

**Høyintensitets intervalltrening versus styrketrening for å bedre  
insulinsensitivitet hos kvinner med polycystisk ovariesyndrom.  
En randomisert kontrollert studie.**

(High intensity interval training versus strength training to improve insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. A randomized controlled trial.)

Astrid Rieber-Mohn

Masteroppgave i Klinisk Helsevitenskap  
(Master thesis in Clinical Health Science)

Trondheim, Mars 2014

Norges tekniske-naturvitenskapelige universitet

Det medisinske fakultet

Institutt for samfunnsmedisin.



## **Førord**

Denne masteroppgaven er en del av min mastergrad i klinisk helsevitenskap ved det medisinske fakultet ved Norges tekniske-naturvitenskaplige universitet (NTNU) i Trondheim. Studien ble gjennomført ved Instituttet for sirkulasjon og bildediagnostikk.

I forbindelse med dette arbeidet vil jeg benytte anledningen til å takke veilederen min, Post doktor Trine Moholdt for god støtte og faglig kompetanse. Hun har vært til god hjelp under planleggingen og gjennomføring av studien, men også i analyse- og skriveprosessen i etterkant. Hun har vært en eksemplarisk veileder med sin tilgjengelighet og tilstedeværelse. Døren har alltid stått åpen.

Takk til alle som har stilt opp med god hjelp under innsamling av data. Jeg vil da spesielt nevne Kirsti K. Garnæs for sin fleksibilitet og sitt gode humør, og bioingeniørene som har stilt opp med hjelp av blodprøvetaking. Jeg vil også rette en takk til fysioterapistudentene ved Høyskolen i Sør-Trøndelag, Emma Woldseth Brørs og Silje Nyborg, for god hjelp med testing og treninger. Alle deltakerne som har vært med i denne studien fortjener også en stor takk. I tillegg har bidraget fra 3T treningssenter vært viktig for gjennomføringen av treningene.

Sist men ikke minst vil jeg takke min medstudent Ida Almenning for godt samarbeid gjennom hele året. Dette har resultert i at vi har gjennomført en god treningsstudie. Du har bidratt med både godt faglig samarbeid og mindre faglige, men nødvendige, kaffepauser.

Astrid Rieber-Mohn

Trondheim, Mars 2014



## Bakgrunn for oppgaven

Denne masteroppgaven er en del av en større studie som ble gjennomført som et samarbeidsprosjekt mellom St. Olavs hospital og Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk, NTNU. Formålet med denne randomiserte kontrollerte studien var å se om ti uker med høyintensitets intervalltrening eller styrketrening vil bedre insulinsensitivitet, kroppssammensetning, reproduksjonshormoner og eggøsning, samt kardiovaskulære variabler hos 31 kvinner med polycystisk ovariesyndrom (PCOS). Følgende utfallsmål ble undersøkt ved baseline og etter intervensjonsperioden: ulike blodmarkører for kardiovaskulær helse og fruktbarhet, «Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance» (HOMA-IR) for å beregne insulinsensitivitet, høyde (cm), vekt (kg), kroppsmasseindeks (KMI, i kg/m<sup>2</sup>), midjemål (cm), kroppssammensetning (InBody720, Biospace Co, Ltd., Seoul, Korea), blodtrykk (mmHg), maksimalt oksygenopptak (VO<sub>2</sub>maks) (ml/min/kg) (Oxycon Pro, Erich Jaeger GmbH, Hoechberg, Tyskland), endotelfunksjon av brachialarterien (14MHz Doppler probe, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norge), spørreskjema, klinisk hyperandrogenisme (Ferriman-Gallwey score) og menstruasjonssyklus registrert i menstruasjonsdagbøker.

Denne studien har munnet ut i to masteroppgaver, hvorav dette er en av to. Primærutfallsmålet i denne masteroppgaven er insulinsensitivitet, de resterende utfallsmålene vil derfor ikke bli videre beskrevet.



## Abstract

**Background:** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder affecting re-productive aged women. PCOS is associated with metabolic complications and an adverse cardiovascular disease (CVD) profile. Impaired insulin sensitivity is an important factor in the complex pathophysiology of PCOS. The prevalence of IR is higher in PCOS woman compared with weight-matched controls. Previous studies have shown a beneficial effect on IR after aerobic exercise with moderate intensity in women with PCOS. However, limited knowledge exists on the effect of high intensity interval training and strength training in this population.

**Objectives:** The primary aim of the present study was to assess the possible effect of high intensity interval training (HIT) or strength training (ST) on insulin sensitivity among women with PCOS compared with a control group (CG). Fasting glucose and insulin c-peptide were measured as secondary outcomes.

**Methods:** Thirty-one previously sedentary PCOS women were randomized to one of the following groups: high intensity interval training (HIT; n=10), strength training (ST; n=11) or control group (KG; n=10). The intervention period was ten weeks with exercise three times per week for HIT and ST. Insulin sensitivity calculated as «Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance» (HOMA-IR), fasting plasma glucose and insulin c-peptide were evaluated and compared between groups. The mean changes in each group was reported as estimated marginal means (EMM), as assessed by 95 % confidence interval (CI) and considered significant if the 95 % CI did not include zero. Covariance analyses, with Bonferroni adjustment, were used to test difference between groups, with the difference as the dependent factor, group variable as the fixed factor, and baseline values as covariates.

**Results:** Insulin sensitivity (HOMA-IR) was significantly improved by 21 % after HIT [EMM: -0.30, 95 % CI: -0.45 to -0.15] and by 17 % after ST [EMM: -0.23, 95 % CI: -0.43 to -0.02], and not in the CG. Fasting insulin c-peptide was reduced after HIT [EMM: - 0.11 nmol/l, 95 % CI: -0.19 to -0.04] and after ST [EMM: -0.11 nmol/l, 95 % CI: -0.20 to -0.02], and not in the CG. There were no significant changes in plasma glucose level in neither group. We found no between-group difference in the change in insulin sensitivity ( $p=0.41$ ) or insulin c-peptide ( $p=0.61$ ).

**Conclusion:** These data indicate that ten weeks of regular HIT and ST have beneficial effect on insulin sensitivity in women with PCOS.





## **Relevance**

Lifestyle interventions, including regular exercise, are recommended as first-line therapy in managing PCOS (1). It is, however, still uncertain what type of exercise that gives the best effect on symptoms related to the syndrome. To my knowledge, no prior studies have examined the effect of strength training (ST) on insulin sensitivity in women with PCOS and most of the prior studies on aerobic exercise in PCOS have used moderate exercise intensity. We know from other insulin resistant (IR) populations that high intensity interval training (HIT) is superior to moderate training in improving insulin sensitivity (2, 3). This master thesis may have implications for future research and for exercise training recommendations for this patient group.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome; insulin resistance; lifestyle interventions; strength training; high-intensity interval training



## **Forkortelser**

PCOS - Polycystisk ovariesyndrom

HIT - Høyintensitets intervalltrening

ST - Styrketrening

IR - Insulinresistens

C-peptid - "Connecting peptide"

GLUT-4 - "Glucose transporter number 4"

HOMA-IR - "Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance"

Mmol/l - Millimol per liter

Nmol/l - Nanomol per liter

CVD - Kardiovakulær sykdom

DM2 – Diabetes mellitus type 2

KMI - Kroppsmasseindeks

HF<sub>maks</sub> - Maksimal hjerterefrekvens

VO<sub>2maks</sub> - Maksimalt oksygenopptak

1RM - En repetisjon maksimum



## Innholdsfortegnelse

1	Teoretisk bakgrunn.....	1
1.1	Polycystisk ovariesyndrom.....	1
1.2	Symptomer ved polycystisk ovariesyndrom .....	2
1.3	Behandling av polycystisk ovariesyndrom.....	3
1.4	Insulinsensitivitet.....	4
1.5	Polycystisk ovariesyndrom og insulinsensitivitet.....	5
1.6	Trening og insulinsensitivitet .....	6
2	Introduksjon.....	11
2.1	Formålet med studien .....	12
3	Materiale og metode.....	13
3.1	Utvalg .....	13
3.2	Studie design .....	13
3.3	Testing/undersøkelser.....	13
3.4	Biokjemiske analyser .....	14
3.5	Intervensjon.....	14
3.5.1	Høyintensitets intervalltrening .....	15
3.5.2	Styrketrening .....	16
3.5.3	Kontrollgruppe .....	17
3.6	Utvalgsstørrelse .....	17
3.7	Statistiske analyser .....	18
3.8	Tidsplan og økonomi.....	18
3.9	Etikk .....	18
4	Resultat.....	19
4.1	Gjennomføring av intervensjonen .....	20
4.2	Primærutfallsmål .....	21
4.3	Sekundærutfallsmål .....	22
5	Diskusjon.....	25
5.1	Sammenligning med eksisterende litteratur .....	25
5.2	Metodisk betraktning.....	28
5.3	Konklusjon .....	31
5.4	Videre forskning.....	32
	Referanser.....	33



# 1 Teoretisk bakgrunn

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er en utbredt kronisk tilstand som rammer kvinner i fertil alder (4). PCOS er i dag kjent som en kompleks lidelse som kan gi både metabolske forstyrrelser og nedsatt reproduksjonsevne. Videre karakteriseres PCOS av flere sett av symptom som oppstår i ulike kombinasjoner og i ulik grad (5). Vekt-uavhengig insulinresistens (IR) og diabetes mellitus type 2 (DM2) er sterkt forbundet med etiologien til syndromet (6, 7). Likevel er årsaken til PCOS fortsatt ukjent, og man antar at en kombinasjon av genetik og miljøfaktorer er knyttet til syndromet (8).

## 1.1 Polycystisk ovariesyndrom

PCOS defineres av ulike symptomer, men på grunn av sin kompleksitet stilles det store krav til å finne passende diagnoseverktøy for å kartlegge syndromet. Per i dag er det tre definisjoner som brukes for å klassifisere PCOS (9-11). Disse omfatter definisjonen utarbeidet av «National Institute of Health» (NIH) (9), Rotterdamkriteriene utarbeidet av «European Society of Human Reproduction and Embryology» (ESHRE) og «American Society for Reproductive Medicine» (ASRM) (10), og definisjonen utarbeidet av «Androgen Excess and PCOS Society» (AES) (11).

NIH-kriteriet (9) ble utarbeidet på en konferanse i 1990, og ble det første diagnostiske kriteriet for PCOS. NIH-kriteriet diagnostiserer PCOS som kronisk anovulasjon og hyperandrogenisme (biokjemisk og/eller klinisk). I det neste tiåret fant man ut at syndromet hadde et bredere spekter av trekk og symptom (6). I 2003 ble derfor NIH-kriteriet revidert, og Rotterdamkriteriene (10) ble utarbeidet. I henhold til Rotterdamkriteriene må to av tre symptomer innfris for å kunne definere PCOS: oligo- og/eller anovulasjon, hyperandrogenisme (klinisk og/eller biokjemisk) og polycystiske ovarier. Sammenlignet med NIH-kriteriet tar Rotterdamkriteriene større hensyn til det vide spekteret av trekk som PCOS kjennetegnes av. Rotterdamkriteriene er i dag den anbefalte og mest brukte definisjonen på PCOS i land utenfor USA (12). AES-kriteriet ble utarbeidet i 2006, og omfatter hyperandrogenisme (biokjemisk og/eller klinisk) i kombinasjon med enten kronisk anovulasjon eller polycystiske ovarier for å kunne diagnostisere PCOS (13). Dette kriteriet skiller seg fra Rotterdamkriteriene ved at hyperandrogenisme er obligatorisk for å stille diagnosen (13). På bakgrunn av definisjonene som er nevnt over, bør det også gjøres en vurdering av

ekskludering ved andre sykdommer med samme symptom før en eventuell diagnose blir stilt. Dette kan være sykdommer som kongenital adrenal hyperplasi (CAH), Cushings syndrom, medfødt adrenal hyperplasi, androgenutskillende tumorer og syndrom knyttet til alvorlig insulinresistens (IR) (9, 10, 13). Eksklusjon på bakgrunn av andre sykdommer som er knyttet til forstyrrelser i ovulasjon, som for eksempel dysfunksjonell skjoldbruskkjertel eller hyperprolaktinemi, bør også vurderes. Hvorvidt deltakere med forhøyede prolaktinverdier bør ekskluderes er diskutert (13).

## **1.2 Symptomer ved polycystisk ovariesyndrom**

Det er et vidt spekter av symptomer som rammer kvinner med PCOS, og som nevnt rammer symptomene i varierende grad. Overvekt er et av de vanligste problemene assosiert med PCOS (1). Disse kvinnene har en økt prevalens av overvekt (14), og det er hovedsakelig økt abdominalfedme og økt mengde visceralt fett som karakteriserer PCOS (15). Kvinner med PCOS har dessuten, i tillegg til overvekt, en høy forekomst av insulinresistens (IR). Videre har de en økt risiko for utvikling av kardiovaskulær sykdom (CVD) og DM2 (6, 16, 17). Det er imidlertid sett en høyere prevalens av DM2 hos overvektige kvinner med PCOS og IR sammenlignet med normalvektige kvinner med PCOS (18). Symptom som økt midjemål, nedsatt glukosetoleranse, økt insulinnivå, dyslipidemi og økt androgenproduksjon er alle metabolske symptom som er sett i sammenheng med PCOS-relatert-IR (19).

Flere av symptomene som er assosiert med PCOS er forbundet med nedsatt reproduksjonsevne (19). Disse omfatter blant annet oligoamenoré og amenoré (10), og så mange som 60-80 % av kvinner med PCOS er rammet av en form for menstruasjonsforstyrrelser (11). Anovulasjon og infertilitet er forbundet med økte androgennivå (10), og PCOS er assosiert med både klinisk- og biokjemisk hyperandrogenisme (1, 16, 19). De vanligste tegnene på klinisk hyperandrogenisme er akne, hirsutisme og alopeci (1, 16). Det ser ut til at en redusert mengde av transportmolekylet «sex hormon binding globulin» (SHBG) kan ha en sammenheng med både hyperandrogenisme og overvekt ved PCOS, siden begge disse også er assosiert med forhøyet testosteronnivå (1).

Videre er det vist at kvinner med PCOS har økt risiko for utvikling av psykiske lidelser som angst og depresjon (1). Den økte forekomsten av psykiske lidelser ser imidlertid ut til å ha en sammenheng med forekomsten av de fysiske symptomene som er assosiert med PCOS, deriblant akne, hirsutisme og abdominal fedme (20).



