

# **Epigenetiske effekter av fysisk aktivitet**

**Bacheloroppgave i bevegelsesvitenskap**

**BEV2900- Vår 2019**

Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap, NTNU

Kandidatnummer: 10046 & 10017

Antall ord i abstrakt: 158/161

Antall ord i oppgaven: 4666

**Abstrakt**

Dette litteraturstudiet inkluderte åtte studier og hadde som hensikt å undersøke om trening har epigenetiske effekter. DNA- metylering var den epigenetiske mekanismen som ble undersøkt. For å finne originallitteratur ble Pubmed brukt som søkedatabase. Det ble og hentet ut relevant litteratur fra Voisin, Eynon, Yan & Bishop (2014) sin review om effekten fysisk aktivitet har på DNA- metylering. De inkluderte studiene har sett på DNA- metylering i ulike kroppsvev, og har fokusert på ulike gener. Syv av de inkluderte studiene så på den epigenetiske effekten av aerob trening, hvor ett av disse studiene også undersøkte epigenetisk effekt av opptrening etter ni dager sengeleie. Den siste studien undersøkte effekten styrketrening har på DNA- metylering. Basert på resultatene fra studiene viser disse til at det er forandringer i DNA- metylering etter trening. To studier fant imidlertid ingen signifikante forskjeller etter treningsintervensjonene. Det kan konkluderes med at fysisk aktivitet har epigenetiske effekter, hvis man ser på DNA- metylering som epigenetisk mekanisme.

**Abstract**

This literature study consisted of eight studies, which purpose was to examine if physical activity has epigenetic effects. The epigenetic mechanism investigated was DNA- methylation. To find original literature, Pubmed was used as search database. Other relevant literature was found through a review conducted by Voisin, Eynon, Yan & Bishop (2014) concerning the effect physical activity has on DNA- methylation. The included studies has examined DNA from different body- tissues, and in different genes. Seven of the included studies investigated the effect aerobic exercise had on DNA- methylation, of which one of these studies examined the effect of training after nine days of bedrest. The final included study investigated the effect strength training has on DNA- methylation. The results from the studies shows that physical activity alters the levels of DNA- methylation. Two studies did however not find significant changes after the exercise- interventions. Based on the eight included studies, there is reason to conclude that physical activity has epigenetic effects.

## Innholdsfortegnelse

<b>1. Introduksjon</b> .....	4
<b>2. Metode</b> .....	6
<i>Tabell 1: Inklusjons- og eksklusjonskriterier for valg av originalartikler.</i> .....	6
<b>3. Resultat</b> .....	6
<i>Tabell 2: Deskriptiv oversikt over originalartikler</i> .....	7
<b>4. Diskusjon</b> .....	11
4.1 Fysisk aktivitet - Intensitet, frekvens og type .....	11
4.2 Fysisk aktivitet og virkningsmekanismer for sykdom.....	14
4.3 Styrker og svakheter med de inkluderte studiene.....	15
<b>5. Konklusjon</b> .....	16
<b>6. Referanseliste</b> .....	17

## 1. Introduksjon

Arv og miljø former som kjent oss mennesker. Nyere forskning viser nå at miljøet former oss mer enn vi muligens først trodde. Epigenetikk er et relativt nytt og voksende forskningsfelt innen molekylærbiologi, og omhandler i grove trekk at ulike miljøfaktorer – eks. hva du spiser, hvor du bor, når du sover og hvordan du trener – kan forårsake kjemiske modifikasjoner rundt genene som vil skru genene av og på over tid (What Is Epigenetics, 2019).

Det kjemiske stoffet deoksyribonukleinsyre, bedre kjent som DNA, er medfødt og er arvestoffet som finnes i alle celler i kroppen vår. DNAet består av byggesteiner som kalles nukleotider. Disse består av bl. a. fire ulike nitrogenbaser; adenin (A), cytosin (C), thymin (T) og guanin (G). Et visst antall av disse bokstavene i en bestemt rekkefølge utgjør et gen. I tillegg til denne genetiske koden, som er uforanderlig, kan DNAet modifiseres ved metylgrupper (Thorstensen, 2010). DNA- metylering kan påvirke hvor tett DNA- et pakkes, og avgjør dermed om et gen kan slås av eller på (Thorstensen, 2010). Epigenetikk er arvbare, reversible endringer i genuttrykket som skjer uten at arvestoffet eller rekkefølgen på selve DNA-sekvensen endres. Endringer kan skje via bl.a acetylering og histonmodifisering, men den mest studerte epigenetiske prosessen er DNA- metylering. Dette fordi det har vært enklest å studere med eksisterende teknologi (Weinhold, 2006). Selv om det ikke skjer en endring i DNA-sekvensen, skjer det epigenetiske endringer i genomet (hele arvematerialet) via metylering av den nevnte basen cytosin i DNA (Weinhold, 2016). Kromatin inneholder cellens arvestoff, og er kombinasjonen av DNA og proteiner som utgjør innholdet i en cellekjerne. DNA-metylering endrer strukturen av komponentene i kromatinet, og endrer da genuttrykket (UiO: Institutt for biovitenskap, 2018).

Det er de forskjellige kombinasjonene av gener som er skrudd av eller på som gjør oss unike. De epigenetiske mekanismene bidrar til å bestemme om vi får sykdommer som vi har en predisposisjon for, og da om den kommer til uttrykk eller ikke (Thorstensen, 2010).

Nye DNA-sekvenseringsteknikker kan gjennom å se på genene gi oss muligheten til å få informasjon om sykdommene vi har en predisposisjon til å utvikle. Det er imidlertid ikke dermed gitt at man utvikler en sykdom, da en rekke tilfeldige prosesser og faktorer mer eller mindre påvirker hvordan dette genet uttrykkes (Thorstensen, 2010).

