

Betydningen av genetikk for aerob kapasitet og effekt av trening

Bacheloroppgave i bevegelsesvitenskap

BEV2900 - Vår 2019

Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap, NTNU

Kandidatnummer: 10027, 10025, 10042.

Antall ord i abstrakt: 158

Antall ord i oppgaven: 4722

Abstrakt

Bakgrunn: Tidligere forskning indikerer at genetikk og spesifikke genotyper kan ha en effekt på aerob trening og aerob kapasitet. Målet med denne litteraturstudien er å se nærmere på spesifikke gener opp mot aerob kapasitet og gener opp mot effekt av aerob trening.

Metode: Litteratursøk gjennomført i denne studien fokuserte på nøkkelord som “genetikk” “Vo2max” og “cardiorespiratory fitness” i databasene Embase og Medline.

Resultat: 8 studier ble inkludert i studien for å se på 5 forskjellige genotyper. 3 av disse så på sammenhengen mellom genotypene EPAS1, CKM og ACTN3 og aerob kapasitet. 5 studier så på sammenhengen mellom ACE og PPARGC1A og effekten av aerob trening. Alle 8 studier indikerte en positiv sammenheng mellom genotypene og både aerob kapasitet og effekten av trening på aerob kapasitet.

Konklusjon: Litteraturstudien vår indikerer en sammenheng mellom EPAS1, CKM og ACTN3 genet og aerob kapasitet. Samt en sammenheng mellom ACE og PPARGC1A og effekt av aerob trening.

Nøkkelord: Aerob kapasitet, Genetikk, Trening, Vo2Max.

Abstract

Background: Previous research indicates that genetics and specific genotypes may have an effect on aerobic training and aerobic capacity. The aim of this review is to look at specific genes and their effect on aerobic capacity as well as their effect on the output of aerobic training.

Method: Literature included in this study was found by focusing on key-words like “genetics”, “Vo2max” and “cardiorespiratory fitness” in the databases Embase and Medline.

Results: 8 studies was included in this assignment to assess 5 different genotypes. 3 of these looked at the correlation between the EPAS1, CKM and ACTN3 genotypes and their effect on aerobic capacity. 5 studies looked at the correlation between the ACE and PPARGC1A genotypes and their effect on the output of training on aerobic capacity. All 8 studies indicated a positive correlation between the genotypes and both aerobic capacity and the effect of aerobic training.

Conclusion: Our review indicates that there is a correlation between the EPAS1, CKM and ACTN3 gene and aerobic capacity. As well as a correlation between the ACE and PPARGC1A genes and their effect on aerobic training.

Keywords: Aerobic capacity, Genetics, Training, Vo2Max.

Innledning

Ifølge verdens helseorganisasjon (WHO) er 1 av 4 personer globalt for lite fysisk aktiv og mer enn 80% av den voksne befolkningen i verden er ikke tilstrekkelig nok fysisk aktiv. Fysisk inaktivitet har blitt en av de ledende risikofaktorene for død og er et stort problem i verden i dag. Fysisk inaktivitet er også en risikofaktor for blant annet kardiovaskulære sykdommer og diabetes. Fysisk aktivitet har vist seg å gi helsefremmende effekter som å forebygge mot disse sykdommene (World Health Organization, 2018).

En persons fysiske form sier noe om en persons evne til å utføre fysisk aktivitet. Fysisk form kan for eksempel innebære aerob kapasitet, muskelstyrke, bevegelighet og hurtighet (Bahr, 2014). Har man god fysisk form presterer man bedre i fysiske aktiviteter. Ved å drive med regelmessig fysisk aktivitet vil man få mer overskudd og bli i bedre stand til å takle krav og utfordringer i hverdagen. Fysisk aktivitet kan også være med på å forebygge sykdommer som for eksempel diabetes, hjerte- karsykdom og fedme (Helsedirektoratet, 2019).

Maksimalt oksygenopptak, også kjent som Vo_2Max , er en av de mest vanlige målemetodene for kardiorespiratorisk fitness og fysisk form. Oksygenopptaket måler hvor mye oksygen kroppen klarer å ta opp og utnytte ved trening, dette gir muligheten til å måle kroppens kapasitet. Vo_2Max måles i millimeter av oksygen brukt per minutt per kilogram av kroppsvekt (mL/kg/min). Dette setter en maksimumsgrense for en persons aerobe utholdenhet og kapasitet (Jarstad, 2018).

Tvillingstudier analysert av Schutte med kolleger i en metaanalyse-studie indikerer at fra barnealderen og opp til ung voksen alder kan over halvparten av de individuelle forskjellene i Vo_2Max skyldes genetiske faktorer (Schutte, Nederend, Hudziak, Bartels & Geus, 2016). I sin studie fant de gjennom sin genetiske analyse at 60% av den totale variasjonen i målt VO_2maks i ml/min og 55% av den totale variasjonen målt i VO_2maks i $ml \cdot min^{-1} \cdot kg^{-1}$ kan forklares av genetiske faktorer (Schutte et al., 2016). Vi vet at hvor fysisk aktiv man er avhenger både av miljøet rundt, men også av genetikk. Hvor god aerob kapasitet en person har kan være genetisk bestemt, og hvor stort utbytte man får av trening avhenger ikke kun av treningsmengde, men også av den genetiske disposisjonen (Johannessen, 2009). Mange opplever forskjellig utbytte av trening og dette kan henge sammen med hvilke gener man har og ikke. Hvert individ har sin unike kombinasjon av gener fra både mor og far som utgjør arveanlegget. Gener inneholder oppskriften for ulike egenskaper hos organismer (Martinsen, 2019).