### **1.3 Behandling av polycystisk ovariesyndrom**

Det finnes ingen kjent helbredende behandlinger for PCOS. Behandling av kvinner med PCOS avhenger derfor av hvilke symptom den enkelte kvinne har (21). På grunn av den store variasjonen i symptomer og alvorligheten av disse, vil behovet for behandling og typen behandling variere. På bakgrunn av økt risiko for DM2 og CVD assosiert med PCOS (6, 16, 17), bør en forebygging av disse sykdommene prioriteres (8).

Livsstilsendringer bestående av trening og/eller kostholdsendring blir sett på som førstelinjebehandling for reduksjon av symptomer assosiert med PCOS (1, 22). Det finnes likevel få store kliniske studier som har sett på effekten av livsstilsendringer hos disse kvinnene. Videre er vektreduksjon et anbefalt behandlingstiltak for overvektige kvinner med PCOS (8, 12, 21), og fokuset bør rettes mot en reduksjon i abdominal fedme (8). Vektreduksjon vil blant annet kunne gi en bedring i symptom som økte androgen- og glukosenivå, infertilitet og anovulasjon (21). Det er beskrevet at behandling for overvekt bør innebære en kombinasjon av både kostholdsendring og trening (12, 21). Trening, også uavhengig av vekttap (8), ser imidlertid ut til å ha en positiv effekt ved blant annet reduksjon i visceralt fett og IR (16, 23).

I tillegg til livsstilsendringer brukes også medikamentell behandling for bedring av symptom som blant annet hyperandrogenisme, infertilitet og metabolske forstyrrelser (24). Metformin er et av de vanligste og mest brukte medikamentene for behandling av IR, og da spesielt blant kvinner med PCOS (25). Legro og kollegaer (12) foreslår bruk av Metformin til kvinner med PCOS som har DM2 eller svekket glukosetoleranse hvis livsstilsendring har mislykkes. Videre foreslår de prevensjon som p-piller, p-plaster eller p-ring som førstelinjebehandling for symptomer som menstruasjonsforstyrrelser, hirsutisme og akne. Det er også foreslått bruk av Orlistat for å oppnå vektreduksjon hos overvektige kvinner med PCOS, hvis livsstilsendring alene ikke har resultert i dette (1, 8). Medikamentell behandling for reproduksjon blir også brukt, og Clomiphene citrate og Letrozole er begge medikamenter som har vist å øke graviditetsraten hos subfertile kvinner med PCOS (26). Medikamentell behandling blir ofte gitt i kombinasjon med anbefaling om livsstilsendring, eller hvis livsstilsendringer alene ikke har gitt resultater (1).

## 1.4 Insulinsensitivitet

Insulin er et peptidhormon som blir produsert i  $\beta$ -cellene i den endokrine delen av pankreas. Insulin dannes ved at et preprohormon spaltes til proinsulin, og under sekresjonen fra  $\beta$ -cellene spaltes proinsulin i to peptider, et aktivt insulin peptid og et inaktivt «connecting-peptide» (c-peptid). C-peptidet har et lenger plasma halvliv enn insulin, og blir derfor ofte brukt som mål på insulinsekresjon. Glukosekonsentrasjonen i blodet er den viktigste regulatoren for insulinsekresjonen ved at forhøyet glukosekonsentrasjon i blodet (etter et måltid) stimulerer pankreas til økt insulinsekresjon. Aminosyrekonsentrasjonen i blodet har også betydning for insulinsekresjonen, og insulin stimulerer cellenes opptak av både glukose og aminosyrer (27). En av insulinets viktigste metabolske effekter er regulering av glukosehomeostasen. Dette skjer ved at insulin binder seg til reseptorer i cellemembranen til målcellene og stimulerer til glukoseopptak (28). Glukoseopptaket skjer ved at glukosemolekylene blir fraktet gjennom cellemembranen ved hjelp av transportproteinet «glucose transporter number 4» (GLUT-4). (27). GLUT-4 er lagret i cytoplasmiske vesikler, og når insulin binder seg til reseptorene fører dette til en signalkaskade som igjen fører til at vesiklene med GLUT-4 føres til cellemembranen der de frigjøres ved exocytose (29). Den insulin-stimulerte glukosetransporten skjer hovedsakelig i skjelettmuskulatur og fettvev (27), og insulinets påvirkning på glukoseopptaket er avgjørende for å opprettholde et normalt blodsukkernivå (30).

Det fins ingen klar definisjon på IR, men det blir blant annet omtalt som en nedsatt biologisk respons der målceller som muskel, fettvev og lever ikke svarer på normale nivåer av insulin (31). IR karakteriseres ved både økt basalt insulinnivå og økte nivå i respons til glukosenivå (32). Dette skjer blant annet på grunn av at pankreas øker insulinsekresjonen for å opprettholde et normalt blodsukkernivå (33). Den nedsatte insulinsensitiviteten skyldes blant annet redusert antall insulinreseptorer og en nedsatt effekt av GLUT-4, som fører til nedsatt transportkapasitet (29). Hos insulinresistente personer er det insulin-stimulerte glukoseopptaket i skjelettmuskulaturen sterkt svekket. Det trengs derfor en større mengde sirkulerende insulin for å oppnå samme metabolske reaksjon (34). IR øker risikoen for utvikling av DM2 (35), og er assosiert med mange av risikofaktorene for CVD. Dette er risikofaktorer som blant annet overvekt/fedme, hypertensjon og dyslipidemi (høye triglyserid verdier og lave verdier av «high density lipoprotein-kolesterol» (HDL kolesterol)) (36, 37).

Det finnes flere målemetoder for å kvantifisere IR ved å måle den perifere insulinsensitiviteten *in vivo* (32, 38). «Euglycaemic hyperinsulinemic clamp» anses å være gullstandarden blant disse (39), men denne metoden er svært kostbar, og både komplisert og tidkrevende å utføre (32, 38). I epidemiologiske og kliniske studier er det derfor vanlig å bruke indirekte metoder for å beregne IR (40). En modell som er mye brukt i kliniske studier er «Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance» (HOMA-IR) (41). HOMA-IR ble beskrevet for første gang i 1985, og blir brukt for å gi et estimat av insulinsensitivitet (42). Modellen er forenklet til en mye brukt ligning;  $HOMA-IR = (FPI \times FPG) / 22,5$ , hvor FPI er fastende insulin (mU/l) eller c-peptid konsentrasjon (nmol/l) og FPG er fastende plasma glukose (mmol). Forholdet mellom basalnivåer av glukose og insulin eller c-peptid reflekterer balansen mellom hepatisk glukoseproduksjon og insulinsekresjon (43). I 2006 ble modellen oppdatert til en dataversjon, HOMA2 (44). Denne modellen blir også, i likhet med modellen fra 1985, brukt for å beregne insulinsensitivitet fra henholdsvis fastende plasma glukose og fastende insulin eller c-peptid. HOMA2 er sammenlignbar med andre tester, som for eksempel intravenøs glukose-toleranse test og kort insulin toleranse test, som også brukes for å beregne insulinsensitivitet (44). Det finnes ingen absolutte grenseverdier for å diagnostisere IR ved hjelp av HOMA-IR, og variasjonen er stor mellom ulike populasjoner (45, 46). Data fra en studie gjort på kaukasiske individer ser ut til at IR målt til 2,8 kan være en grenseverdi for økt risiko for CVD (47). Ifølge Matsuda (48) foreligger normalverdier for insulinsensitivitet når HOMA-IR måler  $\leq 1.6$  mens IR foreligger når HOMA-IR måler  $\geq 2.5$ .

## **1.5 Polycystisk ovariesyndrom og insulinsensitivitet**

Nedsatt insulinsensitivitet er en nøkkelfaktor i den komplekse patofysiologien til PCOS (6), og det er anslått at så mange som 50-70 % av kvinner med PCOS er rammet av IR i ulik grad (17). Prevalensen avhenger imidlertid av populasjonen som studeres, etnisitet, grad av overvekt i studiepopulasjonen, hva slags kriterier som er brukt for å diagnostisere PCOS, samt metoden som er brukt for å vurdere IR (17). Flere studier foreslår at anovulasjon er assosiert med den høye prevalensen av IR hos kvinner med PCOS (49, 50). Det er også foreslått at hyperandrogenisme er assosiert med PCOS-relatert-IR (51, 52). Videre fører PCOS-relatert-IR til en økt risiko for utvikling av DM2 (17, 51), og på grunn av den høye prevalensen av PCOS er dette en viktig årsak til utvikling av DM2 hos kvinner (53). IR assosiert med PCOS er også sett i sammenheng med nedsatt reproduksjonsevne (54).

Hos kvinner med PCOS er IR trolig til dels uavhengig av overvekt ettersom det er vist at disse har dårligere insulinsensitivitet sammenlignet med vektmatchende kvinner uten PCOS (51, 55). IR forekommer imidlertid hyppigere hos de som er overvektige og har en mer alvorlig grad av PCOS, sammenlignet med normalvektige kvinner med en mildere form for PCOS (56, 57). Flanney og kollegaer (58) sammenlignet HOMA-IR score mellom normalvektige (KMI  $24.5 \pm 0.6 \text{ kg/m}^2$ ) og overvektige (KMI  $36.9 \pm 0.8 \text{ kg/m}^2$ ) tenåringer med PCOS. De fant at gjennomsnittlig HOMA-IR score hos overvektige tenåringer var over dobbelt så høy som hos de normalvektige [3.3 vs. 1.6, 95 % KI 2.6, 4.1; 1.3, 2.1;  $p < 0,001$ ]. Overvekt, fettfordistribusjon og muskelmasse er alle viktige faktorer som har en uavhengig effekt på insulinsensitivitet (59, 60), og en forandring i disse faktorene kan potensielt være med på å bidra til endring i insulinsensitivitet hos kvinner med PCOS (51, 52).

De cellulære og molekulære mekanismene som ligger til grunn for PCOS-relatert-IR er ikke fullt ut forstått. Det er blant annet sett at kvinner med PCOS har en signifikant reduksjon i den insulin-stimulerte glukosetransporten (51, 52). Denne reduksjonen er lik den som er sett hos personer med DM2 (53). Det er foreslått at en reduksjon i antall insulinreseptorer er mulig årsak (61), men dette er ikke godt nok dokumentert (53). Det er også sett en reduksjon i glukoseopptak, og da i sammenheng med nedsatt uttrykk av GLUT-4 i skjelettmuskulatur (62, 63). Hos kvinner med PCOS, i motsetning til personer med DM2, er disse defektene sett uavhengig av kroppsvekt (52, 62). Hos kvinner med PCOS er det også funnet at skjelettmuskulaturens mitokondrier ikke fungerer optimalt (28, 64). Videre antydes det også at en dysfunksjon i  $\beta$ -cellene er trekk som kan sees hos disse kvinnene (65-67). Den økte insulinsekresjonen som er observert er trolig et resultat av økt basal insulinsekresjon, samt en reduksjon i hepatisk insulin «clearance» (51, 66). Det trengs imidlertid mer forskning for å få en fullstendig klarhet i mekanismene som ligger til grunn for sammenhengen mellom PCOS og IR.

## **1.6 Trening og insulinsensitivitet**

IR ser ut til å forsterkes av uheldig livsstil som blant annet inaktivitet (2). Trening spiller derfor en viktig rolle med tanke på forebygging og behandling av IR (68). En treningsøkt vil kunne gi en akutt effekt på glukoseopptaket i skjelettmuskulaturen gjennom ikke insulin-stimulerte mekanismer. Trening kan også øke insulinsensitiviteten ved blant annet å forbedre signalmekanismene fra insulin, og ved å øke mengden GLUT-4 i de musklene som brukes

under arbeid (29, 69). Den akutte effekten på insulinaktivitet er sett etter både utholdenhetstrening og styrketrening (68). Det er dessuten også funnet en varig økning i insulinaktivitet i skjelettmuskulaturen hos overvektige og insulinresistente personer etter regelmessig fysisk aktivitet (70). I senere tid har betydningen av intensitet og type aktivitet fått mer oppmerksomhet. Trening har også fått en økt oppmerksomhet med tanke på forebygging og behandling av DM2, som karakteriseres av blant annet IR. De positive effektene utholdenhetstrening har på insulinsensitivitet er godt kjent (71), mens effekten av ST har først fått mer oppmerksomhet de senere årene (72). Dette har blant annet ført til at «American Collage of Sports Medicine» (ACSM) og «American Diabetes Assosiation» (ADA) sine gjeldende anbefalinger for fysisk aktivitet oppfordrer personer med diabetes til å trene ST to ganger i uken i tillegg til utholdenhetstrening (68). Flere studier har vist en bedring i insulinsensitivitet hos personer med DM2 etter ST (73, 74). Denne effekten har blant annet blitt diskutert i ett nyere review av Stasser og Pesta (72) som ser på effekten av ST med tanke på forebygging og behandling av diabetes. Videre har andre studier funnet at progressiv ST ser ut til å bedre insulinsensitiviteten både hos normalvektige og overvektige kvinner (75-77).