Mathers, Strathdee & Relton (2010) undersøkte hvordan forskjellige miljøfaktorer kan sette i gang epigenetiske modifiseringer og endre genuttrykket vårt. Denne studien viste at alle

epigenetiske trekk - inkludert DNA metylering, histonmodifisering og microRNAuttrykket - blir påvirket ved eksponering av forskjellige miljøfaktorer, inkludert diett, livsstil, tobakk- og alkoholbruk, stress og genetiske faktorer (Mathers, Strathdee & Relton, 2010).

Det er godt dokumentert at regelmessig fysisk aktivitet gir en rekke helsegevinster for mennesker i alle aldersgrupper. Aktivitet gir ikke bare overskudd og sterkere kropp, men representerer også et stort forebyggingspotensiale med tanke på de dominerende sykdomsgruppene (Bahr, 2015, s. 3). Både aerob trening og styrketrening har vist å forbedre den glykemiske kontrollen ved type 2 diabetes (Sigal et al. 2009). Det er bevis for at fysisk aktivitet medfører redusert risiko for utviklingen av visse krefttyper, som kolorektal og postmenopausal brystkreft (Campbell & McTiernan, 2007). Trening forbedrer også kardiorespiratorisk fitness (O'Donovan et al. 2005). De underliggende mekanismene for disse fysiologiske tilpasningene er interessante å undersøke dypere på et molekylært nivå, gjennom epigenetiske endringer.

Ved å ta utgangspunkt i flere studier vil vi se om fysisk aktivitet kan ha epigenetiske effekter og dermed påvirke genuttrykket vårt. Dette litteraturstudiet har valgt å se på tidligere studier som har brukt objektivt målt aktivitetsnivå. Dette valget ble gjort for å unngå eventuelle metodefeil som spørreskjemaer har, hvor det kan være vanskelig å huske anstrengelsesgrad og hvor overrapportering er vanlig (Bahr, 2015, s. 119).

## 2. Metode

Pubmed ble brukt som søkedatabase. Følgende søkeord ble brukt; ((methylation OR epigenetic\*)) AND Motor Activity [mh]. For å begrense søket ytterligere ble inklusjon- og eksklusjonskriterier som er beskrevet i tabell 1 brukt. Søket ga 23 treff, hvor 3 av disse ble ansett som relevant. Voisin, Eynon, Yan & Bishop (2014) undersøkte eksisterende forskning om trening og DNA metylering. Denne reviewen ble brukt for å finne ytterligere originallitteratur. For å sikre mest mulig reliabel litteratur ble det fokusert på RCT og Kohort-studier. Studien inkluderte 25 originalartikler, hvor 10 av disse var RCT eller Kohort- studier. 5 av disse oppfylte inklusjonskriteriene som på forhånd var satt og ble dermed inkludert.

*Tabell 1: Inklusjons- og eksklusjonskriterier for valg av originalartikler.*

<b>Inklusjonskriterier</b>	<b>Eksklusjonskriterier</b>
Studier gjort blant mennesker	Dyrestudier
DNA- metylering som epigenetisk mekanisme	Andre epigenetiske mekanismer (histon-acetylering og micro-RNA)
Randomiserte kontrollerte studier (RCT), kliniske studier (“clinical studies/trials”), observasjonsstudier og tvillingstudier, Kohort- studier	Systematiske reviews, meta- analyser
Publisert de siste 10 år	Publisert for mer enn 10 år siden
Objektive målinger av fysisk aktivitet	Subjektive målinger av fysisk aktivitet

## 3. Resultat

De åtte inkluderte studiene har sett på DNA- metylering i ulike typer kroppsvev; fra muskelvev og ved blodprøver. Syv studier har sett på DNA- metylering ved aerob trening og én studie har sett på metyleringseffekten ved styrketrening. Tabell 2 gir en kort oversikt over studiene som ble inkludert i dette litteraturstudiet. Funnene fra hvert studie blir heretter beskrevet hver for seg i mer detalj.

Tabell 2: Deskriptiv oversikt over originalartikler

Artikkel	Studiedesign	n	Kjønn	Treningslengde	Måling av og type aktivitet	Hovedfunn
<b>McEwen et al. (2017)</b>	RCT	20	Kvinner	6 mnd	Akselerometer og fitbit. Ni to- timers veiledede trenings- og kostholdssesjoner.	Ingen signifikante assosiasjoner mellom fysisk aktivitet og DNA- metylering.
<b>Nakajima et al. (2010)</b>	RCT	383	Menn og kvinner	6 mnd	Akselerometer. Høyintensitets gå-intervaller. 3 min på 40% av maksimal aerob kapasitet og 3 min på over 70% av maksimal aerob kapasitet.	DNA- metylering av ASC- genet avtar med alderen.
<b>Nitert et al. (2012)</b>	Kohort	28	Menn	6 mnd	1 time spinning og 2 timer med aerobic i uken.	Trening førte til endringer i DNA-metylering blant 134 gener. Den genetiske responsen etter trening viste metyleringsforskjeller mellom to grupper (fam. historie T2D/ fam. historie T2D <sup>-</sup> ).
<b>Zeng et al. (2012)</b>	RCT	12	Kvinner	6 mnd	Moderat/intensiv aerob aktivitet, hovedsakelig rask gange, 150 min/uke ved tilsyn.	Fysisk aktivitet kan senke DNA-metyleringen i visse svulst- undertrykkende gener, som kan hemme svulstens utvikling og bedre brystkreft-overlevelse.
<b>Duggan et al. (2014)</b>	RCT	298	Kvinner	12 mnd	Pedometer. 3 treninger i uken med mod/int. intensitet for treningsgruppene + 2 treningsøkter pr/uke uten tilsyn.	Ingen signifikante endringer i LINE-1 metylering i treningsgruppene sammenlignet med kontrollgruppen.
<b>Coco et al. (2017)</b>	RCT	48	Menn og kvinner	Én økt	120 min på 60% av Vo <sub>2</sub> - maks, 30 sek sprint hvert 10. minutt.	Reduksjon i DNMT3B enzymet. Epigenetiske mekanismer fra trening minsker med alderen og har større effekt blant menn enn hos kvinner.
<b>Alibegovic et al. (2010)</b>	Kohort	20	Menn	9 dager sengeleie + 4 uker opptrening	Ergometersykkel 30 min/dag, 6 dager i uken ved 70% av VO <sub>2</sub> max.	Subtile endringer påvist i DNA-metyleringen av PPARGC1A-genet som respons av inaktivitet. 9 dager sengeleie dannet transkripsjonelle endringer av gener som potensielt er involvert i utviklingen av insulinresistens.
<b>Denham et al. (2016)</b>	Kohort	8	Menn	8 uker	Styrketrening, tre ganger i uken. Tre sett med 8-12 rep, 80% load av 1RM.	Endringer i DNA- metylering ved CpG- øyer som relateres til vekstfaktorhormoner og er assosiert med anabolske prosesser.

