

Lars Amund Arntzen Toftegaard

Fysisk aktivitet, fysisk form og metabolsk kontroll blant hjertesyke type 2-diabetikere

En tverrsnittundersøkelse av sammenhengen mellom fysisk aktivitetsnivå, fysisk form og markører for metabolsk kontroll.

Masteroppgave i idrettsvitenskap

Seksjon for idrettsmedisinske fag
Norges idrettshøgskole, 2011

Sammendrag

Bakgrunn: Redusert metabolsk kontroll kan forverre sykdommen til type 2-diabetikere og personer med hjertesykdom. Det er kjent at fysisk aktivitet kan bedre metabolsk kontroll, og at det er en assosiasjon mellom fysisk form og god metabolsk kontroll blant friske mennesker og type 2-diabetikere. Det er imidlertid lite eller ingen forskning som dokumenterer tilsvarende sammenheng hos personer som både har type 2-diabetes og hjertesykdom. **Hensikt:** Hensikten med denne studien var å undersøke om det er sammenhenger mellom fysisk aktivitetsnivå, fysisk form og metabolsk kontroll blant type 2-diabetikere med koronar hjertesykdom. **Metode:** Masteroppgaven er en tverrsnittsundersøkelse av 52 personer (42 menn og 10 kvinner) med type 2-diabetes og koronar hjertesykdom. Deltakernes fysiske aktivitet pr. uke ble kartlagt ved hjelp av et spørreskjema fra the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC). Fysisk form ble kartlagt ut fra direkte måling av VO_2 -opptak og gange på tredemølle til utmattelse. Det ble tatt blodprøver av deltakerne for å måle innhold av markører for metabolsk kontroll. I tillegg ble det beregnet insulinsensitivitet (IS) og insulinresistens (IR) ut fra HOMA2-programmet som er en etterkommer av homeostasis modell assessment (HOMA). Assosiasjoner mellom fysisk aktivitetsnivå, fysisk form og markørene for metabolsk kontroll ble analysert i SPSS (18), med signifikansnivå $p < 0,05$. **Resultater:** Det ble funnet en signifikant sammenheng mellom fysisk form og IS. Denne sammenhengen forsvant ved justering for en rekke variabler, men den vedvarte dersom man fjernet de 8 minst reliable testene for fysisk form og insulinbrukerne. Det ble funnet en tendens til invers sammenheng mellom IR og fysisk form. Det ble også funnet en tendens til forskjell i IS mellom gruppene med lavest og høyest VO_{2peak} . **Konklusjon:** Denne studien viste en signifikant sammenheng mellom fysisk form og IS før justering for andre variabler. Inndeling av fysisk form i tertiler viste en grensesignifikant forskjell i IS mellom gruppe 1 og 3. Resultatene må imidlertid tolkes med forsiktighet da IS og IR er beregnet ut fra HOMA-modellen, som ser ut til å miste validiteten dersom den brukes på personer med redusert betacellefunksjon.

Forord

Arbeidet med masteroppgaven har vært en interessant og spennende prosess. Både med tanke på tema for oppgaven, det praktiske arbeidet som har blitt gjennomført med testing på Ullevål, og det å skulle lage en god, grundig og oversiktlig oppgave ut fra dette.

Nå som jeg er ved veis ende med masteroppgaven, jeg glad for de observasjoner, erfaringer og økt kunnskap studiet har gitt meg. Jeg har truffet og blitt kjent med mange flotte positive mennesker, og det gjør sitt til at jeg ser tilbake på det siste året med et smil om munnen.

I forbindelse med arbeidet med denne oppgaven og prosesser tilknyttet denne, er det flere personer jeg ønsker å takke.

Først og fremst vil jeg takke min alltid positive, oppmuntrende og engasjerte veileder, Sigmund Anderssen, for at jeg fikk ta del i dette prosjektet, og for mange gode samtaler omkring oppgaven og ellers idrettslige interesser. Jeg vil også takke medstudent Marthe Aulie og stipendiatene fra Ullevål Universitetssykehus, Rune Byrkjeland og Ida Njerne, for et særdeles hyggelig samarbeid det siste året, og for god hjelp med oppgaven.

I tillegg takkes gode venner fra idrettsmiljøet og Norges idrettshøgskole for gode samtaler og oppmuntring, spesielt den siste tiden før innlevering.

Sist, men ikke minst, vil jeg takke familien for enormt god støtte, og spesielt mine foreldre som alltid stiller opp for meg.

Innhold

Sammendrag	3
Forord.....	4
Innhold	5
2. Teori	9
2.1 Type 2-diabetes	9
2.1.1 Senkomplikasjoner assosiert med type 2-diabetes	10
2.2 Hjertesykdom og type 2-diabetes.....	11
2.3 Metabolsk kontroll.....	12
2.3.1 Metabolsk kontroll blant type 2-diabetikere.....	13
2.3.2 Analyseringsmetoder og bruk av markører for metabolsk kontroll	16
2.4 Fysisk aktivitet og metabolsk kontroll blant type 2-diabetikere.....	17
2.4.1 Fysisk aktivitet	17
2.4.2 Effekt av fysisk aktivitet på metabolsk kontroll blant type 2-diabetikere	18
Resultater.....	20
2.4.3 Mekanismene bak effekten av fysisk aktivitet på metabolsk kontroll.....	21
2.5 Fysisk form og metabolsk kontroll	23
2.5.1 Fysisk form.....	23
2.5.2 Fysisk form og metabolsk kontroll.....	24
2.6 Problemområde og problemstilling	26
3. Metode	27
3.1 Studiedesign	27
3.2 Utvalg	27
3.2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	28
3.3 Antropometriske data.....	29
3.4 Målevariabler og -metoder	30
3.4.1 Måling og beregning av markører for metabolsk kontroll.....	30
3.4.2 Fysisk aktivitet	30
3.4.3 Fysisk form.....	32
4. Resultater	34
4.1 Utvalget.....	34
4.1.1 Markører for metabolsk kontroll.....	35
4.2 Fysisk aktivitet	36
4.2.1 Tertiler etter fysisk aktivitetsnivå og metabolsk kontroll	36

4.3	Fysisk form	39
4.3.1	Fysisk form og markører for metabolsk kontroll	39
4.3.2	Tertiler etter fysisk form, og markører for metabolsk kontroll	42
5.	Diskusjon	44
5.1	Utvalget	44
5.1.1	Metabolsk kontroll blant deltakerne	45
5.2	Fysisk aktivitet	46
5.2.1	Gruppeinndeling etter fysisk aktivitetsnivå og metabolsk kontroll	46
5.3	Fysisk form	48
5.3.1	Fysisk form og markører for metabolsk kontroll	49
5.3.2	Tertiler etter fysisk form, og markører for metabolsk kontroll	50
5.4	Målemetoder	51
5.4.1	Måling og beregning av markører for metabolsk kontroll	51
5.4.2	Spørreskjema	53
5.4.3	Måling av fysisk form	54
5.5	Tanker om videre forskning	55
6.	Konklusjon	56
	Referanser	57
	Tabelloversikt	65
	Figuroverskrift	66
	Forkortelser	67
	Vedlegg	68
	Vedlegg 1	69
	Vedlegg 2	73
	Vedlegg 3	74

1.0 Innledning

Mer enn 220 millioner mennesker i verden har diabetes (WHO, 2010). Type 2-diabetikere utgjør 90-95 % av alle diabetikere (CDC, 2008). De siste 50 årene har antall nordmenn med type 2-diabetes blitt firedoblet, og det er rundt 350 000 nordmenn som har sykdommen (Diabetesforbundet, 2010). Det blir stadig yngre mennesker som utvikler diabetes (Joslins diabetes mellitus, 2005). Fra år 2000 til 2030 er det forventet en økning av antall diabetikere til det dobbelte (Wild et al., 2004).

Type 2-diabetes medfører økt risiko for en rekke komplikasjoner. Det kan være hjertesykdom og slag, høyt blodtrykk, blindhet (retinopati), nyresykdom (nefropati), sykdom på nervesystemet (nevropati), samt komplikasjoner ved graviditet (CDC, 2008). Type 2-diabetes er en sterk risikofaktor for koronar hjertesykdom og tilfeldig hjertedød (Loimaala et al., 2003). Forekomsten av diabetes blant pasienter med akutt hjerteinfarkt kan være opptil 45 %, og personer med diabetes har mer enn to ganger så høy risiko for død ved koronar hjertesykdom (Dale AC, 2008).

Fysisk aktivitet har lenge blitt ansett som fordelaktig for type 2-diabetikere (Trovati et al., 1984). I nasjonale kliniske retningslinjer (2010) anbefales det at type 2-diabetikere er fysisk aktive minst 30 min, 7 dager i uken. Regelmessig fysisk aktivitet vil kunne forhindre eller forsinke komplikasjoner ved diabetes (Pagkalos et al., 2008; Loimaala et al., 2003; Lawlor, Fraser, Ebrahim, & Smith, 2007; Zoppini et al., 2006; Ghosh et al., 2009)

Fysisk form kan anses som et objektivt mål på fysisk aktivitet, og kan ses i sammenheng med aktivitetsvolum og -intensitet (Shephard & Bouchard, 1994). En prospektiv studie av Sui et al. (2008) viste en sammenheng mellom lav fysisk form og risiko for type 2-diabetes blant kvinner. Det er vist i flere større kohortestudier at lav kardiorespiratorisk form er en sterk og uavhengig prediktor for hjertedød blant personer med diabetes (Wei, Gibbons, Kampert, Nichaman, & Blair, 2000)

Bakgrunnen for denne studien er at flere med type 2-diabetes også har hjertesykdom. Det er derfor viktig å vurdere om denne gruppen mennesker med begge sykdommene kan sammenlignes med studier som er gjort på sammenhengen mellom fysisk form, fysisk aktivitet og metabolsk kontroll blant personer med type 2-diabetes.

Hensikten med denne studien er å undersøke om det er en sammenheng mellom fysisk aktivitetsnivå, fysisk form og metabolsk kontroll blant type 2-diabetikere med hjertesykdom.

2. Teori

2.1 *Type 2-diabetes*

Diabetes er en kronisk sykdom som oppstår når pankreas (bukspyttkjertelen) ikke produserer nok insulin, eller når kroppen ikke klarer å nyttegjøre seg insulin som produseres på en effektiv måte (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009). Type 1-diabetes karakteriseres av absolutt insulinmangel, mens type 2-diabetes karakteriseres av ulike grader av insulinresistes (IR) og relativ insulinmangel (gjentas). Insulin er et hormon som regulerer blodsukkeret. En konsekvens av diabetes er økning av glukose (sukker) i blodet, såkalt hyperglykemi.

Det er i dag nokså vanlig med medikamentell behandling for å oppnå en god blodsukkerkontroll. Diabetesforbundet (2010) opplyser at ca 70 % av personer med type 2-diabetes benytter blodsukkersonkende tabletter eller insulin. Nødvendigheten for medikamentell behandling assosieres med progressiv svekkelse av betacellene, som skiller ut insulin, og varig diabetes (Joslins diabetes mellitus, 2005).

Type 2-diabetes kan pågå udiagnostisert i mange år fordi hyperglykemi utvikles gradvis og ikke er alvorlig nok til å produsere de klassiske symptomene på diabetes. I denne fasen er det som oftest IR som dominerer, og det fører til forhøyede insulinnivå og redusert glukosetoleranse (DeFronzo, Bonadonna, & Ferrannini, 1992).

Risikoen for å utvikle type 2 diabetes øker med alder (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009), og har sammenheng med fedme (KMI>30) og fysisk inaktivitet (WHO, 2010). Forekomsten av diabetes er 3-5 ganger høyere blant personer med fedme enn blant normalvektige, og fedme er sterkt assosiert med flere store risikofaktorer for dårlig helse (Mokdad et al., 2003), og fysisk inaktivitet. Type 2-diabetes har ofte familiær tilknytning, og personer med foreldre eller søsken som har sykdommen har økt risiko (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009). Økt risiko har også individer med hypertensjon, dyslipidemi og tidligere svangerskapsdiabetes (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009). Forekomsten av type 2 diabetes varierer i stor grad mellom forskjellige etniske grupper, hvor enkelte grupper er betydelig mer disponert for type 2-diabetes sammenlignet med andre (Abate & Chandalia, 2001). Begrunnelsen er at gruppene kan ha forskjellig livsstil, endret livsstil og genetiske forskjeller (Abate & Chandalia, 2001). Selv om type 2-diabetes assosieres med middelaldrende og eldre, kan

sykdommen oppstå i alle aldre, og er nå oppdaget blant barn og tenåringer (Joslin's diabetes mellitus, 2005).

2.1.1 Senkomplikasjoner assosiert med type 2-diabetes

2.1.1.1 Makrovaskulær sykdom

Personer med diabetes har mer enn to ganger så høy risiko for død ved koronar hjertesykdom (Dale AC, 2008). Risikofaktorer for hjerte- og karsykdom blant pasienter med type 2-diabetes er, ut fra epidemiologiske studier, assosiert med hyperglykemi, hypertensjon, dyslipidemi (lavt HDL-kolesterol og høye triglyserider) og mikroalbuminuri/proteinuri (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009).

Blant pasienter som legges inn for akutt hjerte- og karsykdom har ca 20 % kjent diabetes. I tillegg har undersøkelser vist at 25 % har udiagnostisert diabetes og 40 % nedsatt glukosetoleranse (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009). Forekomsten av diabetes kan med andre ord være opptil 45 % blant pasienter med akutt hjerteinfarkt.

2.1.1.2 Diabetisk nefropati

Diabetisk nefropati er en tilstand hvor høyt blodtrykk (som følge av hyperglykemi) fører til skade på nyrene (NHI, 2009).

Nefropati er forbundet med høyere dødelighet blant diabetikere (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009). I befolkningsgrupper med høy prevalens av type 2-diabetes ser man en høyere forekomst av diabetisk nefropati, og den debuterer også i yngre alder (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009).

2.1.1.3 Diabetisk retinopati

Diabetisk retinopati kan utvikles som følge av skade på blodkarene i netthinnen (NHI, 2009).

Blant enkeltårsaker til ervervet blindhet i aldersgruppen under 65 år er øyekomplikasjoner ved diabetes den hyppigste (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009).

Etter 20 års diabetesvarighet har mer enn 60 % av type 2-diabetikere grad av retinopati (gjentas).

2.1.1.4 Diabetisk nevropati

Den vanligste kroniske nevropatien ved diabetes karakteriseres ved at personene mister følsomheten i føttene, utsettes for fotsår, og amputasjoner (Nøkleby & Berg, 2005).

Forekomsten av diabetisk nevropati er 20-30 % blant diabetespasienter, og den stiger med økt sykdomsvarighet, økt høyde, alder og dårlig blodsukkerkontroll (gjentas).

2.2 Hjertesykdom og type 2-diabetes

I 2004 døde 17,1 millioner mennesker av verdens befolkning som følge av hjerte- og karsykdom (HKS) (WHO, 2011). Av disse dødsfallene var det estimert at 7,2 millioner døde som følge av koronar hjertesykdom, og 5,7 millioner som følge av slag (gjentas). Det er estimert at nesten 23,6 millioner mennesker vil dø som følge av hjertesykdom eller slag i løpet av år 2030 (gjentas).

I en rapport fra Helsedirektoratet (Rapport IS-1011, 2000) defineres HKS som ”sykdommer i selve hjertet, hjertets kransarteriesystem og karsystemet til resten av kroppens organer med sykdom i hjernekar, nyrekar og perifere kar som de viktigste”. HKS tilskrives omtrent halvparten av alle dødsfall i Norge, hvor koronar sykdom er hyppigste årsak (gjentas). Verdens helseorganisasjon (WHO, 2011) definerer koronar hjertesykdom som sykdom i blodårene som forsyner hjertemuskelen.

De største risikofaktorer for hjertesykdom og slag er adferdsrelaterte faktorer som usunt kosthold, fysisk inaktivitet og røyking (WHO, 2011). Risikofaktorer relatert til adferd er ansvarlig for 80 % av tilfellene med koronar hjertesykdom. Risikoen for død blant menn med tidligere hjertesykdom er vist å være større enn for menn uten hjertesykdom (Pekkanen et al., 1990). Videre er det vist at menn med tidligere hjertesykdom kan ha større risiko for død ved forandringer i nivå av risikofaktorene (lipider) enn friske personer med samme nivåforandringer (gjentas).

Type 2-diabetes er en tilstand som utgjør en større risiko for utvikling av HKS

sammenlignet med personer uten diabetes (Rapport IS-1011, 2000). Helsedirektoratet, 2009). Det er vist at type 2-diabetikere uten tidligere hjerteinfarkt har risiko for å få hjerteinfarkt på lik linje med ikke-diabetikere som har hatt hjerteinfarkt (Haffner, Lehto, Ronnema, Pyorala, & Laakso, 1998). Det er også foreslått at alle personer med diabetes behandles som om de har hatt koronar hjertesykdom (Haffner et al., 1998). En meta-analyse av (Lee, Cheung, Cape, & Zinman, 2000) viste at det var en signifikant forskjell i risiko for død av koronar sykdom mellom diabetikere og ikke diabetikere. Det var også en signifikant forskjell mellom kjønn. En nasjonal kohort-studie fra USA viste at hjertesykdom var involvert i 69,5 % av dødstilfellene blant diabetikere (Gu, Cowie, & Harris, 1998).

2.3 Metabolsk kontroll

En god metabolsk kontroll er viktig for friske personer, men særdeles viktig for type 2-diabetikere. Redusert metabolsk kontroll over lengre tid er ofte årsaken til utviklingen av type 2-diabetes (DeFronzo et al., 1992). Metabolsk kontroll blant type 2-diabetikere har også vist å være en sterk prediktor for koronar hjertesykdom blant eldre personer (Kuusisto, Mykkanen, Pyorala, & Laakso, 1994).

Metabolsk kontroll defineres i denne oppgaven som kroppens blodsukkerkontroll og insulinvirksomhet. Blodsukkerkontroll vurderes ut fra verdiene til HbA1c og fastende blodsukker i forhold til referanseverdier og anbefalte verdier for type 2-diabetikere. Insulinvirksomhet vurderes ut fra hvilken grad kroppens insulinsensitivitet (IS) og insulinrespons gir en normal biologisk respons på insulin. En normal betafunksjon er også viktig for å ha god metabolsk kontroll.

Blodglukose reguleres av prosesser som tilfører glukose eller som fjerner glukose fra sirkulasjonen. Glukoseutskillelse fra leveren balanseres av glukoseopptak fra nervesystemet og perifert vev (skjelettmuskulatur og fettvev). Et eksempel er når glukoseinnholdet i blodet øker etter måltider. Dette fører til insulinutskillelse fra pankreas, som bidrar til redusert hepatisk glukoseutskillelse og økt glukoseopptak i insulinsensitive perifere vev (Ivy et al., 1999). Insulinet bidrar til økt glukoseopptak i skjelettmuskulaturen og redusert glukoseutskillelse fra lever, ved at det bindes til insulinsensitive reseptorer i cellemembranen. Bindingen til reseptorer i

skjelettmuskulaturen fører til rekruttering av GLUT-4. GLUT-4 proteiner transporterer glukose inn i cellene, og denne transporten øker med økt insulinkonsentrasjon, som igjen øker antall GLUT-4. Rekrutteringen av GLUT-4 avhenger imidlertid av normal insulinrespons i cellen.