Polymorfisme er en normal genetisk variasjon som forklarer forekomsten av to eller flere varianter av samme gen (Martinsen, 2019). De forskjellige genene deles også opp i alleler, Store Norske Leksikon definerer en allele som: “... *alternative utgaver av ett og samme gen*” (Voje, 2019).

Formålet med denne oppgaven er å se på forskning rundt genetikk og fysisk aktivitet med fokus på aerob kapasitet og effekt av trening på aerob kapasitet. Vi skal prøve å finne ut om det finnes spesifikke gener som gir en større effekt av trening og om enkelte personer har gener som gjør at de har en høyere aerob kapasitet uavhengig av treningsform. Problemstillingen vi skal forsøke å besvare i denne oppgaven er: *Finnes det gener som er relatert til aerob kapasitet, og som kan påvirke effekten av aerob trening?*

Metode

Litteratursøket ble gjennomført ved hjelp av to databaser, Medline og Embase. Nøkkelordene som ble brukt i søket var “gene”, “genetics”, “training”, “exercise”, “physical activity”, “oxygen consumption”, “ VO_2max ” og “cardiorespiratory fitness”. I tillegg ble søket på Embase begrenset med kriterier som “human”, og “adult”. Søket med disse nøkkelordene ga et resultat på 495 ulike artikler i medline og 696 ulike artikler i Embase, hvorav 1185 ble ekskludert basert på tittel og abstrakt. Eksklusjon ble gjennomført på artikler som ikke var relevante for vår studie, eksempler på dette er artikler med fokus på genetikk og trening i samsvar med spesifikke sykdommer som diabetes, samt artikler med en forsøksgruppe med barn under 18 år eller eldre over 75 år. Litteraturlisten til de 6 artiklene som møtte våre kriterier ga oss 2 ekstra artikler relevant for studien. Dette ga oss 8 artikler som danner utgangspunkt for resultatet i denne oppgaven.

Resultat

Basert på studiene innhentet gjennom litteratursøket forklart i metoddelen, ble det samlet en rekke data på gener som kan ha en effekt på aerob kapasitet eller utbytte av trening på aerob

kapasitet. Første del vil være relatert til aerob kapasitet, deretter vil vi se på effekten av trening på aerob kapasitet. Alle resultatene blir kort presentert i en tabell under:

Tabell 1: Sammendrag av inkluderte artikler

Forfatter, år, land	Deltakere	Målet på fysisk aktivitet	Gener	Resultat
Bondareva, 2016, Russland	N = 241 russiske atleter N = Kontrollgruppe (ikke-atleter) 18-27 år.	VO2max tredemølletest, case-control studie.	EPAS1	Atleter: 38% for A allelet og 62% for G allelet. Kontrollgruppe: 25.5% for A allelet og 74.5% for G allelet.
Gronek, 2013, Polen	N = 156 atleter N = 83 kontroller 18-26 år.	VO2max Tredemølletest, case-control studie.	CKM	Kvinnelige atleter: AA og AG genotype. subgruppe: AA og GG genotype. p<0.01. Signifikant forskjell i VO2max.
Deschamps, 2015, Canada	N = 200 deltakere 23 ± 4.2 år.	VO2max Tredemølletest, tverrsnittstudie.	ACTN3	RR viste en signifikant sammenheng. p=0.002.
Cerit, 2006, Tyrkia	N = 186 deltakere Alder ikke oppgitt.	VO2max 2 treningsøkter per dag, 6 dager i uken i 6 mnd. 2400m løpetest. Kohortstudie.	ACE	Viser en lineær trend: DD > ID (p<0.01) > II (p<0.05).
Li, 2018, Malaysia	N = 33 atleter N = 33 ikke atleter 18-25 år.	VO2max Tredemølletest, case-control studie.	ACE	Atleter: Statistisk signifikant høyere VO2max med genotypene II og ID sammenlignet med DD (p<0-05). Ikke-atleter: Statistisk signifikant høyere VO2max med genotypen II sammenlignet med ID og DD (p<0.01).
Bueno, 2016	N = 150 aktive menn 25.0 ± 3.0 år.	VO2max Tredemølletest, tverrsnittstudie.	ACE	II hadde høyere VO2max enn ID og DD. Var ikke signifikante p=0.086.
Nishida, 2014, Japan	N = 115 japanske menn 40-74 år.	VO2max Ergometersykeltest, tverrsnittstudie.	PPARGC1A	VO2max nivåene var lik blant genotypene (p trend=0.0587). Ingen statistisk signifikant forskjell mellom Gly/Gly

				og Gly/Ser (p trend=0.760).
Tural, 2014, Tyrkia	N = 60 atleter, 21.38 ± 2.83 år. N = 110 ikke- atleter, 25.92 ± 2.88 år.	VO2max 20m Flernivå test, case-control studie.	PPARGC1A	Signifikant større andel av GlyGly genotypen hos kontrollgruppen i motsetning til atletgruppen (p<0.001). Signifikant forekomst av gly482 hos kontrollgruppen i motsetning til atletene (p<0.001).

