

Guro Grøthe

Effekt av kombinert utholdenhets- og styrketrening på
insulinsensitivitet hos en gruppe inaktive menn mellom
40 og 65 år.

Masteroppgave i idrettsvitenskap
Seksjon for fysisk prestasjonsevne
Norges idrettshøgskole, 2012

Sammendrag

Bakgrunn: Denne studien er en del av prosjektet MyoGlu, som er et samarbeidsprosjekt mellom Oslo universitetssykehus Aker, Universitetet i Oslo (UiO) og Norges idrettshøgskole (NIH). Diabetes er en økende folkesykdom og blir regnet som en verdensepidemi. 90 % av personer med diabetes har type 2-diabetes. Det er vist at diabetes gir redusert livskvalitet og dårlig regulert type 2-diabetes kan gi flere alvorlige senkomplikasjoner. Fysisk aktivitet og trening gir betydelige helsegevinster med hensyn til å forebygge, forsinke og/eller korrigere for utvikling av type 2-diabetes gjennom bedret insulinsensitivitet og glukosetoleranse.

Hensikt: Hensikten med denne studien var å undersøke hvordan et treningsprogram bestående av kombinert utholdenhets- og styrketrening med høy intensitet påvirker insulinsensitivitet.

Metode: Metoden består av et "One-group Pretest-Posttest" design som er et preeksperimentelt design uten randomisering av personer til forskjellige grupper. Forsøkspersonene bestod av menn i alderen 40 til 65 år med en inaktiv livsstil, som tilsvarende maksimalt én trening per uke i løpet av siste år. Forsøkspersonene var umedisinerte, og med og uten forstyrret glukosestoffskifte. Treningsintervensjonen bestod av fire treninger per uke på forskjellige dager, hvorav to treninger var utholdenhets trening på sykkel og to var styrketrening med apparater. Insulinsensitivitet ble målt gjennom euglykemisk hyperinsulinemisk clamp (E-H-C) før og etter treningsperioden på 12 til 13 uker.

Resultater: Etter treningsperioden var det økning i insulinsensitivitet på 37,3 % ($p = 0,02$). Maksimalt oksygenopptak (VO_{2maks}) var økt med 11,4 % ($p = 0,02$). Styrketestene viser en økning i antall kg ved beinpress på 15,7 % ($p = 0,0002$), ved brystpress på 15,0 % ($p = 0,002$) og ved nedtrekk på 15,4 % ($p = 0,01$). Resultatene viser en reduksjon i fettprosent på 10,8 % ($p = 0,005$). Derimot ser vi ingen signifikant endring i kg muskelmasse.

Konklusjon: Kombinert utholdenhets- og styrketrening har gunstig effekt på insulinsensitivitet. Med bakgrunn i kunnskap om sammenhengen mellom insulinsensitivitet og utvikling av type 2-diabetes, konkluderes det med at kombinasjon av utholdenhets- og styrketrening er et viktig tiltak for å forebygge utvikling av sykdommen. Resultatene må sees i lys av at studien er gjort på et lite antall forsøkspersoner og at det er et studiedesign uten kontrollgruppe.

Abstract

Background: This study is part of the larger MyoGlu project. MyoGlu is a cooperation project between Oslo University Hospital Aker, University of Oslo (UiO) and The Norwegian School of Sport Sciences (NSSS). Diabetes is an increasing disease worldwide. 90 % of persons diagnosed with diabetes have the Type 2 diabetes. Research has shown that diabetes reduces life quality and that poorly regulated diabetes may be followed by serious complications. Physical activity and exercise training give considerable health gains with regard to prevent, delay and /or correct for development of Type 2 diabetes through improved insulin sensitivity and glucose tolerance.

Aim: The aim of this study was to investigate how a workout program combining an endurance- and strength training program of high intensity influences insulin sensitivity.

Method: This study was performed as a “One-group Pretest-Post” test design, ie. a pre-experimental design without random selection of persons to different groups. The targeted research subjects were men in the age of 40-65 years old with an inactive life-style, which means a maximum of one physical workout per week during the last year. The research subjects did not use any medication and were both with- and without disturbance in regulation of blood glucose. The exercise training intervention contented of four workouts a week on different weekdays. Two workouts were endurance practices on indoor bikes and two were strength training programs on several different workout apparatuses. Insulin sensitivity was measured through euglycemic hyperinsulinemic clamp before and after the workout period on 12-13 weeks.

Results: After the workout period we found an increase in insulin sensitivity of 37,3 % ($p = 0,02$). Maximal oxygen uptake (VO_{2max}) increased with 11,4 % ($p = 0,02$). The strength tests showed an increase in kilos on leg press of 15,7 % ($p = 0,0002$), on chest press of 15,0 % ($p = 0,002$) and by pull down of 15,4 % ($p = 0,01$). The results illuminated a reduction in fat percentages of 10,8 % ($p = 0,005$). But, there was no significant change in muscle mass.

Conclusion: Combined endurance and strength workout programs have a favourable effect on insulin sensitivity. Based on knowledge of the correlations between insulin sensitivity and development of Type 2 diabetes the conclusion is that combining endurance and strength workout programs is an important task in preventing development of Type 2 diabetes. The results of this study must be considered in the light of a small amount of research subjects and a study design without control group.

Innhold

Sammendrag	3
Abstract	4
Innhold	5
Forord	8
1. Innledning	9
1.1 Hensikt og problemstillinger	11
2. Teori	13
2.1 Regulering av blodglukose	13
2.1.1 Absorpsjonsfasen	14
2.1.2 Postabsorpsjonsfasen	14
2.1.3 Hormonell regulering av blodglukose	15
2.2 Diabetes Mellitus	18
2.2.1 Type 1-diabetes.....	18
2.2.2 Type 2-diabetes.....	19
2.3 Insulinresistens og overvekt	21
2.4 Kvantifisering av insulinsensitivitet	22
2.5 Kontraksjonsstimulert glukoseopptak	23
2.6 Betydningen av regelmessig trening for insulinsensitivitet	25
2.6.1 Utholdenhetstrening og betydningen av økt oksygenopptak	26
2.6.2 Styrketrening og betydningen av økt muskelmasse	27
2.6.3 Fordeler ved å kombinere utholdenhets- og styrketrening.....	28
3. Metode	29
3.1 Rekruttering.....	29
3.2 Inklusjonskriterier og screening	29
3.2.1 Første screeningprosedyre	30
3.2.2 Første oppmøte	30
3.2.3 Oral glukose toleranse test og venepøver	31
3.3 Utvalg og forsøkspersonenes karakteristika.....	31
3.4 Tester og målinger før, under og etter treningen	32
3.4.1 Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp	33
3.4.2 Felles testprosedyrer benyttet for incrementaltest, test av maksimalt oksygenopptak og sykkeltest i akutforsøk.....	34
3.4.3 Incrementaltest og test av maksimalt oksygenopptak	35

3.4.4	Akutforsøk	37
3.4.5	Styrketest – 1 RM	39
3.5	Logistikk under testperioder	40
3.6	Treningsprogram	41
3.6.1	Utholdenhetstrening.....	42
3.6.2	Styrketrening	44
3.7	Praktiske ordninger og kontrollering for fysisk aktivitet.....	45
3.8	Diett.....	45
3.9	Forskningsetiske refleksjoner	46
3.10	Økonomi og forsikring	46
3.11	Statistikk.....	46
4.	Resultater	48
4.1	Trening	48
4.2	Insulinsensitivitet	49
4.3	Maksimalt oksygenopptak	50
4.3.1	Korrelasjon mellom maksimalt oksygenopptak og glukose infusjonsrate	51
4.4	Styrketester	52
4.4.1	Korrelasjon mellom muskelstyrke og glukose infusjonsrate	52
4.5	Incrementaltest.....	53
4.6	Akutforsøk	54
4.7	Kroppssammensetning.....	55
4.7.1	Korrelasjoner mellom kroppssammensetning og glukose infusjonsrate .	56
5.	Diskusjon	57
5.1	Betydningen av kombinert utholdenhets- og styrketrening for insulinsensitivitet	57
5.2	Betydningen av treningsintensitet for insulinsensitivitet.....	59
5.3	Betydningen av maksimalt oksygenopptak for insulinsensitivitet	60
5.4	Kontraksjonsstimulert regulering av blodglukose	62
5.5	Regulering av blodglukose etter en treningsperiode	63
5.6	Betydningen av økt muskelstyrke og muskelmasse for insulinsensitivitet	63
5.7	Betydningen av kroppssammensetning for insulinsensitivitet.....	65
5.8	Styrker og svakheter ved funnene og studien	66
5.8.1	Styrker og svakheter ved utvalget.....	66

5.8.2	Styrker og svakheter ved studiedesign	66
5.8.3	Styrker og svakheter ved tester og trening.....	67
5.9	Oppsummering og praktisk betydning av studien.....	70
6.	Konklusjoner.....	72
6.1	Refleksjoner om videre forskning	72
	Referanser.....	73
	Tabelloversikt.....	81
	Figuroversikt.....	82
	Forkortelser	84
	Vedlegg	85

Forord

I arbeidet med denne masteroppgaven har jeg fått et lite innblikk i hva det er å drive med forskning. Selv om arbeidet til tider har vært krevende, har det gitt motivasjon og lyst for videre forskningsarbeid. Det har vært spennende og lærerikt å få mulighet til å designe en egen liten studie inn i et stort og viktig forskningsprosjekt. Det har også vært interessant å få erfare gjennom faktisk empiri hvor viktig kombinasjon av utholdenhets- og styrketrening er i det forebyggende og behandlende arbeidet mot type 2-diabetes.

Nå ved slutført arbeid er det mange å takke. Jeg vil rette en takk til professor Jørgen Jensen som lot meg få mulighet til å være med i MyoGlu og som har delt av sin faglige kunnskap og erfaring i forbindelse med forskning. Takk til professor Jostein Hallén som har veiledet meg i den skriftlige delen av oppgaven. Takk for gode råd og faglige innspill. Jeg ønsker også å takke doktorgradsstipendiat Torgrim M. Langleite som jeg har vært så heldig å få jobbe tett sammen med, og som har lært meg svært mye og vært en viktig støttespiller gjennom arbeidet. Videre vil jeg takke Eirin Nygaard Rise for god hjelp i gjennomføring av spinningtreninger og som medstudent og venn. Kristoffer Jensen Kolnes, Daniel Steensen Tangen og Tor-Inge Gloppen takkes for gjennomføring av styrketrening og -testing. Videre vil jeg takke Hanne Løvdal Gulseth som har delt av erfaring og kunnskap om måling av insulinsensitivitet, samt gjennomført disse testene. Takk til Anne-Randi Enget, Ansgar Heck og Anders Kielland som også har bidratt med tester og målinger. Takk til Tom Atle Bakke for hjelp med praktiske ting i forbindelse med prosjektet. Takk til min mor Kristin Halvorsen som har gitt meg større forståelse av forskning. Takk til G-sport Ullevål for rabattprosjenter til forsøkspersonene. Sist, men av den grunn ikke minst, må jeg få takke forsøkspersonene som gjorde denne studien mulig. De har gitt mye av sin tid til oss gjennom testing og trening mens studien har pågått og samtidig vist entusiasme, interesse og godt humør. Det har vært en glede å jobbe med dem alle!

1. Innledning

Denne masteroppgaven setter fokus på betydning av trening som forebygging og behandling i utvikling av type 2-diabetes gjennom å undersøke hvordan kombinasjon av utholdenhets- og styrketrening påvirker insulinsensitivitet. Masteroppgaven er en del av et større forskningsprosjekt med tittelen: Trening, muskulatur og glukosemetabolisme, forkortet til MyoGlu.

Type 2-diabetes er en av de raskest økende kroniske sykdommene i verden (Gregg & Kriska, 2008) og har særlig sammenheng med inaktivitet, overvekt og fedme, i tillegg til å være genetisk disponert. Omkring 70 % av de med type 2-diabetes er overvektige eller har fedme. Type 2-diabetes assosieres med det metabolske syndrom, dvs. høyt blodtrykk, økte mengder sirkulerende fettstoffer i blodet, mikroalbuminuri og betydelig økt risiko for hjerte- og karsykdommer. Forebygging er en viktig faktor, både for å bedre befolkningens helsetilstand og å senke helsekostnadene, da flere trenger medisinsk behandling som resultat av sykdommen. Ved type 2-diabetes er kroppens mekanismer for regulering av blodglukosekonsentrasjon svekket. Alvorlighetsgraden av slik ubalanse avgjør grad av medisinerings ved sykdommen, men type 2-diabetes kan også bedres med fysisk aktivitet og trening alene, og der vektreduksjon er nødvendig kan det gi ytterligere effekt (Sagen, 2011a).

I 2007 ble det anslått at ca. 246 millioner mennesker i verden var rammet av diabetes og ytterligere 308 millioner hadde nedsatt glukosetoleranse. I år 2025 vil det være minst 380 millioner som er rammet av diabetes. I Norge er det omkring 100 000 som er diagnostisert med type 2-diabetes, men trolig er det reelle antallet på 375 000 (Sagen, 2011b). I dag utvikles diabetes hos mennesker i yngre alder enn tidligere i tillegg til at vi lever lengre. Sykdommen varer livet ut. Dette er faretruende i den forstand at personer må leve lengre med sykdommen, noe som kan gi redusert livskvalitet (Birkeland, 1998). Det er estimert at hvis et individ blir diagnostisert med diabetes i en alder av 40 år, vil menn redusere gjennomsnittlig 11,6 leveår og 18,6 år med livskvalitet og kvinner vil tape 14,3 leveår og 2,0 år med livskvalitet (Paulweber et al., 2010).

I mange år har fysisk aktivitet, sammen med kostomlegging og medisinerings, vært fundamentalt i behandlingen av type 2-diabetes. Basert på flere store randomiserte kontrollerte studier, er fysisk aktivitet og trening anbefalt i kjente retningslinjer som

American Diabetes Association (ADA) og American College of Sports Medicine (ACSM), som forebyggende og behandlende tiltak mot type 2-diabetes. Terminologiene *fysisk aktivitet* og *trening* innebærer forskjellige konsepter. Fysisk aktivitet er kroppslig bevegelse produsert av skjelettmuskler som resulterer i et energiforbruk (uttrykt i kilokalorier) utover hvilenivå og inkluderer et stort spekter av daglige aktiviteter. Trening er planlagt eller strukturert fysisk aktivitet med hensikt å påvirke prestasjon og/eller helse. Dette involverer repeterte kroppslige bevegelser gjennomført med den hensikt å forbedre eller opprettholde én eller flere komponenter: aerob kapasitet, muskelstyrke, muskulær utholdenhet, fleksibilitet og kroppssammensetning (Zanuso, Jimenez, Pugliese, Corigliano & Balducci, 2010).

Insulinsensitivitet, type 2-diabetes, fysisk aktivitet og trening er et felt det har vært forsket på i lang tid. Allerede i 1919 ble det rapportert at fysisk aktivitet reduserer konsentrasjonen av blodglukose hos personer med type 2-diabetes og midlertidig bedrer glukosetoleransen (Goodyear & Kahn, 1998). I 1926 ble det vist at en treningsøkt forsterket den hypoglykemiske effekten av insulin. En treningsøkt pluss halve dosen av insulin som ble tatt under hvile ga det samme fallet i blodglukose som hvile og full dose insulin (Lawrence, 1926). Også i de senere årene har forskningen pekt i samme retning; det er sterk evidens for at fysisk aktivitet og trening bedrer insulinsensitivitet, både hos friske personer (De Filippis et al., 2006; Dubè et al., 2012; Segal et al., 1991) og hos personer med type 2-diabetes (Cuff et al., 2003; Hawley & Gibala, 2009; Larose et al., 2010; Larose et al., 2011; Sigal et al., 2007; Tokmakidis Zois, Volaklis, Kotsa. & Touvra 2004; Zanuso et al., 2010; Zois et al., 2009). I dag er det The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) og The Diabetes Prevention Program (DPP), som med sterkest evidens, støtter viktigheten av fysisk aktivitet og trening i tillegg til kostomlegging og vektreduksjon, som forebyggende tiltak mot type 2-diabetes hos personer med høy risiko for utvikling av sykdommen. Begge disse studiene er store, har lang varighet og er godt utførte studier (Church, 2010). I DPS-studien var målet minimum 5 % vektreduksjon ved redusert fettinntak og økt fiberinntak, samt trening med moderat intensitet i minimum 30 minutter per dag. I DPP-studien var målet 7 % vektreduksjon gjennom reduksjon i energiinntak og fettinntak, og minimum 150 minutter fysisk aktivitet per uke. Etter oppfølging på fire år i DPS-studien og gjennomsnittlig 2,8 år i DPP-studien viste begge studiene at risikoen for utvikling av type 2-diabetes var sunket med 58 % i livsstilgruppen sammenlignet med kontrollgruppen (Paulweber et al., 2010).

Insulinsensitivitet bedres også av utholdenhetstrening alene (Dubé et al., 2011; De Filippis et al., 2006; Kirwan et al., 2009; Segal et al., 1991) og av styrketrening alene (Castaneda et al., 2002; Dunstan et al., 2002; Ibañes et al., 2005; Miller et al., 1994). Til tross for betydningen av fysisk aktivitet og trening for bedret insulinsensitivitet og reduksjon i utvikling av type 2-diabetes, er kun 39 % av voksne med type 2-diabetes fysisk aktive (deltar i moderat til anstrengende fysisk aktivitet i minimum 30 minutter tre ganger per uke) (Colberg & Grieco, 2009). Flere studier som har undersøkt kombinasjon av utholdenhets- og styrketrening viser at dette gir ytterligere effekt enn kun én treningsform (Church et al., 2010; Cuff et al., 2003; Larose et al., 2011; Sigal et al., 2007; Zanuso et al., 2010). Utholdenhets- og styrketrening bedrer insulinsensitivitet gjennom forskjellige mekanismer og gir derfor trolig større stimulus ved kombinert trening (Colberg et al., 2010; Zanuso et al., 2010). Derimot er det mindre enighet om den optimale treningen i forhold til volum og intensitet (Earnest, 2008).

Betydningen av trening for begrensning av den epidemiske utviklingen av type 2-diabetes, og fortsatt uavklarte spørsmål vedrørende hvordan trening best bør gjennomføres, belyser viktigheten av forskning innen dette feltet. Det faktum at så mange med type 2-diabetes er inaktive forsterker betydningen ytterligere.

1.1 Hensikt og problemstillinger

Formålet med denne studien er å oppnå økt kunnskap om hvordan ulike og forholdsvis enkle treningsintervensjoner kan være et bidrag til å forebygge og/eller forsinke utvikling av type 2-diabetes. På bakgrunn av tidligere forskning som viser størst effekt av kombinert trening for insulinsensitivitet, er det i denne studien designet et treningsprogram med både utholdenhets- og styrketrening. Det blir undersøkt treningens effekt på insulinsensitivitet, og betydningen av maksimalt oksygenopptak, maksimal muskelstyrke og kroppssammensetning i denne sammenheng.

Oppgaven vil derfor besvare følgende problemstillinger:

1. “Hvordan vil 12 uker med kombinert utholdenhets- og styrketrening påvirke insulinsensitivitet hos en gruppe inaktive menn mellom 40 og 65 år?”

2. “Hvordan vil 12 uker med kombinert utholdenhets- og styrketrening påvirke maksimalt oksygenopptak, maksimal muskelstyrke og kroppssammensetning, og korrelerer dette med insulinsensitivitet hos en gruppe inaktive menn mellom 40 og 65 år?”

2. Teori

Kapittelet starter med å forklare blodglukoseregulering gjennom å skille mellom absorpsjonsfasen og postabsorpsjonsfasen for glukose, for så å belyse hormoner som har innvirkning på denne reguleringen. Videre beskrives Diabetes Mellitus og sykdommens to hovedtyper, før kapittelet går over i treningens betydning for blodglukoseregulering, og i forebygging og behandling av type 2-diabetes.

2.1 Regulering av blodglukose

En av kroppens best kontrollerte reguleringsmekanismer er den som holder blodglukosenivået innenfor nøyaktige grenser (Goodwin, 2010). Regulering av blodglukose er svært viktig da både for høye og for lave konsentrasjoner av blodglukose er svært skadelig for kroppens organer og vev. Etter et måltid øker konsentrasjonen av glukose i blodet. Glukose fraktes til- og tas opp i organer og vev for metabolisme eller lagring, og dette kalles *absorpsjonsfasen*. På denne måten senkes også blodglukosekonsentrasjonen. Dersom konsentrasjonen ikke reguleres ned på normalt nivå igjen, som er $5 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$, vil det utvikles kronisk hyperglykemi over tid. En slik tilstand er assosiert med en rekke alvorlige patologiske makro- og mikrovaskulære komplikasjoner, for eksempel arteriosklerose, nefropati, nevropati og retinopati. I motsatt tilfelle, uten tilførsel av glukose fra maten; rundt fire timer etter et måltid og under faste (å gå mer enn 24 timer uten mat), er det livsviktig at kroppen har reguleringsmekanismer for allikevel å holde blodglukosekonsentrasjonen innenfor normale verdier. Når kroppen er i denne tilstanden kalles *postabsorpsjonsfasen*. Hjernevev, røde blodceller (RBC) og nervevev bruker normalt kun glukose som energikilde og de har et konstant behov for glukose for å opprettholde normal funksjon (Frayn, 2010). Under faste bruker hjernen ca. 50 % av glukosen som produseres (DeFronzo, 2009). Det kan få fatale følger hvis nivået synker. Ved plasmaglukosekonsentrasjon på $\sim 3,6 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ og lavere svekkes hjernens metabolisme. Kognitiv dysfunksjon, koma og død er mulig resultat ved glukosekonsentrasjon på $\sim 2,6 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ (Goodwin, 2010).

2.1.1 Absorbsjonsfasen

Glukose er kroppens hovedenergikilde under absorpsjonsfasen (Widmaier, Raff & Strang, 2006). Etter et måltid absorberes glukose fra hulrommet i tarmen, over til kapillærene i tarmveggen, herfra gjennom portvenen til leverkapillærene og så inn til leveren. I portvenen kan glukosekonsentrasjonen bli rundt $10 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ etter et måltid, og det er glukosekonsentrasjonen som styrer retningen og hastigheten på glukose-transporten til og fra leveren (Frayn, 2010). Karbohydratene (og proteinene) fraktes til leveren før det sendes ut til ulike vev. Dette muliggjør at leveren i forkant kan omdanne sammensetningen av næringsstoffer, som er en viktig prosess, særlig for å unngå for høye konsentrasjoner av glukose i blodet (Widmaier et al., 2006).

Siden skjelettmusklene utgjør størstedelen av kroppsmassen; 40-50 % hos friske unge menn, har dette organet størst opptak og forbruk av glukose, og er “nøkkelorganet” for å opprettholde riktig blodglukosekonsentrasjon, selv i hvile (Jensen, Rustad, Kolnes og Lai, 2011). Ved bruk av euglykemisk hyperinsulinemisk clamp (E-H-C), kjent som “gullstandarden” for måling av insulinsensitivitet, er det vist at 70-80 % av glukoseopptaket skjer i skjelettmusklene hos friske personer (Abul-Gahni & DeFronzo, 2010). Til sammenligning er glukoseopptaket henholdsvis 7-10 %, 18-20 % og 1-2 % i lever, hjerne og fettvev (Lai, 2010). Glukoseopptak i skjelettmusklene foregår gjennom tre steg: 1) levering av glukose fra blodet til muskulaturen, 2) transport av glukose over muskelcellemembranen og 3) fosforylering av glukose inni muskelen (Sigal, Kenny, Wasserman, Castaneda-Sceppa & White, 2006). Glukose lagres i form av glykogen og triglyserider i skjelettmusklene og leveren (Widmaier et al., 2006).

2.1.2 Postabsorpsjonsfasen

Når absorpsjonsfasen avsluttes, vanligvis fire timer etter inntak av et måltid, opphører syntesen av glykogen (samt fett og proteiner). Katabolisering av energikildene begynner. Frie fettsyrer (FFA) fra fettvev er den største kilden til energi i denne fasen og i noe mindre grad glukose frigjort fra leveren. Denne glukosen er allikevel svært viktig da glukose ikke absorberes fra tarmen under postabsorpsjonsfasen, og hjernen, RBC og nervevev allikevel har et konstant behov for tilførsel av glukose (Widmaier et al., 2006).

Det skilles mellom to metoder for å opprettholde normal plasmaglukosekonsentrasjon under postabsorpsjonsfasen:

- 1) reaksjoner som øker konsentrasjonen av plasmaglukose
- 2) bruk av fett som energi og dermed spare glukose i form av glykogenlagre

En av de viktigste rollene til glykogen er å opprettholde normal blodglukosekonsentrasjon, men kun leverglykogen bidrar direkte til glukoseutslipp til blodet (Widmaier et al., 2006). Skjelettmusklene har ikke evnen til å bryte ned glykogen (glykogenolyse) da de mangler et nødvendig enzym (glukose 6-fosfatase). Muskelglykogen er hovedsakelig en lokal energikilde under trening, ikke kilde for å opprettholde normal blodglukosekonsentrasjon under faste. Muskelglykogen kan bli brutt ned til laktat, som kan transporteres til leveren, og via glukoneogenese i leveren bidra til å opprettholde euglykemi (Jensen et al., 2011). Glykogenolyse i lever starter kun få sekunder etter en stimulus, for eksempel fra det sympatiske nervesystemet. Denne forsvarsmekanismen for å opprettholde normal blodglukoseverdi er den første som inntreffer under postabsorpsjonsfasen, men varer kun få timer før lagrene er tomme. Leverglykogen reduseres raskt og gjennom 24 timers faste er glykogeninnholdet redusert med ~65 % (Widmaier et al., 2006). Nyrene kan i likhet med leveren gjennomføre glykoneogenese, men hovedsakelig ved langvarig faste. Glykoneogenese gjennom 24 timers faste gir 180 g glukose. 180 g glukose gir 720 kcal med energi, hvilket er under et dagsbehov for en voksen person (som vanligvis ligger på 1500-3000 kcal). Glykoneogenese kan derfor ikke stå for all den energien kroppen trenger. Her kommer viktigheten av fettoksidering inn i bildet. Katabolisering av triglyserider fra fettvev frisetter glyserol og fettsyrer til blodet. Dette kalles lipolyse. Fettsyrene blir tatt opp og metabolisert i så godt som alt vev (unntatt nervevev). Den kombinerte effekten av glykogenolyse, glukoneogenese, og overgangen til fettforbruk er en svært effektiv prosess (Widmaier et al., 2006).

2.1.3 Hormonell regulering av blodglukose

De viktigste kontrollørene for regulering av blodglukose i absorpsjonsfasen og postabsorpsjonsfasen er hormonene insulin og glukagon. De er begge peptidhormoner som sekreseres fra de Langerhanske øyene (klynger av endokrine celler) i bukspyttkjertelen. Det finnes ulike typer slike celler, som tilsvarende sekreterer

forskjellige hormoner. β -cellene produserer insulin og α -cellene glukagon. Insulin og glukagon har motsatt virkning. Under absorpsjonsfasen hvor plasmaglukosekonsentrasjonen øker, stimuleres insulinsekresjon mens glukagonsekresjon inhiberes (hindres). Under postabsorpsjonsfasen er plasmainsulinkonsentrasjonen lav og plasmaglukagonkonsentrasjonen høy. Samspillet mellom sekresjon og inhibisjon av insulin og glukagon er viktig for å normalisere plasmaglukosekonsentrasjonen. Andre hormoner og det sympatiske nervesystemet spiller også en viktig rolle i reguleringen (Widmaier et al., 2006).