For at insulinet skal kunne bindes til reseptorer i cellemembranen, må reseptorene være insulinsensitive. Insulinsensitivitet karakteriseres ut fra prosentvis maksimal biologisk respons som følge av et gitt insulinnivå (Kahn, 1978; Ivy et al., 1999). En høyere prosentvis biologisk respons ut fra et gitt insulinnivå indikerer økt IS. Er ikke reseptorene sensitive til insulin vil det bli en redusert virkning av insulinutskillelsen. Dersom reseptorene i cellemembranen har normal insulinsensitivitet vil insulinresponsen inne i cellen være avgjørende for at GLUT-4 rekrutteres og kan transportere glukose inn i cellen (Ivy et al., 1999). Insulinrespons defineres som den biologiske responsen som oppnås ved maksimalt stimulerende nivå av insulin (gjentas). Desto høyere biologisk respons, desto bedre responderer cellen til insulin. Denne prosessen vil bli presentert nærmere i sammenheng med type 2-diabetes senere i oppgaven.

Type 2-diabetes ser ut til å redusere kroppens mulighet til å regulere blodglukose og metabolismen på en tilfredsstillende måte. Dette kan være et resultat av utilstrekkelig insulinproduksjon (redusert betacellefunksjon), redusert insulinsensitivitet eller ueffektiv insulinrespons i hepatisk og perifert insulinsensitivt vev. I tilfeller der kroppen ikke responderer godt nok på insulin snakker man om insulinresistens (IR) (Ivy et al., 1999).

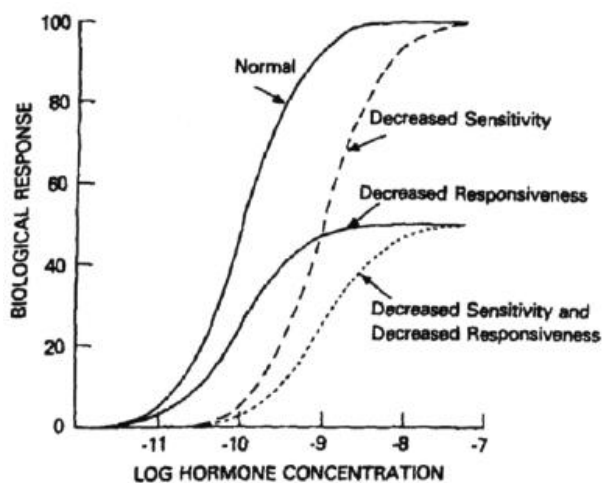
2.3.1 Metabolsk kontroll blant type 2-diabetikere

Type 2-diabetes ser ut til å være et resultat av en ubalanse mellom IS og insulinsekresjon (DeFronzo et al., 1992).

En dominerende karakteristikk av type 2-diabetes er IR. IR eksisterer blant sykdomstilfeller som type 2 diabetes, overvekt, hypertensjon, og fysiologiske forhold som pubertet og graviditet (Joslin's diabetes mellitus, 2005). Det kan oppstå IR i lever, muskler og fettvev (DeFronzo et al., 1992). (Kahn, 1978) forklarer insulinresistens som

eksisterende når normale konsentrasjoner av insulin medfører en mindre enn normal biologisk respons.

Figur 2.1 viser fire forskjellige dose- responskurver for insulin. De to hele linjene illustrerer to biologiske responser mellom glukose og insulin. Den ene illustrerer en normal respons, og den andre en redusert respons. Det at linjene stiger jevnt til å begynne med illustrerer at insulinsensitivitet til insulinet er like god. Tilfellet hvor den ene linjen flater ut før den når en normal biologisk respons, skyldes at respons til insulin inne i cellen ikke er god nok. De to stiplete linjene illustrerer to biologiske responser hvor den ene påvirkes av redusert insulinsensitivitet, og den andre påvirkes av redusert sensitivitet samt redusert insulinrespons. Linjen som illustrerer redusert sensitivitet viser at kurven flyttes mot høyre. Dette er som følge av at det kreves større doser insulin for å komme opp på nivået til en normal biologisk respons. Dersom det i tillegg er mangel på respons i cellen, hjelper det ikke med større insulinproduksjon, og kurven flater ut før den når en normal respons. Ivy et al. (1999) viser til assosiasjoner mellom redusert insulinsensitivitet og defekte insulinreseptorer, mens redusert respons til insulin assosieres med defekt post-reseptor.

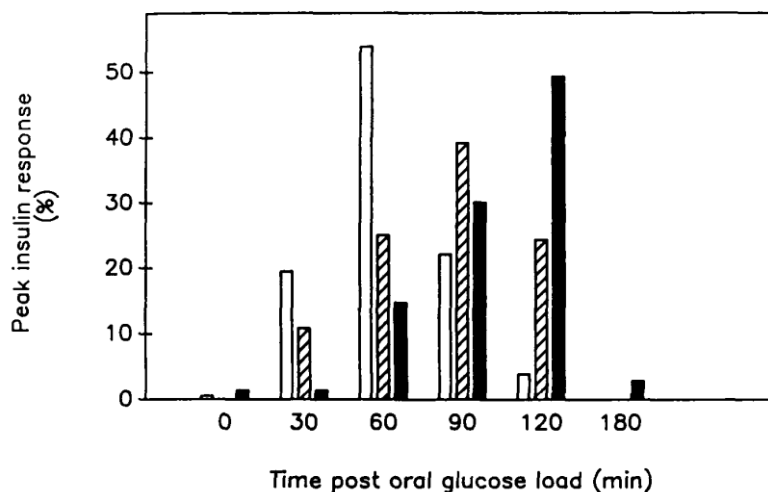


Figur 2.1: Figuren viser fire dose-responskurver for glukose og insulin. (Kahn, 1978).

Som nevnt kan type 2-diabetes også relateres til ubalanse i insulinsekresjonen (DeFronzo et al., 1992). Ivy et al. (1999) nevner i en oversiktsartikkel at ubalanse i insulinsekresjonen blant type 2-diabetikere kan være et resultat av økt IR i musklene.

Dette begrunnes med at betacellene, ved økt IR, skiller ut større mengder insulin for å kontrollere blodsukkeret. Forhøyet insulinnivå kan føre til at fettvevet også blir insulinresistent, og dermed øker nivået av frie fettsyrer i blodet (gjentas). Dette fører til økt glukoseutskillelse fra lever, og ytterligere økt IR i skjelettmuskulaturen (gjentas). Etter hvert vil betacellene mislykkes med å opprettholde insulinsekresjonen som kreves for å regulere blodsukkeret, og det utvikles redusert glukosetoleranse og senere type 2-diabetes (DeFronzo et al., 1992). Den progressive svekkelsen i betacellene illustreres i figur 2.2. Defekten i glukoseindusert insulinsekresjon ser ut til å oppstå når betacellene eksponeres for et ”giftig” miljø med et unormalt høyt nivå av glukose (Joslins diabetes mellitus, 2005).

Blant enkelte type 2-diabetikere kan redusert insulinsekresjon, som følge av svekket betacellefunksjon være primærårsaken til utviklingen av sykdommen (gjentas). Dette er imidlertid uvanlig, og tilskrives slanke personer som utvikler type 2-diabetes (gjentas).



Figur 2.2: Figuren viser insulinets peak-respons til glukosebelastning for personer med: □, =normal glukosetoleranse, ▨, = redusert glukosetoleranse og ■ = type 2-diabetes. Insulinresponsen reduseres progressivt fra normal- til redusert glukosetoleranse, og til type 2-diabetes (Bergstrom, Wahl, Leonetti, & Fujimoto, 1990)

Bedring av metabolsk kontroll er vist å ha en gunstig effekt på utviklingen og progresjonen av senkomplikasjoner relatert til diabetes (1993; Stratton et al., 2000; Agardh, Agardh, & Torffvit, 1997; Nathan et al., 2005). ”The UK prospective diabetes study (UKPDS) viste at insidensen av type 2-diabetesrelaterte komplikasjoner var sterkt assosiert med hyperglykemia (Stratton et al., 2000). For eksempel var reduksjon på 1

(%) i HbA1c, assosiert med 16 % redusert risiko for hjerteinfarkt og 37 % for mikrovaskulære komplikasjoner. Samme reduksjon i HbA1c var assosiert med 21 % redusert risiko for type 2-diabetesrelaterte komplikasjoner generelt. Enhver reduksjon i HbA1c ville redusere risikoen for komplikasjoner, og HbA1c under 6 % medførte lavest risiko.

2.3.2 Analyseringsmetoder og bruk av markører for metabolsk kontroll

2.3.2.1 Fastende glukose og HbA1c

Ved diabetes kan blodsukkeret analyseres på flere måter. I medisinske biokjemiske laboratorier kan blodsukkeret analyseres i plasma og i serum. Til diagnostikk anbefales venøs plasmaprøve som er knyttet til bestemmelsene for diagnostiske verdier. (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009) Grad av blodsukkerkontroll kan vurderes ut fra fastende glukose og HbA1c.

Fastende glukose brukes for diagnostikk av diabetes, og en verdi over de diagnostiske grensene (≥ 7 mmol/l) kan være tilstrekkelig for å stille diagnose (WHO, 2006).

Behandlingsmål for diabetikere er 4-6 mmol/l i fastende glukose (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009).

HbA1c gjenspeiler gjennomsnittlig blodsukkerkonsentrasjon de siste 5-12 ukene (Berg et al, 2011), og behandlingsmål for diabetikere er verdier på ≤ 7 % (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009). Analysemetoden som måler HbA1c er standardisert, og Verdens helseorganisasjon (WHO) har nylig godtatt den som test for diagnostisering av diabetes (WHO, 2011).

2.3.2.2 Insulin og C-peptid

Insulin og C-peptid måles etter standardiserte metoder på lik linje med fastende glukose. Referanseverdi for insulin målt i serum er < 200 pmol/l, og 220-1400 pmol/l for C-peptid (Elektronisk blåbok, 2011).

Fastende insulinverdier kan brukes til å undersøke det komplekse samspillet mellom insulinsekresjon, IS og blodsukkernivå (DeFronzo et al., 1992).

C-peptid er et protein som dannes sammen med insulin, og kan brukes for å uttrykke egenproduksjon av insulin (Diabetesforbundet, 2010).

Forhøyede fastende glukoseverdier kan tyde på insulinresistens, mens lav stigning i insulinnivå to timer etter karbohydratholdig måltid kan tyde på insulinmangel. (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009)

2.3.2.3 Insulinsensitivitet og insulinresistens

Minimal model og glukose klamp nevnes som standardmetoder for estimering av IS og IR (Fukushima et al., 1999). Målingen går ut på å tilføre kroppen insulin og/eller glukose intravenøst for å se hvor godt kroppen responderer. Disse metodene er imidlertid ressurskrevende og ikke så lette å gjennomføre i studier med stor populasjon (Kadoglou et al., 2009). For større populasjoner kan man bruke HOMA-modellen (Wallace, Levy, & Matthews, 2004). Den tar utgangspunkt i fastende glukose- og insulinverdier, og har vist seg å ha god validitet blant friske personer (Brun, Raynaud, & Mercier, 2000). QUICK1 er også en lignende modell som kan benyttes (Bordenave et al., 2008). Validiteten reduseres imidlertid for de to sistnevnte testene dersom det foreligger forstyrrelser på betacellefunksjonen, noe det for eksempel kan gjøre blant type 2-diabetikere (Bordenave et al., 2008)).

2.4 Fysisk aktivitet og metabolsk kontroll blant type 2-diabetikere

2.4.1 Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet er kjent for å ha en positiv effekt i forebygging, behandling og rehabilitering av en rekke sykdommer (Helsedirektoratet, 2000). Til tross for dette er det langt fra alle som er fysisk aktive. En undersøkelse av (Johnson & Ballin, 1996) viste at 250 000 dødstilfeller per år i USA kan relateres til mangel på fysisk aktivitet. En undersøkelse publisert av Helsedirektoratet så på fysisk aktivitet blant voksne og eldre i Norge (Rapport IS-1816, 2010). Undersøkelsen avdekket at bare 20 % av deltakerne tilfredsstilte anbefalingene for fysisk aktivitet (30 min x7 i uka). Det var signifikant flere kvinner enn menn som tilfredsstilte anbefalingene (22 % versus 18 %, $p=0,02$).

Fysisk aktivitet er et vidt begrep og kan defineres som enhver kroppslig bevegelse hvor muskelkontraksjon øker energiforbruket (Colberg et al., 2010). Enkelte artikler bruker begrepet trening framfor begrepet fysisk aktivitet. Trening kan defineres som en mengde fysisk aktivitet gjennomført med intensjon om å bedre fysisk form. I denne artikkelen vil begrepet fysisk aktivitet brukes mer synonymt med begrepet trening. Begrepet styrketrening vil bli brukt om trening der intensjonen er å øke muskelstyrken eller muskelvolumet.

2.4.2 Effekt av fysisk aktivitet på metabolsk kontroll blant type 2-diabetikere

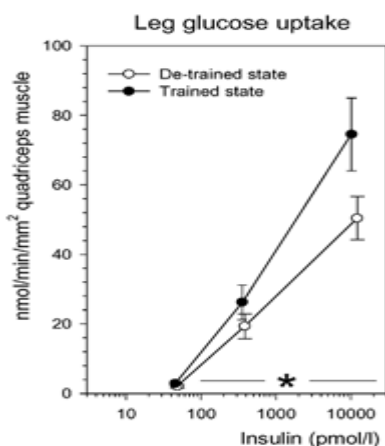
Fysisk aktivitet har vist å kunne gi både akutt og vedvarende positiv effekt på blodsukker og insulinvirkning blant type 2-diabetikere (Colberg et al., 2010). Det ser ut til at ulik intensitet og varighet på øktene, samt lengde på treningsperiode, kan påvirke denne effekten. Lett fysisk aktivitet, mer spesifikk utholdenhetstrening og styrketrening har vist å gi positiv effekt.

Type 2-diabetikere kan oppnå bedre blodsukkerkontroll og økt insulinsensitivitet ved utholdenhetstrening med mild til høy intensitet (Braun, Zimmermann, & Kretchmer, 1995; Larsen, Dela, Madsbad, & Galbo, 1999) og styrketrening (Dunstan et al., 2002; Ibanez et al., 2005). Bedringen av blodsukkerkontroll og insulinsensitivitet ved fysisk aktivitet kan i større grad relateres til varighet enn intensitet (Houmard et al., 2004). Videre ser det ut til at effekten på blodsukkernivå og insulinsekresjon er mer relatert til energiforbruket enn til intensitet (Larsen et al., 1999). Blodsukkernivået påvirkes også av glukosenivå i blodet før treningen, og tiden etter aktiviteten ble gjennomført (Joslin diabetes mellitus, 2005). Blodsukkerreduksjon under fysisk aktivitet ses i sammenheng med gradvis nedgang i hepatisk glukoseproduksjon, mens utnyttning av glukose i musklene øker normalt (gjentas).

Flere randomiserte kontrollerte studier (RCT) viser at fysisk aktivitet kan gi både akutt og langvarig effekt på metabolsk kontroll (Tabell 2.1). En studie av Lazarevic m.fl (2006) fant ut at 3 måneder med regelmessig trening blant menn med type 2-diabetes var tilstrekkelig for å redusere fastende blodsukker og HbA1c signifikant fra baseline. En annen studie fant ut at kombinert styrke- og aerob trening i 16 uker reduserte fastende blodsukker signifikant blant postmenopausale kvinner med type 2-diabetes (Tokmakidis, S.P, Zois, C.E., Volaklis, K.A., Kotsa, K & Tourva, A-M., 2004). Her fant de også en signifikant reduksjon i HbA1c på 0,8 fra baseline (7,7 % versus 6,9 %).

Det er vist at vedvarende moderat trening øker insulinsensitiviteten og glukoseopptaket blant mennesker i minst 48 timer, sannsynligvis ved bedring av fysisk form (Mikines, Sonne, Farrell, Tronier, & Galbo, 1988). Slutter man å trene en periode, vil det kunne redusere insulinsensitiviteten i løpet av få dager (King et al., 1988). Glukoseopptaket har også vist seg å avta etter en periode uten trening (Andersen et al., 2003). Dette ble vist i en studie der unge menn trente styrke i 90 dager, før de avsto fra trening i 90 nye dager (Andersen et al., 2003). Glukoseopptaket etter hver av de to periodene var signifikant forskjellig (figur 2.3).

Noen av de fordelaktige effektene på insulinvirkningen ved trening kan være indirekte, og skyldes vekttap eller forandringer i kroppssammensetning. En studie har imidlertid kontrollert for disse faktorene, og likevel funnet bedring i insulinsensitivitet i sammenheng med trening (Goodyear & Kahn, 1998).



Figur 2.3: Denne figuren viser forskjellen i glukoseopptak etter 90 dager styrketrening, og etterfølgende 90 dager uten trening (Andersen, Schjerling, Andersen, & Dela, 2003).

Tabell 2.1: Oversikt over studier på fysisk aktivitet og markører for metabolsk kontroll blant type 2-diabetikere. Forkortelser representerer forsøkspersoner (FP), fysisk aktivitet (FA), fastende glukose (F.gluk), fastende insulin (F. ins) og fysisk form (FF).

Studie	FP	Design	FA	Resultater					
				F.gluk	HbA1c	F. ins	IR	IS	FF
(Bordenave et al., 2008)	7 personer (5 kvinner 2 menn) med type 2-diabetes	Eksperiment; akutt effekt av en singel treningsøkt	15min FA på 50 % av maks. HF + 6 min på 85 % av maks. HF	↔		↔		↑*	
(Lazarevic et al., 2006)	30 sedate menn med T2D. Kontroll gruppe med 30 friske blodbank givere (menn)	Intervensjon;	45-60min FA på 50-75 % av maks. HF, minst 3-5 treninger i uka. Varighet intervensjon 6 måneder	↓*	↓**	↓* P<0.05 vs kontroll			
(Schneider, Amorosa, Khachadurian, & Ruderman, 1984)	20 sedate pasienter med type 2-diabetes. 11 personer i kontrollgruppe	Intervensjon; 6 uker	3 treninger per uke		↓*				
Tokmakidis, Savvas P., Zois, Christos E., Volaklis, Konstantinos A., Kotsa, Kaliopi. & Touvra, Anna-Maria	9 overvektige post-menopausale kvinner med type 2-diabetes	Intervensjon; 16 uker	Systematisk trening av styrke og utholdenhet 4 ganger per uke	↓*	↓***	↓*			
(Kirwan, Solomon, Wojta, Staten, & Holloszy, 2009)	14 overvektige pasienter med type 2-diabetes	Intervensjon; 7 dager	30min sykling og 30 min tredemølle på ca.70 % av aerob kapasitet daglig 7 dager					↑*	
(Segal et al., 1991)	6 menn med type 2-diabetes kontrollert for diett	Intervensjon; 12 uker	1 time og 10min sykling på ca 70 % av VO _{2maks} 4 ganger i uken.				↔	↔	↑ (27 %)
(Trovati et al., 1984)	5 pasienter med type 2-diabetes	Intervensjon; 6 uker	1 time FA per dag, 7 dager i uken, på 50-60 % av VO _{2maks}	↓*	↓*				↑*

*p<0,05 **p<0,01 (mellom pre og post-test). ↓: Redusert nivå, ↑: økt nivå, ↔: uendret nivå. HF= Hjerterefrekvens.

2.4.3 Mekanismene bak effekten av fysisk aktivitet på metabolsk kontroll

Fysisk aktivitet kan gi både korttids og langtidsvirkende effekt på insulinvirking og blodsukkerkontroll. Denne effekten reguleres hovedsakelig av endringer i glukoseproduksjon i lever, kroppssammensetning, blodgjennomstrømning og cellulære prosesser tilknyttet glukoseopptak (figur 2.4).



Figur 2.4: Mulige mekanismer bak effekten av fysisk aktivitet på insulinvirking og blodsukkerkontroll ved type 2-diabetes. Rd = glukoseopptak, HGO = glukoseutskillelse fra lever (Ivy, Zderic, & Fogt, 1999).