Aerob kapasitet

I den første studien ble det sett på EPAS1 genet og aerob kapasitet. EPAS1 genet spiller en rolle for kroppens evne til å tilpasse seg endringer i oksygennivå (U.S National Library of Medicine, 2019a). Bondareva og kolleger gjennomførte en studie bestående av 241 Russiske atleter fra ulike idretter sammenlignet med en kontrollgruppe på 92 ikke-atleter. Alle deltakerne i studien var menn mellom 18-27 år. Studien ble gjennomført i 2009 på Russian State University of Physical Education, Sport, Youth and Tourism i Moskva. Vo2Max ble testet gjennom en tredemølle test (Bondareva, Beleer & Godina, 2016).

Forskjellen i EPAS1 genotypene AA og AG var statistisk signifikant mellom atlet gruppen og kontrollgruppen (p = 0.03). Frekvensen av EPAS1 allelet i gruppen med atleter var 38% for EPAS1*A og 62% for EPAS1*G. For gruppen som ikke var atleter var frekvensen av EPAS1 allelet 25.5% for EPAS1*A og 74.5% for EPAS1*G (p = 0.003). Odds ratioen var 1.784 (95% CI 1.221 - 2.606). Noe som antyder fordelten med å ha EPAS1 A allele over G allele. Analysen av sammenheng mellom EPAS1 AG genotypen og Vo2Max har ikke vist signifikant sammenheng, mens AA genotypen indikerte en høyere Vo2Max (Bondareva et al., 2016).

Gruppen med atleter ble delt i 3 undergrupper basert på resultatet av VO2max når de løp på tredemølle. Forskjellen mellom frekvensen av de testede genotypene mellom gruppene var ikke signifikant (p = 0.51), men frekvensen av AA genotypen økte fra 8.5% hos atleter med lav VO2max til 14% hos atleter med høy VO2max. Gruppen som hadde høyest VO2max hadde lavest frekvens av GG genet. Allele frekvensen for gruppen med moderat VO2max (38.1% for EPAS1*A og 61.9% for EPAS1*G) og for høy VO2max (41.8% for EPAS1*A og 58.2% for EPAS1*G) er signifikant forskjellig fra kontrollgruppen (p = 0.006) og (p = 0.001). Det er ingen forskjell i frekvensen av allelene mellom kontrollgruppen og atletene som hadde lav VO2max (34% for EPAS1*A og 66% for EPAS1*G) (p = 0.18). Ratioen mellom atletene med høy VO2max sammenlignet med kontrollgruppen er 2.099 (95% CI 1.221-3.607). Økningen av frekvensen av A allelet indikerer en dobling av sjansen for å oppnå høy VO2max (Bondareva et al., 2016).

I den andre studien om aerob kapasitet ble genet CKM sett på. Dette genet spiller en viktig rolle i homeostasen av cellulært adenosine triphosphat (ATP) (Gronek et al., 2013). Gronek og kolleger gjennomførte en studie i Polen på 239 deltakere mellom 18-26 år, hvor 154 var menn og 85 var kvinner. Atleter fra forskjellige sportsgrener representert fra forskjellige nivåer, inkludert nasjonale landslag, ble sammenlignet opp mot en kontrollgruppe bestående av studenter ved et universitet i Polen. Deltakerne ble også delt inn i subgrupperinger for å

skille mellom de forskjellige idrettsgrenene og deres fokusområder: Hurtighet og styrke- atleter, Utholdenhet i hurtighet og styrke- atleter og Utholdenhets- atleter.

Gronek og kolleger fant gjennom analyse av resultat en indikasjon på signifikant forskjell i VO₂max for kvinnelige atleter med AA og AG genotypen av CKM genet i Utholdenhet i hurtighet og styrke- subgruppen sammenlignet med AA og GG genotypen ($p < 0.01$). Analyse viste også en signifikant forskjell i gjennomsnittsverdier av maksimalt oksygenopptak mellom AA, GA genotypen opp mot AA, GG genotypen i den kvinnelige utholdenhet i hurtighet og styrke- subgrupperingen. Det ble også indikert en signifikant forskjell mellom maksimalt oksygenopptak mellom AA, GA og AA, GG genotypen i den kvinnelige utholdenhet i hurtighet og styrke- subgruppen. (Gronek, Holdys, Kryściak & Stanislawski, 2013).

I den tredje studien ble ACTN3 genet sett på i forhold til aerob kapasitet. ACTN3 genet deltar i å generere raskere kontraksjoner i muskulaturen (Deschamps et al., 2015). Deschamps og kolleger gjennomførte en studie på 200 unge voksne menn og kvinner mellom 18-35 år med en gjennomsnittsalder på 23 ± 4.2 år, $n=98$ menn og $n=102$ kvinner. Data brukt av Deschamps og kolleger ble hentet fra "Assessing inherited markers of metabolic Syndrom in the Young study", kjent som "AIMMY" studien. Alle deltakerne ble rekruttert ved University of Calgary i Canada (Deschamps et al., 2015).

Deschamps med kolleger fant en indikasjon på at ACTN3 genotype varianten RR ble vist å ha signifikant sammenheng med en forbedret VO₂max ($p = 0.002$) i motsetning til RX og XX varianten. Sammenhengen mellom ACTN3 genotypen og VO₂Max målene var hovedsakelig til stede hos kvinner, hvor menn i studien hadde nær signifikante tall $p = 0.052$ i tester med RR opp mot RX genotype (Deschamps et al., 2015).