Stensvold og kollegaer (3) har sammenlignet effekten av HIT og ST på metabolske risikofaktorer, deriblant fastende glukose, insulin c-peptid og insulinsensitivitet (HOMA-IR) hos personer med metabolsk syndrom. Etter tre treninger i uken i 12 uker fant de imidlertid ingen signifikant forskjell mellom gruppene på hverken fastende glukose, insulin c-peptid eller insulinsensitivitet (HOMA-IR) (3). Videre har Earnst og kollegaer (2) sammenlignet effekten av intervalltrening og kontinuerlig utholdenhetstrening med moderat intensitet hos 42 overvektige/fete, tidligere stillesittende menn som var i risiko for å utvikle IR. Alle deltakerne gikk først gjennom en seks ukers tilvenningsfase der de trente 3-4 ganger i uken med moderat intensitet (50-70 %  $VO_{2maks}$ ) med en gradvis økning i total varighet. Etter dette ble de randomisert til enten seks uker intervalltrening eller seks nye uker med treningen de allerede hadde fulgt i første del av studien (3-4 ganger i uken med moderat intensitet, 50-70 %  $VO_{2maks}$ ). Intervallgruppen skulle gjennomføre 2 minutts intervalldrag med 2 minutter pause mellom dragene. De startet med to intervalldrag første uken (uke 6) og økte deretter med to intervalldrag per uke til de hadde åtte intervalldrag per økt (uke 9). Dragene skulle gjennomføres med intensitet på 90-95 %  $VO_{2maks}$ . De fant en signifikant bedring i HOMA-IR i intervallgruppen etter trening sammenlignet med gruppen som trente med moderat intensitet. Etter å ha stratifisert for høy og lav HOMA-IR ved baseline fant de en signifikant bedring hos

de med høy HOMA-IR ved baseline uavhengig av hvilke trening de hadde gjennomført, mens det i intervallgruppen var en signifikant bedring både hos de med høy- og lav HOMA-IR ved baseline (2). Hwang og kollegaer (78) har i en metaanalyse gjennomgått studier som ser på effekt av intervalltrening vs. kontinuerlig utholdenhetstrening med moderat intensitet på metabolske risikofaktorer hos personer med CVD eller i risiko for å utvikle CVD. To av de til sammen seks studiene som ble inkludert fant en tendens til bedring i verdier av fastende glukose etter intervalltrening sammenlignet med trening med moderat intensitet (79, 80). Av de resterende fire studiene manglet to av studiene data for å kunne gjennomføre analysene, og en fant ingen endring i fastende plasma glukose etter 12 uker trening blant voksne overvektige (KMI >30) menn og kvinner (81). Den siste studien fant imidlertid at intervalltrening hadde den mest fordelaktige effekten på fastende glukose sammenlignet med kontinuerlig trening med moderat intensitet (82). På bakgrunn av disse funnene vil det være behov for flere og større studier for å kunne konkludere med hvilken effekt intervalltrening og utholdenhetstrening med moderat intensitet har på verdier av fastende glukose.

Det er imidlertid få gode studier som har sett på den isolerte effekten av trening for bedring av insulinsensitivitet hos kvinner med PCOS, og de studiene som er gjort har vist sprikende resultat (7, 83, 84). Sprung og kollegaer (83) undersøkte hvilken effekt 16 uker utholdenhetstrening med moderat intensitet hadde på IR hos kvinner med PCOS. Resultatene viste ingen endring i HOMA-IR etter intervensjonen. Dette var imidlertid en liten, ikke-randomisert studie. Videre har Harrison og kollegaer (84) undersøkt effekt av 12 ukers utholdenhetstrening med moderat til høy intensitet på insulinsensitivitet målt ved hjelp av «euglycaemic hyperinsulinaemic clamp» hos overvektige, inaktive kvinner med PCOS og uten PCOS. Dette var også en ikke-randomisert studie. Det ble gjennomført tre 60 minutters økter i uken i den 12 uker lange intervensjonsperioden. Treningen skulle variere mellom økter med kontinuerlig arbeid med en intensitet på 75-85 % av maksimal hjertefrekvens ( $HF_{maks}$ ) og økter med seks 5 minutters intervaller med en intensitet på 95-100 % av  $HF_{maks}$  med to minutters pause mellom intervallene. Baselinedata viste at PCOS gruppen var mer IR sammenlignet med ikke-PCOS kvinner med samme vekt. De fant også en signifikant bedring i insulinsensitivitet i PCOS-gruppen etter trening. Dette indikerer at bedring i IR kan oppnås ved høyintensiv trening, uavhengig av kostholdsendringer og vekttap (84). Vekttap, kostholdsendringer og trening blir beskrevet som gullstandarden for bedring av insulinsensitivitet hos overvektige kvinner med PCOS (85). Selv om studier som er gjennomført har vist varierende resultater, peker det i retning av at trening, også uavhengig av

vekttap, kan bedre insulinsensitiviteten hos disse kvinnene (7, 18, 84). Harrison og kollegaer (7) foreslår etter en systematisk gjennomgang av aktuell litteratur, at kvinner med PCOS bør oppfordres til å trene utholdenhetstrening med moderat intensitet (60-70 %  $VO_2$  maks) i minst 90 minutter per uke for å oppnå en bedring i reproduksjonsevne og kardiometabolske utfallsmål, deriblant insulinsensitivitet. Siden hoveddelen av glukoseopptaket skjer i skjelettmuskulaturen, er det naturlig å tro at en økning i muskelmasse vil kunne være effektivt med tanke på bedring i insulinsensitivitet. Det trengs imidlertid mer forskning på effekten av ulike treningsprogram, både når det gjelder treningsintensitet og type trening, for å bedre insulinsensitiviteten og andre symptomer knyttet til PCOS.





## 2 Introduksjon

Polycystisk ovariesyndrom (PCOS) er en vanlig endokrin lidelse som rammer 6-20 % av kvinner i fertil alder, avhengig av hvilke diagnostisk kriterium som blir brukt (86). Kvinner med PCOS kan ha alt fra ingen plager eller minimale menstruasjonsforstyrrelser til alvorlige forstyrrelser på metabolske funksjoner (21). Disse kvinnene er ofte overvektige (38-66 %) selv om dette ikke er et diagnostisk kriterium. Kvinnene med PCOS har også en økt risiko for CVD og man ser en økt forekomst av blant annet DM2 og svekket glukosetoleranse (87). Det ser ut til å være en sammenheng mellom syndromet og vekt-uavhengig-IR, selv om dette ikke er et diagnostisk kriterium (5). Sammenlignet med kvinner med samme vekt, ser man en økt forekomst av IR og DM2 hos kvinner med PCOS (7). Hva som er årsaken til denne assosiasjonen er fortsatt uklart, men det ser ut til å ha en sammenheng med at kvinner med PCOS ofte har en høyere andel visceralt fett sammenlignet med kvinner uten PCOS (88). I andre populasjoner med høy forekomst av IR har man sett en reduksjon i forekomst av CVD og en reduksjon i forekomst av DM2 ved økt fysisk aktivitet (79, 89). Videre har trening vist å øke insulinsensitiviteten (79). Livsstilsendring blir ansett som den beste behandlingen for PCOS (22), men det er likevel få gode studier som har sett på effekten av trening med tanke på insulinsensitivitet og reproduksjonsevne hos kvinner med PCOS. Flere studier har imidlertid vist at personer fra andre populasjoner med IR oppnår en bedring i insulinsensitivitet etter enten utholdenhetstrening eller styrketrening, eller en kombinasjon av disse (2, 3, 90, 91). Det er, det jeg kjenner til, ikke gjort noen studier på effekten av styrketrening alene i forhold til bedring av insulinsensitiviteten hos kvinner med PCOS. Siden hoveddelen av glukoseopptaket skjer i skjelettmuskulaturen, er det naturlig å tro at en økning i muskelmasse vil kunne være effektivt med tanke på bedring i insulinsensitivitet. De fleste treningsintervensjonene som er gjennomført på kvinner med PCOS har sett på effekten av fysisk aktivitet med moderat intensitet (92-95). Vi vet fra andre studier av personer med IR eller som er i risiko for å utvikle IR at høyintensitets intervalltrening har en større effekt på insulinsensitivitet enn trening på moderat intensitet (2, 78, 79). Per dags dato finnes det likevel ingen randomiserte, kontrollerte studier som har undersøkt effekt av høyintensitets intervalltrening hos kvinner med PCOS på insulinsensitivitet, uten å kombinere med annen type trening eller intensitet, eller annen type behandling. På bakgrunn av dette vil det være interessant å undersøke effekten av både høyintensitets intervalltrening og styrketrening med tanke på insulinsensitivitet hos kvinner med PCOS.

## **2.1 Formålet med studien**

Hovedmålet med denne studien var å undersøke effekten av ti uker strukturert høyintensitets intervalltrening eller styrketrening på insulinsensitiviteten beregnet som HOMA-IR hos kvinner med PCOS.

Sekundærmålet med studien var å undersøke treningseffekten på fastende plasmaverdier av glukose og insulin c-peptid i den samme studiepopulasjonen.

Hypotesen var at både høyintensitets intervalltrening og styrketrening ville bedre insulinsensitiviteten hos kvinner med PCOS.

### **3 Materiale og metode**

#### **3.1 Utvalg**

Trettien tidligere inaktive (trener <2 ganger per uke) kvinner med PCOS [alder, 18-39 år; kroppsmasseindeks (KMI), 17-39 kg/m<sup>2</sup>] ble rekruttert via sykehusets, universitetets og høyskolen i Sør-Trøndelags hjemmesider og via plakater på offentlige steder i perioden juli-oktober 2013. Vi etterlyste kvinner både med diagnostisert PCOS og kvinner med symptom på PCOS uten diagnose. Grunnen til dette er at mange kvinner har PCOS uten å være klar over det. PCOS ble vurdert med bakgrunn i Rotterdamkriteriene (10), der minst to av tre kriterier måtte være oppfylt: hyperandrogenisme (diagnostiseres klinisk eller biokjemisk), oligo- og/eller anovulasjon eller PCO; (minst ett ovarium skal ha polycystisk morfologi). Potensielle deltakere ble ekskludert ved alder under 18 år eller over 45 år, pågående behandling (insulin eller medisin som kan påvirke ganadotropin eller eggløsning, med en utvaskingsperiode på 1 måned), regelmessig høyintensitets utholdenhetstrening eller styrketrening  $\geq 2$  per uke, graviditet og/eller fysisk plager som hindrer dem fra å utføre trening. Vi har ikke brukt forhøyede prolaktinverdier som et eksklusjonskriterium i denne studien. Baselinekarakteristika til studiepopulasjonen er vist senere i tabell 1.

#### **3.2 Studie design**

Dette var en randomisert, kontrollert studie med tre parallelle grupper. Fordelingen var 1:1:1 mellom en høyintensitet intervalltrenings (HIT) gruppe, en styrketrenings (ST) gruppe og en kontroll gruppe (KG). Randomiseringen ble stratifisert på KMI over eller under 27 kg/m<sup>2</sup> på bakgrunn av at dette tidligere er vist å være en grenseverdi med tanke på forholdet mellom KMI og IR (55). Deltakerne ble randomisert til en av de tre gruppene etter baselinetesting. Randomiseringen ble utført ved hjelp av et dataprogram utarbeidet og administrert av Enhet for anvendt klinisk forskning ved Det medisinske fakultetet, NTNU. Datainnsamlingen fant sted i perioden august 2013 til desember 2014, ved Instituttet for sirkulasjon og bildediagnostikk, NTNU og ved St. Olavs Hospital, Trondheim.

#### **3.3 Testing/undersøkelser**

Alle deltakerne gjennomgikk en del fysiologiske og biokjemiske målinger ved baseline og etter en ti ukers intervensjonsperiode. Deltakerne ble bedt om å komme fastende, (de fikk

beskjed om ikke å spise eller drikke etter kl. 22.00 kvelden før testing). De fikk heller ikke røyke eller bruke snus i dette tidsrommet. De kunne ikke trene eller være i hard fysisk aktivitet de siste to dagene før testing. For å unngå påvirkning av sirkadisk variasjon ble alle deltakerne testet om morgenen. Det var ikke mulig å kontrollere for menstruasjonssyklusen hos alle deltakerne på grunn av ujevn menstruasjonssyklus. På bakgrunn av dette ville det vært problematisk å spore lutealfasen av menstruasjonssyklusen. Vi undersøkte de som hadde tilnærmet normal syklus på samme dag i syklus ved baseline og etter intervensjonsperioden. Hos deltakerne som har oppgitt at de har uregelmessig menstruasjon (> 35 dagers syklus eller < 10 menstruasjoner/år) ble syklus ikke tatt hensyn til med tanke på testtidspunkt. Deltakere som ikke hadde diagnostisert PCOS fra før ble screenet for å bekrefte at de har PCOS i henhold til Rotterdamkriteriene som er beskrevet over. Denne screeningen innebar blodprøver, ultralyd av ovarier utført av gynekolog tilknyttet studien og utfylling av screeningskjema for klinisk hyperandrogenisme ved beregning av Ferriman-Gallwey-score (96).

### **3.4 Biokjemiske analyser**

Blodprøver av fastende glukose og insulin c-peptid ble samlet fra venøst blod fra arm og sentrifugert ved henholdsvis 4 °C for glukose og 18 °C for insulin c-peptid, ved 3150 rpm i 10 min. Blodprøvene ble analysert med XE-2100 analysator (System Co., Kobe, Japan) i henhold til standard prosedyre ved Instituttet for medisinsk biokjemi, St. Olavs hospital, Trondheim, Norge. HOMA-IR ble brukt for å beregne insulinsensitivitet (42). HOMA-IR ble kalkulert som  $(FPI * FPG) / 22.5$  ved hjelp av den nettbaserte HOMA2 kalkulatoren (44), der FPI og FPG er henholdsvis fastende insulin c-peptid (nmol/l) og fastende glukose (mmol/l).

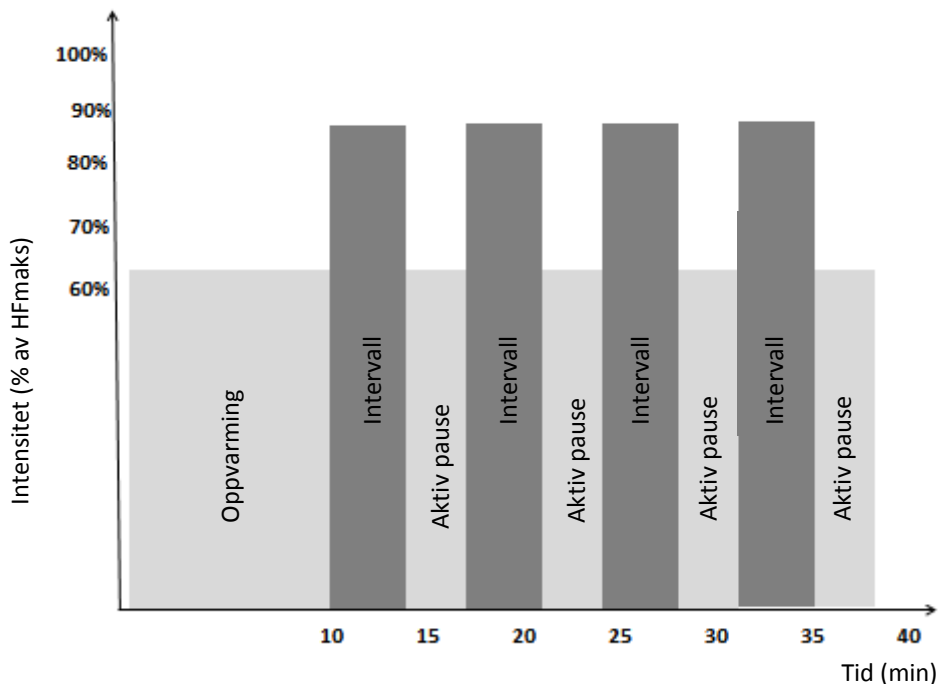
### **3.5 Intervensjon**

Treningsgruppene fulgte et treningsprogram som bestod av tre treninger i uken i ti uker. Vi gav ingen spesifikke kostholdsråd, men oppfordret alle deltakerne (HIT, ST, KG) om ikke å gjøre betydelige endringer i kostholdet i intervensjonsperioden. Eventuelle endringer i kostholdet ble ikke kontrollert for under intervensjonen.