2.4.3.1 Glukoseproduksjon i lever

En studie av (Magnusson, Rothman, Katz, Shulman, & Shulman, 1992) viste at glukoneogenesen sto for 88 % av total glukoseproduksjon i løpet av 23 timer med faste blant type 2-diaetikere. I løpet av de 23 timene økte fastende glukose signifikant. Det ser derfor ut til at det høye fastende blodsukkeret til type 2-diabetikere i hovedsak skyldes økt glukoseproduksjon i leveren. Det er hevdet at insulinsensitiviteten i leveren bedres ved trening, og at dette kan redusere glukoseproduksjonen i lever og således bidra til å normalisere blodsukkernivået blant type 2-diabetikere (Ivy et al., 1999). En studie av (Winnick et al., 2008) viste imidlertid at 7 dager med trening bedret IS i perifert vev, men ikke i leveren. Videre ble det hevdet at bedret glukosetoleranse etter fysisk trening i større grad kan tilskrives økt insulinsensitivitet i perifert vev, og ikke redusert insulinresistens i lever.

2.4.3.2 Kroppssammensetning

En nyere studie har vist at abdominalt fett er signifikant prediktor for insulinresistens blant menn og kvinner uten diabetes (Usui et al., 2010). Mild eller relativt moderat fysisk aktivitet fører til små eller moderate vekttap sammenlignet med diett alene (Buemann & Tremblay, 1996). En studie av (Mourier et al., 1997) viste at 2 måneder med trening reduserte abdominalt fett signifikant blant type 2-diabetikere med fedme. Det største tapet var av visceralt fettvev, og det viste seg å være en signifikant sammenheng mellom reduksjonen i visceralt fettvev og bedring i IS ($r = 0,84$). Fysisk aktivitet blant personer med fedme ser også ut til å øke oksideringen av fett i skjelettmuskulaturen og sette i gang biokjemiske forandringer som fører til økt IS (Goodpaster, Katsiaras, & Kelley, 2003).

Mekanismene bak hvorfor abdominal fedme influerer insulinvirkning og glukosetoleranse er ikke kjent (Ivy et al., 1999), men kan skyldes overproduksjon av hormonet tumor necrosis factor- α som kan redusere nivået av GLUT4 (Ivy et al., 1999). En studie forklarer påvirkningen på glukosetoleranse med at økt fettmasse fører til økt frie fettsyrer (FFA) i blodet, som igjen stimulerer lipidoksidering (DeFronzo et al., 1992). Økt grad av lipidoksidering kan redusere glukosereguleringen, og i mindre grad også glykogensyntesen (DeFronzo et al., 1992). Forhøyet sirkulasjon av FFA kan også føre til økt glukoneogenese og glukoseutskillelse fra leveren (DeFronzo et al., 1992).

2.4.3.3 Skjelettmuskulatur

Skjelettmuskulaturen utgjør en stor masse innen perifere vev, og tilskrives ca 40 % (36 % for kvinner, 42 % for menn) av den totale kroppsmassen. Over 30 % av energiforbruket skjer i musklene, og det gir dem en sentral rolle i energibalansen (Smith & Muscat, 2005). Det er vist at styrketrening som øker muskelmasse også bedrer glukoseopptak og insulinsensitivitet (Fujitani et al., 1998). Det er i tillegg funnet en signifikant korrelasjon mellom insulinvirkning og kapillartetthet og fibertypefordeling i musculus vastus lateralis (Lillioja et al., 1987).

En studie viste at 9 mannlige atleter hadde større blodgjennomstrømning, høyere GLUT-4 proteinkonsentrasjon, økt glykogensyntese og glukoselagring sammenlignet med en sedat kontrollgruppe (Ebeling et al., 1993). Blodgjennomstrømning, GLUT-4 proteinkonsentrasjon og ikke-oksidativ glukoseregulering var relatert til VO_{2max} , noe som indikerer at mekanismene påvirkes av fysisk aktivitet (Ebeling et al., 1993).

Økt glukosetransport som følge av GLUT-4 og insulinsensitivitet i skjelettmuskulaturen kan være nøkkelmekanismen bak effekten av fysisk aktivitet på type 2-diabetes, men de intracellulære mekanismene bak dette er ikke like klare. Et stort spørsmål er om økningen i glukoseopptak i musklene som følge av fysisk aktivitet krever involvering av molekylære komponenter i insulinkaskaden, eller om det eksisterer en insulinuavhengig signalvei som kan bedre glukoseopptaket (Santos, Ribeiro, Gaya, Appell, & Duarte, 2008). Følgende prosesser er foreslått å stå bak mekanismene for aktivering av GLUT-4 etter muskelkontraksjon; aktivering av AMP kinase, økning av kalsium i cytosol og autokrine/parakrine mekanismer (Pereira & Lancha, Jr., 2004).

2.5 Fysisk form og metabolsk kontroll

2.5.1 Fysisk form

Fysisk form påvirkes av genetikk (40 %) og andre faktorer (60 %) (Bouchard et al., 1986). Effekten av fysisk aktivitet på fysisk form er enklere å måle enn den genetiske effekten (Erikssen et al., 1998) Fysisk form er fra tidligere sett å ha en sammenheng med deltakelse i fysisk aktivitet og intensitet på aktiviteten (Shephard & Bouchard, 1994).

I de senere tiår har direktemåling av maksimalt oksygenopptak (VO_{2max}) fått større klinisk betydning, og anses som gullstandarden for måling av fysisk form. VO_{2max} anses også som et mer objektivt mål på aktivitetsnivå enn spørreskjema (Det har imidlertid kommet flere objektive mål på aktivitetsnivå som akselerometer.).

Det er evidens fra flere større kohortestudier at lav fysisk form er en stor og uavhengig prediktor for hjertedød blant personer med diabetes (Wei et al., 2000). En prospektiv studie viste sammenheng mellom fysisk form og risiko for type 2-diabetes blant kvinner (Sui et al., 2008). En studie av (Takemura, Kikuchi, Inaba, Yasuda, & Nakagawa, 1999) viste en invers sammenheng mellom fysisk form og risiko for redusert glukosetoleranse og type 2-diabetes blant menn i 30-årene. En annen studie av (Wei et al., 2000) viste at lav fysisk form blant menn med type 2-diabetes var en uavhengig prediktor for død. Det ser videre ut til at fysisk form har større betydning for god helse relatert livskvalitet, enn overvekt blant type 2-diabetikere (Bennett, Ouyang, Wu, Barone, & Stewart, 2008).

2.5.2 Fysisk form og metabolsk kontroll

En populasjonsbasert prospektiv studie vurderte sammenhengen mellom fysisk form og risiko for høy fastende glukose og type 2-diabetes (Wei et al., 1999). De fulgte opp 8633 menn uten diabetes over 6 år. Fysisk form ble målt som oksygenopptak på tredemølle. Gruppen med dårligst form hadde 1,9 ganger høyere risiko for høy fastende glukose, og 3,7 ganger større risiko for diabetes sammenlignet med dem med best form. Blant personer med etablert type 2-diabetes er det vist signifikant forskjell i IR mellom to grupper med henholdsvis lav og moderat fysisk form (Kadoglou et al., 2009).

En studie av (Eriksson & Lindgarde, 1996) viste at fysisk form hadde en signifikant invers sammenheng med redusert insulinrespons til glukose, blant svenske middelaldrende menn. En annen studie hentydet at fysisk form var den viktigste variabelen som kunne forutse insulinstimulert glukoseregulering blant personer med og uten type 2-diabetes (Seibaek et al., 2003). Studien viste også at fysisk form hadde sterkere påvirkning på IR enn type 2-diabetes og hjertesykdom. At det er en assosiasjon mellom fysisk form og IR har blitt vist i en studie på middelaldrende type 2-diabetikere, hvor det var en signifikant sammenheng mellom redusert fysisk form og insulinresistens (Ugur-Altun, Altun, Tatli, & Tugrul, 2005). En annen studie fant imidlertid ikke invers

sammenheng mellom fysisk form og insulinresistens, men det ble forklart med beregning av insulinresistens ut fra en modell (homeostatic modell assessment) som var lite sensitiv. Det er også vist at signifikant økning i fysisk form, ikke nødvendigvis fører til signifikante endringer i fastende glukose og HbA1c (Morton, West, Stephens, Bain, & Bracken, 2010).

Sammenhengen mellom fysisk aktivitet, fysisk form og metabolsk kontroll er vel dokumentert blant friske personer, de med metabolsk syndrom og type 2-diabetes (Buemann & Tremblay, 1996; Carroll & Dudfield, 2004; Colberg et al., 2010), men det er få, om noen studier, som har gjort samme undersøkelser på personer med både hjertesykdom og type 2-diabetes. Dette til tross for at det er vist at mange hjertesyke personer også har type 2-diabetes (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009). Man skulle tro at effekten av fysisk aktivitet og assosiasjonene til god fysisk form ville være de samme for både type 2-diabetikere med og uten hjertesykdom, men det kan være faktorer som tilsier at dette muligens ikke er tilfellet.

For det første kan komplikasjoner som angina ved hjertesykdom føre til en veldig homogen gruppe i forhold til intensitet under fysisk aktivitet. Videre har en studie konkludert med at å øke fysisk aktivitetsnivå blant motiverte eldre type 2-diabetikere uten større hjerte- og karsykdommer eller muskel- og skjelettlidelser er mulig, men bare ved deltakelse i et oppfølgingsprogram.

Dette kan medføre marginale forskjeller med hensyn til metabolsk kontroll. Det er vist at høyere intensitet under fysisk aktivitet har en tendens til å gi større forbedring av fysisk form, og at intensitet under fysisk aktivitet kan føre til større endringer i HbA1c enn mengden med aktivitet (Boule, Kenny, Haddad, Wells, & Sigal, 2003). Videre kan det tenkes at personer med hjertesykdom har en type 2-diabetes som har pågått over lengre tid, og at dette har medført reduksjon i betacellefunksjon. Bedring i insulinvirkning er vanligvis vurdert ut fra redusert insulinsekresjon (Ivy et al., 1999), og dersom betacellefunksjonen blant type 2-diabetikere allerede er redusert, kan det bli vanskeligere å spore endringer i insulinvirkning som følge av fysisk aktivitet (Ivy et al., 1999).

Mer forskning er nødvendig for å kunne si noe om sammenhengen mellom fysisk aktivitet, fysisk form og metabolsk kontroll blant personer med både hjertesykdom og type 2-diabetes, og denne studien er ment som et bidrag til det.

2.6 Problemområde og problemstilling

Fysisk aktivitet og fysisk form har vist å ha effekt på, eller å være sterkt assosiert til, hjertesykdom, type 2-diabetes, og metabolsk kontroll (Buemann & Tremblay, 1996; Colberg et al., 2010). I denne oppgaven vil fokuset bli rettet mot relasjoner mellom fysisk aktivitet, fysisk form og metabolsk kontroll.

Det er flere studier på relasjoner mellom fysisk aktivitet, fysisk form og metabolsk kontroll. Det ser imidlertid ut til å være svært få publiserte studier på nevnte relasjoner blant personer med både type 2-diabetes og koronar sykdom. Koronar sykdom er nokså ubredt blant type 2-diabetikere, og det vil derfor være hensiktsmessig å studere og vurdere nærmere sammenhengen mellom fysisk aktivitet, fysisk form og metabolsk kontroll blant personer med begge sykdommene.

Følgende problemstilling er formulert:

Er det sammenheng mellom fysisk aktivitet, fysisk form og markører for metabolsk kontroll blant personer med type 2-diabetes og koronar sykdom?

3. Metode

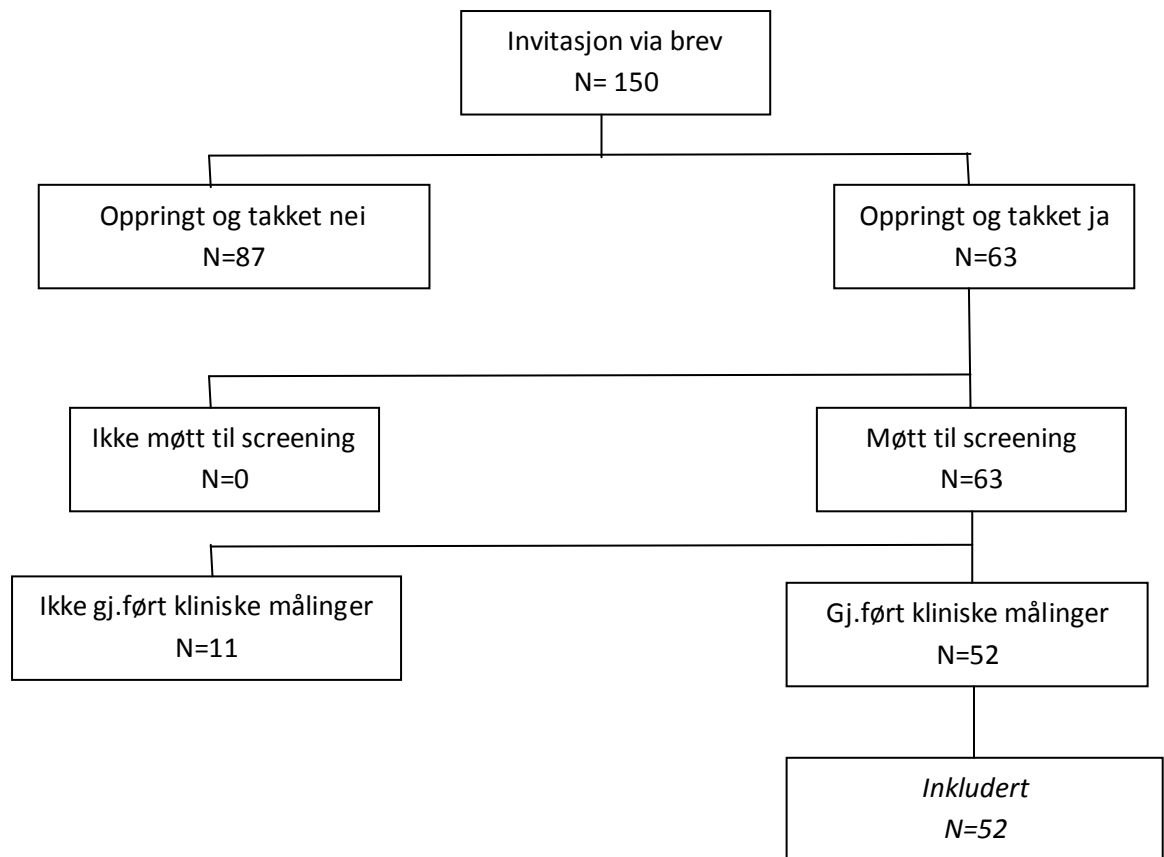
3.1 Studiedesign

Denne oppgaven er en delstudie av et større pågående prosjekt på Oslo universitetssykehus Ullevål. Hovedprosjektet går under navnet EXCADI- (Exercise training in patients with coronary artery disease and diabetes) studien, og er en randomisert kontrollert studie (RCT). Prosjektet går ut på å undersøke effekten av fysisk trening hos pasienter med koronar hjertesykdom og type 2-diabetes. Hovedmålet er å se på effekten på blodsukkerregulering og utvikling av aterosklerose. Deltakerne skal trene i 12 måneder, og kalles inn for blodprøver og konsultasjoner underveis etter 3, 6 og 12 måneder. Etter 3 måneder gjennomføres det en enkel screening test, mens det etter 6 måneder gjennomføres ny screening test samt blodprøver og andre målinger (arteriell stiffness, IMT). Etter 12 måneder gjennomføres post test av fysisk form og andre avsluttende målinger og blodprøver som også gjennomføres ved pre-test.

Det er valgt å gjennomføre denne oppgaven som en tverrsnittstudie, med utgangspunkt i baselinedata fra inklusjon i EXCADI-studien 2010. Som studiemetode er tverrsnittstudier godt egnet til å se på sammenhenger mellom to eller flere variabler på et gitt tidspunkt. Dataene til denne studien er hentet inn fra retrospektiv spørreundersøkelse om fysisk aktivitet, fysisk test på tredemølle, og blodprøver med analyser av biologiske markører knyttet til metabolsk kontroll.

3.2 Utvalg

Rekruttering av deltakere startet våren 2010 og ble gjennomført av prosjektlederene ved Oslo universitetssykehus Ullevål. Deltakerne ble rekruttert blant pasienter som tidligere hadde vært til hjerteutredning (koronar angiografi) ved samme sykehus. De fleste (n=45) var tidligere deltagere fra Aspirin non-responsiveness and clopidogrel Clinical Endpoint Trial (ASCET) ved Senter for klinisk hjerteforskning ved Hjertemedisinsk avdeling på Ullevål. Pasientene ble først kontaktet via brev og senere telefon. Brevet inneholdt informasjon om prosjektets formål, undersøkelser og intervensjon (vedlegg 1). To uker etter at brevet var sendt, ble pasientene kontaktet via telefon for å avtale time for screening dersom de ønsket å delta. Se figur 1 for skjematisk gjennomgang av hele rekrutteringsprosessen.



Figur 3.1: Figuren viser hvordan og hvor mange deltakere som ble inkludert til Excadi-studien 2010. Totalt 52 av 150 inviterte ble inkludert.

3.2.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Deltagerne skulle være menn og kvinner med stabil koronar hjertesykdom, type 2-diabetes og alder mellom 18-80 år. Før inklusjonen startet, ble alle deltakerne henvist til en detaljert klinisk evaluering av lege med tanke på eksklusjonskriteriene og sikkerheten ved deltakelse i treningen. Denne evalueringen inkluderte:

1. Kartlegging av informasjon om motivasjon for trening, grad av trening i dagliglivet, medisiner og behandling av eksisterende koronar hjertesykdom og type 2-diabetes, diabetiske komplikasjoner og andre alvorlige sykdommer og fysiske symptomer.
2. Fysisk undersøkelse for å ekskludere tegn på udiagnostiserte eller upassende forhold. Individuell evaluering av patologiske funn opp mot ekskludering fra studien, forandringer i medisiner, videre undersøkelser eller fortsettelse med fysiske tester.

3. Fysiske tester for å fastslå kardiorespiratorisk kapasitet og mestringsnivå i forhold til tiltenkte treningsopplegg.

Ut fra evalueringen ble deltakerne vurdert opp mot inklusjonskriterier og eksklusjonskriterier nevnt i tabell 3.1.

Tabell 3.1: Denne tabellen viser inklusjons- og eksklusjonskriterier for deltakelse i Excadi-studien.

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
<ul style="list-style-type: none"> • Kvinne eller mann med koronar hjertesykdom og type 2-diabetes • 18-80 år • Deltagere i ASCET • Prater og forstår norsk • Bosted innenfor 1-2 timers reisevei fra NIH 	<ul style="list-style-type: none"> • Tilstedeværelse av alvorlig diabetisk retinopati, nefropati og/eller nevropati. • Tilstedeværelse av klinisk mistanke om andre alvorlige sykdommer (kreft, reumatologisk sykdom, slag eller MI siste tre måneder, ustabil angina, dekompensert hjertesvikt, og lignende). • Andre begrensninger til fysisk trening. • Pasienter som er uegnet til å delta i en treningsstudie. • "Patologisk" arbeidstest for trening. • Allerede involvert i trening mer enn to ganger per uke.

3.3 Antropometriske data

Alder, vekt, høyde og midjemål ble målt og registrert samme dag som det var testing av fysisk form. Blodtrykk og biologiske markører for metabolsk kontroll ble målt på visitt for kliniske målinger.