Insulin

Insulin regulerer mange cellulære prosesser, inkludert glukosetransport, fetttsyremetabolisme, proteinsyntese og genekspressjon, som alle er viktige prosesser for blodglukoseregulering (Berggren, Consitt & Houmard 2008). Hormonet virker på muskelceller (både hjerte- og skjelettmuskulatur), fettvev og leverceller og har en viktig hypoglykemisk funksjon ved at det stimulerer til glukoseopptak (Widmaier et al., 2006). Regulering av glukoseopptak i skjelettmuskler er en av de viktigste funksjonene dette hormonet har (Jensen et al., 2011). Det er plasmaglukosekonsentrasjonen som er den viktigste kontrolløren for insulinsekresjon. β -cellene i bukspyttkjertelen stimuleres til å sekretere insulin ved en økning av glukose i blodet, for eksempel etter et måltid. Motsatt vil en reduksjon i plasmaglukose fjerne denne stimulus (Frayn, 2010). Tilsvarende alle peptidhormoner, virker insulin ved binding til sin spesifikke reseptor som finnes i plasmamembranen til målcellene. Reseptoren fosforyleres og igangsetter en kaskade av fosforylering-defosforyleringsreaksjoner som etter hvert resulterer i stimulering av intracellulær glukosemetabolisme (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010). Første steg i glukosemetabolismen involverer aktivering av transportproteiner. Glukose er et hydrofilt molekyl og er derfor avhengig av slike membrantransportører for å kunne krysse lipidlaget i plasmamembranen. I muskelceller og fettceller er dette hovedsakelig cytoplasmatiske vesikler som inneholder glukosetransportprotein isoform 4 (GLUT4). Etter stimuli fra insulin vil transportproteinene translokere fra intracellulær lokalisasjon til sarkolemma eller t-tubuli og fusjonere med membranen. Dette resulterer til økt glukosetransport fra ekstracellulær væske og inn til målcellen (Berggren et al., 2008). Glukose blir gradvis metabolisert av serier av enzymatiske steg som er under kontroll av

insulin. Viktigst her er glukosefosforylering, glykogensyntese, regulering av glykolyse og glukoseoksidasjon (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010).

Den anabole effekten av insulin på glukose-, lipid- og proteinmetabolismen er essensiell for liv, da mangel på insulin leder til hyperglykemi, hyperlipidemi, proteindegradering, ketoacidose og død (Ferrannini & Mari, 1998).

Glukagon

Redusert plasmaglukosekonsentrasjon fører til en økning i glukagonutslipp (Widmaier et al., 2006). Dersom plasmaglukosekonsentrasjon blir $\sim 4,5 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ vil insulinsekresjon undertrykkes. Videre reduksjon til $\sim 3,7 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ øker utslipp av glukagon og andre hormoner (Goodwin, 2010). Glukagon øker glykogenedbrytning, glukoneogenese, og syntese av ketoner. Dette foregår i leveren og resulterer i økt plasmakonsentrasjon av glukose og ketoner, som er viktig for å hindre hypoglykemi. Den viktigste stimulus for glukagonsekresjon under postabsorpsjonsfasen er nettopp hypoglykemi (Widmaier et al., 2006).

Ved gjennomføring av en treningsøkt, reduseres insulinsekresjon mens sekresjon av glukagon øker. Det produseres og frigjøres mer glukose i respons til treningsøkten, for å hindre hypoglykemi. Personer med type 2-diabetes med mild til moderat forhøyede glukoseverdier kan få et fall i glukose under treningsøkter som følge av svekket endogen glukoseproduksjon (Widmaier et al., 2006).

Andre hormoner og det sympatiske nervesystemets betydning for regulering av blodglukose

Også andre hormoner og det sympatiske nervesystemet har betydning for regulering av blodglukose. Det sympatiske nervesystemet har en viktig funksjon ved å inhibere insulinsekresjon og stimulere glukagonsekresjon. Her er det hypoglykemi som stimulerer til denne reaksjonen og den viktigste direkte effekten inkluderer stimulering av 1) glykogenolyse i både lever og skjelettmuskler, 2) glykoneogenese i lever og 3) lipolyse i fettceller. Cortisol spiller en viktig rolle ved faste. Hormonet reduserer målcellenes sensitivitet for insulin, hvilket hjelper til å opprettholde riktig plasmaglukosenivå. Cortisol har derfor, i tillegg til glukagon og hormonet ephinephrine, evnen til å skape reaksjoner som er de motsatte av virkningen til insulin. Veksthormonet GH

(Growth Hormone) har lik effekt på fett- og karbohydratmetabolismen som cortisol og tilsvarende motsatt virkning av insulin. Ved gjennomføring av trening med intensitet på over 80 % av maksimalt oksygenopptak, spiller katekolaminene en viktigere rolle, som også vil stimulere til nedbrytning av glykogen og frisetting av glukose (Widmaier et al., 2006).

2.2 Diabetes Mellitus

Diabetes er ikke bare én- men flere sykdommer med forskjellige bakenforliggende årsaker. Diabetes kan skyldes mangel på insulin eller en nedsatt virkning av insulinet. Klassifisering av sykdommene er tilknyttet hvor mye insulin som sekreseres fra bukspyttkjertelen. De to største undergruppene er type 1- og type 2-diabetes, hvor type 2-diabetes rammer ca. 90 % og type 1-diabetes ca. 10 % av personer med diabetes (Sagen, 2011b). Navnet *diabetes* betyr “renne igjennom” som viser til den økte vannlatingen hos personer med diabetes. *Mellitus* betyr “søt”, som kjennetegner urinen (Widmaier et al., 2006).

Diabetes diagnostiseres ved fastende plasmaglukose på $\geq 7,0 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$, venøs plasmaglukose på $\geq 11,1 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ ved en tilfeldig prøve i kombinasjon med symptomer, eller ved venøs plasmaglukose på $\geq 11,1 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ to timer etter inntak av 75 gram glukose løst i vann, kalt Oral glukose toleranse test (OGTT). Kliniske symptomer er vanlig ved type 1-diabetes men ikke så utbredt hos personer med type 2-diabetes. Dersom personen er uten symptomer, kreves det to adskilte prøver hvor begge viser forhøyet resultat, for å kunne stille diagnosen (Helsedirektoratet, 2009).

2.2.1 Type 1-diabetes

Type 1-diabetes er en autoimmun sykdom hvor kroppens egne hvite blodceller (T-cellene) ødelegger β -cellene i bukspyttkjertelen. Hva som forårsaker dette er ikke fullstendig forstått, men personer som har betydelig redusert β -cellemasse kan utvikle diabetes i situasjoner hvor insulinbehovet er økt, slik om ved en febersykdom. Trolig er β -cellemassen 90 % ødelagt når type 1-diabetes bryter ut. Når størstedelen av β -cellene er ødelagt kan insulinfrigjøringen bli for lav i forhold til behovet (Sagen, 2011b).

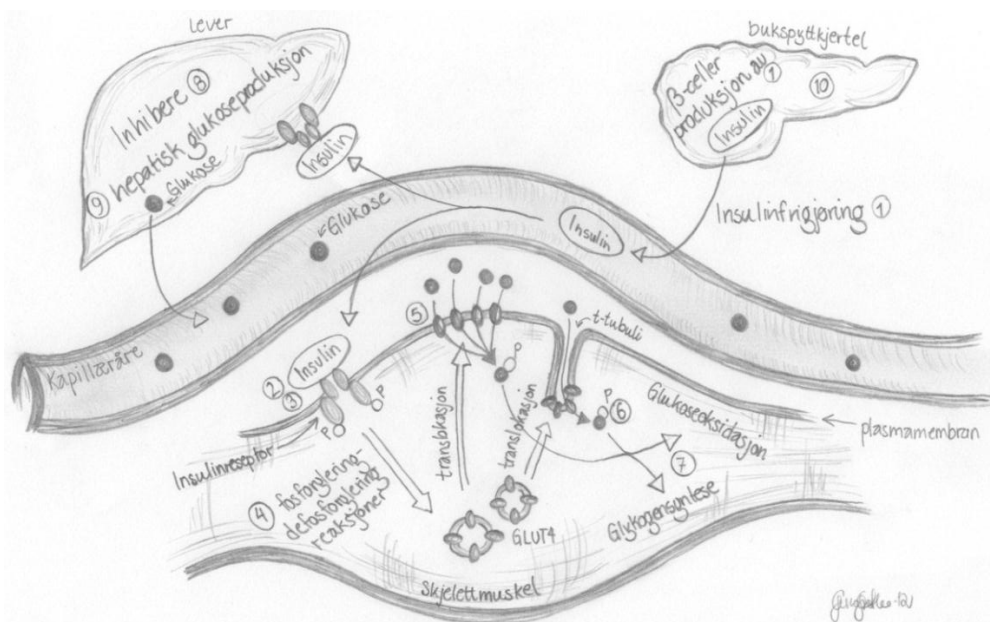
Behandling av denne sykdommen er injisering av insulin. I framtiden kan trolig insulin

inhaleres eller tas som nesespray. Det forskes også på om transplantasjon av normalt fungerende β -celler kan være en effektiv behandling. På grunn av insulinmangel vil personer med ubehandlet type 1-diabetes konstant gå med forhøyet glukosekonsentrasjon i blodet, i tillegg til at leveren fortsetter å produsere glukose via glykoneogenese og glykogenolyse og deretter sender glukosen ut i blodet. Vekttap er ikke uvanlig ved type 1-diabetes, da glukose og ketoner skilles ut med urinen. Ved alvorlige forstyrrelser i blodglukose kan det i verste fall oppstå osmotisk diurese (økt utslipp av salter og vann med urinen), som i de alvorligste situasjoner kan føre til blodtrykksfall (hypotensjon), hjerneskade og død (Widmaier et al., 2006).

2.2.2 Type 2-diabetes

Type 2-diabetes er en metabolsk lidelse som kan karakteriseres ved relativ insulinmangel, som vil si at insulinfrigjøringen fra β -cellene i bukspyttkjertelen er utilstrekkelig i forhold til behovet (Sagen, 2011b). Den normale responsen til fysiologiske nivåer av insulin er å stimulere til opptak og utnyttelse av plasmaglukose i vevene. En person med denne responsen intakt er insulinsensitiv. Det motsatte av å være insulinsensitiv er insulinresistent. Insulinresistens er i klinisk sammenheng definert som relativ mangel på insulinets evne til å øke glukoseopptak og glukoseutnyttelse og inhibere hepatisk glukoseproduksjon (Goodpaster & Kelley, 2008 s. 60; Muniyappa, Lee, Chen & Quon, 2008). Ved lave konsentrasjoner av insulin vil den maksimale aktiviteten på glukoseopptaket være lav. Stiger insulinkonsentrasjonen, bringes flere transportører til cellemembranen. Defekter i glukosemetabolismen, som ved insulinresistente forhold, påvirker insulinisering og forhindrer dermed flere intracellulære reseptorer og signalveier. Dette resulterer i svekket glukosetransport og glukosemetabolisme, herunder glukosefosforylering, glukoseoksidasjon og glykogensyntese (Frayn, 2010). Nedsatt insulinsekresjon kan oppstå enten ved at antallet β -celler reduseres eller ved svekket β -cellefunksjon (Grundy, 2012). Insulinet har også forsinket virkningstid på målcellen etter sekresjon sammenlignet med insulinsensitive personer (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2009). I tillegg nedsettes insulinets funksjon, noe som vil få betydning for hormonets evne til å undertrykke hepatisk glukoseproduksjon, hovedsakelig fra glykoneogenesen. Dette resulterer i at leverens glukoseproduksjon fortsatt vil foregå selv om glukosenivåene skulle være normale. I tillegg til nedsatt insulinsekresjon og -funksjon, vil reseptorene også

respondere dårligere på insulin og evnen til å transportere glukose inn i muskler blir dermed dårligere (Frayn, 2010). Som kompensasjon stimuleres β -cellene til å produsere mye større mengder insulin sammenlignet med normale forhold. (Figur 2.1 for billedlig framstilling av insulinets funksjon.) Så lenge β -cellene klarer å produsere og kompensere vil glukosetoleransen være normal. Med tiden svekkes β -cellene gradvis og type 2-diabetes bryter ut. Når diagnosen settes, har pasienten normalt mistet over 80 % av β -cellefunksjonen (DeFronzo, 2009). Sykdommen type 2-diabetes utvikles langsomt og vanligvis finnes det ikke like høye verdier av blodglukose eller ketoacidose ved sykdomsutbrudd som man ser ved type 1-diabetes. De mer vage symptomene gjør det vanskeligere å oppdage sykdommen. Utviklingen av diabetiske senkomplikasjoner øker derfor også. Prediabetes eller nedsatt glukosetoleranse er et forstadium til permanent diabetes. Tilstanden diagnostiseres når venøs plasmaglukose er $\geq 7,8 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ og $< 11,1 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ ved to timer etter OGTT og/eller fastende plasmaglukose på $< 7 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$. Ved intensiv livsstilsbehandling gjennom trening og kostholdsomlegging ved dette forstadiet er det mulig å hindre eller forsinke videre utvikling til type 2-diabetes (Sagen, 2011b).



Figur 2.1: Billedlig framstilling av virkningen av insulin for glukoseoksidasjon, glykogensyntese og opprettholde normal blodglukosekonsentrasjon. Nummerering i figuren viser til ledd som har nedsatt funksjon ved insulinresistente forhold eller type 2-diabetes. (1) Insulinproduksjon og -frigjøring, (2) insulinets virkning på insulinreseptoren, (3) insulinreseptorenes respons på insulin, (4) intracellulær insulinsignalering, (5) translokasjon av glukosetransportører til cellemembranen, (6) fosforylering (P) av glukose, (7) glykogensyntese eller glukoseoksidasjon, (8) inhibisjon av hepatisk glukoseproduksjon, (9) undertrykking av hepatisk glukoseproduksjon og (10) overproduksjon og frigjøring av insulin (Kapittel 2.2.2 for utfyllende tekst.) (Tegnet av Guro Grøthe, etter Abdul-Ghani & DeFronzo, 2009; Frayn, 2010; Goodpaster & Kelley, 2008).

2.3 Insulinresistens og overvekt

Overvekt og fedme i tillegg til inaktivitet, er viktigste årsak til insulinresistens i skjelettmuskler og utvikling av type 2-diabetes (Phielix & Mensink, 2008). Det er vist at risikoen for utvikling av type 2-diabetes er bortimot doblet for lett overvektige, femdoblet for moderat overvektige og tidoblet hos svært overvektige personer, sammenlignet med normalvektige (Pi-Sunyer, 2007). I motsetning vil vektreduksjon bremse eller reversere utviklingen av sykdommen (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2009). Fedme forårsaker insulinresistens i skjelettmuskler på grunn av at fett akkumuleres her. Det er et negativt forhold mellom insulinstimulert glukoseopptak og akkumulering av intramuskulære fettstoffer. Fettsyrer bidrar til insulinresistens i skjelettmuskler ved å forstyrre postreseptorer i insulinstimulerte signalveier. Personer med type 2-diabetes karakteriseres med nedsatt kapasitet til å oksidere fett. Friske normalvektige personer har hovedsakelig fettforbrenning under fastende tilstand og går over til karbohydrat-oksidering ved stimuli fra insulin. Slik metabolsk fleksibilitet korrelerer positivt med insulinsensitivitet og vektreduksjon og aerob utholdenhetstrening. Denne fleksibiliteten har forsvunnet hos personer med insulinresistens (Phielix & Mensink, 2008). Insulin er en inhibitor for lipolyse og holder tilbake utslipp av FFA fra fettvev. Hos insulinresistente personer, for eksempel personer med overvekt eller som har type 2-diabetes, er insulinets evne til å inhibere lipolyse og redusere FFA-konsentrasjon markert svekket. Dette leder til økt hastighet på lipolysen og kronisk økt FFA-konsentrasjon i plasma. Kronisk forhøyet FFA i plasma forårsaker insulinresistens i skjelettmuskler. Akkumulering av fett i skjelettmuskler kan oppstå enten ved overdreven tilførsel av FFA til muskulaturen, redusert hastighet på muskelens fettoksidasjon, eller en kombinasjon av de to faktorer. Siden mesteparten av fettoksidasjonen foregår i mitokondriene, er det trolig en mitokondriedefekt som bidrar til nedsatt fettoksidasjon i muskulaturen og økt intramyocellulær fettakkumulering. Det er fortsatt uoverensstemmelse ved hvorvidt årsaken ligger i mengden og størrelsen på mitokondriene eller om det er defekt inni selve mitokondrien, men det er flere studier som støtter sistnevnte årsak (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2009).

Fedme er et resultat av ubalanse mellom energiinntak og forbruk. Når inntaket er høyere enn forbruket vil overskuddet bli lagret i ulike organer (Goossens, 2008). Glukose kan ikke bli omdannet til glykogen når glykogenlagrene er fulle. Under slike forhold vil glukose bli værende i blodet til det blir utnyttet til energi eller transformert til fett

(Jensen et al., 2011). Fettvev er hovedlageret i kroppen og avgjørende for å regulere daglig inntak av både fett og karbohydrater i blodbanen. Vevet kan også nå sitt maksimum for opptak av FFA og resultatet er at FFA tas opp i andre vev, som skjelettmuskulatur, bukspyttkjertel og lever. Dette kan spille en viktig rolle i utviklingen av insulinresistens og/eller nedsatt insulinsekresjon hos personer med fedme. Økt tilførsel av FFA til leveren leder blant annet til høyere glukoseproduksjon og redusert insulinutskillelse. Dette resulterer i tilstander assosiert med insulinresistens, som glukoseintoleranse, hyperglykemi og hyperinsulinemi. Fettvev hos fete personer er karakterisert ved progressiv infiltrasjon av makrofager etter hvert som fedmen utvikler seg. Makrofaginfiltrasjon i fettvev korrelerer positivt med utvikling av insulinresistens og type 2-diabetes (Goossens, 2008).

2.4 Kvantifisering av insulinsensitivitet

Det er av stor betydning å utvikle verktøy for å kvantifisere insulinsensitivitet. Dette vil da på en hensiktsmessig måte kunne brukes til å undersøke epidemiologi, patofysiologi og resultater av terapeutiske intervensjoner, samt kliniske virkemidler for pasienter med insulinresistens, siden type 2-diabetes og tilhørende hjerte- og karkomplikasjoner er svært økende i dagens samfunn. Måling av insulinsensitivitet kan gjøres ved direkte eller indirekte målemetoder, og enten ved dynamisk testing eller steady-state analyser. Hver metode har sine fordeler og ulemper og valg av hensiktsmessig metode avhenger av studien som skal gjennomføres, utvalg og utvalgsstørrelse. E-H-C og insulin suppression test (IST) måler insulinstimulert glukoseopptak direkte under steady-state tilstander. De er nøyaktige og har god reproduserbarhet (Muniyappa et al., 2007). Selv om E-H-C betegnes som “gullstandarden” av målemetoder, har den også sine ulemper ved store epidemiologiske studier, da den er kostbar, tid- og ressurskrevende, og avhengig av god kompetanse og erfaring hos testpersonell. IST kan gjennomføres uten mye trening i forkant og betegnes som “sølvstandarden” (Ferrannini & Mari, 1998). Disse metodene begrenser seg ved at de ikke reflekterer insulinsensitivitet under fysiologiske forhold, slik som OGTT.

Glukose clamp teknikken ble først utviklet av DeFronzo og hans medarbeidere i 1979. Insulin infuseres med en forhåndsbestemt hastighet i den hensikt å øke glukoseopptak i skjelettmuskler og fettvev mens hepatisk glukoseproduksjon undertrykkes. I tillegg

clampes glukose for å opprettholde blodglukosekonsentrasjonen nær $5 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$. En glukoseanalysator brukes for jevnlig å måle blodglukosenivåer, slik at glukose som clampes kan reguleres i henhold til blodglukosekonsentrasjonen. Etter flere timer med konstant insulininfusjon, kan steady-state forhold oppnås for plasmainsulin, blodglukose og glukose infusjonsrate (GIR). Validiteten av glukoseclamp-målinger for insulinsensitivitet avhenger av om steady-state oppnås. Det er også viktig at hepatisk glukoseproduksjon er fullstendig undertrykket. For personer med normal insulinsensitivitet kan dette trolig oppnås med insulin infusjonsrate på $40\text{-}60 \text{ mU}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{min}^{-1}$. Hos personer med insulinresistens kan dette være for lav infusjonsrate til å undertrykke hepatisk glukoseproduksjon fullstendig. Tester kan også bare sammenlignes når samme insulininfusjonshastighet er brukt på alle personene (Muniyappa et al., 2007).

Det finnes mindre komplekse målemetoder for insulinsensitivitet, som indirekte målemetoder og enkle surrogatindekser. Slike målemetoder utledes fra insulin- eller glukosekonsentrasjon målt gjennom blodprøver under fastende steady-state tilstander eller etter en OGTT. OGTT reflekterer kroppens effektivitet til å fordele glukose etter en glukosebelastning. Testen er enkel og mye brukt i klinisk praksis for diagnostisering av nedsatt glukosetoleranse og type 2-diabetes. I forskningsøyemed, for å bestemme insulinsensitivitet, måles glukose med jevne mellomrom og vanligvis ved minutt 0, 30, 60 og 120 (Muniyappa et al., 2007).

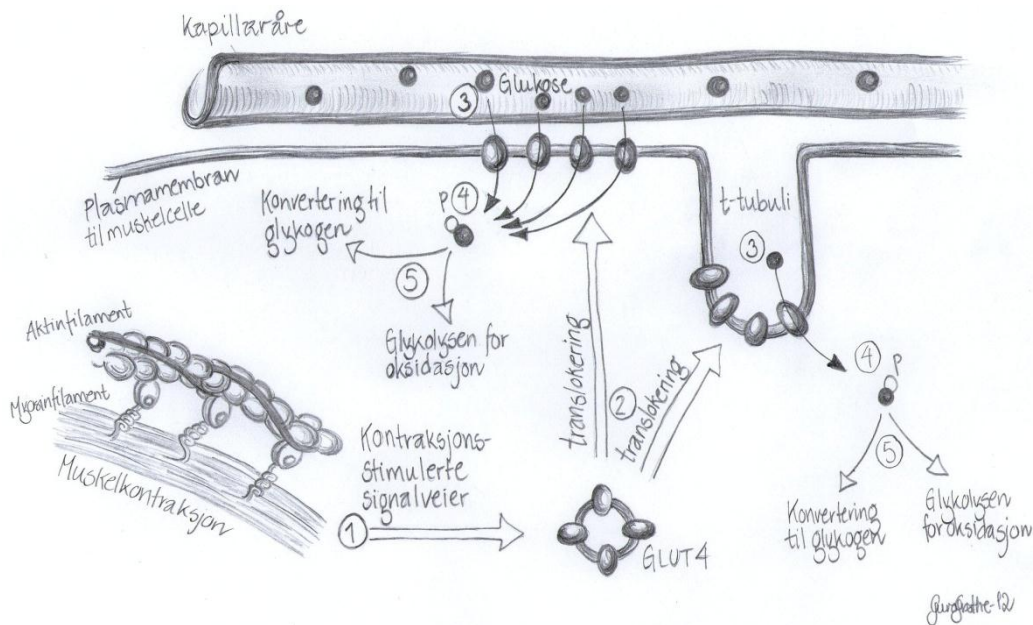
2.5 Kontraksjonsstimulert glukoseopptak

Produksjon og ekspresjon av GLUT4 er ikke redusert i skjelettmuskler hos personer med type 2-diabetes. Ved type 2-diabetes er det signaleringen til translokasjon av disse transportørene som er svekket. Signalveiene for kontraksjons- og insulinstimulert glukosetransport er forskjellige og GLUT4 stimuleres fra ulike intracellulære lagringsrom. I tillegg til insulinstimulering kan muskelkontraksjoner uavhengig av insulin, stimulere til translokasjon av GLUT4 til cellemembranen, som dermed fører til glukoseopptak i muskelcellen. Glukosen blir enten konvertert til glykogen eller oksidert for å danne ATP (Adenosintriphosphate) (figur 2.2). Muskelkontraksjoner under et arbeid kan derfor regulere blodglukosekonsentrasjon (Colberg et al., 2010). På denne måten kan muskulaturen opprettholde arbeidet, også under insulinresistente forhold.

Dette betyr at blodglukose kan reguleres med fysisk aktivitet hos personer med nedsatt insulinsensitivitet og type 2-diabetes (Sagen, 2011a). Mulige mekanismer som forårsaker GLUT4 translokasjon ved muskelkontraksjon, er at økningen i AMP (Adenosinmonophosphate) -innhold i muskelen stimulerer AMP kinase som igjen forårsaker en rekke metabolske forandringer, inkludert økt glukosetransport. Det er også antatt at kalsium og nitrogenoksid kan forårsake kontraksjonsstimulert glukoseopptak (Sigal et al., 2006).

Personer med type 2-diabetes vil oppleve en reduksjon i blodglukosenivå under en treningsøkt (Colberg & Grieco, 2009). Plasmainsulinnivåene vil også reduseres (Henriksen, 2001). Reduksjonen i blodglukosenivå vil vare mellom to og 48 timer i etterkant av treningsøkten og økt opptak av glukose forklares av behovet for økt glykogensyntese. Reduksjonen relateres til øktens varighet og intensitet, samt blodglukoseverdien i forkant. Lavere glykogennedbrytning under en treningsøkt vil tilsvarende føre til kortere varighet på glukoseopptaket og insulinaktivitet som følge av treningsøkten (Colberg & Grieco, 2009).

At en enkelt utholdenhetstreningsøkt har effekt på glukoseregulering er mer velkjent enn effekten etter en økt med styrketrening (van Dijk et al., 2012). Studien til van Dijk og medarbeidere (2012) viser at en enkelt styrketreningsøkt på 45 minutter og med intensitet på 75 % av én repetisjon maksimum (1 RM), bedrer glukoseregulering hos personer med nedsatt glukosetoleranse og type 2-diabetes opp til 24 timer etter treningsøkten, uten forandringer i muskelmassen. De akutte forbedringene i glukosereguleringen etter en styrketreningsøkt beskrives av forfatterne at trolig skyldes direkte forbedringer i insulinavhengig og insulinuavhengig glukoseopptak, tilsvarende de effekter som er vist etter utholdenhetstrening.



Figur 2.2: Kontraksjonsstimulert glukoseopptak. Muskelkontraksjon igangsetter (1) kontraksjonsstimulerte signalveier, som fører til (2) translokering av GLUT4. Transportørene fusjoneres med cellemembranen og (3) transporterer glukose inn til muskelcellen fra blodet. (4) Glukose blir umiddelbart fosforylert (P) og (5) glukose konverteres enten til glykogen eller går inn i glykolyse for oksidasjon og danning av ATP (Tegnet av Guro Grøthe, etter Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010; Jensen et al., 2011; Raastad, Paulsen, Refsnes, Rønnestad & Wisnes, 2010).

2.6 Betydningen av regelmessig trening for insulinsensitivitet

Regelmessig trening står sentralt i behandlingen av type 2-diabetes da det gir vedvarende fysiologiske forandringer som fører til en bedret regulering av blodglukose. De molekylære mekanismene i tilknytning til dette er økt ekspresjon og aktivitet i proteiner involvert i glukoseopptak og glukosemetabolisme, og at skjelettmusklene responderer bedre på insulin (Colberg & Grieco, 2009). Trening bedrer kroppens insulinsensitivitet hos både personer med normal insulinsensitivitet og personer med insulinresistens. Det varierer hvorvidt treningsstudier finner økt mengde og aktivitet av reseptorer involvert i insulinsignaleren, men felles for de fleste er at de finner en økning i effektorproteiner som GLUT4 og glykogensyntase (GS) (Richter & Wojtazewski, 2008). Både utholdenhets- og styrketrening leder til økt mengde GLUT4 i muskulaturen og mekanismene er like for begge treningsformer (Colberg & Grieco, 2009). Adaptasjoner til kronisk trening avhenger av treningsparametere som intensitet, varighet, frekvens og type, samt personens treningsbakgrunn og genetiske forhold. Utholdenhets- og styrketrening fører til biokjemiske tilpasninger som er spesifikke for

det typiske treningsregimet. Fordeler ved styrketrening er at økt muskelmasse gir større lagringskapasitet for glukose (Sigal et al., 2006). Utholdenhetstrening vil bedre β -cellenes insulinproduksjon, såfremt en adekvat mengde av fungerende β -celler fortsatt eksisterer i bukspyttkjertelen (Colberg & Grieco, 2009).

Både utholdenhets- og styrketrening er viktige forebyggende tiltak mot type 2-diabetes og diabetesrelaterte makro- og mikrovaskulære komplikasjoner, da det bidrar til mindre inflammasjon assosiert med insulinresistens og kronisk hyperglykemi (Colberg & Grieco, 2009). Gjentakende trening er også viktig i forebygging og behandling av sykdommen, da det vil være med på å øke insulinsensitiviteten utover siste treningsøkt (Jensen et al., 2011).