### 3.5.1 Høyintensitets intervalltrening

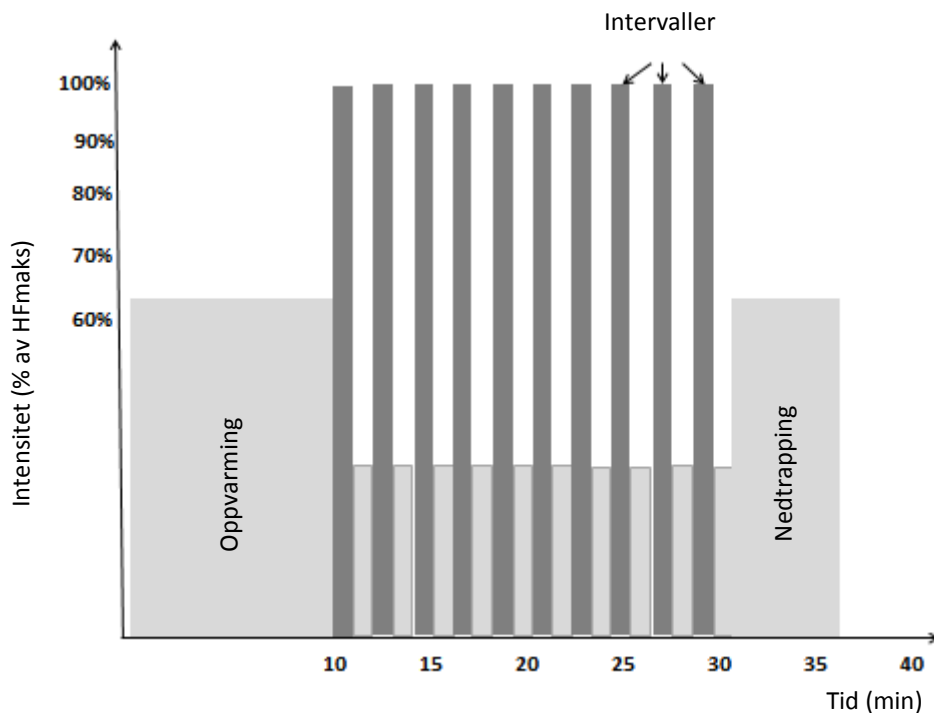
Deltakerne gjennomførte tre høyintensitets intervalløkter (HIT) per uke. De tre ukentlige HIT-øktene bestod av to 4x4 minutters intervalløkter og en 10x1 minutters intervalløkt. HIT ble gjennomført gående/løpende på tredemølle eller på sykkel (instruerte spinn-intervall økter på treningssenter).

4x4 intervallen bestod av 10 minutters oppvarming med moderat intensitet, ~70 % av  $HF_{maks}$ , etterfulgt av fire 4 minutters intervalldrag med høy intensitet, 90-95 % av  $HF_{maks}$ . Mellom hvert av intervalldragene var det 3 minutters aktiv pause med intensitet på ~70 % av  $HF_{maks}$ . Hver økt ble avsluttet med 5 minutters nedtrapping med en intensitet tilsvarende 60-70 % av  $HF_{maks}$ . Totaltid (inkludert oppvarming og nedtrapping) var 45 minutter (Figur 1).



**Figur 1.** Høyintensitets intervalltrening, modell 4 x 4 minutt

10 x 1 intervallsøktene bestod av 10 min oppvarming med moderat intensitet, ~70 % av  $HF_{maks}$ , etterfulgt av 10 x 1 minutters intervalldrag med maksimal intensitet som kunne holdes i 1 minutt. Intensiteten i intervallene vil ikke være 100 %  $HF_{maks}$  (som det ser ut til i figur 2), da dette ikke er mulig å holde i 10x1 minutt. Mellom intervalldragene var det 1 minutt aktiv pause med intensitet på ~70 % av  $HF_{maks}$ . Hver økt ble avsluttet med 5 minutters nedtrapping med en intensitet tilsvarende 60-70 % av  $HF_{maks}$ . Total tid (inkludert oppvarming og nedtrapping) var 35 minutter (Figur 2).



**Figur 2.** Høyintensitets intervalltrening, modell 10 x 1 minutt

Alle treningsøktene ble gjennomført med pulsmålere, (Polar RCX3, POLAR, Oulu, Finland) som var forhåndsinnstilt med deltakerens maksimale HF.  $HF_{maks}$  var basert på den fysiske testen som ble gjennomført. Første treningsøkt var instruert og ble gjennomført på treningsenheten på St. Olavs Hospital. Etter dette gjennomførte deltakerne treningene enten på treningsenhet på sykehuset eller treningscenter. Klokkene ble synkronisert (Polar Data Link, POLAR, Oulu, Finland) hver 14. dag, og ved hjelp av den nettbaserte treningsdagboken «Polar personal trainer» ([www.polarpersonaltrainer.com](http://www.polarpersonaltrainer.com)) kontrollerte vi at deltakerne gjennomførte øktene med ønsket intensitet. Deltakerne fikk også beskjed om å føre egne treningslogger.

### 3.5.2 Styrketrening

Deltakerne gjennomførte et bestemt styrketreningsprogram (vedlegg 3) tre ganger i uken i ti uker. Treningsprogrammet bestod av åtte øvelser som tok for seg store muskelgrupper: knebøy, utfall, stående fremoverbøyd roing, skulderpress, brystpress, nedtrekk, push-ups og planken. Det ble gjennomført 10 repetisjoner, eller så mange som de klarte per øvelse (planken ble holdt så lenge de klarte med rett teknikk) x 3 sett med 1 minutt pause mellom

hvert sett. Treningen skulle gjennomføres med en intensitet på 70-80 % av en repetisjon maksimum (1RM), tilsvarende den motstanden de klarte å gjennomføre maksimalt 8-12 repetisjoner (planken ble holdt så lenge de klarte med rett teknikk). Vi kom frem til deltakernes individuelle 1RM basert på veken deltakerne klarte å løfte maksimalt 10 ganger. For å opprettholde rett intensitet og antall repetisjoner i henhold til studieprotokollen hadde deltakerne en gradvis økning i motstand (kg) etter hvert som de ble sterkere. Vi oppfordret alle deltakerne til å legge inn minst en hviledag mellom hver trening slik at de fikk restituert seg mellom øktene. Alle treningene i styrkegruppa ble gjennomført ved treningssenter med bruk av manualer, vektstenger, apparat og egen kroppsvekt. Total treningstid var ca. 45 min per økt.

Deltakerne fikk utdelt treningsprogrammet som forklarte øvelsene. Den første treningsøkten var veiledet for å sikre at øvelsene ble utført korrekt og med god teknikk. Etter den første gjennomgangen ble oppfølgingen individuelt tilpasset etter ønske og behov. Alle deltakerne hadde en gjennomsnittlig oppfølging en gang per uke etter at programmet var innarbeidet. Dette valgte vi å gjøre for å oppmuntre og motivere deltakerne, men også for å kontrollere at det som ble rapportert faktisk ble gjennomført. For å kontrollere progresjon og gjennomføring måtte deltakerne skrive treningslogg etter hver økt.

### **3.5.3 Kontrollgruppe**

Vi gav kontrollgruppen generelle råd om daglig fysisk aktivitet i henhold til helsedirektoratets, «Norske anbefalinger for ernæring og fysisk aktivitet» (97), men vi hadde ingen kontakt med deltakerne i løpet av den ti uker lange intervensjonsperioden. Etter at intervensjonen var avsluttet fikk kontrollgruppen tilbud om en måneds gratis trening på treningssenteret, samt treningsprogrammene som HIT og ST hadde fulgt.

### **3.6 Utvalgsstørrelse**

Det er tatt utgangspunkt i en statistisk styrke på 80 % og med alfanivå på 0,05. Basert på en tidligere studie (84) måtte vi ha et minimumsutvalg på syv personer per gruppe for å kartlegge en 18 % endring på insulinsensitivitet. For å tillate et frafall på 20 %, og med hensyn til en viss usikkerhet i beregningen, valgte vi å inkludere minst ti personer i hver gruppe, med totalt utvalg på minst 30 personer.

### **3.7 Statistiske analyser**

Analysene er utført på bakgrunn av «intention-to-treat» prinsippet og utfallsmål er analysert i henhold til den behandling som pasienten er randomisert til; HIT, ST eller KG. Resultater fra baseline- og posttester er sammenlignet i de respektive gruppene. All data er presentert som middelverdier  $\pm$  standardavvik (SD) eller «standard error means» (SEM). Resultatene er presentert for 25 av deltakerne (8 HIT, 8 ST og 9 KG). Endringer i hver gruppe fra baseline- til posttester er presentert som «estimated marginal means» (EMM) med 95 % konfidensintervall (KI). Endringer innad i gruppene ble betraktet som signifikant når 95 % KI ikke omfattet null (98). Det ble gjennomført en enveis variansanalyse for å teste om forskjellen på gruppenivå var signifikant. For å teste forskjellen mellom gruppene ble det brukt kovariansanalyse med Bonferroni-korreksjon på grunn av multiple sammenligninger. Differanseverdier ble satt som avhengig faktor, gruppevariabel som «fixed factor» og baselineverdier som kovariater (99). P-verdier  $<0,05$  ble betraktet som signifikant. De statistiske analysene er gjennomført ved hjelp av IBM SPSS v.21, og figurene og tabellene er generert i Microsoft Office 2010 og GraphPad Prism 2004.

### **3.8 Tidsplan og økonomi**

Rekruttering av deltakere startet i juni 2013, etter at godkjenning fra regional komite for medisinsk forskningsetikk (REK) forelå. Inklusjon av pasienter fant sted frem til medio oktober 2013. Baselinetesting foregikk i perioden august 2013 til oktober 2013. Intervensjonen ble avsluttet i desember 2013.

Det ble kjøpt inn pulsklokker for å måle intensiteten til deltakerne i HIT. Resterende utgifter i forbindelse med studien ble finansiert av forskningsmidler fra Fond til forskning innen idrettsfysiologi og idrettsmedisin. Tilgang til treningssenter ble sponset av 3T treningssenter.

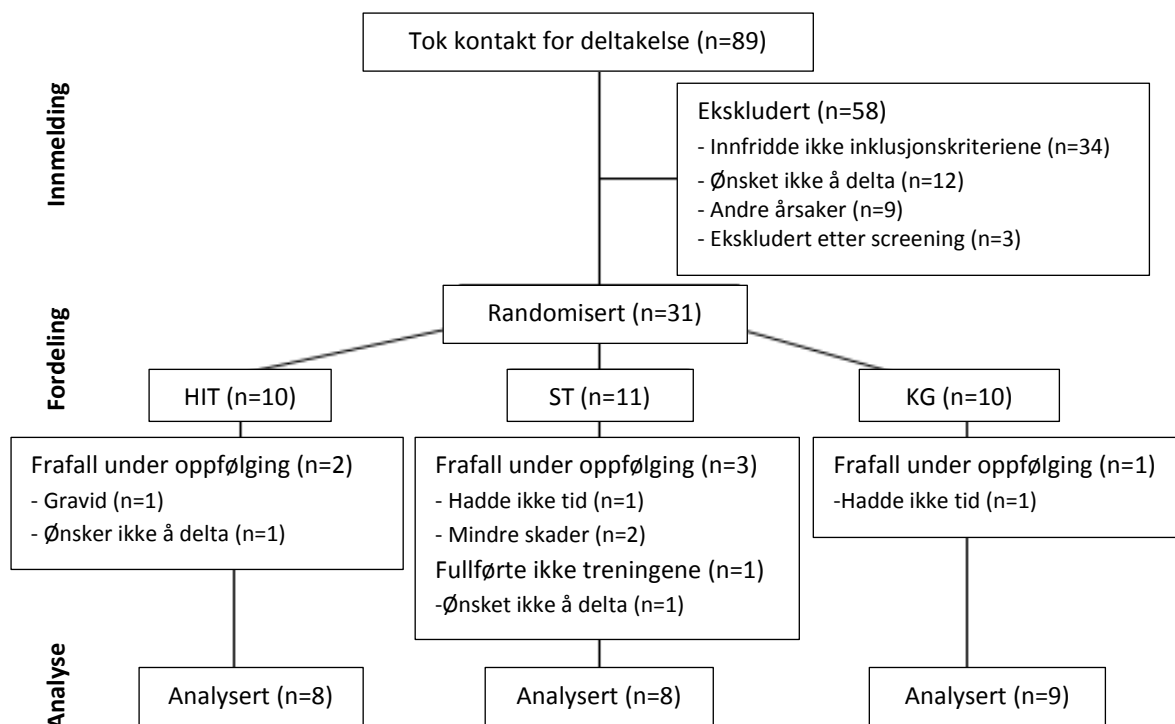
### **3.9 Etikk**

Studien ble godkjent av regional komite for medisinsk forskningsetikk (REK, REK nr.2013/886) (vedlegg 1). Før screening og baselinetesting mottok alle deltakerne informasjonsskriv (vedlegg 2) og leverte skriftlig samtykke. All deltakelse var frivillig, og deltakerne kunne når som helst trekke seg fra studien uten å måtte oppgi grunn for dette.



## 4 Resultat

Totalt 89 kvinner tok kontakt for informasjon om studien, hvorav 31 av disse innfridde inklusjonskriteriene og ønsket å delta. Etter frafall under intervensjonen er totalt 25 av de 31 randomiserte deltakerne tatt med i analysene. Randomiseringen skjedde samme dag som deltakerne var inne til baselinetesting. Flytdiagram over deltakere er presentert i Figur 3.



**Figur 3.** Flytdiagram for deltakerne i studien. Deltakerne var delt inn i følgende grupper: høyintensitets intervalltrening (HIT), styrketrening (ST) og kontroll (KG).