For å undersøke DNA- metylering i perifere mononukleære blodceller før og etter en seks måneders livsstilsintervensjon, utførte **McEwen et al. (2017)** en studie blant 20 postmenopausale kvinner i alderen 55- 70 år. Kvinnene var inaktive før studiets oppstart. Deltakerne ble enten plassert i en selvstyrt intervensjonsgruppe eller i en kontrollgruppe. Intervensjonsgruppen mottok ni to- timers veiledede trenings- og kostholdssesjoner. Kontrollgruppen ble tilbudt en times månedlig sesjon. Alle deltakerne ble bedt om å bruke akselerometer plassert på hoften, ActiGraph GTX3+. Blodprøver ble tatt i begynnelsen av intervensjonen og etter seks måneder. Studien fant ingen signifikante forskjeller i DNA- metylering mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen etter seks måneder med trening.

Ved å se på metyleringen av ASC- genet undersøkte **Nakijma et al. (2010)** om aktivitet i ASC- genet er epigenetisk påvirket av alder eller jevnlig trening. ASC- genet fungerer som en nøkkelmediator i apoptose og inflammasjon (Genecards, u.å.). Studien bestod av 436 deltakere, som ble delt inn i en eldre kontrollgruppe ( $n=162$ ,  $64.9\pm 7.4$  år) og en eldre treningsgruppe ( $n=274$ ,  $65.7\pm 7.4$  år), samt en yngre kontrollgruppe ( $n=34$ ,  $19.4\pm 0.9$  år). Den eldre treningsgruppen gjennomførte høyintensive gå- intervaller i seks måneder. Intervallene bestod av 3 minutter med lav intensitet på 40% av maks aerob kapasitet etterfulgt av 3 minutter gåing med høy intensitet over 70% av maksimal aerob kapasitet. Treningen ble målt ved at deltakerne brukte akselerometer. Studien fant at DNA- metylering av ASC-genet avtok signifikant med alder ( $p<.01$ ,  $R^2=.178$ ), noe som indikerer en aldersrelatert økning i ASC- uttrykk. ASC- metyleringen var høyere blant den eldre treningsgruppen ( $6.29 \pm 0.26\%$ ) sammenlignet med den eldre kontrollgruppen ( $5.33 \pm 0.14\%$ ) ( $p<.01$ ), og dermed lavere ASC uttrykk.

**Nitert et al. (2012)** undersøkte om trening hadde en påvirkning på DNA- metylering i skjelettmuskulaturen blant 38 menn, der 15 hadde en familiehistorie med type 2 diabetes (T2D) og 13 ikke hadde det. Mennene var friske og beskrev i en selvrappport at de levde en generelt sedat livsstil. Før starten av studien gjennomførte de antropometriske målinger, fysiske undersøkelser, en maksimal sykkeltest (ergometersyssel) og tok en muskelbiopsi fra vastus lateralis. Alle deltok i et seks måneders veiledet treningsprogram. Deltakerne gjennomførte én time spinning og to aerobic timer i uken. Etter seks mnd. ble samme målinger gjort som ved starten av studien. Det ble funnet en endring i DNA- metylering blant alle menn - uavhengig av familiehistorie for T2D - etter treningsperioden i 134 gener ( $p<.05$ ). Ved studiets baseline ble det identifisert 65 individuelle gener som viste ulike nivå av DNA-



metylering i gruppen med og gruppen uten familiehistorie av T2D. Etter seks mnd. trening, fant de 38 gener som hadde en signifikant forskjell mellom gruppene ( $p < .05$ ). Av disse viste 18 gener redusert og 20 viste økt DNA- metylering i gruppen med familiehistorie med T2D. Det ble også identifisert 10 gener hvor det var forskjeller i DNA- metylering, som også var forbundet med forskjell i genuttrykk blant gruppene ( $p < .01$ ). Disse 10 genene viste ingen forskjell i DNA-metylering mellom gruppene før treningsperioden. Studien fant også 21 T2D kandidatgener som viste forskjell i DNA- metylering etter treningsperioden mellom gruppen med familiehistorie av T2D og gruppen som ikke hadde det ( $p < .05$ ).

