midlertidig til med en nødløsning. Ved hjelp av enzymet melkesyredehydrogenase blir pyruvat omdannet til laktat ved å overføre elektroner fra NADH til pyruvat. På denne måten kan glykolysen fortsette under anaerobe forhold. Men oppsamling av laktat gir i midlertidig svært ugunstige arbeidsforhold og er en dårlig måte å utnytte energien i glukosemolekylet på (Guyton & Hall, 2011; Sand et al., 2008; Dahl, 2005)

Under aerobe forhold vil pyruvat bli transportert inn i mitokondriene og brytes ned til karbondioksid og vann (Dahl, 2005). Dette foregår i sitronsyresyklusen, der acetyl-CoA er utgangspunktet for en rekke enzymreaksjoner. NADH brukes herfra videre i elektrontransportkjeden og bidrar til syntese av ATP. Maksimalt 38 ATP molekyler kan dannes for hvert glukosemolekyl som brytes ned til karbondioksid og vann (McArdle, Katch & Katch, 2010).

2.3.4 Begrensninger glukoseopptak

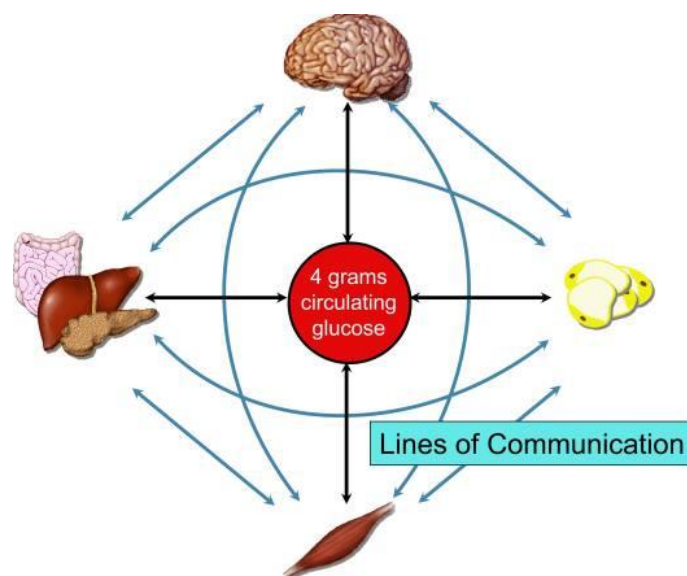
Glukoseopptak i skjelettmuskulaturen er ofte blitt benevnt å være en trestegs prosess bestående av glukoselevering, glukosetransport over cellemembranen og irreversibel fosforylering av glukose intracellulært (Wasserman & Ayala, 2005; Halseth, Bracy & Wasserman, 2001). Da prosessene er nær koblet til hverandre har det vært vanskelig å vurdere funksjonelle begrensninger ved hvert enkelt steg i prosessen (Wasserman & Ayala, 2005). Noen har antydnet at viktigheten av de ulike stegene synes å variere mellom muskelfibertypene, der glukoselevering og glukosetransport primært synes å

være begrensende i type II fibre (Halseth et al., 2001). Glukosefosforylering intracellulært har vist seg å være viktig for glukoseopptaket i skjelettmuskulaturen (Halseth, Bracy & Wasserman, 1998). Utvikling av insulinresistens i skjelettmuskulaturen har vært antydnet å skyldes svekkelser i en eller flere av prosessens tre steg (Wasserman & Ayala, 2005).

2.4 Regulering av glukosehomeostasen i blodet

Kroppen jobber kontinuerlig for å holde et stabilt og normalt glukosenivå i blodet. Dette er viktig for å opprettholde optimal funksjon av hjernen og nervesystemet (Suh et al., 2007). Glukose er det eneste næringsstoffet som normalt kan bli nyttiggjort av hjernen og netthinnen i tilstrekkelige mengder til å forsyne dem optimalt med den nødvendige energien (Guyton & Hall, 2011). For en person som veier 70 kg vil ca. 4 gram glukose sirkulere i blodet (Wasserman, 2009). Et betydelig fall i blodglukosenivået kan føre til metabolsk dysfunksjon og i verste fall død, mens et vedvarende høyt blodglukosenivå eksempelvis kan resultere i β -celle dysfunksjon og diabetes (Wasserman, 2009).

Opprettholdelsen av et konstant blodglukosenivå avhenger av det sympatiske nervesystemet og det endokrine system (Suh et al., 2007). Glukosekonsentrasjonen i blodet reguleres av et avansert fysiologisk kontrollsystem som inkluderer et samspill mellom ulike organer, vev og hormoner. Deriblant inngår blant annet lever, pankreas, hjernen og skjelettmuskulaturen (*figur 2-2*) (Wasserman, 2009).



Figur 2-2. Ulike organer, vev og hormoner jobber sammen for å opprettholde et konstant glukosenivå i blodet (Wasserman, 2009).

2.4.1 Leveren og pankreas

Leveren er det største organet i kroppen og utgjør omkring 2 prosent av den totale kroppsvekten hos en voksen person (Guyton & Hall, 2011). Organet har både venøs og arteriell blodtilførsel, og blodet går i samme hulrom mellom levercellene. Hulrommene eller leverens kapillærer kalles sinusoider og er vanligvis større enn andre kapillærer (Sand et al., 2008). Omkring 1050 milliliter blod strømmer fra portvenen og inn i de hepatiske sinusoidene hvert minutt (Guyton & Hall, 2011).

Leveren er et viktig kontrollorgan av karbohydratmetabolismen i kroppen og spiller en helt avgjørende rolle i opprettholdelsen av normal glukosekonsentrasjon i blodet (Postic, Dentin & Girard 2004). Leveren er kroppens viktigste organ for behandling av næringsstoffer etter at de er tatt opp fra tarmen, der portvenen går direkte fra tarmen til leveren (Sand et al., 2008). Etter et måltid vil glukosekonsentrasjonen i blodet øke markant og leveren sørger for fjerning av glukose fra portvenen. Dette er delvis regulert av økningen av glukosekonsentrasjonen i portvenen, som aktiverer glukokinase, som er det første steget i lagring av glukose som glykogen (Aquis, 2008). I tillegg til lagring av glukose som glykogen (glykogenese) sørger leveren for omdannelse av galaktose og fruktose til glukose. Videre kan glykogen brytes ned til glukose (glykogenolyse), og glukose dannes fra andre stoffer enn karbohydrater (glukoneogenese) (Guyton & Hall, 2011). Glukoneogenese inntreffer i vesentlig grad bare når glukosekonsentrasjonen i blodet faller under normalnivå. Da vil mengder av aminosyrer og glyserol fra triglyserider omdannes til glukose, og dette vil bidra til opprettholdelse av tilnærmet normal glukosekonsentrasjon i blodet (Guyton & Hall, 2011). Leveren fjerner overflødig glukose i blodbanen, lagrer det, og returnerer glukose tilbake til blodbanen når glukosekonsentrasjonen er i ferd med å falle.

I følge Sand et al. (2008) er leveren svært betydningsfull for å unngå store svingninger i blodglukosekonsentrasjonen. Hos personer med nedsatt leverfunksjon vil glukosekonsentrasjonen i blodet stige to til tre ganger mer etter et karbohydratrikt måltid sammenlignet med personer der leverfunksjonen er normal (Guyton & Hall, 2011).

I likhet med leveren spiller også pankreas eller bukspyttkjertelen en avgjørende rolle i opprettholdelsen av normal glukosekonsentrasjon i blodet. Bukspyttkjertelen sørger for produksjon og utskillelse av hormoner i respons til glukosekonsentrasjonen i blodet. Fra bukspyttkjertelens endokrine del produseres flere hormoner, deriblant insulin og

glukagon. Det er først og fremst insulin og glukagon som står sentralt i reguleringen av glukosehomeostasen. Og disse hormonene står hverandre nært. Mens insulin har som hovedoppgave å redusere konsentrasjonen av glukose og fettsyrer i blodet, har glukagon akkurat motsatt effekt (Sand et al., 2008). Hormonene virker hemmende på hverandre. Ved økt glukosekonsentrasjon vil derfor insulin skilles ut og hemme glukagonutskillelsen, mens ved lav glukosekonsentrasjon vil glukagon skilles ut og hemme insulinutskillelsen (Sand et al., 2008).

I fastende status vil glukosekonsentrasjonen i blodet være et resultat av et samarbeid mellom leveren og bukspyttkjertelen, og deres funksjon. Pankreas skiller ut hormoner i respons til glukosekonsentrasjonen i blodet, mens leveren lagrer og frigir glukose i respons til hormonutskillelsen fra bukspyttkjertelen (Sand et al., 2008).

2.4.2 Insulin

Insulin er et peptidhormon som direkte skilles ut i blodbanen. Glukosekonsentrasjonen som strømmer gjennom bukspyttkjertelen er den viktigste regulatoren av insulinutskillelsen (Sand et al., 2008). Hormoner produsert i tarmkanalen, som kolecystokinin, gastrisk inhibitorisk peptid og sekretin, stimulerer selve insulinutskillelsen. Nevnte hormoner frigjøres straks maten kommer ned i tarmen, noe som innebærer at betacellene allerede har økt produksjon av insulin før glukosekonsentrasjonen i blodet stiger (Sand et al., 2008).

I blodbanen fraktes insulin nesten utelukkende i fri form og hormonet har et plasma halvliv på 5-8 minutter (Sand et al., 2008). Insulinet blir brutt ned ved hjelp av enzymet insulinase hovedsakelig i leveren, i mindre grad i nyrene og musklene (Sand et al., 2008).

2.4.3 Insulin-stimulert glukoseopptak

Insulin stimulerer til økt opptak av glukose ute i vevene. Muligheten insulin har til å stimulere glukoseopptaket i muskler og fettvev er helt avgjørende for å opprettholde en normal glukosekonsentrasjon i blodet (Leney & Tavarè, 2009).

Insulin får sin virkning først når det binder seg til målcellenes reseptorer, og det er først og fremst aktiveringen av reseptorene som resulterer i cellulære effekter (Guyton & Hall, 2011). Insulinreseptoren består av fire sammenkoblede subenheter, to alfaenheter og to betaenheter, som trenger igjennom cellemembranen. Insulin binder seg til alfaenhetene på utsiden av cellemembranen. Fordi alfaenhetene er sammenkoblet med

betaenhetene, blir de intracellulære delene av betaenhetene så auto-fosforylert. Dette medfører aktivering av tyrosin kinase (Guyton & Hall, 2011). Aktivering av tyrosinkinase reseptoren starter en kaskade av cellefosforyleringer som enten øker eller reduserer aktivering av enzymer, inkludert insulinreseptorsubstrater (IRS) (Guyton & Hall, 2011). I skjelettmuskulaturen synes insulinbindingen å resultere i aktivering av IRS-1/2 og fosfatidylinositol 3-kinase (PI3-kinase) (Röckl, Witczak & Goodyear, 2008). En aktivering av PI3-kinase vil videre føre til stimulering av proteinkinaser som Akt og atypisk protein kinase C, som synes å fremme translokasjon av glukosetransportører til cellemembranen (Chang et al., 2004). Dette gjør cellen i stand til å ta opp glukose.

2.5 Defekter i glukosemetabolismen ved insulinresistente forhold

Hos insulinresistente personer, slik som type 2 diabetikere, er det insulin-stimulerte glukoseopptaket i skjelettmuskulaturen sterkt svekket (Colberg et al., 2010). Samtidig forekommer insulinresistens i lever, hvilket fører til en overproduksjon av glukose og dermed oppstår hyperglykemi (DeFronzo, 2009). Defekter i glukosemetabolismen ved insulinresistente forhold kan delvis sees ved endringer i insulinsignaleren, glukosetransporten og selve glukosemetabolismen (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010).

De cellulære mekanismene som forårsaker insulinresistens er fortsatt uklare, men nedsatt insulinsignaleren er trolig en av defektene i glukosemetabolismen som bidrar til insulinresistente forhold (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010). Noen studier har funnet en beskjeden reduksjon i insulinbinding til monocytter og adipocytter (fettceller) hos personer med type 2 diabetes, men dette er foreløpig ikke et gjennomgående funn (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010). I følge Abdul-Ghani & DeFronzo (2010) er denne defekten i insulinsignaleren forårsaket av en reduksjon i antall insulinreseptorer uten endringer i insulinreseptor affinitet. Det er godt kjent at skjelettmuskulaturen står for en stor andel av det insulin-stimulerte glukoseopptaket og nettopp derfor bør disse resultatene tas i mot med forsiktighet.

Redusert insulinreseptor tyrosin fosforylering er antatt å være representert under insulinresistente forhold (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010). Flere studier har funnet en reduksjon i insulinreseptor tyrosin kinase aktivitet, som ikke kan forklares ved endringer i antall insulinreseptorer eller insulinreseptorbinding affinitet (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010). Freidenberg et al. (1988) er en av flere studier som kan vise til at

insulin reseptor kinase defekten, som er representert hos insulinresistente individer, kan reverseres etter vekttap. Redusert IRS-1 tyrosin fosforylering og redusert aktivering av PI3-kinase er andre cellulære mekanismer ved insulinsignalerings som er antatt å foreligge ved insulinresistens (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010).

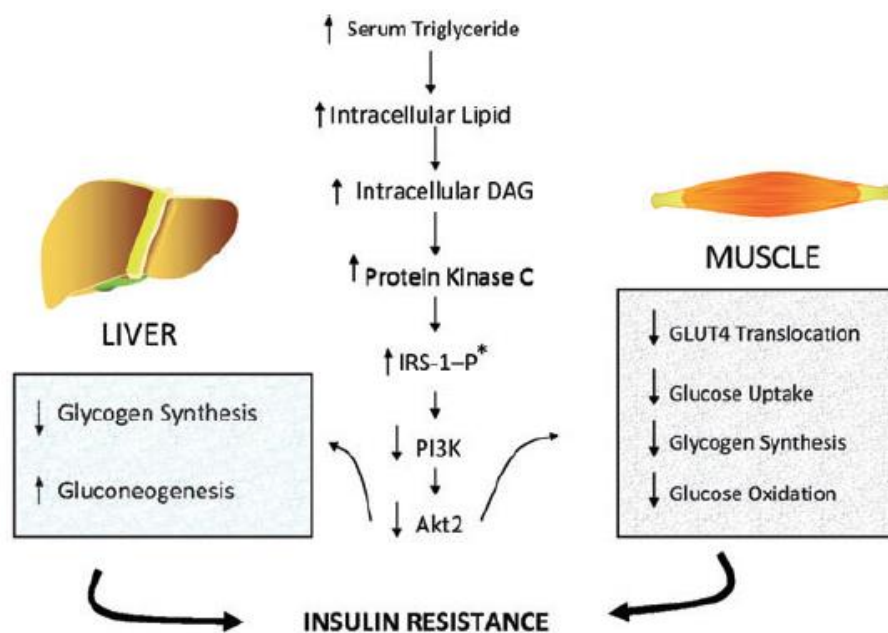
Det første steget i glukosemetabolismen innebærer transport av glukose inn i cellen (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010). Hos normale ikke-insulinresistente personer rekrutteres en stor andel glukosetransportører av typen GLUT 4 fra intracellulære vesikler til cellemembranen i respons på insulinsignalerings (Shephard & Kahn, 1999). Nyere forskning tilsier at også glukosetransportør 12 rekrutteres til cellemembranen parallelt med GLUT 4 hos personer med normal skjelettmuskulaturrespons på insulin (Stuart, Howell, Zhang, Yin, 2009). Hos insulinresistente personer er derimot glukosetransporten sterkt svekket (Hunter & Garvey, 1998). Fordi antall glukosetransportører i en muskelcelle hos type 2 diabetikere ser ut til å være lik nivået som er observert hos ikke-diabetikere (Pedersen et al., 1990), er nedsatt GLUT 4 og GLUT 12 translokasjon til cellemembranen antatt å være ansvarlig for defekten i glukosetransporten (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010).

Når glukose er transportert inn i muskelcellen blir det normalt sett raskt omdannet til glukose-6-fosfat ved hjelp av enzymet hexokinase. Under insulinresistente forhold synes det derimot å oppstå en redusert glukosefosforylering, hvilket resulterer i en økning i den frie glukosekonsentrasjonen intracellulært (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010). Med andre ord kan dette steget i glukosemetabolismen virke hastighetsbegrensende.

I følge Abdul-Ghani & DeFronzo (2010) er nedsatt insulin-stimulert glykogen syntese et karakteristisk funn ved alle insulinresistente tilstander. Glykogen syntase er et nøkkelenzym som kontrollerer hastigheten av glykogensyntesen, og nettopp derfor er nedsatt glykogen syntase aktivitet observert hos type 2 diabetikere og andre insulinresistente personer (Thorburn et al., 1990). Redusert glukoseoksidasjon synes også å være representert som en defekt i glukosemetabolismen ved insulinresistente forhold (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010).

Det er fortsatt uklart hva som bidrar til utviklingen av insulinresistens, men økt intracellulært fettinnhold og fettsyremetabolitter spiller trolig en avgjørende rolle (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010; Wolf, 2008). Wolf (2008) har foreslått molekylære

mekanismer som fører til insulinresistens (figur 2-3): Økt intracellulært lipid i muskel- og leverceller medfører en økning i intracellulært diacylglycerol (DAG). DAG stimulerer protein kinase C. Aktivering av serin/treonin fører til fosforylering av insulin reseptor substrat-1 (IRS-1-P) og hemmer IRS-1 ved tyrosinfosforylering, som normalt aktiverer PI3K. Lavere aktivitet av PI3K medfører redusert aktivitet av AKT2. Dette fører til redusert GLUT 4 translokasjon til cellemembranen og redusert glukoseopptaket i muskelcellene. I leveren vil redusert AKT2 resultere i økt glukoseproduksjon ved å redusere syntesen av glykogen og øke glukoneogenesisen (Wolf, 2008).



Figur 2-3. Foreslåtte molekulære mekanismer som fører til insulinresistens (Wolf, 2008).

2.5.1 Hvordan måle defekter i glukosemetabolismen?

Glukosetoleranse, insulinsensitivitet, insulinresistens og metabolsk eller glykemisk kontroll er begreper som ofte dukker opp ved omtale av sykdommer og tilstander som berører glukosemetabolismen. I flere sammenhenger kan det være hensiktsmessig å måle en eller flere av disse forholdene for å kartlegge eventuelle effekter av tiltak.

I følge Gordon et al. (2008) er måling av glykosylert hemoglobin (HbA_{1c}) en optimal måte å bestemme langsiktig glykemisk kontroll på. Diabetikere med HbA_{1c} < 7,0 % regnes å ha god glukosekontroll (Sacks et al., 2002). Fastende blodglukose er et mindre brukt mål på glykemisk kontroll, men kan for eksempel benyttes når intervensjonen er for kort til at glykemisk kontroll fullt ut kan reflekteres i HbA_{1c} (Gordon et al., 2008).

HbA_{1c} sier noe om hvor mye glukose som er bundet til hemoglobinet i de røde blodcellene. De røde blodcellene har en levetid på ca. 120 dager (Krishnan & Dixit, 2009), og nettopp derfor blir HbA_{1c} nevnte som en indikator på langtidsblodsukkeret.

Ulike studier bruker ulike metoder for å bestemme insulinsensitivitet, insulinresistens og glukosetoleranse. `Hyperinsulinemic-euglycemic clamp`, insulinsensitivitet indeks og kort insulintoleransetest er tester som benyttes i mer eller mindre grad for å bestemme insulinsensitivitet eller insulinresistens (Gordon et al., 2008). Euglykemisk-hyperinsulinemisk clamp er regnet som gullstandarden for å måle insulinsensitivitet og er mye brukt ved klinikker og i laboratorier (Kim, 2009; Gordon et al., 2008). Oral glukosetoleransetest (OGTT) eller intravenøs glukosetoleransetest benyttes ofte for å undersøke glukosetoleranse hos ulike individer (Angelopoulos et al., 2002; Cononie et al., 1994; Bruce et al., 2006; Babraj et al., 2009).

I tillegg til å måle glukosetoleranse er oral glukosetoleransetest og intravenøs glukosetoleransetest egnet for å måle insulinsensitivitet (Gordon et al., 2008). Ved en OGTT måles insulin- og glukosekonsentrasjonen i blodet (venøst eller kapillært) med jevne mellomrom inntil 2 timer etter inntak av en glukosedrikk (ofte bestående av 75 g glukose). En intravenøs glukosetoleransetest foregår på nærmest samme måte som en OGTT, men der injiseres glukose intravenøst og så måles insulin- og glukosekonsentrasjonen i blodet. Ved endt glukosetoleransetest kan areal under kurven for insulin og eller glukose beregnes. Lavere glukoseverdier indikerer bedre glukosetoleranse og lavere insulinverdier indikerer økt insulinsensitivitet (Gordon et al., 2008). OGTT er ofte en enklere måte å måle insulinsensitivitet og glukosetoleranse på enn en intravenøs glukosetoleransetest og euglykemisk-hyperinsulinemisk clamp (insulinsensitivitet).

Basert på insulin- og glukosemålinger fra en OGTT kan ulike indekser for insulinresistens og insulinsensitivitet beregnes. Noen av de mest brukte indeksene er `The homeostasis model assessment` (HOMA) (Wallace, Levy & Matthews, 2004) og Matsuda indeks (Matsuda & DeFronzo, 1999). HOMA er en mye brukt metode for å vurdere insulinresistens basert på fastende glukose- og insulin konsentrasjoner i blodet (Wallace et al., 2004). Matsuda indeks brukes for å estimere insulinsensitivitet, og er basert på målinger av insulin- og glukosekonsentrasjonen i blodet målt rett før og under OGTT (Matsuda & DeFronzo, 1999).

2.6 Fettmetabolisme og lipider

Ofte inneholder noe av maten vi spiser lipider. Lipider er en fellesbetegnelse på fettstoffer og innbefatter triglyserider (nøytralt fett), fosfolipider, kolesterol og andre mindre betydningsfulle stoffer. Disse fettstoffene er lite løselige i vann fordi de hovedsakelig består av lange kjeder med karbon- og hydrogenatomer (Sand et al., 2008).

Nesten alt fett vi får i oss gjennom kosten blir tatt opp fra tarmen. Fra tarmen pakkes triglyseridene inn i kylomikroner, store lipoproteiner bestående av kolesterol og fosfolipider (Sand et al., 2008). I den videre prosessen blir kylomikronene avgitt til lymfekarene, som straks tømmer seg i blodbanen (Sand et al., 2008; Drevon, Blomhoff & Bjørneboe, 2007). Triglyseridene i kylomikronene hydrolyseres så av lipoprotein lipase, spesielt i fettvev og skjelettmuskulatur (Drevon et al., 2007). Begrepet hydrolysere eller hydrolyse beskriver her nedbrytning av triglyserider til glyserol og energirike fettsyremolekyler (McArdle, Katch & Katch, 2010). Lipoprotein lipase er et kapillærbundet enzym, som i tillegg til å hydrolysere triglyserider i sirkulerende kylomikroner, gjør fettsyrer tilgjengelig for opptak i omkringliggende vev (Ladu et al., 1991).