Baselinekarakteristika i de tre gruppene var balansert og det var ingen signifikant forskjell mellom gruppene ved baseline (Tabell 1). Det var ingen store komplikasjoner underveis i studien. To av deltakerne måtte imidlertid trekke seg på grunn av mindre skader som hindret de fra å gjennomføre treningene. Disse skadene skjedde ikke under trening.

**Tabell 1.** Baselinekarakteristikker for de ulike gruppene

Variabler	HIT (n=10)	ST (n=11)	KG (n=10)
Alder, år	26.4 ± 4.9	27.0 ± 4.0	25.7 ± 5.1
Høyde, cm	168.1 ± 6.2	167.0 ± 5.5	167.8 ± 7.5
Vekt, kg	73.5 ± 16.7	76.5 ± 20.2	74.6 ± 16.1
KMI, kg/m <sup>2</sup>	26.1 ± 6.5	27.4 ± 6.9	26.5 ± 5.0
Glukose, mmol/l	5.06 ± 0.25	5.03 ± 0.17	5.00 ± 0.42
C-peptid, nmol/l	0.82 ± 0.42	0.64 ± 0.20	0.55 ± 0.23
HOMA-IR	1.81 ± 0.94	1.39 ± 0.43	1.22 ± 0.54

Verdiene er presentert som gjennomsnitt ± SD. Kg, kilogram; cm, centimeter; KMI, kroppsmasseindeks; m, meter; mmol/l, millimol per liter; nmol/l, nanomol per liter; HOMA-IR, «homeostasis model of assessment-insulin resistance». Deltakerne var delt inn i følgende grupper: høy-intensitets intervalltrening (HIT), styrketrening (ST) og kontroll (KG).

#### 4.1 Gjennomføring av intervensjonen

Gjennomsnittlig treningsoppmøte for henholdsvis HIT og ST gruppen var på 90 % og 83 %. Dette gjennomsnittet er beregnet utfra deltakerne som tatt med i analysene (HIT n=8; ST n=8). Maksimalt oppnåelige treningsøkter var 30 og gjennomsnittlig gjennomførte økter var 27 for HIT og 25 for ST. To deltakere fra HIT og to deltakere fra ST fullførte ikke intervensjonen og møtte heller ikke opp til testing etter intervensjonen. En av deltakerne fra ST som møtte til testing etter intervensjonen og er tatt med i analysene hadde bare gjennomført 6 treningsøkter totalt.

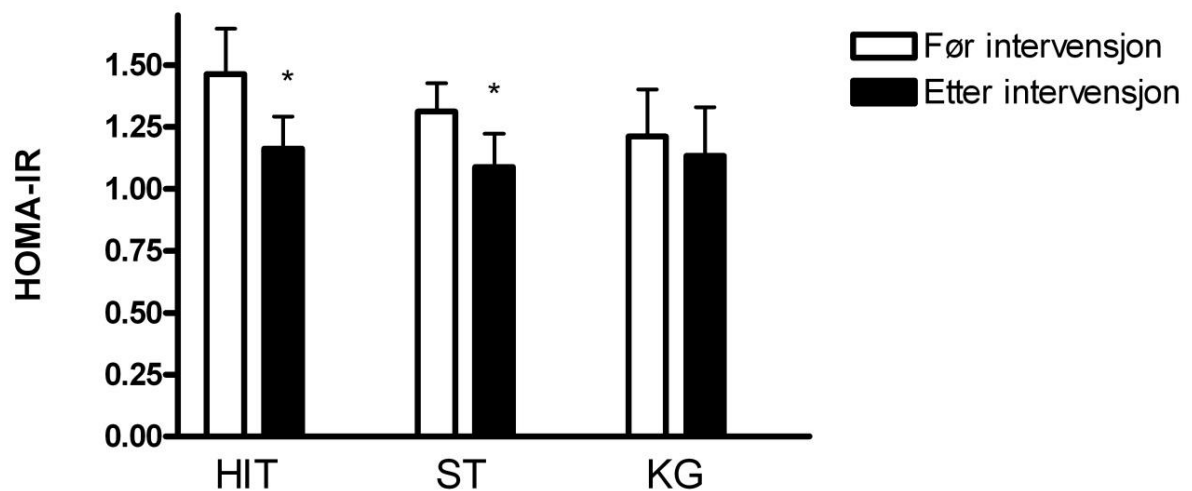
**Tabell 2.** Utfallsvariabler før og etter intervensjonen

	HIT (n=8)		ST (n=8)		KG (n=9)	
	Baseline	Posttest	Baseline	Posttest	Baseline	Posttest
KMI, kg/m <sup>2</sup>	23.8±4.8	23.9±4.8	27.1±6.6	27.5±6.1	26.3±5.2	26.4±5.3
EMM	0.1		0.4		0.9	
95 % KI	-0.3 til 0.4		-0.3 til 1.1		-0.7 til 0.8	
Glukose, mmol/l	5.04±0.25	4.93±0.22	5.05±0.16	5.13±0.36	5.01±0.44	5.12±0.37
EMM	-0.11		0.08		0.11	
95 % KI	-0.28 til 0.05		-0.15 til 0.30		-0.01 til 0.24	
C-peptid, nmol/l	0.66±0.23	0.55±0.17*	0.60±0.15	0.49±0.16*	0.54±0.24	0.50±0.25
EMM	-0.11		-0.11		-0.04	
95 % KI	-0.19 til -0.04		-0.20 til -0.02		-0.17 til 0.08	
HOMA-IR	1.46±0.52	1.16±0.37*	1.31±0.32	1.09±0.38*	1.21±0.57	1.13±0.60
EMM	-0.30		-0.23		-0.08	
95 % KI	-0.45 til -0.15		-0.43 til -0.02		-0.35 til 0.20	

Verdier er gjennomsnitt ± SD, og resultatene er uttrykt som «estimated marginal means» (EMM) og 95 % konfidensintervall (KI). KMI, kroppsmasseindeks; Mmol/l, millimol per liter; nmol/l, nanomol per liter; HOMA-IR, «homeostasis model of assessment-insulin resistance». Deltakerne var delt inn i følgende grupper: høy-intensitets intervalltrening (HIT), styrketrening (ST) og kontroll (KG). \* Signifikant endring fra baseline til posttest (95 % KI omfatter ikke null),  $p < 0.05$ .

## 4.2 Primærutfallsmål

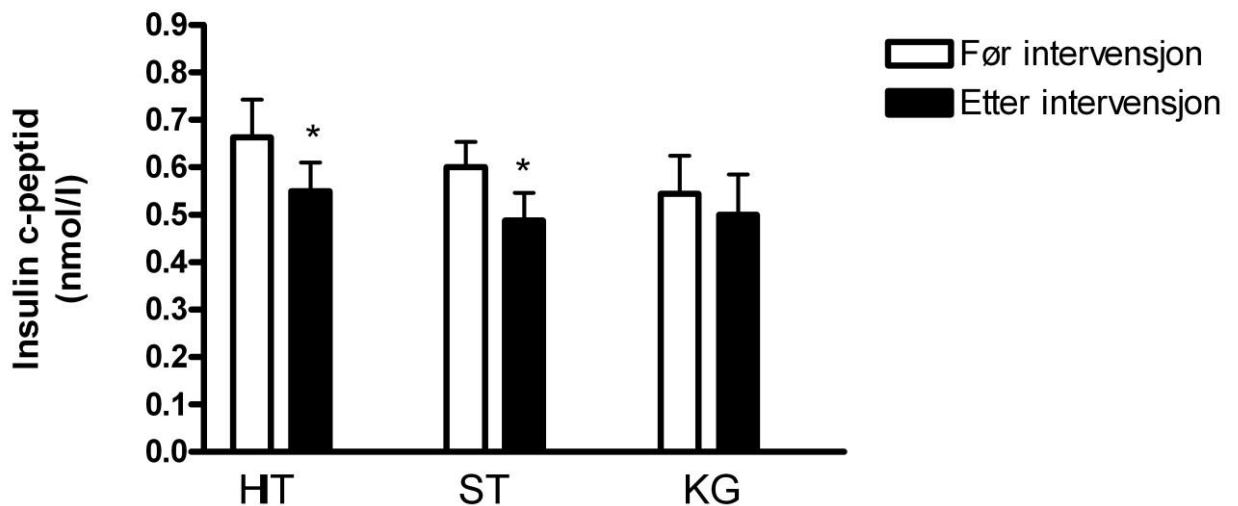
Det var en signifikant bedring i insulinsensitivitet (beregnet som HOMA-IR) på henholdsvis 21 % etter HIT og 17 % etter ST, men ikke i KG (tabell 2). Det var ingen forskjell på hvor stor endringen i insulinsensitivitet var mellom gruppene ( $p=0.41$ ). Figur 3 viser endring i insulinsensitivitet før og etter intervensjonen i de respektive gruppene.



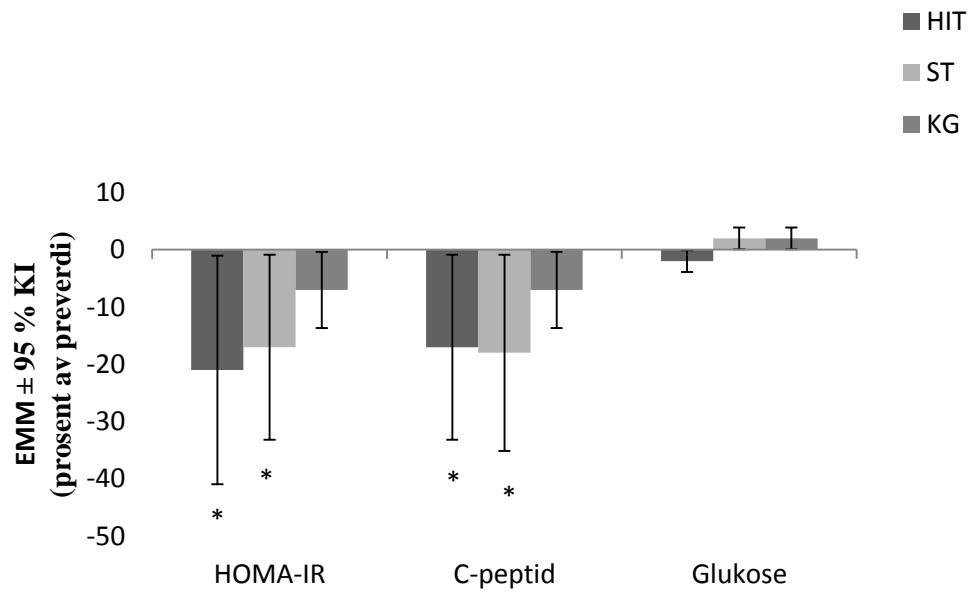
**Figur 4.** Endring i insulinsensitivitet beregnet som HOMA-IR. Verdiene er gjennomsnitt  $\pm$  SEM, og resultatene er uttrykt som «estimated marginal means» (EMM). SEM, «standard error means»; HOMA-IR, «homeostasis model of assessment-insulin resistance»; HIT, høyintensitets intervalltrening; ST, styrketrening; KG, kontrollgruppe. \* signifikant endring fra baseline ( $p < 0.05$ ).

### 4.3 Sekundærutfallsmål

Det var en signifikant reduksjon i fastende insulin c-peptid på henholdsvis 17 % etter HIT og 17 % etter ST, men ikke i KG (Tabell 2). Det var ingen forskjell på hvor stor endringen i insulin c-peptid var mellom gruppene ( $p=0.61$ ). Figur 5 viser endring i fastende insulin c-peptid før og etter intervensjonen i de respektive gruppene. Det var ingen signifikant endring i nivå av fastende plasma glukose før og etter intervensjonen (alle 95 % konfidensintervallene omfattet null, Tabell 2) og det var ingen forskjell i endring mellom gruppene ( $p=0.11$ ). Selv om det ikke var en signifikant reduksjon, hadde HIT likevel en estimert reduksjon på  $-0.11$  mmol/l i fastende verdier av glukose [KI:  $-0.28$  til  $0.05$ ; tabell 2]. Dette indikerer en tendens til bedring i glukoseverdier etter HIT.



**Figur 5.** Endring i gjennomsnittsverdier av fastende insulin c-peptid. Verdiene er oppgitt som gjennomsnitt  $\pm$  SEM, og resultatene er uttrykt som «estimated marginal means» (EMM). SEM, «standard error means»; nmol/l, nanomol per liter; HIT, høyintensitets intervalltrening; ST, styrketrening; KG, kontrollgruppe. \* signifikant endring fra baseline ( $p<0.05$ ).



**Figur 6.** Estimert gjennomsnittlig endring (EMM; estimated mean change) i utfallsvariabler ved baseline og etter intervensjonen. Endring er presentert som prosent av preverdi  $\pm$  95 % konfidensintervall (KI). HIT, høyintensitets intervalltrening; ST, styrketrening; KG, kontrollgruppe. \* signifikant endring fra baseline ( $p < 0.05$ ).



## 5 Diskusjon

Hovedfunnet i studien vår var en signifikant bedring i insulinsensitivitet etter ti uker med både HIT og ST. For de sekundære utfallsmålene fant vi en signifikant reduksjon i fastende insulin c-peptid etter HIT og ST, mens ingen av gruppene hadde signifikant endring i glukoseverdier fra baseline til etter intervensjonen. Det var ingen forskjell i endring i insulinsensitivitet eller insulin c-peptid *mellom* gruppene.

### 5.1 Sammenligning med eksisterende litteratur

Ti uker med HIT og ST bedret insulinsensitivitet, målt ved en reduksjon i HOMA-IR på henholdsvis 21 % og 17 %. Med dette bekrefter vi vår hypotese om at HIT og ST bedrer insulinsensitivitet hos kvinner med PCOS. Så vidt jeg kjenner til, er dette den første randomiserte, kliniske studien som har sammenlignet effekten av ST og HIT hos disse kvinnene. Tidligere er det rapportert en bedring i verdier av fastende insulin på 9-30 % etter utholdenhetstrening med moderat intensitet (60-70 %  $VO_{2maks}$ ) hos kvinner med PCOS (18, 92-94, 100).

Ifølge Matsuda (48) foreligger normalverdier av insulinsensitivitet når HOMA-IR er  $\leq 1.6$  og IR ved verdier  $\geq 2.5$ . Gjennomsnittlige verdier av insulinsensitivitet ved baseline blant kvinnene som fullførte intervensjonen og er tatt med i analysene i vår studie er  $<1.6$  (tabell 2). Tidligere rapportert bedring i insulinsensitivitet etter utholdenhetstrening hos kvinner med PCOS er imidlertid sett hos kvinner med forhøyede verdier av insulinsensitivitet ved baseline (HOMA-IR  $>1.6$ ) (18, 88, 92-94, 100). Baselineverdier av insulinsensitivitet kan trolig ha en innvirkning på hvor stor endring som blir sett etter utholdenhetstrening, og det er naturlig å tro at det er lettere å oppnå en effekt hos de som har forhøyede insulinverdier ved baseline.