For å se på effekten fysisk aktivitet har på DNA- metylering, studerte **Zeng et al. (2011)** inaktive, postmenopausale kvinner diagnostisert med brystkreft fra stadie 0 til 3A. Kvinnene hadde fullført kreftbehandling minst seks mnd. før inntaket til studien. I tillegg undersøkte de sammenhengen mellom denne effekten, genuttrykk og brystkreftoverlevelse. Studien inneholdt 75 deltakere, hvorav 37 ble tilfeldig plassert i en treningsgruppe og 38 i en vanlig behandlingsgruppe. Treningsgruppen deltok på en seks mnd. treningsintervensjon med moderat til intensiv aerob trening 150 min/uke med rask gange på gradert tredemølle. Behandlingsgruppen ble bedt om å opprettholde sitt vanlige aktivitetsnivå. Det ble samlet inn blodprøver ved begynnelsen og etter gjennomførelsen av intervensjonen. Tolv kvinner, seks fra hver gruppe, ble tilfeldig valgt ut for analysering av DNA- metylering. Det var ingen signifikante forskjeller i kroppskomposisjon og aktivitetsnivå mellom gruppene ved starten av studien. Etter intervensjonen hadde treningsgruppen en signifikant økning i aktivitetsnivå sammenlignet med kontrollgruppen (*129 min/uken vs. 45 min/uken,  $p < .001$* ). Det ble funnet signifikante endringer i DNA- metyleringen blant 43 gener etter treningsintervensjonen ( $p < .001$ ). Endringen i L3MBTL1- genet ble trukket frem som viktig i studien, siden det er et svulst- undertrykkende gen.

**Duggan, Xiao, Terry & McTiernan (2014)** gjennomførte en studie som inkluderte 298 overvektige postmenopausale kvinner. Det ble undersøkt om vektendring og/eller fysisk aktivitet medførte endring i LINE-1 metylering. LINE-1 genet er forbundet med risikoen for å utvikle ulike typer kreft. Kvinnene ble randomisert i følgende grupper: 1) Redusert kaloriinntak, uten treningsintervensjon. 2) Moderat/intensiv aerob trening. 3) Kombinert redusert kaloriinntak og trening. 4) Kontrollgruppe; ingen intervensjon. Treningsgruppene skulle trene fem dager i uken, tre dager med veiledning og to dager selvstendig. Data ble samlet ved starten av studien og etter 12 måneder. Studien fant signifikante endringer i vekt i

gruppe 1, 2 og 3 i motsetning til gruppe 4 ( $p < .05$ ). Studien fant derimot ingen signifikante endringer i LINE-1 metylering mellom gruppene, verken før eller etter 12 måneders intervensjon.

**Coco et al. (2017)** studerte effekten av kjønn og alder mtp. interaksjonen mellom én treningsøkt og epigenetiske modifikasjoner. Studien målte epigenetisk modifikasjon ved å se på konsentrasjonsendringer i DNA metyltransferase (DNMT), som inkluderte DNMT3A- og DNMT3B- enzymene. Nivåene av DNMT, spesielt de av DNMT3B og DNMT3A økes ofte i forskjellige kreftvev og cellelinjer (Subramaniam, Thombre, Dhar & Anant, 2014). Studien bestod av 4 grupper: Unge menn og kvinner (20-30 år) og voksne menn og kvinner (40-50 år). Treningsøkten bestod av at hver deltaker løp på 60% av  $v\text{Vo}2\text{maks}$  i 120 minutter, med sprinter på 90% av  $v\text{Vo}2\text{maks}$  de siste 30 sekundene av hvert 10. minutt. Resultatene viste at epigenetiske mekanismer fra trening har en tendens til å minske med alderen og har større effekt blant menn enn hos kvinner. Det ble funnet en reduksjon i DNMT3B enzymet blant alle fire gruppene etter treningsøkten, henholdsvis 78% blant unge menn, 72% blant unge kvinner, 61% blant voksne menn og 53% blant voksne kvinner. Unpaired t- tester viste at forskjellen observert mellom kjønn var signifikante; unge menn og kvinner ( $p < .0001$ ) og voksne menn og kvinner ( $p = .0005$ ). Sammenligningene mellom aldersgruppene ga også signifikante resultater, med større reduksjoner i DNMT3B enzymet blant unge enn blant voksne ( $p < .0001$ ). Det ble ikke funnet noen konsentrasjonsendringer i DNMT3A- enzymet.

**Alibegovic et al. (2010)** studerte insulinresistens grunnet fysisk inaktivitet, og om dette kunne assosieres med transkripsjonelle endringer i skjelettmuskulaturen til unge menn. De undersøkte også om inaktivitet påvirket DNA- metyleringen i PPARGCA-genet, som er en direkte link mellom ekstern fysiologisk stimuli og reguleringen av mitokondriell biogenese (opprinnelse). Det er også en faktor som regulerer og avgjør hvilken muskelfibertype som kommer til uttrykk. 20 unge og friske menn var med i studien, der ingen hadde familiehistorie med type 2 diabetes (T2D). Deltakerne holdt sengeleie i 9 dager, og skulle ikke røre seg ut av sengen med mindre de måtte på do, og ble avgrenset til maks 15 minutter hver dag. Da 9 dager med sengeleie var ferdig, startet opptreningsperioden hvor deltakerne under tilsyn trente på ergometersykkel 30 minutt/dag, 6 dager i uken på 70% av  $\text{VO}2\text{max}$ . Nye tester ble gjort etter at fire uker hadde gått med opptrening. Effekten av sengeleie og opptrening viste signifikante endringer i uttrykket av 4572 gener ( $p < .05$ ). 82% av genene som endret seg ble normalisert etter trening, og 17% av disse gen- endringene var irreversible. Det ble påvist små

endringer med økning av DNA- metyleringen av PPARGC1A- genen etter sengeleiet, så vel som endringer i uttrykk av flere kandidatgener assosiert med insulinresistens eller T2D.