Effekt av trening

I den første studien vi så på om effekt av trening, så de på ACE genet som gir instruksjoner for fremstillingen av angiotensin-konverterende enzymet (U.S National Library of Medicine, 2019b). Cerit med kolleger gjennomførte en studie på 186 mannlige hvite, ikke-elite, tyrkiske militære rekrutter med fokus på ACE genet og effekt av trening. Distribusjonen av ACE genotypene i gruppen var 16.7% II, $n=31$, 46.2% ID, $n=86$ og 37.1% DD, $n=69$. Grunnlags prestasjonen på en 2400 meter løpetest var ikke forskjellig mellom ACE genotype grupperingene. Analyse av resultatene viste en signifikant forskjell i økt prestasjon i en 2400 meter løpetest blant en gruppe subjekter med ACE DD genotypen opp mot ID ($p < 0.01$) og II ($p < 0.05$) genotype grupperinger. Resultatene viste en lineær trend hvor ACE DD genotypen $>$ ACE ID genotypen $>$ ACE II genotypen. (P verdi for Pearson $\chi^2 = 0.461$ og P verdi for lineær av lineær sammenheng = 0.001) (Cerit, Colakoglu, Erdogan, Berdeli & Cam, 2006).

I den andre studien vi så på fant Li og kolleger i sin studie av ACE en statistisk signifikant høyere VO₂max hos ikke-atleter med genotypen II, sammenlignet med de som hadde genotypen ID og DD ($p < 0.01$). Atletene hadde en statistisk signifikant høyere VO₂max med genotypen II og ID sammenlignet med de som hadde genotypen DD ($p < 0.05$). Denne studien ble gjort på 66 mannlige malaysiske menn. 33 av disse personene var i gruppen med atleter og 33 personer var i gruppen med ikke atleter. VO₂max ble funnet ved at deltakerne gjennomførte en tredemølletest (Li, Ooi, Tan & Zilfalil, 2018).

I en tredje studie om ACE genotypen av Bueno og kolleger fant de en trend hvor II genotypen hadde høyere Vo₂Max enn ID og DD genotypene i en løpetest til utmattelse. Disse resultatene var derimot ikke signifikante med en p -verdi på $p=0.086$. Denne studien ble gjennomført ved et spesifikt punkt, i motsetning til over en treningsperiode. Dette kan ha

effekt på forskjellen i forhold til Cerit og kollegers funn. Studien ble gjennomført på 150 unge aktive menn (Bueno, Pasqua, Araújo, Lima-Silva & Bertuzzi, 2016).

En fjerde studie så på PPARGC1A polymorfismen og dens innvirkning på treningseffekten av aerob kapasitet. I mennesker koder PPARGC1A genet for flere sentrale enzymer som er involvert i fettsyreoksidasjon (Tural et al., 2014). I studien gjennomført av Nishida og kolleger så de på om det var en sammenheng mellom PPARGC1A polymorfismen og aerob kapasitet, denne studien var gjennomført på 115 Japanske middelaldrende menn i alderen 40-74 år. De fant ut at det var en assosiasjon mellom PPARGC1A Ser482 allele og høyere aerob kapasitet hos Japanske middelaldrende menn. Resultatet viste en signifikant assosiasjon mellom PPARGC1A Gly482Ser polymorfisme og laktatterskel, hvor Ser482 bærere hadde høyere laktatgrenseverdier enn Gly482 bærere (p trend= 0.026). Kovariansanalysen viste at forskjellen i laktatterskel mellom subjekter med Gly/Gly og Ser/Ser genotyper var statistisk signifikant ($p=0.032$). På en annen side var de estimerte VO₂max nivåene lik blant genotype gruppene (p trend= 0.0587). På samme måte viste kovariansanalysen ingen statistisk signifikant forskjell i VO₂max nivå mellom Gly/Gly og Gly/Ser-gruppene ($p=0.760$) (Nishida et al., 2014).

I vår femte studie av Tural og kolleger så de på PPARGC1A genet og utførte en test på 170 tyrkiske deltakere. Av disse var 60 stykker atleter som lå på et elitenivå innen utholdenhetstrening og 110 stykker var i kontrollgruppen. Atletene hadde en gjennomsnittsalder på 21.38 ± 2.83 . Kontrollgruppen hadde en gjennomsnittsalder på 25.92 ± 4.88 år. Atletene som ble inkludert i studien hadde deltatt på nasjonale/internasjonale friidrettskonkurranser mens kontrollgruppen bestod av ikke-atletiske friske individer som ble valgt ut av den tyrkiske populasjonen. I studien fant de at et gjennomsnitt på VO₂max for et utvalg Tyrkiske elite atleter var 42.14 ± 7.6 ml/(kg min) og for kontrollgruppen i studien var den 34.33 ± 5.43 ml/(kg min). Det ble vist en signifikant større andel av GlyGly genotype hos kontrollgruppen i motsetning til atletgruppen ($p<0.001$). Det ble også vist en signifikant forekomst av gly482 allele hos kontrollgruppen i motsetning til atletene ($p<0.001$) (Tural et al., 2014).