Både muskel- og fettvev vil være i stand til å ta opp fettsyrene (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010). På innsiden av fett- og muskelcellene kan fettsyrene bli anvendt som brensel eller igjen bli syntetisert til triglyserider og lagret. Hvilke vei fettsyrene går synes å være avhengig av energibehovet. Er energibehovet lite og vi inntar mye energi, vil en stor andel av fettsyrene bli transportert til fettvev. Er energibehovet økt vil en stor andel av fettsyrene transporteres til muskulaturen (Drevon et al., 2007).

2.6.1 Triglyserider

Triglyserider er bygd opp av 3 fettsyrer bundet til glyserol og er den gruppen stoffer folk flest kaller fett (Sand et al., 2008). Det er godt kjent at høye nivåer av triglyserider øker risikoen for kardiovaskulære sykdommer. I følge Helsedirektoratet (2009) varierer risikoen knyttet til hyperlipidemi hele tiden med lipidverdiene. Av hensyn til dette er det uhensiktsmessig å fastsette noen klare grenser for hva som er bra eller mindre bra lipidnivå. Helsedirektoratet (2009) anser likevel et triglyseridnivå $\leq 1,7 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ som tilfredsstillende i primærforebygging.

Lagrede triglyserider kan benyttes som energikilde (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010). Adipos triacylglycerol lipase og hormonsensitiv lipase er lokalisert i fettvev og de viktigste enzymene som bidrar til nedbrytning av triglyserider hos mennesker (Drevon et al., 2007; Schweiger et al., 2006). Når fettsyrer er overført til blodbanen blir de sterkt ionisert og bundet til albumin (Guyton & Hall, 2011; van der Vusse, 2009). Albumin har høy affinitet for fettsyrer og fungerer som det viktigste fettsyrebindende proteinet i ekstracellulære væsker (van der Vusse, 2009). Etter binding til albumin vil noen fettsyrer transporteres til lever, tas opp, resyntetiseres til triglyserider, som deretter skilles ut i «Very Low Density Lipoprotein» (VLDL). Andre fettsyrer kan bli tatt opp i andre vev til energikrevende prosesser (Drevon et al., 2007).

I motsetning til glukose kan fettsyrer bare nyttiggjøres aerobt (Dahl, 2005). For å nyttiggjøre fettsyrer som energi i muskelceller danner fettsyrene først et kompleks med koenzym A (CoA) i mitokondriet. Fra dette komplekset blir det spaltet av en to-karbonenhet i form av acetyl-CoA. Denne frigjøringen eller avspaltingen kalles betaoksidasjonen (Dahl, 2005; Guyton & Hall, 2011). Fra og med dannelse av acetyl-CoA foregår nedbrytning av fettsyrer og glukose på samme måte (Dahl, 2005).

2.6.2 Lipoproteiner

Lipoproteiner er komplekser av fettstoffer og proteiner som sørger for transport av fettstoffer i blodet (Jiang, Robson & Jao, 2013). Sammen med VLDL og «High Density Lipoprotein» (HDL) er kylomikroner nevnt å utgjøre de tre hovedklassene av lipoproteiner hos mennesker (Jiang et al., 2013). VLDL er forløperen til «Low Density Lipoprotein» (LDL) og innehar en høy konsentrasjon av triglyserider og en moderat konsentrasjon av fosfolipider og kolesterol (Jiang et al., 2013; Guyton & Hall, 2011). VLDL sørger for transport av fett fra leveren til muskel- og fettvev, der triglyserider spaltes ved hjelp av lipoprotein lipase i lik grad som med kylomikronene (Guyton & Hall, 2011; Drevon et al., 2007). Når VLDL tømmer seg for triglyserider går det først over til å bli «Intermediate Density Lipoprotein» (IDL) og deretter over til å bli LDL (Guyton & Hall, 2011). LDL er på mange måter sluttproduktet i nedbrytningen av VLDL og innehar en særlig høy konsentrasjon av kolesterol og fosfolipider. LDL står sentralt i transporten av kolesterol til cellene (Drevon et al., 2007). LDL inneholder normalt fra 60 til 80 prosent av totalt serumkolesterol og har stor affinitet for cellene i arterieveggen (McArdel et al., 2010). LDL tas opp i lever og perifert vev via LDL-reseptorer (Guyton & Hall, 2011; Drevon et al., 2007). HDL inneholder en høy

konsentrasjon av protein og bare små konsentrasjoner av kolesterol og fosfolipider (Guyton & Hall, 2011).

2.6.3 Kolesterol

Kolesterol har en rekke funksjoner i kroppen. Kolesterol er blant annet viktig for oppbygging av plasmamembraner og fungerer som forløper i syntetisering av vitamin D, steroidehormoner og gallesyrer (McArdel et al., 2010; Drevon et al., 2007).

Kolesterol er et nøkkelkomponent i syntese av galle og spiller en avgjørende rolle i dannelsen av vev, organer og kroppsstrukturer (McArdel et al., 2010).

I litteraturen blir kolesterol ofte delt i tre kategorier, totalkolesterol, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol (Tambalis, Panagiotakos, Kavouras & Sidossis, 2009). Med LDL-kolesterol forstår man det kolesterolet som befinner seg i LDL. På samme måte forstår man HDL-kolesterol. Total kolesterol er summen av VLDL-, IDL-, LDL- og HDL-kolesterol (Bahr, 2008). Total kolesterol, LDL-kolesterol og lave nivåer av HDL-kolesterol er sammen med høyt blodtrykk og røyking ansett for å være store risikofaktorer for utvikling av kardiovaskulære sykdommer (Tambalis et al., 2009). Det er ingen absolutt grense for hva som er optimalt eller skadelig kolesterolnivå (Helsedirektoratet, 2009). Men et total kolesterol på $< 5 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$, LDL-kolesterol $< 3 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$, HDL-kolesterol $\geq 1,0 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ for menn og $\geq 1,3 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ for kvinner anses som tilfredsstillende i primærforebygging av kardiovaskulære sykdommer (Helsedirektoratet, 2009).

Kolesterolet i LDL er ofte omtalt som det dårlige kolesterolet. Dette er forståelig da det øker risikoen for koronar hjertesykdom (Imano et al., 2011; St-Pierre, Cantin, Daganais, Desprès & Lamarche, 2006). LDL sørger nemlig for levering av kolesterol til arterielt vev. Her blir LDL-partikler først oksidert for å endre deres fysiokjemiske egenskaper og deretter tatt opp av makrofager på innsiden av den arterielle veggen for å sette i gang en aterosklerotisk plakk utvikling. Oksidasjon av LDL medfører til slutt en proliferasjon av glatt muskulatur og ugunstige celleforandringer som ødelegger og snevrer inn arterier (McArdel et al., 2010). Høye nivåer av LDL-kolesterol i plasma medfører en kraftig økt risiko for utvikling av aterosklerose (Guyton & Hall, 2011). Høyt inntak av fett og eller inaktivitet er faktorer som kan bidra til økte nivåer av LDL-kolesterol (Guyton & Hall, 2011).

HDL produseres i lever, tynntarmen og plasma, og er den av lipoproteinene som inneholder høyest andel protein og minst total andel lipid og kolesterol (McArdel et al., 2010). Kolesterol i HDL er ofte omtalt som det gode kolesterot. Høye nivåer av HDL-kolesterol er assosiert med redusert risiko for hjerteinfarkt (Voight et al., 2012). HDL sørger for å fjerne kolesterot fra den arterielle celleveggen og deretter transportere kolesterot til lever. I leveren blir kolesterot innlemmet i galle og så skilt ut i tarmkanalen (McArdel et al., 2010). Selve transporten skjer ved hjelp a pre-β HDL, og avhenger av lectin kolesterol asyltransferase (LCAT) og apolipoprotein M. Sistnevnte er avgjørende i oppbygging av pre-β HDL (Drevon et al., 2007).

Høye nivåer av HDL-kolesterol virker beskyttende mot utvikling av aterosklerose og er i flere studier blitt nevnt å redusere risikoen for utvikling av koronar hjertesykdom (Choi, Vilahur, Yadegar, Viles-Gonzales & Badimon, 2006). I motsatt fall synes lave nivåer av HDL-kolesterol å øke risikoen for koronar hjertesykdom (Choi et al., 2006).

2.7 Fysisk aktivitet og blodlipider

Det er i dag velkjent at fysisk aktivitet kan redusere risikoen for utvikling av kardiovaskulære sykdommer som hjertesvikt og koronar hjertesykdom (Tambalis et al., 2009; Hu, Jousulahti, Antikainen, Katzmarzyk & Tuomilehto, 2010). I flere tilfeller er trolig ugunstige nivåer av blodlipider en medvirkende årsak til sykdomsutviklingen (Tambalis et al., 2009; Bergeron et al., 2001). Nettopp derfor har flere studier sett på sammenhengen mellom fysisk aktivitet og blodlipider (Tambalis et al., 2009; Kraus et al., 2002; Durstine, Grandjean, Davis, Ferguson, Alderson & DuBose, 2001; Halbert, Silagy, Finucane, Withers & Hamdorf, 1999).

Halbert et al. (1999) utarbeidet en oversiktsartikkel der formålet var å undersøke effekten av utholdenhetstrening og styrketrening på endringer i blodlipider hos tidligere stillesittende personer. Totalt ble 31 randomiserte kontrollerte studier inkludert. Samtlige studier gikk over minimum 4 uker og involverte måling av triglyseridnivå, totalkolesterol, HDL-kolesterol og eller LDL-kolesterol. I tillegg til økt HDL-kolesterol ble det observert en signifikant reduksjon av LDL-kolesterol, totalkolesterol og triglyserider som følge av utholdenhetstrening. Ingen merkbar effekt ble observert etter styrketrening. Observasjonene til Halbert et al. (1999) støttes på mange måter av Tambalis et al. (2009). Sistnevnte utarbeidet en omfattende oversiktsartikkel ti år senere, der hovedfokuset var å undersøke effekten av utholdenhetstrening, styrketrening

eller en kombinasjon av de to på endringer i blodlipider. Hele 84 studier ble inkludert, hvorav 58 var randomiserte kontrollerte studier. Som kriterier skulle studiene gå over minst 12 uker og inkludere friske voksne personer. Ved sammenligning av ulike treningsintensiteter ved utholdenhetstrening syntes bare høy intensitet å gi gunstig effekt. Den hyppigste observerte treningsinduserte endringen var en økning i HDL-kolesterol. Reduksjon i triglyseridnivå, LDL-kolesterol og totalkolesterol ble observert sjeldnere. Observasjonene gjort rundt styrketrening og kombinasjonstrening syntes å være motstridige. Tambalis et al. (2009) konkluderer med at utholdenhetstrening utført med høy intensitet øker nivåene av HDL-kolesterol hos voksne personer uavhengig av alder og kjønn.

2.7.1 Utholdenhetstrening og blodlipider

Flere studier har undersøkt effekten av utholdenhetstrening med moderat eller høy intensitet på blodlipider (Thompson et al, 1997; Woolf-May, Kearney, Jones, Davison, Coleman & Bird, 1998; Bergeron et al., 2001; Couillard et al., 2001). Thompson et al. (1997) studerte effekten av utholdenhetstrening uten vekttap på HDL metabolisme hos overvektige menn i alderen 30-50 år. Selve treningen ble utført som gange eller jogging 4 ganger ukentlig i et år. Hver treningsøkt varte i en time og forgikk på en intensitet tilsvarende 60-80 prosent av HF_{maks} . HDL-kolesterol økte med 10 % fra før til rett etter treningsperioden, mens triglyseridnivået ble redusert med 7 % i samme periode. Woolf-May, Kearney, Jones, Davison, Coleman & Bird (1998) undersøkte også effekten av gange på blodlipider, men da over en 18 ukers periode. Totalt ble 49 stillesittende eller lite aktive kvinner og menn delt inn i tre ulike grupper. Gruppe 1 gikk 20-40 minutter daglig på 68 prosent av VO_{2maks} , gruppe 2 gikk 10-15 minutter tre ganger daglig på 65 prosent av VO_{2maks} og gruppe 3 ble instruert til å opprettholde deres daglige aktivitet (kontrollgruppen). Sammenlignet med kontrollgruppen viste verken gruppe 1 eller gruppe 2 signifikante endringer i totalkolesterol, HDL-kolesterol eller LDL-kolesterol som følge av treningsperioden.

Bergeron et al. (2001) undersøkte effekten av utholdenhetstrening over 20 uker på plasma lipoproteiner hos 269 middelaldrende menn. Av disse var 69 svarte og resten hvite personer. Treningen bestod av 30-50 minutter sykling på 55-75 prosent av VO_{2maks} 3 ganger i uka. Forfatterne fant at utholdenhetstreningen var assosiert med en reduksjon i totalkolesterol og triglyseridnivå, samt en økning i HDL kolesterol hos hvite menn.

Svarte menn viste bare en økning i HDL kolesterol. Ingen endringer ble observert i LDL kolesterol for begge rasene.

Ghahramanloo, Midgley & Bentley (2009) sammenlignet effekten av tre ulike treningsprogrammer på blodlipider hos utrente yngre menn. Programmene bestod av styrketrening, utholdenhetstrening eller en kombinasjon av dem to. Totalt ble 27 personer randomisert til å gjennomføre et av programmene i 8 uker. Triglyseridnivå og totalkolesterol var signifikant forbedret fra før til etter treningsperioden uavhengig av hvilket program personene hadde fulgt. Personene som hadde fulgt utholdenhetsprogrammet eller kombinasjonsprogrammet hadde i tillegg en signifikant forbedring av HDL og LDL nivåer i blodet. I kontrast fant Katzel, Bleecker, Rogus & Goldberg (1997) ingen signifikant effekt av utholdenhetstrening over 9 måneder på lipidkonsentrasjonen i blodet hos 21 overvektige middelaldrende og eldre menn.

Couillard et al. (2001) undersøkte responsen av regelmessig utholdenhetstrening over 20 uker på diverse lipidvariabler hos 200 menn med ulike blodlipidnivåer. Ut i fra resultatene antyder forfatterne at regelmessig utholdenhetstrening spesielt kan være nyttig for menn med lavt HDL-kolesterol, forhøyede nivåer av triglyserider og abdominal fedme.

2.8 Utholdenhetstrening og glukosetoleranse

Utholdenhetstrening har vist seg å være effektivt for å øke glukosetoleransen både hos kvinner og menn med normalvekt, overvekt eller fedme (Sandvei et al., 2012; Angelopoulos et al., 2002; Bruce et al., 2006). Økt glukosetoleranse gir redusert risiko for utvikling av type 2 diabetes (Colberg et al., 2010). De mange studiene som foreligger på området gjenspeiler trolig viktigheten av utholdenhetstrening i den forebyggende prosessen av type 2 diabetes.

2.8.1 Den langsiktige effekten av utholdenhetstrening på glukosetoleranse

Effekten av utholdenhetstrening på glukosetoleranse hos ikke-diabetikere har ofte blitt studert etter en lengre treningsperiode. Smutok et al. (1993) sammenlignet effekten av styrketrening og aerob utholdenhetstrening over 20 uker på risikofaktorer for koronar hjertesykdom hos utrente middelaldrende menn. Forfatterne fant at både styrketrening og aerob utholdenhetstrening resulterte i økt glukosetoleranse som følge av treningsperioden. Katzel et al. (1995) sammenlignet effekten av en kostholds-indusert vektøkt intervensjon med aerob utholdenhetstrening på risikofaktorer for

koronarsykdom hos friske overvektig middelaldrende og eldre menn.

Intervensjonsperioden strakk seg over 9 måneder. Her ble det observert økt glukosetoleranse etter kostholds-indusert vekttap og uendret glukosetoleranse etter aerob utholdenhetstrening.

Bruce et al. (2006) undersøkte effekten av utholdenhetstrening på glukosetoleranse hos 9 middelaldrende overvektige personer. Utholdenhetstreningen foregikk over 8 uker med 5 treningsøkter inkludert i hver uke. Hver treningsøkt bestod av 60 minutter sykkeltraining på 65-70 prosent av VO_{2peak} . En oral glukosetoleransetest ble utført før og 36-48 timer etter siste treningsøkt. Utholdenhetstreningen medførte signifikant forbedret glukosetoleranse, målt som redusert areal under kurven for glukose. Ingen endringer ble observert i fastende blodglukosekonsentrasjon. Sandvei et al. (2012) sammenlignet effekten av to typer utholdenhetstrening over 8 uker. Totalt inngikk 23 yngre kvinner og menn. Disse ble randomisert enten til en gruppe som drev sprintintervalltraining som løp eller til en gruppe som drev kontinuerlig løpetrening med moderat intensitet. Oral glukosetoleransetest ble gjennomført før og 60 timer etter siste treningsøkt. Bare gruppen som drev sprintintervalltraining viste økt glukosetoleranse, målt som redusert areal under kurven for glukose, ved endt treningsperiode. Fastende glukose var i midlertidig redusert i begge grupper.

2.8.2 Den kortsiktige effekten av utholdenhetstrening på glukosetoleranse hos menn

Bare et mindre antall studier har undersøkt den kortsiktige effekten av utholdenhetstrening på glukosetoleranse hos menn, når glukosetoleranse faktisk har blitt målt ved en glukosebelastningstest (Babraj et al., 2009; Whyte et al., 2010; Angelopoulos et al., 2002; Cononie et al., 1994). Angelopoulos et al. (2002) undersøkte effekten av en 10 dager lang treningsintervensjon på glukosetoleranse hos yngre menn med fedme. Personene trente 40 minutter daglig på 70-80 prosent av aldersforventet HF_{maks} . En 75 gram oral glukosetoleransetest ble utført før og 24 timer etter siste treningsøkt. Areal under kurven for glukose var signifikant redusert etter sammenlignet med før treningsintervensjonen, hvilket tyder på økt glukosetoleranse (Gordon et al., 2008). Fastende plasmaglukose var også signifikant forbedret etter treningsperioden. Resultatene til Angelopoulos et al. (2002) står i midlertidig i kontrast til hva Cononie et al. (1994) observerte i sin studie. Cononie et al. (1994) undersøkte effekten av 1 og 7 sammenhengende dager med trening på glukoserespons hos 9 stillesittende eldre

personer, hovedsakelig menn. Treningen bestod av gange på tredemølle og stasjonær sykling i 50-55 minutter per dag på 65-75 prosent av VO_{2maks} . Glukosetoleransen var uendret både etter 1 dag og 7 dager trening. Noe av de samme observasjonene ble gjort i studien til Kang et al. (1996). Her utførte 6 overvektige menn to 7-dagers treningsprogrammer med to ukers mellomrom. Det ene treningsprogrammet bestod av sykling hver dag i 50 minutter på 70 prosent av VO_{2peak} , mens det andre treningsprogrammet bestod av 70 minutter sykling på 50 prosent av VO_{2peak} . Ingen signifikante forskjeller ble observert i glukosetoleranse etter noen av treningsprogrammene.

Babraj et al. (2009) undersøkte den kortsiktige effekten av sprintintervalltrening på glukosetoleranse hos yngre friske menn. Seks treningsøkter på 15 min ble fordelt over 2 uker, med 1 til 2 dager hvile mellom hver økt. Hver økt bestod av 4-6 repetisjoner à 30 sekunder med maksimal innsats, og med 4 minutter restitusjon mellom hver repetisjon. Areal under kurven for glukose var signifikant redusert etter treningsperioden. Ingen endringer ble observert i fastende plasmaglukose fra før til etter treningsperioden. I motsetning til Babraj et al. (2009) fant Whyte et al. (2010) ingen endringer i areal under kurven for glukose fra før til etter trening til tross for nær identisk treningsintervensjon. Dette gjaldt både når areal under kurven for glukose ble målt 24 timer og 72 timer etter siste treningsøkt.

3.0 Metode

Den foreliggende studien var en kortvarig treningsstudie, før-etter sammenligning, og ble gjennomført høsten 2012. Studien ble utført i henhold til Helsinkideklarasjonen, en erklæring om etiske prinsipper for medisinsk forskning som involverer mennesker (Alberti et al., 2009). Gjennom et informasjonsskriv (vedlegg 5) fikk alle forsøkspersonene opplyst hva studien innebar, hvilke tester og målinger som ble utført og hvilken risiko som var forbundet med deltagelse i studien. Deltagelsen var frivillig og det var mulig å trekke seg når som helst uten å oppgi grunn.

Det ble søkt om godkjenning av studien hos Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Når godkjenning forelå (vedlegg 2) ble potensielle studiedeltagere forsøkt rekruttert. Alt forskningsmaterieell ble oppbevart som beskrevet i godkjenningen fra REK.

3.1 Utvalg

3.1.1 Rekruttering av potensielle forsøkspersoner

Potensielle forsøkspersoner ble forsøkt rekruttert via «MyoGlo», en annen større treningsstudie (<http://www.nih.no/forskningsprosjekter-ved-nih/myoglu/>), august måned 2012. Flere personer enn nødvendig hadde meldt sin interesse til «MyoGlo». I samarbeid med forskerpersonalet i «MyoGlo» ble 20 personer kontaktet på bakgrunn av telefonsamtaler. Samtlige sa seg villig til å delta i studien.

3.1.2 Kriterier for deltagelse

For å bli inkludert i studien måtte alle potensielle forsøkspersoner oppfylle inklusjonskriteriene. Et skjema for kartlegging av helserisiko (vedlegg 1) måtte undertegnes før en eventuell inklusjon var et faktum. Inklusjons- og eksklusjonskriterier for den foreliggende studien er beskrevet i *tabell 3-1*.

Tabell 3-1. Inklusjons- og eksklusjonskriterier for studien

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
- Mann, frisk	- Medisinsk behandlet
- Alder på mellom 40 og 65 år	- Røykere
- KMI > 23	- < 75 % overholdelse til trening (6 av 8 økter)
- Utrent eller ikke drevet systematisk utholdenhetstrening siste 2 år	- < 2 ukentlige gjennomførte treningsøkter

3.1.3 Forsøkspersoner

Totalt ble 11 forsøkspersoner med i hoveddelen av studien. De resterende forsøkspersonene tok del i et pilotforsøk (se pkt. 3.2). En person måtte i midlertidig trekke seg rett før studiestart av private årsaker (pilotforsøk).

Alle forsøkspersonene måtte før oppstart undertegne en samtykkeerklæring (vedlegg 5). Blant forsøkspersonene var en normalvektig, 6 overvektige og 4 hadde fedme. En person hadde diabetes, målt som fastende plasma glukose $\geq 7,0 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$, og en annen person hadde nedsatt glukosetoleranse, målt som fastende plasma glukose $< 7,0 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ (WHO, 2006). Alle forsøkspersonene var innenfor aldersspranget 42-64 år. Selv om ingen hadde drevet med systematisk utholdenhetstrening de siste 2 årene, hadde flere drevet trening i yngre alder. Systematisk utholdenhetstrening ble her forstått som regelmessig trening med den hensikt å forbedre prestasjonsevnen.

3.2 Pilotforsøk

Et pilotforsøk ble gjennomført rett før studiestart. Pilotforsøket innebar utprøving av samtlige tester og målemetoder, samt gjennomføring av 8 treningsøkter fordelt på 3 uker. En treningsøkt bestod av 30 minutters arbeid på 75-80 % av $\text{VO}_{2\text{peak}}$ eksklusiv oppvarming, nedtrapping og pauser. Etersom treningsperioden ikke gav seg utslag på en oral glukosetoleransetest ble det bestemt å øke treningsvarigheten på hver økt til 60 minutter. Alle tester og målemetoder ble kjørt som opprinnelig planlagt.