Vekt ble målt på en ikke-elektronisk vekt av Lindells (Sweden, maks 150kg) og avrundet til nærmeste 0,5kg. Det ble også trukket fra 0,5kg for bekledning. Høyde ble målt med måleinstrumentet Kawe Medizintechnik med deltakeren stående tett inntil en vegg. Høyden ble avrundet til nærmeste hele cm. Midjeomkretsen ble målt i nivå med

hoftekammen, med målebåndet horisontalt omkring buken. Pasientene sluppet av og pustet som normalt mens de hadde armene i kors og holdt seg i motsatt skulder. KMI (kroppsmasseindeks) ble beregnet ut fra vekt og høyde etter formelen $\text{kg}/(\text{høyde})\text{m}^2$.

Blodtrykk ble målt med deltakeren liggende flatt på ryggen, tidligst etter 15 minutter og senest etter 40 minutter (etter bilateral ultralydundersøkelse av halsarteriene) hvor pasienten har forholdt seg rolig (måleinstrument; Riester, ri-champion® N, Tyskland). Blodtrykket ble målt en gang på deltakerens høyre overarm, og det var ingen kommunikasjon mellom operatør og deltaker under målingen.

3.4 Målevariabler og -metoder

3.4.1 Måling og beregning av markører for metabolsk kontroll

Deltakerne møtte opp fastende for blodprøvetakning mellom kl. 0800 og 1000. Aker sykehus analyserte prøvene for HbA1c, fastende blodsukker, insulin og C-peptid. HbA1C og glukose ble målt ved konvensjonelle analysemetoder (Elektronisk blåbok, 2007). Insulin ble også målt ved rutinemetode (gjentas). Markørene S-glukose, S-insulin og C-peptid ble målt fra sentrifugert venøst blod (serum). HbA1c ble målt i røde blodceller, og prøven ble tatt fra venøst blod.

Det ble beregnet IS og IR ut fra HOMA2-programmet, for å kunne sammenligne resultatene opp mot funn i andre studier. Flere studier har brukt HOMA-modellen til beregninger av IR og IS blant type 2-diabetikere (Kirwan et al., 2009; Kadoglou et al., 2009; Ugur-Altun et al., 2005; Bordenave et al., 2008; Bordenave et al., 2008). HOMA2 er en ferdig programmert kalkulator og etterkommer av HOMA-modellen. HOMA2-programmet skal være bedre for beregning av IS enn HOMA-modellen (Bordenave et al., 2008). Programmet beregner insulinsensitivitet, insulinresistens og betacellfunksjon ut fra fastende S-glukose og fastende S-insulin (Wallace et al., 2004). C-peptid kan også brukes i programmet, som erstatning for fastende glukose. Det ble ikke gjort i denne oppgaven, da insulin er å foretrekke ved beregning av IR og IS (gjentas).

3.4.2 Fysisk aktivitet

Som en del av evalueringen ble deltakernes fysiske aktivitetsnivå kartlagt. Stipendiatene fra Oslo universitetssykehus Ullevål som leder prosjektet tok seg av dette. De fulgte

spørreskjemaet fra the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC, vedlegg 2). Spørreskjemaet har tidligere blitt brukt på mer enn 450 000 deltagere i EPIC-studien, som en del av kartlegging av helse og livsstil (Wareham et al., 2003). Det består av fire hovedspørsmål med underspørsmål. Det første spørsmålet angår fysisk aktivitet på jobb. Det andre spørsmålet tar for seg timer per uke med aktiviteter som å gå, sykle, hagearbeid, trening og husarbeid. Tredje spørsmål kartlegger om eventuelle gjennomførte aktiviteter i spørsmål to medførte svetting eller raskere hjerterefrekvens, samt hvor mange timer dette utgjør i løpet av en vanlig uke. Det siste spørsmålet kartlegger hvor mange etasjer med trappegang som gjennomføres per dag. Selve beregningen av fysisk aktivitet blant deltagerne ble i hovedsak delt inn i 4 grupper etter premissene til Wareham et.al (2003). Eneste forskjellen var at vi inkluderte gange i tillegg til sykling og annen fysisk aktivitet under spørsmål 2. Dette ble gjort av flere grunner. En grunn er at gange anses som minst like effektiv fysisk aktivitet som sykling, og derfor burde inkluderes. Videre ville en inndeling på lik linje med Wareham et.al (2003), ført til en voldsom skjevfordeling av antall deltakere som følge av lavt aktivitetsnivå i gruppen. Kategorisering av aktivitetsnivå vises i tabell 3.2.

Tabell 3.2: *Beskrivelse av indeksgrupper for fysisk aktivitet.*

Gruppe	Beskrivelse
Inaktiv	Stillesittende jobb og ingen tid på fritidsaktivitet
Moderat inaktiv	Stillesittende jobb med <0,5 time fritidsaktivitet per dag, eller stående jobb og ingen tid på fritidsaktivitet
Moderat aktiv	Stillesittende jobb med 0,5-1 time på fritidsaktivitet per dag, eller stående jobb og 0,5 time på fritidsaktivitet per dag, eller fysisk jobb og ingen tid på fritidsaktivitet
Aktiv	Stillesittende jobb med >1 time på fritidsaktivitet per dag, eller stående jobb og >0,5 time på fritidsaktivitet per dag, eller fysisk jobb og noe tid på fritidsaktivitet, eller tung manuell jobb.

3.4.3 Fysisk form

I denne studien er VO_{2peak} målet på fysisk form. Begrepene vil bli brukt noe om hverandre. VO_{2peak} ble målt som det høyeste oksygenopptaket under en belastningstest til utmattelse. Det ble benyttet direkte måling av oksygenopptak (Harbor treadmill test), og verdiene representerer det høyeste gjennomsnittlige oksygenopptaket over 20 sekunder. Personene fulgte en standardisert progressiv gå-protokoll for tredemølletest til utmattelse. Det ble gjennomført volum- og gasskalibrering før testing.

Deltakerne ble veid og målt før de gikk en kort tilvenningsøkt på tredemøllen. Deretter ble de påmontert elektroder for EKG, blodtrykksmåler og måler for oksygenmetning

Deltakerne ble forklart borgs skala (vedlegg 3). Den generelle forklaringen av borgs skala var: *"7-8 på skalaen er veldig lett, da føler du at du kan gå i timesvis. 14-15, da begynner det å bli anstrengende og du kjenner at du må ta i for å ta deg fram. 19-20, da er du så sliten at du ligger på mølla. Ingen krefter igjen i det hele tatt"*. Deltakernes verdier på borgs skala ble registrert under og rett etter testen.

Før tredemølletesten startet fikk deltakerne påmontert en V2 maske (Hans Rudolph, inc USA) . Underveis i tredemølletesten fulgte deltakerne en av tre belastningsprotokoller. Protokollene hadde starthastigheter på 2,8-, 3,8- og 4,8km/t. Forsøkspersonene gikk 3 minutter med konstant hastighet og 4 % helning, deretter øker helningen 2 % per minutt fram til 20 %. Etter ett minutt med 20 % helning økte farten med 0,5km/t per minutt. Valg av protokoll ble gjort etter en skjønnsmessig vurdering av personenes fysiske ferdigheter og form, etter tilvenningsøkt.

For å få en reliabel test var det ønskelig at forsøkspersonene skulle nå minst 17 på borg skala, og minst 7 mmol/l i laktat. For å vurdere laktatnivå ble det tatt kapillær blodprøve (figur 3.3) og analysert innhold (figur 3.4) umiddelbart etter endt test.



Figur 3.2: Deltaker i gang med tredemølletest.



Figur 3.3: Kapillær blodprøve.



Figur 3.4: Analyse av blodprøve (Bergman diagnostika, Radiometer Copenhagen ABL 700 series).

Den fysiske testen ble imidlertid avbrutt av lege, eller deltakeren selv, ved blant annet sterkt forhøyet blodtrykk, smerte i brystet som ble rapportert å være over 6 på en smerteskala fra 1 til 10, eller andre problemer som deltakeren fortalte om, eller som kunne vises på elektrokardiogrammet (EKG).

3.4 Statistikk

Statistiske analyser ble utført i SPSS versjon 18.0.2.100. For å beskrive utvalget ble det brukt deskriptiv statistikk. Deltakernes verdier ble uttrykt som gjennomsnitt, standardavvik, median, og høyeste/laveste verdi. Resultatene ble vurdert som statistisk signifikante med p-verdi $<0,05$.

I den første analysen med fysisk aktivitet som uavhengig variabel ble det sett etter sammenhenger mellom aktivitetsnivå og hver enkelt markør med spearman's rho. Videre i analysene ble enkel lineær regresjon benyttet for å vurdere sammenhengen mellom fysisk form og hver enkelt markør. Multippel regresjon ble benyttet for å justere resultatene for mulig påvirkning fra andre variabler. Før og etter justering ble det også sett på kvadratet av korrelasjonen (R^2) for å kunne vurdere hvor mye av variasjonen i hver enkelt biologiske markør som kunne forklares ut av fra fysisk form og andre uavhengige variabler. Deltakerne ble inndelt i grupper etter både fysisk aktivitetsnivå og fysisk form. For å undersøke eventuelle forskjeller i IS, IR og HbA1c mellom de ulike gruppene ble det benyttet enveis Anova med Bonferroni Post Hoc test.

4. Resultater

4.1 Utvalget

Utvalget besto av 52 deltakere, 42 menn og 10 kvinner, med type 2-diabetes og kjent koronar hjertesykdom.

Det manglet noe data blant markørene for metabolsk kontroll. S-glukose (n=2), S-insulin (n=12), insulinresistens (IR, n=13) og insulinsensitivitet (IS, n=13) på grunn av manglende analyseresultater fra laboratoriet.

Deltakernes alder var rimelig lik for kvinner og menn, med henholdsvis 65,8 år ($\pm 7,4$) og 63,9 år ($\pm 6,3$). Til tross for en nokså homogen gruppe, var det også stor variasjon i KMI. Ut fra kriteriene til verdens helseorganisasjon (WHO) kunne flere klassifiseres som fete (n=22) og overvektige (n=21). Det var også forskjeller i systolisk blodtrykk, med en variasjonsbredde på 74 mmHg. Med hensyn til lipider var det en variasjonsbredde på 4,09 mmol/l for triglyserider. Røykestatus blant deltakerne var 13,5 % røykere, 42,3 % tidligere røykere og 44,2 % ikke-røykere.

Tabell 4.1: Beskrivende karakteristikkk av deltakerne. Verdiene er oppgitt som antall deltakere (N), gjennomsnitt, standardavvik (SD), median og høyeste og laveste verdi (min-maks).

Variabel	N	Gj.snitt (SD)	Median	Min – maks
Alder (år)	52	64,3 (6,5)	64,5	52 – 77
Vekt (kg)	52	87,9 (17,6)	86,5	48,5 – 150,0
Høyde (cm)	52	173,3 (9,2)	174,5	146,0 – 188,0
KMI (kg/m ²)	52	29,3 (5,5)	28,8	19,9 – 54,4
Midjemål (cm)	47	105,5 (13,0)	105	81,0 – 146,0
Blodtrykk				
Systolisk (mmHg)	52	145,3 (16,0)	146	112 – 186
Diastolisk (mmHg)	52	80,7 (9,8)	81,5	65 – 105
Blodprøver				
LDL(mmol/l)	50	2,10 (0,82)	1,95	0,64 – 5,28
HDL(mmol/l)	52	1,15 (0,26)	1,11	0,69 – 1,7
Triglyserider (mmol/l)	52	1,52 (0,77)	1,37	0,72 – 4,81

Flere medisiner ble brukt av deltakerne for regulering av blant annet blodsukker (insulin og blodsukkerregulerende tabletter), blodtrykk (betablokker) og lipider (tabell 4.2). Insulin ble benyttet av 21 % av deltakerne og 83 % benyttet blodsukkerregulerende tabletter. Blant insulinbrukerne var det 1 kvinne og 10 menn. 73 % av deltakerne benyttet betablokker og 77 % benyttet annen hjerte- og blodtrykkssenkende medisin.

Tabell 4.2. Oversikt over medikamentell bruk blant deltakerne i studien.

Medisinbruk	Antall
Insulin	11
Blodsukkerregulerende tabletter	43
Betablokker	38
Lipidsenkende	49
Platehemmere	50
Annen hjertemedisin/blodtrykksenkende	40
Langtidsnitroglyserin	46

Mange av deltakerne brukte en kombinasjon av flere medisiner (n=52).

4.1.1 Markører for metabolsk kontroll

Resultatene fra blodprøvetakningen viste at gjennomsnittlig verdi hos deltakerne for HbA1c og S-glukose var henholdsvis 7,6 % og 8,8 mmol/l. Variasjonsbredden for HbA1c er på 7,4, og for S-glukose 16,3. Deltakernes gjennomsnittlige nivå med hensyn til de ulike markørene for metabolsk kontroll vises i tabell 4.3.

Tabell 4.3: Markører for metabolsk kontroll. Verdiene er oppgitt som antall deltakere (N), gjennomsnitt (SD), median og laveste og høyeste verdi (min-maks).

Variabler	N	Gj.snitt (SD)	Median	min - maks
Insulinsensitivitet (%)	39	95,7 (67,44)	86,2	1,3 – 260,3
Insulinresistens	39	1,9 (1,89)	1,1	0,4 – 8,5
HbA1c (%)	52	7,6 (1,36)	7,35	5,3 – 12,7
S-glukose (mmol/l)	50	8,8 (3,03)	7,8	4,9 – 21,2
S-C-peptid (pmol/l)	41	1003,7 (499,96)	880	270 – 2524
S-insulin (pmol/l)	40	88,4 (86,56)	54	17 – 386

4.2 Fysisk aktivitet

Deltakerne gjennomførte i gjennomsnitt 1,33 timer fysisk aktivitet per dag. 73,1 % hadde stillesittende jobb, 5,3 % stående jobb, og 7,7 % fysisk krevende jobb (tabell 4.4). Fysisk aktivitet innenfor yrke, og antall timer fysisk aktivitet per uke, avgjorde hvilken gruppe deltakerne ble fordelt på (se tabell 3.2 i metoddelen). Tabell 4.4 viser grad av fysisk aktivitet i yrke blant deltakerne, samt hvor mange timer per uke som brukes på fysisk aktivitet utenom jobb.

Tabell 4.4: Oversikt over de to variablene (Fysisk aktivitet i yrke og timer fysisk aktivitet per uke) som danner grunnlaget for totalt fysisk aktivitetsnivå per uke.

Aktivitet i yrke	Andel (%)	Timer fysisk aktivitet (uke)	Andel (%)
Stillesittende jobb	38 (73,1)	1	37 (71,2)
Stående jobb	10 (5,3)	2	13 (25)
Fysisk jobb	4 (7,7)	3	2 (3,8)
Total	52 (100)	Total	52 (100)

4.2.1 Tertiler etter fysisk aktivitetsnivå og metabolsk kontroll

Fordeling av deltakere i tertiler etter hvor fysisk aktive deltakerne var, vises i tabell 4.6. Gruppe 1 (første tertil) og gruppe 3 (tredje tertil) representerte dem med henholdsvis lavest og høyest aktivitetsnivå.

Tabell 4.5: Gruppeinndeling i tertiler, hvor 1 representerer de moderat inaktive, 2 de moderat aktive og 3 de aktive (n=52).

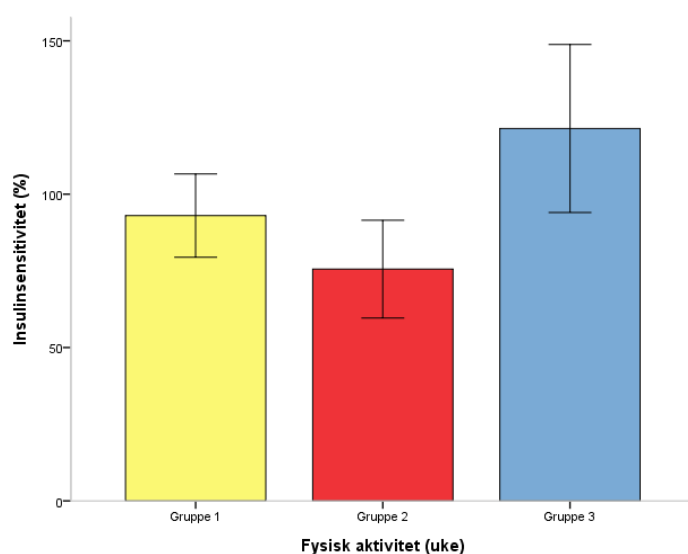
Tertil	N (%)
1	18 (34,6 %)
2	16 (30,8 %)
3	18 (34,6 %)

Det ble ikke funnet noen signifikant korrelasjon mellom fysisk aktivitet og hver enkelt markør for metabolsk kontroll (tabell 4.7).

Tabell 4.6: Oversikt over sammenhengen mellom fysisk aktivitet og markører for metabolsk kontroll.

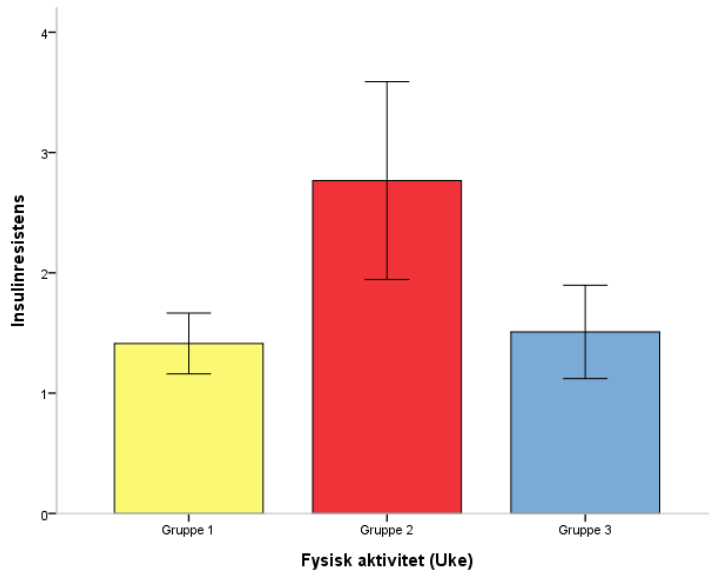
Variabler	N	Spearman's rho	Sig.
Insulinsensitivitet (%)	39	0,047	0,775
Insulinresistens	39	0,15	0,926
HbA1c (%)	52	0,08	0,572
S-glukose (mmol/l)	50	-0,092	0,527
S-Insulin (mmol/l)	40	-0,006	0,971

Insulinsensitiviteten blant de ulike gruppene vises i figur 4.1. Gruppen med lavest aktivitetsnivå (n=16) hadde IS på 93 % (\pm SF 13,60). Gruppe 2 (n=12) hadde lavest gjennomsnittlig IS med 75,6 % (\pm SF 15,96). Gruppe 3 (n=11) hadde høyest gjennomsnittlig IS med 121,4 % (\pm SF 27,39).



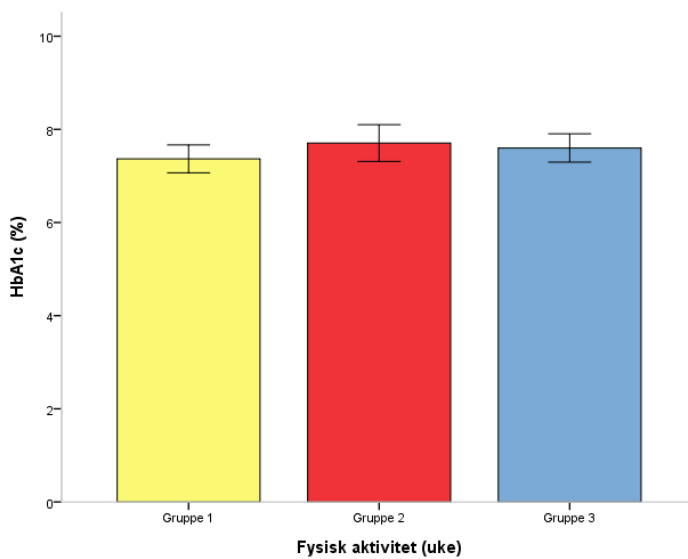
Figur 4.1: Stolpediagrammet viser gjennomsnittlig nivå av insulinsensitivitet (%) \pm 1 standardfeil (n=39).