Diskusjon

I denne oppgaven har vi sett på studier om gener som har innvirkning på aerob kapasitet eller effekt av trening på aerob kapasitet. Alle studier vi har inkludert i resultatdelen antyder en positiv sammenheng mellom de utvalgte genene og aerob kapasitet eller effekt av trening.

I en studie vi så på ble det antydnet en sammenheng mellom genet EPAS1 og aerob kapasitet hos mannlige russiske atleter (Bondareva et al., 2016). I en annen studie fant de en sammenheng mellom genet CKM og aerob kapasitet hos atletiske polske menn og kvinner (Gronek et al., 2013). I den tredje studien vi så på ble det funnet en sammenheng mellom genet ACTN3 og aerob kapasitet hos kvinnelige studenter fra Canada (Deschamps et al., 2015).

Vi så også på studier hvor det ble sett på om det finnes en sammenheng mellom gener og effekt av trening. Her fant vi tre studier hvor de så en sammenheng mellom genet ACE og effekt av trening hos mannlige, hvite, ikke-elite tyrkiske militære rekrutter (Cerit et al., 2006), Malaysiske menn (Li et al., 2018) og et utvalg aktive menn (Bueno et al., 2016). To av studiene så på sammenhengen mellom genet PPARGC1A og effekt av trening. Den ene studien så på japanske middelaldrende menn (Nishida et al., 2014). Den andre så på tyrkiske atleter som lå på et elitenivå innen utholdenhetstrening (Tural et al., 2014).

Alle studiene så på forskjellige folkegrupper fra spesifikke land, noe som kan ha en innvirkning på om resultatene støtter opp mot eller motsier hverandre. Flere studier hadde små subjektgrupper eller kontrollgrupper, som kan føre til at resultater antyder sammenhenger hvor det egentlig ikke forekommer. Flere studier bør gjennomføres på disse genotypene for å støtte opp mot denne litteraturen og finne eventuelle sammenhenger og forskjeller mellom folkegrupper i en internasjonal setting.

Aerob kapasitet

EPAS1 genotyper koder for oppskriften på proteinet HIF-2a. Dette proteinet er en del av et større proteinkompleks som spiller en stor rolle for kroppens evne til å tilpasse seg endringer i oksygennivå (U.S National Library of Medicine, 2019a). Derfor kan høydetrening, utholdenhetstrening i tynn luft (1800-3000 m.o.h), ha en sammenheng med EPAS1 genotyper. Litteratursøk rundt EPAS1 genotyper ga få treff på sammenhengene med aerob kapasitet da de fleste studiene gjort på dette genet fokuserte på høydeopphold, spesielt gjort på Tibetanere. Vi fant kun en studie som omhandlet EPAS1 og generell aerob kapasitet. Vi mener derfor at man må være kritisk til resultatet da det ikke støttes opp av annen litteratur som vi har funnet med vårt søk. Denne studien ble gjennomført av Bondareva og kolleger, som antydte i sin studie en signifikant større forekomst av EPAS1 AA genotypen i sitt utvalg av russiske atleter opp mot en kontrollgruppe. Den indikerte sammenheng mellom AA genotypen og økt aerob kapasitet antyder at en signifikant forskjell skal kunne observeres blant eliteutøvere. Forekomsten av AA genotypen i studien til Bondareva og kolleger var 38% hos atletene og 25,5% i kontrollgruppen, tallene i studien kan være påvirket av den betraktelig mindre gruppen kontroller i studien. 92 kontroller ble sammenlignet med 241 atleter, og kan gi et falskt bilde på en eventuell sammenheng (Bondareva et al., 2016).

Et annet gen som har blitt studert i sammenheng med aerob kapasitet er CKM genotyper. Kreatin kinase (CK) også kjent som kreatin phosphokinase (CPK) spiller en viktig rolle i homeostasen av cellulært adenosine triphosphat (ATP), ved å katalysere konversjonen av kreatin og å konsumere ATP for å produsere Phosphocreatin og adenosine disphosphat (ADP). I mennesker er det flere subtyper av CK genotyper, som blant annet CKB i hjernen og CKM i muskulaturen (Gronek et al., 2013).

I likhet med vår gjennomgang av litteratur rundt EPAS1 genotyper ga også søket rundt CKM genotyper et relativt lavt antall studier relatert til genotyper og aerob kapasitet. En studie kvalifiserte seg til å være en del av denne studien ved å se på CKM opp mot aerob kapasitet. Dette gjør at denne studien også bør vurderes kritisk og at fremtidig litteratur bør støtte opp mot resultatet før det kan antydes som gjeldende. Gronek og kolleger sin studie om CKM genotypen har en relativt liten testgruppe, 239 individer hvorav 156 var atleter og 83 var kontroller. Individer som deltar i studien blir fra den allerede smale testgruppen videre delt opp i mindre grupperingen før de sammenlignes, noe som gir det enda mindre reliable resultater. Oppdelingen av atlet-gruppen bestående av 119 menn og 37 kvinner inn i 3 subgrupperinger gjør gruppene veldig små og kan gi indikasjoner på sammenhenger som muligens ikke er tilstede. Kontrollgruppen for studien er også minimal, med 35 menn og 48 kvinner. Sammenheng mellom CKM AA-AG genotypen og forbedret aerob kapasitet opp mot AA-GG genotypen ble bare funnet i kvinnelige subjekter, og bare i en av tre subgrupperinger i studien. Størrelsen på denne subgruppen ble ikke oppgitt. Eventuelle resultater i studien kan være begrenset til den Polske befolkningen og eventuelt andre liknende folkeslag i og rundt Øst-Europa.