Flere av treningsstudiene som er gjort på kvinner med PCOS har som nevnt sett på effekt av trening med moderat intensitet (60-70 %  $VO_{2maks}$ ) (18, 92-94). Våre funn støttes av Harrison og kollegaer (84) som er, så langt jeg kjenner, den første studien som har sett på effekt av HIT på insulinsensitivitet hos disse kvinnene. De rapporterte en 16 % bedring i insulinsensitivitet ( $p=0.03$ ) målt med «euglycaemic hyperinsulinemic clamp» etter 12 uker med trening. De har imidlertid kombinert HIT med utholdenhetstrening med moderat intensitet, det kan derfor ikke konkludere med at det er HIT alene som har resultert i denne

bedringen. På bakgrunn av studier som er gjort på andre studiepopulasjoner (2, 79, 80) ser det likevel ut til at intensitet på treningen har noe å si for effekten som oppnås. Det vil derfor være behov for randomiserte kontrollerte studier som sammenligner effekten av HIT med trening med moderat intensitet for å kunne si om intensiteten på treningen virker inn på bedringen i insulinsensitivitet hos kvinner med PCOS.

Det er trolig at baselineverdier av insulinsensitivitet kan være med på å avgjøre om trening med moderat eller høy intensitet er nødvendig for å oppnå en bedring i insulinsensitivitet. Earnest og kollegaer (2) har, i en studie gjennomført på menn som var i risiko for utvikling av IR, sammenlignet effekten av HIT med utholdenhetstrening med moderat intensitet. Gjennomsnittlig HOMA-IR ved baseline var  $2.73 \pm 2.0$ . Etter 12 uker med HIT rapporterte de en signifikant bedring i insulinsensitivitet, målt ved en reduksjon i HOMA-IR på 18 % 48 timer etter siste treningsøkt og 16 % målt 72 timer etter siste økt. Mennene som hadde trent utholdenhetstrening med moderat intensitet hadde derimot ingen signifikant nedgang i HOMA-IR hverken 48 timer eller 72 timer etter siste økt. Ved å kontrollere for høy og lav HOMA-IR ved baseline fant de likevel at de mennene som hadde høy HOMA-IR ved baseline hadde en bedring i insulinsensitiviteten målt 48 timer etter siste treningsøkt, uavhengig av om intensiteten på treningen var høy eller moderat. Det som imidlertid er verdt å merke seg er at denne signifikante bedringen som var sett etter 48 timer (menn med høy HOMA-IR ved baseline) ikke lenger var tilstede etter 72 timer etter siste økt hos de mennene som hadde trent med moderat intensitet. Dette indikerer at effekten som er sett etter trening med moderat intensitet kan være av en mer akutt karakter enn den som blir sett etter HIT. Selv om denne studien er gjort på en annen studiepopulasjon kan det være tenkelig at man vil se en lignende sammenheng hos kvinner med PCOS. Det trengs imidlertid randomiserte kontrollerte studier for å kunne avgjøre dette.

De molekylære mekanismene som ligger til grunn for bedringen i insulinsensitivitet etter HIT hos kvinner med PCOS er, så langt jeg kjenner ikke kjent. Flere av de underliggende mekanismene som ligger til grunn for dette har likevel blitt studert i andre populasjoner. Det er sett både en akutt og langvarig effekt på det insulin-medierte glukoseopptaket etter trening (101). Videre er en økning i glukoseopptaket sett i sammenheng med økt mitokondriekapasitet etter HIT (101, 102). Det er imidlertid mye som tyder på at intensiteten på treningen spiller en viktig rolle med tanke på denne effekten (103). Bedringen av insulinsensitivitet i skjelettmuskulatur etter HIT er blant annet sett i sammenheng med økning



i GLUT-4 protein (102). Om de samme mekanismene ligger til grunn for bedringen i insulinsensitivitet etter HIT hos kvinner med PCOS kan imidlertid ikke konkluderes med.

Siden vår studie er, så langt vi kjenner, den første studien som ser på effekten av ST hos kvinner med PCOS, er det vanskelig å sammenligne med tidligere forskning på feltet. Våre funn på bedring i insulinsensitivitet etter ST samsvarer likevel med studier som er gjort på andre kvinnelige studiepopulasjoner (75-77). Poehlman og kollegaer (77) rapporterte en bedring i insulinsensitivitet målt med «euglycaemic hyperinsulinaemic clamp» etter 6 måneder med ST hos normalvektige kvinner. I likhet med vår studie gjennomførte også disse kvinnene et helkroppss styrkeprogram med øvelser som involverte de store muskelgruppene. Misra og kollegaer (75) har også rapportert en bedring i insulinsensitivitet hos asiatiske kvinner med DM2 etter 12 uker med ST. I denne studien ble det brukt en kort-insulintoleransetest for beregning av insulinsensitiviteten. Selv om både Poehlman og kollegaer, og Misra og kollegaer, bruker andre målemetoder for beregning av insulinsensitivitet, har de i likhet med vår studie sett en bedring i insulinsensitivitet hos kvinner etter ST. Dette styrker våre funn. Stensvold og kollegaer (3) har i kontrast til dette rapportert uendret insulinsensitivitet etter ST hos middelaldrende menn og kvinner med metabolsk syndrom. De inkluderte 43 deltakere fordelt på fire grupper. En av gruppene gjennomførte ST med en intensitet på ~80 % av 1-RM, tre ganger i uken i 12 uker. Selv om treningene ble gjennomført med sammenlignbar intensitet som studien vår, er resultatene motstridende. Deltakerne i studien til Stensvold og kollegaer hadde både dårligere insulinsensitivitet ved baseline, høyere gjennomsnittsalder og høyere KMI sammenlignet med kvinnene i vår studie. Hva som ligger til grunn for de motstridende funnene kan blant annet være små utvalgsstørrelser. Dette kan føre til at kun små avvik i resultat vil være utslagsgivende. Variasjon i studiepopulasjonen, og at det er ulike studiepopulasjoner som studeres kan også være mulige forklaringer på de motstridende resultatene.

Basert på andre studiepopulasjoner ser det ut til at en bedring i insulinsensitivitet etter ST kan foreligge på bakgrunn av økt glukosetoleranse. Denne økningen er sett i sammenheng med en økning av muskelmasse og -kvalitet som et resultat av ST (104). Croymans og kollegaer har foreslått at ST fører til en bedring i både  $\beta$ -celle funksjon og insulin-action (105). Videre kan bedringen i insulinsensitivitet etter ST sees på grunn av en økning i insulinreseptorer (106, 107). Jorge og kollegaer (106) målte denne økningen i insulinreseptor-uttrykk 60-96 timer etter trening. Dette tyder på at det ikke er en akutteffekt som kun sees kort tid etter trening.

Videre er det også sett en økning i GLUT-4 protein etter ST (105, 107). Økningen av GLUT-4 uttrykk kan være et resultat av både insulin-mediert glukosetransport og en akutt økning knyttet til muskelkontraksjon. Bedringen i insulinsensitivitet etter ST som er sett i vår studie er trolig ikke en akutt effekt, da testing etter intervensjonen ble gjort minst to dager etter siste treningsøkt.

Vi fant en signifikant reduksjon i insulin c-peptid på henholdsvis 17 % etter HIT og 18 % etter ST, og det var bedringen i insulin c-peptid som medførte bedring i HOMA-IR. Våre funn støttes av flere foregående studier som har rapportert en bedring i fastende insulin hos kvinner med PCOS etter trening (18, 92, 93, 100). To av studiene (18, 100) har imidlertid sett på effekten av trening i kombinasjon med diett, noe som gjør at denne reduksjonen ikke kan tilskrives effekten av trening alene. Studiene som har sett på den isolerte effekten av trening (92, 93), benyttet som nevnt tidligere utholdenhetstrening med moderat intensitet (60-70 % VO<sub>2</sub> maks). Alle de fire nevnte studiene har også rapportert en reduksjon i KMI etter trening eller etter trening + diett. Denne reduksjonen i KMI kan ha påvirket reduksjonen i verdier av fastende insulin, da det er kjent at det er en sammenheng mellom høy KMI og redusert insulinsensitivitet (55). Dette gjør det vanskelig å si noe om den isolerte effekten av trening for endring i IR på bakgrunn av de tidligere studiene. I vår studie fant vi imidlertid redusert insulin c-peptid etter trening uten at det forelå en endring i KMI (tabell 2). Vi fant ingen signifikant reduksjon i verdier av fastende plasma glukose etter hverken HIT eller ST. Dette er i tråd med foregående studier (83, 84, 92, 93) som også har rapportert uendrede verdier av fastende glukose hos kvinner med PCOS etter trening. Deltakerne i studien vår hadde ikke forhøyede verdier av fastende glukose ved baseline (tabell 1). Vi så likevel en trend for redusert glukose i intervallgruppa, og det er mulig at vi kunne sett en signifikant reduksjon i også fastende glukose hvis vi hadde flere deltakere. Vi kan imidlertid ikke si noe om hva slags betydning en nedgang i glukose kunne hatt, og det er heller ikke sikkert at vi hadde sett en slik reduksjon ved å ha flere deltakere.

## **5.2 Metodisk betraktning**

Det som styrker studien vår er det randomiserte kontrollerte studiedesignet, stratifisering på KMI og god etterlevelse på utførelsen av treningene i både HIT og ST. Treningene i studien vår ble godt kontrollert med regelmessig oppfølging og logging av alle økter gjennom hele intervensjonsperioden. Analysene ble gjennomført i henhold til «intention to treat»-

prinsippet slik at alle deltakerne vi hadde tilgjengelig data fra ble analysert i forhold til den gruppen de ble randomisert til, uavhengig av hvor mye trening de faktisk gjennomførte.

Gjennomføring av en studie på en så stor og heterogen gruppe fører med seg visse svakheter. I forhold til styreberegningene vi gjorde på forhånd, var utvalgsstørrelsen i studien vår tilfredsstillende. Utvalgsstørrelsen ble beregnet ut i fra en forskjell i insulinsensitivitet mellom gruppene (trening versus kontroll). Studiens kvalitet ville likevel vært styrket hvis utvalgsstørrelsen hadde vært større, siden kun få avvik i verdier i et lite utvalg vil kunne være utslagsgivende for det endelige resultatet. Hvis vi hadde hatt en større studie med flere deltakere, kunne vi ha analysert sub-grupper. Ved å analysere sub-grupper ville vi kunne sett om tiltakseffekten hadde vært annerledes ved å dele inn deltakerne på en annen måte. Vi kunne for eksempel delt inn sub-grupper på bakgrunn av baselineverdi av insulinsensitivitet. Utvalget av deltakere i studien vår representerte en ung og tilsynelatende frisk gruppe, med normal insulinsensitivitet. Det vil trolig være vanskeligere å kartlegge en effekt av trening på insulinsensitivitet hos individer med normal insulinsensitivitet sammenlignet med individer med svekket insulinsensitivitet. Siden dette er en liten studie, med et utvalg av PCOS-kvinner som var relativt friske og med normal insulinsensitivitet, kan ikke resultatene fra denne studien generaliseres til hele populasjonen av kvinner med PCOS.

Det er noen begrensninger knyttet til sammenligning av studier som undersøker insulinsensitivitet hos kvinner med PCOS. Hva slags kriterier som brukes for å inkludere deltakere i studier på disse kvinnene kan være en slik begrensning. Vi har valgt å inkludere deltakere på bakgrunn av Rotterdamkriteriene (10). Det er diskutert om disse kriteriene vil kunne føre til en overestimering av PCOS-prevalens, da de åpner for inkludering av et videre spekter av syndromet enn NIH- og AES-kriteriene (6). Flere av de tidligere studiene har imidlertid brukt Rotterdamkriteriene (83, 91-93). Det må tas med i betraktning at det trolig vil være vanskeligere å oppnå effekt av trening hos de med en mildere form for PCOS sammenlignet med de som er hardere rammet. Videre er det vist at overvektige kvinner med PCOS er mer insulinresistente sammenlignet med både normalvektige kvinner med PCOS (57) og vekt-matchede kvinner uten PCOS (51). I studien vår har vi valgt å stratifisere for KMI over og under 27 kg/m<sup>2</sup> under randomiseringen. Dette ble gjort for å sikre oss en jevn fordeling av overvektige og normalvektige deltakere i de respektive gruppene, da det er antatt at KMI ≤ 27 kg/m<sup>2</sup> har en sterkere negativ innvirkning på glukosetoleranse enn det som er sett ved KMI >27 kg/m<sup>2</sup> (55).

«Euglycaemic hyperinsulinemic clamp» er regnet som gullstandarden ved kvantifisering av insulinsensitivitet (34). Denne målemetoden ble for kostbar og tidkrevende for oss å utføre i denne studien, og vi valgte derfor å beregne insulinsensitivitet som HOMA-IR (42). Denne metoden ble valgt på grunn av sin kliniske relevans, egnethet med tanke på budsjett og enkle metodiske prosedyre. Dette er imidlertid kjent som en mindre presis målemetode for beregning av insulinsensitivitet sammenlignet med «euglycaemic hyperinsulinemic clamp» (41). Det er likevel vist gode korrelasjoner mellom estimat av IR fra HOMA og «euglycaemic hyperinsulinemic clamp» (42, 108). På bakgrunn av økonomiske og tidsmessige årsaker valgte vi å bruke c-peptid fremfor insulin for å beregne HOMA-IR. Ved å bruke både insulin og c-peptid i denne beregningen ville vi ha styrket funnene våre og begrenset muligheten for målefeil. Noe av årsaken til dette er at c-peptid vil kunne si noe om insulinsekresjon, men er ikke et godt mål på insulin-action. Det må også stilles spørsmålsteget om HOMA-IR er nøyaktig nok til bruk i små studier med liten utvalgsstørrelse. Bedringen i insulinsensitivitet, beregnet som HOMA-IR, som er sett i vår studie samsvarer likevel med resultatene fra studien til Harrison og kolleger (84) som brukte «euglycaemic hyperinsulinemic clamp» for å kvantifisere insulinsensitivitet hos kvinner med PCOS. Videre har andre studier som har brukt HOMA-IR for å beregne insulinsensitivitet også funnet en signifikant bedring i insulinsensitiviteten etter høy-intensitets intervalltrening (2, 79). Begge disse studiene hadde også relativt små utvalgsstørrelser (n=32; n=42).