Pilotforsøket vil ikke bli videre omtalt.

3.3 Design

Studien ble designet som en kortvarig treningsstudie, der en gruppe middelaldrene menn utførte 3 ulike fysiologiske tester før og etter en treningsperiode.

Forsøkspersonene fungerte som deres egne kontroller. Studiens totale varighet var på 6 uker, hvor 3 uker bestod av trening. Alle forsøkspersonene fullførte hele treningsstudien. *Tabell 3-2* viser en oversikt over hvordan perioden i sin helhet ble gjennomført.

Tabell 3-2. Skjematisk oversikt over gjennomføringen av studieperioden i sin helhet.

	<i>Uke 1</i>	<i>Uke 2</i>	<i>Uke 3</i>	<i>Uke 4</i>	<i>Uke 5</i>	<i>Uke 6</i>
<i>OGTT</i>	X				X	
<i>Måling av kroppssammensetning</i>	X				X	
<i>Tilvenningstest laktatprofil + VO_{2maks}</i>		X				
<i>Test av laktatprofil + VO_{2maks}</i>		X				X
<i>Trening</i>			X	X	X	

OGTT, oral glukosetoleransetest. VO_{2maks}, maksimalt oksygenopptak

3.4 Testprotokoll

Hver forsøksperson gjennomgikk 2 dager med testing før og etter treningsperioden. Testprotokollen bestod av følgende; måling av kroppssammensetning, en oral glukosetoleransetest og en test for kartlegging av en laktatprofil + maksimalt oksygenopptak. Samtlige forsøkspersoner fullførte alle testene både før og etter treningsperioden. Alle tester og målinger foregikk på Norges idrettshøgskole under ledelse av kvalifisert personell.

3.4.1 Måling av kroppssammensetning

Måling av kroppssammensetning ble utført ved hjelp av InBody 720 (Biospace Co, Ltd., Seoul, Korea) og foregikk i fastende status rett før oral glukosetoleransetest. Etter instruksjon fra måleansvarlig (mastergradsstudent) tok hver forsøksperson av seg både sko og sokker, og stilte seg deretter på fotelektroden på analysemaskinen i oppreist posisjon. Etter vektregistrering tok forsøkspersonen godt grep om to handtak med innebygde elektroder, et håndtak i hver hånd. I løpet av 1 ½ minutt analyserte maskinen så kroppssammensetningen til forsøkspersonen ved å sende en svak strøm gjennom kroppen deres. Både fot- og håndelektroden ble desinfisert før bruk av hygieniske årsaker. Mens testen pågikk stod forsøkspersonen helt rolig med armene hvilende ned

langs siden. I tillegg til kroppsvekt var kroppsfett, muskelmasse og intracellulær- og ekstracellulær væske blant variablene som fremkom av måleinstrumentet.

Inbody 720 som måleinstrument har vist seg å være et passende alternativ til `dual-energy X-ray absorptiometry` (DXA), som er en utbredt målemetode for vurdering av kroppssammensetning (Taylor et al., 2012), og en valid estimator av fettfri masse og total fettmasse hos menn (Anderson, Erceg & Schroeder, 2012).

3.4.2 Generelt om oral glukosetoleransetest (OGTT)

Glukosetoleranse ble testet ved en oral glukosetoleransetest før treningsperioden (OGTT_{pre}) og 15-17 timer etter siste treningsøkt (OGTT_{post}). Forsøkspersonene ankom fastende (≥ 10 timer) på morgenen mellom kl. 06.30 og 07.00 til laboratoriet ved Norges idrettshøgskole. Ankomstmetode ble ikke kartlagt. Fastende ble her forstått som det og verken innta mat eller drikke (vann var i midlertidig tillatt). Totalt ble 4-6 personer testet per dag, hvilket ga seg utslag i 3 testdager før og 2 testdager etter treningsperioden. Alle forsøkspersonene ble bedt om å avstå fra hard trening og fysisk aktivitet de siste 3 dagene før OGTT_{pre}.

I løpet av ettermiddagen og kvelden dagen før OGTT ble forsøkspersonene bedt om å innta et karbohydratrikt måltid. Mat- og drikkeinntaket dagen før OGTT_{pre} ble notert ned på eget skjema (vedlegg 4), og levert inn ved første oppmøte. Skjemaset ble gitt tilbake igjen to dager før OGTT_{post}, da samme mat og drikke skulle inntas ved begge testene. Utover dette ble det ikke foretatt nærmere kontroll av kostholdet til forsøkspersonene.

Samtlige forsøkspersoner ble tilbudt enkel frokost etter gjennomføring av den 2 timer lange testen.

3.4.2.1 Spesifikt om oral glukosetoleransetest

Etter første blodprøvetaking, for bestemmelse av fastende glukosekonsentrasjon i blodet, inntok forsøkspersonene en avkjølt glukosedrikk bestående av 75 gram glukose blandet ut i 300 milliliter vann. Drikken ble inntatt i løpet av 2 minutter.

Glukosedrikken ble blandet ettermiddagen eller kvelden før OGTT ved hjelp av en magnetrører (Thermo Scientific Variomag, Maxi Direct, USA) og straks etter blanding satt i kjøleskap (4 °C). Etter inntak av glukosedrikk ble blodprøver tatt 20, 40, 60, 90 og 120 minutter etter inntak av glukose for bestemmelse av glukose- og eller insulinkonsentrasjonen i blodet.

Så lenge testen varte holdt forsøkspersonene seg helt i ro. Alle forsøkspersonene satt på en stol med tilnærmet rett rygg under blodprøvetakingen. Unntaket var i de tilfeller hvor forsøkspersonen følte seg ukomfortabel ved blodprøvetakingen (ett tilfelle). Da ble forsøkspersonen plassert sittende på gulvet med rett rygg. Da helsepersonellet ikke hadde mulighet til å ta 4-6 blodprøver samtidig ble hver OGTT startet med 3 minutters mellomrom.

3.4.2.2 Kapillære blodprøver for måling av glukosekonsentrasjonen i blodet

Kapillære blodprøver for måling av glukosekonsentrasjonen i blodet ble tatt på 2 forsøkspersoner. En fingertupp ble rensset, tørket og deretter punktert (Accu-Chek Safe-T-Pro Plus, Roche Diagnostics, Mannheim, Tyskland). Den første bloddråpen ble tørket av. Med minimal trykking på fingeren ble blod fra neste bloddråpe samlet opp i 2 kyvetter (Hemocue Glukose 201 Microcuvettes, Ängelholm, Sverige), som straks deretter ble analysert (Hemocue Glukose 201⁺, Ängelholm, Sverige) hver for seg. Gjennomsnittet av målingene ble benyttet i det videre analysearbeidet.

Analyseapparatene som ble brukt er fabrikk-kalibrert, men ble likevel kalibrert 2-3 ganger før oppstart av OGTT med kyvetter med kjent innhold av glukose.

3.4.2.3 Venøse blodprøver for måling av glukose- og insulinkonsentrasjonen i blodet

Det ble tatt venøse blodprøver av 11 forsøkspersoner for måling av fastende glukose- og insulinkonsentrasjon i blodet. Fullt sett med venøse blodprøver (6 stk.) ble tatt av 9 forsøkspersoner (kapillære blodprøver ble tatt av 2 forsøkspersoner på grunn av metodiske problemer).

En veneflon ble lagt i v. antecubital for blodprøvetaking. Ved fastende blodprøver ble 3 vacutainer rør fylt med blod; ett 3 ml rør (K3EDTA Vacutainer 3 ml, BD, UK) for måling av HbA_{1c}, ett 6 ml rør (plasma K2EDTA Vacutainer 6 ml, BD, UK) og ett 8,5 ml rør (serum gel Vacutainer 8,5 ml, BD, UK) for måling av lipider, glukose og insulin. Ved siste blodprøvetaking ble ett 6 ml rør og ett 8,5 ml rør fylt med blod. Blod trukket på alle andre tidspunkt under OGTT (20, 40, 60 og 90 minutter etter inntak av glukose) ble umiddelbart etter tapping ført over på 8,5 ml rør.

Blod overført på 3 ml rør (K3EDTA Vacutainer 3 ml, BD, UK) ble umiddelbart etter tapping satt på is og deretter satt rett i kjøleskap (4 °C). Blod overført på 8,5 ml rør (serum gel Vacutainer 8,5 ml, BD, UK) stod og koagulerte i 30 minutter før de ble

sentrifugert (Heraeus Megafuge 16 R centrifuge, Thermo Scientific, UK). Sentrifugeringen foregikk på 2500 omdreininger i minuttet i 10 minutter under en temperatur på 4 °C. Blod overført på 6 ml rør (plasma K2EDTA Vacutainer 6 ml, BD, UK) ble straks etter overføringen satt på is. Sistnevnte ble sentrifugert ca. 15 minutter etter blodprøvetakingen og plasma ble deretter pipettert i eppendorf rør og lagt i fryseren (temp. -22 °C). Dette ble utført for å ha mulighet til å analysere glukose- eller insulinkonsentrasjonen i blodet på et senere tidspunkt. Alle benyttede rør ble vendt 6-8 ganger umiddelbart etter overføring av blod.

Før blodprøvetakingen ble 1,5 ml blod trukket fra veneflonen for å tømme saltvannsløsningen som lå igjen. Deretter ble bare nødvendig mengde blod trukket med en 10 ml stor sprøyte og umiddelbart ført over på det aktuelle vacutainer røret ved hjelp av en kanyle (Sterican, Melsungen, Tyskland). Straks deretter ble 3 ml natriumklorid (0,9 %) sprøytet inn i venen som skylling og for å hindre at blodet koagulerte i veneflonen.

3.4.3 Test av laktatprofil, maksimalt oksygenopptak og maksimal hjertefrekvens

Test av laktatprofil ble utført på sykkel (Lode, Groningen, Nederland) ved en trinnvis økende belastningsprotokoll. Testen startet med 5 minutter oppvarming etterfulgt av 4-5 belastningstrinn à 5 minutter. Den trinnvise belastningsøkningen var på 15 watt hos samtlige forsøkspersoner. Oppvarming foregikk på en belastning tilsvarende 7-10 på Borg skala (Borg, 1970). Mellom 2 og 4 minutter på hvert belastningstrinn ble oksygenopptak målt gjennom et toveis munnstykke (Hans Rudolph Instr., Kansas, USA) samtidig som forsøkspersonen hadde på seg en neseclipse for å unngå luftstrøm gjennom nesen. Munnstykket var koblet til en 3 meter lang slange og til et miksekammer (Oxygen Pro: Jaeger, Hoechberg, Tyskland) med tilhørende oksygenmåler (Champion, Jaeger Instr., Tyskland). Volumet av ekspirasjonsluften ble kontrollert ved hjelp av en turbin (TripleV volume transducer) med måleusikkerhet på < 2 %. Ved hjelp av en 3 liters pumpe ble volum kalibrert manuelt. Oksygen og karbondioksid ble kalibrert både mot romluft og mot en gassflaske med kjent innhold av nitrogen, oksygen og karbondioksid.

En kapillær blodprøve for måling av laktatkonsentrasjonen i blodet ble tatt mellom 4 og 5 minutter på hvert belastningstrinn. En fingertupp ble rensset, tørket og deretter punktert (Accu-Chek Safe-T-Pro Plus, Roche Diagnostics, Mannheim, Tyskland). Den første bloddråpen ble tørket av. Med minst mulig trykking på fingeren ble blod fra neste

bloddråpe samlet opp i et kapillærrør (Mikro-Hämatokrit-Kapillaren, Brand, Tyskland), og umiddelbart etter analysert ved hjelp av en laktatanalysator (1500 Sport, Yellow Spring Instr., Ohio, USA). Fra kapillærrøret ble blodet sugd opp i en 20 µl`s pipette og injisert i laktatanalysatoren. Sistnevnte ble kalibrert med 5 mmol·l⁻¹ standardvæske mellom hver andre eller tredje test. Etter å ha fullført ett belastningstrinn ble ett nytt påbegynt direkte deretter til testen var utført. I tillegg til hjerterefrekvens og oksygenopptak ble belastning (watt) og følte anstrengelse (Borg skala) noterte ned i eget utarbeidet skjema (Vedlegg 6) underveis i testen. Hjerterefrekvens ble registrert under hele testen ved hjelp av en pulsklokke (Polar S610i, Polar Electro Oy, Kempele, Finland) med tilhørende pulsbelte.

Umiddelbart etter avsluttet laktatprofiltest fulgte 5 minutter rolig sykling (7-10 på Borg skala) og deretter test av maksimalt oksygenopptak. Sistnevnte startet på en belastning tilsvarende 11-13 på Borg skala og økte med 15 watt hvert 30. sekund til utmattelse. Testens totale varighet var på mellom 4 og 8 minutter. Oksygenopptak og hjerterefrekvens ble målt under hele testen og på samme måte som beskrevet overfor. Neseklype ble brukt under hele testen. Det høyeste oppnådde oksygenopptaket (VO_{2peak}) og den høyeste oppnådde hjerterefrekvensen (HF_{peak}) ble registrert og benyttet i det videre analysearbeidet.

Alle forsøkspersonene ble kjent med testprosedyrene gjennom en tilvenningstest, som ble utført 2-4 dager før første test. Dette ble gjort for å minimalisere en eventuell systematisk variasjon (læringseffekt).

3.4 Treningsprotokoll

Forsøkspersonene gjennomgikk en treningsperiode over 3 uker. De to første ukene bestod av 3 treningsøkter per uke, mens den siste uka bestod av 2 treningsøkter. Det var minimum en dag hvile mellom hver treningsøkt. Treningen var gruppebasert og foregikk på spinningsykkel under ledelse av instruktør (mastergradsstudent) fra forsøkspersonalet. Av hensyn til gjennomføringen av $OGTT_{post}$ ble gruppen splittet i to (gruppe 1 og gruppe 2) siste treningsuka (se *tabell 3-3*). Alle felles treningsøkter foregikk mellom kl.14.30 og 19.15. Siste treningsøkt ble avsluttet kl. 16.00 for begge grupper. Så lenge intervensjonen varte fikk samtlige forsøkspersoner beskjed om å avstå fra hard trening og fysisk aktivitet utover det treningsperioden innebar.

Samtlige forsøkspersoner benyttet joggesko eller sykkelsko under alle treningsøktene, som foregikk i spinningssalen på Norges idrettshøgskole

Tabell 3-3. Treningsdager fordelt på ulike treningsuker for gruppe 1 (Gr. 1) og gruppe 2 (Gr. 2).

Gruppe	Uke	Treningsuke 1					Treningsuke 2					Treningsuke 3											
	Dag	M	T	O	T	F	L	S	M	T	O	T	F	L	S	M	T	O	T	F	L	S	
Gr. 1		X		X		X		X		X		X		X		X		X					
Gr. 2		X		X		X		X		X		X						X		X			

Dager (Dag) er oppgitt i naturlig rekkefølge i tabellen, med mandag (M) først og søndag (S) til slutt.

3.4.1 Treningen

Hver treningsøkt bestod av 60 minutters arbeid på 75-80 % av VO_{2peak} . Arbeidet ble splittet opp i 4 bolker à 15 minutter med 2 minutter pause mellom hver bolke. I tillegg startet og avsluttet hver treningsøkt med 5 minutter sykling på < 70 % av VO_{2peak} (tabell 3-4). Hver forsøksperson fikk oppgitt en øvre og nedre hjertefrekvens, tilsvarende 75-80 % av VO_{2peak} . Ved hjelp av pulsklokka kunne hver enkelt forsøksperson hele tiden kontrollere om han lå innenfor den oppgitte intensiteten eller ikke. Treningsintensitet ble beregnet ut i fra deres laktatprofil og VO_{2peak} , som ble kartlagt rett før treningsperioden startet.

Tabell 3-4. Treningsprotokoll

Oppvarming	15 min på		15 min på		15 min på		15 min på	
5 min på < 70 % av VO_{2peak}	75-80 % av VO_{2peak}	2 min rolig	75-80 % av VO_{2peak}	2 min rolig	75-80 % av VO_{2peak}	2 min rolig	75-80 % av VO_{2peak}	Nedtrapping
								5 min på < 70 % av VO_{2peak}

Tabellen leses fra venstre mot høyre. VO_{2peak} = høyeste oppnådde oksygenopptak under test av VO_{2maks}

Motstanden på spinningssykkelen (Body Bike Classic, Body Bike International A/S, Frederikshavn, Danmark) ble tilpasset etter angitt belastning. Fra oppvarmingsbelastningen ble motstanden justert opp til et nivå tilsvarende 75-80 % av VO_{2peak} . I hver pause ble eventuell motstand på spinningssykkelen skrudd helt av og det ble gitt rom for inntak av væske, i form av vann. Forsøkspersonene ble også oppfordret

til å innta væske under intervallene (4x15min). Det ble ikke foretatt kontroll av type væske. Beina ble holdt i gang i pausen, og forsøkspersonene fikk holde valgfri tråkkfrekvens under alle treningsøktene. Spinningsykkelen ble stilt inn slik at beinet var strakt, fra hoften til foten, når forsøkspersonen satt på sykkelen eller på en valgfri måte. Under hver treningsøkt ble det spilt musikk.

Umiddelbart etter hver treningsøkt ble forsøkspersonene bedt om å anslå selvopplevd anstrengelse etter Borg skale (Borg, 1970) for hele treningsøkten.

3.4.2 Kontroll av treningsintensitet og treningsvarighet

Hver forsøksperson benyttet pulsklokke (Polar S610i, Polar Electro Oy, Kempele, Finland) med tilhørende pulsbelte under hver treningsøkt for å kontrollere treningsintensitet og treningsvarighet. Alle forsøkspersonene ble kjent med bruken av klokka på et møte, som ble arrangert rett i forkant av første treningsøkt. Pulsklokka ble samlet inn straks etter avsluttet treningsøkt og analysert (Polar ProTrainer 5) samme dag som treningsøkten forgikk. Dette ble gjort for å holde kontroll på treningsintensitet.

3.5 Analyser og beregninger

3.5.1 Analyse av blodprøver

Alle venøse blodprøver ble sendt til Fürst medisinske laboratorium (<http://www.furst.no/>) samme dag som de ble tatt og analysert i henhold til deres prosedyrer. Blodprøvene gav oss svar på insulin- og glukosenivåer, triglyseridnivåer, total kolesterol, HDL- kolesterol, LDL-kolesterol og HbA_{1c} verdier.

3.5.2 Beregning av kaloriforbruk under trening

Kaloriforbruket under selve treningsøktene ble estimert på grunnlag av en laktatprofiltest gjennomført før treningsperioden startet, ved å relatere hjerterefrekvens til VO₂. Det er et tilnærmet lineært forhold mellom VO₂ og hjerterefrekvens på submaksimale belastninger og 1 liter oksygen forbrukt tilsvarer ca. 5 kcal (McArdle, Katch & Katch, 2010). Sistnevnte ble brukt som grunnlag ved utregning av energiforbruk under trening.

3.5.3 Beregning av areal under kurven

Areal under kurven (AUC) ble beregnet geometrisk etter trapesmetoden for både insulin og glukose før og etter treningsperioden. Med 6 målinger under OGTT ble 5 trapeser regnet ut og summert.

3.5.4 Matsuda indeks

Matsuda indeks ble beregnet ut i fra insulin- og glukosekonsentrasjonen i blodet under OGTT (DeFronzo & Matsuda, 2010; Matsuda & DeFronzo, 1999). Indeksen ble bare beregnet på forsøkspersonene som fullførte fullt sett med venøse blodprøver.

3.5.5 Homeostasis model assessment of insulin resistance

«Homeostasis model assessment of insulin resistance» (HOMA-IR) ble beregnet ut i fra fastende insulin- og glukoseverdier i blodet. Følgende formel ble brukt for utregning av HOMA-IR:

$$\text{Fastende glukose} \times \text{Fastende insulin} / 22,5$$

Fastende glukose var oppgitt i $\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ og fastende insulin i $\mu\text{U}/\text{mL}$. Benevningene er også benyttet i flere andre studier ved utregning av HOMA-IR (Ouchi et al., 2012; Haffner, Kennedy, Gonzalez, Stern & Miettinen, 1996). En omregningsfaktor på 6,945 ble benyttet for å gjøre om insulin fra $\text{pmol}\cdot\text{l}^{-1}$ til $\mu\text{U}/\text{ml}$.

3.6 Økonomi

Studien ble i sin helhet finansiert av Seksjonen for fysisk prestasjonsevne (SFP) ved Norges idrettshøgskole. Det var ingen sponsorer tilknyttet prosjektet, og ingen interessekonflikter. Alt utstyr som måtte til for å gjennomføre studien var på eller like ved skolen.

Det ble ikke gitt noen økonomisk støtte til personene som deltok i studien. Alle utgifter i forbindelse med reise til og fra Norges idrettshøgskole ble dekket av den enkelte forsøksperson. Det samme gjaldt eventuelle utgifter til treningstøy.

3.7 Datainnsamling og statistikk

Alle resultater ble fortløpende registrert på PC (ASUS). I de tilfeller hvor det ble vanskelig, ble resultatene notert ned på papir, som i likhet med alle dataregistreringene ble anonymisert og gjort utilgjengelig for alle andre personer enn de som var ansvarlige for studien. Microsoft Excel (2010) ble benyttet til å formatere figurer og Microsoft Word (2010) benyttet til å formatere tabeller.

Alle statistiske analyser ble utført i «Predictive Analytics SoftWare» (PASW Statistics 18). All data ble testet for normalfordeling under en Shapiro Wilk test for å sikre riktig bruk av statistiske tester. Dersom det forelå normalfordelt datamateriale ble t-test for

parrede observasjoner benyttet for å undersøke forskjellen i glukoseverdier, insulinverdier, VO_{2peak} -verdier og andre fysiologiske data innad i gruppen. Dersom dataene ikke var normalfordelt erstattet Wilcoxons test for pardifferanser parret t-test. Overfor nevnte statistiske tester ble bare benyttet der både før og etter verdier forelå. All resultatdata ble oppgitt som gjennomsnitt \pm SEM eller som gjennomsnitt (variasjonsbredde).

Et signifikansnivå på 5 % ble valgt, slik at en statistisk signifikans ble akseptert dersom p-verdien var $<0,05$.