2.6.1 Utholdenhetstrening og betydningen av økt oksygenopptak

Bedret mitokondriefunksjon, økt fettsyreoksidasjon og insulinstimulert glukosemetabolisme som følge av utholdenhetstrening, er også av viktig betydning for insulinsensitivitet (Richter & Wojtaszewski, 2008). Bedring i insulinsensitivitet av trening assosieres med økning i muskelens oksidative kapasitet, herunder både mitokondrietetthet og -aktivitet. Dette vil igjen bedre både fettoksidasjon og treningskapasitet (Abdul-Ghani & DeFronzo, 2009). Fettoksidering er et nøkkelaspekt for økt insulinsensitivitet. Dette fører også til mindre behov for tilførsel av karbohydrater eller insulin, når større mengder fett blir brukt under treningsøktene. I tillegg vil økt fettforbruk føre til mindre reduksjon av glykogenlagre og blodglukose, og dermed hindrer et større fall i blodglukosekonsentrasjonen under trening (Colberg & Grieco, 2009). Det er vist en sterk korrelasjon mellom maksimalt oksygenopptak og glukose infusjonsrate (GIR) (Bruce et al., 2003), og det er estimert at 70-85 % av begrensningene i maksimalt oksygenopptak ligger i maksimalt minuttvolum (MV). MV økes av at slagvolumet (SV) øker, da maksimal hjertefrekvens (HF) ikke øker med trening. Personer med type 2-diabetes viser seg å ha betydelig lavere MV (~26 %) enn friske og trening med hensikt i å øke oksygenopptaket vil derfor være en viktig faktor for å bedre insulinsensitivitet (McGavock et al., 2004). Dagens anbefalinger for utholdenhetstrening for å bedre blodglukosekontroll, er minimum 150 minutter per uke med moderat intensitet (50-70 % av maksimal HF) eller minimum 90 minutter per uke med anstrengende intensitet (over 70 % av maksimal HF). Høyere intensitet og større

treningsvolum vil gi ytterligere effekt i form av økt oksygenopptak, økt insulinsensitivitet og redusert risiko for utvikling av hjerte- og karsykdommer (Sigal et al., 2006).

2.6.2 Styrketrening og betydningen av økt muskelmasse

Økt muskelmasse som følge av styrketrening vil øke skjelettmusklernes lagre for glukose samt øke mengden insulinsensitiv muskelmasse, som vil føre til bedre regulering av blodglukose. Det er også vist at insulinsensitivitet forbedres av styrketrening uten forandringer på muskelmassens volum. Dette indikerer at det skjer kvalitative forbedringer som økt mengde GLUT4, flere insulinreseptorer, og økt mengde og aktivitet på sentrale enzymer i glukose- og glykogenmetabolismen. Dette er tilpasninger i tillegg til hypertrofi, som i seg selv bedrer reguleringen (Eves & Plotnikoff, 2006). Lite muskelstyrke, redusert muskelmasse og reduksjon i muskelfiberantall og muskelstørrelse, er relatert til raskere utvikling av insulinresistens, glukoseintoleranse og type 2-diabetes (Wang, Simar & Singh 2009). Styrketrening er anbefalt for personer med type 2-diabetes, både på bakgrunn av de overnevnte faktorer, men også fordi treningsformen øker muskelstyrken og musklernes utholdenhet. Videre gir styrketrening bedre fleksibilitet og kroppssammensetning. Dette er faktorer som reduserer risikoen for utvikling av hjerte- og karsykdommer (Colberg & Grieco, 2009). Styrketrening vil også være et godt alternativ for personer med stor grad av nevropati eller mye overvekt, problemer som kan gjøre utholdenhetstrening utfordrende å gjennomføre. Mange finner også styrketrening mindre monoton enn utholdenhetstrening, da hver treningsøkt inneholder flere forskjellige øvelser og derved større variasjon. Styrketrening øker insulinsensitiviteten tilsvarende utholdenhetstrening og er derfor et godt treningsalternativ for mange (Sigal et al., 2006).

To gode randomiserte kontrollerte studier, som dagens styrketreningsanbefalinger fra ADA og ACSM bygger på, er studien til Dunstan og kolleger (2002) og Castaneda og medarbeidere (2002). Begge studiene gjennomførte styrketrening med høy intensitet (70-80 % av 1 RM, 8-10 repetisjoner per øvelse) og volum (progresjon til tre sett). Tidligere hadde treningsanbefalingene vært med kun ett sett, mens i dag anbefales minimum ett. I tillegg bør det gjennomføres minimum to styrketreningsøkter per uke, som inkluderer 8-10 øvelser på kroppens største muskelgrupper og minimum ett sett á

10-15 repetisjoner nær maksimal yteevne. Større volum og høyere intensitet vil gi større økning i muskelmassen og reduksjon i mengde kroppsfett, og derved ytterligere bedret blodglukoseregulering (Colberg & Grieco, 2009).

2.6.3 Fordeler ved å kombinere utholdenhets- og styrketrening

Et treningsprogram som kombinerer utholdenhets- og styrketrening gir større forbedring i insulinets virkning og kontroll av blodglukose enn en av treningsformene alene. Dette skyldes tilpasningene ved utholdenhets trening i tillegg til adaptasjoner ved styrketrening, det vil si både økt muskelmasse for glukoseopptak og bedret insulinsensitivitet. Ytterligere effekt av kombinert trening i forhold til én treningsform alene for insulinsensitivitet, kan også være et resultat av lengre varighet på treningen. Dette gir tilsvarende et større kaloriforbruk, som kan være årsaken til at kombinert trening også har større effekt på reduksjon av kroppsfett og særlig abdominalt fett, sammenlignet med kun utholdenhets- eller styrketrening alene (Colberg & Grieco, 2009). Denne reduksjonen korrelerer med bedret insulinsensitivitet (Kuk, Kilpatrick, Davidson, Hudson & Ross, 2008). I studien til Sigal og medarbeidere (2007) studeres utholdenhets- og styrketrening alene samt en gruppe som kombinerer treningsformene, og det er en kontrollgruppe som ikke trener. Gruppen som trener kombinert gjennomfører hele utholdenhets treningen og hele styrketreningen. Fordelen med dette er å tilføre samme mengde stimulus fra utholdenhets- og styrketrening som gruppene som trener kun én treningsform får. I studien til Cuff og medarbeidere (2003) har både programmet med kombinert utholdenhets- og styrketrening og programmet med kun utholdenhets trening lik varighet, slik at treningsvolum blir det samme. Ved både studien til Sigal og medarbeidere (2007) og Cuff med kolleger (2003) er det størst effekt på insulinsensitivitet hos gruppen som trener kombinert.

3. Metode

Denne masteroppgaven er en del av et større forskningsprosjekt med tittelen: Trening, muskulatur og glukosemetabolisme, forkortet til MyoGlu. Prosjektet ble godkjent av Regional Etisk komité (REK) 13. april 2011. MyoGlu er et samarbeid mellom Avdeling for Ernæringsvitenskap ved Universitetet i Oslo (UiO), Endokrinologisk avdeling ved Oslo universitetssykehus Aker og Norges idrettshøgskole (NIH). Masteroppgaven har designet “One-group Pretest-Posttest Design” som er et preeksperimentelt design uten randomisering av personer til forskjellige grupper (Thomas, Nelson & Silverman, 2005), da formålet var å studere effekten av kombinert utholdenhets- og styrketrening på insulinsensitivitet hos en gruppe menn mellom 40 og 65 år. Studien gjennomfører pre- og posttester før og etter treningsperioden.

3.1 Rekruttering

Rekruttering av forsøkspersoner startet 1. august 2011. Det ble hengt opp plakater på treningssentre, legekontorer, større arbeidsplasser og knutepunkter for kollektiv transport. Studien ble annonsert i Aftenposten Aften 25. august 2011. I tillegg ble annonse, informasjon, samt lenke til Internettetsiden (www.nih.no/myoglu) distribuert via felles epost/intranett/facebook hos utvalgte arbeidsteder. Under utvelgelsen (screening) av forsøkspersoner ble personene også oppfordret til å spre informasjon om studien til andre. Annonse og plakat er vedlagt (vedlegg 1 og 2).

3.2 Inklusjonskriterier og screening

For å kunne delta i MyoGlu var det en rekke kriterier som måtte innfris (tabell 3.1).

Tabell 3.1: Inklusjons- og eksklusjonskriterier for deltakelse i MyoGlu.

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Menn 40-65 år	Type 1 diabetes
Nordisk etnisitet	Sykdom/medikamentbruk som kan påvirke tester/trening
Ikke-røyker	Ikke samtykkekompetent/ikke i stand til å forstå informasjon
Ønsker og tid til å delta	Misbruk av alkohol eller rusmidler
BMI fra 20 til 32 kg·m ⁻²	Foreldre eller søsken med type 2-diabetes
HbA _{1c} ≤ 7,5 %.	Systolisk blodtrykk ≥ 160 mmHg eller
Hemmet glukosemetabolisme	diastolisk blodtrykk ≥ 90 mmHg ved screening
Normal glukosemetabolisme	Trening > 1 gang per uke før intervensjonen

BMI: Body Mass Index

3.2.1 Første screeningprosedyre

Første screeningprosedyre av interesserte personer var et telefonintervju (vedlegg 3). Her ble det kartlagt alder, treningsstatus, nasjonalitet, eventuell medikamentbruk, om det var personer i familien med type 2-diabetes, samt motivasjon for å delta og ledig tid i hverdagen. Hvis svarene innfridde for videre screening, ble personen invitert til NIH for å gjennomgå tester og målinger for første oppmøte, som også var en screeningprosedyre. Et samtykkeskjema (vedlegg 4) ble tilsendt per e-post etter telefonintervjuet og skulle leses nøye i forkant av første oppmøte. Her framkom bakgrunn og hensikt med studien, forskningsetiske retningslinjer og informasjon om forsikring, fordeler, ulemper og rettigheter som forsøksperson. I samtykkeskjemaet ble det også gitt informasjon om anonymisering av materialet og rett til å trekke seg fra prosjektet når en måtte ønske det uten å oppgi grunn, og at data fra de aktuelle forsøkspersoner da ikke ville bli benyttet.

3.2.2 Første oppmøte

Ved første oppmøte ble det målt kroppshøyde, kroppsvekt, kroppssammensetning, blodtrykk, tatt blodprøver og gjennomført OGTT.

Forsøkspersonene kom til NIH klokken 08:00 om morgenen. Gjennom telefonintervjuet ble de informert om ikke å gjennomføre fysisk aktivitet to dager før oppmøtet, være fastende fra klokken 23:59 kvelden før og at de skulle registrere kostholdet for dagen før oppmøtet. Kostholdsregistreringen ble innsamlet på screeningdagen.

Ved ankomst til NIH for videre screening fikk alle først en gjennomgang av samtykkeskjema hvor de ble grundig informert om studiens hensikt, hva det ville kreve å være forsøksperson, samt eventuelle risikoer det kunne medføre og delta. Det ble også utdelt og gjennomgått et flytskjema som viste den planlagte intervensjonen med treninger, tester og målinger, samt anslagsvis tidsbruk ved hvert enkelt oppmøte. Før igangsetting av screeningprosedyrene ble samtykkeskjemaet godkjent med underskrift av forsøkspersonen.

Kroppssammensetningen ble målt på InBody 720 (Biospace Co, Ltd, Seoul, Korea). Blodtrykk ble målt med et manuelt blodtrykksapparat (Riester, No. 1453 big ben®)

round, Germany).

3.2.3 Oral glukose toleranse test og veneprøver

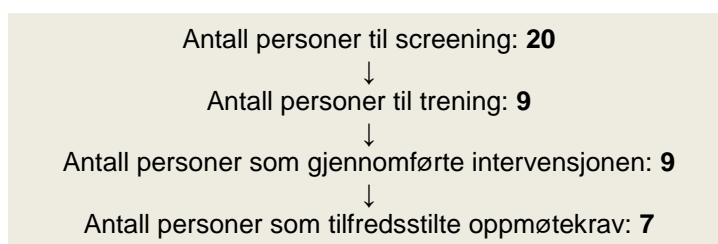
Prosedyren for OGTT startet med en kapillærprøve (fingerstikk) fem minutter før glukosedrikken ble inntatt. Fingeren til forsøkspersonen ble vasket med destillert vann, så tørket og deretter punktert (Accu-Check, Safe-T-Pro Plus; Mannheim, Tyskland). Første bloddråpe ble tørket vekk, og neste fylt opp i en mikrokyvette (HemoCue Glukose 201), som så ble analysert for glukose (HemoCue Glucose 201⁺, Ägelholm, Sverige). Det ble tatt en veneprøve for måling av glykosylert hemoglobin (HbA_{1c}) og en ny kapillærprøve umiddelbart før inntak av glukosedrikken. Det ble forklart at drikken skulle inntas over de ti første minuttene etter kapillærprøve nummer to. Hvert 30. minutt i til sammen to timer ble det tatt et nytt fingerstikk, det vil si etter 30, 60, 90 og 120 minutter etter fingerstikk nummer to. Etter to timer ble det i tillegg tatt en veneprøve.

Glukosedrikken besto av 75 gram ren glukose (veid på vekten Manual Mettler Toledo NewClassic Balances Model LM4001, måleoppløsning 0,1 g) og 300 ml springvann. Drikken ble gjort klart kvelden før og sto kaldt i kjøleskap med temperatur på -4 °C tildekket med parafilm over natten.

I ventetiden ble personen bedt om å sitte mest mulig i ro og kun lese aviser, blader og lignende. Ved endt OGTT ble det servert frokost (påsmurt baugette, juice og kaffe).

3.3 Utvalg og forsøkspersonenes karakteristika

Totalt 20 personer ble tatt inn til første oppmøte. Av disse 20 var det ti personer som tilfredsstilte inklusjonskriteriene for deltakelse i studien. En person trakk seg etter gjennomføring av pretestene men før treningen startet, grunnet flytting. De ni andre gjennomførte pretestene, treningen og posttestene. I etterkant ble to personer ekskludert. Dette skyldes mindre enn 80 % treningsoppmøte, grunnet sykdom og påkrevd utenlandsreise. Figur 3.1 gir en oversikt over antall personer til screening, hvor mange som ble med videre og gjennomførte trening samt tester, og antall personer som ble benyttet i videre dataanalyse på bakgrunn av oppfylt oppmøtekrav.



Figur 3.1: Skjematisk oversikt over personer som ble rekruttert, inkludert, gjennomførte intervensjonen og ble tatt med i videre dataanalyse.

Karakteristika vedrørende utvalget av forsøkspersoner som inngår i dataanalysene er framstilt i tabell 3.2. Én person benyttet inhalerende astmamedisiner.

Tabell 3.2: Alder, høyde, HbA_{1c}, plasmaglukose og blodtrykk før treningsstart.

Alder (år)	47,9 ± 6,6 (40-59)
Høyde (cm)	183,1 ± 8,2 (175,0-200,0)
HbA _{1c} (%)	5,6 ± 0,3 (5,0-5,8)
Plasmaglukose (OGTT etter to timer) (mmol·l ⁻¹)	7,0 ± 2,1 (4,0-10,1)
Systolisk blodtrykk (mmHg)	125 ± 11,5 (110-145)
Diastolisk blodtrykk (mmHg)	85 ± 10,8 (70-100)

Data viser gjennomsnitt ± SD (spredning) for alle forsøkspersoner (n = 7).

3.4 Tester og målinger før, under og etter treningen

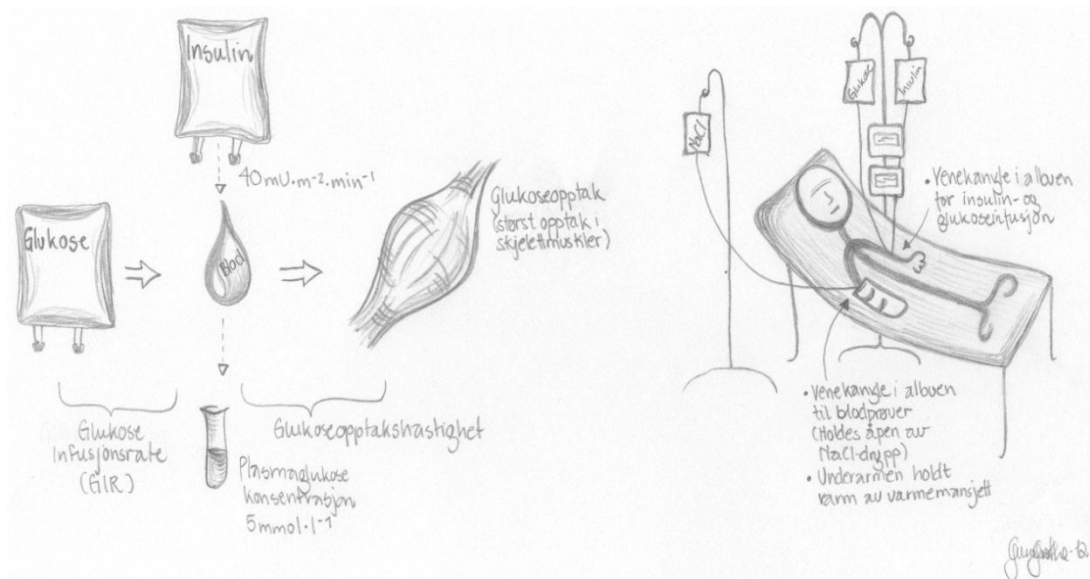
Det ble gjennomført tester og målinger før treningsintervensjonen, fire uker etter treningsstart og etter avsluttet treningsperiode (figur 3.2). InBody ble benyttet til å måle kroppssammensetning (kapittel 3.2.2). E-H-C ble gjennomført som mål på insulinsensitivitet og uttrykket som GIR. Det ble gjennomført fire ulike prestasjonstester: 1) submaksimal test med trinnvis økende arbeidsbelastning på sykkel (Incrementaltest) 2) test av maksimalt oksygenopptak på sykkel (VO_{2maks} test), 3) 1 RM i tre ulike styrkeøvelser (beinpress, brystpress og nedtrekk) og 4) akutforsøk hvor det ble syklet i 45 minutter på en effekt regnet ut til å være 70 % av VO_{2maks}.



Figur 3.2: Tester og målinger som ble gjennomført før treningsstart (pretester), fire uker etter treningsstart (4-ukers test) og etter (posttester) treningsintervensjonen.

3.4.1 Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp

Hensikten med gjennomføring av E-H-C var å kartlegge forsøkspersonenes insulinsensitivitet før treningsperioden og vurdere effekten av treningen på insulinsensitivitet. E-H-C ble gjennomført på Diabeteslaboratoriet ved Oslo universitetssykehus Aker. Forsøkspersonene møtte opp om morgenen etter faste i 10 timer og avstått fra fysisk aktivitet siste to døgn. Oppmøtetidspunkt var mellom klokken 08:00 og 09:00. Kroppshøyde, vekt og bioimpedans ble målt etter gjeldende prosedyrer på Diabeteslaboratoriet for å beregne kroppsoverflaten som bestemte insulininfusjons-hastighet. Forsøkspersonen ble henvist til egen seng. Det ble lagt inn venekanyler i begge albuer, i en albuevene bilateralt. I den ene armen ble det gitt insulin og glukose. I den andre armen ble det tatt repeterte blodprøver. Den ble holdt åpen av langsomt NaCl-drypp og underarmen holdt varm ved hjelp av en varmemansjett eller en glassboks med et innebygget varmelement som holdt 37 °C. Hensikten med varmen var å minske temperaturforskjellen på blodet i armen og resten av kroppen, da kroppstemperaturen ofte synker i distale kroppsdel. Insulin 300 mU·ml⁻¹ ble gitt ved kontinuerlig infusjon i albuevenen med en hastighet på 40 mU·m⁻²·min⁻¹ (figur 3.3). Plasmaglukose ble målt hvert femte minutt på et glucometer (HemoCue Glucose 201⁺, Ägelholm, Sverige). Hvert 30. minutt ble glukoseverdien målt på en Yellow Spring glucose analyzer, og det er disse verdiene som er brukt i beregninger. Når plasmaglukose var lavere enn 5,0 mmol·l⁻¹, ble en variabel infusjon av glukose på 200 mg·ml⁻¹ igangsatt og senere justert for å holde en stabil blodglukoseverdi nær 5 mmol·l⁻¹. Varigheten for hele clampingprosessen var på minimum 150 minutter. Gjennom de siste 30 minutter ble serum insulin målt tre ganger. Hastigheten på glukoseinfusjonen ble kalkulert fra de siste 30 minutter av stabil euglykemi, og er uttrykt i mg·kg⁻¹·min⁻¹. Glukosehastighet ved avslutningstidspunkt ble doblet og infusjonen fortsatte i ytterligere 30 minutter etter avsluttet insulininfusjon. Samtidig fikk forsøkspersonene mat og drikke. Tillatelse til å dra hjem ble gitt av medisinsk faglig personell når blodglukose viste normale og stabile verdier. Dette ble gjennomført av sikkerhetsmessige årsaker for å hindre eventuelle fall i blodglukose og negative konsekvenser av dette.



Figur 3.3: Modell over prinsipp og gjennomføring av E-H-C (kapittel 3.4.1 for utfyllende opplysninger) (Tegnet av Guro Grøthe, etter Gulseth, observasjon, 23. januar, 2012; Gulseth, e-post, 29. mai, 2012).

3.4.2 Felles testprosedyrer benyttet for incrementaltest, test av maksimalt oksygenopptak og sykkeltest i akutforsøk

For måling av HF, oksygenopptak (VO_2), respiratorisk utvekslingsratio (RER) og laktat under incrementaltest, $VO_{2\text{maks}}$ test og sykkeltest i akutforsøk ble det benyttet den samme apparaturen. Alle tre testene ble gjennomført på sykkel og forsøkspersonene benyttet sykkelsko.

Måling av hjerterefrekvens

HF ble målt med pulsklokke (Polar RS800CX, Polar Electro Oy, Kempele, Finland). Målingene ble overført til PC ved hjelp av Polar Pro Trainer 5.

Måling av oksygenopptak og respiratorisk utvekslingsratio

Det ble benyttet gjennomsnittsmålinger over hvert halve minutt for måling av VO_2 og RER. Under målingene pustet forsøkspersonen gjennom et munnstykke av gummi festet til en ventil (Hans Rudolph 2700 series large two-way non-rebreathing valve, Hans Rudolph, Inc., Kansas City, USA), som var koblet med en slange til et automatisk ergospirometrisystem med miksekammer (Oxycon pro; Eric Jaeger, Hoechberg, Germany). Ekspirasjonsluften ble ledet gjennom miksekammeret, hvor luften ble blandet og sirkulerte noen sekunder før den igjen ble sluppet ut i rommet. Fra

miksekammeret ble det trukket ut en liten mengde luft til analysatorene for oksygen og karbondioksid, for analyse av innhold av disse to gassene. En tilkoblet PC ga tilbakemelding på VO_2 og RER. En turbin (TripleV volume transducer) målte volum på ekspirasjonsluften og volumet ble kalibrert manuelt ved bruk av en pumpe som rommet tre liter (model 5530, Hans Rudolph, Kansas City, USA). Oksygen og karbondioksid ble kalibrert både mot romluft og mot en gassflaske med 95 % nitrogen og 5 % karbondioksid. RER ble beregnet automatisk ut i fra forholdet mellom mengden oksygen som kroppen tok opp og ekspirert karbondioksid. En verdi på 0,7 forteller at det er kun fettforbrenning mens en verdi på 1,0 er ren karbohydratforbrenning (Larsen, Anderson, Ekblom & Nyström, 2012).

Laktatprøver

Laktatprøvene ble tatt som fingerstikk (kapillærprøve). Fingeren ble først vasket med destillert vann, for så å bli tørket og deretter punktert (Accu-Check, Safe-T-Pro Plus; Mannheim, Tyskland). Første bloddråpe ble tørket vekk og neste bloddråpe ble fylt opp i et kapillærrør (55 μl , Radiometer, København, Danmark) og injisert i en elektroenzymatisk laktatanalysator (1500 Sport, YSI Inc. 2001, Yellow Springs Instr; Ohio, USA). Laktatverdien ble målt i fullblod. Laktatanalysatoren ble kalibrert med en standard laktatløsning på $5 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ og testet med en standard laktatløsning på $15 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$.

3.4.3 Incrementaltest og test av maksimalt oksygenopptak

Hensikten med incrementaltest og $\text{VO}_{2\text{maks}}$ test var å kartlegge forsøkspersonenes utgangspunkt, følge utviklingen under intervensjonen, samt kunne vurdere effekten treningen har hatt på submaksimal- og maksimal aerob kapasitet etter endt treningsperiode.

Før treningsintervensjonen startet gjennomgikk alle forsøkspersonene incrementaltest etterfulgt av $\text{VO}_{2\text{maks}}$ test to ganger. Første oppmøte ble registrert som tilvenning. Hensikten var å oppnå riktig verdi og minimere sjansen for bedre resultat grunnet tilvenningseffekt. Test etter fire uker og posttest av incrementaltest og $\text{VO}_{2\text{maks}}$ test ble gjennomført én gang. Det ble benyttet ergometersykkel med elektromagnetisk brems (Lode Excular Sport, Groningen, Nederland). Effekt og tråkkfrekvens var synlig for

forsøkspersonen og testleder på et display tilkoblet sykkelen (Lode, Gronongen, Nederland). Tråkkfrekvensen lå på omtrent 90 rpm (revolution per minute) (varierte hovedsakelig fra 88-92 rpm), og ble opprettholdt under hele incrementaltesten og under VO_{2maks} testen så langt det var mulig. Samme testutstyr, innstillinger på sykkelen og tråkkfrekvens ble benyttet hver gang. Før testen ble satt i gang, ble kroppsvekt målt ikledd testantrekket men uten sko. Før testen startet, ble forsøkspersonen informert om testens prosedyre og at det er en svært anstrengende og ubehagelig test da den skal gjennomføres til utmattelse. Når alt av forberedelser var gjort og forsøkspersonen var klar, startet incrementaltesten. Om lag fem minutter etter endt incrementaltest ble VO_{2maks} testen igangsatt. I løpet av de fem minuttene hvor forsøkspersonen hadde en pause, ble prosedyren for den kommende VO_{2maks} testen gjentatt. Testleder motiverte forsøkspersonen verbalt gjennom begge testene.

Incrementaltest

Incrementaltesten bestod av fire til syv belastningstrinn, hvor hvert trinn varte i fem minutter, med økning på 25 watt for hvert trinn. Hele testen hadde derfor en varighet på 20-35 minutter. Forsøkspersonen hadde tilgang på vann som ble drukket jevnlig. HF ble registrert under hele testingen, men også avlest manuelt fire ganger over det femte minuttet på hvert belastningstrinn (på minutt 4:15, 4:30, 4:45 og 5:00). Målingene for VO_2 og RER ble tatt fra minutt 2:30 til 4:00 på hvert belastningstrinn og VO_2 ble i tillegg nedskrevet manuelt. Forsøkspersonen hadde på nese-klype under målingene slik at all ekspirert luft kom inn i miksekammeret. Både nese-klypen og munnstykket ble prøvd på før start. En laktatprøve ble tatt ved minutt 4:30 på hvert belastningstrinn. Pretestene ble avsluttet ved laktatverdi på $1,5 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$ over gjennomsnittet av de to første verdiene. Test etter fire uker og posttest ble avsluttet når laktatverdi ble målt til over $4 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$.

Test av maksimalt oksygenopptak

Siste arbeidsbelastning som ble benyttet på incrementaltesten, var den første arbeidsbelastningen på VO_{2maks} testen. Under hele testen var munnstykket og nese-klypen på. Det ble økt med 20 watt hvert halve minutt. Forsøkspersonen ga tegn med hånden før hver wattøkning, på spørsmål fra testleder om det var greit å øke. Når forsøkspersonen nærmet seg utmattelse ble belastningen holdt i minimum ett minutt.

Tegn var avtalt før teststart, som en forsikring på at forsøkspersonen ikke begynte å prate med munnstykket i munn, eller trakk det ut. Gjennomsnittet av de to høyeste målingene over ett sammenhengende minutt ble definert som VO_{2maks} . Testen varte i fire til seks minutter. Hovedkriterium for at VO_{2maks} var nådd, var en avflatning i VO_2 ved fortsatt økende arbeidsbelastning. Benyttede hjulpekriterier var subjektiv opplevelse av utmattelse og testleders observasjon. Etter avsluttet test ble det tatt en kapillærprøve, og tidsbruk for testen, høyeste oppnådde watt og HF ble notert.

3.4.4 Akutforsøk

Akutforsøket besto av venepøver og biopsier før og etter en submaksimal sykkeltest. Forsøkspersonen inntok et standardisert måltid 1,5 time før oppmøtet på NIH. Dette ble levert på døren kvelden før. Etter akutforsøket ble det satt fram og tilbudt mat (brød og pålegg) samt kaffe og juice.