Alle treningsøktene i HIT-gruppen ble kontrollert ved hjelp av pulsklokker og en tilhørende nettbasert treningslogg. ST-gruppen brukte egne treningsdagbøker som vi hadde delt ut på første treningsøkt. Aktivitet utenom treningene ble fanget opp i et spørreskjema som måtte besvares ved baseline og etter intervensjonen. For å skape en mest mulig lystbetont gjennomføring og for å oppnå best overførbarhet til den generelle befolkningen, ble treningene i hovedsak gjennomført på treningssenter i stedet for på laboratorium. HIT-gruppen kunne gjennomføre treningene på tredemølle eller sykkel, dette ble gjort for å gi mulighet for noe variasjon og for å unngå belastningsskader. En styrke med studien er at vi sammenlignet styrketrening og høyintensitets intervalltrening, noe som vi ikke er kjent med at er gjort tidligere i denne populasjonen. De fleste studiene som er gjort har som tidligere beskrevet, sett på effekten av trening med moderat intensitet.

Den høye intensiteten på treningene gjør at treningsbelastningen var relativt stor, og spesielt med tanke på at deltakerne i studien var lite aktive før intervensjonen. For å få en mer

skånsom tilnærming til treningen kunne vi for eksempel hatt en to ukers tilvenningsperiode der man gradvis økte belastningen i form av økt intensitet. Dette ble blant annet gjort i Harrison og kollegaer sin studie, men god effekt (84). Det kan være en mulighet for at vi hadde opplevd et mindre frafall ved å innføre en slik tilvenningsperiode. Til tross for høy intensitet på øktene hadde vi en god etterlevelse av gjennomføringen av treningene i både HIT og ST (83-90 %). Videre valgte vi å gjennomføre HIT som en kombinasjon av to ulike intervallformer, 4x4 minutters- og 10x1 minutt intervaller. Ved å kombinere to ulike økter ble treningen mindre ensformig, men en svakhet med dette er at vi ikke kan skille effekten av disse. Vi kan derfor ikke si noe om den ene intervallformen er mer fordelaktig enn den andre med tanke på bedring av insulinsensitivitet. 4x4 minutt intervaller har vist å ha en positiv effekt på andre studiepopulasjoner (79, 80), og er en kjent og mye brukt treningsform. 10x1 minutt intervaller har vist seg å være effektive samtidig som at øktene er korte (totaltid på 35 min) (109, 110). Ved å legge inn tidsbesparende økter vil også det totale treningsvolumet gå ned. Dette ble sett på som en fordel da mange oppgir mangel på tid som en årsak til inaktivitet (111). Om tre HIT-økter i uken er en treningsmengde som kan forventes at gjennomføres i ettertid, kan imidlertid diskuteres.

Flere studier som har sett på effekten av livsstilsendringer hos kvinner med PCOS har undersøkt effekten av en kombinasjon av både trening og diett (18, 100). Vi undersøkte effekten av trening alene, og ga derfor ikke veiledning på kosthold. Den økte treningsmengden i HIT og ST kan ha ført til et økt matinntak hos noen av deltakerne. Ved at vi ikke har registrert kostholdet til deltakerne under intervensjonen kan dette ha en mulig innvirkning på resultatene våre. I dette tilfelle kan blant annet en vektnedgang kunne føre til en større effekt på insulinsensitivitet, sammenlignet med at vektnedgang ikke oppnås. Vi hadde på bakgrunn av dette styrket studien vår ved å registrere energiinntaket under intervensjonen.

### **5.3 Konklusjon**

Denne studien indikerer at ti uker med HIT og ST bedrer insulinsensitiviteten, beregnet som HOMA-IR, hos kvinner med PCOS. Vi fant likevel ingen forskjell i ending i insulinsensitivitet mellom gruppene. På bakgrunn av at trening ser ut til å bedre insulinsensitivitet hos kvinner med PCOS, og at PCOS-relatert-IR er assosiert med økt risiko for utvikling av DM2, kan resultatene fra denne studien være med på å underbygge viktigheten av trening for å unngå dette.

## **5.4 Videre forskning**

Livsstilsendringer, inkludert fysisk aktivitet, blir sett på som førstelinjebehandling for kvinner med PCOS. Til tross for dette, finnes det fortsatt få gode, randomiserte kontrollerte studier som har sett på effekten av trening ved PCOS. Det er derfor behov for flere slike studier. Resultatene fra denne studien indikerer at HIT og ST har en positiv effekt på symptomer assosiert med PCOS. Videre vil det være behov for flere randomiserte, kontrollerte studier med tilstrekkelig utvalgsstørrelse som undersøker effekten av ulike typer trening og trening med ulik intensitet. Dette bør gjøres for å kunne gi treningsspesifikke råd for bruk av trening som behandling til kvinner med PCOS. Det vil også være behov for treningsstudier som kontrollerer for kosthold for å kunne utelukke innvirkning eventuelle endringer i kosthold kan ha på disse resultatene. For å få en større forståelse for mekanismene som ligger til grunn for IR, og effekten trening kan ha på disse mekanismene bør også dette undersøkes videre.

## Referanser

1. Smith JW, Taylor JS. Polycystic ovary syndrome: evidence-based strategies for managing symptoms and preventing long-term sequelae. *Nurs Womens Health*. 2011 Oct-Nov;15(5):402-10; quiz 11.
2. Earnest CP, Lupo M, Thibodaux J, Hollier C, Butitta B, Lejeune E, et al. Interval training in men at risk for insulin resistance. *Int J Sports Med*. 2013 Apr;34(4):355-63.
3. Stensvold D, Tjonna AE, Skaug EA, Aspenes S, Stolen T, Wisloff U, et al. Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome. *J Appl Physiol*. 2010 Apr;108(4):804-10.
4. McGowan MP. Polycystic ovary syndrome: a common endocrine disorder and risk factor for vascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2011 Aug;13(4):289-301.
5. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005 Mar 24;352(12):1223-36.
6. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012 Dec;33(6):981-1030.
7. Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011 Mar-Apr;17(2):171-83.
8. Randevara HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2012 Oct;33(5):812-41.
9. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; toward a rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G, editors. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 377-84.
10. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004 Jan;19(1):41-7.
11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009 Feb;91(2):456-88.
12. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Oct 22.
13. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4237-45.
14. Dunaif A. Polycystic ovary syndrome and obesity. In: Bjorntorp P, Brodoff B, editors. *Obesity*. Philadelphia: J.B. Lippincott Co; 1992.
15. Karabulut A, Yaylali GF, Demirlenk S, Sevket O, Acun A. Evaluation of body fat distribution in PCOS and its association with carotid atherosclerosis and insulin resistance. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Feb;28(2):111-4.
16. Farrell K, Antoni MH. Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions. *Fertil Steril*. 2010 Oct;94(5):1565-74.
17. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv*. 2004 Feb;59(2):141-54.
18. Bruner B, Chad K, Chizen D. Effects of exercise and nutritional counseling in women with polycystic ovary syndrome. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2006 Aug;31(4):384-91.
19. Whitaker KN. Polycystic ovary syndrome: an overview. *J Pharm Pract*. 2011 Feb;24(1):94-101.
20. Kerchner A, Lester W, Stuart SP, Dokras A. Risk of depression and other mental health disorders in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal study. *Fertil Steril*. 2009 Jan;91(1):207-12.

21. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health*. 2011;3:25-35.
22. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril*. 2009 Dec;92(6):1966-82.
23. Thomson RL, Buckley JD, Brinkworth GD. Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature. *Obes Rev*. 2011 May;12(5):e202-10.
24. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011 (2):CD007506.
25. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F, Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev*. 2009 Feb;30(1):1-50.
26. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, Farquhar C. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;2:CD010287.
27. Haug E, Sand O, Sjaastad ØV. *Menneskets fysiologi*. Oslo: Gyldendal akademisk; 2001.
28. Bergman RN. Orchestration of glucose homeostasis: from a small acorn to the California oak. *Diabetes*. 2007 Jun;56(6):1489-501.
29. Schibye B, Klausen K. *Menneskets fysiologi*. København: FADL's Forlag; 2011.
30. Leney SE, Tavare JM. The molecular basis of insulin-stimulated glucose uptake: signalling, trafficking and potential drug targets. *J Endocrinol*. 2009 Oct;203(1):1-18.
31. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2001 Mar;24(3):588-97.
32. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*. 1985 Winter;6(1):45-86.
33. Tonstad S. Insulinresistens: Store norske leksikon AS; 2009 [cited 2014 30.01.]. Available from: <http://sml.sn.no/insulinresistens>.
34. Kahn CR. The molecular mechanism of insulin action. *Annu Rev Med*. 1985;36:429-51.
35. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1999 Sep;104(6):787-94.
36. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988 Dec;37(12):1595-607.
37. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006 Dec 14;444(7121):840-6.
38. Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven G. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes*. 1981 May;30(5):387-92.
39. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979 Sep;237(3):E214-23.
40. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2003 Dec;26(12):3320-5.
41. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1487-95.
42. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9.
43. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD, Peto J. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism*. 1979 Nov;28(11):1086-96.
44. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care*. 1998 Dec;21(12):2191-2.



45. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. 2002 Jun;77(6):1095-105.
46. Stovall DW, Bailey AP, Pastore LM. Assessment of insulin resistance and impaired glucose tolerance in lean women with polycystic ovary syndrome. *Journal of women's health (2002)*. 2011 Jan;20(1):37-43.
47. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, et al. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in caucasian subjects from the general population: the Bruneck study. *Diabetes Care*. 2007 Feb;30(2):318-24.
48. Matsuda M. Calculation of Matsuda Index [cited 2014 23.02.]. Available from: <http://mmatsuda.diabetes-smc.jp/MIndex.html>.
49. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, et al. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993 Sep;39(3):351-5.
50. Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Nov;45(5):623-9.
51. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989 Sep;38(9):1165-74.
52. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1992 Oct;41(10):1257-66.
53. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997 Dec;18(6):774-800.
54. Pauli JM, Raja-Khan N, Wu X, Legro RS. Current perspectives of insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Diabet Med*. 2011 Dec;28(12):1445-54.
55. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod*. 2013 Mar;28(3):777-84.
56. Garad R, Teede H, Moran L. An evidence-based guideline for polycystic ovary syndrome. *Aust Nurs J*. 2011 Oct;19(4):30-3.
57. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002 Jul;26(7):883-96.
58. Flannery CA, Rackow B, Cong X, Duran E, Selen DJ, Burgert TS. Polycystic ovary syndrome in adolescence: impaired glucose tolerance occurs across the spectrum of BMI. *Pediatr Diabetes*. 2013 Feb;14(1):42-9.
59. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol*. 1985 Mar;248(3 Pt 1):E286-91.
60. Yki-Jarvinen H, Koivisto VA. Effects of body composition on insulin sensitivity. *Diabetes*. 1983 Oct;32(10):965-9.
61. Marsden PJ, Murdoch A, Taylor R. Severe impairment of insulin action in adipocytes from amenorrhoeic subjects with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1994 Dec;43(12):1536-42.
62. Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol*. 1993 Feb;264(2 Pt 1):E197-202.
63. Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, et al. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 May;288(5):E1047-54.
64. Skov V, Glinborg D, Knudsen S, Jensen T, Kruse TA, Tan Q, et al. Reduced expression of nuclear-encoded genes involved in mitochondrial oxidative metabolism in skeletal muscle of insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2007 Sep;56(9):2349-55.

65. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Mar;81(3):942-7.
66. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL, et al. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 May;76(5):1241-7.
67. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1995 Jul;96(1):520-7.
68. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care.* 2010 Dec;33(12):2692-6.
69. O'Gorman DJ, Karlsson HK, McQuaid S, Yousif O, Rahman Y, Gasparro D, et al. Exercise training increases insulin-stimulated glucose disposal and GLUT4 (SLC2A4) protein content in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2006 Dec;49(12):2983-92.
70. Hawley JA, Lessard SJ. Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta physiologica (Oxford, England).* 2008 Jan;192(1):127-35.
71. Henriksson J. Influence of exercise on insulin sensitivity. *J Cardiovasc Risk.* 1995 Aug;2(4):303-9.
72. Strasser B, Pesta D. Resistance Training for Diabetes Prevention and Therapy: Experimental Findings and Molecular Mechanisms. *BioMed research international.* 2013;2013:805217.
73. Gordon BA, Benson AC, Bird SR, Fraser SF. Resistance training improves metabolic health in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Feb;83(2):157-75.
74. Bacchi E, Negri C, Zanolin ME, Milanese C, Faccioli N, Trombetta M, et al. Metabolic effects of aerobic training and resistance training in type 2 diabetic subjects: a randomized controlled trial (the RAED2 study). *Diabetes Care.* 2012 Apr;35(4):676-82.
75. Misra A, Alappan NK, Vikram NK, Goel K, Gupta N, Mittal K, et al. Effect of supervised progressive resistance-exercise training protocol on insulin sensitivity, glycemia, lipids, and body composition in Asian Indians with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008 Jul;31(7):1282-7.
76. Malin SK, Hinnerichs KR, Echtenkamp BG, Evetovich TK, Engebretsen BJ. Effect of adiposity on insulin action after acute and chronic resistance exercise in non-diabetic women. *Eur J Appl Physiol.* 2013 Dec;113(12):2933-41.
77. Poehlman ET, Dvorak RV, DeNino WF, Brochu M, Ades PA. Effects of resistance training and endurance training on insulin sensitivity in nonobese, young women: a controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jul;85(7):2463-8.
78. Hwang CL, Wu YT, Chou CH. Effect of aerobic interval training on exercise capacity and metabolic risk factors in people with cardiometabolic disorders: a meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2011 Nov-Dec;31(6):378-85.
79. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation.* 2008 Jul 22;118(4):346-54.
80. Moholdt TT, Amundsen BH, Rustad LA, Wahba A, Lovo KT, Gullikstad LR, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *Am Heart J.* 2009 Dec;158(6):1031-7.
81. Schjerve IE, Tyldum GA, Tjonna AE, Stolen T, Loennechen JP, Hansen HE, et al. Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clin Sci (Lond).* 2008 Nov;115(9):283-93.
82. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation.* 2007 Jun 19;115(24):3086-94.
83. Sprung VS, Cuthbertson DJ, Pugh CJ, Aziz N, Kemp GJ, Daousi C, et al. Exercise Training in PCOS Enhances FMD in the Absence of Changes in Fatness. *Med Sci Sports Exerc.* 2013 May 21.