4.0 Resultater

4.1 Trening

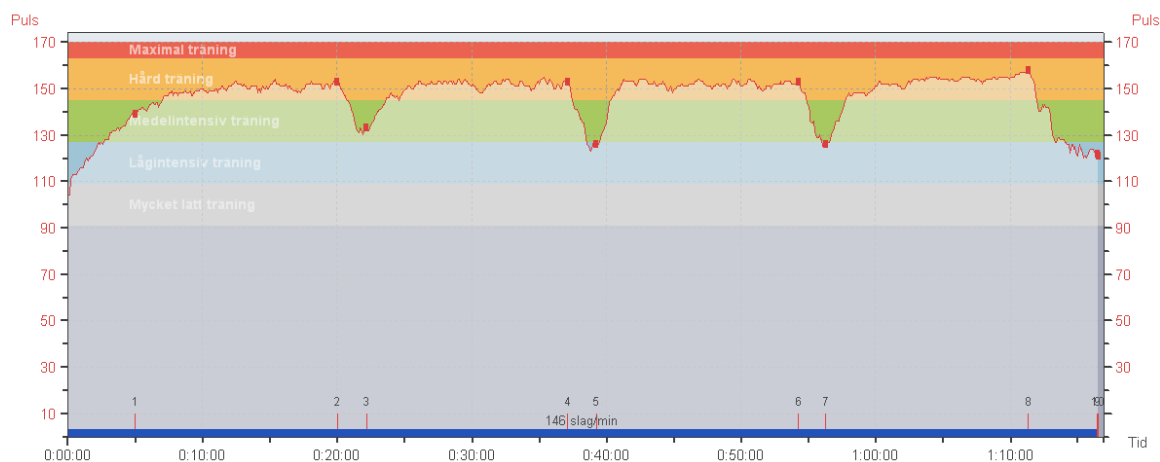
Treningsperioden gikk over 3 uker med 8 treningsøkter inkludert. Totalt fullførte 9 av 11 forsøkspersoner alle treningsøktene. En forsøksperson gjennomførte 6 treningsøkter og en annen forsøksperson gjennomførte 7 treningsøkter. Gjennomsnittlig treningsoppmøte var på $97 \pm 2\%$. Utvalgte treningskarakteristika er presentert i tabell 4-1.

Tabell 4-1. Utvalgte registrerte treningsdata fra den 3 uker lange treningsperioden.

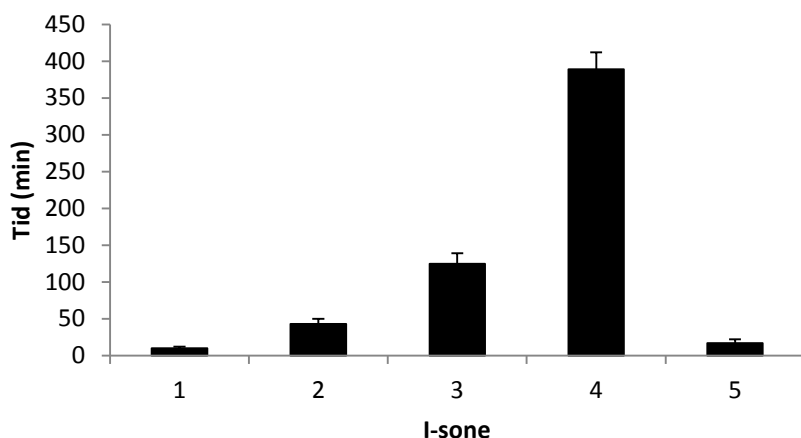
Treningsdata	3 uker trening
Total treningstid (min)	590 ± 15
Antall gjennomførte treningsøkter	$7,7 \pm 0,2$
HF på intervall (% av HF_{peak})	83 (80-86)
HF i pause (% av HF_{peak})	77 (72-81)
HF på oppvarming (% av HF_{peak})	65 (54-71)
HF på nedtrapping (% av HF_{peak})	72 (56-78)
RPE	16 (15-18)

Data er presentert som gjennomsnitt \pm SEM eller som gjennomsnitt (variasjonsbredde). $n=11$. HF, hjertefrekvens. RPE, ratings of perceived exertion; Borg skala 6-20.

Forsøkspersonenes gjennomsnittlige opplevde anstrengelse (RPE) for treningsøktene samlet var «anstrengende» etter Borg skala (Borg, 1970).



Figur 4-1. Hjertefrekvens under en representativ treningsøkt for en av forsøkspersonene (Polar ProTrainer 5).



Figur 4-2. Registrert treningstid i ulike intensitetssoner (I-sone) over 3 uker med trening. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SEM. $n=11$. I-sone 1, 50-59 % av HF_{peak} . I-sone 2, 60-69 % av HF_{peak} . I-sone 3, 70-79 % av HF_{peak} . I-sone 4, 80-89 % av HF_{peak} . I-sone 5, 90-100 % av HF_{peak} (Polar ProTrainer 5). HF_{peak} , høyeste oppnådde hjertefrekvens under test av VO_{2maks} .

Av gjennomsnittlig registrert total treningstid foregikk 65 ± 3 % av treningen i intensitetszone 4, 23 ± 2 % av treningen i intensitetszone 3 og 7 ± 1 % av treningen i intensitetszone 2. Bare en liten andel av treningen foregikk i intensitetszone 5 ($3 \pm 0,8$ %) eller intensitetszone 1 ($2 \pm 0,3$ %) (Figur 4-2).

Det gjennomsnittlige totale kaloriforbruket for alle treningsøktene samlet var på 8415 ± 241 kcal. Hver treningsøkt kostet i gjennomsnitt 1092 ± 27 kcal, hvorav 895 ± 22 kcal ble forbrukt under intervallene (4x15min). Det estimerte kaloriforbruket under oppvarmingen(5min), nedtrappingen(5min) og pausene(3x2min) var på henholdsvis 55 ± 2 kcal, 62 ± 2 kcal og 80 ± 3 kcal.

4.2 Maksimale oksygenopptak og kroppssammensetning

Det var en liten reduksjon i kroppsvekt og KMI ($p < 0,05$) som følge av treningsperioden. Det var ingen signifikante endringer i gjennomsnittlig muskelmasse (%) og kroppsfett (%) fra før, til rett etter treningsperioden (Tabell 4-2). Høyeste oppnådde oksygenopptak (VO_{2peak}) var også uendret.

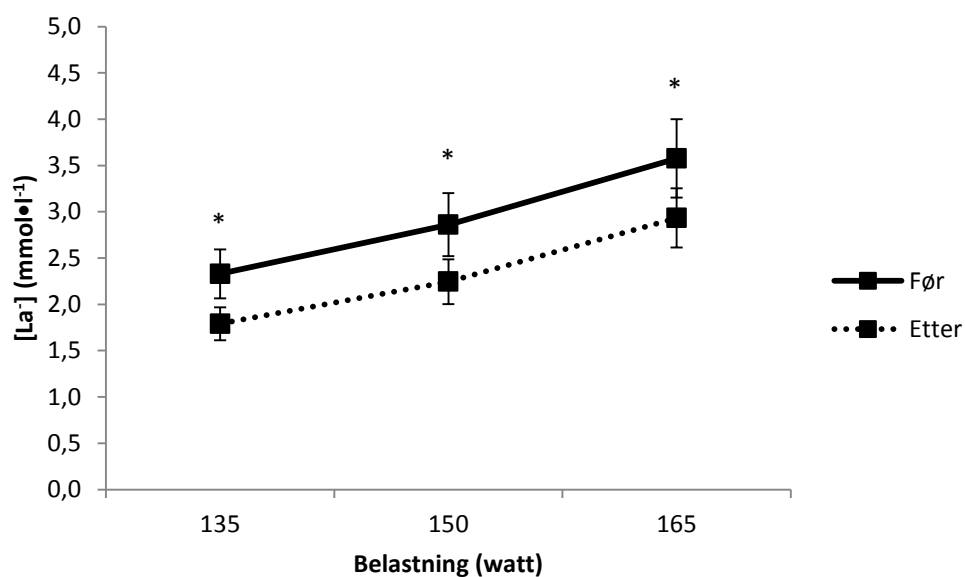
Tabell 4-2. Utvalgte karakteristika av forsøkspersonene før og etter 3 uker med trening.

Variabel	Før	Etter
Alder (år)	53,0 (42-64)	-
Kroppsvekt (kg)	98,5 ± 3,0	97,4 ± 3,0*
KMI (kg•m ⁻²)	30,0 ± 1,2	29,6 ± 1,2*
Muskelmasse (%)	41,3 ± 1,2	41,5 ± 1,1
Kropps fett (%)	27,1 ± 2,1	26,8 ± 2,0
VO _{2peak} (ml•kg ⁻¹ •min ⁻¹)	39,8 ± 1,8	39,9 ± 1,8

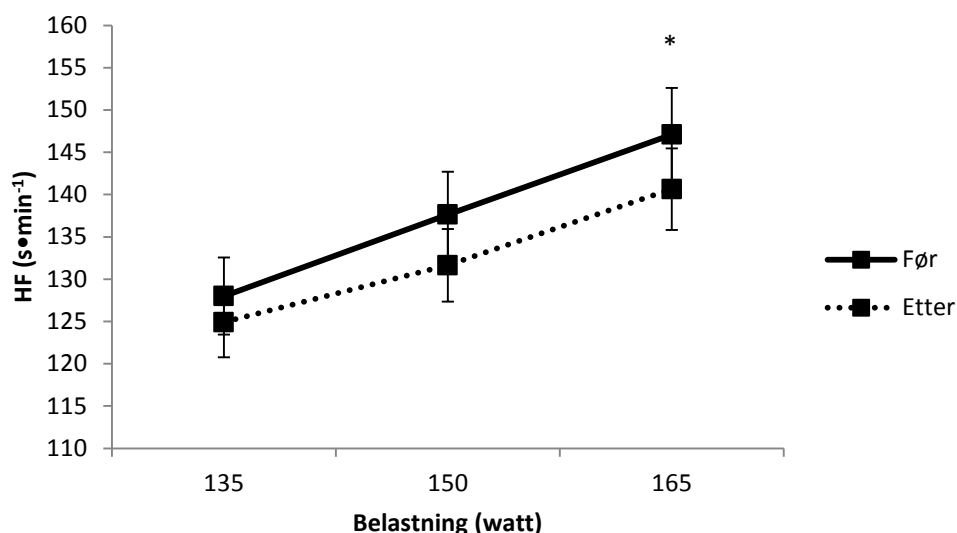
Data er presentert som gjennomsnitt ± SEM eller som gjennomsnitt (variasjonsbredde). n= 11. KMI, kroppsmasseindeks. VO_{2peak}, høyeste oppnådde oksygenopptak under test av VO_{2maks}. *= p<0,05 sammenlignet med før trening.

4.3 Laktatprofil på sykkel

Samtlige forsøkspersoner syklet på 135, 150 og 165 watt ved test av laktatprofil før og etter treningsperioden. Laktatkonsentrasjonen i blodet var signifikant lavere både ved 135 (p<0,01), 150 (p<0,01) og 165 watt (p<0,02) (Figur 4-3).



Figur 4-3. Gjennomsnittlig laktatkonsentrasjon ($[La^-]$) i blodet ved 135, 150 og 165 watt belastning før og etter treningsperioden. Data er presentert som gjennomsnitt ± SEM. n= 11. *= p<0,02 før vs. etter treningsperioden.



Figur 4-4. Hjerterefrekvens (HF) ved 135, 150 og 165 watt belastning før og etter treningsperioden. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SEM. $n = 11$. * = $p < 0,05$ før vs. etter treningsperioden.

Av figur 4-4 ser vi den gjennomsnittlige hjerterefrekvensen ved ulike wattbelastninger før og etter treningsperioden. Det var signifikant lavere hjerterefrekvens ($p < 0,05$) ved 165 watt etter, sammenlignet med før treningsperioden. Ved 135 og 150 watt så man en tendens til redusert hjerterefrekvens uten noen signifikante endringer ($p = 0,26$ ved 135 watt og $p = 0,07$ ved 150 watt).

4.4 Metabolsk karakteristika

Tabell 4-3. Lipidnivåer hos forsøkspersonene før og etter 3 uker med trening

Variabel	Før	Etter
Triglyserider ($\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)	$1,73 \pm 0,25$	$1,41 \pm 0,35$
Total kolesterol ($\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)	$5,97 \pm 0,18$	$5,55 \pm 0,26^*$
HDL-kolesterol ($\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)	$1,25 \pm 0,06$	$1,35 \pm 0,08^*$
LDL-kolesterol ($\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)	$3,93 \pm 0,14$	$3,53 \pm 0,19^*$

Data er presentert som gjennomsnitt \pm SEM. $n = 11$. Alle målinger utført i venøst blod da forsøkspersonene var i fastende status. HDL-kolesterol, High Density Lipoprotein-kolesterol. LDL-kolesterol, Low Density Lipoprotein-kolesterol. * = $p < 0,05$ sammenlignet med før trening

Tabell 4-3 viser lipidnivåer i blodet før og etter treningsperioden. Gjennomsnittlig total kolesterol, High Density Lipoprotein-kolesterol (HDL-kolesterol) og Low Density Lipoprotein-kolesterol (LDL-kolesterol) endret seg signifikant ($p < 0,05$) fra før, til rett etter treningsperioden. Det ble observert en reduksjon i total kolesterol og LDL-kolesterol på henholdsvis $7 \pm 3 \%$ og $10 \pm 4 \%$. HDL-kolesterol økte med $7 \pm 2 \%$. Det ble observert en tendens til lavere gjennomsnittlige triglyseridnivåer i blodet, som følge av treningsperioden, uten å finne en signifikant endring ($p = 0,075$).

Tabell 4-4. Utvalgte metabolske karakteristika av forsøkspersonene før og etter 3 uker med trening

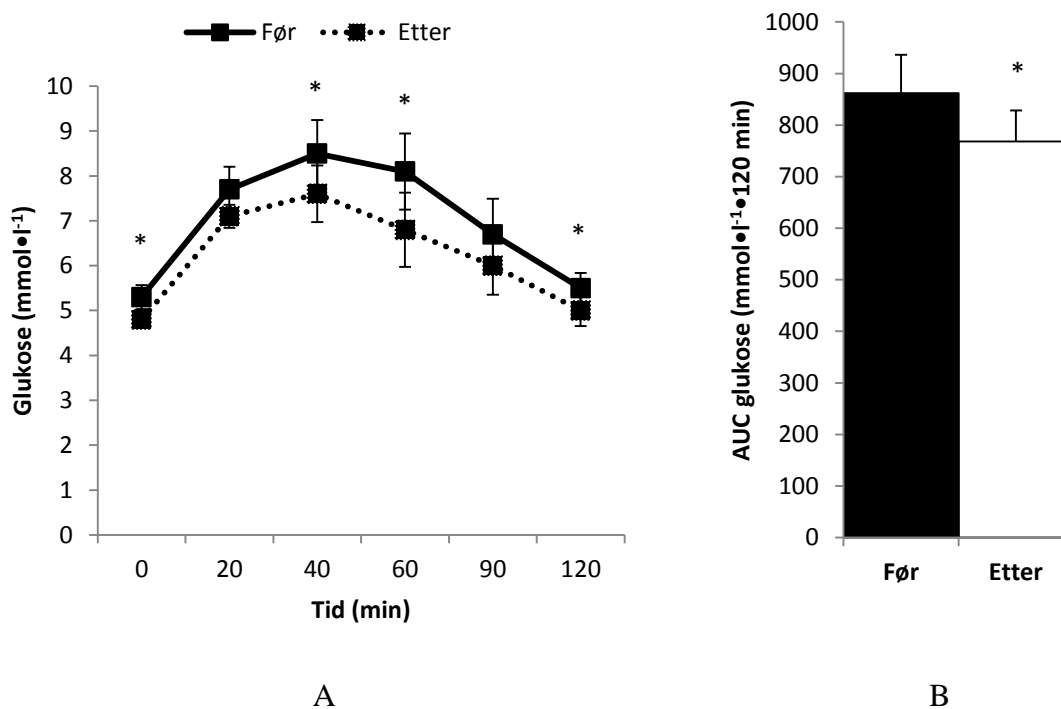
Variabel	Før	Etter
Fastende glukose ($\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$)	$5,3 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,2^*$
Fastende insulin ($\text{pmol} \cdot \text{l}^{-1}$)	$62,2 \pm 9,5$	$49,7 \pm 7,1$
HbA _{1c} (%)	$5,3 \pm 0,1$	$5,3 \pm 0,2$
HOMA-IR	$2,0 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,2^*$
Matsuda indeks	$6,5 \pm 1,0$	$9,1 \pm 2,0$

Data er presentert som gjennomsnitt \pm SEM. Fastende glukose-, fastende insulin- og HbA_{1c}-verdier er tatt fra venøst blod ved baselinemålinger. HbA_{1c}, glykosylert hemoglobin. HOMA-IR, the homeostasis model assessment-insulin resistance. $n = 11$ på fastende glukose, fastende insulin, HbA_{1c} og HOMA-IR. $n = 9$ på Matsuda indeks. $^* = p < 0,02$ sammenlignet med før trening.

Tabell 4-4 viser utvalgte metabolske karakteristika av forsøkspersonene før og etter treningsperioden. Både fastende glukose og HOMA-IR var signifikant lavere ($p < 0,03$) etter, sammenlignet med før treningsperioden. Matsuda indeksen viste en tendens til økning som følge av treningsperioden uten å endre seg signifikant ($p = 0,19$). Treningsperioden hadde ingen innvirkning på gjennomsnittlig glykosylert hemoglobin (HbA_{1c}).

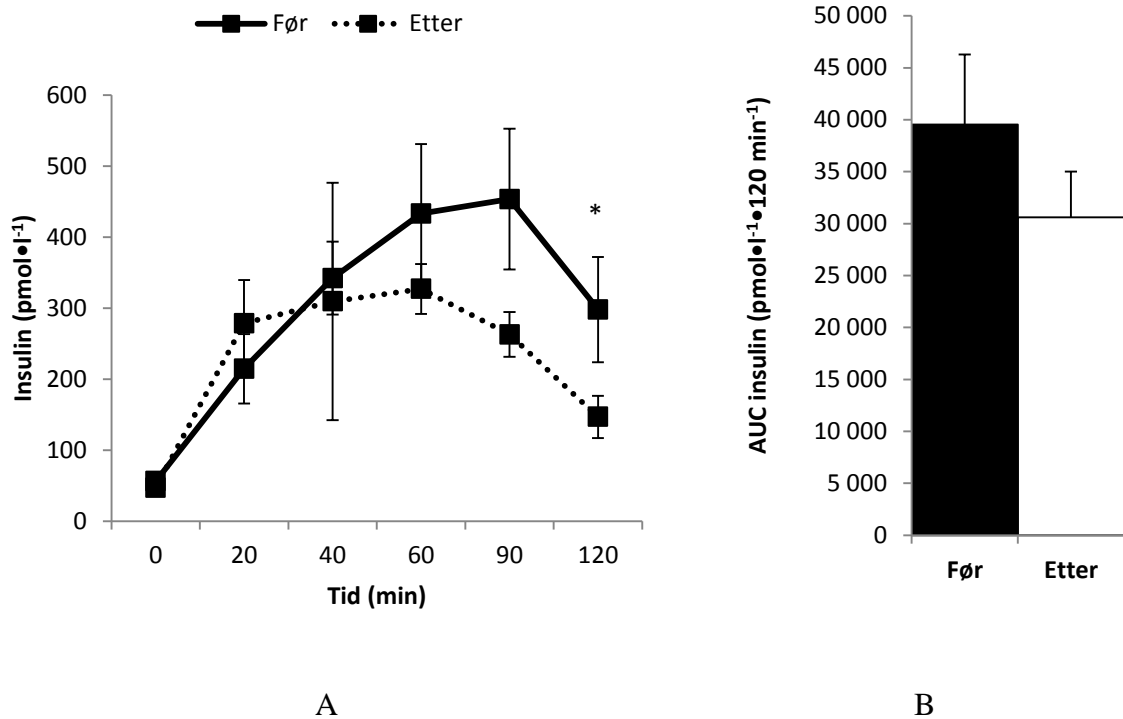
4.5 Oral glukosetoleransetest

Både glukose- og insulinresponsen ble undersøkt før og etter treningsperioden ved en 75 gram oral glukosetoleransetest (OGTT).



Figur 4-5. Gjennomsnittlig glukosekonsentrasjon i blodet under OGTT (A) og AUC for glukose (B) før og etter treningsperioden. Glukosekonsentrasjonen i blodet ble målt før (0), 20, 40, 60, 90 og 120 minutter etter inntak av 75 gram glukose. $n=11$ (venøst, $n=9$; kapillært, $n=2$). Data er presentert som gjennomsnitt \pm SEM. $*=p<0,05$ før vs. etter treningsperioden.

Figur 4-5 viser glukoseresponsen under en OGTT. Treningsperioden førte til en signifikant reduksjon av fastende glukosenivå i blodet ($p<0,03$) på 7 ± 2 %. Både før og etter treningsperioden så vi en økning i blodglukosekonsentrasjonen fram mot 40 minutter, hvor begge kurvene er på sitt høyeste nivå. Blodglukosekonsentrasjonen falt deretter jevnt frem mot siste måling. Glukosekonsentrasjonen i blodet før treningsperioden var høyere ved 40 minutter ($p<0,04$), 60 minutter ($p<0,04$) og 120 minutter ($p<0,04$) enn etter treningsperioden. Samme tendens ble også observert ved målingene 20 og 90 minutter uten å finne noen signifikante endringer ($p=0,10$ på 20 min, $p=0,075$ på 90 min). Treningsperioden medførte en signifikant reduksjon av areal under kurven (AUC) for glukose ($p<0,04$), med en gjennomsnittlig reduksjon fra før til etter treningsperioden på 9 ± 4 % (figur 4-5, B).



Figur 4-6. Gjennomsnittlig insulinkonsentrasjon i blodet under OGTT (A) og AUC for insulin (B) før og etter treningsperioden. Insulinkonsentrasjonen i blodet ble målt før (0), 20, 40, 60, 90 og 120 minutter etter inntak av 75 gram glukose. $n=9$. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SEM. $*=p<0,03$ før vs. etter treningsperioden.

Figur 4-6 viser insulinresponsen under en OGTT. Før treningsperioden så vi en jevn og forholdsvis rask økning av insulinkonsentrasjonen i blodet fram mot måling 90 minutter, hvor insulinkonsentrasjonen var på sitt høyeste, og deretter et markant fall mot siste måling på 120 minutter. Etter treningsperioden så vi en noe raskere økning av insulinkonsentrasjonen i blodet fra utgangsnivå til 20 minutter med en langsommere økning fram mot 60 minutter, hvor insulinkonsentrasjonen nådde sitt høyeste nivå. Deretter falt insulinkonsentrasjonen jevnere og til et signifikant lavere nivå ved 120 minutter ($p<0,03$) enn hva som var tilfellet før treningsperioden. Både ved 60 og 90 minutter så vi en tendens til lavere insulinkonsentrasjon i blodet etter, sammenlignet med før treningsperioden uten å finne noen signifikante endringer ($p=0,36$ på 60 min, $p=0,059$ på 90 min). Selv om vi så en tendens, var det ingen signifikant endring i verken fastende insulinkonsentrasjon i blodet ($p=0,063$) eller i areal under kurven (AUC) for insulin ($p=0,086$), som følge av treningsperioden (figur 4-6, B).

5.0 Diskusjon

5.1 Hovedfunn

Hovedfunnene av denne studien var at utholdenhetstrening over 3 uker resulterte i forbedret glukosetoleranse, målt som redusert areal under kurven for glukose. Videre ble fastende plasmaglukose, HOMA-IR og 2 timer glukose- og insulinkonsentrasjon i blodet (OGTT) signifikant redusert. I tillegg ble det funnet signifikant økt HDL-kolesterol og redusert total- og LDL-kolesterol hos utrente middelaldrene menn etter 3 uker.

I det følgende vil det først bli noen forklaringer omkring egne resultater, og deretter vil egne resultater diskuteres opp mot tidligere funn.