Insulinresistensen blant de ulike gruppene vises i figur 4.2. Gruppen som hadde høyest IR var gruppe 2 (n=12), med 2,8 (\pm SF 0,82). Gruppe 1 (n=16) og gruppe 3 (n=11) hadde nokså lik insulinresistens, med henholdsvis 1,4 (\pm SF 0,35) og 1,5 (\pm SF 0,39). Det ble ikke funnet signifikant forskjell mellom gruppene.



Figur 4.2: Stolpediagrammet viser gjennomsnittlig nivå av insulinresistens ± 1 standardfeil ($n=39$).

Gjennomsnittlig HbA1c for de ulike gruppene vises i figur 4.3. Gruppe 1 ($n=18$) hadde lavest HbA1c med 7,4 % (\pm SF 0,30). Gruppe 3 ($n=18$) hadde nokså lik HbA1c som Gruppe 2 ($n=16$), med henholdsvis 7,6 % (\pm SF 0,30) og 7,7 % (\pm SF 0,39). Det var ikke signifikant forskjell mellom gruppene.



Figur 4.3: Stolpediagrammet viser gjennomsnittlig nivå av HbA1c (%) ± 1 standardfeil ($n=52$).

4.3 Fysisk form

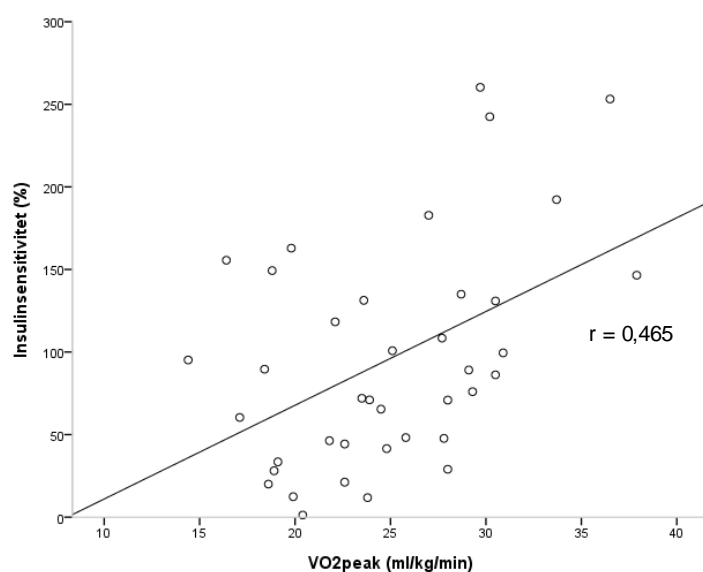
Det var en sterk tendens til forskjell mellom VO_{2peak} og fysisk aktivitetsnivå blant deltakerne ($p=0,067$). VO_{2peak} hadde en variasjonsbredde på 28,8 ml/min/kg. Tabell 4.5 viser resultatene fra den fysiske testen. Mennene hadde signifikant høyere VO_{2peak} enn kvinnene ($p=0,04$), med gjennomsnittsverdier på henholdsvis 25,6 ml/min/kg og 21,2 ml/min/kg. Testene til samtlige deltakere ble inkludert i analysene. Dette selv om 8 deltakere hadde lite tilfredsstillende tester med verdier under 17 på Borgs skala, $<1,05$ i RQ og <7 mmol/l i laktat. Blant dem var det 7 menn og 1 kvinne.

Tabell 4.7: Variabler målt under og etter fysisk test på tredemølle. Verdiene representerer antall deltakere (N), gjennomsnitt, standardavvik (SD) og laveste og høyeste verdi (min-maks).

Variabler	N	Gj.snitt (SD)	Median	min – maks
VO_{2peak} (ml/min/kg)	52	24.72 (6.07)	23,85	12.4 – 41.2
Borg	52	17.05 (1.39)	17	14.0 – 19.0
RQ	52	1.07 (0.11)	1,08	.82 – 1.32
Laktat (mmol/l)	39	7.15 (2.29)	6,4	3.1 – 12.7

4.3.1 Fysisk form og markører for metabolsk kontroll

Fysisk form sammenlignes med samtlige markører for metabolsk kontroll (utenom c-peptid) i tabell 4.8. Det ble kun funnet signifikant sammenheng mellom fysisk form og IS, og sammenhengen illustreres i figur 4.4.



Figur 4.4: Scatterplottet viser sammenhengen mellom VO_{2peak} og insulinsensitivitet.

R^2 viser at fysisk form kan forklare 21,6 % av variasjonen i insulinsensitivitet (tabell 4.8). Videre er det en tendens til invers sammenheng mellom fysisk form og insulinresistens, samt fysisk form og S-insulin.

Regresjonskoeffisienten (B) i tabell 4.8 viser stigningstallet til hver av markørene per økte enhet i VO_{2peak} (ml/min/kg). Stigningstallet for insulinsensitivitet er positivt og viser at nivået av markøren stiger per økte enhet i VO_{2peak} . Resterende markører har negative stigningstall og nivået ser derfor ut til å avta per økte enhet i VO_{2peak} .

Det er en tydelig uteligger blant dataene for S-glukose, med en verdi på 21,2 mmol/l. Ved å eliminere denne personens verdier for S-glukose, insulinresistens og insulinsensitivitet, ble det signifikant invers sammenheng mellom VO_{2peak} og insulinresistens ($p=0,034$) ved enkel lineær regresjon. Fjerner man verdien for S-insulin for samme person blir det en signifikant invers sammenheng også mellom S-insulin og VO_{2peak} ($p=0,022$).

11 personer var brukere av insulin (10 menn og 1 kvinne). Fjerner man disse fra analysene forblir det likevel en signifikant sammenheng mellom VO_{2peak} og insulinsensitivitet, og ellers ingen signifikante sammenhenger.

Ser man bare på kvinner ($n=10$) faller den signifikante sammenhengen mellom VO_{2peak} og insulinsensitivitet bort ($p=0,942$). Ser man bare på menn er det signifikant sammenheng mellom VO_{2peak} og insulinsensitivitet ($p<0,05$) og en grensesignifikant invers sammenheng mellom S-glukose og VO_{2peak} ($p=0,053$). Grensesignifikansen faller imidlertid bort hvis man fjerner glukoseverdien til uteliggeren med 21,2 i S-glukose ($p=0,29$).

Fjerner man resultatene til de minst reliable VO_{2peak} – testene ($L\dot{a}<7$, borg <17 eller $RQ<1,05$), øker gjennomsnittet for VO_{2peak} til 25,0 ml/min/kg. Dette medfører ingen endringer i forhold til signifikante sammenhenger. Hvis man i tillegg fjerner resultatene til insulinbrukerne skjer det fortsatt ingen endring i resultatene.

Tabell 4.8. Sammenhengen mellom fysisk form og metabolsk kontroll. Verdiene representerer regresjonskoeffisienten (B), kvadratet av korrelasjonen (R^2), signifikansnivå og konfidensintervall (CI).

Variabler	N	B	R^2	Sig.	95 % CI
Insulinsensitivitet (%)	39	5,677	0,216	0,003**	2,1 - 9,3
Insulinresistens	39	-0,104	0,093	0,058	-0,213 – 0,004
HbA1c (%)	52	-0,012	0,003	0,707	-0,076 – 0,052
S-glukose (mmol/l)	50	-0,109	0,050	0,120	-0,248 – 0,30
S-Insulin (pmol/l)	40	-4,791	0,091	0,058	-9,751 – 0,169

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$

Etter justering for en rekke variabler som kan påvirke den metabolske kontrollen, falt den signifikante sammenhengen mellom VO_{2peak} og IS bort (tabell 4.9). Det ble imidlertid oppdaget en signifikant sammenheng mellom henholdsvis KMI og IS ($p=0,028$), og KMI og S-insulin ($p=0,004$). Signifikansen forsvant ved justering for HDL og LDL.

Hvis man fjerner personene som brukte insulin fra utvalget, ble det fortsatt ingen signifikant sammenheng. Hvis man i tillegg til insulinbrukerne fjerner personene med minst reliable tester av VO_{2peak} , ble det signifikant sammenheng mellom fysisk form og IS (tabell 4.9).

Tabell 4.9: Sammenhengen mellom fysisk form og metabolsk kontroll. Verdiene representerer regresjonskoeffisienten (B), kvadratet av korrelasjonen (R^2), signifikansnivå og konfidensintervall (CI).

Variabler	N	B	R^2	Sig.	95 % CI
Insulinsensitivitet (%)	39	3,845	0,20	0,10	-0,78 – 8,47
Insulinsensitivitet (%) ₁	35	4,164	0,18	0,11	-1,00 – 9,33
Insulinsensitivitet (%) ₂	27	5,772	0,20	0,04*	0,26 – 11,29
Insulinresistens	39	0,002	0,07	0,97	-0,12 – 0,13
HbA1c (%)	52	-0,027	-0,02	0,47	-0,10 – 0,05
S-glukose (mmol/l)	50	-0,059	0,03	0,456	-0,22 – 0,10
S-Insulin (pmol/l)	40	0,156	0,07	0,955	-5,51 – 5,82

Justert for kjønn, alder, systolisk blodtrykk, KMI, røyking, insulinbruk og triglyserider. ₁ = fjernet minst reliable VO_{2peak} -målinger, ₂ = fjernet insulinbrukere og minst reliable målinger (ikke justert for insulinbruk), * $p < 0,05$

4.3.2 Tertiler etter fysisk form, og markører for metabolsk kontroll

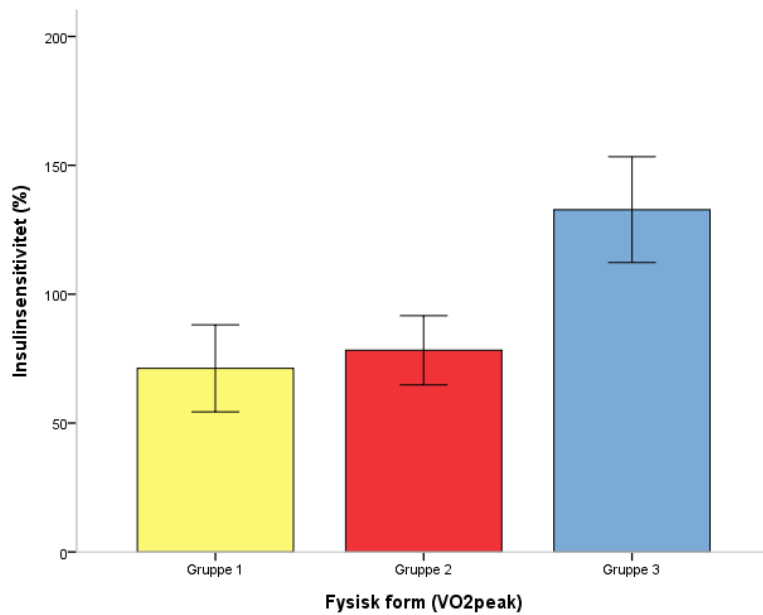
Deltakernes fysiske form ble fordelt på tertiler etter antall personer. Gruppe 1 representerer dem i dårligst fysisk form og gruppe 3 dem i best fysisk form. Tabell 4.10 viser hvilke verdier ved VO_{2peak} som skiller gruppene fra hverandre.

Tabell 4.10: Fordeling i tertiler av deltakerne. Tabellen viser grenseverdier i VO_2 -peak for tertilene ($n=52$).

Fordeling	Verdier (ml/min/kg)
1	<21,9
2	21,9-27,7
3	<41,2

Figur 4.6 viser gjennomsnittlig IS for de ulike gruppene. Gruppe 1 ($n=12$) hadde gjennomsnittlig IS på 71,2 % (\pm SE 16,86), gruppe 2 ($n=13$) 78,2 % (\pm SE 13,42) og gruppe 3 ($n=14$) 132,8 % (\pm SE 20,54). Fjernet man kvinnene fra utvalget ble det en signifikant forskjell mellom gruppe 1 og 3 ($p=0,045$). Det var også en tendens til forskjell mellom gruppe 1 og 2. Fjernet man verdiene til insulinbrukerne i tillegg forsvant imidlertid forskjellen mellom gruppe 1 og 3 bort ($p=0,549$).

Fjernet man insulinbrukerne førte det ikke signifikant forskjell mellom gruppene. Etter å ha fjernet verdiene til de insulinbrukerne, kvinnene og de minst reliable testene av VO_{2peak} , ble det en tendens til forskjell i IS og IR mellom gruppe 2 og 3 ($p=0,10$, $p=0,09$).



Figur 4.5: Stolpediagrammet viser gjennomsnittlig nivå av IS ± 1 standardfeil. Grensesignifikant sammenheng mellom gruppe 1 og 3 ($p=0,053$, $n=39$).

Videre analyser av IR og HbA1c med hensyn til de ulike gruppene viste ingen signifikante forskjeller. Gruppe 1 ($n=12$) hadde høyest IR på 2,4 (\pm SE 0,65), gruppe 2 ($n=13$) hadde noe lavere verdi med 2,2 (\pm SE 0,61). Gruppe 3 ($n=14$) hadde nokså klart lavest IR med 1,1 (\pm SE 0,82).

Analysene av HbA1c viste at gruppe 1 ($n=17$) og gruppe 3 ($n=17$) hadde nokså like verdier, med henholdsvis 7,4 % (\pm SE 0,21) og 7,3 % (\pm SE 0,21). Gruppe 2 hadde laveste verdi på ($n=18$) 7,9 % (\pm SE 0,39).

5. Diskusjon

Hensikten med denne studien var å se om det var en sammenheng mellom fysisk aktivitetsnivå, fysisk form og metabolsk kontroll blant hjertesyke type 2-diabetikere. Markørene for metabolsk kontroll som ble undersøkt nærmest var S-insulin, S-glukose, HbA1c, IS og IR.

Hovedfunnet i denne studien viste en signifikant sammenheng mellom fysisk form og IS. Denne sammenhengen forsvant imidlertid dersom man justerte for forstyrrende variabler. Hvis man fjernet insulinbrukerne, samt de minst reliable testene av VO₂peak ved justering for andre variabler, ble det en signifikant sammenheng mellom fysisk form og IS.

Gruppe 1 og 3 for fysisk form hadde en grensesignifikant forskjell i IS. Forskjellen ble signifikant dersom man fjernet kvinnene fra gruppene. Fjernet man kvinnene, insulinbrukerne og de minst reliable testene var det en svak tendens til forskjell i IR og IS mellom gruppe 2 og 3 for fysisk form.

Det ble ikke funnet noen signifikante sammenhenger mellom markørene for metabolsk kontroll og fysisk aktivitetsnivå. Det var heller ingen forskjell i metabolsk kontroll mellom gruppene for fysisk aktivitet.

5.1 Utvalget

Utvalget i denne undersøkelsen kan i liten grad assosieres med den gjennomsnittlige populasjon. Deltakerne er selektert med tanke på at samtlige har kjent hjertesykdom og type 2-diabetes. Styrken med dette er at resultatene kan relateres til andre personer med samme sykdommer.

Alderen i gruppa var nokså normalfordelt med gjennomsnittlig alder i overkant av 64 år og median på 64,5 år. KMI ligger på ca 29,3, og det er nesten på grensen mellom overvekt og fedme (fedme = KMI >30; WHO, 2011). Prevalensen av diabetes er 3-5 ganger høyere blant personer med fedme enn blant normalvektige, og fedme er sterkt assosiert med flere store helserisikofaktorer (Mokdad et al., 2003) Det er imidlertid vist at menn med overvekt eller fedme (KMI <35), som er type 2-diabetikere med moderat

fysisk form, har lavere risiko for dødelighet av hjerte- og karsykdom sammenlignet med type 2-diabetikere som er normalvektige med lav fysisk form (Church, LaMonte, Barlow, & Blair, 2005).

Anbefalt behandlingsmål for systolisk blodtrykk blant diabetikere er <135/80 mmHg (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009). Deltakernes gjennomsnittlig verdi på 145/29 mmHg ($\pm 16/9,8$) viser at flere ligger over behandlingsmålet. Et godt kontrollert blodtrykk kan redusere risikoen for ethvert utfall relatert til diabetes med 24 %, 32 % for død relatert til diabetes, 44 % for slag og 37 % for mikrovaskulær sykdom (1998). Blant deltakerne var det 13,5 % røykere og 42,3 % tidligere røykere. Røyking er assosiert med progresjon i sykdommen til type 2-diabetikere (Ismail, Becker, Strzelczyk, & Ritz, 1999). Antall røykere i denne studien er lavere enn i en studie fra allmennpraksis hvor 25 % av de med type 2-diabetes røykte (Claudi et.al, 2008).

Medisiner ble benyttet av nesten alle deltakerne i studien. Hyppigst bruk var platehemmere, lipidsenkende og blodsukkerregulerende tabletter. 11 personer brukte også insulin. Særlig insulin og blodsukkerregulerende tabletter kan ha innvirkning på verdiene til markørene for type 2-diabetes i denne oppgaven.

Gjennomsnittlig verdi for LDL blant deltakerne var 2,1mmol/l ($\pm 0,82$). Dette er høyere verdi enn anbefalingene som er en verdi ned mot 1,8mmol/l blant diabetikere med hjerte- og karssykdom (Nasjonale kliniske retningslinjer, 2009).

5.1.1 Metabolsk kontroll blant deltakerne

Deltakerne hadde gjennomsnittlig insulinresistens på 1,86, hvor referanseområde ligger mellom 1,1-10,7 (Birkeland, 2006). Ut fra gjennomsnittsverdien kan ikke gruppen karakteriseres som insulinresistent. Videre viste resultatene noe overraskende en gjennomsnittlig insulinsensitivitet på 95,66 %, en verdi som ikke er langt fra referanseverdien på 100 % (Wareham et al., 2002). Gjennomsnittlig HbA1c ble beregnet til 7,55 %, en verdi som ligger over anbefalte behandlingsverdi for type 2-diabetikere under 70 år (<7,5 %, old.aus.no). For fastende S-glukose var gjennomsnittsverdien 8,76 mmol/l. Behandlingsmål for samme gruppe ligger mellom 4,5-8 mmol/l (gjentas). Dermed er det flere i gruppen som har forhøyet risiko for senkomplikasjoner (gjentas). Fastende insulinivå lå på gjennomsnittlig 88,35 pmol/l.

Gjennomsnittet ligger innenfor referanseområde som er <120pmol/l (Aker Hormonlaboratoriet).

5.2 Fysisk aktivitet

Blant deltakerne var det 7,7 % som hadde fysisk jobb, mens 73,1 % hadde stillesittende jobb. Antall timer trening per uke var 1 time for 71,2 % av deltakerne og 2 timer for 25 % av dem. Dermed kan det bare ha vært 3,8 % eller færre av deltakerne som tilfredsstilte anbefalingene fra nasjonale kliniske retningslinjer (2009) om 7x30min i uken, som tilsvarer 3,5 time med moderat fysisk aktivitet.

5.2.1 Gruppeinndeling etter fysisk aktivitetsnivå og metabolsk kontroll

Det var ingen signifikant sammenheng mellom fysisk aktivitetsnivå og markørene for metabolsk kontroll. Det var heller ingen signifikant forskjell i markørverdiene mellom gruppene. Den aktive gruppen hadde 28,4 % høyere IS enn den minst aktive gruppen.