Ved analyse av biopsier i tilknytning til testen vil det bli mulig å studere endringer i muskulaturen før og etter en enkelt treningsøkt, men det er utenfor masteroppgavens størrelse og tidsramme. Venepøvene i tilknytning akutforsøket er heller ikke benyttet til analyse i masteroppgaven. Biopsi- og venepøvetaking er derfor ikke inngående beskrevet.

Standardisert måltid før akutforsøk

Mengde pålegg og juice var gitt likt til alle. Mengde brød ble justert slik at hele frokostmåltidet utgjorde 26 % av estimert daglig energibehov for den enkelte.

Formel for utregning av mengde (gram) brød:

$$\frac{(0,26 \times \text{estimert daglig energibehov}) - \text{energimengde fra pålegg og drikke}}{\text{energimengde per gram brød}} = \text{gram brød}$$

Tabell 3.3: Måltidet før akutforsøk med type mat, mengde og antall kcal.

Type	Kcal pr 100 g	Mengde utgitt (g)	Kcal pr porsjon
Norvegia Original gulost, Tine	351	30	105
Bringebærsyltetøy, Røra	180	24	43
Eplejuice Premium, Sunniva	45	300	135
Ingers SuperRug, Bakers	219	Se formel for utregning	

Energibehov for den enkelte ble beregnet ut fra følgende formler:

Normal kroppsvekt: $TEE = 662 - 9,53 \times \text{alder} + PA \times (15,91 \times \text{kg} + 539,6 \times \text{m})$

Forhøyet kroppsvekt: $TEE = 1086 - 10,1 \times \text{alder} + PA \times (13,7 \times \text{kg} + 416 \times \text{m})$

Verdien 1,0 ble benyttet som koeffisient for fysisk aktivitet (PA = Physical Activity Coefficient). Det tilsvarer et fysisk aktivitetsnivå (PAL = Physical Activity Level) mellom 1,0 og 1,4, som er en sedat livsstil (Mahan & Escott-Stump, 2004).

Forsøkspersonene fikk kun drikke vann i tillegg til det standardiserte måltidet. Kaffe, te eller ytterligere inntak av energi var ikke tillatt.

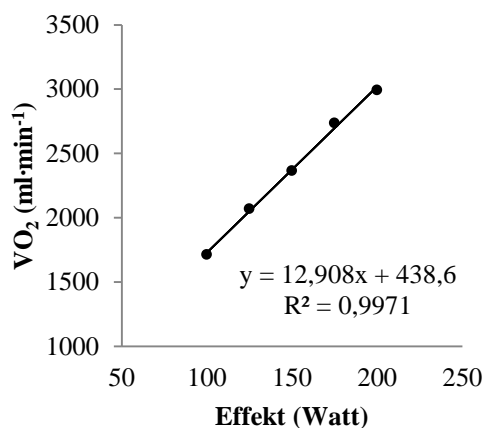
Sykkeltest i akutforsøk

Sykkeltesten i akutforsøket var en submaksimal test på 70 % av $VO_{2\text{maks}}$, med varighet på 45 minutter. Hensikten var å undersøke om treningsintervensjonen har hatt effekt på et submaksimalt arbeid, henholdsvis HF, VO_2 , RER, laktatverdier og subjektiv følelse av anstrengelse gjennom Borgs Rating of Percieved Exertion (RPE) skala. Skalaen er gradert fra "6-20", hvor "6" indikerer ingen anstrengelse og "20" er maksimal anstrengelse (Borg & Kaijser, 2006). Det ble benyttet samme testutstyr for måling av HF, VO_2 , RER og laktatverdier som under incrementaltest og $VO_{2\text{maks}}$ test. Under sykkeltesten syklet forsøkspersonen på en mekanisk bremset sykkel (Monark 839E, Varberg, Sweden).

Testen besto av ti minutter oppvarming. Forsøkspersonene startet med å sykle fire minutter på en effekt kalkulert til å være 50 % av $VO_{2\text{maks}}$, deretter tre minutter på 55 % av $VO_{2\text{maks}}$ og tilslutt tre minutter på 60 % av $VO_{2\text{maks}}$. Direkte etter oppvarmingen begynte hoveddelen hvor det ble syklet i 45 minutter på effekt kalkulert til å være 70 % av $VO_{2\text{maks}}$. Tråkkfrekvensen lå på om lag 90 rpm gjennom hele testen (varierte hovedsakelig fra 88-92 rpm). VO_2 ble målt fra minutt 03:30-05:00, 13:30-15:00, 28:30-30:00 og 43:00-44:30 under syklingen på 70 % av $VO_{2\text{maks}}$. Laktat ble målt før testen startet og på minutt 05:00, 15:00, 30:00 og 44:30 under syklingen på 70 % av $VO_{2\text{maks}}$, samt to timer etter endt test. HF ble registrert gjennom hele testen og notert hvert 15. sekund, fire ganger, med siste måling på minutt 03:00, 07:00, og 10:00 under oppvarmingen og med siste måling på minutt 05:00, 15:00, 30:00 og 44:30 under

syklingen på 70 % av VO_{2maks} . Det ble målt blodglukose (med samme prosedyre og analysator som under OGTT, kapittel 3.3.4) før testen startet og på minutt 03:00, 13:00, 28:00 og 42:30 under syklingen på 70 % av VO_{2maks} , samt to timer etter endt test.

Effekten som forsøkspersonen syklet på ble regnet ut i fra den enkeltes VO_{2maks} og regresjonslinjen fra incrementaltesten for sammenheng mellom effekt og VO_2 . Regresjonslinjen inneholdt alle belastningstrinn fra incrementaltesten. Kalkuleringen startet med utregning av 70 % av forsøkspersonens oppnådde VO_{2maks} . Videre ble resultatet benyttet sammen med formelen til grafens trendlinje. Eksempelvis blir utregningen slik: $((VO_{2maks} \text{ i ml}\cdot\text{min}^{-1} \times 0,7) - 438,6) / 12,908$ (figur 3.4). Samme formel for utregning ble benyttet for å bestemme effekt under den trinnvise oppvarmingen i forkant.



Figur 3.4: Eksempel på incrementaltest med trendlinje og tilhørende formel benyttet for utregning av effekt som ble syklet på under akutforsøket.

3.4.5 Styrketest – 1 RM

Hensikten med styrketestene var å kartlegge forsøkspersonenes muskelstyrke i forkant- og i etterkant av treningsperioden. Styrketesten i forkant ble gjennomført to ganger i sin helhet, for å redusere bedret prestasjon grunnet tilvenningseffekt. Beste prestasjon ble benyttet som oppnådd resultat. Forsøkspersonene ble kjent med øvelsene og praktiserte styrketreningen før testingen ble gjennomført. Posttest ble gjennomført én gang (tabell 3.4). Testøvelsene var beinpress, brystpress og nedtrekk.

Tabell 3.4: Prosedyre tilknyttet testing av muskelstyrke.

Prosjektuke	Oppmøte	Gjennomføring
1	Første oppmøte	Gjennomgang av alle øvelser i treningsrekkefølgen Læring av teknikk og registrering av apparatinnstillinger
2	Andre oppmøte	Styrketrening i sin helhet
	Tredje oppmøte	Styrketest i sin helhet (pretest 1)
3	Fjerde oppmøte	Styrketrening i sin helhet
	Femte oppmøte	Styrketest i sin helhet (pretest 2)
4-12	Sjette oppmøte og fram til posttest	Styrketrening to ganger per uke
12-13		Posttest

Metoden for å komme frem til 1 RM var lik for alle testøvelsene. I forkant av testingen varmet forsøkspersonene opp på sykkel i 10-15 minutter. Deretter startet testingen av én øvelse om gangen. Først ble 15 repetisjoner gjennomført med en belastning som tilsvarte ca. 50 % av 1 RM, videre 10 repetisjoner på 70 % av 1 RM, seks repetisjoner på 80 % av 1 RM, tre repetisjoner på 90 % av 1 RM, én repetisjon på 95 % av 1 RM, og deretter så mange forsøk det var behov for, for å oppnå 1 RM. Pausene mellom hver serie varte om lag tre minutter. Under testingen av beinpress ble det benyttet en markør for å standardisere testøvelsen til 90 ° vinkel i kneleddet. Dette var trepinner i ulike lengder, hvor størrelsene på dem varierte med to cm. Alle innstillinger i apparatene var de samme for den enkelte forsøksperson ved pre- og posttest.

3.5 Logistikk under testperioder

Under pretestperioden ble 1 RM i styrke og incrementaltest med påfølgende VO_{2maks} test gjennomført etter minimum én dag treningsfri i forkant. Før akutforsøket var det to dager treningsfri. Incrementaltest med påfølgende VO_{2maks} test etter fire uker ble gjennomført i stedet for en vanlig utholdenhetstrening. Gjennom posttestperioden ble vanlig trening opprettholdt de dager det ikke ble lagt opp til spesifikk trening i forbindelse med test. Styrketester ble gjennomført først for alle forsøkspersonene i posttestperioden. E-H-C, MRI og incrementaltest med påfølgende VO_{2maks} test ble gjennomført i ulik rekkefølge grunnet logistikk. Standardisering før tester ble opprettholdt for alle forsøkspersonene. Det ble ikke gjennomført trening eller testing tidligere på selve testdagen. Dagen før styrketest og incrementaltest med påfølgende VO_{2maks} test var treningsfri. De to siste dagene før E-H-C og akutforsøk var også uten trening. Tredje dag i forkant av E-H-C ble spinningprogrammet med syv minutters

intervaller gjennomført. Siste treningsøkt før akutforsøk besto av enten spinningprogrammet med syv minutters intervaller eller incrementaltest med påfølgende VO_{2maks} test. Logistikk i posttestperioden var medvirkende for om det ble test eller treningsøkt. Posttestperioden ble avsluttet med InBody test med eget oppmøte, etter fasting i minimum åtte timer. Tabell 3.5 viser en oversikt over posttestperioden.

Tabell 3.5: Skjematisk oversikt over posttestperioden med hvilke tester som ble gjennomført, antall treningsfrie dager før test og hvilken type trening som ble gjennomført før test.

Dag	Gjennomføring
1	Treningsfri
2	1 RM styrke
3	Treningsfri
4	Incremental- og VO_{2maks} test
5	Trening, 7-min intervaller
6	Treningsfri
7	Treningsfri
8	E-H-C
9	MRI
10	Trening, 7-min intervaller
11	Treningsfri
12	Treningsfri
13	Akutforsøk
14	InBody

3.6 Treningsprogram

Treningsprogrammet varte i 12 til 13 uker. Det var lagt opp til fire treningsøkter per uke; utholdenhetstrening på mandager og torsdager, styrketrening på tirsdager og fredager. På alle treningsdagene ble det gitt to alternativer til treningstidspunkt. Utholdenhetstreningen ble gjennomført som spinningtimer i sykkelsalen på NIH. Sykkelsalen var reservert for MyoGlu til alle treningene, slik at disse kunne gjennomføres uforstyrret. Det forekom at sykkelsalen var opptatt på grunn av undervisning, eksamen eller lignende. Ved slike tilfeller ble det byttet dag for utholdenhets- og styrketrening, eller spinningtreningen ble flyttet til onsdag samme uke. Alle treninger foregikk under veiledning av instruktører som er utdannet ved NIH. Treningsintervensjoner som har vist størst effekt på kontroll av blodglukose og insulinsensitivitet, har vært gjennomført med kvalifiserte treningsinstruktører (Balducci et al., 2010; Colberg et al., 2010; Cuff et al., 2003).

3.6.1 Utholdenhetstrening

Intensitetsstyring

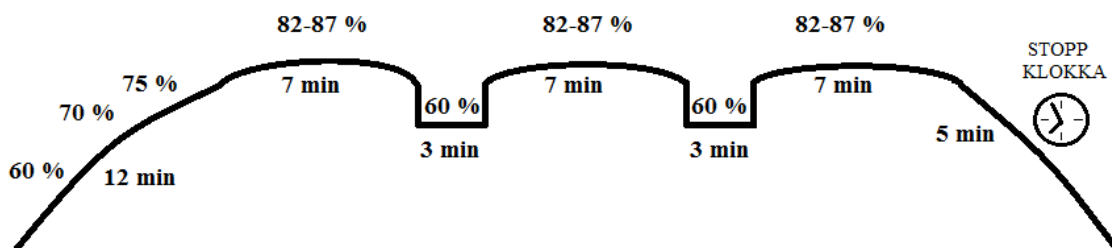
Det ble benyttet pulsklokker (Polar RS800CX, Polar Electro Oy, Kempele, Finland) for å styre intensiteten under treningene og registrere hver enkelt økt. Høyeste HF oppnådd under VO_{2maks} testen ble benyttet som HF_{maks} , men siden justert noen slag opp ut i fra subjektiv følelse av anstrengelse (Borgs RPE skala) under de første treningene. Borgs RPE skala ble også brukt som hjelpekriterium for å styre intensiteten på treningene.

Treningsprogram og progresjon

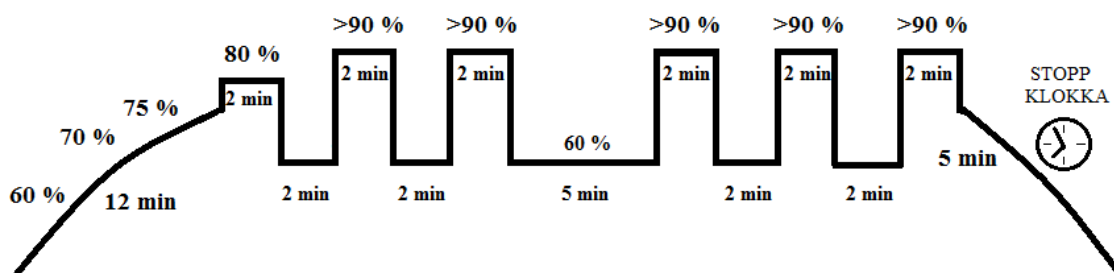
Det ene treningsprogrammet besto av intervaller på syv minutter med intensitet på 82-87 % av HF_{maks} . Intervallpauser varte i tre minutter. Programmet var hovedsakelig gjennomført på mandager. Det andre programmet bestod av intervaller på to minutter med intensitet på > 90 % av HF_{maks} . Det første intervallet ble gjennomført på 80 % av HF_{maks} . Intervallpauser varte i to minutter. Programmet var hovedsakelig gjennomført på torsdager. Oppvarmingen på begge programmene varte i 12-14 minutter. Intensiteten startet på 60 % av HF_{maks} i ca. fem minutter, deretter 70 % av HF_{maks} i ca. fire minutter og tilslutt 75 % av HF_{maks} i ca. fire minutter. Det ble gjennomført fem minutter syklende nedtrapping på begge programmene før pulsklokken ble stoppet (figur 3.5 og figur 3.6).

Intervallene i begge programmene vekslet mellom sittende og stående perioder for variasjon gjennom treningen. Ulike låter med varierende tempo ble benyttet for hvert intervall og hver intervallpause, samt oppvarming og nedtrapping. Intervallpauser i begge programmene ble gjennomført syklende og HF skulle ikke under 60 % av HF_{maks} .

Etter treningsøktene fylte forsøkspersonene ut et skjema hvor de ut i fra avlesning på pulsklokken fylte inn total treningstid, høyeste målte HF og gjennomsnittlig HF. Alle forsøkspersonene fikk pulsklokke utdelt ved treningsstart, og beholdt denne under intervansjonen. Det ble også fylt inn subjektiv følelse av anstrengelse ved bruk av Borgs RPE skala. I tillegg ble smerter før og under trening gradert på en skala fra 0-10, hvor 0 tilsvarer ingen smerte. Hensikten var å holde kontroll på eventuelle ubehag/skader som følge av treningen eller av andre årsaker. Det oppsto ingen skader eller plager av betydning og data er derfor ikke presentert.



Figur 3.5: Grafisk fremstilling av treningsprogrammet med syv minutters intervaller ved intervensjonsstart.



Figur 3.6: Grafisk fremstilling av treningsprogrammet med to minutters intervaller ved intervensjonsstart.

Gjennom treningsperioden var det for begge programmene progresjon to ganger, som besto av å tilføre intervall(er) (tabell 3.6). Den første progresjonen startet etter at alle hadde gjennomført fire økter. Progresjon nummer to startet etter åtte nye gjennomførte økter og ble brukt som treningsprogram fram til- og under posttestperioden, samt opprettholdt gjennom juleferien. Ved hver progresjon for programmet med syv minutters intervaller ble det lagt på ett intervall og én intervallpause. Ved første progresjon for programmet med to minutters intervaller ble det lagt på ett intervall og én intervallpause før midtpausen. Totalt ble det seks intervaller på > 90 %. Ved andre progresjon ble det lagt på ett intervall og én intervallpause før midtpausen samt to intervaller og to intervallpauser etter midtpausen. Totalt ble det ni intervaller på > 90 %. Første intervall ble opprettholdt på 80 %. Intensiteten og lengden på intervallene, intervallpausene, oppvarmingen og nedtrappingen var uforandret i begge programmene.

Tabell 3.6: Utholdenhetstreningene med progresjon gjennom treningsperioden.

	Prosjektuke		
	1-2	3-6	7-12
Antall 7-min intervaller	3	4	5
Antall 2-min intervaller	6	7	10

3.6.2 Styrketrening

Treningsprogram og progresjon

Styrketreningen bestod av det samme programmet begge treningsdagene. Øvelsesutvalg og progresjon er vist i tabell 3.7. Styrketreningsprogrammet hadde progresjon to ganger gjennom treningsperioden. Tre serier for alle de åtte øvelsene ble opprettholdt. Øvelsene beinpress, lårcurl, brystpress, nedtrekk, skulderhev og sittende høy roing startet de fire første uker med 12 RM, de neste tre uker med 10 RM og de siste fem uker med 8 RM. Belastningen økte kontinuerlig gjennom treningsperioden slik at forsøkspersonen akkurat klarte å gjennomføre antallet repetisjoner tillagt treningen. Etter hver serie ble det notert ned antall kg forsøkspersonen utførte øvelsen med, antall repetisjoner som ble fullstendig gjennomført, samt gradering ut i fra Borgs CR10 skala for styrketrening, som er gradert fra “1-10” hvor “1” indikerer veldig svak belastning (15 % av 1 RM) og “10” er ekstremt hardt (100 % av 1 RM) (Buckley & Borg, 2011). Når forsøkspersonene rapporterte “7” eller lavere ble belastningen økt. Øvelsene crunches på bosuball og rygghev på bosuball startet med 12 repetisjoner, deretter 15 repetisjoner og tilslutt 20 repetisjoner. Siste treningsøkt før posttest ble gjennomført med lavere belastning, som bestod av like mange serier per øvelse og samme antall kg i øvelsene som den foregående treningsøkten, men halve antallet repetisjoner. Forsøkspersonene varmet opp på egenhånd i 10-15 minutter, hovedsakelig på sykkel, før de ble veiledet gjennom styrkeøvelsene.

Tabell 3.7: Styrketreningsprogrammet med progresjon (RM/Rep) gjennom treningsperioden.

Øvelse	Prosjektuke		
	1-4	5-7	8-12
Beinpress (RM)	12	10	8
Lårcurl (RM)	12	10	8
Brystpress (RM)	12	10	8
Nedtrekk (RM)	12	10	8
Skulderhev (RM)	12	10	8
Sittende høy roing (RM)	12	10	8
Crunches på bosuball (Rep)	12	15	20
Rygghev på bosuball (Rep)	12	15	20

3.7 Praktiske ordninger og kontrollering for fysisk aktivitet

Forsøkspersonene fikk egne adgangskort til treningssenteret ved NIH. Noen var bortreist i juleferien, men hadde mulighet til å gjennomføre treningene et annet sted. De fikk CD med spinningprogrammene som hjelp til gjennomføringen. Forsøkspersonene ble bedt om ikke å trene utenom intervensjonen. Hver uke ble det utdelt en treningsdagbok på ukesbasis, for innfylling av eventuelt annen fysisk aktivitet, med varighet og subjektiv følelse av anstrengelse gjennom Borgs RPE skala. Skjemaet ble samlet inn hver mandag uken etter, ved utlevering av den nye ukens treningsdagbok. Skjemaene er ikke behandlet videre da lite fysisk aktivitet ble gjennomført utenom intervensjonen. Ved enkelte tilfeller ble det rapportert om søndagstur, tur i marka, skitur og vindsurfing.

3.8 Diett

Det ble ikke lagt noen føringer for diett gjennom intervensjonen, men forsøkspersonene ble bedt om å opprettholde sine spisevaner. Forsøkspersonene fylte ut et kostfrekvensspørreskjema (FFQ) fra UiO. I skjemaet ble det spurt om spisevaner og herunder hvor ofte og hvilke typer mat og drikke de vanligvis inntok. Skjemaet ble fylt ut før og etter intervensjonen, med den hensikt å detektere eventuelle endringer i kostholdet over treningsperioden. Spørreskjemaet om kosthold er ikke behandlet i denne oppgaven.

3.9 Forskningsetiske refleksjoner

MyoGlu ble godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk (REK Nord) før oppstart. Videre ble studien gjennomført i henhold til Helsinkideklarasjonen. Helsinkideklarasjonen ble utviklet av The World Medical Association (WMA) for å hindre forskningsetiske overtramp i forskning på mennesker. Erklæringen inneholder etiske prinsipper ved medisinsk forskning som involverer mennesker og inkluderer også retningslinjer for etisk forsvarlig håndtering av forskning på identifiserbart menneskelig materiale og data. Å være deltaker i MyoGlu innebar gjentatte svært fysisk anstrengende tester og treninger samt små kirurgiske inngrep, som ikke var fullstendig risikofritt; det kunne føre til skader og/eller ubehag. Dette ble hver enkelt forsøksperson fullstendig informert om før intervensjonsstart og underskrift var gitt fra samtlige før tester og målinger ble igangsatt. Datamaterialet som ble innsamlet gjennom studien ble aidentifisert og oppbevart etter krav fra Datatilsynet.

3.10 Økonomi og forsikring

Studien og biobanken for oppbevaring av datamateriale ble finansiert gjennom forsikringsmidler fra Helse SørØst og midler fra UiO, Oslo universitetssykehus Aker og NIH. På lik linje med ordinære sykehuspasienter, gjelder pasientskadeloven for deltakere i medisinske forskningsprosjekter på sykehusene. Ved eventuell skade, kunne deltakerne kreve erstatning fra Norsk Pasientskadeerstatning. NIH har tegnet egen forsikring for trening og undersøkelser/prosedyrer som foregår i skolens regi. Ingen skader oppsto som følge av trening, tester og målinger.

3.11 Statistikk

Sentraltendens og varians i datamaterialet er vist som gjennomsnitt og standard avvik (SD). Analysene er gjort på forsøkspersoner som fullførte alle tester, samt hadde et treningsoppmøte på over 80 %. Datamaterialet ble testet for normalfordeling med Shapiro Wiik test. For å undersøke treningseffekten innad i gruppen, ble parret t-test benyttet ved normalfordeling og Wilcoxon signes ranks test benyttet der data ikke var normalfordelt. Pearson's product moment ble brukt for å beregne korrelasjon der data var normalfordelt, mens Spearman's rho ble benyttet der data ikke var normalfordelt.

God positiv og negativ korrelasjon er betegnet ved en korrelasjonskoeffisient (R) på henholdsvis 0,9 til 1,0 og -0,9 til -1,0, moderat positiv og negativ korrelasjon med R-verdi på henholdsvis 0,7 til 0,89 -0,7 til -0,89. Ingen korrelasjon er 0,69 og -0,69 og lavere (Thomas et al., 2005). Statistiske analyser ble utført med Statistical Package of Social Science (SPSS, versjon 18) og figurer er laget og framstilt i Microsoft Excel versjon (2010), Microsoft Corporation. Statistisk signifikans ble akseptert med p-verdi $< 0,05$.

4. Resultater

Treningen blir presentert først og her inngår oppmøte til de ulike øktene, registrert HF under treningene samt forsøkspersonenes egen opplevelse av anstrengelse. Så presenteres resultater for insulinsensitivitet, deretter maksimalt oksygenopptak og maksimal muskelstyrke. Videre følger resultater for incrementaltest og akuttforsøk. Tilslutt vises kroppssammensetning. For maksimalt oksygenopptak, maksimal muskelstyrke og kroppssammensetning er det gjort korrelasjonsberegninger med insulinsensitivitet.

4.1 Trening

Oppmøtet til treninger var > 90 % og langt over inklusjonskriteriet på 80 % (tabell 4.1).

Tabell 4.1: Antall økter som var mulig å gjennomføre, ble gjennomført, tilstedeværelse i prosent for utholdenhetstrening, syv- og to minutters intervaller og styrketrening.

Treningsform	Treninger		
	Totalt mulige	Gjennomført	Tilstede (%)
Utholdenhetstrening totalt	25 ± 1,2	23 ± 1,4	93,3 ± 6,6
Syv minutters intervaller	13 ± 1,3*	13 ± 1,0	95,0 ± 6,6
To minutters intervaller	12 ± 0,0	11 ± 1,1	90,5 ± 8,9
Styrketrening	21 ± 1,0*	20 ± 1,3	94,0 ± 6,4

Data viser gjennomsnitt ± SD (n = 7). *Antallet varierer etter når posttestene ble gjennomført.

Tabell 4.2 viser den intensitet som treningen ble gjennomført på, samt subjektiv opplevelse av anstrengelse (Borge RPE skala). For syv minutters intervaller er data et gjennomsnitt av antallet intervaller inkludert intervallpausene. For to minutters intervaller er data et gjennomsnitt av antallet intervaller inkludert intervallpausene, men den fem minutters lange midtpausen er utelatt. Oppvarming og nedtrapping er ikke med i analysen.

Tabell 4.2: Høyest målte HF (HF_{peak}) og gjennomsnittsmåling av HF (HF_{mean}) for syv- og to minutters intervaller og subjektiv opplevelse av anstrengelse.

	Syv minutters intervaller	To minutters intervaller
HF_{peak} (%)	93,9 ± 4,5	96,6 ± 4,3
HF_{mean} (%)	83,0 ± 3,7	84,5 ± 5,3
Borgs RPE Skala	16,0 ± 1,1	17,4 ± 1,2

Data viser gjennomsnitt ± SD (n = 7).

4.2 Insulinsensitivitet

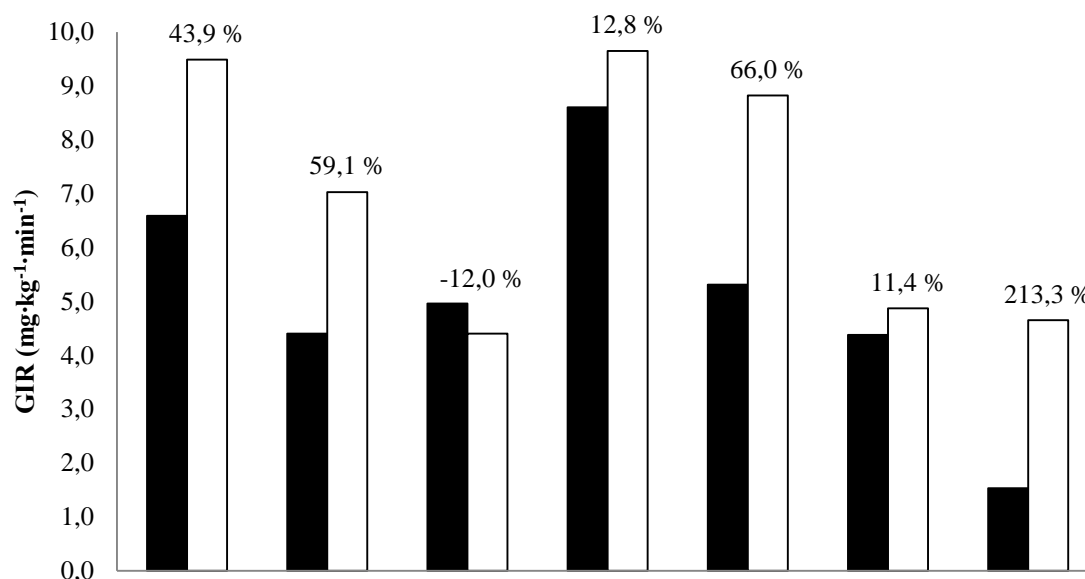
Det var en framgang i GIR ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$), men fastende plasmaglukose ($\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$) forble uforandret (tabell 4.3). Spredningen i glukoseverdi innad i gruppen var fra 5,8 til $6,5 \text{ mmol}\cdot\text{l}^{-1}$.