5.2 Glukosetoleranse - OGTT

Som følge av treningsperioden ble det observert forbedret glukosetoleranse, målt som en signifikant reduksjon av areal under kurven for glukose under en OGTT. Av *figur 4-5* ser vi at glukosekonsentrasjonen i blodet var signifikant lavere etter, sammenlignet med før treningsperioden både før, 40, 60 og 120 minutter etter inntak av 75 gram glukose. Den foreliggende studien er den første som kan vise til økt glukosetoleranse hos utrente middelaldrende menn etter en kort periode, der selve utholdenhetstreningen utføres på sykkel og med lange arbeidsperioder på moderat til høy intensitet.

Utholdenhetstrening over få uker forbedrer glukosetoleransen hos utrente personer (Babraj et al., 2009; Angelopoulos et al., 2002). Så vidt undertegnede bekjent har ingen tidligere studier undersøkt den kortsiktige effekten av utholdenhetstrening på glukosetoleranse med bruk av akkurat samme metode som i den foreliggende studien. Noen studier har i midlertidig gjennomført noe lignende (Babraj et al., 2009; Angelopoulos et al., 2002; Whyte et al., 2010; Cononie et al., 1994). Babraj et al. (2009) fant økt glukosetoleranse, målt som redusert areal under kurven for glukose, hos 16 yngre stillesittende eller lite aktive menn etter sprintintervalltrening over en 2-ukersperiode. Selve treningsperioden bestod av 6 treningsøkter fordelt over 14 dager med 1 eller 2 dager hvile mellom hver treningsøkt. Hver treningsøkt foregikk på sykkel og bestod av 4-6 repetisjoner à 30 sekunder med maksimal innsats, med 4 minutter rolig arbeid mellom hver repetisjon. Angelopoulos et al. (2002) undersøkte effekten av 10 dagers daglig trening med moderat intensitet på glukosetoleranse hos stillesittende

menn med abdominal fedme og normal glukosetoleranse. Forfatterne fant økt glukosetoleranse, målt som redusert areal under kurven for glukose, som følge av treningsperioden. Selve treningen hadde en varighet på 40 minutter og bestod av gange og sykling på 70-80 prosent av aldersforventet HF_{maks}

Resultatet av den foreliggende studien støttes med andre ord av Babraj et al. (2009) og Angelopoulos et al. (2002). I studien til Babraj et al. (2009) og Angelopoulos et al. (2002) var forsøkspersonene henholdsvis 21 ± 2 år og $31,7 \pm 2,4$ år (gjennomsnitt \pm SEM). Forsøkspersonene i den foreliggende studien hadde en gjennomsnittsalder (variasjonsbredde) på 53 (42-64) år. Ut i fra disse opplysningene er det lite som tyder på at alder er en utslagsgivende faktor for de endringer som kan observeres i glukosetoleranse etter kortsiktig utholdenhetstrening. Type utholdenhetstrening er trolig heller ikke en utslagsgivende faktor. Babraj et al. (2009) benyttet seg av sprintintervalltrening, mens Angelopoulos et al. (2002) benyttet seg av kontinuerlig trening. I likhet med Angelopoulos et al. (2002) ble også kontinuerlig trening benyttet i den foreliggende studien, men da med korte pauser inkludert. Et fellestrekk for alle studiene er at de inkluderte stillesittende menn, anvendte moderat eller høy intensitet ved gjennomføring av treningsøktene og benyttet sykkel som bevegelsesmåte.

I den foreliggende studien ble OGTT utført 15-17 timer etter siste treningsøkt. Angelopoulos et al. (2002) utførte OGTT 24 timer etter siste treningsøkt. Babraj et al. (2009) utførte OGTT 2 og 3 dager etter siste treningsøkt. Forbedringer i insulinsensitivitet etter kortsiktig utholdenhetstrening er observert inntil 24 timer etter trening, men ikke 72 timer etter trening (Whyte et al., 2010). Med dette som grunnlag kan den økte glukosetoleransen som ble observert i den foreliggende studien og studien til Angelopoulos et al. (2002), delvis tilskrives effekten av siste treningsøkt (akutt treningseffekt). Noen hevder i midlertidig at når OGTT utføres innen 24 timer etter siste treningsøkt reflekterer det både akutt og kronisk treningstilpasning (Babraj et al., 2009; Rogers, 1989). Den økte glukosetoleransen som ble observert i studien til Babraj et al. (2009) reflekterer trolig derfor kronisk eller langvarig treningstilpasning.

I likhet med den foreliggende studien er både studien til Angelopoulos et al. (2002) og Babraj et al. (2009) en før-etter sammenligning, der forsøkspersonene fungerte som sin egen kontroll. Vi vet med andre ord ikke hva som ville ha skjedd dersom samme gruppe personer ikke hadde gjennomgått treningsintervensjonen. Dette er verdt å ta i

betraktning ved tolkning av resultatene. I tillegg er det vært og merke seg at samtlige studier inkluderte få forsøkspersoner, hvilket innebærer stor usikkerhet.

Ikke alle studier kan vise til forbedret glukosetoleranse hos ikke-diabetikere etter kortsiktig utholdenhetstrening (≤ 3 uker). Både studien til Whyte et al. (2010), Kang et al. (1996) og Cononie et al. (1994) står i kontrast til den foreliggende studien hva gjelder observasjoner i glukosetoleranse. Whyte et al. (2010) undersøkte effekten av 2 uker sprintintervalltrening på helserelaterte variabler, deriblant glukosetoleranse, hos stillesittende menn med overvekt eller fedme. Ingen endringer ble observert i areal under kurven for glukose verken 24 timer eller 72 timer etter siste treningsøkt. Sammenlignet med den foreliggende studien ble OGTT (den første) gjennomført noen timer senere i studien til Whyte et al. (2010), og dessuten var forsøkspersonene noe yngre (mellom 18 og 40 år). Ved gjennomføring av OGTT ble blodprøver tatt hvert 30. minutt i studien til Whyte et al. (2010) mot hvert 20. minutt fram til 60 minutter og deretter hvert 30. minutt til 120 minutter i den foreliggende studien. Disse forskjellene kan være en mulig forklaring på sprikende resultater. Til opplysning inkluderte begge studiene < 12 forsøkspersoner.

Kang et al. (1996) observerte ingen endringer i glukosetoleranse da de undersøkte den akutte effekten av utholdenhetstrening på ulike intensiteter hos 6 overvektige personer. Hver forsøksperson gjennomgikk to 7-dagers treningsprogrammer, der det ene programmet bestod av 70 minutter sykling på 50 prosent av VO_{2peak} og det andre programmet av 50 minutter sykling på 70 prosent av VO_{2peak} . Plasma glukoseresponsen under en OGTT var uendret etter begge programmene. I forhold til den foreliggende studien var et mindre antall forsøkspersoner inkludert og treningsintensiteten lavere. Dette kan være en mulig forklaring på hvorfor ikke Kang et al. (1996) greide å observere forbedret glukosetoleranse.

Cononie et al. (1994) observerte uforandret glukosetoleranse hos tidligere stillesittende eldre personer etter både 1 og 7 dagers trening, der OGTT ble utført 15-20 timer etter trening. Treningen bestod av gange på tredemølle og stasjonær sykling i 50-55 minutter per dag på 65-75 prosent av VO_{2maks} . Treningen ble splittet opp i bolker à 15-20 minutter, der hver forsøksperson gjennomførte 3-4 bolker med trening daglig. I forhold til den foreliggende studien var det både færre ($n=9$) og eldre forsøkspersoner i studien til Cononie et al. (1994). Dessuten var treningsintensiteten noe lavere, pausene mellom

hver treningsbolke mye lengre (5min) og glukosetoleranse ble målt under en 3 timer lang OGTT. Sannsynligvis kan disse forholdene bidra til å forklare ulikhetene i resultatene.

Trenings- eller kostholdsindusert vekttap har vist seg å kunne bidra til økt glukosetoleranse hos normalvektige og overvektige middelaldrene menn og kvinner (Katzel et al., 1995; Weiss et al., 2006). I studiene til Whyte et al. (2010) og Cononie et al. (1994), som begge observerte uendret glukosetoleranse etter trening, var kroppsvekten uendret. I den foreliggende studien, hvor glukosetoleransen var forbedret etter trening, ble det observert en liten men signifikant vektreduksjon. Ut fra disse opplysningene er det mye som tyder på at de treningsinduserte forbedringene i glukosetoleranse, som kunne observeres i denne studien, nettopp kan tilskrives vekttap. Når det er sagt er det verdt å nevne at andre studier har funnet forbedret glukosetoleranse etter kortsiktig (Babraj et al., 2009; Angelopoulos et al., 2002) og langsiktig (Bruce et al., 2006) utholdenhetstrening uten endringer i kroppsvekt. Hvor avgjørende vekttap er for forbedringer i glukosetoleranse som kan observeres etter trening er dermed usikkert.

Vekttap sammen med alder og type trening er trolig av mindre betydning, mens treningsintensitet og tidspunkt for måling av glukosetoleranse trolig er av større betydning for de endringer som kan observeres i glukosetoleranse etter kortsiktig utholdenhetstrening.

5.3 Redusert fastende plasmaglukose og 2 timer glukosekonsentrasjon under OGTT

Fastende plasmaglukosekonsentrasjon var signifikant lavere etter, sammenlignet med før treningsperioden ($5,3 \pm 0,3 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ før og $4,8 \pm 0,3 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ etter treningsperioden). Også 2 timer glukosekonsentrasjon under OGTT ble redusert som følge av treningsperioden, da fra $5,5 \pm 0,3 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ til $5,0 \pm 0,3 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$. Noen av kriteriene som brukes ved diagnostisering av diabetes er fastende plasmaglukose $\geq 7,0 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ og 2 timer plasmaglukose etter inntak av 75 gram glukose $\geq 11,1 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ (Colberg et al., 2010). I den foreliggende studien ble både fastende plasmaglukose og 2 timer glukosekonsentrasjon under en OGTT signifikant redusert. For forsøkspersonene medførte treningsperioden med andre ord en redusert risiko for utvikling av diabetes. I tillegg ble det observert bedret glykemisk kontroll hos forsøkspersonene. Fastende plasmaglukose er et mindre brukt mål på glykemisk kontroll, men kan benyttes når

intervensjonen er for kort til at glykemisk kontroll fullt ut kan reflekteres i HbA_{1c} (Gordon et al., 2008). Nettopp kort intervensjon var tilfellet i denne studien.

Den økte glukosetoleransen som ble funnet i denne studien står i stil med hva Angelopoulos et al. (2002) fant i sin studie, men i kontrast til hva både Whyte et al. (2010), Babraj et al. (2009) og Cononie et al. (1994) observerte i sine studier. Både Whyte et al. (2010) og Babraj et al. (2009) benyttet sprintintervalltrening i sine intervensjoner. Cononie et al. (1994) benyttet kontinuerlig trening i 50-55 minutter på moderat intensitet i sin studie (65-75 % av VO_{2maks}). I forhold til den foreliggende studien var intensiteten lavere og treningsvarigheten noe kortere i studien til Cononie et al. (1994). Selv om ikke intensiteten var lavere, derimot høyere, var den totale treningstiden mye lavere i studien til Whyte et al. (2010) og Babraj et al. (2009) enn i den foreliggende studien. Nettopp forskjeller i total treningstid kan være en mulig forklaring på sprikende resultater. Sammenligner man denne studien med andre lignende studier (Whyte et al., 2010; Babraj et al., 2009; Cononie et al., 1994) synes antall minutter på høy intensitet også å være av betydning for de endringer som kan observeres i fastende plasmaglukose og 2 timer glukosekonsentrasjon under OGTT. Moderat til høy intensitet og langvarig sammenhengende arbeid var tilfelle både i den foreliggende studien og i studien til Angelopoulos et al. (2002). Intensitet og varighet har vist seg å være blant de viktigste faktorene som påvirker energiforbruket under trening (Colberg et al., 2010).

Flere studier kan vise til bedre glykemisk kontroll og risikoreduksjon for utvikling av diabetes hos eldre eller yngre personer etterfulgt av utholdenhetstrening (Sandvei et al., 2012; Bruce et al., 2006; Hughes et al., 1993). Flere av disse studiene har gått over en lengre periode, 8-12 uker. I denne studien finner vi bedret glykemisk kontroll og redusert risiko for utvikling av diabetes allerede etter 3 uker trening. Dette viser med andre ord at det ikke må trenes i flere uker for å oppnå helsemessige fordeler.

5.4 Insulinsensitivitet

Selv om det var en tendens ble det ikke funnet redusert insulinrespons, som tyder på økt insulinsensitivitet, som følge av treningsperioden. Dette til tross for klare tendenser til lavere insulinkonsentrasjon i blodet etter, sammenlignet med før treningsperioden både ved 60 og 90 minutter under gjennomføring av OGTT. Fastende insulinkonsentrasjon ble noe redusert som følge av treningsperioden uten å endre seg signifikant. Derimot ble

det observert en statistisk signifikant endring ved 120 minutter etter inntak av glukosedrikken (se figur 4-6). Økt glukosetoleranse sammen med noe lavere insulinnivåer kan tyde på tendenser til økt insulinsensitivitet i skjelettmuskulaturen.

Av andre lignende studier som foreligger på området kan flere vise til redusert insulinsekresjon etterfulgt av utholdenhetstrening (Richards et al., 2010; Whyte et al., 2010; Babraj et al., 2009; Winnick et al., 2008; Bruce et al., 2006; Cononie et al., 1994; Angelopoulos et al., 2002). Noen av disse studiene kan i midlertidig også vise til uendret insulinsensitivitet som følge av treningen (Whyte et al., 2010; Cononie et al., 1994). Motstridige resultater kan muligens forklares ut i fra når OGTT ble utført og hvilke målemetode som er benyttet for å undersøke insulinsensitivitet. Whyte et al. (2010) benyttet seg av OGTT og fant økt insulinsensitivitet 24 timer etter, men ikke 72 timer etter siste treningsøkt. Richards et al. (2010) benyttet seg av `hyperinsulinemic-euglycemic clamp` teknikk og er en av færre som kan vise til økt insulinsensitivitet 72 timer etter siste treningsøkt hos yngre overvektige personer etter bare 6 økter med sprintintervalltrening fordelt på 14 dager. OGTT reflekterer hovedsakelig helkropps-insulinsensitivitet og clamp teknikk perifer insulinsensitivitet. Når vi vet at trening hovedsakelig forbedrer perifer insulinsensitivitet, vil målemetode trolig være en avgjørende faktor for de observasjoner som kan gjøres. Når OGTT ble utført i de overfor nevnte studiene varierte fra 15-20 timer og opp til 72 timer etter siste treningsøkt. Ved utførelse av OGTT så nærme som 15-20 timer etter siste treningsøkt vil det trolig gjenspeile den akutte treningseffekten. Når OGTT utføres 72 timer etter siste treningsøkt vil det trolig gjenspeile den kroniske treningseffekten.

Cononie et al. (1994), Angelopoulos et al. (2002), Whyte et al. (2010) og Kang et al. (1996) er alle studier som i hovedsak har undersøkt den akutte effekten av utholdenhetstrening over en kort periode (≤ 3 uker) på metabolske variabler. Kang et al. (1996) observerte redusert areal under kurven for insulin hos overvektige menn etter 50 minutter daglig trening i 7 dager på 70 prosent av VO_{2peak} . Ingen endringer i areal under kurven for insulin eller glukose ble observert ved trening på 50 prosent av VO_{2peak} (areal under kurven for glukose var uendret ved trening på 70 % av VO_{2peak}). I tillegg til redusert areal under kurven for insulin observerte Cononie et al. (1994) redusert fastende insulinkonsentrasjon. Ingen endringer ble observert i areal under kurven for glukose, fastende eller 2 timer glukosekonsentrasjon (OGTT). Tilsvarende funn ble gjort i studien til Whyte et al. (2010). Mens sistnevnte inkluderte yngre voksne personer

inkluderte Cononie et al. (1994) eldre personer. Ut i fra disse opplysningene synes ikke alder å være av stor betydning for de endringer som kan observeres i insulinsensitivitet etterfulgt av utholdenhetstrening. Til opplysning ble middelaldrende personer inkludert i den foreliggende studien, der vi verken fant signifikant reduksjon av areal under kurven for insulin eller fastende insulinkonsentrasjon. Short et al. (2003) fant økt insulinsensitivitet hos yngre personer, men ikke hos middelaldrene og eldre personer da de undersøkte effekten av utholdenhetstrening på moderat intensitet 3-4 ganger ukentlig i 16 uker. Yngre personer responderer muligens bedre på trening enn eldre personer hva gjelder insulinsensitivitet. Fra før vet vi at forekomsten av insulinresistens øker med alderen (Ryan, 2000).

Selv om det totale treningsvolumet var mye større i denne studien enn i studien til Whyte et al. (2010), var intensiteten lavere. Trolig er treningsintensitet av betydning for de endringer som kan observeres i insulinsensitivitet. Også treningsfrekvens ser ut til å være av betydning. Treningsfrekvensen var lavere i denne studien enn i studien til Cononie et al. (1994). I studien til Cononie et al. (1994) ble 7 treningsøkter fordelt på 7 dager, mot 8 treningsøkter fordelt på 18 dager i denne studien. Går det mer enn 24 timer etter siste treningsøkt ser det ut til at den treningsinduserte forbedringen i insulinsensitivitet faller bort (Whyte et al., 2010). I denne studien var det 2 perioder med mer enn 24 timers mellomrom mellom treningsøktene (ingen trening lørdag og søndag).

Angelopoulos et al. (2002) observerte redusert areal under kurven for glukose og insulin, fastende glukosekonsentrasjon og 2 timer glukose- og insulinkonsentrasjon (OGTT). Ser vi bort i fra redusert areal under kurven for insulin, er observasjonene til Angelopoulos et al. (2002) identiske med hva som ble observert i denne studien. Når vi sammenligner disse studiene finner vi at begge hovedsakelig inkluderte utrente middelaldrende menn med overvekt eller fedme uten uttalt diabetes. Videre bestod treningsøktene i begge studiene av relativt lange arbeidsperioder med moderat til høy intensitet.

Et fellestrekk for alle de nevnte studiene (Angelopoulos et al., 2002; Whyte et al., 2010; Cononie et al., 1994; Kang et al., 1996) er at de inkluderte ≤ 12 forsøkspersoner. Dette innebærer en viss usikkerhet. Dersom vi sammenligner denne studien med overfor nevnte og andre lignende studier synes alder, intensitet, utgangsverdier av insulin- og glukosenivåer, treningsfrekvens og treningsvarighet å være av betydning for de akutte

endringer som kan observeres etter kortsiktig utholdenhetstrening. Treningsvarighet har vært antydnet å være en av de viktigste faktorene som kontrollerer insulinresponsen til trening (Houmard et al., 2004). Grunnen til at vi ikke observerte en signifikant forbedring av insulinsensitiviteten i denne studien kan muligens skyldes for kort treningsintervensjon eller rett og slett for lav treningsfrekvens.

5.5 Potensielle fysiologiske mekanismer ved forbedret glukosetoleranse og tendens til økt insulinsensitivitet etterfulgt av utholdenhetstrening

Den foreliggende studien var ikke designet for å kunne kartlegge de fysiologiske mekanismene som er ansvarlig for de forbedringer og tendenser til forbedringer som ble observert i henholdsvis glukosetoleranse og insulinsensitivitet. Potensielle fysiologiske mekanismer kan i midlertidig diskuteres ved å trekke paralleller til andre lignende studier.

Burgomaster et al. (2007) var de første til å vise at sprintintervalltrening over 6 uker øker GLUT 4 innhold i skjelettmuskulaturen. GLUT 4 innholdet var allerede økt signifikant etter 1 uke trening, men 6 uker trening gav den største økningen. Resultatet til Burgomaster et al. (2007) samsvarer med hva Hood et al. (2011) og Little et al. (2010) observerte i sine studier. Little et al. (2010) fant en sterk økning av GLUT 4 innhold i skjelettmuskulaturen etter bare 6 økter utholdenhetstrening fordelt over 2 uker. Hver økt bestod av 8-12 drag à 60 sekunder på nær maksimal innsats, med 75 sekunder pause mellom hvert drag. Både Little et al. (2010) og Burgomaster et al. (2007) inkluderte yngre menn i sine studier, og det er dermed usikkert om deres resultater er gyldige for middelaldrende og eldre personer. Enkelte studier har i midlertidig funnet økt konsentrasjon av GLUT 4 innhold i skjelettmuskulaturen hos middelaldrene og eldre personer etter utholdenhetstrening (Houmard et al., 1993; Little et al., 2011). Little et al. (2011) undersøkte effekten av høyintensiv trening med lavt volum på glukoseregulering og endringer i skjelettmuskulaturen hos eldre type 2 diabetikere. I tillegg til markant økt GLUT 4 innhold i skjelettmuskulaturen og en signifikant reduksjon av 24 timer glukosekonsentrasjon i blodet, fant forfatterne økt maksimal aktivitet av sitrat syntase, økt proteininnhold av Kompleks II, Kompleks III, Kompleks IV og mitofusion 2. Økning i GLUT 4 innhold er kanskje den største fysiologiske endringen som kan forklare økt glukosetoleranse.

Ryder et al. (2001) undersøkte de intracellulære mekanismene som medfører økning i glukoseopptak i respons til insulin og trening i skjelettmuskulaturen. Forfatterne fant at trening fører til endring i uttrykk og aktivitet av nøkkelproteiner som er involvert i selve insulin signaloverføringen. Frøsig et al. (2007) studerte mekanismene som forklarer forbedret insulin-stimulert glukoseopptak etter trening i skjelettmuskulaturen ved å la 8 menn utføre ettbeins utholdenhetstrening à 1-2 timer 4-6 ganger i uka over 3 uker. I tillegg til økt innhold av GLUT 4 fant de økt proteininnhold av Akt 1/2, AS160 og hexokinase 2 i musklene i respons til trening. Insulin-stimulert PI3-kinase aktivitet og protein kinase B (Akt) aktivitet har vist seg å være uendret hos middelaldrende menn etter kortsiktig utholdenhetstrening på moderat intensitet (Tanner et al., 2002). Trolig har noen av de fysiologiske endringene Frøsig et al. (2007) observerte i sin studie intruffet hos forsøkspersonene i den foreliggende studien.

Sammenlignet med før treningsperioden ble det observert et noe annerledes forløp i insulinresponsen til OGTT etter. I gjennomsnitt fikk forsøkspersonene en noe raskere frisetting av insulin og et raskere fall fram mot 2 timer, hvor det ble observert en signifikant reduksjon (se figur 4-6). Det er vanskelig å trekke sammenligninger til andre lignende studier, da ingen eller få har brukt 20. minutters intervaller ved gjennomføring av OGTT. Akkurat hvilke fysiologiske mekanismer som bidrar til denne endringen er usikkert. Uansett, dette kan være spennende å forske videre på.

5.6 Redusert HOMA-IR

HOMA-IR ble beregnet på grunnlag av fastende insulin- og glukosekonsentrasjon i blodet for å ta med betydningen av insulinresistens. Som vi kan se av tabell 4-4 ble HOMA-IR signifikant redusert som følge av treningsperioden, da fra $2,0 \pm 0,3$ til $1,5 \pm 0,2$. I følge Matsuda (<http://mmatsuda.diabetes-smc.jp/MIndex.html>) foreligger normalverdier når HOMA-IR er $\leq 1,6$ og insulinresistens ved verdier $\geq 2,5$. Forsøkspersonene i denne studien lå med andre ord i gjennomsnitt noe utenfor normalområdet før, men ikke etter treningsperioden. Det betyr at gruppen som helhet gikk fra å være litt insulinresistente til å oppnå normale verdier, noe som tyder på gunstig effekt av treningsperioden.