Det er vanskelig å sammenligne disse noe uventede resultatene med andre studier, da det ikke har lyktes å finne liknende undersøkelser på samme populasjon. I en studie gjennomførte Houmard et al. (2004) en intervensjon på sedate personer med overvekt eller fedme. De ble fordelt på tre ulike treningsgrupper hvor to av gruppene skulle gjennomføre 170min trening per uke og en 115min per uke. Resultatene viste at gruppene som trente med størst volum økte IS signifikant sammenlignet med den siste gruppen. Resultatene var uavhengige av intensitet. Samtlige grupper bedret imidlertid IS signifikant fra baseline. Resultatet hvor høyest volum gir størst bedring samsvarer i noen grad med funnene i denne studien hvor gruppen med høyest volum hadde høyest IS, men den var imidlertid ikke signifikant høyere enn de andre gruppene.

IS ser ut til å være svært trenbart. En studie av Winnick et al. (2008) fant ut at bare 1 uke med aerob trening kunne bedre insulinsensitiviteten til personer med type 2-diabetes. Dette viser at selv en kort periode med trening kan påvirke resultatene som måles ved blodprøve. En annen studie viste at vedvarende moderat trening øker insulinsensitiviteten og glukoseopptaket blant mennesker i minst 48 timer, sannsynligvis ved bedring av fysisk form (Mikines et al., 1988). Dersom de som trener

slutter med dette en periode, vil det kunne redusere insulinsensitiviteten i løpet av få dager (King et al., 1988).

Deltakerne i denne studien var som tidligere nevnt på grensen til å ha fedme. En gruppe personer (uten diabetes) med fedme gjennomførte en intervensjon med kombinert fysisk aktivitet og vekttap. Der viste resultatene at de med bedret IS hadde økt fastende grad av fettoksidering, noe som talte for hele 52 % av variansen (Goodpaster et al., 2003). En annen studie gjort på personer med overvekt og fedme viste at økning i IS ved fysisk aktivitet av moderat intensitet predikeres av bedring i aerob kapasitet og reduksjon i visceralt fett (Gan et al., 2003).

Det var noe overraskende at gruppe 2 hadde lavere IS enn gruppe 1. Dette kan forklares ut fra flere faktorer. For det første kan resultatene være utsatt for såkalt "recall bias", det vil si at treningen personene oppgir å utføre ikke stemmer med det de trener i praksis. Videre er det kjent at treningseffekten blant personer kan være veldig forskjellig (Gill & Malkova, 2006). I tillegg kan intensiteten på øktene være viktig for effekten (Zanuso, Jimenez, Pugliese, Corigliano, & Balducci, 2010). Spørreskjemaet i denne studien tar ikke høyde for forskjeller i intensitet annet enn forskjell mellom å bli svett eller ikke svett på trening.

IR viste samme tendens som IS, med størst forskjell mellom gruppe- 3 og 2 (1,26 lavere for gruppe 3). Mellom gruppe- 3 og 1 var IR 0,10 lavere for gruppe 3. Dette kan indikere at IR ikke lar seg påvirke like mye av fysisk aktivitetsnivå som IS. Økt IS anses som den muligens viktigste effekten av fysisk aktivitet (Seibaek et al., 2003). Det er imidlertid vist at insulinresponsen også øker som følge av fysisk aktivitet (med moderat intensitet), og dermed er med på å bedre insulinvirkingen (Kirwan et al., 2009).

HbA1c viste i hovedsak svært lite forskjell mellom gruppene. Gruppe 3 hadde 0,11 % lavere HbA1c enn gruppe 2. Gruppe 1 derimot hadde faktisk lavere HbA1c (0,23 %) enn gruppe 3. En studie av Ronnema, Mattila, Lehtonen, & Kallio. (1986) viste en signifikant bedring i HbA1c etter 4 måneder med trening. Pasientene med dårligst metabolsk kontroll klarte imidlertid ikke å bedre fysisk form, og viste heller ikke signifikant bedring i metabolsk kontroll. En studie av Schneider, Amorosa, Khachadurian and Ruderman (1984) viste at trening 3 ganger i uken over 6 uker reduserte HbA1c signifikant fra før treningsperioden. Samme studie fant også at plasma-glukose var signifikant lavere 12 timer etter trening enn 72 timer etter trening.

En studie på eldre type 2-diabetikere klarte imidlertid ikke å påvise signifikant forandring i fastende blodsukker, glukosetoleranse eller insulinverdier mellom kontrollgruppe og treningsgruppe etter 2 år (Skarfors, Wegener, Lithell, & Selinus, 1987). Dette til tross for en økning i oksygenopptak på 16 %. 2 personer fra treningsgruppen utviklet også koronar hjertesykdom. Et 10-15 ukers treningsprogram på menn med type 2-diabetes viste heller ingen effekt på HbA1c eller insulinrespons til glukose, dette til tross for en økning på 10 % i VO_{2maks} (Allenberg, Johansen, & Saltin, 1988).

Gruppeinndelingen ble gjort etter retningslinjene til Wareham et al. (2002) bortsett fra at gange ble tatt med som fysisk aktivitet. Dette medførte at det ble tre grupper istedenfor fire, fordi ingen kunne karakteriseres som totalt fysisk inaktive. Dette kan skyldes flere faktorer. Det kan for eksempel være under- og overrapportering blant deltakerne, slik at timene de hevder å bruke på fysisk aktivitet ikke stemmer overens med det de faktisk gjennomfører.

Det er kjent at mer anstrengende treningsprogram viser større reduksjon i HbA1c, større økning i VO_{2maks} og større økning i IS (Zanuso et al., 2010). Det kan være at deltakerne, på grunn av sin sykdomshistorie, avstår fra anstrengende aktivitet og at det derfor blir små forskjeller mellom gruppene. Anbefalingene for intensitet under fysisk aktivitet blant hjertesyke pasienter er lav til moderat (11-13 borg skala) under rehabilitering, og ikke høyere enn 15 (anstrengende) på borg skala etter rehabilitering (Rapport IS-1011, 2000). En studie av O'Donovan, Kearney, Nevill, Woolf-May, & Bird. (2005) viste imidlertid at effekten på IS ved fysisk aktivitet med moderat intensitet var like god som ved høy intensitet da 400 kcal ble brukt på hver av øktene. Lignende resultater er også vist i forhold til HbA1c i en undersøkelse av type 2-diabetikere med fedme (Hansen et al., 2009).

5.3 Fysisk form

Resultatene fra tredemølltesten viste en gjennomsnittlig VO_2 -peak på 24,72 ml/kg/min, med verdier for kvinner og menn på henholdsvis 21,2 ml/min/kg og 25,6 ml/min/kg. Til sammenligning ligger estimerte referanseverdier for menn og kvinner i alderen 64 år på 27,74 ml/kg/min for kvinner og 33,41 ml/kg/min for menn (Rapport IS-

1816, 2010). En studie på type 2-diabetikere viste gjennomsnittsverdier i VO_{2peak} som var noe lavere enn referanseverdiene, men høyere enn verdiene i denne studien (Morton et al., 2010). Deltakerne var i gjennomsnitt så vidt over 17 (17,05) på Borgs skala. Det at deltakerne nådde 17 på borg skala var et mål for å få en test tett opp mot VO_{2maks} . Videre var det også et mål at laktatverdien skulle overstige 7,0 mmol/l. Den gjennomsnittlige laktatverdien var så vidt over (7,15 mmol/l). En rapport (Rapport IS-1816, 2010) fra Helsedirektoratet beskriver en kartlegging av fysisk form blant voksne og eldre i Norge hvor det ble brukt tilsvarende metode for mål på fysisk form. Kriteriene for godkjent test i undersøkelsen var enten respiratorisk utvekslingskvotient (RER) på $\geq 1,10$ eller angitt borgs skala på ≥ 17 . Samtlige tester i denne studien ble inkludert i resultatdelen. Det ble imidlertid kontrollert for 8 personer som ikke nådde 1 av 3 kriterier (RQ på $\geq 1,05$, angitt borgs skala på ≥ 17 eller laktat på 7,0 mmol/l). Eliminering av disse personene i datamaterialet førte ikke til endring i resultatene dersom man ikke fjernet insulinbrukerne i tillegg.

5.3.1 Fysisk form og markører for metabolsk kontroll

Hovedfunnet i denne studien var en signifikant sammenheng mellom fysisk form og IS. Få studier har gjort lignende undersøkelser, og det er derfor vanskelig å sammenligne. En studie har vist en indikasjon på sammenheng mellom IS og fysisk form (Seibaek et al., 2003). Det ble konkludert med at maksimal fysisk form var en viktigere determinant for IS enn for type 2-diabetes. Dette kan kanskje forklare noe av hvorfor det ikke ble funnet flere signifikante sammenhenger mellom de andre markørene og metabolsk kontroll.

Etter justering for en rekke variabler som kan påvirke resultatene forsvant den signifikante sammenhengen mellom fysisk form og IS. Dette kan ha sammenheng med at variabler som KMI også assosieres sterkt med utviklingen av insulinresistens blant menn og kvinner (Usui et al., 2010). KMI hadde også en signifikant sammenheng med IS og IR dersom man ikke justerte for LDL og HDL.

Hvis man fjernet insulinbrukerne og de minst reliable testene i tillegg til justering for andre variabler, vedvarte den signifikante sammenhengen mellom fysisk form og IS. Dette viser at sammenhengen mellom fysisk form og IS er noe tydeligere i en gruppe uten påvirkning fra insulinbrukere og mindre reliable tester.

Mangel på signifikant invers sammenheng mellom fysisk form og IR kan muligens tilskrives samme forklaring som for sammenhengen mellom fysisk aktivitet og IR. Dette med tanke på at fysisk form anses som et objektive mål på fysisk aktivitetsnivå. En studie av Kadoglou et al., (2009) viste heller ingen signifikant invers sammenheng mellom fysisk form og IR. I en studie av Ugur-Altun et al. (2005) har det imidlertid blitt påvist en signifikant invers sammenheng mellom fysisk form og IR. Studien brukte samme modell for beregning av IR som denne studien (HOMA). Fysisk form ble også målt på tredemølle, men beregnet ut fra METs (maximum metabolic equivalent). Det kan skyldes flere faktorer at studien til Ugur-Altun et al. (2005) viste en invers sammenheng i motsetning til denne studien. Studien hadde flere deltakere, og den ekskluderte deltagere med kjent hjertesykdom samt de med symptomer på hjertesvakheter som brystmerter eller arytmi.

Det ble ikke funnet noen sammenheng mellom HbA1c og fysisk form i denne studien. En annen studie på personer med type 2-diabetes har imidlertid vist en invers sammenheng mellom VO₂maks og HbA1c (Vanninen, Uusitupa, Siitonen, Laitinen, & Lansimies, 1992).

5.3.2 Tertiler etter fysisk form, og markører for metabolsk kontroll

Det var en grensesignifikant forskjell i IS mellom gruppe 1 og 3 for fysisk form. Dette kan tyde på at hjertesyke diabetikere i god fysisk form har bedre insulinsensitivitet enn de med redusert fysisk form. Lignende resultater er vist for IR. En studie av Kadoglou et al. (2009) sammenlignet IR mellom en gruppe mennesker med lav fysisk form og en gruppe med moderat fysisk form. Der viste resultatene signifikant lavere IR i gruppen med moderat fysisk form. Det kan tenkes at antall deltakere i denne studien var for lavt til å avdekke signifikante forskjeller i IR og IS mellom gruppene. Studien til Kadoglou et al. (2009) hadde nesten dobbelt så mange deltakere, og de var i tillegg fordelt på to grupper. Til sammenligning ble 39 personer fordelt på 3 grupper ved undersøkelsen av grupperte verdier for IR i denne studien.

Det ble funnet en signifikant forskjell i IS mellom gruppe 1 og 3 dersom man fjernet kvinnene fra resultatene. Noe av forklaringen på dette kan være at det ikke ble adskilt mellom kjønn i fordelingen på gruppene. Det kan ha medført at kvinnene havnet i grupper for lavere form enn de ville ha gjort sammenlignet med andre kvinner. Det er

vist at forskjellen i oksygenopptak mellom kvinner og menn er 20-30 % i hver aldersgruppe med unntak av 60-69 år, hvor den er 13 % (Rapport IS-1816, 2010). I en lignende studie tok de utgangspunkt i gjennomsnittsverdien for hvert av kjønnene da de fordelte menn og kvinner på to ulike grupper (Kadoglou et al., 2009). Den signifikante forskjellen i IS mellom gruppene falt imidlertid bort dersom man fjernet insulinbrukerne fra utvalget.

Eliminering av insulinbrukerne, kvinnene og de minst reliable testene fra utvalget viste en tendens til forskjell i IS og IR mellom gruppe 2 og 3. Dette utvalget viste muligens det mest presise svaret på forskjeller i IR og IS mellom hjertesyke diabetikere med ulik fysisk form. Det er imidlertid mulig at utvalget ble for lite i antall til å kunne påvise noen signifikante forskjeller. En annen mulig forklaring kan være at fysisk form blant deltakerne var for lav og homogen før fordeling på gruppene, slik at ulikheten i fysisk form mellom gruppene ble for små til å kunne vise noen forskjeller. Mangel på signifikant forskjell i metabolsk kontroll mellom gruppene for fysisk aktivitet kan også relateres til type fysisk aktivitet som har påvirket den fysiske formen. En intervensjonsstudie viste at gå-trening for en gruppe type 2-diabetikere førte til signifikant bedring i VO_{2peak} , men ikke signifikant bedring i fastende blodsukker eller HbA1c (Morton et al., 2010). I studien ble det argumentert med at karakteristikken til treningsopplegget ikke var god nok.

5.4 Målemetoder

Tverrsnittundersøkelser er godt egnet til å si noe om sammenhenger på et gitt tidspunkt. Undersøkelsen kan også fortelle om variasjoner innenfor de ulike markørene for metabolsk kontroll, fysisk form og fysisk aktivitetsnivå. En stor svakhet er imidlertid at det ikke kan påvises noe årsak- virkningsforhold ut fra metoden, siden målingene av påvirkning og utfall skjer på samme tid. Hva forskjellene blant deltakerne skyldes, og hvilke konsekvenser dette vil gi for deltakerne i tiden framover, er spørsmål som denne studien i seg selv er lite egnet til å svare på.

5.4.1 Måling og beregning av markører for metabolsk kontroll

Følgende markører for metabolsk kontroll ble undersøkt i denne studien; S-glukose, C-peptid, HbA1c, S-insulin, IS og IR.

Deltakerne skulle møte fastende (ikke spise samme dag) til visitten for blodprøvetakning, og med det skal man kunne se bort fra at kosthold har virket inn på blodprøvene. Det ble ikke avtalt noen begrensninger for fysisk aktivitet før visitt, og kan muligens ha påvirket måleverdiene noe, da det er kjent at anstrengende fysisk aktivitet kan øke insulinsensitiviteten og glukoseopptaket i 48 timer etter trening (Mikines et al., 1988). Det er også observert at enkelte studier har bedt deltakerne om å avstå fra anstrengende fysisk aktivitet dagen før lignende målinger. Ellers kan det ha vært noe biologisk analytisk variasjon i nivåene av til de ulike markørene, men neppe av nevneverdig betydning.

Flere av medikamentene som ble benyttet av deltakerne kan ha påvirket verdiene til markørene. Størst innvirkning på verdiene er det trolig insulinbruken som har stått for.

Beregningen av IS og IR kan ha vært en bias i denne studien. Det er blant annet vist at HOMA IR-modellen, som kom før HOMA2 programmet brukt i denne oppgaven, ikke har klart å fange opp kjente signifikante endringer i IS påvist ved bruk av minimal modell (Bordenave et al., 2008). Minimal model og glukose klamp omtales som standardmetoder for estimering av IS (Fukushima et al., 1999). I samme studie fanget heller ikke HOMA2 programmet opp endringene, selv om man kunne se en tendens. Det er vist at HOMA-modellen som kan estimere betacellefunksjon, reflekterer insulinsekresjonen istedenfor "betacellehelsen" (Wallace et al., 2004). Hvis dette også gjelder for beregning av IS og IR med samme metode, er det en mulighet for at dette kan forklare hvorfor gruppen gjennomsnittlig hadde en tilnærmet normal insulinresistens og insulinsensitivitet, til tross for en høy fastende glukose og HbA1c. En hypotese om de noe underlige resultatene kan være at dersom flere av deltakerne har utviklet redusert betacellefunksjon, noe som er vanlig blant de som har hatt type 2-diabetes over lengre tid, kan det "lave" S-insulinnivået føre til en feilaktig estimering av god IS og lav IR.

Det har blitt hevdet at HOMA ikke egner seg til estimering av IS ved glukoseverdier over 7 mmol/l, fordi validiteten til metoden bygger på kapasiteten til å øke insulinnivået når IS reduseres (Bordenave et al., 2008). Gjennomsnittsverdien til gruppen i denne studien oversteg 7mmol/l i fastende S-glukose. Det er også konkretisert at HOMA-modellen og andre lignende indekser mister validiteten når insulinverdiene forstyrres,

og som eksempel på forstyrrelser nevnes omfattende defekter i betacellene ved type 2-diabetes (Brun et al., 2000). Modellen egner seg derfor best til bruk på måleverdier fra friske personer (gjentas).

I tilfeller der det fysiske aktivitet fører til bedring i insulinvirkning, vises det ofte ved at insulinsekresjonen reduseres (Ivy et al., 1999). Dersom betacellene ikke fungerer tilstrekkelig slik at insulinivået allerede er unormalt lavt, kan det være vanskelig å oppdage bedring i insulinvirkningen som følge av fysisk aktivitet (Ivy et al., 1999). For å unngå slike problemer ser det ut til at man bør kontrollere for redusert betacellfunksjon, slik at dette ikke blir en bias for eventuelle effekter av fysisk aktivitet på insulinvirkningen.

Selv om glukose klamp omtales som gullstandarden innen metoder for beregning av IR (Kadoglou et al., 2009), har likevel HOMA blitt brukt som metode i over 500 publiserte artikler (Wallace et al., 2004).

5.4.2 Spørreskjema

Det er en styrke at spørreskjemaet har blitt brukt av en rekke andre studier, og at det er en positiv og signifikant sammenheng mellom indeksen i spørreskjemaet og både VO_{2max} og energiforbruk per dag (Wareham et al., 2003).

Spørreskjemaet er imidlertid retrospektivt, og det krever at deltakeren klarer å huske tilbake til hva han har gjort. Det kan være vanskelig å gi en korrekt beskrivelse av en typisk uke de siste 12 måneder både for vinter og sommer. I tillegg ble spørsmålene fra spørreskjemaet stilt av to forskjellige personer, og dette kan ha påvirket resultatene noe dersom intervjuernes forståelse av spørsmålene og spørremåte var ulik.

Det er en mulig svakhet at vi endret inndeling i grupper ut fra hva som ble anbefalt i en valideringsstudie (Wareham et al., 2003). I samme valideringsstudie ble sykling og annen fysisk trening vurdert som det beste målet på fysisk aktivitetsnivå, mens det i denne studien ble inkludert gange. Dette fordi gange anses som like mye fysisk aktivitet som sykling. Hadde vi fulgt samme inndeling i grupper som Wareham et al. (2003), ville vi endt opp med 2 personer i gruppe 4, og 5 personer i gruppe 3. Dette gir en nokså

stor skjevfordeling av verdiene som ville gjort det vanskelig å gjennomføre gode statistiske beregninger.