**Denham, Marques, Bruns, O'Brien & Charchar (2016)** hadde som mål å undersøke påvirkningen et 8 ukers styrkeprogram hadde på DNA- metylering i leukocytene og genuttrykket hos 8 unge og friske menn ( $21,1 \pm 2,2$  år). Deltakerne gjennomførte en 1RM-test både før og etter gjennomføringen av styrkeprogrammet. Selve programmet besto av styrketrening tre ganger i uken. Øvelsene besto av tre sett med 8-12 repetisjoner med 80% load av 1RM, med øvelsene knebøy, benkpress, markløft og "bench pull". Det ble tatt blodprøver både før og etter treningsintervensjonen. Treningen forbedret styrken i over- og underkroppen. Samtidig ble det påvist endringer i DNA- metylering. Det ble funnet endringer i metyleringen i CpG-øyer i ulike vekstfaktorhormoner, som er assosiert med anabolske prosesser ( $p < .01$ ). To viktige hormoner ble fremhevet: GHRH (vekstfaktorutløsende hormon) og FGF1 (fibroblast vekstfaktor 1). Funnene indikerer at styrketrening assosieres med epigenetiske omprogrammeringer i hvite blodceller (leukocytter).

## 4. Diskusjon

De åtte inkluderte studiene har undersøkt om trening har epigenetiske effekter, ved å se på endringer i DNA- metylering. Basert på resultatene fra studiene viser disse til at det skjer forandringer i DNA- metylering etter trening. McEwen et al. (2017) og Duggan et al. (2014) var de eneste studiene som ikke fant noen signifikante forskjeller i DNA- metylering etter trening.

### 4.1 Fysisk aktivitet - Intensitet, frekvens og type

Syv studier har sett på virkningen av aerob utholdenhetstrening på DNA- metylering. Ett av disse studiene undersøkte DNA- metylering etter 9 dager sengeleie og ved opptrening. Den siste studien studerte effekten styrketrening har på DNA- metylering. Ifølge Gibala, Little, Macdonald & Hawley (2012) kan trening i mange tilfeller forhindre helseutfordringene forbundet med diverse kroniske sykdommer. Når det gjelder hvilken type og dose av fysisk aktivitet som er nødvendig for å forhindre inaktivitetsrelaterte og kroniske sykdommer, er det i forskningsfeltet omstridt om hva som fungerer best. Det er i imidlertid voksende bevis på at høy intensitets intervalltrening (HIIT) kan fungere som et effektivt alternativ til tradisjonell

utholdenhetsbasert trening. Forskning indikerer at HIIT virker like godt eller bedre når det gjelder fysiologiske adaptasjoner hos friske og syke individer (Gibala et al. 2012). Trening med høy intensitet har også vist seg som mer effektiv enn moderat intensitet for å forbedre kardiorespiratorisk fitness (O'Donovan et al. 2005). Dataene fra O'Donovans studie foreslår at endringer i risikofaktorer for koronar hjertesykdom er påvirket av treningsintensiteten. Hvis man ser på originalstudiene som undersøkte effekten av aerob trening, brukte de fleste moderat til intensiv intensitet. Flere av de inkluderte studiene så også på effekten av intervalltrening. Kun ett studie, Nitert et al. (2012), hadde ikke oppgitt treningsintensiteten som ble brukt. Studiene som fant signifikante endringer i DNA-metylering før og etter en treningsperiode, hadde i all hovedsak veiledede treningstimer. Dette kan forsikre at deltakerne ligger i intensitetssonene man burde. Om fysisk aktivitet med lav intensitet gir forandringer i DNA-metylering, er uvisst da ingen av de inkluderte studiene undersøkte aktivitet med denne intensiteten.

Blant de syv studiene som undersøkte aerob trening og DNA- metylering, fant verken Duggan et al. (2014) eller McEwen et al. (2017) signifikante forskjeller. Svakheter ved disse studiene som muligens kan være med på å forklare manglende endringer i metylering, kan ligge i studiedesignet. McEwen et al. (2017) sin studie hadde delvis veiledede treningstimer, ni to-timers sesjoner over seks mnd., samtidig som de skulle drive noe av treningen på egenhånd. Siden deler av treningsopplegget skulle gjennomføres uten tilsyn, kan det være at aktivitet- og intensitetsnivået ikke var høyt nok. Dette kan ha hatt en medvirkende faktor til at DNA-metylering ikke ble endret i løpet av treningsperioden. Duggan et al. (2017) som undersøkte sammenhengen mellom trening, vekttap og LINE-1 metylering, foreslo at vekttap over en ettårs periode ikke nødvendigvis er nok for å undersøke endringer i LINE-1 metyleringsnivåer. Lave nivåer av DNA- metylering i LINE-1 genen er forbundet med økt genuttrykk og dermed økt risiko for å utvikle kreft (Duggan et al., 2014). Noen studier har funnet at deltagere med en BMI  $\geq 40$  hadde høyere nivåer av LINE-1 metylering enn deltakere med en BMI  $\leq 25$ , andre studier har ikke funnet denne assosiasjonen (Duggan et al., 2014). Basert på funnene fra denne studien, kan det virke som om fysisk aktivitet ikke påvirker metylering av alle gentyper.

I studien til Alibegovic et al. (2010) fant de at noen genforandringer (17%) etter 9 dager med sengeleie var irreversible. Dette kan tyde på at langvarig inaktivitet kan gi varige men og understreker viktigheten av jevnlig fysisk aktivitet. Det er også viktig å fremheve at hele 82%

av genforandringene som oppstod etter 4 uker med trening normaliserte seg. Studien fant størst forandring i DNA-metylering i kandidatgener som er assosiert med T2D. Det er interessant at de største metyleringsforandringene ble funnet i kandidatgener. Siden studiet undersøkte effekten av inaktivitet og fysisk aktivitet, kan funnene også gi en implikasjon for sykdomsmekanismene ved inaktivitet.