Det tredje genet vi så på i sammenheng med aerob kapasitet var ACTN3 genet. I menneskers skjelettmuskulatur er α -actin-2 (ACTN2 genet) uttrykket i alle muskelfibertyper, α -actin-3 (ACTN3 genet) er i motsetning uttrykket i en undergruppe av fast-twitch glykolytiske muskelfibre hvor det deltar i å generere raskere kontraksjoner i muskulaturen. α -actin-3 ACTN3 uttrykk er vist å være fraværende i 18-20% av den globale populasjonen grunnet en vanlig polymorfisme i ACTN3 genet delt inn i RR, RX og XX genotyper (Deschamps et al., 2015). Deschamps og kolleger sin studie om ACTN3 genet hadde en god fordeling av menn og kvinner, med 98 menn og 102 kvinner, men subjektgruppen på totalt 200 personer er relativt liten i forhold til en befolkning. Dette kan gi indikasjoner på sammenhenger som kan skyldes tilfeldigheter i utvalget. Resultatene som indikerte en sammenheng mellom ACTN3 RR genotypen og Vo_2Max var statistisk signifikant hos kvinner i studien, resultatene hos menn var derimot kun nær signifikante.

Deschamps og kolleger nevner i sin diskusjon at resultatene ikke stemmer med deres forventninger opp mot tidligere forskning på feltet. Dette støttes opp av Silva og kolleger som i sin studie fant en indikasjon på sammenheng mellom ACTN3 577X polymorfisme og aerob kapasitet (Silva et al., 2015). I en populasjon med utrente individer så Silva og kolleger at bærere av ACTN3 XX genotypen hadde bedre absolutt og relativ VO_2 på den anaerobiske grensen, respiratorisk kompensasjonspunkt og maks trening enn det bærere av RR genotypen hadde. Denne forskjellen mellom genotypene ble ikke lenger observert etter gjennomført utholdenhetstrening. Videre ble økningen av aerobisk kapasitet etter trening mer tydelig i RR genotype bærere i motsetning til XX genotype bærere (Silva et al., 2015).

Utover disse to studiene er det meste av forskningen relatert til ACTN3 gjort på sprint og eksplosiv aktivitet. ACTN3 genotyper og deres effekt på Vo_2Max bør undersøkes nærmere, og dets funksjon på middels- og langtids utholdenhet bør forskes på i større grad.

Effekt av trening

ACE (angiotensin converting enzyme) er et gen som gir instruksjoner for fremstillingen av angiotensin-konverterende enzymet. Dette enzymet er i stand til å kutte proteiner. Den er en del av renin-angiotensinsystemet som regulerer blodtrykket og balansen av væsker og salter i kroppen (U.S National Library of Medicine, 2019b).

En studie på ACE genet ble gjennomført av Cerit med kolleger som fant en indikasjon på forskjell i effekt av aerob trening mellom DD, ID og II ACE genotypene. DD hadde større effekt enn ID som igjen hadde større effekt enn II. Studiet har sett på ACE genotypene i samsvar med et treningsprogram satt rundt en løpetest over en mellomdistanse på 2400 meter. Dette gir et resultat på en spesifikk type aerob aktivitet og kan variere ut i fra forskjellige distanser. Ut i fra denne studien ser det ut til at ACE DD genotypen gir en fordel i utvikling av kortvarig aerob utholdenhet i respons på trening (Cerit et al., 2006). Andre studier inkludert i denne oppgaven indikerte en motsatt effekt, med både Li med kolleger og Bueno med kolleger som i sine studier fant en indikasjon på at II genotypen hadde best effekt. Li med kolleger fant en signifikant sammenheng mellom II og ID genotypen over DD genotypen ($p < 0.05$) (Li et al. 2018), mens Bueno og kolleger indikerte en sammenheng med ikke signifikante tall ($p = 0.086$) (Bueno et al, 2016).

En siste artikkel som indikerer en fordel for II genotypen kommer fra Goh og kolleger. De fant i sin kohortstudie av asiatiske rugbyspillere at subjekter med ACE II genotypen har større sannsynlighet for å ha en høyere aerob kapasitet målt i VO_2maks og ventilasjonsgrense sammenlignet med de med ID genotypen. Resultatet indikerer at I allelen gir en fordel i aerob

kapasitet målt i VO₂maks og ventilasjonsgrense (Goh et al., 2009). En mulig svakhet med denne studien var at det kun var 17 subjekter som deltok.

Et annet gen som viser indikasjoner på en effekt av aerob trening er PPARGC1A genen. PPARGC1A (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) uttrykkes i høye nivåer i vev som kataboliserer fettsyrer, spesielt de i leveren, skjelettmuskulaturen og myokardiet. I mennesker koder PPARGC1A genen for flere sentrale enzymer som er involvert i fettsyreoksidasjon og de kontrollerer oksidativ fosforylering (Tural et al., 2014).