Tabell 4.3: Fastende plasmaglukose og GIR målt med E-H-C.

	PRE	POST	Endring (%)
GIR ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	$5,1 \pm 2,2$	$7,0 \pm 2,4^*$	37,3
Fastende plasmaglukose ($\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}$)	$6,2 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,2$	0,0

Data viser gjennomsnitt \pm SD (n = 7). * viser signifikant forskjell fra pretest. $P < 0,05$.

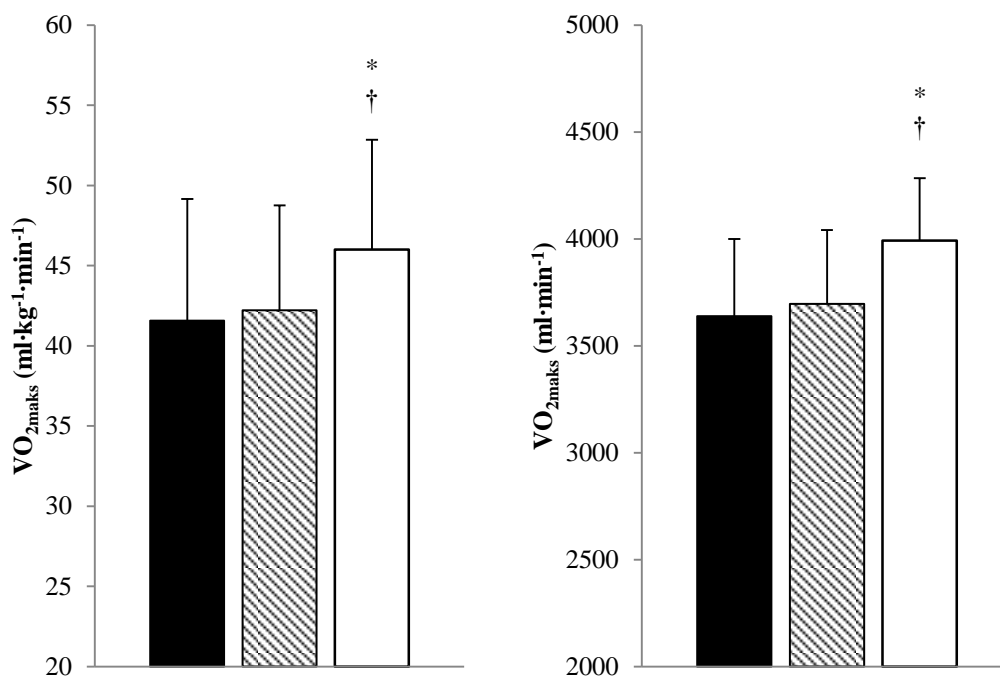
Det var stor variasjon i GIR ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) innad i gruppen både før og etter treningsperioden. Personene med utgangsverdi på ca. $4\text{-}5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ viser stor variasjon på insulinsensitivitet etter treningsperioden. Forsøkspersonene som hadde henholdsvis høyest og lavest insulinsensitivitet ved pretest økte tilsvarende henholdsvis i minst og størst grad (figur 4.1).



Figur 4.1: Pre- og postverdier av GIR ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) for hver forsøksperson. Svarte og hvite stolper viser verdier ved henholdsvis pre- og posttest. To sammenhengende stolper er én forsøksperson. Over de hvite stolpene vises den prosentvise endringen fra pre- til posttest.

4.3 Maksimalt oksygenopptak

VO_{2maks} ved pretest var $41,6 \pm 7,6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ og $3639,1 \pm 360,2 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$, ved test etter fire uker var VO_{2maks} $42,2 \pm 6,5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ og $3695,1 \pm 346,0 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ og ved posttest var VO_{2maks} $46,0 \pm 6,8 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ og $3992,7 \pm 290,8 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$. Fra pre- til posttest tilsvarer dette en økning på $11,4 \pm 8,5 \%$ i $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ($p = 0,02$) og $10,2 \pm 8,5 \%$ i $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ($p = 0,015$). Fra pretest til test etter fire uker var økningen på $1,7 \pm 7,2 \%$ i $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ (ikke signifikant) og på $1,8 \pm 6,3 \%$ i $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ (ikke signifikant). Det var økning fra test etter fire uker til posttest på $9,1 \pm 3,4 \%$ i $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ($p = 0,0003$) og $8,3 \pm 3,8 \%$ i $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$ ($p = 0,001$). For å få en økning i VO_{2maks} er 12 til 13 uker tilstrekkelig, men også åtte til ni uker (tiden etter 4-ukers test), mens fire uker er for kort tid (figur 4.2).



Figur 4.2: VO_{2maks} målt ved pretest (svart stolpe), test etter fire uker (skravert stolpe) og posttest (hvit stolpe). Data viser gjennomsnitt + SD ($n = 7$). * viser signifikant forskjell fra pretest, † viser signifikant forskjell fra test etter fire uker. $P < 0,05$.

Det var økning i maksimal effekt og maksimal HF under VO_{2maks} testen fra pre- til posttest og fra test etter fire uker til posttest (tabell 4.4). Dette forteller at treningsregimet ikke hadde effekt på maksimal effekt etter fire uker, men at en lengre treningsperiode (åtte til ni uker og 12 til 13 uker) gir større framgang.

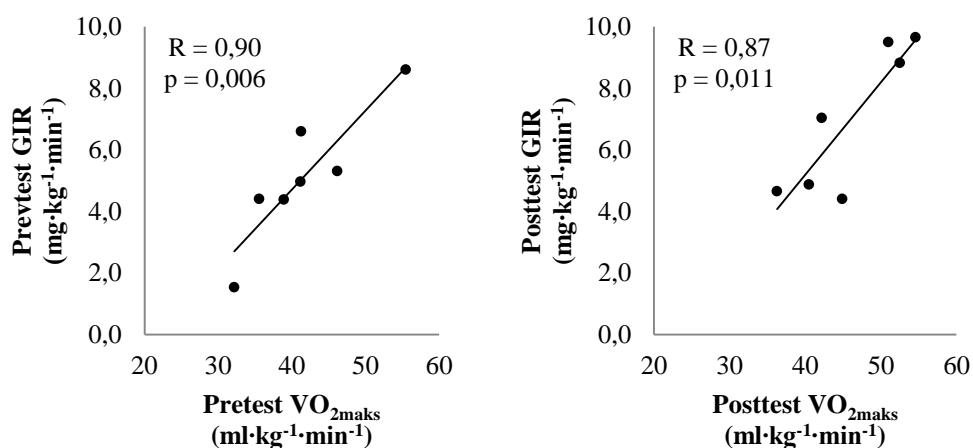
Tabell 4.4: Maksimal effekt og maksimal HF oppnådd under VO_{2maks} test.

	PRE	4 U	POST	Endring (%)		
				PRE-POST	PRE-4 U	4 U-POST
Maksimal effekt						
(Watt_{maks})	273 ± 34	293 ± 28	318 ± 28*†	16 ± 7	8 ± 8	9 ± 5
Maksimal HF						
(slag·min⁻¹)	182 ± 13	183 ± 13	181 ± 14	-1 ± 3	1 ± 5	-2 ± 5

Data viser gjennomsnitt ± SD (n = 7). * viser signifikant forskjell fra pretest, † viser signifikant forskjell fra test etter fire uker (4 U). P < 0,05.

4.3.1 Korrelasjon mellom maksimalt oksygenopptak og glukose infusjonsrate

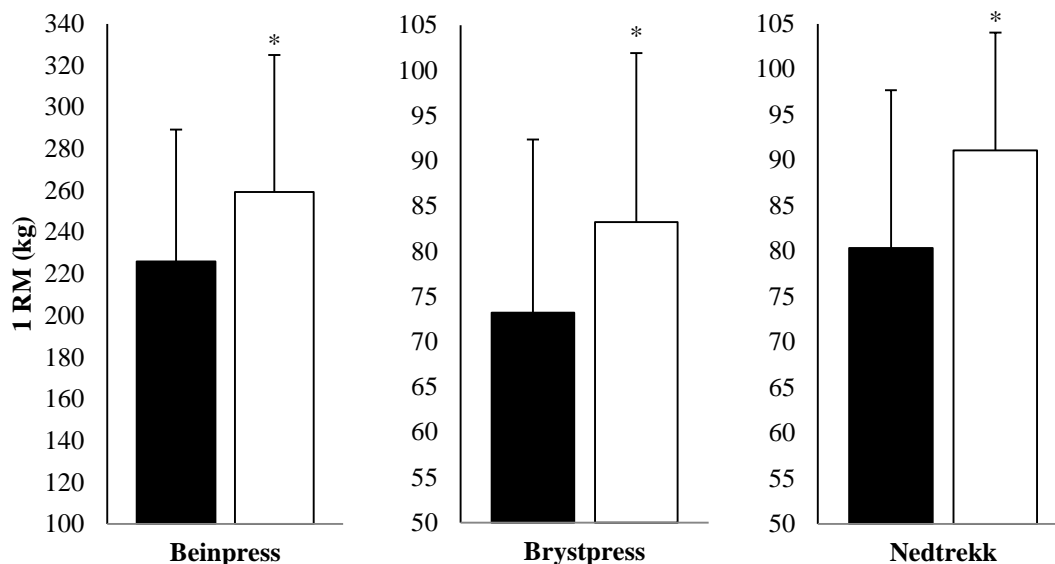
Figur 4.3 viser korrelasjon mellom VO_{2maks} ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) og GIR ($mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) ved pre- og posttest.



Figur 4.3: Korrelasjon mellom VO_{2maks} og GIR ved pretest (til venstre) og posttest (til høyre) (n = 7).

4.4 Styrketester

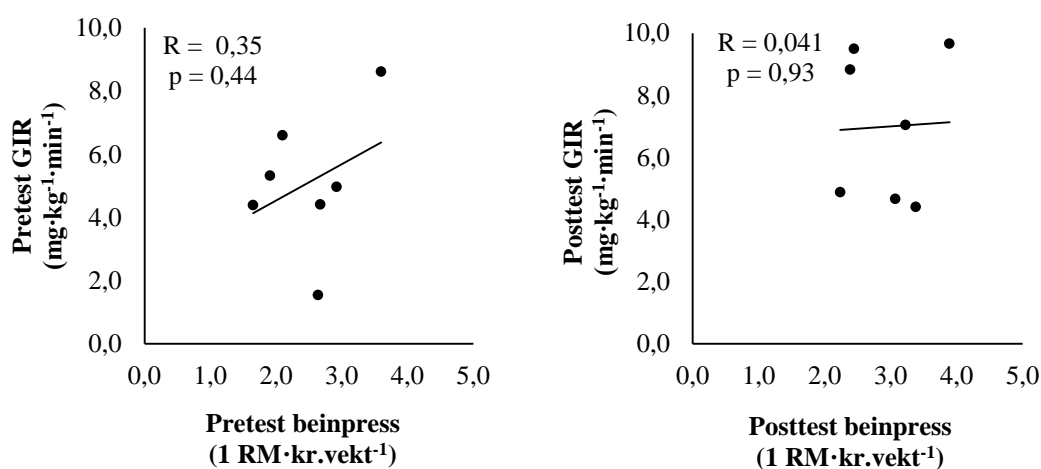
Beinpress økte med $15,7 \pm 6,7$ % ($p = 0,0002$), brystpress økte med $15,0 \pm 10,8$ % ($p = 0,002$) og nedtrekk økte med $15,4 \pm 14,1$ % ($p = 0,01$) fra pre- til posttest (figur 4.4).



Figur 4.4: 1 RM i beinpress, brystpress og nedtrekk ved pretest (svarte stolper) og posttest (hvite stolper). Stolpene viser gjennomsnitt + SD ($n = 7$). * viser signifikant forskjell fra pretest. $P < 0,05$.

4.4.1 Korrelasjon mellom muskelstyrke og glukose infusjonsrate

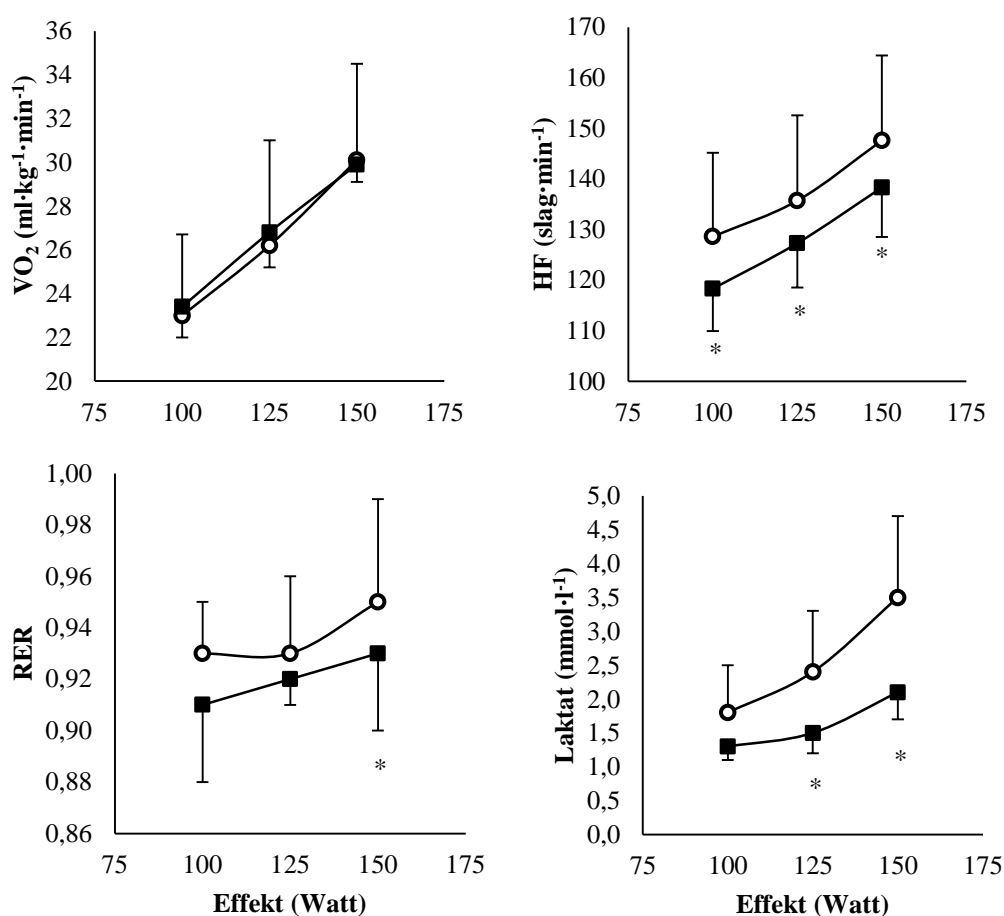
Figur 4.5 viser korrelasjon mellom relativ muskelstyrke (antall kilo som tilsvarte 1 RM i beinpress dividert på kroppsvekt) og GIR ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) ved pre- og posttest.



Figur 4.5: Korrelasjon mellom relativ muskelstyrke ($1 \text{ RM}\cdot\text{kr.vekt}^{-1}$) og GIR ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) ved pretest (til venstre) og posttest (til høyre) ($n = 7$).

4.5 Incrementaltest

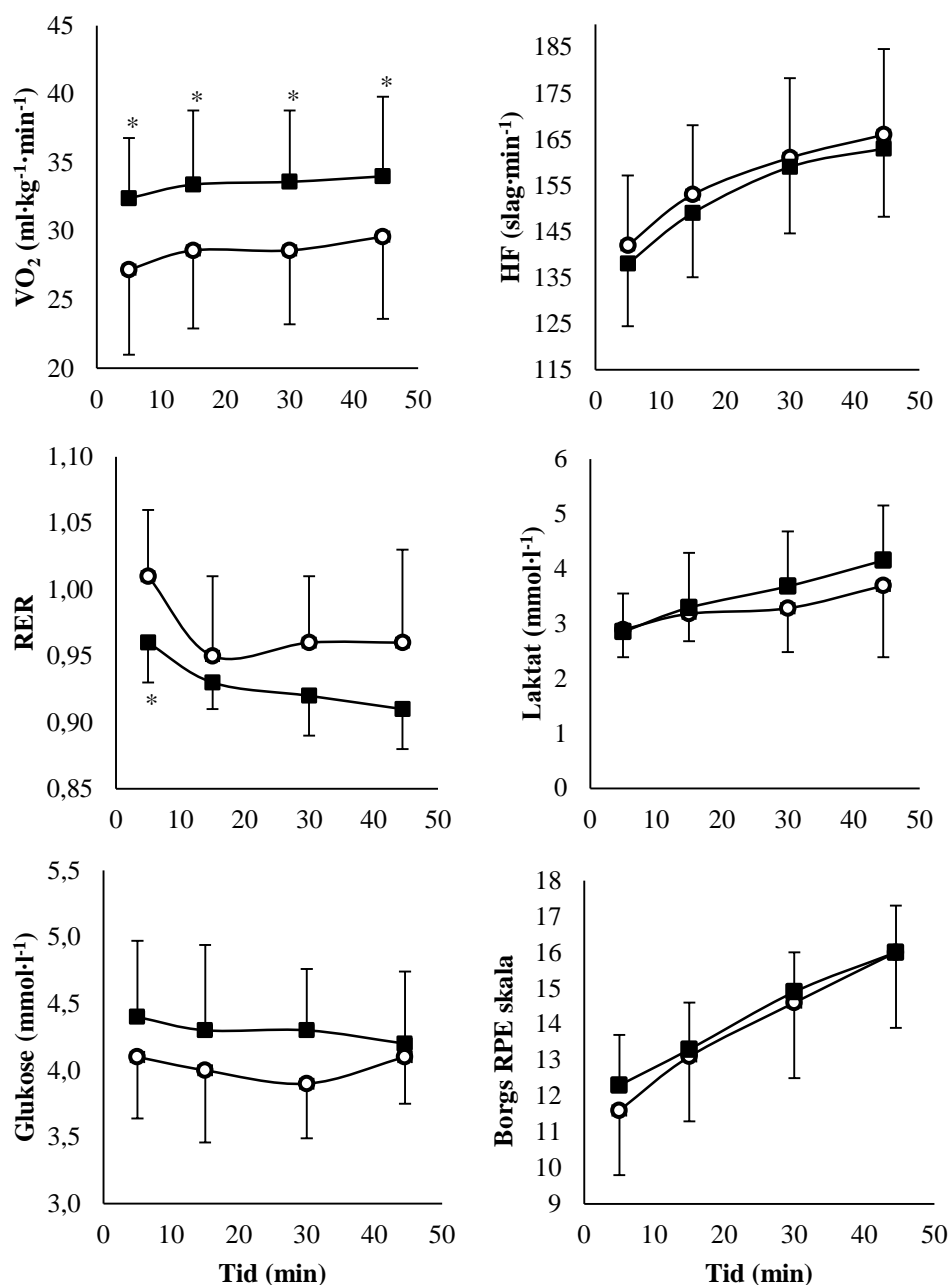
Figur 4.6 viser VO_2 , HF, RER og laktatverdi på 100, 125 og 150 watt, målt under incrementaltest. Det var reduksjon i HF, laktat og RER fra pre- til posttest. Det var ingen forskjell i VO_2 ved noen av belastningstrinnene ($p > 0,05$). HF var redusert ved 100 watt ($p = 0,04$), HF tenderte til å være redusert ved 125 watt og 150 watt ($p = 0,06$ og $0,05$). Laktatverdi var lavere på de to høyeste belastningene ($p = 0,01$ på begge). RER var kun lavere på 150 watt ($p = 0,01$).



Figur 4.6: VO_2 (øverst til venstre), HF (øverst til høyre), RER (nederst til venstre) og laktat (nederst til høyre) målt ved incrementaltest før og etter treningsperioden. Hvide sirkler er resultater fra pretest og fylte firkanter er resultater fra posttest. Data viser gjennomsnitt \pm SD av alle FP ($n = 7$). * viser signifikant forskjell fra pretest. $P < 0,05$.

4.6 Akutforsøk

VO₂, var høyere ved posttest på alle de fire målingstidspunktene ($p = 0,003$ (5 min); $p = 0,001$ (15 min); $p = 0,001$ (30 min); $p = 0,01$ (44,5 min)). RER tenderte til å være redusert kun ved første måling ($p = 0,05$). Hva gjelder måling av glukose, HF, Laktat og Borgs RPE skala var det ingen forskjeller fra pre- til posttest (figur 4.7).



Figur 4.7: VO₂ (øverst til venstre), HF (øverst til høyre), RER (i midten til venstre), laktat (i midten til høyre), glukose (nederst til venstre) og Borgs RPE skala (nederst til høyre) gjennom sykkeltest i akutforsøk. Hvite sirkler er resultater fra pretest og fylte firkanter er resultater fra posttest. Verdiene viser gjennomsnitt ± SD ($n = 7$). * viser signifikant forskjell fra pretest. $P < 0,05$.

Det var en økning i effekt under sykkeltest i akuttforsøket ($p = 0,01$) (tabell 4.5).

Høyere effekt ved pretest er et resultat av økt VO_{2maks} , som effekt blir regnet ut fra.

Tabell 4.5: Effekt under sykkeltest i akuttforsøk før (pre) og etter (post) treningsperioden.

	PRE	POST	Endring (%)
Effekt (Watt) i akuttforsøk	141 ± 25	166 ± 16*	20 ± 15

Data viser gjennomsnitt ± SD ($n = 7$). Belastning er regnet ut fra VO_{2maks} test gjennomført før og etter treningsperioden. * viser signifikant forskjell fra pretest. $P < 0,05$.

4.7 Kroppssammensetning

Det var en reduksjon i kroppsvekt ($p = 0,02$), kroppsmasseindeks (BMI) ($p = 0,02$) og fettprosent ($p = 0,005$) (tabell 4.6). Det var ingen endring i muskelmasse ($p > 0,05$).

Vekt og BMI hadde bortimot lik reduksjon (henholdsvis $-3,1 \pm 2,7$ % og $-3,2 \pm 2,8$ %), mens fettprosent var redusert i størst grad ($-10,8 \pm 6,1$ %). Det viscerale fettarealet var ikke forandret ($p > 0,05$). Ved stabil muskelmasse indikerer resultatene at vektreduksjon er en følge av redusert fettprosent.

Tabell 4.6: Kroppsvekt, kroppsmasseindeks (BMI), fettprosent, muskelmasse og visceralt fettareal før (pre) og etter (post) treningsperioden.

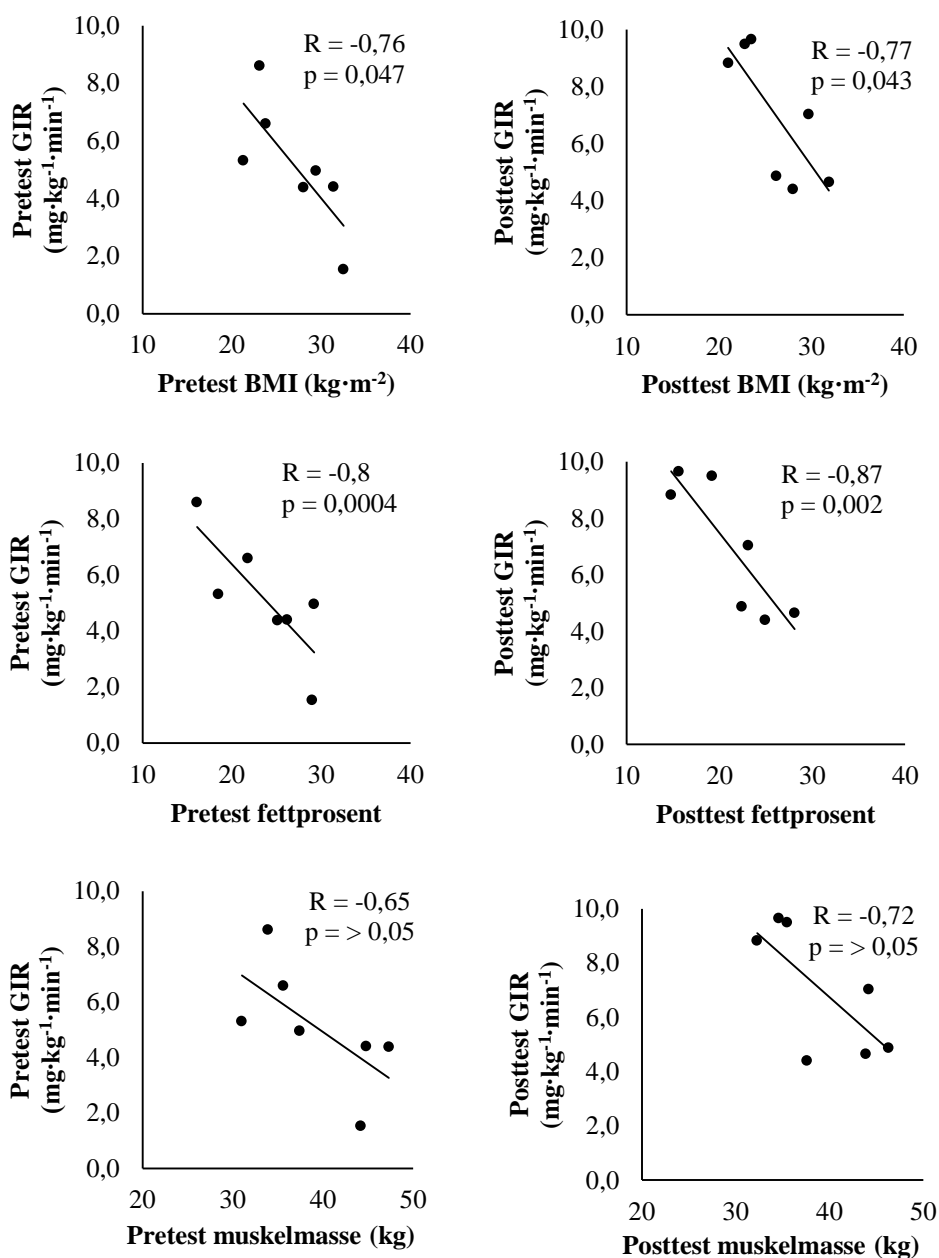
	PRE	POST	Endring (%)
Kroppsvekt (kg)	91,2 ± 18,3	88,1 ± 16,2*	-3,1 ± 2,7
BMI (kg·m⁻²)	27,1 ± 4,4	26,2 ± 4,0*	-3,2 ± 2,8
Fettprosent	23,7 ± 5,1	21,2 ± 4,9*	-10,8 ± 6,1
Muskelmasse (kg)	39,2 ± 6,2	39,2 ± 5,5	0,0 ± 2,2
Visceralt fettareal (cm²)	144,2 ± 52,9	142,6 ± 50,3	0,2 ± 7,8

Data viser gjennomsnitt ± SD ($n = 7$). InBody 720 ble benyttet som måleinstrument.

* viser signifikant forskjell fra pretest. $P < 0,05$.

4.7.1 Korrelasjoner mellom kroppssammensetning og glukose infusjonsrate

Korrelasjon mellom BMI og GIR, fettprosent og GIR, og muskelmasse og GIR ved pre- og posttest (figur 4.8).



Figur 4.8: Korrelasjon mellom BMI (kg·m⁻²) og GIR (mg·kg⁻¹·min⁻¹)(øverst), korrelasjon mellom fettprosent og GIR (mg·kg⁻¹·min⁻¹) (i midten) og korrelasjon mellom muskelmasse (kg) og GIR (mg·kg⁻¹·min⁻¹) (nederst) ved pre- (til venstre) og posttest (til høyre) (n = 7).

5. Diskusjon

Denne studien viser at kombinert utholdenhets- og styrketrening i 12 til 13 uker ga bedring av insulinsensitivitet. Treningen ga også økning i maksimalt oksygenopptak og maksimal muskelstyrke (1 RM), mens kroppsvekt og fettprosent ble redusert.