I motsetning til de andre inkluderte studiene som har undersøkt DNA- metylering etter en treningsperiode (fra 4 uker- 12 mnd), så Coco et al. (2017) på metyleringseffekten etter én enkelt treningsøkt. Effekten av én treningsøkt kan påvirke kroppen i flere døgn, før effekten senere taper seg. For at fysisk aktivitet skal ha maksimal prestasjons- og helseeffekt må den gjennomføres ofte og regelmessig (Bahr, 2015, s. 9). Effekten etter én treningsøkt avhenger av en rekke faktorer og er forskjellige fra vev til vev. Enkelte prosesser settes i gang umiddelbart i forbindelse med den første treningsøkten, andre prosesser (som f.eks. muskelvekst) tar fra uker til måneder før de merkes (Bahr, 2015, s.10). I Coco et al. (2017) sin studie ble det funnet en reduksjon i DNMT3B enzymet blant alle fire gruppene etter treningsøkten; 78% blant unge menn, 72% blant unge kvinner, 61% blant voksne menn og 53% blant voksne kvinner. Som viser til at DNA-metylering er forskjellig mellom kjønn og avtar ved økende alder, dette kan være en av mekanismene som forklarer hvorfor man er mer utsatt for visse sykdommer ved økende alder. DNMT3B- enzymet økes ofte i forskjellige typer kreftvev og cellelinjer (Subramaniam, Thombre, Dhar & Anant, 2014). Studien kan derfor vise til at fysisk aktivitet har en beskyttende faktor mot kreft, etter bare én treningsøkt. Studien hadde derimot ingen mål på om konsentrasjonen av DNMT3B enzymet økte igjen etter fravær fra trening.

Coco et al. (2017) sin studie ble inkludert med grunnlag for at det virket som en godt gjennomført studie og den møtte de satte inklusjons- og eksklusjonskriteriene. I ettertid har det derimot kommet frem at studien har blitt tilbaketrasket grunnet plagiat fra en tidligere utført studie. Dette kom ikke tydelig nok frem i starten av litteratursøket, og studien ble derfor inkludert som en av originalartiklene. Betydelige deler av studiedesignet og teksten fra Coco et al. er tidligere blitt publisert av Horsburgh, Todryk, Toms, Moran & Ansley (2015). Ettersom dette ble oppdaget mot slutten av arbeidet med dette litteraturstudiet, falt valget på å beholde Coco et al. (2017) som en av de inkluderte studiene. Coco et al. (2017) viser til de samme funnene som Horsburgh et al. (2015) mtp. konsentrasjonsendringer i DNMT3B enzymet.

Forskning har først og fremst fokusert mest på aerob trening og dens påvirkning på epigenetiske modifiseringer og genuttrykk, og derfor finnes det også mest resultater på dette feltet (Denham et al., 2016). Med tanke på helsegevinstene av styrketrening kommer det forhåpentligvis mer forskning innen dette feltet. Kun ett studie i dette litteratursøket så på styrketrening (Denham, 2016), der studiets mål var å se påvirkningen styrketrening hadde på hvite blodceller (leukocytter). En av svakhetene til dette studiet er at det innehar en snever målgruppe, da det kun er 8 menn og alle var på det tidspunktet rundt den samme, unge alderen ( $21 \pm 2,2$  år). Et større utvalg med flere personer i testgruppen hadde muligens gitt statistisk sikrere estimater, men disse målingene kan likevel gi oss verdifull informasjon og være av høy nok reliabilitet (Pripp, 2018). Sammenlignet med tidligere rapporter angående skjelettmuskulatur, så var ikke endringene i metyleringen i denne studien like markante som de studiene der deltakerne gjennomførte aerob utholdenhetstrening. Styrketrening kan altså sies å påvirke metyleringen i hvite blodceller, men ikke like mye som ved aerob utholdenhetstrening (Denham, 2016). Ingen av de inkluderte studiene så på effekten av styrketrening og aerob trening i kombinasjon, og hvilken effekt det har på DNA-metylering.

#### **4.2 Fysisk aktivitet og virkningsmekanismer for sykdom**

Det er godt dokumentert at regelmessig fysisk aktivitet kan gi store helsegevinster (Helsedirektoratet, 2016). Mange av de fysiologiske forandringene som skjer ved fysisk aktivitet er velkjent, blant annet hvordan fysisk aktivitet positivt påvirker muskelmasse og det kardio-respiratoriske systemet. Fysisk aktivitet kan i tillegg også være en potensiell beskyttende faktor mot sykdom (Bahr, 2015, s. 3). Både aerob trening og styrketrening har vist å forbedre den glykemiske kontrollen ved type 2 diabetes (Sigal et al. 2009). Forbedringen er ifølge Sigal et al. (2009) størst når man kombinerer både aerob trening og styrketrening. Det som har vært interessant å finne ut av er virkningsmekanismene fysisk aktivitet har på sykdomsforebygging. Zeng et al. (2011) fant at fysisk aktivitet hadde en effekt på DNA-metyleringen blant 43 gener, der ett svulstundertrykkende gen (L3MBTL1) ble trukket frem. Dette kan vise til de underliggende mekanismene for sterke epidemiologiske bevis for at fysisk aktivitet kan medføre redusert risiko for utvikling av noen krefttyper (Campbell & McTiernan, 2007).

Et dykk inn i epigenetikken kan gi en grundigere forståelse av hvordan genene blir regulert i samsvar med miljøet, her trening. Om man har en genetisk predisposisjon for å utvikle ulike sykdommer, hvor beskyttende er da fysisk aktivitet mot sykdommen? Ved å se på kandidatgener for T2D, slik som Nitert et al. (2012) gjorde, kan man også si noe om hvor stor påvirkning arv har, i hvor stor grad miljøet kan endre dette og om det er forskjell i DNA-metylering mellom en gruppe som har en predisposisjon for å utvikle sykdom.