I Petr og medarbeideres litteraturstudie så de på om polymorfismene av PPAR genotypene og deres koaktivatorer, inkludert PPARGC1A, kan forutsi treningsresponsen til et spesifikt treningsstimuli. Hovedfunnet i studien var at PPAR genotypene og deres koaktivatorer kan forutsi menneskelig respons på aerob trening ved moderate intensiteter opp til laktatgrensen. Det ble indikert signifikante tegn på at PPAR kan bestemme den anaerobe treningseffekten som svar på treningsbelastninger. Spesifikt kan PPAR genen og dens polymorfisme ifølge Petr med kolleger forutsi høy respons, ingen respons eller til og med negativ respons for aerob trening estimert ved blant annet Vo₂peak og anaerob terskel. PPARGC1A rs8192678 Gly/Gly allelen har vært assosiert med større økning av individets anaerobe terskel og en større VO₂Max økning etter aerob trening enn PPARGC1A rs8192678 Ser allele bærere (Petr, Stastny, Zajac, Tufano & Masciejewska-skrendo, 2018).

He og kolleger sin studie på 102 kinesiske menn som nylig var blitt rekruttert til politiet indikerte derimot ingen sammenheng. De fulgte gruppen gjennom et treningsprogram på 18 uker og testet dette opp mot Gly482Ser polymorfismen før og etter treningsprogrammet og fant ingen forskjell mellom effekten av trening og de to allelene (He et al., 2007).

I studien til Nishida og kolleger fant de at Ser482-bærerne hadde høyere nivåer av aerob kapasitet vurdert i henhold til laktattærskel enn Gly482-bærerne blant japanske middelaldrende menn. Hovedstyrken i denne studien var at det var en justering for den potensielle innflytelsen av kritiske konfunderende faktorer av vanlig fysisk aktivitet, for å undersøke om Gly482Ser-polymorfismen er assosiert med aerob fitness uavhengig av konfunderende faktorer. Studien ble gjennomført på en japansk befolkning, noe som ikke har blitt gjennomført tidligere. Forfatterne av denne artikkelen nevner selv at funnene er uventede da flere tidligere studier har rapportert at den motsatte allelen, Gly482, er gunstig eksepsjonell for utholdenhetsprestasjon (Nishida et al., 2014). Dette støttes opp av blant andre Lucia med kolleger og Eynon med kolleger som begge har funnet en indikasjon på at Gly482 allele har en større forekomst hos atleter opp mot en kontrollgruppe. I sin studie indikerer Lucia og kolleger at Gly482Ser polymorfismen er relevant for aerobisk fitness. De finner i sin artikkel på spanske atleter opp mot britiske utrente kontrollere at forekomsten av Ser482 allele var signifikant lavere i atletene i motsetning til de utrente kontrollene (Lucia et al., 2005). Lucia og kolleger støttes opp av Eynon med kolleger som i sin studie av israelske atleter fant en signifikant lavere forekomst av ser482 allele i utholdenhets atleter opp mot en kontrollgruppe på utrente friske voksne (Eynon et al., 2010).

Nishida og kolleger sine resultater på japanske menn blir derimot støttet opp av resultatene i Tural og kolleger sin artikkel rundt PPARGC1A Gly482Ser polymorfismen.

Tural og kolleger indikerer i sin artikkel at det er få studier som er gjort på PPARGC1A Gly482Ser polymorfismen i elite utholdenhetsutøvere. I studien fant de at Ser482 allele kan positivt påvirke prestasjon i utholdenhets og aerob kapasitet i elite utholdenhetsutøvere fra Tyrkia (Tural et al., 2014). Selv om disse funnene ble gjort i denne studien trengs det flere

studier på disse genene for å støtte opp resultatet. Subjektgruppen bestod av 60 atleter opp mot 110 kontroller, noe som gir et relativt smalt mål opp mot en befolkning. Lucia med kolleger og Eynon med kolleger motsier dermed Tural med kolleger og Nishida med kolleger sine resultater, noe som kan indikere en forskjell mellom de forskjellige folkegruppene og at fremtidige studier bør gjennomføres på en større populasjon.

Konklusjon

Vår litteraturstudie indikerer at det finnes gener relatert til både aerob kapasitet og effekt av aerob trening. Artikkene fremvist i vår litteraturstudie indikerer positive sammenhenger mellom de utvalgte genene EPAS1, CKM, ACTN3, ACE og PPARGC1A og aerob kapasitet eller effekten av trening på aerob kapasitet. Disse resultatene har behov for støtte fra fremtidig forskning med større og forskjellige subjektgrupper. De fleste studiene inkludert i denne oppgaven hadde et lite utvalg subjekter og/eller kontroller. Litteratur på feltet genetikk og aerob kapasitet/treningseffekt har relativt få artikler spredt utover et stort utvalg gener med mulige sammenhenger, derfor bør det forskes videre innenfor feltet for å finne flere sammenhenger som kan støtte opp mot litteraturen inkludert i vår studie.