5.1 *Betydningen av kombinert utholdenhets- og styrketrening for insulinsensitivitet*

Denne studien undersøkte om kombinert utholdenhets- og styrketrening ga endring av insulinsensitivitet. Våre funn viser en økning i insulinsensitivitet med 37 %. Det er fem studier som har gjennomført kombinert utholdenhets- og styrketrening hvor insulinsensitivitet ble målt med samme teknikk som vi har benyttet, og med en tilsvarende intervensjonslengde (Cuff et al., 2003; Malin, Gerber, Chipkin & Braun, 2012; Meex et al., 2009; Phielix, Meex, Moonen-Kornips, Hesselink & Schrauen, 2010; Wagner et al., 2006). Ingen gjennomfører trening fire dager per uke, men fire av studiene har tre ukentlige treningsøkter (Cuff et al., 2003; Malin et al., 2012; Meex et al., 2009; Phielix et al., 2010) og en studie har fem (Wagner et al., 2006). To studier har gjennomført fire treninger per uke hvorav to dager med utholdenhets trening og to dager med styrketrening, slik vi har gjort, men med tre til fire uker lengre varighet (16 uker) (Tokmakidis et al., 2004; Zois et al., 2009). Her beregnes insulinsensitivitet ved å benytte insulinsensitivitetsindekser. Ulike målemetoder gjør det ikke mulig å sammenligne effekten av treningen på insulinsensitivitet direkte, men det er funnet respektabel korrelasjon mellom insulinsensitivitet målt gjennom E-H-C og estimert insulinsensitivitet (Bloomgarden, 2006). Av de overnevnte studiene er det kun Cuff og medarbeidere (2003) som sammenligner effekten av kombinert utholdenhets- og styrketrening med effekten av én treningsform, og her med utholdenhets trening. De finner en økning i GIR på 77 % hos gruppen som trener kombinert og en økning på 20 % hos gruppen som gjennomfører kun utholdenhets trening. Funnene kan vise til en større effekt av kombinert trening på insulinsensitivitet i forhold til utholdenhets trening alene. Flere studier underbygger dette funnet (Church et al., 2010; Larose et al., 2011; Sigal et al., 2007; Zanuso et al., 2010). Utholdenhets- og styrketrening bedrer trolig insulinsensitivitet gjennom forskjellige mekanismer (Eves & Plotnikoff, 2006). Utholdenhets trening øker glukoseopptak på grunn av bedret insulinrespons uavhengig

av forandringer i muskelmassen, mens økt muskelmasse som resultat av styrketrening, kan bidra til økt glukoseopptak uten at muskelens insulinsensitivitet bedres (Colberg et al., 2010). Det vil derfor være nyttig å tilføre stimulus fra både utholdenhets- og styrketrening.

Vi har ikke sammenlignet en gruppe som trener kun utholdenhets- eller styrketrening med en gruppe som kombinerer disse treningsformene. Det blir derfor kun på bakgrunn av evidens fra tidligere at vi kan anta at den kombinerte treningen har gitt større økning i insulinsensitivitet hos våre forsøkspersoner enn hva en av treningsformene alene ville ha gitt. Når det gjelder den økte effekten av kombinert trening sammenlignet med en treningsform alene, så rapporterer Colberg og medarbeidere (2010) i deres reviewartikkel at studier med kombinert utholdenhets- og styrketrening ofte har en lengre intervensjon enn en av treningsformene alene. I tillegg er det tilfelle ved flere studier at gruppen som trener kombinert gjennomfører hele utholdenhets- og styrketreningen, som hver for seg er ett program alene, for de gruppene som kun trener én treningsform. Det totale treningsvolumet blir derfor mye større for de som trener kombinert. Studier som velger og gjøre det slik, begrunner det med at på denne måten får forsøkspersonene nok stimuli av hver treningsform (Larose et al., 2011; Sigal et al., 2007). Med bakgrunn i funn fra Sigal og medarbeidere (2007) er det mulig å anta at spesielt forsøkspersonen i vår studie med høyest utgangsnivå før treningsstart hadde god effekt av kombinert trening. Sigal og medarbeidere (2007) konkluderer med at personer med god insulinsensitivitet og som ønsker ytterligere å bedre den, bør gjennomføre kombinert trening, da det vil gi større treningsstimuli. Tilsvarende vil personer med lavere utgangsnivå ha en større effekt av trening på insulinsensitivitet enn personer med god sensitivitet, ved gjennomføring av samme trening. Cuff og kolleger (2003) fant en større gjennomsnittlig økning i GIR ved kombinert trening enn hva vi fant. De viser til en økning på 77 %. Antagelig underbygges en større framgang av lav utgangsverdi. GIR før treningsstart var på $2\text{-}3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, hvilket er halve hastigheten på infusert glukose enn gjennomsnittet i vår studie. Wagner og kolleger (2006) fant en økning i insulinsensitivitet på 92 % etter kombinert utholdenhets- og styrketrening på samme dag, fem dager per uke i 12 uker. Dette er et interessant funn å sammenligne med våre resultater i henhold til betydningen av treningsvolum, da utgangsverdier i $\text{VO}_{2\text{maks}}$, HbA_{1c} og insulinsensitivitet målt under clamp er ganske likt. Et annet interessant diskusjonsområde er antall timer fra siste treningsøkt til retest av

insulinsensitivitet. Mens vi gjennomfører E-H-C to døgn etter siste treningsøkt, blir det i studien til Wagner og kolleger (2006) clampet mellom ett til halvannet døgn etter siste treningsøkt. Den akutte treningseffekten på insulinsensitivitet er derfor trolig også en vesentlig faktor her, da den viser seg å vare fra to til 48 timer etter en treningsøkt (Colberg & Grieco, 2009). Når det gjelder forskjeller i treningsvolum, kan det være både en ekstra treningsdag i uka som er av størst betydning, men det kan også ligge i gjennomføring av begge treningsformer på samme dag.

5.2 Betydningen av treningsintensitet for insulinsensitivitet

Det er også evidens for at høyere intensitet på treningen, kan bedre insulinsensitivitet ytterligere (Church et al., 2010; Sigal et al., 2007). Høyere intensitet vil være nødvendig for personer som er insulinsensitive i utgangspunktet, da de vil ha mindre respons på treningen enn mindre sensitive personer (Dubé et al., 2012; Segal et al., 1991).

Tilsvarende vil personer med type 2-diabetes oppnå en større bedring ved lavere treningsintensiteter. Det ser vi i studiene til Zois og medarbeidere (2009) og Tokmakidis og hans kolleger (2004). Alle som deltok i disse studiene hadde type 2-diabetes.

Insulinsensitivitet bedret seg med henholdsvis 25 % og 38 % etter treningsperioden, som besto av kombinert utholdenhets- og styrketrening, med henholdsvis to utholdenhetsøvelser og to styrketreninger per uke. I begge studiene startet intensiteten på utholdenhetsøvelsen på 60-70 % av HF_{maks} de to første månedene, og økte deretter til 70-80 % av HF_{maks} . Våre forsøkspersoner hadde en bedring i insulinsensitivitet på 37 %, altså tilsvarende hva Zois og medarbeidere (2009) fant. Etersom vi la intensiteten på 82-87 % av HF_{maks} for den ene øvelsen og over 90 % av HF_{maks} for den andre, og benyttet forsøkspersoner uten så stor grad av insulinresistens at de hadde fått diagnosen type 2-diabetes, ser vi at høyere treningsintensitet er viktig for at personer som er mer sensitive til insulin skal oppnå samme framgang som personer med type 2-diabetes.

Intensitet og volum på styrketreningen i studiene til Zois og medarbeidere (2009) og Tokmakidis med kolleger (2004) var 60 % av 1 RM med 12 repetisjoner og tre serier per øvelse, med totalt seks øvelser. Vi hadde åtte ulike øvelser i vårt treningsprogram. Prosentvis belastning på styrketreningen i vår studie er ikke beregnet, men gjennom Borgs CR10 skala for styrketrening er det estimert at 15 RM tilsvarer 50-60 % av 1 RM og tilsvarer nivå "5" til "6" på Borgs CR10 skala. Vi økte belastningen når

forsøkspersonene rapporterte lavere enn “7” på skalaen. Dette indikerer da at intensiteten på styrketreningen var høyere i vår studie.

Det er en økende evidens for at intervalltrening med høy intensitet (rundt 90 % av HF_{maks}) kan fungere som et effektivt alternativ til tradisjonell utholdenhetstrening (Gibala, Little, Macdonald & Hawley, 2012). Intervalldesignet inkluderer hvileperioder som gjør det mulig å opprettholde høyere intensitet på arbeidsperiodene enn ved kontinuerlig utholdenhetstrening, som dermed utfordrer pumpekapasiteten til hjertet mer enn ved lavere intensiteter (Tjønnå et al., 2008). Little og medarbeidere (2011) fant en rask økning i skjelettmusklens GLUT4 innhold hos personer med type 2-diabetes etter høy-intensitets intervalltrening. Mengden GLUT4, som øker med trening, antas å kunne bedre insulinsensitivitet (Bruce et al., 2003). Da vi i vår studie også gjennomførte trening med tilsvarende høy intensitet, kan vi anta at forsøkspersonene har hatt en økning i GLUT4 som tilpasning til økt insulinsensitivitet.

Hvorvidt våre forsøkspersoner faktisk trente på den oppgitte prosenten av HF_{maks} (tabell 4.2), er det grunn til å stille seg noe spørrende til. På bakgrunn av at HF_{peak} ligger på gjennomsnittlig 94 og 97 % av HF_{maks} for henholdsvis syv og to minutters intervaller, kan man med relativt stor sikkerhet fastslå at HF_{maks} ikke ble funnet hos de fleste, hvis vi ser det sammen med forsøkspersonenes subjektive følelse av anstrengelse. Den befant seg for henholdsvis syv og to minutters intervaller på “16” og “17” på Borgs RPE-skala. Borg & Kaijser (2006) finner sterk korrelasjon mellom HF og subjektiv følelse av anstrengelse gjennom Borgs RPE skala, og selv om de ikke viser til prosentverdier av HF_{maks} er det å anta at spesielt 97 % av HF_{maks} burde vært gradert høyere enn “17” av “20” på skalaen.

5.3 Betydningen av maksimalt oksygenopptak for insulinsensitivitet

I vår studie fant vi at VO_{2maks} økte med 11 % etter endt treningsperiode og VO_{2maks} korrelerer med GIR ($R = 0,9$ (pretest) og $0,87$ (posttest)) (figur 4.3). Én person hadde tilbakegang i VO_{2maks} , men vedkommende målte høyest verdi på denne testen før treningsstart, som sannsynligvis forklarer dette. Vårt funn som viser at forsøkspersonen med høyest VO_{2maks} hadde høyest insulinsensitivitet, styrkes av at flere studier har funnet det samme (Larsen et al., 2012; Bruce et al., 2003; Zois et al., 2009). Bruce og

medarbeidere (2003) undersøkte fire forskjellige grupper; gamle, unge, godt trente og personer med type 2-diabetes. Det var en sterk positiv sammenheng mellom VO_{2maks} og GIR for alle gruppene. VO_{2maks} hos de godt trente var dobbelt så høy som personene med type 2-diabetes. De godt trente personene hadde også signifikant høyere VO_{2maks} enn personene i gruppene med de gamle og de unge.

Effekt av trening på oksygenopptaket er avhengig av intensitet og volum (Bajpeyi et al., 2009). I vår studie er det vanskelig å si noe om hvilken betydning kortintervalltreningen (å to minutter med intensitet på $> 90\%$ av HF_{maks}) har hatt i forhold til langintervalltreningen (å syv minutter på $82-87\%$ av HF_{maks}) for oksygenopptaket. I så måte skulle de ulike intervalldesignene vært gjennomført med en randomisert gruppe for hver treningsform. Kanskje ville lengre sammenhengende perioder over 90% (for eksempel tre til fire minutter i stedet for to) ha gitt større framgang, da evnen til å presse seg, som er en viktig faktor under en VO_{2maks} test, trolig hadde vært utviklet i større grad. Våre forsøkspersoner hadde liten eller ingen erfaring med sykkel som treningsapparat. Vi vet ikke hvorvidt lengre arbeidsintervaller ville forårsaket opphopning av laktat grunnet utilstrekkelig oksidativ kapasitet, som igjen ville ført til at treningsintensiteten måtte settes ned, og effekten av høy intensitet uteblitt. Prinsippet om spesifisitet, ved at treningstilpasninger skjer i de muskler som blir benyttet under treningsarbeidet, spiller en vesentlig rolle for evnen til å unngå tretthet og kunne opprettholde arbeidet (McArdle, Katch & Katch, 2007). Perifer tilpasning til trening underbygges av flere studier som har vist at oksygenopptaket er betraktelig økt i det trente beinet sammenlignet med det som ikke stimuleres, etter en periode med kun trening av ett bein i enten sykkel- eller sparkeergometer (Frøsig et al., 2007; Gleser, 1973; Rud, Foss, Krstrup, Secher & Hallén, 2011; Saltin et al., 1976). VO_{2maks} avhenger av både sentrale (MV) og perifere tilpasninger (a- vO_2 -differanse) (McArdle et al., 2007). En økning i MV skyldes en økning i SV som vi trolig kan si at har bedret seg etter treningsperioden, ved at HF er signifikant lavere ved alle arbeidsbelastningene (100, 125 og 150 watt) under post incrementaltest, mens oksygenopptaket er uforandret (figur 4.6). Dette underbygges også av funnet fra sykkeltest i akuttforsøket (figur 4.7). Her syklet forsøkspersonene på 20% høyere effekt ved posttest, som også var en signifikant økning fra pretest. HF holder seg tilnærmet lik ved alle målingene, selv om oksygenopptaket er økt. Dette er et resultat av en lik relativ belastning og dermed et større oksygenkrav. Uendret HF kan være enda en indikator på at VO_{2maks} økte gjennom

treningsperioden, siden økning i SV korrelerer tett med økning i VO_{2maks} (McGavock et al., 2004). At treningen har bedret både sentrale og perifere faktorer og dermed både den maksimale og den submaksimale arbeidskapasiteten, kan vi også se gjennom gradert subjektiv følelse av anstrengelse (Borg's RPE skala). Under sykkeltesten i akuttforsøket opplevde ikke forsøkspersonene den nye arbeidsbelastningen mer anstrengende (figur 4.7).

5.4 Kontraksjonsstimulert regulering av blodglukose

I vår studie ble glukoseverdi målt under sykkeltesten i akuttforsøket. Verdien holdt seg relativt stabil mellom 4-4,5 $mmol \cdot l^{-1}$, som er et resultat av normale verdier i forkant av testen (figur 4.7). Akutt aktivitet øker glukoseopptak inn i kontraherende muskler. Dersom blodglukosekonsentrasjonen er forhøyet vil den reduseres, mens den opprettholdes ved normale verdier der glukosereguleringen fungerer normalt (Musi et al., 2001). Dette vises i studien til Musi og medarbeidere (2001) og Christ-Roberts og hans kolleger (2003). Musi og medarbeidere (2001) gjorde et akuttforsøk nokså likt vår gjennomføring, i forhold til varighet og intensitet på syklingen, alder og kjønn på forsøkspersonene, samt et utvalg med og uten type 2-diabetes. Syklingen ble gjennomført i 45 minutter på 70 % av VO_{2maks} . Glukose ble målt før syklingen startet og fire ganger i løpet av de 45 minuttene. De fant at blodglukoseverdien sank under syklingen hos gruppen med type 2-diabetes men holdt seg relativt stabil hos kontrollgruppen etter en liten reduksjon i løpet av de første minuttene under syklingen. Etter 45 minutter var glukoseverdien lik hos begge grupper og på ca. 5 $mmol \cdot l^{-1}$. Gruppen med type 2-diabetes startet med en glukoseverdi på ca. 7,5 $mmol \cdot l^{-1}$. I studien til Christ-Roberts og medarbeidere (2003) gjennomførte de sykling i 30 minutter med intensitet regulert slik at HF holdt seg på 70 % av VO_{2maks} . Glukose ble målt med E-H-C. De undersøkte to grupper, en med- og en uten type 2-diabetes. De fant, i likhet med Musi og medarbeidere (2001), at glukose synker under arbeid hos personer med type 2-diabetes men ikke hos personer med normal insulinsensitivitet. I vår studie er alle personene samlet i en gruppe. Hvorvidt personene med dårlig regulert blodglukose ville hatt tilsvarende reduksjon, mens personene med normal insulinsensitivitet ville beholdt glukoseverdien stabil kommer derfor ikke fram. Vår studie er gjennomført på et lite utvalg og splitting av gruppen mellom god og dårlig regulering av blodglukose, ville ikke gitt funn som kunne trekkes holdbare slutninger fra. Med støtte i de nevnte

studiene kan man anta at en slik reduksjon i blodglukose ville vært å finne også i vår studie.

5.5 Regulering av blodglukose etter en treningsperiode

I vår studie finner vi en høyere fettoksidasjon (lavere RER) og mindre akkumulering av laktat ved post sykkeltest i akutforsøket, selv om forskjellen ikke er signifikant annet enn for RER ved måling på minutt 5 (figur 4.7). RER ligger også lavere ved alle arbeidsbelastningene på incrementaltesten og med signifikant verdi på 150 watt (figur 4.6). Det er generelt akseptert at under arbeid på den samme intensiteten, vil utholdenhetstrening oppnå en lavere RER enn hva som er tilfelle for personer som er sedate. Dette indikerer et større forbruk av fett som energikilde. RER nær 0,7 forteller at det hovedsakelig er fettoksidering og når verdien er 1,0 tilføres energien kun fra karbohydrater (Larsen et al., 2012). Trening vil bedre muskulaturens evne til å lagre og oksidere fett, og etter en treningsperiode vil muskulaturen kunne benytte denne energikilden ved en høyere treningsintensitet (Colberg et al., 2010), som vi også ser av grafen for sykkeltest i akutforsøket (figur 4.7). Lavere RER etter en treningsperiode på 12 uker er også vist av Pruchnic, Katsiaras, He, Kelley, Winters & Goodpaster (2003). Fettoksidering er et nøkkelaspekt for bedret insulinfunksjon, og trening øker fettlagrene i muskulaturen og fettoksideringkapasitet. Fettoksidering vil spare muskelglykogen og blodglukose, som kan hindre et stort fall i blodglukose og påfølgende negative konsekvenser (Colberg et al., 2010). Dette belyser derfor viktigheten av trening for grupper med forstyrret glukosemetabolisme, herunder personer med type 2-diabetes, som også ofte er inaktive og dermed også har en lavere fettoksidasjon.

5.6 Betydningen av økt muskelstyrke og muskelmasse for insulinsensitivitet

I vår studie økte maksimal muskelstyrke (1 RM) med 16 %, 15 % og 15 % i henholdsvis beinpress, brystpress og nedtrekk. Dette betyr at to styrketreninger per uke er nok for å øke maksimal muskelstyrke, i tillegg til at det gir framgang i kombinasjon med utholdenhetstrening. Styrketrening bør prioriteres som en del av et treningsprogram da økt muskelstyrke bedrer helsen (Garber et al., 2011). Forsøkspersonene gjennomførte åtte treningsøvelser på kroppens største muskelgrupper, hvor hver serie ble gjennomført

til nær maksimal yteevne. Programmet for styrketrening var i tråd med anbefalingene fra ACSM (Garber et al., 2011). Treningene ble gjennomført hver uke på forskjellige dager, i likhet med studiene til Zois og kolleger (2009) og Tokmakidis og medarbeidere (2004), som gjennomførte et program med fire treninger per uke, hvor to var ren styrketrening. Begge studiene fant en høyere prosentvis økning enn hva vi kan vise til, fra ca. 25 % til ca. 40 % for underkropp og overkropp, og størst økning i underkroppen. En større framgang kan ligge i tre til fire ukers lengre treningsintervensjon og mindre muskelstyrke i utgangspunktet, selv om dette sies med forsiktighet da studiene er undersøkt på kvinner. Antagelig er det av betydning for framgang i maksimal muskelstyrke at treningen ble gjennomført to dager per uke og ikke bare én. Meex og medarbeidere (2009) gjennomfører 12 ukers treningsintervensjon hvor én av dagene er styrketrening, og finner en framgang på kun 2 %. Malin og medarbeidere (2012) finner ingen framgang etter 12 uker hvor én dag per uke er styrketrening. Derimot viser Cuff og medarbeidere (2003) at 12 uker med kombinert utholdenhets- og styrketrening på samme dag og tre dager per uke, gir en framgang i styrke på ca. 45 %. Dette indikerer at volum er viktig.

Økning i fettfri masse etter en periode med kun styrketrening ser ut til å gå igjen (Baldi & Snowling, 2003; Castaneda et al., 2002; Miller et al., 1994). I vår studie var ikke muskelmassen økt etter treningsperioden. Dette er også i tråd med funnene til Meex med kolleger (2010), Zois og samarbeidspartnere (2009) og Tokmakidis og medarbeidere (2004), hvor alle studiene kombinerer utholdenhets- og styrketrening. Skjelettmusklene er det primære vevet for glukoseopptak, men det kan tyde på at det er andre viktigere faktorer for insulinsensitivitet enn størrelsen på muskelmassen, slik som musklens morfologi og metabolisme. Faktorer som muskelfibertype, intramyocellulært fett og nivåer av oksidative og glykolytiske enzymer i muskulaturen er alle rapportert at assosieres med insulinsensitivitet og musklens glukosemetabolisme (Kuk et al., 2008). Selv om dette ikke er parametere vi selv måler i studien og kan referere til, er det via andre funn en indikasjon på at kombinasjonen av utholdenhets- og styrketrening er viktig for å bedre insulinsensitivitet.

5.7 Betydningen av kroppssammensetning for insulinsensitivitet

Kroppsvekt, BMI og fettmasse var redusert etter treningsperioden i vår studie. Dette indikerer at treningen har bedret kroppssammensetningen. Kroppsvekten gikk ned med 3 % og fettprosent reduserte med 11 %. Treningen har vært forebyggende for noen og behandlende for andre. Dette kan fastslås da årsaken til type 2-diabetes knyttes til fedme hos mer enn 80 % av tilfellene (Paulweber et al., 2010). The Malmö Study (Eriksson & Lindgårde, 1991), The Da Qing Trial (Pan et al., 1997), The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) (Tuomilehto et al., 2001) og The Diabetes Prevention Program (DPP) (Knowler et al., 2002) er store longitudinelle studier som har vist at vektreduksjon er forebyggende for utvikling av type 2-diabetes. Studiene er gjennomført på et stort antall forsøkspersoner (fra flere hundre til flere tusen) med nedsatt glukosetoleranse og/eller type 2-diabetes, og personene ble fulgt over flere år.

I vår studie fant vi sterkest korrelasjon mellom fettprosent og GIR ved posttestene. Resultatene hadde antagelig korrelert bedre med flere forsøkspersoner. Bruce og kolleger (2003) fant signifikant negativ korrelasjon mellom fettprosent og GIR, og mellom BMI og GIR. BMI, som er en indikator på kroppstetthet, er tidligere vist at korrelerer med kroppsfett (Camhi et al., 2011). Vi fant en moderat negativ korrelasjon her, både for pre- og postverdier. Igjen har styrken trolig en sammenheng med at det er gjort korrelasjonsberegning på et lite utvalg. Gjennomsnittlig BMI for forsøkspersonene i MyoGlu var på $27 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ før treningsstart og derfor i kategorien overvektig. The British Regional Heart Study inkluderte 7735 middelaldrende menn og fulgte de over 12,8 år. De fant at BMI var den viktigste risikofaktoren for utvikling av type 2-diabetes. Menn med $\text{BMI} \geq 27,9$ hadde over 11 ganger høyere risiko for utvikling av sykdommen sammenlignet med de som hadde $\text{BMI} \leq 22,9$ (Perry et al., 1995).

Gjennom analysering av kroppssammensetning ved bruk av InBody 720 fant vi ingen forskjell i det viscerale fettareal etter treningsperioden. Av antropometriske målinger viser det seg at livvidde best korrelerer med visceralt fett (Pi-Sunyer, 2007). Det kunne derfor vært interessant å inkludere måling av livviddens omkrets i tillegg. Magnetic Resonance Imaging (MRI) er "gullstandardmetoden" for måling av kroppssammensetning (Shuster, Patlas, Pinthus & Mourtzakis, 2010). Dersom analysene fra denne metoden (gjennomført for MyoGlu) ville vært tilgjengelig innenfor tidsperspektivet på denne masteroppgaven, ville det med større sannsynlighet være

mulig å konkludere om treningen har hatt effekt på visceralt fettareal og fettfordeling. Det er evidens for sammenheng mellom akkumulering av visceralt fett og redusert glukosetoleranse, insulinresistens og risiko for utvikling av type 2-diabetes (Cuff et al., 2003; Kuk et al., 2008).

Data fra The Nurses Health Study indikerer at både fedme og fysisk inaktivitet alene bidrar til utviklingen av type 2-diabetes. Risikoen ved fedme viser seg å være større enn ved fysisk inaktivitet. På en annen side er fysisk aktivitet svært viktig for å hindre fedme og som et tiltak for fettreduksjon (Paulweber et al., 2010). Samtlige forsøkspersoner i vår studie hadde en reduksjon i fettprosent. Trening er også vist at bedrer insulinsensitivitet uavhengig av fettreduksjon (Earnest, 2008; Frøsig & Richter, 2009; Tokmakidis et al., 2004; Zois et al., 2009). Det nærmeste vi kommer et slikt funn er ved å se på personene med minst reduksjon i fettprosent (begge -3,1 %). De hadde allikevel forbedret GIR (12,8 % og 213,3 %).

5.8 Styrker og svakheter ved funnene og studien

5.8.1 Styrker og svakheter ved utvalget

Studien kan overføres til menn mellom 40 og 59 år og favner derfor en stor del av Norges befolkning. Det fødes flere gutter enn jenter hvert år, men det er høyere dødelighet blant menn enn kvinner. Ved 60 års alder er det omtrent like mange menn som kvinner her i landet (Statistisk sentralbyrå, 2012). Studien kan derimot ikke si noe om kvinner og heller ikke menn i andre aldersgrupper.

5.8.2 Styrker og svakheter ved studiedesign

Designet på studien var et "One-group Pretest-Posttest Design", som har en større styrke enn "One-Shot Study" som kun gjennomfører én enkelt test (Thomas et al., 2005). Styrken ved designet er at det gjennomføres pre- og posttest og det vil dermed være mulig å observere hvorvidt en forandring fra pretest har forekommet eller ikke. Allikevel er designet svakt da det ikke har en kontrollgruppe å sammenligne endring med. Hvorvidt framgangen er et resultat av treningen, eller om forsøkspersonene for eksempel har trent på egenhånd eller forandret kostholdet uten rapportering, kan ikke fastslås. Riktignok ble det gjennomført treningsdagbok for hver uke. Ved enkelte

tilfeller ble det rapportert om søndagstur, tur i marka, skitur og vindsurfing. Skjemaene er ikke behandlet videre da det var lite fysisk aktivitet som ble gjennomført utenom intervensjonen. Dette gir også større tillit til at fremgangen er et resultat av treningen. Kostfrekvensspørreskjemaene som ble utfylt før og etter treningsperioden er ikke ferdig analysert innen denne masteroppgavens tidsperiode. Hvorvidt det her framkommer forandringer i spisemønster som har betydning for trenings- og testprestasjoner er uvisst. Vi kan dermed ikke tillate oss å konkludere om årsaker til framgang i insulinsensitivitet, utholdenhet og muskelstyrke.

5.8.3 Styrker og svakheter ved tester og trening

Hjertefrekvens for intensitetsstyring

Personer som tester HF_{maks} på et apparat de vanligvis ikke trener i, vil trolig ikke oppnå HF_{maks} . Ved gjennomføring av en VO_{2maks} test er det vist at HF_{maks} befinner seg fem til seks slag lavere enn ved spesifikk test for å finne HF_{maks} (Ingjer, 1991). Dette funnet er riktignok fra tredemølle som testapparat og studert på utholdenhetsutøvere som var vant med å løpe. Dette kan indikere at enkelte av forsøkspersonene i vår studie hadde sin HF_{maks} også høyere enn seks slag over hva som ble målt. HF ble justert opp under treningene, men antall slag var i samhold med hver enkelt forsøksperson sin subjektive følelse av anstrengelse. Hvorvidt de faktisk trente innenfor de fastsatte verdier av HF som treningen var lagt opp til, er derfor usikkert ut i fra disse betraktninger.