Studien Nitert et al. (2012) utførte var en stor studie. Følgende funn forbundet med familiehistorikk og effekten trening hadde på DNA- metylering, var interessante. Studien fant 21 T2D kandidatgener som viste forskjell i DNA- metylering etter treningsintervensjonen, mellom en gruppe med og en uten familiehistorie med T2D. Det ble også undersøkt om det var forskjell i genuttrykk mellom gruppene. 10 gener ble identifisert, der det var forskjeller i DNA- metylering som også var forbundet med forskjell i genuttrykk mellom de to gruppene. Disse 10 genene viste ingen forskjell i DNA-metylering mellom gruppene før treningsperioden. Funnene fra denne studien kan tyde på at responsen på trening kan være genetisk ulik mellom grupper som har en predisposisjon for en metabolsk sykdom.

#### **4.3 Styrker og svakheter med de inkluderte studiene**

En svakhet ved de inkluderte studiene er studiestørrelsene. Da tre av studiene hadde mange deltakere (Coco et al., Nakajima et al. og Duggan et al.), hadde de resterende fem studiene relativt små utvalg. Større utvalg gir statistisk sett sikrere estimater (Pripp, 2018). For å undersøke effekten av et tiltak, er RCT studier den beste forskningsmetoden (Helsebiblioteket, 2016). I følge Pripp (2018) kan RCT studier ofte ha høy indre validitet pga. randomiseringen og de definerte inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Det blir derfor usikkert om resultatene er gyldige for andre pasientgrupper. McEwen et al., Duggan et al. og Zeng et al. sine utvalg inkluderte postmenopausale kvinner. Resultatene fra disse studiene kan derfor ha høy intern validitet, men lav ekstern validitet. Zeng et al. inkluderte postmenopausale kvinner som var diagnostisert med brystkreft i sin studie. Resultatene viste endringer i DNA-metylering etter treningsintervensjonen i enkelte svulstundertrykkende gener. Hadde denne studien hatt et annet utvalg, f.eks. en yngre utvalgsgruppe med samme kreftdiagnoser, kunne resultatene blitt annerledes.

Blant de åtte inkluderte studiene kan det ha vært andre mekanismer som har gitt endringer i DNA- metyleringen etter en treningsperiode. En konfunderende faktor som kan være gjeldende blant de inkluderte studiene, er kosthold. Anderson, Sant & Dolinoy (2012) har gjennom sin review undersøkt virkningen ulike næringsstoffer har på DNA- metylering. De fant at ulike mikronæringsstoffer kan modifisere DNA- metylering globalt og blant sykdomsrelaterte gen. Deltakerne i de inkluderte originalstudiene kan ha endret kostholdet til det bedre, som følge av at de kan ha blitt mer bevisst på sin egen helsetilstand gjennom treningsintervensjonene. Gruppen med familiehistorie med T2D i Nitert et al. (2012) sin studie viste en signifikant nedgang i vekt. En mulig forklaring på dette kan være at deltakelsen i studien gjorde den nevnte gruppen oppmerksom på deres økte risiko for T2D, og dermed endret kostholdet sitt til det bedre.

Ifølge Sigal et al. (2009) er forbedringer i den glykemiske kontrollen ved type 2 diabetes størst, når man kombinerer aerob utholdenhetstrening og styrketrening. Alle de inkluderte studiene har sett på effekten trening har på DNA-metylering, enten ved bruk av aerob utholdenhetstrening eller styrketrening. Fremtidig forskning kan utforske mer kombinasjonen av styrke- og aerob utholdenhetstrening og hvordan dette påvirker DNA-metylering.

## **5. Konklusjon**

Alle studiene så på aktiviteter av moderat til intensiv intensitet, om aktiviteter med lav intensitet har epigenetiske effekter er derfor uvisst. Hvis man har en predisposisjon for en metabolsk sykdom kan funnene i dette studiet tyde på at responsen på trening kan være genetisk ulik. De studiene som har undersøkt om trening kan medføre endringer i genuttrykk blant kandidatgener, viser til at det skjer DNA-metylering som er gunstig mtp. sykdomsutvikling. Basert på funnene fra de åtte inkluderte studiene, kan det konkluderes med at fysisk aktivitet har epigenetiske effekter. Hvor stor påvirkning eventuelle kostholdsendringer har hatt på DNA- metylering, kan være en konfunderende faktor i studienes funn.



## 6. Referanseliste

Alibegovic, A. C., Sonne, M. P., Højbjerg, L., Bork-Jensen, J., Jacobsen, S., Nilsson, E., ... & Stallknecht, B. (2010). Insulin resistance induced by physical inactivity is associated with multiple transcriptional changes in skeletal muscle in young men. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 299(5), E752-E763.

[doi.org/10.1152/ajpendo.00590.2009](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00590.2009)

Anderson, O. S., Sant, K. E., & Dolinoy, D. C. (2012). Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *The Journal of nutritional biochemistry*, 23(8), 853-859. [doi:10.1016/j.jnutbio.2012.03.003](https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.03.003)

Bahr, R. (Red.). (2015). *Aktivitetshåndboken: fysisk aktivitet i forebygging og behandling*. Bergen: Fagbokforlaget.