Wareham et al. (2003) oppsummerer denne spørreundersøkelsens aktivitetsindeks som nyttfull ved rangering av deltakeres fysiske aktivitetsnivå i større epidemiologiske studier som EPIC-Norfolk. Videre påpekes det at validiteten og reliabiliteten begrenser seg til den populasjonen som har blitt testet, og at bruken er begrenset. Det hevdes likevel at spørreskjemaet kan passe til andre situasjoner hvor det er behov for en simpel global indeks for aktivitet. I denne studien viste resultatene en sterk tendens til forskjell mellom fysisk aktivitetsnivå og fysisk form, og man kan i den sammenheng lure på om spørreskjemaet er egnet for å kartlegge fysisk aktivitetsnivå for denne type populasjon.

En mulig svakhet med spørreskjemaet er at det ikke skiller mellom treningsintensitet. Det eneste de spør om er om hvor mange timer i uken de trente hardt nok til å bli svette eller raskere hjertefrekvens. Det er en nokså simpel tilnærming, og i denne studien kunne det vært interessant å skille mellom for eksempel lett intensitet, moderat intensitet og høy intensitet. 1 time med høy intensitet kan eksempelvis gi en større effekt enn 1,5 time med lett intensitet, da det er vist at fysisk aktivitet med høy intensitet kan gi en bedre effekt på blodsukkerkontroll enn mengden med aktivitet (Boule et al., 2003).

5.4.3 Måling av fysisk form

Fysisk form ble målt som det høyest oppnådde oksygenopptaket på tredemølle etter kanbalke-protokollen. En styrke med å gjennomføre testen på tredemølle er at deltakerne får brukt en bevegelsesform de er vant med.

En mulig svakhet er at testpersonell må treffe med riktig valg av protokoll da deltakerne har tre alternativer. Dersom deltakerne ikke klarte mer enn 3 min er det lite trolig at de nådde maksimalt oksygenopptak. Det var også andre viktige faktorer som kunne påvirke testen. Samtlige deltakere hadde kjent koronar hjertesykdom, og de som opplevde komplikasjoner i forhold til dette underveis i testen kan ha avsluttet før de har nådd sitt potensielle oksygenopptak. Enkelte lave verdier på borgs skala, i laktat og RQ indikerer at dette har skjedd.

5.5 Tanker om videre forskning

Sammenhengen mellom fysisk form, fysisk aktivitetsnivå og metabolsk kontroll er et område det burde forskes mer på. Resultatene i denne studien viser at det bør ses nærmere på flere av markørene for metabolsk kontroll, spesielt insulinresistens og HbA1c som ikke viste signifikant sammenheng med verken fysisk form eller fysisk aktivitetsnivå. I forhold til fysisk form bør det, om mulig, skilles på deltakere som henholdsvis bruker og ikke bruker insulin, og som klarer å gjennomføre en tilfredsstillende $VO_{2\text{maks}}$ test på tredemølle. I tillegg bør IS og IR måles ved glukose klamp eller minimal model for å være sikker på at man kan fange opp eventuelle sammenhenger. For å kunne gjøre gode studier på virkningen av fysisk aktivitetsnivå på metabolsk kontroll, bør det benyttes spørreskjema hvor du kan fange opp forskjellig intensitet på aktiviteten, i tillegg til varighet.

6. Konklusjon

Formålet med studien var å se om det var en sammenheng mellom fysisk form, fysisk aktivitet og markører for metabolsk kontroll blant hjertesyrke diabetikere.

Studien viste en signifikant sammenheng mellom markøren IS og fysisk form blant deltakerne. Sammenhengen forsvant ved justering for variabler som kan påvirke IS. Insulinbruk blant enkelte deltakere, samt enkelte mindre reliable testresultater på fysisk form kan ha forstyrret og underestimert sammenhengen mellom IS og fysisk form. Fjerning av verdiene til insulinbrukerne, samt de minst reliable testene ved justering for andre variabler, viste en signifikant sammenheng igjen.

Inndeling av fysisk form i tertiler viste en grensesignifikant forskjell i IS mellom gruppe 1 og 3. Kombinasjonen av kvinner og menn i utvalget kan ha underestimert resultatet. Fjernet man kvinnene, insulinbrukerne og de minst reliable testene var det en svak tendens til forskjell i IR og IS mellom gruppe 2 og 3 for fysisk form.

Studien viste ikke sammenheng mellom fysisk aktivitetsnivå og markører for metabolsk kontroll. Den viste heller ikke forskjeller i metabolsk kontroll mellom gruppene for fysisk aktivitet.

Det er flere metodiske svakheter i denne studien. HOMA2-programmet kan ha gitt varierende beregninger av IS og IR da det ikke er validert for type 2-diabetikere. EPIC spørreskjema kan ha vært for upresist til bruk på populasjonen i denne studien.

Referanser

The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group (1993). *N.Engl.J.Med.*, 329, 977-986.

Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group (1998). *BMJ*, 317, 703-713.

Abate, N. & Chandalia, M. (2001). Ethnicity and type 2 diabetes: focus on Asian Indians. *J.Diabetes Complications*, 15, 320-327.

Agardh, C. D., Agardh, E., & Torffvit, O. (1997). The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 diabetes mellitus: a 5 year follow-up study of 442 adult patients in routine care. *Diabetes Res.Clin.Pract.*, 35, 113-121.

Allenberg, K., Johansen, K., & Saltin, B. (1988). Skeletal muscle adaptations to physical training in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Acta Med.Scand.*, 223, 365-373.

Andersen, J. L., Schjerling, P., Andersen, L. L., & Dela, F. (2003). Resistance training and insulin action in humans: effects of de-training. *J.Physiol*, 551, 1049-1058.

Bennett, W. L., Ouyang, P., Wu, A. W., Barone, B. B., & Stewart, K. J. (2008). Fatness and fitness: how do they influence health-related quality of life in type 2 diabetes mellitus? *Health Qual.Life Outcomes.*, 6, 110.

Berg, J.P., Hanssen, K.F., Bjerve, K.S., Claudi, T, Jørgensen, K.D., Rustad, P., Sandberg, S., Skrivarhaug, T. (2011): *Standardisert hemoglobin A1c til diagnostisk bruk?* Tidsskrift for Den norske legeförening.

Bergstrom, R. W., Wahl, P. W., Leonetti, D. L., & Fujimoto, W. Y. (1990). Association of fasting glucose levels with a delayed secretion of insulin after oral glucose in subjects with glucose intolerance. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 71, 1447-1453.

Bordenave, S., Brandou, F., Manetta, J., Fedou, C., Mercier, J., & Brun, J. F. (2008). Effects of acute exercise on insulin sensitivity, glucose effectiveness and disposition index in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab*, 34, 250-257.

Bouchard, C., Lesage, R., Lortie, G., Simoneau, J. A., Hamel, P., Boulay, M. R. et al. (1986). Aerobic performance in brothers, dizygotic and monozygotic twins. *Med.Sci.Sports Exerc.*, 18, 639-646.

Boule, N. G., Kenny, G. P., Haddad, E., Wells, G. A., & Sigal, R. J. (2003). Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 46, 1071-1081.

Braun, B., Zimmermann, M. B., & Kretchmer, N. (1995). Effects of exercise intensity on insulin sensitivity in women with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J.Appl.Physiol*, 78, 300-306.

Brun, J. F., Raynaud, E., & Mercier, J. (2000). Homeostasis model assessment and related simplified evaluations of insulin sensitivity from fasting insulin and glucose. *Diabetes Care*, 23, 1037-1038.

Buemann, B. & Tremblay, A. (1996). Effects of exercise training on abdominal obesity and related metabolic complications. *Sports Med.*, 21, 191-212.

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

Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: general information and national estimates on diabetes in the United States, 2007. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2008. Hentet 26. mai 2011 fra:

Church, T. S., LaMonte, M. J., Barlow, C. E., & Blair, S. N. (2005). Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch.Intern.Med.*, 165, 2114-2120.

Claudi et al. (2008): Kvaliteten på diabetesbehandling i allmennpraksis. Tidsskrift fra Den norske legeforening. Hentet 30.mai. 2011 fra: <http://tidsskriftet.no/article/1766502>

Colberg, S. R., Sigal, R. J., Fernhall, B., Regensteiner, J. G., Blissmer, B. J., Rubin, R. R. et al. (2010). Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care*, 33, e147-e167.

Dale AC, V. L. N. T. e. al. (2008). *Secular decline in mortality from heart disease in adults with diabetes mellitus: cohort study*. BMJ.

DeFronzo, R. A., Bonadonna, R. C., & Ferrannini, E. (1992). Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*, 15, 318-368.

Dunstan, D. W., Daly, R. M., Owen, N., Jolley, D., De Court, Shaw, J. et al. (2002). High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25, 1729-1736.

Diabetesforbundet: *Type 2-diabetes*. Hentet 26. mai 2011 fra: - <http://www.diabetes.no/Type+2-diabetes.9UFRnQ4P.ips>

Ebeling, P., Bourey, R., Koranyi, L., Tuominen, J. A., Groop, L. C., Henriksson, J. et al. (1993). Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration, and glycogen synthase activity. *J.Clin.Invest*, 92, 1623-1631.

Elektronisk blåbok: Hentet 26.mai 2011 fra:
<http://www.uus.no/labus/index.asp?Bok=1&Kap=7&Par=390&Boknavn=Laboratoriemedisinske%20unders%F8kelsler%20ved%20Oslo-sykehusene>

Elektronisk blåbok: Hentet 26.mai 2011 fra:
<http://www.uus.no/labus/index.asp?Bok=1&Kap=1&Par=535&Boknavn=Laboratoriemedisinske%20unders%F8kelsler%20ved%20Oslo-sykehusene>

Erikssen, G., Liestol, K., Bjornholt, J., Thaulow, E., Sandvik, L., & Erikssen, J. (1998). Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet*, 352, 759-762.

Eriksson, K. F. & Lindgarde, F. (1996). Poor physical fitness, and impaired early insulin response but late hyperinsulinaemia, as predictors of NIDDM in middle-aged Swedish men. *Diabetologia*, 39, 573-579.

Fujitani, J., Higaki, Y., Kagawa, T., Sakamoto, M., Kiyonaga, A., Shindo, M. et al. (1998). Intravenous glucose tolerance test-derived glucose effectiveness in strength-trained humans. *Metabolism*, 47, 874-877.

Fukushima, M., Taniguchi, A., Sakai, M., Doi, K., Nagasaka, S., Tanaka, H. et al. (1999). Homeostasis model assessment as a clinical index of insulin resistance. Comparison with the minimal model analysis. *Diabetes Care*, 22, 1911-1912.

Gan, S. K., Kriketos, A. D., Ellis, B. A., Thompson, C. H., Kraegen, E. W., & Chisholm, D. J. (2003). Changes in aerobic capacity and visceral fat but not myocyte lipid levels predict increased insulin action after exercise in overweight and obese men. *Diabetes Care*, 26, 1706-1713.

Ghosh, S., Khazaei, M., Moien-Afshari, F., Ang, L. S., Granville, D. J., Verchere, C. B. et al. (2009). Moderate exercise attenuates caspase-3 activity, oxidative stress, and inhibits progression of diabetic renal disease in db/db mice. *Am.J.Physiol Renal Physiol*, 296, F700-F708.

Gill, J. M. & Malkova, D. (2006). Physical activity, fitness and cardiovascular disease risk in adults: interactions with insulin resistance and obesity. *Clin.Sci.(Lond)*, 110, 409-425.

Goodpaster, B. H., Katsiaras, A., & Kelley, D. E. (2003). Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes*, 52, 2191-2197.

Gu, K., Cowie, C. C., & Harris, M. I. (1998). Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993. *Diabetes Care*, 21, 1138-1145.

Haffner, S. M., Lehto, S., Ronnema, T., Pyorala, K., & Laakso, M. (1998). Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N.Engl.J.Med.*, 339, 229-234.

Hansen, D., Dendale, P., Jonkers, R. A., Beelen, M., Manders, R. J., Corluy, L. et al. (2009). Continuous low- to moderate-intensity exercise training is as effective as

moderate- to high-intensity exercise training at lowering blood HbA(1c) in obese type 2 diabetes patients. *Diabetologia*, 52, 1789-1797.

Helsedirektoratet – kartlegging av fysisk form...
Rapport IS-1816 (2010): *Fysisk form blant voksne og eldre i Norge – Resultater fra en kartlegging i 2009-2010*. Oslo: Helsedirektoratet

Helsedirektoratet, nasjonale kliniske retningslinjer for diabetes....
Nasjonale Kliniske retningslinjer (2009): *DIABETES – Forebygging. Diagnostikk og behandling*. Oslo: Helsedirektoratet

Helsedirektoratet: *Fysisk aktivitet blant voksne og eldre i Norge: Resultater fra en kartlegging i 2008 og 2009*. Hentet 26. mai 2011 fra:
http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00264/Fysisk_aktivitet_bl_264899a.pdf

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

Ibanez, J., Izquierdo, M., Arguelles, I., Forga, L., Larrion, J. L., Garcia-Unciti, M. et al. (2005). Twice-weekly progressive resistance training decreases abdominal fat and improves insulin sensitivity in older men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28, 662-667.

Ismail, N., Becker, B., Strzelczyk, P., & Ritz, E. (1999). Renal disease and hypertension in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int.*, 55, 1-28.

Ivy, J. L., Zderic, T. W., & Fogt, D. L. (1999). Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc.Sport Sci.Rev.*, 27, 1-35.

Johnson, J. M. & Ballin, S. D. (1996). Surgeon General's report on physical activity and health is hailed as a historic step toward a healthier nation. *Circulation*, 94, 2045.

Kadoglou, N. P., Iliadis, F., Angelopoulou, N., Sailer, N., Fotiadis, G., Voliotis, K. et al. (2009). Cardiorespiratory capacity is associated with favourable cardiovascular risk profile in patients with Type 2 diabetes. *J.Diabetes Complications*, 23, 160-166.

Kahn, C. Ronald, Joslin, Elliot Proctor (2005): *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins,

Kahn, C. R. (1978). Insulin resistance, insulin insensitivity, and insulin unresponsiveness: a necessary distinction. *Metabolism*, 27, 1893-1902.

King, D. S., Dalsky, G. P., Clutter, W. E., Young, D. A., Staten, M. A., Cryer, P. E. et al. (1988). Effects of exercise and lack of exercise on insulin sensitivity and responsiveness. *J.Appl.Physiol*, 64, 1942-1946.

Kirwan, J. P., Solomon, T. P., Wojta, D. M., Staten, M. A., & Holloszy, J. O. (2009). Effects of 7 days of exercise training on insulin sensitivity and responsiveness in type 2 diabetes mellitus. *Am.J.Physiol Endocrinol.Metab*, 297, E151-E156.

Kuusisto, J., Mykkanen, L., Pyorala, K., & Laakso, M. (1994). NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes*, *43*, 960-967.

Larsen, J. J., Dela, F., Madsbad, S., & Galbo, H. (1999). The effect of intense exercise on postprandial glucose homeostasis in type II diabetic patients. *Diabetologia*, *42*, 1282-1292.

Lawlor, D. A., Fraser, A., Ebrahim, S., & Smith, G. D. (2007). Independent associations of fasting insulin, glucose, and glycated haemoglobin with stroke and coronary heart disease in older women. *PLoS.Med.*, *4*, e263.

Lazarevic, G., Antic, S., Cvetkovic, T., Vlahovic, P., Tasic, I., & Stefanovic, V. (2006). A physical activity programme and its effects on insulin resistance and oxidative defense in obese male patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*, *32*, 583-590.

Lee, W. L., Cheung, A. M., Cape, D., & Zinman, B. (2000). Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*, *23*, 962-968.

Lillioja, S., Young, A. A., Culter, C. L., Ivy, J. L., Abbott, W. G., Zawadzki, J. K. et al. (1987). Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J.Clin.Invest*, *80*, 415-424.

Loimaala, A., Huikuri, H. V., Koobi, T., Rinne, M., Nenonen, A., & Vuori, I. (2003). Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes. *Diabetes*, *52*, 1837-1842.

Magnusson, I., Rothman, D. L., Katz, L. D., Shulman, R. G., & Shulman, G. I. (1992). Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J.Clin.Invest*, *90*, 1323-1327.

Mikines, K. J., Sonne, B., Farrell, P. A., Tronier, B., & Galbo, H. (1988). Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. *Am.J.Physiol*, *254*, E248-E259.

Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Dietz, W. H., Vinicor, F., Bales, V. S. et al. (2003). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA*, *289*, 76-79.

Morton, R. D., West, D. J., Stephens, J. W., Bain, S. C., & Bracken, R. M. (2010). Heart rate prescribed walking training improves cardiorespiratory fitness but not glycaemic control in people with type 2 diabetes. *J.Sports Sci.*, *28*, 93-99.

Mourier, A., Gautier, J. F., De, K. E., Bigard, A. X., Villette, J. M., Garnier, J. P. et al. (1997). Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care*, *20*, 385-391.

Nathan, D. M., Cleary, P. A., Backlund, J. Y., Genuth, S. M., Lachin, J. M., Orchard, T. J. et al. (2005). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N.Engl.J.Med.*, 353, 2643-2653.

Norsk helseinformatikk (2009). Diabetisk-nefropati. Hentet 26.mai 2011 fra: <http://nhi.no/forside/animasjoner/nyrer-og-urinveier/diabetisk-nefropati-32142.html>

Norsk helseinformatikk (2009). Diabetisk-retinopati. Hentet 26.mai 2011 fra: <http://nhi.no/forside/animasjoner/oye/diabetisk-retinopati-31745.html>

Nøkleby K & Berg T J. (2005). *Diabetisk nevropati – en klinisk oversikt*. Tidsskrift for Den norske legeforening. Hentet 26.mai 2011 fra: <http://tidsskriftet.no/article/1207495>

O'Donovan, G., Kearney, E. M., Nevill, A. M., Woolf-May, K., & Bird, S. R. (2005). The effects of 24 weeks of moderate- or high-intensity exercise on insulin resistance. *Eur.J.Appl.Physiol*, 95, 522-528.

Pagkalos, M., Koutlianos, N., Kouidi, E., Pagkalos, E., Mandroukas, K., & Deligiannis, A. (2008). Heart rate variability modifications following exercise training in type 2 diabetic patients with definite cardiac autonomic neuropathy. *Br.J.Sports Med.*, 42, 47-54.

Pekkanen, J., Linn, S., Heiss, G., Suchindran, C. M., Leon, A., Rifkind, B. M. et al. (1990). Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N.Engl.J.Med.*, 322, 1700-1707.

Pereira, L. O. & Lancha, A. H., Jr. (2004). Effect of insulin and contraction up on glucose transport in skeletal muscle. *Prog.Biophys.Mol.Biol.*, 84, 1-27.

Ronnemaa, T., Mattila, K., Lehtonen, A., & Kallio, V. (1986). A controlled randomized study on the effect of long-term physical exercise on the metabolic control in type 2 diabetic patients. *Acta Med.Scand.*, 220, 219-224.

Rapport IS-1011 (2000): *Fysisk aktivitet og helse - Anbefalinger*. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet.

Santos, J. M., Ribeiro, S. B., Gaya, A. R., Appell, H. J., & Duarte, J. A. (2008). Skeletal muscle pathways of contraction-enhanced glucose uptake. *Int.J.Sports Med.*, 29, 785-794.

Schneider, S. H., Amorosa, L. F., Khachaturian, A. K., & Ruderman, N. B. (1984). Studies on the mechanism of improved glucose control during regular exercise in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 26, 355-360.

Segal, K. R., Edano, A., Abalos, A., Albu, J., Blando, L., Tomas, M. B. et al. (1991). Effect of exercise training on insulin sensitivity and glucose metabolism in lean, obese, and diabetic men. *J.Appl.Physiol*, 71, 2402-2411.

Seibaek, M., Vestergaard, H., Burchardt, H., Sloth, C., Torp-Pedersen, C., Nielsen, S. L. et al. (2003). Insulin resistance and maximal oxygen uptake. *Clin.Cardiol.*, 26, 515-520.