Høy HOMA-IR har vært assosiert med økt forekomst av nedsatt glukosetoleranse og derigjennom økt risiko for utvikling av diabetes (Song et al., 2007; Matsumoto et al., 1997). Når HOMA-IR blir redusert, som i denne studien, innebærer det en

risikoreduksjon for utvikling av diabetes. Når det er sagt kan man stille spørsmålsteget ved om HOMA-IR er en god måte å kvantifisere insulinresistens på.

Johnson et al. (2009) er en av flere studier som har undersøkt den kortsiktige effekten av utholdenhetstrening på insulinresistens hos stillesittende personer ved å beregne HOMA-IR. I kontrast til den foreliggende studien fant de ingen endringer i HOMA-IR etterfulgt av utholdenhetstrening over tilnærmet like lang periode. Uendret kroppsvekt i studien til Johnson et al. (2009) og redusert kroppsvekt i denne studien kan trolig forklare noe av forskjellen. Vekttap har nemlig vært assosiert med økt insulinsensitivitet og redusert insulinresistens (Ryan, 2000). Nowak et al. (2008) fant derimot redusert HOMA-IR uten endringer i kroppsvekt hos middelaldrende overvektige personer etter trening i vann over en 3-månders periode. Dette resultatet støttes av Kodama et al. (2007), som fant redusert HOMA-IR hos eldre personer etter kombinert styrke- og utholdenhetstreninger over 12 uker.

I og med at HOMA-IR er basert på fastende insulin- og glukosenivåer i blodet vil tidspunktet for når disse blodprøvene tas trolig være helt avgjørende for hvilke endringer som kan observeres. På samme måte som ved måling av glukosetoleranse og insulinsensitivitet vil man få den akutte treningseffekten ved måling få timer etter siste treningsøkt og den kroniske effekten hvis man måler mange timer etter siste treningsøkt.

5.7 Utholdenhetstrening og blodlipider

Høye nivåer av total kolesterol og LDL-kolesterol, samt lave nivåer av HDL-kolesterol har vært assosiert med økt risiko for kardiovaskulære sykdommer (Tambalis et al., 2009; Huxley et al., 2011). Både total kolesterol og LDL-kolesterol ble signifikant redusert som følge av treningsperioden. I tillegg ble det observert en liten, men signifikant økning av HDL-kolesterol (se *tabell 4-3*). For forsøkspersonene medførte treningsperioden med andre ord en redusert risiko for utvikling av kardiovaskulære sykdommer.

Pronk (1993) studerte den akutte effekten av en treningsøkt på plasmalipider og lipoproteiner i blodet, og konkluderte med at en enkelt treningsøkt fører til en forbigående økning i HDL og reduksjon av triglyseridnivå hos menn. De treningsinduserte endringene i plasmalipider og lipoproteiner syntes å falle tilbake til utgangsverdier 48 timer etter trening. Videre virket varigheten og intensiteten på trening

å være direkte relatert til de endringer som kunne observeres i plasmalipider og lipoproteiner.

I den foreliggende studien var varigheten av hver treningsøkt relativt lang og intensiteten moderat til høy. Dette kan være noe av forklaringen på de signifikante endringene som ble observert i LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og total kolesterol. Når det er sagt at det viktig å påpeke at blodprøver for måling av lipider ble tatt få timer (15-17 timer) etter siste treningsøkt, og nettopp derfor er det trolig bare den akutte treningseffekten vi ser i denne studien. Om samme resultat hadde vært observert ved måling 48 timer etter siste treningsøkt er uvisst.

Sandvei et al. (2012) undersøkte effekten av sprintintervalltrening og kontinuerlig løpetrening på 70-80 prosent av HF_{maks} over 8 uker på blant annet kolesterolverdier hos yngre personer. Det ble funnet redusert total kolesterol og LDL-kolesterol hos personene som hadde gjennomført sprintintervalltrening. Ingen endringer ble observert verken i total kolesterol, LDL-kolesterol eller HDL-kolesterol hos personene som hadde gjennomført kontinuerlig løpetrening. Sistnevnte observasjoner står på mange måter i kontrast til den foreliggende studien. Sandvei et al. (2012) inkluderte yngre personer med høyere VO_{2maks} , lavere BMI, lavere andel kroppsfett og bedre lipidprofil ved begynnelsen av treningsintervensjonen enn hva som var tilfellet i denne studien. I tillegg ble måling av kolesterolnivåer i blodet utført > 60 timer etter siste treningsøkt mot > 15 timer i denne studien. Mens den gjennomsnittlige kroppsvekten til forsøkspersonene i denne studien ble signifikant redusert som følge av intervensjonsperioden, holdt kroppsvekten seg uendret i studien til Sandvei et al. (2012). Trolig kan en eller flere av disse forholdene forklare noen av de motstridige resultatene. Treningsindusert vekttap sammen med kaloribegrensning har for eksempel vist seg å resultere i økt HDL-kolesterol, redusert LDL-kolesterol og redusert triglyseridnivå (Lefevre et al., 2009).

Resultatet av den foreliggende studien samsvarer med hva både Halbert et al. (1999) og Tambalis et al. (2009) kom fram til i sine studier. Begge utarbeidet en omfattende oversiktsartikkel der de gjennomgikk randomiserte kontrollerte studier med minimum 4 uker (Halbert et al., 1999) og 12 uker (Tambalis et al., 2009) treningsintervensjon. Halbert et al. (1999) fant at utholdenhetstrening resulterte i små, men statistisk signifikante reduksjoner av total kolesterol og LDL-kolesterol, samt en økning i HDL-kolesterol. Tambalis et al. (2009) fant at utholdenhetstrening med høy intensitet primært

medførte gunstige endringer i HDL-kolesterol hos voksne personer uavhengig av alder og kjønn.

Kort oppsummert synes kortsiktig utholdenhetstrening å medføre økt HDL-kolesterol, samt redusert total- og LDL-kolesterol. Trolig vil en dokumentert effekt av kortsiktig utholdenhetstrening bare reflektere akutt treningstilpasning, eller en kombinasjon av akutt og kronisk treningstilpasning. Hvor lenge treningseffekten varer er trolig avhengig av intensitet og varighet.

5.8 Laktatprofil på sykkel

Alle forsøkspersonene gjennomførte test av laktatprofil på sykkel før og etter treningsperioden. Av *figur 4-3* ser vi at laktatkonsentrasjonen i blodet var signifikant lavere etter sammenlignet med før treningsperioden både ved 135, 150 og 165 watt belastning. I tillegg var hjertefrekvensen signifikant redusert ved 165 watt (se *figur 4-4*). Nesten samtlige forsøkspersoner gav uttrykk for at de følte seg i bedre fysisk form etter treningsperioden. Denne følelsen kan ikke forklares ut i fra VO_{2peak} , da den holdt seg uendret fra før til etter treningsperioden. Derimot er lavere laktatkonsentrasjon i blodet ved økende belastning etter, sammenlignet med før treningsperioden en mulig forklaring.

5.9 Andre variabler

Ingen endringer ble observert i VO_{2peak} som følge av treningsperioden. Dette var kanskje litt overraskende da intensiteten på trening var moderat til høy (75-80 % av VO_{2peak}). Fra før vet vi at høyintensiv utholdenhetstrening er mer effektivt enn lavintensiv utholdenhetstrening for å øke VO_{2maks} (Helgerud et al., 2007). Resultatet av den foreliggende studien samsvarer riktignok med hva Winnick et al. (2007) fant i sin studie, men står i kontrast til hva både Whyte et al. (2010) og Bruce et al. (2006) observert i sine studier. Whyte et al. (2010) fant økt VO_{2maks} hos personer med overvekt eller fedme etter 2 uker sprintintervalltrening. Bruce et al. (2006) fant økt VO_{2peak} etter kontinuerlig utholdenhetstrening i 60 minutter 5 dager i uka i 8 uker hos samme type personer. Treningen i sistnevnte studie foregikk på 65-70 prosent av VO_{2peak} . I forhold til den foreliggende studien var treningsintensiteten lavere i studien til Bruce et al. (2006), men treningsperioden varte i 5 uker lenger. I studien til Whyte et al. (2010) og Bruce et al. (2006) hadde forsøkspersonene en VO_{2peak} og VO_{2maks} på henholdsvis $32,8 \pm 1,4 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ og $23,5 \pm 2,3 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ved intervensjonsstart.

I den foreliggende studien hadde forsøkspersonene en betydelig høyere VO_{2peak} ved intervensjonsstart ($39,8 \pm 1,8 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$). Forskjeller i treningsintensitet, treningsvarighet og VO_{2peak} eller VO_{2maks} ved utgangspunktet er trolig av betydning for de endringer som kan observeres i VO_{2peak} eller VO_{2maks} etter av utholdenhetstrening.

Verken mengde muskelmasse (%) eller kroppsfett (%) endret seg som følge av treningsperioden. I løpet av en 3-ukersperiode er det begrenset hva man kan forvente av endringer i muskelmasse og kroppsfett, da særlig når det ikke foreligger noen kostholds restriksjoner. Dessuten vil det alltid være noen feilkilder inn i bilde når muskelmasse og kroppsfett måles ved hjelp av et måleinstrument (i denne studien ved InBody 720).

HbA_{1c} (%) var uendret etter perioden. Dette er på en måte en styrke for studien. HbA_{1c} sier noe om hvor mye glukose som er bundet til hemoglobinet i de røde blodcellene. De røde blodcellene har en levetid på ca. 120 dager (Krishnan & Dixit, 2009), og nettopp derfor blir HbA_{1c} nevnt som en indikator på langtidsblodsukkeret. Når HbA_{1c} ikke endrer seg på 3 uker er det som forventet.

5.10 Metodiske betraktninger ved studien

5.10.1 Studiedesign

Den foreliggende studien er en før-etter sammenligning, der hver forsøksperson fungerte som sin egen kontroll. Det innebærer at vi ikke vet hva som ville ha skjedd dersom samme gruppe personer hadde fortsatt i sin tidligere lite fysiske livsstil. Dette må tas i betraktning ved tolkning av resultatene. En gruppe med matchede kontrollpersoner kunne vært med på å styrke studiens resultater.

5.10.2 Utvalg

Av hensyn til tid og arbeidskapasitet ble bare 11 forsøkspersoner inkludert i hoveddelen av studien. Man kan spørre seg selv om 11 personer er et godt og representativt utvalg. Selv om det ikke var et eneste frafall burde utvalget vært større for å styrke studiens kvalitet. Forsøkspersonene i den foreliggende studien representerer bare en bitte liten andel av en større populasjon. Om resultatet av denne studien vil være tilsvarende resultatet for hele populasjonen er svært usikkert. Et lite utvalg innebærer ofte stor usikkerhet, da få verdier kan være utslagsgivende for endelige resultater. På en annen side vil signifikante resultater med få forsøkspersoner, som her funnet, trolig være med

på å avdekke graden av effekt. Et større utvalg ville skapt mindre usikkerhet omkring resultatene av den foreliggende studien.

5.10.3 Treningsintensitet

Treningsintensitet ble beregnet ut i fra VO_{2peak} og forsøkspersonenes laktatprofil ved å relatere HF til VO_2 . På den måten fant vi en nedre og øvre hjertefrekvens som tilsvarte henholdsvis 75 og 80 prosent av VO_{2peak} (intensitet på treningsøktene). Dette blir en omtrentlig utregning og er ikke et presist mål. Således medførte denne måten å regne ut treningsintensitet på en ekstra feilkilde, noe som ikke styrker studiens kvalitet.

Maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) ble test to ganger før treningsperioden. VO_{2peak} ble oppgitt isteden for VO_{2maks} fordi ikke alle forsøkspersonene nådde en avflatning av oksygenopptaket under fortsatt økende belastning ved test av VO_{2maks} . Det innebærer at vi ikke vet om forsøkspersonene tok ut alt de var gode for under test eller ikke.

Forsøkspersonene kan i så måte ha gitt seg før maksimal innsats eller når de rett og slett ikke ville mer. Samtlige forsøkspersoner klassifiserte i midlertidig anstrengelsen helt på slutten av VO_{2maks} -testen som 19 på Borg skala (svært anstrengende) både før og etter treningsperioden (Borg, 1970). Det vil med andre ord si at de gav så nær maksimal innsats som mulig under test. Grunnen til at samtlige forsøkspersoner ikke oppgav 20 på Borg skala skyldtes først og fremst at de følte seg ukomfortable med munnstykket. Å benytte andre apparaturer for måling av oksygenopptak, for eksempel pust-til-pust metoden, ville trolig vært et bedre alternativ.

I og med at treningsintensitet ble beregnet ut i fra VO_{2peak} kan en eller flere av forsøkspersonene ha trent på en lavere intensitet enn hva som var ment å gjøre. Dette er i tilfelle uheldig for studien. Å beregne treningsintensitet ut i fra HF_{maks} istedenfor VO_{2peak} hadde muligens vært et bedre og mer presist mål på anstrengelse. Men da kunne ikke HF_{maks} vært målt som i den foreliggende studien. Et godt alternativ kunne være å la FP sykle alt han kunne i en lignende protokoll uten munnstykket. Når det er sagt er det viktig å påpeke at utrente og dårlig trente personer har en tendens til og ikke presse seg til det maksimale, og nettopp derfor er det svært usikkert om de ville nådd HF_{maks} .

5.11 Praktisk betydning

Resultatene av denne studien viser at utholdenhetstrening over 3 uker kan bidra til økt glukosetoleranse og forbedret lipidprofil hos utrente middelaldrende menn. Det reduserer risikoen for utvikling av diabetes og kardiovaskulære sykdommer. Om disse

gunstige helseeffektene er oppnådd > 17 timer etter trening er i midlertidig usikkert. Likevel ansees disse resultatene som viktige. Tre treningsøkter per uke innebærer 3 dager i uka med økt insulinsensitivitet. Videre studier er nødvendig for å undersøke om 3-ukers trening bare kan gjenspeile akutt og ikke kronisk treningseffekt.

Utholdenhetstreningen som inngikk i denne studien var krevende for deltagerne å gjennomføre. Dermed er det usikkert hvor aktuelt nettopp denne type trening er for hele populasjonen. Fra før er det godt kjent at motivasjon og mestring er viktig for å drive fysisk aktivitet og trening. For personer som innehar eller er i ferd med å utvikle unormal glukosetoleranse og ugunstig lipidprofil vil denne type utholdenhetstrening derimot trolig være et godt alternativ for å bedre deres helsesituasjon.

5.12 Konklusjon

Denne studien viser at 8 økter med utholdenhetstrening, fordelt over 3 uker, kan forbedre glukosetoleransen, øke HDL-kolesterol og redusere total- og LDL-kolesterol hos utrente middelaldrende menn.

Referanseliste

Abdul-Ghani, M. A. & DeFronzo, R. A. (2010). Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J.Biomed.Biotechnol.*, 2010, 476279.

Abdul-Ghani, M. A., Matsuda, M., Balas, B., & DeFronzo, R. A. (2007). Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*, 30, 89-94.

Alberti, K. G., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A. et al. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*, 120, 1640-1645.

Anderson, L. J., Erceg, D. N., & Schroeder, E. T. (2012). Utility of multifrequency bioelectrical impedance compared with dual-energy x-ray absorptiometry for assessment of total and regional body composition varies between men and women. *Nutr.Res.*, 32, 479-485.

Angelopoulos, T. J., Schultz, R. M., Denton, J. C., & Jamurtas, A. Z. (2002). Significant enhancements in glucose tolerance and insulin action in centrally obese subjects following ten days of training. *Clin.J.Sport Med.*, 12, 113-118.

Babraj, J. A., Vollaard, N. B., Keast, C., Guppy, F. M., Cottrell, G., & Timmons, J. A. (2009). Extremely short duration high intensity interval training substantially improves insulin action in young healthy males. *BMC.Endocr.Disord.*, 9, 3.

Bergeron, J., Couillard, C., Despres, J. P., Gagnon, J., Leon, A. S., Rao, D. C. et al. (2001). Race differences in the response of postheparin plasma lipoprotein lipase and hepatic lipase activities to endurance exercise training in men: results from the HERITAGE Family Study. *Atherosclerosis*, 159, 399-406.

Bonora, E., Kiechl, S., Willeit, J., Oberhollenzer, F., Egger, G., Targher, G. et al. (1998). Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*, 47, 1643-1649.

Booth, F. W., Roberts, C. K. and Laye, M. J. (2012). Lack of Exercise Is a Major Cause of Chronic Diseases. *Comprehensive Physiology*. 2:1143–1211.

Booth, F. W. & Laye, M. J. (2009). Lack of adequate appreciation of physical exercise's complexities can pre-empt appropriate design and interpretation in scientific discovery. *J.Physiol*, 587, 5527-5539.

Borg, G. (1970). Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand.J.Rehabil.Med.*, 2, 92-98.

Bruce, C. R., Thrush, A. B., Mertz, V. A., Bezaire, V., Chabowski, A., Heigenhauser, G. J. et al. (2006). Endurance training in obese humans improves glucose tolerance and mitochondrial fatty acid oxidation and alters muscle lipid content. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab*, 291, E99-E107.

Burgomaster, K. A., Cermak, N. M., Phillips, S. M., Benton, C. R., Bonen, A., & Gibala, M. J. (2007). Divergent response of metabolite transport proteins in human skeletal muscle after sprint interval training and detraining. *Am.J.Physiol Regul.Integr.Comp Physiol*, 292, R1970-R1976.

Carr, M. C. & Brunzell, J. D. (2004). Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 89, 2601-2607.

Carroll, S. & Dudfield, M. (2004). What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med.*, 34, 371-418.

Caspersen, C. J., Powell, K. E., & Christenson, G. M. (1985). Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.*, 100, 126-131.

Choi, B. G., Vilahur, G., Yadegar, D., Viles-Gonzalez, J. F., & Badimon, J. J. (2006). The role of high-density lipoprotein cholesterol in the prevention and possible treatment of cardiovascular diseases. *Curr.Mol.Med.*, 6, 571-587.

Church, T. S., Blair, S. N., Cocreham, S., Johannsen, N., Johnson, W., Kramer, K. et al. (2010). Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 304, 2253-2262.

Cohen, P. (1993). Dissection of the protein phosphorylation cascades involved in insulin and growth factor action. *Biochem.Soc.Trans.*, 21 (Pt 3), 555-567.

Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R. et al. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care*, 33, 2692-2696.

Cononie, C. C., Goldberg, A. P., Rogus, E., & Hagberg, J. M. (1994). Seven consecutive days of exercise lowers plasma insulin responses to an oral glucose challenge in sedentary elderly. *J.Am.Geriatr.Soc.*, 42, 394-398.

Couillard, C., Despres, J. P., Lamarche, B., Bergeron, J., Gagnon, J., Leon, A. S. et al. (2001). Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study. *Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.*, 21, 1226-1232.

Cox, J. H., Cortright, R. N., Dohm, G. L., & Houmard, J. A. (1999). Effect of aging on response to exercise training in humans: skeletal muscle GLUT-4 and insulin sensitivity. *J.Appl.Physiol.*, 86, 2019-2025.

Dahl, H. A. (2005). *Klar - ferdig - gs!: grunnbok i aktivitetsfysiologi*. Oslo: Cappelen akademisk forl.

Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects (2009). *J.Indian Med.Assoc.*, 107, 403-405.

DeFronzo, R. A. (2009). Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, *58*, 773-795.

DeFronzo, R. A. & Matsuda, M. (2010). Reduced time points to calculate the composite index. *Diabetes Care*, *33*, e93.

Drevon, C.A., Blomhoff, R., & Bjørnebo, G-E. Aa. (2007). Mat og medisin (5. utg.). *Høyskoleforlaget*.

Durstine, J. L., Grandjean, P. W., Davis, P. G., Ferguson, M. A., Alderson, N. L., & DuBose, K. D. (2001). Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. *Sports Med.*, *31*, 1033-1062.

Ford, E. S. (2004). Prevalence of the metabolic syndrome in US populations. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.*, *33*, 333-350.

Frosig, C. & Richter, E. A. (2009). Improved insulin sensitivity after exercise: focus on insulin signaling. *Obesity.(Silver.Spring)*, *17 Suppl 3*, S15-S20.

Frøsig, C., Rose, A. J., Treebak, J. T., Kiens, B., Richter, E. A., & Wojtaszewski, J. F. (2007). Effects of endurance exercise training on insulin signaling in human skeletal muscle: interactions at the level of phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, and AS160. *Diabetes*, *56*, 2093-2102.

Ghahramanloo, E., Midgley, A. W., & Bentley, D. J. (2009). The effect of concurrent training on blood lipid profile and anthropometrical characteristics of previously untrained men. *J.Phys.Act.Health*, *6*, 760-766.

Goldberg, I. J. (2001). Clinical review 124: Diabetic dyslipidemia: causes and consequences. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, *86*, 965-971.

Gordon, B. A., Benson, A. C., Bird, S. R., & Fraser, S. F. (2009). Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res.Clin.Pract.*, *83*, 157-175.

Groop, L. C., Bonadonna, R. C., DelPrato, S., Ratheiser, K., Zyck, K., Ferrannini, E. et al. (1989). Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-

dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J.Clin.Invest*, 84, 205-213.

Grundey, S. M., Cleeman, J. I., Daniels, S. R., Donato, K. A., Eckel, R. H., Franklin, B. A. et al. (2005). Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112, 2735-2752.

Guyton, A. C. & Hall, J. E. (2011). *Textbook of medical physiology*. (vols. 12th ed.) Philadelphia: W.B. Saunders.

Haffner, S. M., Kennedy, E., Gonzalez, C., Stern, M. P., & Miettinen, H. (1996). A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*, 19, 1138-1141.

Halbert, J. A., Silagy, C. A., Finucane, P., Withers, R. T., & Hamdorf, P. A. (1999). Exercise training and blood lipids in hyperlipidemic and normolipidemic adults: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Eur.J.Clin.Nutr.*, 53, 514-522.

Halseth, A. E., Bracy, D. P., & Wasserman, D. H. (1998). Limitations to exercise- and maximal insulin-stimulated muscle glucose uptake. *J.Appl.Physiol*, 85, 2305-2313.

Halseth, A. E., Bracy, D. P., & Wasserman, D. H. (2001). Functional limitations to glucose uptake in muscles comprised of different fiber types. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab*, 280, E994-E999.

Helgerud, J., Hoydal, K., Wang, E., Karlsen, T., Berg, P., Bjerkaas, M. et al. (2007). Aerobic high-intensity intervals improve VO₂max more than moderate training. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 39, 665-671.

Helsedirektoratet (2009). Nasjonale Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer.

Hood, M. S., Little, J. P., Tarnopolsky, M. A., Myslik, F., & Gibala, M. J. (2011). Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 43, 1849-1856.

Houmard, J. A., Shinebarger, M. H., Dolan, P. L., Leggett-Frazier, N., Bruner, R. K., McCammon, M. R. et al. (1993). Exercise training increases GLUT-4 protein concentration in previously sedentary middle-aged men. *Am.J.Physiol*, 264, E896-E901.