Det kan stilles spørsmål ved hvorvidt HF er et godt mål som intensitetsstyring under to minutters intervaller. HF er ikke en konstant parameter, og vil variere med dagsform, væskebalanse og temperatur (McArdle et al., 2007). Hvis intensiteten hadde vært styrt av effekt ville man hatt større kontroll på det arbeidet som ble utført. På en annen side er sykler som beregner effekt svært kostbart og derfor vanskeligere å anskaffe i et stort nok antall for gjennomføring av gruppetrening. Det krever også gjennomføring av test for å kartlegge hvilken effekt treningen skal ligge på. Tilsvarende, ved progresjon i treningsprogrammet kreves retest for å bestemme ny effekt for treningene. I denne sammenheng er bruk av HF og subjektiv følelse av anstrengelse (Borgs RPE skala) til intensitetsstyring, mer tilgjengelige parametere for befolkningen for øvrig og har derfor trolig en større overførbarhet. Ved treningsprogresjon vil også belastningen justeres i henhold til HF og/eller Borgs RPE skala, og krever ikke retesting utover en eventuell

HF_{maks} test i forkant. I tillegg viser det seg at utholdenhetstrening gjennomført på ulike intensiteter gir effekt på insulinsensitivitet. Fram mot eventuelle mer presise treningsråd fra forskningen i forhold til intensitet, vil en mindre presis intensitetsstyring gjennom HF og/eller Borgs RPE skala for å få flere i gang med trening, være av større betydning i et samfunnsperspektiv som tiltak for å begrense dagens epidemi av type 2-diabetes.

Test av maksimalt oksygenopptak

Vi valgte å gjennomføre en tilvenningstest til VO_{2maks}, for å minske sannsynligheten for tilvenningseffekt ved retestene. Tilsvarende for testing av 1 RM i muskelstyrke, valgte vi å gjennomføre to pretester og benyttet verdien fra testen med høyest måling.

Riktignok var det kun en endring i VO_{2maks} fra tilvennings- til pretest på 0,24 % i ml·kg⁻¹·min⁻¹ og -2 % ved å oppgi data som ml·min⁻¹. Vi kan dermed trolig avkrefte en tilvenningseffekt fra pretest til test fire uker etter treningsstart. Allikevel må det tas i betraktning at testene er utført på utrente personer. Flertallet hadde aldri gjennomført slike tester og vil derfor trolig kunne disponere kreftene bedre og yte litt ekstra ved test etter fire uker og posttest.

Det var stor spredning på Borgs RPE skala og stigning av HF underveis under sykkeltesten i akuttforsøket. Trolig skyldes dette at de som opplevde testen som tyngst hadde kommet nærmere sin faktiske VO_{2maks}, mens de som opplevde testen lettere muligens syklet på lavere intensitet enn det som var deres faktiske 70 % av VO_{2maks}.

Instruktører, treningsoppmøte og treningsprogram

All trening ble ledet av instruktører. Dette ga forsøkspersonene en god oppfølging og trolig et bidrag til det høye treningsoppmøtet. Det ble gitt tilbakemeldinger fra forsøkspersonene om at de gledet seg til treningene fordi de fant det gøy å trene og de ble inspirert av instruktørene. I tillegg var det forsøkspersoner som meddelte at overgangen fra en sedat livsstil til trening fire ganger i uka til tider var hardt. I disse periodene var det derfor avgjørende at treningen var instruktørstyrt. De følte seg pliktig til å møte opp. En slik intensiv og ubehagelig treningsøkt som to minutters intervaller over 90 % av HF_{maks} kan være uvant for utrente personer og kan muligens resultere i lavere yteevne. Her er det viktig med motivasjon fra instruktører. Gjennom et instruktørperspektiv så det ut til at forsøkspersonene “ga full innsats”. Med tanke på at

treningsprogrammet gjennom 12 til 13 uker ble gjennomført med maksimalt to sammenhengende hviledager, alle treninger hadde høy intensitet og forsøkspersonene var utrente, vil vi trolig kunne avkrefte at det ble gjennomført egentrening av betydning for prestasjonen ved fellestreningene.

Noen studier rapporterer at moderat trening assosieres med større deltakelse, mens andre studier igjen viser at høyere intensitet gir bedre treningsoppmøte (Hawley & Gibala, 2009). Studier som ser på bakenforliggende faktorer for manglende deltakelse i fysisk aktivitet, finner at dette skyldes dårlig tid (Hawley & Gibala, 2009). Det er også funnet at mange synes det er lettere å få til færre men lengre treninger i stedet for fem eller flere ukentlige kortere treningsøkter (Sigal et al., 2006). Muligens vil den bestemmende faktoren være hva den enkelte personen trives best med, såfremt det er tilstrekkelig volum og intensitet for å imøtekomme treningsanbefalinger, uten at mengden blir så stor at det er skadefremkallende. I tillegg ser det ut til at motivasjon fra instruktører er betydningsfullt for gjennomføringen (jamfør første avsnitt i dette underkapittelet). Selv om kombinert utholdenhets- og styrketrening, med stort volum og høy intensitet antagelig gir det beste stimuli for å bedre insulinsensitivitet, følger også en større total belastning på muskel- og skjelettsystemet som må tas i betraktning og sees i lys av gruppen man ønsker å gjennomføre treningsintervensjon på. Belastning og nedbryting ligger til grunn for adaptasjon til trening, men dersom dette øker, kreves tilsvarende lengre tid til restitusjon. Restitusjonstiden vil også være lengre hos utrente personer. Det vil i denne sammenheng være interessant å nevne at det ikke ble rapportert om skader fra forsøkspersonene i vår studie. Dette indikerer at sykling som treningsform og styrketrening i apparater med fire treningsøkter per uke var godt tolerert, også for utrente personer. Dette er derfor treningsmetoder som er gode tiltak for å bedre insulinsensitivitet. Little og medarbeidere (2011) rapporterer at høyintensitets-trening viste seg å være godt tolerert. Tokmakidis og medarbeidere (2004) rapporterer heller ingen skader av fire treninger med kombinert utholdenhets- og styrketrening. I studien til Wagner og medarbeidere (2006) trente forsøkspersonene fem dager per uke. De hadde riktignok en framgang i insulinsensitivitet på 92 %, men frafallet underveis var hovedsakelig på bakgrunn i utilfredshet med treningsprogrammet. Dette skyldes antagelig mangel på tid og/eller skader og plager.

Til tross for betydningen av fysisk aktivitet og trening, er majoriteten av personer med type 2-diabetes ikke aktive (Colberg et al., 2010). Å like treningsmetoden er et viktig

kriterium for motivasjon. Vi kan ikke her anbefale det ene intervallprogrammet framfor det andre, da vi ikke har testet de mot hverandre. På den annen side skaper ofte variasjon motivasjon og vi har gjennom denne studien evidens for at kombinasjon av ulike typer utholdenhetstreninger samt styrketrening, kan anbefales som tiltak for å bedre eller opprettholde insulinsensitivitet. Vi ser at treningsintervensjonen gir framgang på både maksimal utholdenhet og -muskelstyrke. Dette indikerer at muskulaturen responderer ulikt på utholdenhets- og styrketrening, som kan bety at begge treningsformene har effekt på insulinsensitivitet. Det er også godt dokumentert (Church et al., 2010; Cuff et al., 2003; Larose et al., 2011; Sigal et al., 2007; Zanuso et al., 2010). I tillegg involveres store og mange muskelgrupper ved gjennomføring av vårt treningsprogram. Dette er viktig for blodglukoseregulering da økning i insulinsensitivitet som følge av trening er et lokalt fenomen, avgrenset til de arbeidende musklene (Goodyear & Kahn, 1998). Dette kan forklares med at utskillelse av insulin etter en treningsøkt er størst i glykogen-tømte muskler (Frøsig & Richter, 2009).

5.9 Oppsummering og praktisk betydning av studien

Trekker vi de store linjene av de belyste og diskuterte funnene, kan det fastslås at kombinert utholdenhets- og styrketrening gir økt insulinsensitivitet og framgang på VO_{2maks} , og maksimal muskelstyrke. Gjennom de submaksimale utholdenhetstestene ser vi lavere HF ved likt oksygenkrav og lik HF ved økt oksygenkrav. I tillegg ser vi en økt fettforbrenning og lavere laktatverdier. Dette er alle faktorer som vitner om tilpasninger til trening og økt VO_{2maks} , både sentralt og perifert. Lavere RER og laktatverdier kan tyde på bedre fettoksidering som også er viktig for å hindre fall i glukose, ved at fettoksidering vil spare glykogenlagre. Forandring i kroppssammensetning og særlig reduksjon i fettprosent, viser seg at har signifikant negativ korrelasjon med GIR. Å gjennomføre trening ukentlig med maksimalt to hviledager vil både bedre helse og treningsprestasjoner, som er viktig for å forebygge og behandle type 2-diabetes.

Med de betydelige helsegevinster dette treningsprogrammet har gitt våre forsøkspersoner, med tanke på insulinsensitivitet, utholdenhet, muskelstyrke og kroppssammensetning, vil treningen i et større samfunnsperspektiv også være et kostnadseffektivt tiltak mot type 2-diabetes. Det vil minske kostnader relatert til sykdommen, som medisiner og sykefravær. Tall fra Reseptregisteret viser at om lag

152 000 personer brukte medisiner mot type 1- og 2-diabetes i 2010 (Folkehelseinstituttet, 2012). The UK prospective Diabetes study (UKPDS) (2000) har vist at for hver prosent reduksjon i HbA_{1c}, er det 37 % reduksjon i mikrovaskulære komplikasjoner, 21 % reduksjon i diabetesrelatert død og 14 % mindre risiko for hjerteinfarkt (Stratton et al., 2000). Sist, men ikke minst, vil tiltak for å forebygge utvikling av type 2-diabetes være viktig i et livskvalitetsperspektiv for mennesker utsatt for sykdommen (Birkeland, 1998).

6. Konklusjoner

En treningsperiode over 12 til 13 uker med kombinert utholdenhets- og styrketrening bedrer insulinsensitiviteten hos en gruppe inaktive menn mellom 40 og 65 år. VO_{2maks} og maksimal muskelstyrke økte også etter treningsperioden. Det vises at VO_{2maks} og reduksjon i fettmasse har størst sammenheng med bedret insulinsensitivitet, da det vises ingen korrelasjon mellom maksimal muskelstyrke og insulinsensitivitet eller mellom muskelmasse og insulinsensitivitet. Utholdenhets- og styrketrening er ikke studert hver for seg, men med økning i både VO_{2maks} og maksimal muskelstyrke er det nærliggende å tro at summen av ulike tilpasninger til utholdenhets- og styrketrening er viktig for å oppnå god insulinsensitivitet og dermed også god helse. Studien må allikevel sees i sammenheng med manglende kontrollgruppe og få forsøkspersoner.

6.1 Refleksjoner om videre forskning

Det er gjort få studier som har undersøkt kombinert utholdenhets- og styrketrening på insulinsensitivitet ved bruk av E-H-C. Denne studien kan derfor være et bidrag, men det må også gjennomføres flere tilsvarende studier i henhold til antall treninger per uke og treningsintensitet, for å underbygge funn.

Hele MyoGlu-studien gjennomføres med to kontingenter. Etter endt siste runde blir utvalget større, noe som gir større statistisk styrke. Det ville også være interessant å gjennomføre tilsvarende studie med en kontrollgruppe som ikke trente, for å se på hvilken effekt treningsprogrammet hadde hatt i forhold til ingen trening.

Gjennom denne studien vet vi ikke hvilken av treningsformene som ga størst effekt på insulinsensitivitet da det kun ble gjennomført kombinert trening. En studie med trening fire- eller to dager per uke, med henholdsvis kun utholdenhets- eller styrketreningen, kunne i denne sammenheng vært interessant for å undersøke hvilken av treningsformene som hadde gitt den største framgangen på insulinsensitivitet.

Et godt treningsoppmøte kan tyde på et godt tilrettelagt og interessant treningsregime. Det ville vært verdifullt å gjennomføre treningen på kvinner og andre aldersgrupper, for å inkludere en større del av befolkningen, for budskapet om effektivt treningsprogram. I et samfunnsperspektiv vil det være et viktig og kostnadseffektivt tiltak for folkehelsen.

Referanser

- Abdul-Ghani, A. & DeFronzo, R. A. (2010). Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2010, 1-19.
- Bajpeyi, S., Tanner, C. J., Slentz, C. A., Duscha, B. D., McCartney, J. S., Hickner, R. C., Kraus, W.e. & Houmard, J.A. (2009). Effect of exercise intensity and volume on persistence of insulin sensitivity during training cessation. *Journal of Applied Physiology*, 106, 1079-1085.
- Baldi, J. C. & Snowling, N. (2003). Resistance training improves glycemic control in obese type 2 diabetic men. *International Journal in Sports and Medicine*, 24, 419-423.
- Balducci, S., Zanuso, S., Nicolucci, A., De Feo, P., Cardelli, P., Fallucca, S. & Pugliese, G. (2010). Effect of an intensive exercise intervention strategy on modifiable cardiovascular risk factors in subjects with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial: The Italian Diabetes and Exercise Study (IDES). *Archives of Internal Medicine*, 170(20), 630-637.
- Berggren, J. R., Consitt, L. A. & Houmard, J. A. (2008). Lipid metabolism and insulin signaling. I: Hawley, J. A. & Zierath, J. R. (Ed.). *Physical activity and type 2 diabetes. Therapeutic effects and mechanisms of action*. (s. 43-53). USA: Human Kinetics.
- Birkeland, K. I. (1998). Improving glycaemic control with current therapies. *Diabetic Medicine*, 15(Suppl. 4), 13S-19S.
- Bloomgarden, Z. T. (2006). Measures of insulin sensitivity. *Clinics in Laboratory Medicine*, 26, 611-633.
- Borg, E. & Kaijser, L. (2006). A comparison between three rating scales for perceived exertion and two different work tests. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 16, 57-69.
- Bruce, R. C., Anderson, M. J., Carey, A. L., Newman, D. G., Bonen, A., Kriketos, A. D. ... Hawley, J. A. (2003). Muscle oxidative capacity is a better predictor of insulin sensitivity than lipid status. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(11), 5444-5451.
- Camhi, S. M., Bray, G. A., Bouchard, C., Greenway, F. L., Johnson, W. D., Newton, R. L. ... Katzmarzyk, P. T. (2011). The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: Sex and race differences. *Obesity*, 19, 402-208.
- Castaneda, C., Layne, J. E., Munoz-Orians, L., Gordon, P. L., Walsmith, J., Foldvari, M. ... Nelson, M. E. (2002). A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25(12), 2335-2341.

- Christ-Roberts, C. Y., Pratipanawatr, T., Pratipanawatr, W., Berria, R., Belfort, R. & Mandarino, L. J. (2003). Increased insulin receptor signaling and glycogen synthase activity contribute to the synergistic effect of exercise on insulin action. *Journal of Applied Physiology*, *95*, 2519-2529.
- Church, T. (2011). Exercise in obesity, metabolic syndrome, and diabetes. *Progress in Cardiovascular Diseases*, *53*, 412-418.
- Church, T. S., Blair, S. N., Cocreham, S., Johannsen, N., Johnson, W., Kramer, K. ... Earnest, C. (2010). Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *JAMA*, *304*(20), 2253-2262.
- Colberg, S. R. & Grieco, C.R. (2009). Exercise in the treatment and prevention of diabetes. *Current Sports Medicine Reports*, *8*(4), 169-175.
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R., ... Braun, B. (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*(12), 2692-2696.
- Cuff, D. J., Meneilly, G. S., Martin, A., Ignaszewski, A., Tildesley, H. D. Frohlich, J. J. (2003). Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *26*(11), 2977-2982.
- De Filippis, E., Cusi, K., Ocampo, G., Berria, R., Buck, S., Consoli, A. & Mandarino, L. J. (2006). Exercise-induced improvement in vasodilatory function accompanies increased insulin sensitivity in obesity and type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *91*(12), 4903-4910.
- DeFronzo, R. A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*, *58*, 773-795.
- Dubé, J. J., Allison, F. K., Rousson, V., Goodpaster, B. H. & Amati, F. (2012). Exercise dose and insulin sensitivity: relevance for diabetes prevention. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *44*(5), 793-799.
- Dubé, J. J., Amati, F., Toledo, F. G. S., Stefanovic-Racic, M., Rossi, A., Coen, P. & Goodpaster, B. H. (2011) Effects of weight loss and exercise on insulin resistance, and intramyocellular triacylglycerol, diacylglycerol and ceramide. *Diabetologica*, *54*, 1147-1156.
- Dunstan, D. W., Daly, R. M., Owen, N., Jolley, D., De Courten, M., Shaw, J. & Zimmet, P. (2002). High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *25*(10), 1729-1736.
- Earnest, C. P. (2008). Exercise interval training: An improved stimulus for improving the physiology of pre-diabetes. *Medical Hypotheses*, *71*, 752-761.
- Eriksson, K.-F. & Lindgärde, F. (1991). Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologica*, *34*, 891-898.

- Eves, N. D. & Plotnikoff, R. C. (2006). Resistance training and type 2 diabetes: Considerations for implementation at the population level. *Diabetes Care*, 29(8),1933-1941.
- Ferrannini, E. & Mari, A. (1998). How to measure insulin sensitivity. *Journal of Hypertension*, 16, 895-906.
- Folkehelseinstituttet. (2012). Diabetes – faktaark med helsestatistikk. Hentet 25. juli 2012 fra http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,4577:1:0:0:::0:0&MainLeft_6039=6041:70814:15,4577:1:6043:1:::0:0
- Frayn, K. N. (2010). *Metabolic regulation: a human perspective*. (3rd ed.). Chichester, U.K.:Wiley-Blackwell Publishing.
- Frøsig, C. & Richter, E. A. (2009). Improved insulin sensitivity after exercise: focus on insulin signaling. *Obesity*, 17(3), 15-20.
- Frøsig, C., Rose, A. J., Trebak, J. T., Kiens, B., Richter, E. A. & Wojtaszewski, J. F. P. (2007). Effects of endurance exercise training on insulin signaling in human skeletal muscle. *Diabetes*, 56(8), 2093-2102.
- Garber, C. E., Blissmer, B., Deschenes, M. R., Franklin, B. A., Lamonte, M. J., Lee, I. M. ... Swain, D. P. (2011). Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: Guidance for prescribing exercise. *Medicine Science in Sports and Exercise*, 43(7),1334-1359.
- Gibala, M. J., Little, J. P., Macdonald, M. J. & Hawley, J. A. (2012). Physical adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of Physiology*, 590(5), 1077-1084.
- Gleser, M. A. (1973). Effects of hypoxia and physical training on hemodynamic adjustments to one-legged exercise. *Journal Applied Physiology*, 34(5), 655-659.
- Goodpaster, B. H. & Kelley, D. E. (2008). Metabolic inflexibility and insulin resistance in skeletal muscle. I: Hawley, J. A. & Zierath, J. R. (Ed.). *Physical activity and type 2 diabetes. Therapeutic effects and mechanisms of action*. (s. 59-66). USA: Human Kinetics.
- Goodwin, M.L. (2010). Blood glucose regulation during prolonged, submaximal, continuous exercise: A guide for clinicians. Review. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 4(3), 694-705.
- Goodyear, L. J. & Kahn, B. B. (1998). Exercise, glucosetransport, and insulin sensitivity. *Annual Review of Medicine*, 49, 235-261.
- Goossens, G. (2008). The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiology & Behaviour*, 94, 206-218.

- Gregg, E. W. & Kriska, A. K. (2008). The increasing burden of type 2 diabetes. Magnitude, causes, and implications of the epidemic. I: Hawley, J. A. & Zierath, J. R. (Ed.). *Physical activity and type 2 diabetes. Therapeutic effects and mechanisms of action*. (s. 3-11). USA: Human Kinetics.
- Grundy, S. M. (2012). Pre-Diabetes, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk. *Journal of American College of Cardiology*, 59(7), 635-643.
- Hawley, J. A. & Gibala, M. J. (2009). Exercise intensity and insulin sensitivity: how low can you go? *Diabetologica*, 52, 1709-1713.
- Helsedirektoratet. (2009). Nasjonal faglig retningslinje – diabetes. Hentet 31. mars 2012 fra <http://www.helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-diabetes/Sider/default.aspx>
- Henriksen, E. J. (2001). Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *Journal of Applied Physiology*, 93, 788-796.
- Ibañes, J., Izquierdo, M., Argüelles, I., Forga, L., Larrión, J. L., García-Unciti, M. ... Gorostiaga, E. M. (2005). Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28(3), 662-667.
- Ingjer, F. (1991). Factors influencing assessment of maximal heart rate. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 134-140.
- 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. *Frontiers in Physiology*, 112(2), 1-11.
- Karlsson, H. K. R. & Zierath, J. R. (2007). Insulin signaling and glucose transport in insulin resistant human skeletal muscle. *Cell Biochemical and Biophysics*, 48(2-3), 103-113.
- Kirwan, J. P., Barkoukis, H., Brooks, L. M. Marchetti, C. M., Stetzer, B. & Gonzalez, F. (2009). Exercise training and dietary glycemic load may have synergistic effects on insulin resistance in older obese adults. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 55, 326-333.
- Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. A. & Nathan, D. M. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*, 346(6), 393-403.
- Kuk, J. L., Kilpatrick, K., Davidson, L. E., Hudson, R. & Ross, R. (2008). Whole-body skeletal muscle mass is not related to glucose tolerance or insulin sensitivity in overweight and obese men and women. *American Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 33(4), 769-774.
- Lai, Y-C. (2010). *Role of glycogen content on glucose uptake and glycogen synthase in skeletal muscle. The effect of contraction and insulin*. Dissertation from the Norwegian school of sport sciences, Oslo.

- Larose, J., Sigal, R. J., Boulé, N. G., Wells, G. A., Prud'Homme, D., Fortier, M. S. ... Kenny, G. P. (2010). Effect of exercise training on physical fitness in type II diabetes Mellitus. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 42(8), 1439-1447.
- Larose, J., Sigal, R. J., Khandwala, F., Prud'homme, D., Boulé, N. G. & Kenny, G. P. (2011). Associations between physical fitness and HbA1c in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologica*, 54, 93-102.
- Larsen, F. J., Anderson, M., Ekblom, B. & Nyström, T. (2012). Cardiorespiratory fitness predicts insulin action and secretion in healthy individuals. *Metabolism*, 61(1), 12-16.
- Lawrence, R. D. (1926). Effect of exercise on insulin in diabetes. *British Medical Journal*, 648-650.
- Little, J. P., Gillen, J. B., Percival, M. E., Safdar, A., Tarnopolsky, M. A., Punthakee, Z. ... Gibala, M. J. (2011). Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*, 111, 1554-1560.
- Mahan, L. K & Escott-Stump, S. (2004). *Krause's Food, Nutrition, and Diet Therapy*. (11th ed). W.B. Saunders, Co. Philadelphia, PA.
- Malin, S. K., Gerber, R., Chipkin, S. R. & Braun, B. (2012). Independent and combined effects of exercise training and metformin on insulin sensitivity in individuals with prediabetes. *Diabetes Care*, 35(1), 131-136.
- McArdle, W. D., Katch, F. I. & Katch, V. L. (2007). *Exercise Physiology* (6th ed.). USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- McGavock, J. M., Eves, N. D., Mandic, S., Glenn, N. M., Quinney, H. A. & Haykowsky, M. J. (2004). The role of exercise in the treatment of cardiovascular disease associated with type 2 diabetes mellitus. *Sports Medicine*, 34(1), 27-48.
- Meex, R. C. R., Schrauwen-Hinderling, V. B., Moonen-Kornips, Schaart, G., Mensink, M., Phielix, E. ... Hesselink, M. K. C. (2009). Restoration of muscle mitochondrial function and metabolic flexibility in type 2 diabetes by exercise training is paralleled by increased myocellular fat storage and improved insulin sensitivity. *Diabetes*, 59, 572-579.
- Miller, J. P., Pratley, R. E., Goldberg, A. P., Gordon, P., Treuth, M. S. ... Hurley, B. F. (1994). Strength training increases insulin action in healthy 50- to 65-yr-old men. *Journal of Applied Physiology*, 77(3), 1122-1127.
- Muniyappa, R., Lee, S., Chen, H. & Quon, M. J. (2008). Current assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and current usage. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 294(1), 15-26.
- Musi, N., Fujii, N., Hirsman, M. F., Ekberg, I., Fröberg, S., Ljungquist, O., Thorell, A. & Goodyear, L. J. (2001). AMP-activated protein kinase (AMPK) is activated in muscle of subjects with type 2 diabetes during exercise. *Diabetes*, 50(5), 921-927.

- O'Connor, E., Kiely, C., O'Shea, D., Green, S. & Egana, M. (2012). Similar level of impairment in exercise performance and oxygen uptake kinetics in middle-aged men and women with type 2 diabetes. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 25, 1-19.
- Pan, X. R., Li, G. W., Hu, Y. H., Wang, J. X., An, Z. X. ... Howard, B. V. (1997). Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care*, 20(4), 537-544.
- Paulweber, B., Valensi, P., Lindström, J., Lalic, N. M., Greaves, C. J., McKee, M. ... Yilmaz, T. (2010). A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Hormone and Metabolic Research*, 41(1), 3-36.
- Perry, I. J., Goya, S., Walker, M. K., Thomson, A. G., Whincup, P. & Shaper, G.A. (1995). Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ*, 310(6979), 560-564.
- Phielix, E., Meex, R., Moonen-Kornips, E., Hesselink, M. K. C. & Schrauwen, P. (2010). Exercise training increases mitochondrial content and ex vivo mitochondrial function similarly in patients with type 2 diabetes and in control individuals. *Diabetologica*, 53, 1714-1721.
- Phielix, E. & Mensink, M. (2008). Type 2 diabetes mellitus and skeletal muscle metabolic function. *Physiology and Behaviour*, 94, 252-258.
- Pi-Sunyer, F. X. (2007). How effective are lifestyle changes in the prevention of type 2 diabetes mellitus? *Nutrients Reviews*, 65(3), 101-110.
- Pruchnic, R., Katsiaras, A., He, J., Kelley, D.E. Winters, C. & Goodpaster, B. H. (2003) Exercise training increases intramyocellular lipid and oxidative capacity in older adults. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 287(5), 857-862.
- Richter, E. A. & Wojtaszewski, J. F. P. (2008). Effects of acute exercise and exercise training on insulin action in skeletal muscle. I: Hawley, J. A. & Zierath, J. R. (Ed.). *Physical activity and type 2 diabetes. Therapeutic effects and mechanisms of action*. (s. 147-156). USA: Human Kinetics.
- Rud, B., Foss, O., Krusturup, P., Secher, N. H. & Hallén, J. (2011). One-legged endurance training: leg blood flow and oxygen extraction during cycling exercise. *Acta Physiology*, 205(1), 177-185.
- Raastad, T., Paulsen, G., Refsnes, P. E., Rønnestad, B. R. & Wisnes, A. R. (2010). *Styrketrening – i teori og praksis*. (1.utg.). Oslo: Gyldendal undervisning.
- Sagen, J. V. (2011a). Fysisk aktivitet. I: Skafjeld, A. og Graue, M. (Red.). *Diabetes. Forebygging oppfølging behandling*. (s. 19-73). Oslo: Akribe.
- Sagen, J. V. (2011b). Sykdomslære. I: Skafjeld, A. og Graue, M. (Red.). *Diabetes. Forebygging oppfølging behandling*. (s. 147-157). Oslo: Akribe.

- Segal, K. R., Edano, A., Abalos, A., Albu, J., Blando, L., Tomas, M.B. & Pi-Sunyer, X. (1991) Effect of exercise training on insulin sensitivity and glucose metabolism in lean, obese, and diabetic men. *Journal of Applied Physiology*, 71(6), 2402-2411.
- Shuster, A., Atlas, M., Pinthus, J. H. & Mourtzakis, M. (2010). The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. Review Article. *The British Journal of Radiology*, 85, 1-10.
- Sigal, R. J., Kenny, G. P., Boulé, N. G., Wells, G. A., Prud'homme, D., Fortier, M. ... Jaffey, J. (2007). Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, 147(6), 357-369.
- Sigal, R. J., Kenny, G. P., Wasserman, D. H., Castaneda-Sceppa, C. & White, R. D. (2006). Physical activity/Exercise and type 2 diabetes. A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 29(6), 1433-1438.
- Statistisk sentralbyrå. (2012). Befolkning. I: *Dette er Kari og Ola: Statistisk sentralbyrå*. Hentet 21. oktober 2012 fra http://www.ssb.no/ola_kari/befolkning_2010.pdf
- Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, A.W., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A. ... Holman, R. R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 321, 405-412.
- Thomas, J. R., Nelson, J. K. & Silverman, S. J. (2005). *Research methods in physical activity*. (5th ed). Canada: Human Kinetics.
- Tjønnå, A. E., Lee, S. L., Rognum, Ø., Stølen, T., Bye, A., Haram, M. ... Wisløff, U. (2008). Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome. A pilot study. *Circulation*, 118(4), 346-354.
- Tokmakidis, S. P., Zois, C. E., Volaklis, A., Kotsa, K. & Touvra, A.-M. (2004) The effects of a combined strength and aerobic exercise program on glucose control and insulin action in women with type 2 diabetes. *European Journal of Applied Physiology*, 92, 437-442.
- Tuomilehto, J., Lindström, J., Erikson, J. G., Valle, T. T., Hamalainen, H., Ilanne-Patrikka ... Uusitupa, M. (2001). Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England Medicine*, 344(18), 1343-1350.
- van Dijk, J.-W., Manders, R. J. F., Tummers, K., Bonomi, A. G. Stehouwer, C. D. A., Hartgens, F. & van Loon, L. J. C. (2012). Both resistance- and endurance-type exercise reduce the prevalence of hyperglycaemia in individuals with impaired glucose tolerance and in insulin-treated and non-insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetologica*, 55, 1273-1282.