- Shephard, R. J. & Bouchard, C. (1994). Principal components of fitness: relationship to physical activity and lifestyle. *Can.J.Appl.Physiol*, *19*, 200-214.
- Skarfors, E. T., Wegener, T. A., Lithell, H., & Selinus, I. (1987). Physical training as treatment for type 2 (non-insulin-dependent) diabetes in elderly men. A feasibility study over 2 years. *Diabetologia*, *30*, 930-933.
- Smith, A. G. & Muscat, G. E. (2005). Skeletal muscle and nuclear hormone receptors: implications for cardiovascular and metabolic disease. *Int.J.Biochem.Cell Biol.*, *37*, 2047-2063.
- Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A. et al. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, *321*, 405-412.
- Sui, X., Hooker, S. P., Lee, I. M., Church, T. S., Colabianchi, N., Lee, C. D. et al. (2008). A prospective study of cardiorespiratory fitness and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, *31*, 550-555.
- Takemura, Y., Kikuchi, S., Inaba, Y., Yasuda, H., & Nakagawa, K. (1999). The protective effect of good physical fitness when young on the risk of impaired glucose tolerance when old. *Prev.Med.*, *28*, 14-19.
- Trovati, M., Carta, Q., Cavalot, F., Vitali, S., Banaudi, C., Lucchina, P. G. et al. (1984). Influence of physical training on blood glucose control, glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care*, *7*, 416-420.
- Ugur-Altun, B., Altun, A., Tatli, E., & Tugrul, A. (2005). Factors related to exercise capacity in asymptomatic middle-aged type 2 diabetic patients. *Diabetes Res.Clin.Pract.*, *67*, 130-136.
- Usui, C., Asaka, M., Kawano, H., Aoyama, T., Ishijima, T., Sakamoto, S. et al. (2010). Visceral fat is a strong predictor of insulin resistance regardless of cardiorespiratory fitness in non-diabetic people. *J.Nutr.Sci.Vitaminol.(Tokyo)*, *56*, 109-116.
- Vanninen, E., Uusitupa, M., Siitonen, O., Laitinen, J., & Lansimies, E. (1992). Habitual physical activity, aerobic capacity and metabolic control in patients with newly-diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: effect of 1-year diet and exercise intervention. *Diabetologia*, *35*, 340-346.
- Wallace, T. M., Levy, J. C., & Matthews, D. R. (2004). Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, *27*, 1487-1495.
- Wareham, N. J., Jakes, R. W., Rennie, K. L., Mitchell, J., Hennings, S., & Day, N. E. (2002). Validity and repeatability of the EPIC-Norfolk Physical Activity Questionnaire. *Int.J.Epidemiol.*, *31*, 168-174.
- Wareham, N. J., Jakes, R. W., Rennie, K. L., Schuit, J., Mitchell, J., Hennings, S. et al. (2003). Validity and repeatability of a simple index derived from the short

physical activity questionnaire used in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr.*, 6, 407-413.

Wei, M., Gibbons, L. W., Kampert, J. B., Nichaman, M. Z., & Blair, S. N. (2000). Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann.Intern.Med.*, 132, 605-611.

Wei, M., Gibbons, L. W., Mitchell, T. L., Kampert, J. B., Lee, C. D., & Blair, S. N. (1999). The association between cardiorespiratory fitness and impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus in men. *Ann.Intern.Med.*, 130, 89-96.

WHO (2011): Chronic diseases and health promotion. Hentet 26.mai 2011 fra: http://www.who.int/chp/media/news/releases/2011_1_diabetes/en/index.html

WHO (2006): Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Hentet 26.mai 2011 fra: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20ofs20diabetes_new.pdf

WHO: *Diabetes fact sheet N°312*. Hentet 26. mai 2011 fra: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>

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

Zanuso, S., Jimenez, A., Pugliese, G., Corigliano, G., & Balducci, S. (2010). Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol.*, 47, 15-22.

Zoppini, G., Targher, G., Zamboni, C., Venturi, C., Cacciatori, V., Moghetti, P. et al. (2006). Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. *Nutr.Metab Cardiovasc.Dis.*, 16, 543-549.

Tabelloversikt

Tabell 2.1: Oversikt over studier på fysisk aktivitet og markører for metabolsk kontroll blant type 2-diabetikere. Forkortelser representerer forsøkspersoner (FP), fysisk aktivitet (FA), fastende glukose (F.gluk), fastende insulin (F. ins) og fysisk form (FF).....	20
Tabell 3.1: Denne tabellen viser inklusjons- og eksklusjonskriterier for deltakelse i Excadi-studien.....	29
Tabell 3.2: Beskrivelse av indeksgrupper for fysisk aktivitet.....	31
Tabell 4.1: Beskrivende karakteristikk av deltakerne. Verdiene er oppgitt som antall deltakere (N), gjennomsnitt, standardavvik (SD), median og høyeste og laveste verdi (min-maks).....	34
Tabell 4.2: Oversikt over medikamentell bruk blant deltakerne i studien.....	35
Tabell 4.3: Markører for metabolsk kontroll. Verdiene er oppgitt som antall deltakere (N), gjennomsnitt (SD), median og laveste og høyeste verdi (min-maks).....	35
Tabell 4.4: Oversikt over de to variablene (Fysisk aktivitet i yrke og timer fysisk aktivitet per uke) som danner grunnlaget for totalt fysisk aktivitetsnivå per uke.....	36
Tabell 4.5: Gruppeinndeling i tertiler, hvor 1 representerer de moderate inaktive, 2 de moderate aktive og 3 de aktive (n=52).....	36
Tabell 4.6: Oversikt over sammenhengen mellom fysisk aktivitet og markører for metabolsk kontroll.....	37
Tabell 4.7: Variabler målt under og etter fysisk test på tredemølle. Verdiene representerer antall deltakere (N), gjennomsnitt, standardavvik (SD) og laveste og høyeste verdi (min-maks).....	39
Tabell 4.8: Sammenhengen mellom fysisk form og metabolsk kontroll. Verdiene representerer regresjonskoeffisienten (B), kvadratet av korrelasjonen (R^2), signifikansnivå og konfidensintervall (CI).....	41
Tabell 4.9: Sammenhengen mellom fysisk form og metabolsk kontroll. Verdiene representerer regresjonskoeffisienten (B), kvadratet av korrelasjonen (R^2), signifikansnivå og konfidensintervall (CI).....	41
Tabell 4.10: Fordeling i tertiler av deltakerne. Tabellen viser grenseverdier i VO ₂ -peak for tertilene (n=52).....	42

Figuroverskrift

Figur 2.1: Figuren viser fire dose- responskurver for glukose og insulin. (Kahn, 1978).....	14
Figur 2.2: Figuren viser insulinets peak-respons til glukosebelastning for personer med: □, =normal glukosetoleranse, ▨, = redusert glukosetoleranse og ■ = type 2-diabetes. Insulinresponsen reduseres progressivt fra normal- til redusert glukosetoleranse, og til type 2-diabetes (Bergstrom et al., 1990).....	15
Figur 2.3: Denne figuren viser forskjellen i glukoseopptak etter 90 dager styrketrening, og etterfølgende 90 dager uten trening (Andersen et al., 2003).....	19
Figur 2.4: Mulige mekanismer bak effekten av fysisk aktivitet på insulinvirking og blodsukkerkontroll ved type 2-diabetes. Rd = glukoseopptak, HGO = glukoseutskillelse fra lever (Ivy et al., 1999).....	21
Figur 3.1: Figuren viser hvordan og hvor mange deltakere som ble inkludert til Excadi-studien 2010. Totalt 52 av 150 inviterte ble inkludert.....	28
Figur 3.2: Deltaker i gang med tredemølltest.....	32
Figur 3.3: Kapillær blodprøve.....	32
Figur 3.4: Analyse av blodprøve (Bergman diagnostika, Radiometer Copenhagen ABL 700 series).....	32
Figur 4.1: Stolpediagrammet viser gjennomsnittlig nivå av insulinsensitivitet (%) ± 1 standardfeil (n=39).....	37
Figur 4.2: Stolpediagrammet viser gjennomsnittlig nivå av insulinresistens ± 1 standardfeil (n=39).....	38
Figur 4.3: Stolpediagrammet viser gjennomsnittlig nivå av HbA1c (%) ± 1 standardfeil (n=52).....	38
Figur 4.4: Scatterplottet viser sammenhengen mellom VO_{2peak} og insulinsensitivitet.....	39
Figur 4.5: Stolpediagrammet viser gjennomsnittlig nivå av IS ± 1 standardfeil. Grensesignifikant sammenheng mellom gruppe 1 og 3 (p=0,053, n=39).....	43

Forkortelser

IR	Insulinresistens
IS	Insulinsensitivitet
VO_{2max}/VO_{2peak}	Maksimalt oppnådd oksygenopptak

Vedlegg

Vedlegg 1

Forespørsel om deltagelse i forskningsprosjekt

Kjære

Med bakgrunn i din tidligere deltagelse i ASCET-studien, ledet av Alf Åge Pettersen ved Oslo universitetssykehus Ullevål, inviteres du med dette til å være med i en ny klinisk studie som utgår fra samme forskningsgruppe. Studien vil starte opp nå i sommer 2010, og er planlagt avsluttet omkring årsskifte 2011/ 2012.

Vedlagt finner du nærmere informasjon om bakgrunn og hensikt med studien, og hva den vil innebære for deg som deltager. Kort fortalt er dette en studie på effekten av fysisk trening hos personer med både kransåresykdom og type 2-diabetes.

Vi håper at du er interessert i å delta, og har **allerede reservert tidspunkt for første undersøkelsesdag** ("testdag") i studien. Du har fått time:

Dag: _____ Dato: _____
Klokken: _____

Oppmøte ved: **SENTER FOR KLINISK HJERTEFORSKNING, ROM 159, HJERTEMEDISINSK POLIKLINIKK** (Medisinsk inngang, Bygg 3, 1. etasje).

Ta med: **Gode sko og eventuelt treningstøy /skift.**

Det vil bli konsultasjon med lege, EKG-undersøkelse og tredemølletest for måling av oksygenopptak. Det hele vil ta ca 2 timer.

Vi vil sette pris på om du tar kontakt med en av de undertegnede for å **bekreft**/**avkreft** om du vil delta i studien, om tidspunktet passer, eller hvis du har spørsmål angående studien.

På forhånd takk!

Med vennlig hilsen

Rune Byrkjeland

Lege
med 23015884/90636911

rune.byrkjeland@uus.no

Ingebjørg Seljeflot

Professor dr. philos
22119323

Svein Solheim

Overlege dr.
23027541

Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

”Fysisk trening hos personer med kransåresykdom og type 2 diabetes”

Bakgrunn

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en forskningsstudie som har til hensikt å undersøke effekten av fysisk trening hos personer med kransåresykdom og type 2 diabetes.

Du inviteres til å være med i studien på bakgrunn av din deltagelse i ASCET-studien. Denne studien ledes av samme forskningsgruppe ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Gjennom ASCET-studien har vi kjennskap til at du har kransåresykdom og i tillegg type 2 diabetes eller har fått påvist forhøyet blodsukker på en eller flere blodprøver.

Type 2 diabetes gir økt risiko for utvikling av kransåresykdom og kan forårsake mer alvorlig kransåresykdom hos personer som har begge diagnoser. Det er økende forekomst av type 2 diabetes i verden og andelen av pasienter med kransåresykdom som i tillegg har type 2 diabetes, stiger. Forskning har vist at fysisk trening har gunstig innvirkning på både kransåresykdom og type 2 diabetes, men nøyaktig hvilke mekanismer som er involvert er ikke fullt ut kartlagt. I tillegg er det få studier som har undersøkt virkningen av fysisk trening hos personer med *begge* disse sykdommene. På bakgrunn av dette ønsker vi å se nærmere på ulike effekter av fysisk trening hos personer med både kransåresykdom og type 2 diabetes.

Hva innebærer studien?

De som er interessert i å delta vil bli innkalt til en ”testdag” på Oslo Universitetssykehus, Ullevål, bestående av legekonsultasjon og en test på tredemølle. Sykdomsstatus og eventuelle begrensninger i forhold til trening vil bli kartlagt, sikkerheten ved deltagelse i et treningsprogram vil bli vurdert og fysisk form vil bli testet.

Deltagerne vil deretter bli innkalt til en ”undersøkelsesdag”, også på Oslo Universitetssykehus, Ullevål, hvor det vil bli utført flere undersøkelser: Blodprøver, urinprøve, ultralyd av hjerte, ultralyd av blodårer på halsen og vevsprøve fra fettvev. I tillegg vil man bli bedt om å fylle ut spørreskjema angående livskvalitet og kostvaner.

Deltagerne vil bli tilfeldig fordelt i to grupper – en treningsgruppe og en kontrollgruppe. Treningsgruppen deltar i et 12 måneders treningsprogram utviklet i samarbeid med Norges Idrettshøyskole. Treningsprogrammet vil bestå av fellestreninger i sal på Norges Idrettshøyskole og individuell trening hjemme. Mengden og intensiteten på treningen vil til å begynne med være lav og tilpasset personer uten tidligere treningserfaring, for

deretter å øke over en periode på ca to måneder til man er på et nivå der man trener minst 150 minutter per uke, fordelt på minimum tre dager.

Etter 12 måneder vil alle deltagere gjennomgå de samme undersøkelser som ble gjennomførte ved starten av studien. Det vil i tillegg bli tatt blodprøver etter 3 og 6 måneder av alle deltagerne.

Kontrollgruppen vil bli fulgt opp på vanlig måte av fastlege, men delta i oppfølgingsundersøkelsene.

Alle resultater på de utførte undersøkelsene og testene vil bli lagret, og vi ber om din tillatelse til å bruke disse opplysningene i forskningsprosjektet.

Mulige fordeler og ulemper

Deltagere som trekkes til treningsgruppen vil gjennom et strukturert treningsprogram få mulighet til å bedre sin fysiske form, med de gunstige innvirkninger-dette kan ha på mange kroppslige funksjoner. Fysisk aktivitet kan dog i seg selv ha uheldige effekter hos enkelte personer med kransåresykdom. Et av formålene med legekonsultasjonen og tredemølltesten under "testdagen" er å identifisere eventuelle risikopersoner for dette. Tredemølltesten utføres i trygge omgivelser og med lege til stede. Resultatet av testen vil danne grunnlaget for individuelle anbefalinger angående hvilke intensitetsgrenser man bør holde seg innenfor under trening.

Hos personer med liten treningsbakgrunn vil det også være en risiko for belastningsskader i muskel-/skjelettsystemet når man starter opp med trening, men gjennom gradvis opptrapping av treningen og tett oppfølging av kompetente personer vil denne risikoen minimaliseres.

Deltagere i kontrollgruppen vil ikke ha spesielle fordeler av studien, bortsett fra den informasjon og kunnskap de får gjennom den kliniske oppfølging og de undersøkelsene de gjennomgår. Erfaringene fra studien vil senere kunne hjelpe andre med samme diagnoser.

6.1 Biobank

Blodprøver og fettvevsbiopsier som blir tatt og informasjonen utledet av dette materialet, vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet inngår i biobanken, Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Biobanken planlegges å vare til 2030. Etter dette vil materialet bli ødelagt etter interne retningslinjer.

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 vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer/direkte gjenkjennende 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. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. 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 opplysninger. Opplysningene blir senest slettet 2030.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Dersom du ikke ønsker å delta, trenger du ikke å oppgi noen grunn, og det får ingen konsekvenser for den videre behandlingen du får ved sykehuset.

Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på neste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling på sykehuset.

Studien ledes av de ansvarlige for ASCET-studien, professor Harald Arnesen og professor Ingebjørg Seljeflot. Lege Rune Byrkjeland, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål vil være kontaktperson og ledende prosjektmedarbeider for denne studien. Dersom du senere ønsker å trekke deg, kan du kontakte sistnevnte på telefon 22115884/ 22119100.

Samtykke for deltakelse i studien

Jeg er villig til å delta i studien

(Signert av prosjektdeltaker, dato)

Bekreftelse på at informasjon er gitt deltakeren i studien

Jeg bekrefter å ha gitt informasjon om studien

(Signert, rolle i studien, dato)

Vedlegg 2

Appendix – EPIC physical activity questions

1. We would like to know the type and amount of physical activity involved in your work. Please tick what best corresponds to your present activities from the following four possibilities:

- Sedentary occupation _____

Validity and repeatability of a simple energy expenditure index

413

You spend most of your time sitting
(such as in an office)

- *or* Standing occupation _____

You spend most of your time standing or walking.
However, your work does not require intense physical effort (e.g. shop assistant, hairdresser, guard, etc.)

- *or* Physical work _____

This involves some physical effort including handling of heavy objects and use of tools (e.g. plumber, cleaner, nurse, sports instructor, electrician, carpenter, etc.)

- *or* Heavy manual work _____

This involves very vigorous physical activity including handling of very heavy objects (e.g. docker, miner, bricklayer, construction worker, etc.)

2. In a typical week during the past 12 months, how many hours did you spend on each of the following activities? (Put '0' if none)

- Walking, including walking to work, shopping and leisure

in summer _____ hours per week
in winter _____ hours per week

- Cycling, including cycling to work and during leisure time

in summer _____ hours per week

in winter _____ hours per week

- Gardening

in summer _____ hours per week
in winter _____ hours per week

- Housework such as cleaning, washing, cooking, childcare

_____ hours per week

- Do-it-yourself

_____ hours per week

- Other physical exercise such as keep fit, aerobics, swimming, jogging

in summer _____ hours per week
in winter _____ hours per week

3. In a typical week during the past year did you practise any of these activities vigorously enough to cause sweating or a faster heartbeat?

Yes ____ No ____ Don't know ____

- If yes, for how many hours per week in total did you practise such vigorous physical activity? (Put '0' if none)

_____ hours per week

4. In a typical day during the past 12 months, how many floors of stairs did you climb up? (Put '0' if none)

_____ floors per day

Vedlegg 3

Borg skala

”Hva er Borg skala

Borg RPE (Ratings of Percieved Exertion). Dette er en tallskala som er utviklet for å forsøke å standardisere den subjektive opplevelse av anstrengelse ved ulike grader av fysisk aktivitet. Skalaen går fra 6 til 20 hvor 6 indikerer at aktgiviteten ikke er anstrengende og 20 at den er maksimalt anstrengende. Skalaen brukes mest i forbindelse med testing og opptrening av friske personer. Det finnes også en Borgs CR10 (Category Ratio) med 10 delst skala egnet til å estimere grad av smertre ved testing og opptrening av syke personer, som for eksempel angina pectoris og muskel-skjelett plager.

Hva påvirker graderingen

Skalaen er kjønn- og aldersuavhengig. Den subjektive opplevelsen av anstrengelse er avhengig av personens fysiske form. Både muskelstyrke og aerob kapasitet reduseres med økende alder. Blant annet reduseres aerob kapasitet med ca. 10% hvert 10. år fra 20-årsalder. Dette betyr at det å gå 6.4 km i timen vil for en 20-åring oppleves meget lett, for en 60-åring litt anstrengende og for en 80-åring anstrengende. Ved anbefalinger for fysisk aktivitet kan en slik skala være nyttig. Meget lett tilsvarer tall mellom 6 og 10, moderat intensitet tilsvarer 12-14 og anstrengende intensitet tilsvarer 15-16.”

<http://www.portamedicus.no/ArticleDisplay.aspx?MenuId=4259&ContentId=6634>

Borgs skala

- 6 Ikke anstrengende
- 7 Meget, meget lett
- 8
- 9 Meget lett
- 10
- 11 Ganske lett
- 12
- 13 Litt anstrengende
- 14
- 15 Anstrengende
- 16
- 17 Meget anstrengende
- 18
- 19 Svært anstrengende
- 20 Maksimalt anstrengende