Houmard, J. A., Tanner, C. J., Slentz, C. A., Duscha, B. D., McCartney, J. S., & Kraus, W. E. (2004). Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J.Appl.Physiol*, 96, 101-106.

Hu, G., Jousilahti, P., Antikainen, R., Katzmarzyk, P. T., & Tuomilehto, J. (2010). Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio on the risk of heart failure. *Circulation*, 121, 237-244.

Hu, G., Qiao, Q., Tuomilehto, J., Balkau, B., Borch-Johnsen, K., & Pyorala, K. (2004). Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch.Intern.Med.*, 164, 1066-1076.

Hughes, V. A., Fiatarone, M. A., Fielding, R. A., Kahn, B. B., Ferrara, C. M., Shepherd, P. et al. (1993). Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *Am.J.Physiol*, 264, E855-E862.

Hunter, S. J. & Garvey, W. T. (1998). Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am.J.Med.*, 105, 331-345.

Huxley, R. R., Barzi, F., Lam, T. H., Czernichow, S., Fang, X., Welborn, T. et al. (2011). Isolated low levels of high-density lipoprotein cholesterol are associated with an increased risk of coronary heart disease: an individual participant data meta-analysis of 23 studies in the Asia-Pacific region. *Circulation*, 124, 2056-2064.

IDF (2006). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation.

Imam, K. (2012). Clinical features, diagnostic criteria and pathogenesis of diabetes mellitus. *Adv.Exp.Med.Biol.*, 771, 340-355.

Imano, H., Noda, H., Kitamura, A., Sato, S., Kiyama, M., Sankai, T. et al. (2011). Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among

Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS).
Prev.Med., 52, 381-386.

Janssen, I. (2007). Morbidity and mortality risk associated with an overweight BMI in older men and women. *Obesity.(Silver.Spring)*, 15, 1827-1840.

Jenkins, N. T. & Hagberg, J. M. (2011). Aerobic training effects on glucose tolerance in prediabetic and normoglycemic humans. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 43, 2231-2240.

Jensen, J., Rustad, P. I., Kolnes, A. J., & Lai, Y. C. (2011). The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise. *Front Physiol*, 2, 112.

Jiang, G. & Zhang, B. B. (2003). Glucagon and regulation of glucose metabolism. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab*, 284, E671-E678.

Jiang, Z. G., Robson, S. C., & Yao, Z. (2013). Lipoprotein metabolism in nonalcoholic fatty liver disease. *J.Biomed.Res.*, 27, 1-13.

Johnson, N. A., Sachinwalla, T., Walton, D. W., Smith, K., Armstrong, A., Thompson, M. W. et al. (2009). Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology*, 50, 1105-1112.

Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, 444, 840-846.

Kang, J., Robertson, R. J., Hagberg, J. M., Kelley, D. E., Goss, F. L., DaSilva, S. G. et al. (1996). Effect of exercise intensity on glucose and insulin metabolism in obese individuals and obese NIDDM patients. *Diabetes Care*, 19, 341-349.

Katzel, L. I., Bleecker, E. R., Colman, E. G., Rogus, E. M., Sorkin, J. D., & Goldberg, A. P. (1995). Effects of weight loss vs aerobic exercise training on risk factors for coronary disease in healthy, obese, middle-aged and older men. A randomized controlled trial. *JAMA*, 274, 1915-1921.

Katzel, L. I., Bleecker, E. R., Rogus, E. M., & Goldberg, A. P. (1997). Sequential effects of aerobic exercise training and weight loss on risk factors for

coronary disease in healthy, obese middle-aged and older men. *Metabolism*, 46, 1441-1447.

Kelley, D. E. & Goodpaster, B. H. (1999). Effects of physical activity on insulin action and glucose tolerance in obesity. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 31, S619-S623.

Kerner, J. & Hoppel, C. (2000). Fatty acid import into mitochondria. *Biochim.Biophys.Acta*, 1486, 1-17.

Kim, H. J., Lee, J. S., & Kim, C. K. (2004). Effect of exercise training on muscle glucose transporter 4 protein and intramuscular lipid content in elderly men with impaired glucose tolerance. *Eur.J.Appl.Physiol*, 93, 353-358.

Kim, J. K. (2009). Hyperinsulinemic-euglycemic clamp to assess insulin sensitivity in vivo. *Methods Mol.Biol.*, 560, 221-238.

Kodama, S., Shu, M., Saito, K., Murakami, H., Tanaka, K., Kuno, S. et al. (2007). Even low-intensity and low-volume exercise training may improve insulin resistance in the elderly. *Intern.Med.*, 46, 1071-1077.

Kraus, W. E., Houmard, J. A., Duscha, B. D., Knetzger, K. J., Wharton, M. B., McCartney, J. S. et al. (2002). Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N.Engl.J.Med.*, 347, 1483-1492.

Krishnan, S. M. & Dixit, N. M. (2009). Estimation of red blood cell lifespan from alveolar carbon monoxide measurements. *Transl.Res.*, 154, 15-17.

Ladu, M. J., Kapsas, H., & Palmer, W. K. (1991). Regulation of lipoprotein lipase in muscle and adipose tissue during exercise. *J.Appl.Physiol*, 71, 404-409.

Lai, Y. C., Stuenkel, J. T., Kuo, C. H., & Jensen, J. (2007). Glycogen content and contraction regulate glycogen synthase phosphorylation and affinity for UDP-glucose in rat skeletal muscles. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab*, 293, E1622-E1629.

Lai, Y. C. (2010). *Role of glycogen content on glucose uptake and glycogen synthase in skeletal muscles: the effect of contraction and insulin*. Oslo: Norwegian School of Sport Sciences.

Lefevre, M., Redman, L. M., Heilbronn, L. K., Smith, J. V., Martin, C. K., Rood, J. C. et al. (2009). Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis*, 203, 206-213.

Leney, S. E. & Tavaré, J. M. (2009). The molecular basis of insulin-stimulated glucose uptake: signalling, trafficking and potential drug targets. *J.Endocrinol.*, 203, 1-18.

Little, J. P., Gillen, J.B., Percival, M.E., Safdar, A., Tarnopolsky, M.A., Punthakee, Z., Jung, M.E. & Gibala, M.J. (2011). Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J.Physiol*, 111, 1554-1560.

Little, J. P., Safdar, A., Wilkin, G. P., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2010). A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. *J.Physiol*, 588, 1011-1022.

Mahley, R. W., Hui, D. Y., Innerarity, T. L., & Beisiegel, U. (1989). Chylomicron remnant metabolism. Role of hepatic lipoprotein receptors in mediating uptake. *Arteriosclerosis*, 9, 114-118.

Matsuda, M. (2010). Measuring and estimating insulin resistance in clinical and research settings. *Nutr.Metab Cardiovasc.Dis.*, 20, 79-86.

Matsuda, M. & DeFronzo, R. A. (1999). Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*, 22, 1462-1470.

Matsumoto, K., Miyake, S., Yano, M., Ueki, Y., Yamaguchi, Y., Akazawa, S. et al. (1997). Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in nonobese and obese Japanese subjects. *Diabetes Care*, 20, 1562-1568.

McArdle, W. D., Katch, V. L., & Katch, F. I. (2010). *Exercise physiology: nutrition, energy, and human performance*. (vols. 7th ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

- Midgley, A. W., McNaughton, L. R., Polman, R., & Marchant, D. (2007). Criteria for determination of maximal oxygen uptake: a brief critique and recommendations for future research. *Sports Med.*, 37, 1019-1028.
- Mithieux, G. (1996). Role of glucokinase and glucose-6 phosphatase in the nutritional regulation of endogenous glucose production. *Reprod.Nutr.Dev.*, 36, 357-362.
- Mueckler, M. (1994). Facilitative glucose transporters. *Eur.J.Biochem.*, 219, 713-725.
- Nishida, Y., Higaki, Y., Tokuyama, K., Fujimi, K., Kiyonaga, A., Shindo, M. et al. (2001). Effect of mild exercise training on glucose effectiveness in healthy men. *Diabetes Care*, 24, 1008-1013.
- Nowak, A., Pilaczynska-Szczesniak, L., Sliwicka, E., Deskur-Smielecka, E., Karolkiewicz, J., & Piechowiak, A. (2008). Insulin resistance and glucose tolerance in obese women: the effects of a recreational training program. *J.Sports Med.Phys.Fitness*, 48, 252-258.
- Osei, K., Schuster, D. P., Amoah, A. G., & Owusu, S. K. (2003). Diabetes in Africa. Pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus in sub-Saharan Africa: implications for transitional populations. *J.Cardiovasc.Risk*, 10, 85-96.
- Ouchi, M., Suzuki, T., Hashimoto, M., Motoyama, M., Ohara, M., Suzuki, K. et al. (2012). Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase levels are positively correlated with 2-hr plasma glucose levels during oral glucose tolerance testing in prediabetes. *J.Clin.Lab Anal.*, 26, 473-480.
- Pedersen, O., Bak, J. F., Andersen, P. H., Lund, S., Moller, D. E., Flier, J. S. et al. (1990). Evidence against altered expression of GLUT1 or GLUT4 in skeletal muscle of patients with obesity or NIDDM. *Diabetes*, 39, 865-870.
- Petersen, J. L. & McGuire, D. K. (2005). Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose--a review of diagnosis, clinical implications and management. *Diab.Vasc.Dis.Res.*, 2, 9-15.

U.S. Department of Health and Human services (1996). *Physical activity and health: a report of the Surgeon General*. McLean, Va.: International Medical Publ.

Postic, C., Dentin, R., & Girard, J. (2004). Role of **the** liver in the control of carbohydrate and lipid homeostasis. *Diabetes Metab*, 30, 398-408.

Pronk, N. P. (1993). Short term effects of exercise on plasma lipids and lipoproteins in humans. *Sports Med.*, 16, 431-448.

Richards, J. C., Johnson, T. K., Kuzma, J. N., Lonac, M. C., Schweder, M. M., Voyles, W. F. et al. (2010). Short-term sprint interval training increases insulin sensitivity in healthy adults but does not affect the thermogenic response to beta-adrenergic stimulation. *J.Physiol*, 588, 2961-2972.

Rockl, K. S., Witzak, C. A., & Goodyear, L. J. (2008). Signaling mechanisms in skeletal muscle: acute responses and chronic adaptations to exercise. *IUBMB.Life*, 60, 145-153.

Rogers, M. A. (1989). Acute effects of exercise on glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetes. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 21, 362-368.

Ryan, A. S. (2000). Insulin resistance with aging: effects of diet and exercise. *Sports Med.*, 30, 327-346.

Ryder, J. W., Chibalin, A. V., & Zierath, J. R. (2001). Intracellular mechanisms underlying increases in glucose uptake in response to insulin or exercise in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.*, 171, 249-257.

Sacks, D. B., Bruns, D. E., Goldstein, D. E., Maclaren, N. K., McDonald, J. M., & Parrott, M. (2002). Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin.Chem.*, 48, 436-472.

Sand, O., Sjaastad, I. V., Haug, E. & Toverud, K. C. (2008). *Menneskets fysiologi*. (vols. 1 utg, 5. opplag) Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.

Sandvei, M., Jeppesen, P. B., Stoen, L., Litleskare, S., Johansen, E., Stensrud, T. et al. (2012). Sprint interval running increases insulin sensitivity in young healthy subjects. *Arch.Physiol Biochem.*, 118, 139-147.

Scheepers, A., Joost, H. G., & Schurmann, A. (2004). The glucose transporter families SGLT and GLUT: molecular basis of normal and aberrant function. *JPEN J.Parenter.Enteral Nutr.*, 28, 364-371.

Schweiger, M., Schreiber, R., Haemmerle, G., Lass, A., Fledelius, C., Jacobsen, P. et al. (2006). Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase are the major enzymes in adipose tissue triacylglycerol catabolism. *J.Biol.Chem.*, 281, 40236-40241.

Seiler, S., Joranson, K., Olesen, B. V., & Hetlelid, K. J. (2013). Adaptations to aerobic interval training: interactive effects of exercise intensity and total work duration. *Scand.J.Med.Sci.Sports*, 23, 74-83.

Shepherd, P. R. & Kahn, B. B. (1999). Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N.Engl.J.Med.*, 341, 248-257.

Short, K. R., Vittone, J. L., Bigelow, M. L., Proctor, D. N., Rizza, R. A., Coenen-Schimke, J. M. et al. (2003). Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. *Diabetes*, 52, 1888-1896.

Sigal, R. J., Kenny, G. P., Boule, N. G., Wells, G. A., Prud'homme, D., Fortier, M. et al. (2007). Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann.Intern.Med.*, 147, 357-369.

Slentz, C. A., Houmard, J. A., & Kraus, W. E. (2009). Exercise, abdominal obesity, skeletal muscle, and metabolic risk: evidence for a dose response. *Obesity.(Silver.Spring)*, 17 Suppl 3, S27-S33.

Smutok, M. A., Reece, C., Kokkinos, P. F., Farmer, C., Dawson, P., Shulman, R. et al. (1993). Aerobic versus strength training for risk factor intervention in middle-aged men at high risk for coronary heart disease. *Metabolism*, 42, 177-184.

Song, Y., Manson, J. E., Tinker, L., Howard, B. V., Kuller, L. H., Nathan, L. et al. (2007). Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Diabetes Care*, 30, 1747-1752.

Sosial- og helsedirektoratet (2007). Utviklingstrekk i helse og sosialsektoren. Helsedirektoratet.

St-Pierre, A. C., Cantin, B., Dagenais, G. R., Despres, J. P., & Lamarche, B. (2006). Apolipoprotein-B, low-density lipoprotein cholesterol, and the long-term risk of coronary heart disease in men. *Am.J.Cardiol.*, *97*, 997-1001.

Stuart, C. A., Howell, M. E., Zhang, Y., & Yin, D. (2009). Insulin-stimulated translocation of glucose transporter (GLUT) 12 parallels that of GLUT4 in normal muscle. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, *94*, 3535-3542.

Suh, S. H., Paik, I. Y., & Jacobs, K. (2007). Regulation of blood glucose homeostasis during prolonged exercise. *Mol.Cells*, *23*, 272-279.

Tambalis, K., Panagiotakos, D. B., Kavouras, S. A., & Sidossis, L. S. (2009). Responses of blood lipids to aerobic, resistance, and combined aerobic with resistance exercise training: a systematic review of current evidence. *Angiology*, *60*, 614-632.

Tanner, C. J., Koves, T. R., Cortright, R. L., Pories, W. J., Kim, Y. B., Kahn, B. B. et al. (2002). Effect of short-term exercise training on insulin-stimulated PI 3-kinase activity in middle-aged men. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab*, *282*, E147-E153.

Taylor, A. E., Kuper, H., Varma, R. D., Wells, J. C., Bell, J. D., Radhakrishna, V. et al. (2012). Validation of dual energy x-ray absorptiometry measures of abdominal fat by comparison with magnetic resonance imaging in an Indian population. *PLoS.One.*, *7*, e51042.

Thorburn, A. W., Gumbiner, B., Bulacan, F., Wallace, P., & Henry, R. R. (1990). Intracellular glucose oxidation and glycogen synthase activity are reduced in non-insulin-dependent (type II) diabetes independent of impaired glucose uptake. *J.Clin.Invest*, *85*, 522-529.

Thorens, B. & Mueckler, M. (2010). Glucose transporters in the 21st Century. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab*, *298*, E141-E145.

Unwin, N., Shaw, J., Zimmet, P., & Alberti, K. G. (2002). Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet.Med.*, *19*, 708-723.

van der Vusse, G. J. (2009). Albumin as fatty acid transporter. *Drug Metab Pharmacokinet.*, *24*, 300-307.

Voight, B. F., Peloso, G. M., Orho-Melander, M., Frikke-Schmidt, R., Barbalic, M., Jensen, M. K. et al. (2012). Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet*, 380, 572-580.

WHO (2006). Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Report of a WHO/IDF consultation.

Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 27, 1487-1495.

Wasserman, D. H. (2009). Four grams of glucose. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab*, 296, E11-E21.

Wasserman, D. H. & Ayala, J. E. (2005). Interaction of physiological mechanisms in control of muscle glucose uptake. *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol*, 32, 319-323.

Wasserman, D. H., Kang, L., Ayala, J. E., Fueger, P. T., & Lee-Young, R. S. (2011). The physiological regulation of glucose flux into muscle in vivo. *J.Exp.Biol.*, 214, 254-262.

Watson, R. T. & Pessin, J. E. (2001). Intracellular organization of insulin signaling and GLUT4 translocation. *Recent Prog.Horm.Res.*, 56, 175-193.

Weiss, E. P., Racette, S. B., Villareal, D. T., Fontana, L., Steger-May, K., Schechtman, K. B. et al. (2006). Improvements in glucose tolerance and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake: a randomized controlled trial. *Am.J.Clin.Nutr.*, 84, 1033-1042.

Whyte, L. J., Gill, J. M., & Cathcart, A. J. (2010). Effect of 2 weeks of sprint interval training on health-related outcomes in sedentary overweight/obese men. *Metabolism*, 59, 1421-1428.

Wild, S., Roglic, G., Green, A., Sicree, R., & King, H. (2004). Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 27, 1047-1053.

Winnick, J. J., Sherman, W. M., Habash, D. L., Stout, M. B., Failla, M. L., Belury, M. A. et al. (2008). Short-term aerobic exercise training in obese humans with type 2 diabetes mellitus improves whole-body insulin sensitivity through gains in peripheral, not hepatic insulin sensitivity. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 93, 771-778.

Wolf, G. (2008). Role of fatty acids in the development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Nutr.Rev.*, 66, 597-600.

Wolf-May, K., Kearney, E. M., Jones, D. W., Davison, R. C., Coleman, D., & Bird, S. R. (1998). The effect of two different 18-week walking programmes on aerobic fitness, selected blood lipids and factor XIIa. *J.Sports Sci.*, 16, 701-710.

Oversikt figurer og tabeller

Figurer

2.0 Teori

Figur 2-1. Endringer i glukosekonsentrasjon under en 75 gram oral glukosetoleransetest hos personer med normal glukosetoleranse (NGT), nedsatt glukosetoleranse (IGT) og diabetes mellitus (DM). Glukosekonsentrasjon målt før, 30, 60 og 120 minutter etter inntak av glukose (Ouchi et al., 2012).

Figur 2-2. Ulike organer, vev og hormoner jobber sammen for å opprettholde et konstant glukosenivå i blodet (Wasserman, 2009).

Figur 2-3. Foreslåtte molekulære mekanismer som fører til insulinresistens (Wolf, 2008).

4.0 Resultater

Figur 4-1. Hjerterefrekvens under en representativ treningsøkt for en av forsøkspersonene (Polar ProTrainer 5).

Figur 4-2. Registrert treningstid i ulike intensitetssoner (I-sone) over 3 uker med trening. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SEM. $n=11$. I-sone 1, 50-59 % av HF_{peak} . I-sone 2, 60-69 % av HF_{peak} . I-sone 3, 70-79 % av HF_{peak} . I-sone 4, 80-89 % av HF_{peak} . I-sone 5, 90-100 % av HF_{peak} (Polar ProTrainer 5). HF_{peak} , høyeste oppnådde hjerterefrekvens under test av VO_{2maks}

Figur 4-3. Gjennomsnittlig laktatkonsentrasjon ($[La^-]$) i blodet ved 135, 150 og 165 watt belastning før og etter treningsperioden. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SEM. $n= 11$. $*= p<0,02$ før vs. etter treningsperioden.

Figur 4-4. Hjerterefrekvens (HF) ved 135, 150 og 165 watt belastning før og etter treningsperioden. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SEM. $n= 11$. $*= p<0,05$ før vs. etter treningsperioden.

Figur 4-5. Gjennomsnittlig glukosekonsentrasjon i blodet under OGTT (A) og AUC for glukose (B) før og etter treningsperioden. Glukosekonsentrasjonen i blodet ble målt før (0), 20, 40, 60, 90 og 120 minutter etter inntak av 75 gram glukose. $n=11$ (venøst, $n=9$;

kapillært, $n=2$). Data er presentert som gjennomsnitt \pm SEM. $*=p<0,05$ før vs. etter treningsperioden.

Figur 4-6. Gjennomsnittlig insulinkonsentrasjon i blodet under OGTT (A) og AUC for insulin (B) før og etter treningsperioden. Insulinkonsentrasjonen i blodet ble målt før (0), 20, 40, 60, 90 og 120 minutter etter inntak av 75 gram glukose. $n=9$. Data er presentert som gjennomsnitt \pm SEM. $*=p<0,03$ før vs. etter treningsperioden.

Tabeller

3.0 Metode

Tabell 3-1. Inklusjons- og eksklusjonskriterier for studien

Tabell 3-2. Skjematisk oversikt over gjennomføringen av studieperioden i sin helhet.

Tabell 3-3. Treningsdager fordelt på ulike treningsuker for gruppe 1 (Gr. 1) og gruppe 2 (Gr. 2).

Tabell 3-4. Treningsprotokoll

4.0 Resultater

Tabell 4-1. Utvalgte registrerte treningsdata fra den 3 uker lange treningsperioden

Tabell 4-2. Utvalgte karakteristika av forsøkspersonene før og etter 3 uker med trening

Tabell 4-3. Lipidnivåer hos forsøkspersonene før og etter 3 uker med trening

Tabell 4-4. Utvalgte metabolske karakteristika av forsøkspersonene før og etter 3 uker med trening.

Vedlegg

Vedlegg 1 – Egenerklæring for forsøkspersoner.

Vedlegg 2 – Godkjenning fra regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK).

Vedlegg 3 – Registrering av trening - fellesskjema

Vedlegg 4 – Skjema for registrering av kosthold dagen før oral glukosetoleransetest (OGTT)

Vedlegg 5 – Informasjon om studien sendt til forsøkspersonene, samt samtykkeerklæring

Vedlegg 6 – Testhefte, brukt i forbindelse med gjennomføring av studien.

Vedlegg 1

Etternavn:	Fornavn:	Født:
Hjemmeadresse:		
E-mail:		
Tlf.:		
Idrettsbakgrunn (angi omtrent hvor mange timer du trener pr. uke):		

EGENERKLÆRING FOR FORSØKSPERSONER

Takk for at du vurderer å delta som forsøksperson ved Norges idrettshøgskole! Før du kan delta, må vi imidlertid kartlegge om din deltakelse kan medføre noen form for helserisiko. Vær snill å lese gjennom alle spørsmålene nøye og svar ærlig ved å krysse av for JA eller NEI. Hvis du er i tvil, bør du be om å få snakke med legen som er ansvarlig for forsøket.

Hvis du krysser av for JA på ett eller flere av disse spørsmålene, må du gjennomgå en legeundersøkelse før forsøksstart.

Spørsmål	Ja	Nei
1. Kjenner du til at du har en hjertesykdom?		
2. Hender det du får brystmerter i hvile eller i forbindelse med fysisk aktivitet?		
3. Kjenner du til at du har høyt blodtrykk?		
4. Bruker du for tiden medisiner for høyt blodtrykk eller hjertesykdom (f.eks. vanndrivende tabletter)?		
5. Har noen av dine foreldre, søsken eller barn fått hjerteinfarkt eller dødd plutselig (før fylte 55 år for menn og 65 for kvinner)		
6. Røyker du?		
7. Har du besvimt i løpet av de siste 6 måneder?		
8. Hender det du mister balansen på grunn av svimmelhet?		
9. Har du sukkersyke (diabetes)		
10. Kjenner du til noen annen grunn til at din deltakelse i prosjektet kan medføre helse- eller skaderisiko?		