- Wagner, H. W., Degerblad, M., Thorell, A., Nygren, J., Ståhle, A., Kuhl, J. ... Båvenholm, P. N. (2006). Combined treatment with exercise training and acarbose improves metabolic control and cardiovascular risk factor profile in subjects with mild type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29(7), 1471-1477.
- Wang, Y., Simar, D. & Singh, M. A. F. (2009). Adaptations to exercise training within skeletal muscle in adults with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabetes Metabolism Research and Review*, 25, 13-40.
- Widmaier, E. P., Raff, H. & Strang, K. T. (2006). *Vander's human physiology. The mechanisms of body function* (10th ed.). NY: The McGraw-Hill Companies.
- Zanuso, S., Jimenez, A., Pugliese, G., Corigliano, G. & Balducci, S. (2010). Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of evidence. *Acta Diabetologica*, 47, 15-22.
- Zois, C. E., Tokmakidis, S. P., Volaklis, K. A., Kotsa, K., Touvra, A-M., Douda, E. & Yovos, I. G. (2009) Lipoprotein profile, glycemic control and physical fitness after strength and aerobic training in post-menopausal women with type 2 diabetes. *European Journal Applied Physiology*, 106, 901-907.

Tabelloversikt

Tabell 3.1: Inklusjons- og eksklusjonskriterier for deltakelse i MyoGlu.

Tabell 3.2: Alder, høyde, HbA_{1c}, plasmaglukose og blodtrykk før treningsstart.

Tabell 3.3: Måltidet før akutforsøk med type mat, mengde og antall kcal.

Tabell 3.4: Prosedyre tilknyttet testing av muskelstyrke.

Tabell 3.5: Skjematisk oversikt over posttestperioden med hvilke tester som ble gjennomført, antall treningsfrie dager før test og hvilken type trening som ble gjennomført før test.

Tabell 3.6: Utholdenhetstreningene med progresjon gjennom treningsperioden.

Tabell 3.7: Styrketreningensprogrammet med progresjon (RM/Rep) gjennom treningsperioden.

Tabell 4.1: Antall økter som var mulig å gjennomføre, ble gjennomført, tilstedeværelse i prosent for utholdenhetstrening, syv- og to minutters intervaller og styrketrening.

Tabell 4.2: Høyest målte HF og gjennomsnittsmåling av HF for syv- og to minutters intervaller og subjektiv opplevelse av anstrengelse.

Tabell 4.3: Fastende plasmaglukose og GIR målt med E-H-C.

Tabell 4.4: Maksimal effekt og maksimal HF oppnådd under VO_{2maks} test.

Tabell 4.5: Effekt under sykkeltest i akutforsøk før (pre) og etter (post) treningsperioden.

Tabell 4.6: Kroppsvekt, kroppsmasseindeks (BMI), fettprosent, muskelmasse og visceralt fettareal før (pre) og etter (post) treningsperioden.

Figuroversikt

Figur 2.1: Billedlig framstilling av virkningen av insulin for glukoseoksidasjon, glykogensyntese og opprettholde normal blodglukosekonsentrasjon. Nummerering i figuren viser til ledd som har nedsatt funksjon ved insulinresistente forhold eller type 2-diabetes. (1) Insulinproduksjon og -frigjøring, (2) insulinets virkning på insulinreseptoren, (3) insulinreseptorenes respons på insulin, (4) intracellulær insulinsignalering, (5) translokasjon av glukosetransportører til cellemembranen, (6) fosforylering (P) av glukose, (7) glykogensyntese eller glukoseoksidasjon, (8) inhibisjon av hepatisk glukoseproduksjon, (9) undertrykking av hepatisk glukoseproduksjon og (10) overproduksjon og frigjøring av insulin (Kapittel 2.2.2 for utfyllende tekst.) (Tegnet av Guro Grøthe, etter Abdul-Ghani & DeFronzo, 2009; Frayn, 2010; Goodpaster & Kelley, 2008).

Figur 2.2: Kontraksjonsstimulert glukoseopptak. Muskelkontraksjon igangsetter (1) kontraksjonsstimulerte signalveier, som fører til (2) translokering av GLUT4. Transportørene fusjoneres med cellemembranen og (3) transporterer glukose inn til muskelcellen fra blodet. (4) Glukose blir umiddelbart fosforylert (P) og (5) glukose konverteres enten til glykogen eller går inn i glykolysen for oksidasjon og danning av ATP (Tegnet av Guro Grøthe, etter Abdul-Ghani & DeFronzo, 2010; Jensen et al., 2011; Raastad, Paulsen, Refsnes, Rønnestad & Wisnes, 2010).

Figur 3.1: Skjematisk oversikt over personer som ble rekruttert, inkludert, gjennomførte intervensjonen og ble tatt med i videre dataanalyse.

Figur 3.2: Tester og målinger som ble gjennomført før treningsstart (pretester), fire uker etter treningsstart (4-ukers test) og etter (posttester) treningsintervensjonen.

Figur 3.3: Modell over prinsipp og gjennomføring av E-H-C (kapittel 3.4.1 for utfyllende opplysninger) (Tegnet av Guro Grøthe, etter Gulseth, observasjon, 23. januar, 2012; Gulseth, e-post, 29. mai, 2012).

Figur 3.4: Eksempel på incrementaltest med trendlinje og tilhørende formel benyttet for utregning av effekt som ble syklet på under akutforsøket

Figur 3.5: Grafisk fremstilling av treningsprogrammet med syv minutters intervaller ved intervensjonsstart.

Figur 3.6: Grafisk fremstilling av treningsprogrammet med to minutters intervaller ved intervensjonsstart.

Figur 4.1: Pre- og postverdier av GIR ($\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) for hver forsøksperson. Svarte og hvite stolper viser verdier ved henholdsvis pre- og posttest. To sammenhengende stolper er én forsøksperson. Over de hvite stolpene vises den prosentvise endringen fra pre- til posttest.

Figur 4.2: $\text{VO}_{2\text{maks}}$ målt ved pretest (svart stolpe), test etter fire uker (skravert stolpe) og posttest (hvit stolpe). Data viser gjennomsnitt + SD ($n = 7$). * viser signifikant forskjell fra pretest, † viser signifikant forskjell fra test etter fire uker. $P < 0,05$.

Figur 4.3: Korrelasjon mellom $\text{VO}_{2\text{maks}}$ og GIR ved pretest (til venstre) og posttest (til høyre) ($n = 7$).

Figur 4.4: 1 RM i beinpress, brystpress og nedtrekk ved pretest (svarte stolper) og posttest (hvite stolper). Stolpene viser gjennomsnitt + SD ($n = 7$). * viser signifikant forskjell fra pretest. $P < 0,05$.

Figur 4.5: Korrelasjon mellom relativ muskelstyrke ($1 \text{ RM} \cdot \text{kr.vekt}^{-1}$) og GIR ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) ved pretest (til venstre) og posttest (til høyre) ($n = 7$).

Figur 4.6: VO_2 (øverst til venstre), HF (øverst til høyre), RER (nederst til venstre) og laktat (nederst til høyre) målt ved incrementaltest før og etter treningsperioden. Hvite sirkler er resultater fra pretest og fylte firkanter er resultater fra posttest. Data viser gjennomsnitt \pm SD av alle FP ($n = 7$). * viser signifikant forskjell fra pretest. $P < 0,05$.

Figur 4.7: VO_2 (øverst til venstre), HF (øverst til høyre), RER (i midten til venstre), laktat (i midten til høyre), glukose (nederst til venstre) og Borgs RPE skala (nederst til høyre) gjennom sykkeltest i akutforsøk. Hvite sirkler er resultater fra pretest og fylte firkanter er resultater fra posttest. Verdiene viser gjennomsnitt \pm SD ($n = 7$). * viser signifikant forskjell fra pretest. $P < 0,05$.

Figur 4.8: Korrelasjon mellom BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$) og GIR ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) (øverst), korrelasjon mellom fettprosent og GIR ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) (i midten) og korrelasjon mellom muskelmasse (kg) og GIR ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) (nederst) ved pre- (til venstre) og posttest (til høyre) ($n = 7$).

Forkortelser

AMP	Adenosinmonophosphate
ATP	Adenosintriphosphate
a-vO ₂ -differanse	Arteriovenøs oksygendifferanse
BMI	Body Mass Index
E-H-C	Euglykemisk hyperinsulinemisk clamp
FFA	Frie fettsyrer
GIR	Glukose infusjonsrate
GLUT	Glukosetransportør
GS	Glykogensyntase
HbA _{1c}	Glykosylert hemoglobin
HF	Hjertefrekvens
HF _{maks}	Maksimal hjertefrekvens
HF _{peak}	Høyeste målte hjertefrekvens under utholdenhetstrening
IST	Insulin suppression test
MV	Minuttvolum
OGTT	Oral glukose toleranse test
PA	Physical activity
PAL	Physical activity level
RER	Respiratorisk utvekslingsratio
RPM	Revolution per minute
SD	Standard deviation
SV	Slagvolum
TEE	Total energy expenditure
VO ₂	Oksygenopptak
VO _{2maks}	Maksimalt oksygenopptak
1 RM	1 repetisjon maksimum

Vedlegg

Vi søker menn mellom 40 og 65 med lett forhøyet blodsukker som vil begynne å trene!

Vi vil teste effekten av fysisk trening på signalstoffer fra muskulaturen og søker derfor **lite aktive menn mellom 40 og 65** som har diabetes i familien, lett forhøyet blodsukker eller kostbehandlet diabetes, til en treningsstudie.

Treningsperioden går over **8 uker**, med individuell oppfølging fra kyndige veiledere ved Norges Idrettshøgskole (NIH).

Unik mulighet til å komme i gang, kontakt oss!

E-post: myoglu@nih.no

Telefon/SMS: **468 04 182**

Ansvarlig for treningsstudien:

Professor Kåre Birkeland (Oslo universitetssykehus) og
Professor Jørgen Jensen (NIH).

Studien er tilrådd av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk, REK Nord.

Unik sjanse til å komme i gang med trening!

Vi søker **mannlige deltakere (40-65 år)** til et forskningsprosjekt som skal undersøke hvilken effekt trening kan ha på muskulatur og sukkerstoffskiftet. Deltakerne bør ikke ha trent mer enn cirka én gang i uka siste år.

Dette er et samarbeidsprosjekt mellom Norges Idrettshøgskole, Endokrinologisk avdeling ved Oslo universitetssykehus Aker, og Avdeling for ernæringsvitenskap ved Universitetet i Oslo.

Som deltaker vil du få grundig **kartlagt din fysiske form**, og i tillegg få tilrettelagt **veiledning innen både styrke og utholdenhetstrening**. Treningen vil bli ledet av kompetente veiledere ved Norges Idrettshøgskole og finner sted 4 ganger per uke over en 8-ukers periode. Før og etter treningsperioden må du gjennomgå ulike undersøkelser.

For å avgjøre om du passer som deltaker i studien, vil det først gjennomføres en glukosebelastningstest.

Vi søker **normalvektige personer** (BMI mellom 19 og 25), og **personer med noe overvekt** (BMI mellom 27 og 32) som i tillegg har **forstyrret sukkerstoffskifte** definert som enten;

- forhøyet fastende blodsukker (plasmaglukose $\geq 5,6$ mmol/l),
- nedsatt glukosetoleranse (2-timers plasmaglukose $\geq 7,8$ mmol/l),
- eller diabetes type 2 (ikke medisinerbehandlet, langtidsblodsukker HbA1c $\leq 7,5$ %).

BMI finner du ved å dividere kroppsvekten din (i Kg) med tallet du får ved å gange høyden (i meter) med seg selv.

EKSEMPEL: En person som er 1,75 meter høy og veier 90 kilo har følgende BMI

$$90 \text{ Kg} : (1,75 \text{ m} \times 1,75 \text{ m}) = 90 : 3,06 = \mathbf{29,4}$$

For mer informasjon kan du også besøke oss på: www.nih.no/myoglu

Som deltaker i MyoGlu - studien får du en gylden mulighet til å komme i gang med trening under kyndig veiledning!

Om du ønsker å delta, kontakt oss:

Telefon: 468 04 182

E-post: myoglu@nih.no

Intervjuskjema [per telefon]

Vedlegg 3

Takk for interessen. Vi må stille noen spørsmål for å avklare om du kan delta i studien.

- 1: Navn: _____
- 2: Alder: _____
- 3: Aktivitetsnivå? JA NEI
Har du vært fysisk aktiv mer enn 1 gang i uken det siste året?
- 4: Har du tid og lyst til å være med på trening 4 ganger i uka t.o.m. november. JA NEI
- 5: Har du diabetes type 2 eller hemmet glukosemetabolisme? JA NEI
- HVIS JA: Tar du noen medisiner for dette? _____
- Kjenner du din verdi for langtidsblodsukker (HbA1C)? _____
- 6: Har du noen andre sykdommer?

- 7: Bruker du noen medisiner?

- 8: Høyde: _____
- 9: Vekt: _____ BMI: _____
- 10: Røyker du? JA NEI
- 11: Hva er blodtrykket ditt? _____
- 12: Har noen av dine foreldre, søsken, eller barn diabetes type 2? JA NEI
- 13: Kan du komme til prøvetaking/ testing på dagtid noen ganger?
3 ganger i august/september og 3 ganger i november JA NEI
- 14: Er du komfortabel med å ta blodprøver og vevsprøver? JA NEI

15: Kan du avstå fra alkohol eller andre rusmidler i studieperioden?

JA

NEI

Om vedkommende ikke er egnet, takker vi og sier at han ikke møter inklusjonskriteriene!

Om vedkommende er egnet i forhold til spørsmålene over, stiller vi følgende spørsmål:

16: Kan du komme til oss for å ta en glukosetoleransetest og blodtrykksmåling denne uka (varighet 2,5 timer)? Kunne det passe Onsdag/Torsdag/Lørdag morgen klokken 08:00?

Informert om kostregistrering, avhold fra trening (siste to dager) og om å møte fastende til screening!

GJØR EN AVTALE! Tid/Sted:

17: Et telefonnummer vi kan nå deg på:

18: Epostadresse:



Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet:

Trening, muskulatur og glukosemetabolisme - MyoGlu

Bakgrunn og hensikt

Dette er en forespørsel til deg om å delta i en forskningsstudie for å studere hvordan fysisk aktivitet og trening påvirker muskulaturen, og hvordan dette virker inn på glukosestoffskiftet (sukkerstoffskiftet). Trening og fysisk aktivitet er gunstig for både forebygging og behandling av diabetes type 2, men mekanismene for dette er fortsatt ikke kartlagt. Hensikten med studien er å undersøke hvilke endringer som skjer i skjelettmuskulaturen ved trening, og hvordan dette påvirker glukosestoffskiftet og insulinfølsomheten. Menn med lett forhøyet blodsukker eller nyoppdaget/kostregulert diabetes kan delta, og i tillegg skal en gruppe friske kontrollpersoner være med. Studien er et samarbeid mellom Norges Idrettshøgskole, Avdeling for Ernæringsvitenskap ved Universitetet i Oslo og Endokrinologisk avdeling ved Oslo universitetssykehus. Prosjektleder er professor Kåre Birkeland.

Hva innebærer studien?

Studien innebærer en åtte ukers periode med styrke- og utholdenhetstrening. Før og etter studien vil det bli tatt fastende blodprøver, prøve fra munnslimhinnen, vevsprøver fra muskel- og fettvev, MR måling av kropps-sammensetningen samt gjort måling av insulinfølsomheten. For å kartlegge glukosestoffskiftet ditt og avklare om du passer til å delta i studien vil det også bli gjort en glukosebelastningstest. Nærmere beskrivelser av undersøkelsene finner du i Kapittel A

Mulige fordeler og ulemper

Fordelen ved å delta i studien er at du vil få nøye kartlagt din fysiske status og undersøkt glukosestoffskiftet, og du vil få delta i organisert trening 4 ganger pr uke under personlig veiledning. Fysisk aktivitet og trening er viktig for god helse. Ulemper ved studien er at du må sette av noe tid til undersøkelser ved oppstart og avslutning, samt forplikte deg til å delta i treningen. Det vil bli tatt blodprøver og ved undersøkelse av insulinfølsomheten

vil du få innlagt kanyler (plastrør) i en albuevene i hver arm for gjentatte blodprøver over flere timer. Det vil bli tatt vevsprøver fra muskel og fettvev, dette vil bli gjort i lokalbedøvelse, men noen kan synes dette er ubehagelig og du vil kunne få forbigående blåmerker og oppleve støhet i muskulaturen. MR undersøkelsene er uten bivirkninger, men det kan være ubehagelig å ligge i ro inne i trommelen mens undersøkelsen pågår.

Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg

Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien. Alle opplysningene og prøvene vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennerende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom en navneliste. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Navnelisten slettes ved prosjektslutt senest 31.12.2015.

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

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. 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 professor Kåre Birkeland ved Oslo universitetssykehus, telefon 22 89 47 45 eller ringe MyoGlu-kontakttelefonen 468 04 182.

Ytterligere informasjon om studien finnes i **kapittel A – utdypende forklaring av hva studien innebærer** og 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

Person med forstyrrelse i glukosestoffskiftet: Mann 40-65 år av nordisk etnisitet med kroppsmasseindeks(BMI) 27-32 kg/m² og forstyrrelse i glukosestoffskiftet definert som enten: Forhøyet fastende blodsukker (plasma glukose \geq 5,6 mmol/l) eller Nedsatt glukosetoleranse (2 timers plasma glukose \geq 7,8 mmol/l) eller Diabetes type 2 (ikke behandlet med medisiner, langtidsblodsukker (HbA1c) \leq 7.5 %)

Kontrollperson: Mann 40-65 år av nordisk etnisitet med BMI 19-25kg/m² og normalt glukosestoffskifte og ingen førstegradsslekning (mor, far eller søsken) med type 2 diabetes Ingen bruk av systemiske kortikosteroider, kolesterolsenkende, blodsukkersenkende eller blodfortynnende medikamenter. Annen medikamentbruk vurderes av studielege Ingen kronisk betennelsessykdom eller annen sykdom som kan påvirke studien Skal ikke røyke, bruke mer enn 2 alkoholenheter daglig eller bruke narkotiske stoffer Skal være mentalt klar og i stand til å forstå studiens natur, hensikt og mulige konsekvenser Villig til å delta i alle undersøkelser og aktiviteter som beskrevet i dette informasjonsskrivet inkludert oppmøte på treninger og vevsprøvetaking

Bakgrunn

Ved type 2 diabetes bidrar insulinresistens i skjelettmuskulatur til høyt blodsukker og andre metabolske forstyrrelser. Nedsatt insulinsekresjon fra bukspyttkjertelen og økt glukoseproduksjon i leveren er også av betydning for sykdomsutviklingen. I tillegg finnes ofte økt magefett (intra-abdominal fettansamling) med lavgradig betennelse, og en fremherskende teori er at betennelsesstoffer (cytokiner) aktivert av denne fettansamlingen (adipokiner) spiller en viktig rolle i utvikling av type 2 diabetes og nedsatt glukosetoleranse. De siste årene har det blitt observert at lavgradig betennelse også finner sted i skjelettmuskulatur, og at cytokiner fra muskel (myokiner) kan spille en viktig rolle både for insulinresistens lokalt i muskelen og kanskje også være opphav til signaler fra muskulatur til andre metabolske organer som lever og bukspyttkjertel. Trening har en gunstig effekt både ved forebygging og behandling av type 2 diabetes. En mulig mekanisme er en effekt via skjelettmuskulaturens produksjon av cytokiner. Vi og andre har i løpet av de siste årene undersøkt effekt av trening på myokiner hos friske forsøkspersoner, men det mangler data fra personer med insulinresistens og diabetes. I museforsøk viser det seg at trening øker produksjonen av signalstoffer fra muskulatur, og det kan påvirke glukose- og fettstoffskiftet, samt insulinsekresjonen fra bukspyttkjertelen.

Alternative prosedyrer eller behandling pasienten får dersom personen velger å ikke delta i studien

Dersom man velger å ikke delta i studien vil informasjon fra de screeningundersøkelser som er foretatt bli sendt til den enkeltes fastlege om ønskelig, som vil være ansvarlig for behandling og videre oppfølging.

Undersøkelser, blodprøver og annet den inkluderte må gjennom

Glukosebelastningstest – dette er en undersøkelse som gjøres for å avklare om du har normalt eller forstyrret glukosestoffskifte. Du møter fastende om morgnen og drikker sukker oppløst i vann, blodprøver tas ved oppstart og etter 2 timer.

Kartlegging av fysisk form med måling av maksimalt oksygenopptak – testen foregår på ergometersykkel.

Vevsprøver fra muskel og fettvev vil bli tatt under lokalbedøvelse av lege trent i prosedyren. Det skal tas prøver før og etter en sykkelbelastningstest som vil bli gjort før og etter treningsperioden.

Måling av insulinfølsomhet (euglykemisk hyperinsulinemisk clamp med isotopmarkør) - dette er en undersøkelse hvor du møter fastende og vi gir deg insulin og sukkervann gjennom en kanyle i den ene albuen, og måler blodsukker jevnlig via en kanyle i den andre albuen. Undersøkelsen varer i ca 6 timer, hvor du må ligge til sengs i hele perioden. Vi vil bruke et merkestoff kalt deuterium for å kunne skille kroppens egen produksjon av glukose fra den glukosen vi gir intravenøst.

MR-måling for å bestemme mengden av fett i ulike deler av kroppen.

Måling av høyde, vekt, livvidde, hoftavidde og blodtrykk

Spørreskjema for kartlegging kosthold

Fastende og ikke-fastende blodprøver for analyse av genetiske markører og kjemiske stoffer, blant annet glukose, fettstoffer, HbA1c, forskjellige hormoner og betennelsesmarkører.

Prøve fra munnslimhinne for analyse av genetiske markører.

Intervensjon med trening ved Idrettshøyskolen 4 ganger pr uke

Tidsskjema – hva skjer og når skjer det?

Du vil først gjennomgå forundersøkelser for å kartlegge om du fyller kriteriene til å delta i studien, dette inkluderer en glukosebelastningstest. Dersom du fyller disse kriteriene vil du gå videre med måling av insulinfølsomhet, MR-undersøkelse, måling av oksygenopptak og vevsprøvetaking. Deretter gjennomføres trening på Idrettshøyskolen 4 ganger pr uke i åtte uker før alle undersøkelser gjentas.

Mulige fordeler

Fysisk aktivitet og trening er gunstig for en rekke sykdommer og tilstander inkludert forebygging og behandling av type 2 diabetes. Økt fysisk utholdenhet og styrke vil kunne gi bedre livskvalitet. Du vil få nøye kartlagt din fysiske status og undersøkt glukosestoffskiftet og insulinfølsomheten din, og du vil få delta kostnadsfritt i organisert trening 4 ganger pr uke under veiledning. De treningsansvarlige ved Norges Idrettshøyskole har lang erfaring i å gjennomføre slike studier, og du vil få tett oppfølging og spesialtilpasset trening.

Mulige ubehag/ulempes/bivirkninger

Deltagelse i studien vil ta noen dager av din tid til undersøkelser. Undersøkelsene du skal gjennom medfører at det blir tatt blodprøver, og dersom vi ønsker å ta gjentatte prøver samme dag vil vi legge inn kanyler (plastrør) i armene så du slipper å bli stukket mer enn en gang i hver arm. Ved clampundersøkelsen vil du få drypp med sukkervann som i noen tilfeller kan virke irriterende på blodåren. Dette forsøker vi å unngå ved å ikke gi for høye doser. Dersom du skulle oppleve svie i armen under undersøkelsen vil vi gi ekstra saltvann for å dempe irritasjonen, og du vil få utdelt en lindrende salve etter undersøkelsen. Ubehaget forsvinner etter noen timer eller et par dager, og gir ikke varig mén. Når det skal tas vevsprøve av fett- og muskelvev vil du få lokalbedøvelse i forkant, men undersøkelsen kan medføre noe ubehag og du vil kunne få blåmerker, kjenne stølhet i muskulaturen og i sjeldne tilfeller få en infeksjon. Du vil også kunne få et lite arr etter undersøkelsen. Enkelte kan også synes det er ubehagelig å gjennomføre MR undersøkelsen fordi du da må ligge helt i ro.

Studiedeltagerens og studieledelsens ansvar

Det er deltakernes ansvar å opplyse om kjente tidligere sykdommer, behandling, eventuelle allergier samt symptomer som måtte oppstå underveis i studien. Studiedeltageren vil bli opplyst så raskt som mulig dersom ny informasjon blir tilgjengelig som kan påvirke deltakerens villighet til å delta i studien. Studien kan bli avsluttet tidligere enn planlagt dersom for eksempel pasienten trekker tilbake sitt samtykke eller dersom forutsetningene for studien endres vesentlig.

Kompensasjon til og dekning av utgifter til deltakerne

Pasientene vil ikke få honorar for deltagelse i studien. Reiseutgifter til og fra undersøkelser vil dekkes samt eventuelle parkeringsutgifter ved behov.

Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring

Personvern

Opplysninger som registreres om deg er informasjon du selv gir om din sykehistorie, helseforhold, medikamentbruk, bruk av nytelsesmidler og kosthold. Videre registrerer vi funn vi gjør ved klinisk undersøkelse, fysiske tester og resultater av blodprøver, urinprøver, vevsprøver og de forskjellige testene du skal gjennom, inkludert opptak av MR- undersøkelsen. Tilsynsmyndighetene kan i forbindelse med kontrollvirksomhet kreve innsyn i opplysningene som er registrert om deg. Alle som får innsyn har taushetsplikt. Datamaterialet som samles inn vil være tilgjengelig for prosjektets medarbeidere ved Universitetet i Oslo, Oslo universitetssykehus og Norges Idrettshøyskole. Norges Idrettshøyskole ved administrerende

direktør er databehandlingsansvarlig. Etter at denne første delen av undersøkelsen er avsluttet kan det senere bli aktuelt med oppfølgingsundersøkelser, og om det blir aktuelt ber vi om lov til å kontakte deg igjen.

Biobank

De biologiske prøvene (blod, muskel, fettvev, urin, arvestoff, celler fra munnslimhinnen) som blir tatt og informasjonen utledet av dette materialet vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Norges Idrettshøyskole. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i biobanken. Hans T Andresen ved Norges Idrettshøyskole er ansvarshavende for forskningsbiobanken. Biobanken planlegges å vare til 2025. 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 biologiske og genetiske prøver og aidentifiserte opplysninger utleveres til samarbeidspartnere i Europa og USA.

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 og forsikring

Studien og biobanken er finansiert gjennom forskningsmidler fra Helse SørØst og midler fra Universitetet i Oslo, Oslo universitetssykehus og Norges Idrettshøyskole. Sponsorere vil ikke kunne påvirke hva som skal publiseres av forskningsresultater, ei heller hvordan de skal publiseres. Det skal ikke foreligge noen interessekonflikt som påvirker hvilke forskningsresultater som offentliggjøres. **Forsikring:** Pasientskadeloven gjelder for deltakere i medisinske forskningsprosjekter på sykehusene på lik linje med ordinære sykehuspasienter. Ved eventuell skade vil deltakerne kunne kreve erstatning fra Norsk Pasientskadeerstatning. Norges Idrettshøyskole har tegnet egen forsikring for trening og undersøkelser/prosedyrer som foregår i deres regi.

Informasjon om utfallet av studien

Alle deltakerne har rett til å få informasjon om utfallet/resultatet av studien. Det vil ta noe tid fra undersøkelsen av den enkelte pasient er ferdig til resultatene foreligger. Resultater fra studien vil bli publisert i internasjonale, fagfelleverderte medisinske tidsskrifter. De deltakerne som ønsker det vil kunne få tilsendt kopi av publikasjonene.

Samtykke til deltakelse i MyoGlu studien

Jeg er villig til å delta i studien

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)