Campbell, K. L. & McTiernan, A. (2007). Exercise and biomarkers for cancer prevention studies. *The Journal of nutrition*, 137(1), 161S-169S. [doi.org/10.1093/jn/137.1.161S](https://doi.org/10.1093/jn/137.1.161S)

Coco, M., Perciavalle, V., Cavallari, P., Bolzoni, F., Graziano, A. C. E. & Perciavalle, V. (2017). Effects of age and sex on epigenetic modification induced by an acute physical exercise. *Medicine*, 96(44). Hentet fra:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5682783/>

Denham, J., Marques, F. Z., Bruns, E. L., O'Brien, B. J. & Charchar, F. J. (2016). Epigenetic changes in leukocytes after 8 weeks of resistance exercise training. *European journal of applied physiology*, 116(6), 1245-1253. Hentet fra:

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00421-016-3382-2>

Duggan, C., Xiao, L., Terry, M.B. & McTiernan, A. (2014). No effect of weight loss on LINE-1 methylation levels in peripheral blood leukocytes from postmenopausal overweight women. *Obesity* 22, 2091– 2096. <https://doi.org/10.1002/oby.20806>

Genecards, Human gene database. U.å. *Pycard gene (protein coding)*. Hentet 14. Mars 2019 fra: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=PYCARD>

Gibala, M. J., Little, J. P., MacDonald, M. J. & Hawley, J. A. (2012). Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of physiology*, 590(5), 1077-1084. [doi.org/10.1113/jphysiol.2011.224725](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.224725)

Helsebiblioteket.no. (2016, 7. juni) Randomisert kontrollert undersøkelse - RCT. Hentet fra: <https://www.helsebiblioteket.no/kunnskapsbasert-praksis/kritisk-vurdering/rct>

Horsburgh, S., Todryk, S., Toms, C., Moran, C. N., & Ansley, L. (2015). Exercise-conditioned plasma attenuates nuclear concentrations of DNA methyltransferase 3B in human peripheral blood mononuclear cells. *Physiological reports*, 3(12).

[doi:10.14814/phy2.12621](https://doi.org/10.14814/phy2.12621)

Mathers, J. C., Strathdee, G. & Relton, C. L. (2010). Induction of epigenetic alterations by dietary and other environmental factors. *Advances in genetics* (Vol. 71, pp. 3-39). [doi.org/10.1016/B978-0-12-380864-6.00001-8](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380864-6.00001-8)

McEwen, L. M., Gatev, E. G., Jones, M. J., MacIsaac, J. L., McAllister, M. M., Goulding, R. E., ... & Ashe, M. C. (2017). DNA methylation signatures in peripheral blood mononuclear cells from a lifestyle intervention for women at midlife: a pilot randomized controlled trial. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 43(3), 233-239. Hentet fra:

<https://tspace.library.utoronto.ca/bitstream/1807/82276/1/apnm-2017-0436.pdf>

Nakajima, K., Takeoka, M., Mori, M., Hashimoto, S., Sakurai, A., Nose, H., ... & Taniguchi, S. (2010). Exercise effects on methylation of ASC gene. *International journal of sports medicine*, 31(09), 671-675 [doi.org/ 10.1055/s-0029-1246140](https://doi.org/10.1055/s-0029-1246140)

Nitert, M. D., Dayeh, T., Volkov, P., Elgzyri, T., Hall, E., Nilsson, E., ... & Weishaupt, H. (2012). Impact of an exercise intervention on DNA methylation in skeletal muscle from first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 61(12), 3322-3332.

[doi.org/10.2337/db11-1653](https://doi.org/10.2337/db11-1653)

O'Donovan, G., Owen, A., Bird, S. R., Kearney, E. M., Nevill, A. M., Jones, D. W. & Woolf-May, K. (2005). Changes in cardiorespiratory fitness and coronary heart disease risk factors following 24 wk of moderate-or high-intensity exercise of equal energy cost. *Journal of applied physiology*, 98(5), 1619-1625. [doi.org/10.1152/jappphysiol.01310.2004](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01310.2004)

Pripp, H. A. (2018, 4. september). Validitet. Hentet fra:

<https://tidsskriftet.no/2018/09/medisin-og-tall/validitet>

Sigal, R. J., Kenny, G. P., Boulé, N. G., Wells, G. A., Prud'homme, D., Fortier, M., ... & Jennings, A. (2007). Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*, 147(6), 357-369.

[doi:10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00005](https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-6-200709180-00005)

Subramaniam, D., Thombre, R., Dhar, A. & Anant, S. (2014). DNA methyltransferases: a novel target for prevention and therapy. *Frontiers in oncology*, 4, 80.

[doi.org/10.3389/fonc.2014.00080](https://doi.org/10.3389/fonc.2014.00080)

Thorstensen, T (2010, 24. september). Epigenetikk - alt ligger ikke i genene. Hentet fra:

<http://www.bioteknologiradet.no/2010/09/epigenetikk-%E2%80%93-alt-ligger-ikke-i-genene/>

UiO: Institutt for biovitenskap (2018, 23. januar) Epigenetikk. Hentet fra:  
<https://www.mn.uio.no/ibv/tjenester/kunnskap/plantefys/leksikon/e/epigenetikk.html>

Voisin, S., Eynon, N., Yan, X., & Bishop, D. J. (2015). Exercise training and DNA methylation in humans. *Acta Physiologica*, 213(1), 39-59. <https://doi.org/10.1111/apha.12414>

Weinhold, B. (2006, 1. mars) Epigenetics: The science of change. Hentet fra:  
<https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/ehp.114-a160>

What Is Epigenetics. (2018, 30. Juli). A Super Brief and Basic Explanation of Epigenetics for Total Beginners. Hentet fra: <https://www.whatisepigenetics.com/what-is-epigenetics/>

Zeng, H., Irwin, M. L., Lu, L., Risch, H., Mayne, S., Mu, L., ... & Yu, H. (2012). Physical activity and breast cancer survival: an epigenetic link through reduced methylation of a tumor suppressor gene L3MBTL1. *Breast cancer research and treatment*, 133(1), 127-135. Hentet fra: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-011-1716-7>