Gi beskjed straks dersom din helsesituasjon forandrer seg fra nå og til undersøkelsen er ferdig, f.eks. ved at du blir forkjølet eller får feber.

Sted – dato

Underskrift

Region: REK sør-øst
Saksbehandler: Tone Gangnæs
Telefon: 22845520

Vår dato: 28.06.2012
Vår referanse: 2012/970/REK sør-øst A
Deres dato: 22.05.2012
Deres referanse:
Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Jørgen Jensen
Norges Idrettshøgskole
Sognsveien 220
P.O. Box 4014 Ullevål Stadion
0806 Oslo

2012/970 A Effekten av ulikt treningsvolum med konstant intensitet på insulinsensitivitet hos utrente middelaldrende normale eller overvektige personer

Forskningsansvarlig: Norges idrettshøgskole

Prosjektleder: Jørgen Jensen

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av

Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK sør-øst A) i møtet 14.06.2012. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven § 10, jf. forskningsetikklovens § 4.

Prosjektomtale

Studien er en masterstudie hvor formålet er å undersøke kortidseffekten av en type utholdenhetstrening på høy intensitet hos middelaldrende personer når varigheten av det fysiske arbeidet varierer. Det er i dag godt dokumentert at fysisk aktivitet, utført som utholdenhetstrening, kan forbedre insulinsensitiviteten. Det er imidlertid uklart i hvor stor grad intensiteten og varigheten av aktiviteten hver for seg bidrar til forbedringer i insulinsensitiviteten. Deltakerne vil være 24 menn i alderen 40-65 år, som skal gjennomføre treningsøkter i en periode på 3 uker. Insulinsensitivitet ved blodprøver og oksygenopptak vil bli testet før og etter treningsperioden. Deltakelse bygger på informert samtykke. Det søkes om opprettelse av ny spesifikk forskningsbiobank "JJ_NHI_2012_Ins_KIUV".

Komiteens vurdering

Komiteen anser forskningsdesignet som forsvarlig, men etterlyser etablering av overvåking under treningsøktene og testene fordi deltakerne vil være utrente eller overvektige middelaldrende personer som skal gjennomføre utholdenhetsidrett med høy intensitet.

Det søkes om opprettelse av en ny forskningsbiobank til lagring av blodprøver. Komiteen kan ikke se at det i søknaden er angitt noe behov for lagring av disse prøvene som skulle tilsi

opprettelse av en egen spesifikk forskningsbiobank. For prøver som skal destrueres etter kort tid, dvs. der materialet kan slettes etter at analyseresultatet er nedtegnet, er det ikke behov for opprettelse av en forskningsbiobank. Analyseresultatene vil ikke være en del av en forskningsbiobank, men behandles som en del av forskningsfilen (dvs. er helseopplysninger).

Vedtak

Komiteen godkjenner prosjektet på vilkår om at det etableres overvåking under treningsøktene og testing. Komiteen finner ikke tilstrekkelig begrunnelse for opprettelse av en forskningsbiobank.

Godkjenningen er gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknaden, og i samsvar med de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrift.

Godkjenningen gjelder til 30.05.2022.

Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder for «Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helseog omsorgssektoren». Opplysningene skal ikke oppbevares lenger enn det som er nødvendig for å gjennomføre prosjektet, deretter skal opplysningene anonymiseres eller slettes.

Dersom det skal gjøres endringer i prosjektet i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, må prosjektleder sende endringsmelding til REK.

Prosjektet skal sende sluttmelding på eget skjema, se helseforskningsloven § 12, senest et halvt år etter prosjektslutt.

Komiteens vedtak kan påklages til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag, jf.

helseforskningsloven § 10, 3 ledd og forvaltningsloven § 28. En eventuell klage sendes til REK Sørøst A. Klagefristen er tre uker fra mottak av dette brevet, jf. forvaltningsloven § 29.

Med vennlig hilsen

Gunnar Nicolaysen professor
dr.med komiteleder

Tone Gangnæs
seniorrådgiver

Kopi til: turid.sjostedt@nih.no

Registrering av trening - fellesskjema

Gruppe:

Dag:

Dato:

Treningsøkt nr.:

FP nr.	Deltatt	Pulsklokke / pulselte ok?	<u>Borg skala</u> treningsøkt	Pulsklokke / pulselte		HF-sone (75 – 80 % av VO ₂ peak)	Kommentar
				Utlever.	Innlev.		

Registrering av kosthold dagen før oral glukosetoleransetest (OGTT)

Navn:

Dato:

Tidspunkt (kl.)	Måltid, navn	Hva har jeg spist?	Hva har jeg drukket?



Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjekt.

Utholdenhetstrening og insulinsensitivitet

*Effekten av ulikt treningsvolum med konstant intensitet på
insulinsensitivitet hos utrente middelaldrende normale eller overvektige
personer*

Bakgrunn og hensikt

Fysisk aktivitet er en av flere virkemidler som kan føre til bedre blodsukkerkontroll og forebygge utvikling av nedsatt glukosetoleranse og type 2 diabetes. Med blodsukkerkontroll mener vi her hvor godt kroppen er i stand til å nyttegjøre seg av sukkeret i blodbanen. Forbedret blodsukkerkontroll uttrykkes ofte som økt insulinsensitivitet.

I dag er det godt dokumentert at fysisk aktivitet, utført som utholdenhetstrening, kan forbedre insulinsensitiviteten. Det er i midlertidig mindre dokumentert hvorledes varigheten og intensiteten av selve utholdenhetsaktiviteten påvirker insulinsensitiviteten. Varighet og intensitet synes å være blant de viktigste faktorene som påvirker energiforbruket.

Få studier har sammenlignet effekten av ulikt treningsvolum på endringer i insulinsensitivitet når intensiteten holdes konstant. Dette har gjort det vanskelig å skille mellom fordelene fra treningsintensitet og treningsvolum på metabolsk kontroll. Middelaldrende personer (40-65 år) har vist seg å være mer insulinresistente enn yngre personer.

Hensikten med studien er å undersøke kortidseffekten av en type utholdenhetstrening på høy intensitet hos middelaldrende personer når varigheten av det fysiske arbeidet varierer.

Hva innebærer studien?

Studien innebærer at du skal gjennomføre 3 ukentlige treningsøkter på sykkel i 3 uker. Alle treningsøkter vil foregå på ettermiddag / kveld. Før og etter treningsperioden måles insulinsensitiviteten ved en oral glukose toleransetest. Maksimalt oksygenopptak

skal måles uka før og uka etter den 3 uker lange treningsperioden. Den totale tiden du vil være med i studien er estimert til 6 uker.

Mulige fordeler og ulemper

Fordeler

Du får muligheten til å delta i et forskningsprosjekt og teste din fysiske form, i form av maksimalt oksygenopptak, på sykkel. Deltagelse i forskningsprosjektet innebærer gratis trening i 3 uker og du vil i tillegg få innsikt i bruk av pulsklokke og pulsbelte. Du vil få testet din insulinsensitivitet både før og etter treningsperioden, og kan ut i fra det se hvordan utholdenhetstreningen påvirker din insulinsensitivitet. Du vil, om ønskelig, få informasjon om resultatene fra treningsforsøket.

Ulemper

Deltakelse i treningsforsøket vil kreve tid. Det må påberegnes at du skal møte til testing av insulinsensitivitet (morgen) og maksimalt oksygenopptak 2 dager før og 1 dag etter treningsperioden. For gjennomføring av treningsperioden må du møte 8 separate dager fordelt på 3 påfølgende uker. Ved testing av insulinsensitiviteten vil det bli tatt 7 blodprøver fra vene antecubital i armen. Deltagelse innebærer liten risiko for skader.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg?

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal benyttes slik det er beskrevet i hensikten med studien overfor. Alle innhentede opplysninger om deg vil bli anonymisert, slik at ingen andre enn de som gjennomfører forsøket skal kunne identifisere deg som person. Et identitetsnummer vil være tilknyttet alle dine opplysninger og prøver. Opplysningene er således aidentifisert.

Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg.

Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse framstilles.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte en av følgende:

Prosjektmedarbeider Stian S. Jelstad på telefon 952 30 385, eller e-post:
stiansjelstad@hotmail.com

Eller

Prosjektleder Jørgen Jensen på telefonnummer 23 26 22 49, eller e-post:
jorgen.jensen@nih.no

Ytterligere informasjon om studien finnes i kapittel A

– *utdypende forklaring av hva studien innebærer.*

**Ytterligere informasjon om biobank, personvern og forsikring finnes i kapittel B –
*Personvern, biobank, økonomi og forsikring.***

Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.

Kapittel A - utdypende forklaring av hva studien innebærer

Kriterier for deltakelse

Du må være mann, frisk, utrent eller ikke ha drevet med systematisk utholdenhetstrening siste 2 år (trent < 2 ganger i uka) og i alderen 40-65 år.

Inklusjonskriterier:

- Mann
- Mellom 40 og 65 år
- BMI > 23 kg/m²
- Ikke trent systematisk utholdenhetstrening siste 2 år

Eksklusjonskriterier

- Røykere
- Medisinsk behandlet
- Alvorlige lidelser (vedlegg: egenerklæring helseundersøkelse)
- < 75 % overholdelse til trening (6 av 8 økter)
- < 2 gjennomførte ukentlige treningsøkter

Bakgrunnsinformasjon om studien

Med en stadig voksende befolkning og økende tilrettelegging for inaktivitet står flere personer i fare for å utvikle livsstilssykdommer, bli insulinresistente og utvikle unormale blodsukkerverdier. Fysisk aktivitet utført som utholdenhetstrening har lenge vist seg å være gunstig for insulinsensitiviteten både hos diabetikere og hos ikke-diabetikere. Det er i midlertidig uklart i hvor stor grad intensiteten og varigheten av aktiviteten hver for seg bidrar til forbedringer i insulinsensitiviteten.

Treningsperioden

Treningsperioden går over 3 uker. De 2 første ukene vil bestå av 3 treningsøkter per uke, mens den siste uka vil bestå av 2 treningsøkter. Treningen vil være gruppebasert og foregå på spinningssykkel under ledelse av instruktør (mastergradsstudent) fra forsøkspersonalet. Treningsintensitet og treningsvarighet vil bli kontrollert ved at du som deltager får utlevert en pulsklokke med tilhørende pulsbelte (hjerterefrekvensmåler). Treningsintensitet blir beregnet ut i fra høyeste oppnådde hjerterefrekvens (HF_{peak}) under pretesting av maksimalt oksygenopptak. Pulsklokkene vil bli samlet inn og lest av etter hver treningsøkt for å holde kontroll på gjennomført trening. Du vil bli kjent med bruken av pulsklokke og pulsbelte gjennom et møte som vil bli arrangert rett i forkant av hver treningsøkt. Alle personer skal benytte joggesko/løpesko under alle treningsøktene, som vil foregå i spinningssalen på Norges idrettshøgskole.

Undersøkelser, tester og målinger

Som forsøksperson skal du gjennomgå 2 dager pretesting og 2 dager posttesting. Testprotokollen vil inkludere måling av laktatprofil, maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) og en oral glukose toleransetest (OGTT) før og etter treningsperioden. Ved måling av VO_{2maks} vil samtidig hjerterefrekvens (HF) bli målt. Du vil bli kjent med testprosedyrene for laktatprofil og VO_{2maks} gjennom en tilvenningstest. Måling av

VO_{2maks} vil bli utført mindre enn 7 dager etter OGTT. Alle fysiologiske målinger og tester vil bli foretatt på fysiologisk laboratorium ved Norges idrettshøgskole.

Måling av laktatprofil, VO_{2maks} og HF

Måling av laktatprofil vil bli utført ved en gradvis økende belastningsprotokoll på ergometersykel. Du skal sykle 4-5 drag à 5 minutter, der oksygenopptak og HF vil bli målt mellom 2 og 4 minutter, og en blodprøve av fingertupp blir tatt mot slutten av hvert drag. Deretter følger test av VO_{2maks} . Testen vil begynne på en belastning du føler er meget lett. Deretter vil belastningen øke med 15 watt hvert halve minutt til utmattelse. Gjennomsnittet av de 2 høyeste påfølgende målingene vil bli beregnet som VO_{2maks} . Oksygenopptak vil bli målt under hele testen. I tillegg vil HF bli målt for bestemmelse av høyeste oppnådde hjerterefrekvens (HF_{peak}), som er utgangspunktet for hvilken belastning du skal sykle på i den påfølgende treningsperioden. En kapillær blodprøve for bestemmelse av laktatkonsentrasjonen i blodet vil bli tatt mindre enn 2 minutter etter avsluttet VO_{2maks} -test, dette for å avgjøre om du har nådd VO_{2maks} eller ikke. Alle forsøkspersonene skal benytte joggesko eller løpesko under testing.

Oral glukose toleransetest (OGTT)

Insulinsensitivitet vil bli testet ved en OGTT, som er en provokasjonstest som måler kroppens evne til glukosetoleranse, før og etter treningsperioden. Du skal ankomme fastende (≥ 12 timer) på morgenen mellom kl. 7.00 og 8.00 til laboratoriet ved Norges idrettshøgskole. Etter første blodprøvetaking, for bestemmelse av fastende glukosekonsentrasjon i blodet, vil du som forsøksperson i løpet av 5 minutter innta en glukosedrikk bestående av 75 gram glukose som er oppløst i 300 ml vann. Deretter vil venøse blodprøver bli tatt 15, 30, 45, 60, 90 og 120 minutter etter glukoseinntaket, dette for måling av insulin- og glukoseverdier i blodet. Under den 2 timer lange testen vil du bli bedt om å holde deg i ro.

I løpet av ettermiddagen og kvelden dagen før OGTT utføres vil du bli bedt om å innta karbohydratrik mat. Matinntaket dagen før OGTT må noteres ned, da samme mat skal inntas ved begge OGTT testene (se tabell nedenfor). Foruten om vann må du ikke innta noe utover dette før du møter neste morgen til OGTT. Utover dette vil det ikke bli gjennomført nærmere kontroll av kostholdet.

Tidsskjema

Uke	Hva skjer når?
Uke 1	OGTT
Uke 2	Tilvenningstest til VO_{2maks} + testing av VO_{2maks}
Uke 3	Trening
Uke 4	Trening
Uke 5	Trening + OGTT
Uke 6	Testing av VO_{2maks}

Rekruttering av forsøkspersoner vil bli utført i perioden mai-august 2012. Prosjektstart vil være i august samme år.

Tabellen overfor viser en tidsmessig oversikt over hva som skal foregå når, ved deltakelse i prosjektet. Oppmøtetid for trening og testing vil bli avtalt nærmere mellom prosjektmedarbeider og deltager. OGTT vil bli utført på morgenen i motsetningen til treningsøktene som vil foregå på ettermiddag/kveld.

Mulige bivirkninger/ubehag ved trening og testing

Testing av VO_{2maks} vil oppleves anstrengende. Det samme vil selve treningen i noen grad gjøre. Innsetting av veneflon, for taking av venøse blodprøver, kan oppleves noe mer ubehagelig enn en vanlig blodprøve (alle blodprøver vil bli tatt av kvalifisert helsepersonell).

Økonomi og honorar

Det gis ingen økonomisk honorar for å delta i prosjektet. Eventuelle ekstrautgifter i forbindelse med reise til og fra Norges idrettshøgskole dekkes i utgangspunktet ikke, men kan i spesielle tilfeller refunderes i noen grad. Om ønskelig gis det råd og tips om fysisk aktivitet og trening fra kyndig fagpersonell ved endt prosjektet.

Studiedeltakerens ansvar

- Følge anvisninger som gis fra prosjektleder/prosjektmedarbeidere.
- Møte opp til avtalt tid. Er du forhindret fra å komme, si i fra i god tid før.
- Registrer matinntaket dagen før første OGTT (Uke 1)

Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

I dette prosjektet vil ikke navnet ditt være knyttet til noen forsøksdata. Norges idrettshøgskole ved administrerende direktør er ansvarlig for behandling av data. Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert.

Biobank

Blodprøvene som blir tatt og informasjonen utledet av dette materialet vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Norges idrettshøgskole. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i biobanken. Professor Jørgen Jensen er ansvarshavende for forskningsbiobanken. Biobanken planlegges å vare til 2022. Etter dette vil materiale og opplysninger bli destruert og slettet etter interne retningslinjer.

Utlevering av materiale og opplysninger til andre

Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også ditt samtykke til at prøver og aidentifiserte opplysninger utleveres til bruk i vitenskapelige publikasjoner.

Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede prøver og opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

Økonomi

Studien er finansiert av Norges idrettshøgskole. Det er ingen sponsorer tilknyttet prosjektet, og ingen interessekonflikter.

Forsikring

Du er som forsøksperson forsikret via særskilt forsikring ved Norges idrettshøgskole.

Informasjon om utfallet av studien

Som forsøksperson har du rett til informasjon om utfallet av studien.

Frivillig å delta

Det er frivillig å delta og du kan når som helst trekke deg fra prosjektet uten å oppgi noen begrunnelse for valget. Alle data vil bli anonymisert.

Dersom du skulle ønske å trekke tilbake samtykke om deltakelse i studien kan du kreve at det biologiske materialet blir destruert, og at innsamlet helse- og personopplysninger blir slettet eller utlevert. Muligheten til å tilbakekalle samtykket eller kreve destruksjon, sletting eller utlevering gjelder ikke dersom opplysningene alt har gått inn vitenskapelige arbeid, jfr. biobankloven § 14 tredje ledd. Dersom du ønsker flere opplysninger angående prosjektet kan du kontakte prosjektmedarbeidere:

Prosjektmedarbeider Stian S. Jelstad på telefon 952 30 385, eller e-post: stiansielstad@hotmail.com

Eller

Prosjektleder Jørgen Jensen på telefonnummer 23 26 22 49, eller e-post: jorgen.jensen@nih.no

Samtykke til deltakelse i studien

Utholdenhetstrening og insulinsensitivitet

Effekten av ulikt treningsvolum med konstant intensitet på insulinsensitivitet hos utrente middelaldrende normale eller overvektige personer

Jeg er villig til å delta i studien

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Stedfortredende samtykke når berettiget, enten i tillegg til personen selv eller istedenfor

(Signert av nærstående, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)

Testhefte for FP

FP nr.:

Gruppetilhørighet:.....

1. Oral glukosetoleransetest før treningsperioden (OGTT_{pre})

ID. - FP nr.: SJ -

Dato: ... /... /...

ID. - FP nr.. - prøve nr.	Tid (min)	Venøse/ kapillære blodprøver	Tidspunkt for blodprøvetaking (kl.)	Kommentarer
SJ - - 0	0			
SJ - - 20	20			
SJ - - 40	40			
SJ - - 60	60			
SJ - - 90	90			
SJ - - 120	120			

2. Tilvenningstest til VO_{2maks} på sykkel

FP nr.: Alder (år): Vekt (kg):
 Høyde (cm): Kjønn: Mann KMI (kg/m^2):
 Dato: ... / ... / ... Tid: Sted: Norges idrettshøgskole

Laktatprofil

Drag	Watt	Tid (min)	HF		RER		La ⁻ 5 min	Borg skala	VO ₂ -målinger ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)		
			3 ½ min	4 min	3 ½ min	4 min			3 ½ min	4 min	Gj. snitt
Oppv.											
1											
2											
3											
4											
5											
6											

Tråkkfrekvens: Innstilling sykkel: Setehøyde:, sykkelstyret:.....,

Test av maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks})

Tid (min)	Watt	HF	VO ₂	Kommentarfelt	
½					
1					
1 ½					
2					
2 ½					
3					
3 ½					
4					
4 ½					
5					
5 ½					
6					
6 ½					
7					
7 ½					
8					
8 ½					
9					
9 ½					
10					
Sluttdata					
Tid	Watt _{maks}	HF _{maks}	VO _{2maks}		La ⁻ ($mmol \cdot l^{-1}$)
			$ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	$l \cdot min^{-1}$	

3. Pretest av VO_{2maks} på sykkel

FP nr.: Alder (år): Vekt (kg):
 Høyde (cm): Kjønn: Mann KMI (kg/m^2):
 Dato: ... / ... / ... Tid: Sted: Norges idrettshøgskole

Laktatprofil

Drag	Watt	Tid (min)	HF		RER		La ⁻ 5 min	Borg skala	VO ₂ -målinger ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)		
			3 ½ min	4 min	3 ½ min	4 min			3 ½ min	4 min	Gj. snitt
1											
2											
3											
4											
5											

Tråkkfrekvens: Innstilling sykkel: Setehøyde:, sykkelstyret:.....,

Test av maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks})

Tid (min)	Watt	HF	VO ₂	Kommentarfelt	
½					
1					
1 ½					
2					
2 ½					
3					
3 ½					
4					
4 ½					
5					
5 ½					
6					
6 ½					
7					
7 ½					
8					
8 ½					
9					
9 ½					
10					
Sluttdata					
Tid	Watt _{maks}	HF _{maks}	VO _{2maks}		La ⁻ ($mmol \cdot l^{-1}$)
			$ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	$l \cdot min^{-1}$	

4. Trening

Generelt: 6 av 8 treningsøkter må gjennomføres for å bli inkludert i studien (2 per uke).

Treningsuke	1			2			3		Totalt antall treningsøkter
	Økt nr.	1	2	3	4	5	6	7	
Dag	Man	Ons	Fre	Man	Ons	Fre	Man/Tir/ons	Ons/tor/fre	
Dato									
Gjennomført treningsøkt?									
Borg skala									Gj. snitt:
Kommentar									

5. Oral glukosetoleransetest etter treningsperioden (OGTT_{post})

ID. - FP nr.: SJ - ...

Dato: ... /... /...

ID. – FP nr.. – prøve nr.	Tid (min)	Venøse/ kapillære blodprøver	Tidspunkt for blodprøvetaking (kl.)	Kommentarer
SJ – – 0	0			
SJ – – 20	20			
SJ – – 40	40			
SJ – – 60	60			
SJ – – 90	90			
SJ – – 120	120			

6. Posttesting av VO_{2maks} på sykkel

FP nr.: Alder (år): Vekt (kg):
 Høyde (cm): Kjønn: Mann KMI (kg/m^2):
 Dato: ... / ... / ... Tid: Sted: Norges idrettshøgskole

Laktatprofil

Drag	Watt	Tid (min)	HF		RER		La ⁻ 5 min	Borg skala	VO ₂ -målinger ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)		
			3 ½ min	4 min	3 ½ min	4 min			3 ½ min	4 min	Gj. snitt
1											
2											
3											
4											
5											

Tråkkfrekvens: Innstilling sykkel: Setehøyde:, sykkelstyret:.....,

Test av maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks})

Tid (min)	Watt	HF	VO ₂	Kommentarfelt	
½					
1					
1 ½					
2					
2 ½					
3					
3 ½					
4					
4 ½					
5					
5 ½					
6					
6 ½					
7					
7 ½					
8					
8 ½					
9					
9 ½					
10					
Sluttdata					
Tid	Watt _{maks}	HF _{maks}	VO _{2maks}		La ⁻ ($mmol \cdot l^{-1}$)
			$ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$	$l \cdot min^{-1}$	