Referanseliste

- Bahr, R. (2014) *Fysisk form*. Hentet 12.03.19 fra: https://sml.sn.no/fysisk_form
- Bondareva, E. A., Bleer, A. N. & Godina, E. Z. (2016). Search for Associations between G/A Polymorphism of the EPAS1 Gene and the Maximal Oxygen Consumption in Russian Athletes. Doi: 10.1134/S0362119716010047
- Bueno, S., Pasqua, L. A., Araújo, G. d., Lima-Silva, A. E. & Bertuzzi, R. (2016). The Association of ACE Genotypes on Cardiorespiratory Variables Related to Physical Fitness in Healthy Men. DOI: 10.1371/journal.pone.0165310
- Børresen-Dale, A. L., Dissen, E. (2019) *Polymorfisme*. Hentet 12.03.19 fra <https://sml.sn.no/polymorfisme>
- Cerit, M., Colakoglu, M., Erdogan, M., Berdeli, A. & Cam, F. S. (2006). Relationship between ace genotype and short duration aerobic performance development. Hentet 12.03.2019 fra: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00421-006-0286-6>
- Deshamps, C. L., Connors, K. E., Klein, M. S., Johnsen, V. L., Shearer, J., Vogel, H. J.,... Hittel, D. S. (2015). The ACTN3 R577X Polymorphism is Associated with Cardiometabolic Fitness in Healthy Young Adults. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130644>
- Eynon, N., Meckel, Y., Sagiv, M., Yamin, C., Amir, R., Sagiv, M.,... Oliveira, J. (2010). Do PPARGC1A and PPARa polymorphisms influence sprint or endurance phenotypes? DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.00930.x>
- Goh, K. P., Chew, K., Koh, A., Guam, M., Wong, Y. S. & Sum, C. F. (2009). The relationship between ACE gene ID polymorphism and aerobic capacity in Asian rugby players. Hentet 12.03.2019. fra: <http://smj.sma.org.sg/5010/5010a8.pdf>
- Gronek, P., Holdys, J., Kryściak, J. & Stanislawski, D. (2013). CKM Gene G (Ncoi-) Allele Has a Positive Effect on Maximal Oxygen Uptake in Caucasian Women Practicing sports Requiring Aerobic and Anaerobic Exercise Metabolism. DOI: [10.2478/hukin-2013-0076](https://doi.org/10.2478/hukin-2013-0076)
- He, Z., Hu, Y., Feng, L., Bao, D., Wang, L., Li, Y.,... Lucia, A. (2007). Is there an association between PPARGC1A genotypes and endurance capacity Chinese men. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2007.00648.x>
- Helsedirektoratet (2019) *Hva fysisk aktivitet gjør med kroppen*. Hentet 07.05.19 fra <https://helsenorge.no/trening-og-fysisk-aktivitet/hva-fysisk-aktivitet-gjor-med-kroppen>
- Jarstad, E. (2018) *Maksimalt oksygenopptak*. Hentet 12.03.19 fra <https://www.lhl.no/nimi/test-kroppen-din/maksimalt-oksygenopptak/>
- Johannessen, M. (2009). *Genene dine avgjør hvor aktiv du vil være*. Hentet 24.04.19 fra: <https://nhi.no/trening/aktivitet-og-helse/fysisk-aktivitet-og-helse/gener-avgjor-hvor-aktiv-du-vil-vare/>

Li, X., Ooi, F. K., Tan, S. C. & Zilfalil, B. A. (2018). ACE I/D ACTN3 R577X Genotypes, muscular and cardiovascular fitness in Malay males. DOI: <http://dx.doi.org/10.22376/ijpbs.2018.9.2.b87-98>

Lucia, A., Gómez-Gallego, F., Barroso, I., Rabadán, M., Bandrés, F., Juan, A. F. S.,... Franks, P. W. (2005). PPARGC1A genotype (Gly482Ser) predicts exceptional endurance capacity in European men. DOI:10.1152/jappphysiol.00037.2005

Martinsen, L. (2019) *Gen*. Hentet 12.03.19 fra: <https://snl.no/gen>

Nishida, Y., Iyadomi, M., Higaki, Y., Tanaka, H., Kondo, Y., Otsubo, H.,... Tanaka, K. (2014). Association between the PPARGC1A Polymorphism and Aerobic Capacity in Japanese Middle-aged Men. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3170

Petr, M., Stastny, P., Zajac, A., Tufano, J. J. & Maciejewska-Skrendo, A. (2018). The Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Their Transcriptional Coactivators Gene Variations in Human Trainability: A Systematic Review. DOI: [10.3390/ijms19051472](https://doi.org/10.3390/ijms19051472)

Schutte, N. M., Nederend, I., Hudziak, J. J., Bartels, M. & Geus, E. J.C. (2016). Twin-Sibling study and meta-analysis on the heritability of maximal oxygen consumption. DOI: [10.1152/physiolgenomics.00117.2015](https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00117.2015)

Silva, M. S., Bolani, W., Alves, C. R., Biagi, D. G., Lemos, J. R. Jr., da Silva, J. L.,... Pereira, A. C. (2015). Elimination og influences of the ACTN3 R577X variant on oxygen uptake by endurance training in healthy individuals. Doi: 10.1123/ijsp.2014-0205.

Tural, E., Kara, N., Agaoglu, S. A., Elbistan, M., Tasmektepligil, M. Y. & Imamoglu, O. (2014). PPAR- α and PPARGC1A gene variants have strong effects on aerobic performance of Turkish elite endurance athletes. Hentet 12.03.2019 fra: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11033-014-3453-6>

US. National Library of Medicine. (2019a). EPAS1 gene. Hentet 11.04.2019 fra: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/EPAS1>

US. National Library of Medicine, (2019b). ACE gene. Hentet 12.04.2019 fra: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/ACE>

Voje, K. L. (2018) *Alleler*. Hentet 12.04.19 fra <https://snl.no/alleler>

World Health Organization (2018) *Physical activity*. Hentet 07.05.19 fra <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>