84. Harrison CL, Stepto NK, Hutchison SK, Teede HJ. The impact of intensified exercise training on insulin resistance and fitness in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Mar;76(3):351-7.
85. Legro RS. Polycystic ovary syndrome: metabolic aspects. In: Wass JAH, Stewart PM, editors. *Endocrinology and Diabetes*. Oxford New York: Oxford University Press; 2011. p. 1235-9.
86. Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012 Oct;27(10):3067-73.
87. Alexander CJ, Tangchitnong EP, Lepor NE. Polycystic ovary syndrome: a major unrecognized cardiovascular risk factor in women. *Rev Obstet Gynecol*. 2009 Fall;2(4):232-9.
88. Hutchison SK, Stepto NK, Harrison CL, Moran LJ, Strauss BJ, Teede HJ. Effects of exercise on insulin resistance and body composition in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):E48-56.
89. Irving BA, Davis CK, Brock DW, Weltman JY, Swift D, Barrett EJ, et al. Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Nov;40(11):1863-72.
90. Kim ES, Im JA, Kim KC, Park JH, Suh SH, Kang ES, et al. Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 Dec;15(12):3023-30.
91. Thomson RL, Brinkworth GD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Buckley JD. The effect of diet and exercise on markers of endothelial function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2012 Jul;27(7):2169-76.
92. Vigorito C, Giallauria F, Palomba S, Cascella T, Manguso F, Lucci R, et al. Beneficial effects of a three-month structured exercise training program on cardiopulmonary functional capacity in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1379-84.
93. Giallauria F, Palomba S, Maresca L, Vuolo L, Tafuri D, Lombardi G, et al. Exercise training improves autonomic function and inflammatory pattern in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Nov;69(5):792-8.
94. Palomba S, Giallauria F, Falbo A, Russo T, Oppedisano R, Tolino A, et al. Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study. *Hum Reprod*. 2008 Mar;23(3):642-50.
95. Orio F, Giallauria F, Palomba S, Manguso F, Orio M, Tafuri D, et al. Metabolic and cardiopulmonary effects of detraining after a structured exercise training programme in young PCOS women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jun;68(6):976-81.
96. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961 Nov;21:1440-7.
97. Norske anbefalinger for ernæring og fysisk aktivitet. Oslo: Helsedirektoratet; 2005.
98. Gardner MJ, Altman DG. Confidence intervals rather than P values: estimation rather than hypothesis testing. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986 Mar 15;292(6522):746-50.
99. Vickers AJ, Altman DG. Statistics notes: Analysing controlled trials with baseline and follow up measurements. *BMJ*. 2001 Nov 10;323(7321):1123-4.
100. Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD. The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3373-80.
101. Henriksen EJ. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2002 Aug;93(2):788-96.
102. Little JP, Safdar A, Bishop D, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1alpha and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011 Jun;300(6):R1303-10.

103. Egan B, Carson BP, Garcia-Roves PM, Chibalin AV, Sarsfield FM, Barron N, et al. Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. *J Physiol*. 2010 May 15;588(Pt 10):1779-90.
104. Dela F, Kjaer M. Resistance training, insulin sensitivity and muscle function in the elderly. *Essays Biochem*. 2006;42:75-88.
105. Croymans DM, Paparisto E, Lee MM, Brandt N, Le BK, Lohan D, et al. Resistance training improves indices of muscle insulin sensitivity and beta-cell function in overweight/obese, sedentary young men. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2013 Nov 1;115(9):1245-53.
106. Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz AL, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011 Sep;60(9):1244-52.
107. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004 Feb;53(2):294-305.
108. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 2000 Jan;23(1):57-63.
109. Little JP, Safdar A, Wilkin GP, Tarnopolsky MA, Gibala MJ. A practical model of low-volume high-intensity interval training induces mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanisms. *J Physiol*. 2010 Mar 15;588(Pt 6):1011-22.
110. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol*. 2012 Mar 1;590(Pt 5):1077-84.
111. Trost SG, Owen N, Bauman AE, Sallis JF, Brown W. Correlates of adults' participation in physical activity: review and update. *Med Sci Sports Exerc*. 2002 Dec;34(12):1996-2001.



<b>Region:</b> REK midt	<b>Saksbehandler:</b> Øystein Lundestad	<b>Telefon:</b> 73597507	<b>Vår dato:</b> 14.06.2013	<b>Vår referanse:</b> 2013/886/REK midt
			<b>Deres dato:</b> 23.04.2013	<b>Deres referanse:</b>

Vår referanse må oppgis ved alle henvendelser

Trine Moholdt  
Institutt for sirkulasjon og bildediagnostikk

### 2013/886 Trening ved polysystisk ovariesyndrom

**Forskningsansvarlig:** NTNU  
**Prosjektleder:** Trine Moholdt

Vi viser til søknad om forhåndsgodkjenning av ovennevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK midt) i møtet 24.05.2013. Vurderingen er gjort med hjemmel i helseforskningsloven (hfl.) § 10, jf. forskningsetikklovens § 4.

#### Prosjektomtale

*Prosjektet skal undersøke effekten av ulike typer trening på kvinner med polysystisk ovariesyndrom (PCOS). Livsstilsendring, inkludert fysisk trening, er ansett som første behandlingsalternativ. Det er usikkert hvilken type trening som gir best effekt på insulinsensitivitet, kroppssammensetning og reproduksjonsvariabler (hormoner, eggøsning) hos disse kvinnene. Formålet med studien er å se om 10 ukers trening vil bedre insulinsensitivitet, kroppssammensetning, reproduksjons hormoner og eggøsning, samt kardiovaskulære variabler hos 30 kvinner med PCOS. Måling av vekt, høyde, kroppssammensetning, max. oksygenopptak og styrke, blodprøver og -trykk. Prosjektet skal munne ut i to masteroppgaver, og vitenskapelig, internasjonal artikkel. Det ønskes også å samle inn blodprøver for mulige senere undersøkelser (ikke nærmere spesifiserte).*

#### Vurdering

##### Forsvarlighet

Komiteen har vurdert søknad, forskningsprotokoll, målsetting og plan for gjennomføring. Prosjektet framstår som forsvarlig, og hensynet til deltakernes velferd og integritet er ivarettatt.

##### Spesifikk forskningsbiobank

Det søkes om opprettelse av den spesifikke forskningsbiobank "PCOS Exercise". Forskningsbiobanken framstår som forsvarlig, og hensynet til deltakernes velferd og integritet er ivarettatt. Trine Moholdt er ansvarshavende person for biobanken.

#### Vilkår for godkjenning

- Godkjenningen er gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknaden og protokollen, og etter de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.
- Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder for «Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter

Besøksadresse:  
Det medisinske fakultet  
Medisinsk teknisk  
forskningssenter 7489  
Trondheim

E-post: rek-midt@medisin.ntnu.no  
Web: <http://helseforskning.etikkom.no/>

All post og e-post som inngår i  
saksbehandlingen, bes adressert til REK  
midt og ikke til enkelte personer

Kindly address all mail and e-mails to  
the Regional Ethics Committee, REK  
midt, not to individual staff

- innenfor helse- og omsorgssektoren». Prosjektdata skal oppbevares i minimum 5 år etter prosjektslutt.
3. Komiteen ber prosjektet knytte seg til en medarbeider med klinisk kompetanse innenfor enten gynekologi eller endokrinologi for å styrke den medisinskfaglige kompetansen knyttet til PCOS. Denne medarbeideren må være med i vurderinga av hvilke pasienter som er egnet for inklusjon i studien. Komiteen minner om at det finnes et veletablert klinisk fagmiljø innen PCOS ved St. Olavs Hospital.
  4. I informasjonsskrivets kapittel B legges det opp til lagring og videre benyttelse av materialet (jfr. avsnitt "Biobank") samt utlevering av dette (jfr. avsnitt "Utlevering av materiale og opplysninger til andre"). Dette står i et visst spenningsforhold til følgende påstander i den generelle delen: "Prøvene tatt av deg og informasjonen som registreres skal kun brukes slik som beskrevet i hensikten med studien" samt: "Informasjonen slettes ved prosjektavslutning." Komiteen ber om at nevnte momenter i kapittel B reflekteres bedre i skrivets generelle del.
  5. Komiteen ber om at REK midts navn korrigeres i avsnittet "Etisk og faglig vurdering" i skrivets kapittel B.
  6. Komiteen forutsetter at det sendes inn separate søknader dersom innsamlet biologisk materiale skal benyttes i andre studier enn den anførte hovedstudien.
  7. Materiale i forskningsbiobanker skal oppbevares og behandles forsvarlig. Oppbevaring og behandling skal skje med respekt for giveren av materialet, jfr. helseforskningslovens § 27. Dersom biobanken opphører, nedlegges eller overtas av andre, skal det søkes REK om tillatelse, jfr. hfl. § 30.

#### **Vedtak**

Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk Midt-Norge godkjenner prosjektet med de vilkår som er gitt. Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk Midt-Norge godkjenner opprettelsen av den spesifikke biobanken med de vilkår som er gitt.

#### **Øvrige merknader**

##### *Regional forskningsbiobank Midt-Norge*

Komiteen minner om at det eksisterer en regional forskningsbiobank. Regional forskningsbiobank Midt-Norge tilbyr lagring av helseopplysninger og biologisk materiale fra sykehuspasienter i helseregion Midt-Norge, til bruk i forskning.

##### *Sluttmelding og søknad om prosjektendring*

Prosjektleder skal sende sluttmelding til REK midt på eget skjema senest 01.10.2015, jf. hfl.

12. Prosjektleder skal sende søknad om prosjektendring til REK midt dersom det skal gjøres vesentlige endringer i forhold til de opplysninger som er gitt i søknaden, jf. hfl. § 11.

##### *Klageadgang*

Du kan klage på komiteens vedtak, jf. forvaltningslovens § 28 flg. Klagen sendes til REK midt. Klagefristen er tre uker fra du mottar dette brevet. Dersom vedtaket opprettholdes av REK midt, sendes klagen videre til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag for endelig vurdering.

Med vennlig hilsen

Sven Erik Gisvold  
Dr.med.  
Leder, REK midt

Øystein Lundestad  
Rådgiver



**Kopi til:** rek-isb@medisin.ntnu.no; rek-midt@medisin.ntnu.no; biobankregisteret@fhi.no





## Forespørsel om deltakelse i forskningsprosjektet

### Utholdenhetstrening eller styrketrening ved polycystisk ovariesyndrom (PCOS)

**Bakgrunn og hensikt:**

Dette er et spørsmål til deg om å delta i en studie som undersøker effekt av utholdenhetstrening og styrketrening i forhold til blodsukkerregulering, fysisk form, blodårefunksjon, kroppssammensetning og mål på fertilitet hos kvinner med PCOS.

**Hva innebærer studien?**

Deltakerne vil trekkes tilfeldig til en av tre grupper. Det er to treningsgrupper, ei som trener styrke og ei som trener utholdenhet, samt ei kontrollgruppe. Treningsperioden er på 10 uker og alle deltakerne, både i treningsgrupper og kontrollgruppe, skal gjennom en del tester før og etter treningsperioden. Testene omfatter måling av kroppsvekt, BMI, kroppssammensetning, midjemål, maksimalt oksygenopptak, blodtrykk, blodårefunksjon og blodprøver. For nærmere beskrivelse av undersøkelsene og av treningen, se vedlegg A.

**Mulige fordeler og ulemper:**

Fordelene med å delta i studien, er at vi gjør en del undersøkelser av deg og at du kan få informasjon om resultatet av disse. Vi kjenner ikke til at testingen eller treningen i studien innebærer noen risiko for deg, bortsett fra noe ubehag/støilhet i forbindelse med oppstart av et nytt treningsopplegg. Det vil bli fokusert på anerkjente og anbefalte treningsformer, noe du som deltaker kan dra nytte av. For å kunne delta må du ha anledning til å sette av ca tre timer i uka på trening i perioden studien varer og til å komme på undersøkelsene i forkant av og etter treningsperioden.

**Hva skjer med prøvene og informasjonen om deg**

Alle opplysninger og prøver vil bli behandlet uten navn og fødselsnummer eller andre direkte gjenkjennerende opplysninger. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøver gjennom navneliste. Dette betyr at opplysningene er aidentifisert. Det er kun autorisert personell knyttet til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan finne tilbake til deg. Det vil ikke være mulig å identifisere deg i resultatene av studien når disse publiseres. Vi ber om å få oppbevare data i fem år etter prosjektslutt, og at blodprøvene som taes er tilgjengelige for eventuelle senere studier. Disse prøvene vil være aidentifiserte og koblingen til ditt navn vil da være slettet.

**Frivillig deltakelse:**

Det er frivillig å delta i studien. Du kan når som helst og uten å oppgi noen grunn trekke ditt samtykke til å delta i studien. Dette vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du senere ønsker å trekke deg eller har spørsmål til studien, kan du kontakte: Trine Moholdt, forsker ved NTNU: 97098594, [trine.moholdt@ntnu.no](mailto:trine.moholdt@ntnu.no)

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

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

**Samtykkeerklæring følger etter kapittel B.**

## Kapittel A – utdypende forklaring og hva studien innebærer

### Kriterier for deltagelse

<p><b>Du kan delta i studien dersom følgende kriterier er møtt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kvinner</li> <li>- Alder: 18 – 45 år</li> <li>- PCOS (Polycystisk ovariesyndrom)*</li> <li>- Signert bekreftelse på at de kan utføre et treningsprogram</li> </ul>	<p><b>Du kan ikke delta i studien dersom:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Regelmessig høy-intensitets utholdenhetstrening eller styrketrening (mer en to ganger i uken)</li> <li>- Pågående behandling (insulin eller medisin som kan påvirke gonadotropin). Du kan ta p-piller men ikke Diane eller Zyrona.</li> <li>- Graviditet</li> <li>- Fysiske plager/skader hvor du ikke kan utføre trening.</li> </ul>
---	--

**\*PCOS blir i denne studien definert ut i fra de såkalte Rotterdamkriteriene, det vil si at du må ha minst to av følgende:**

- uregelmessig/manglende menstruasjon (> 35 dagers syklus eller < 10 menstruasjoner/år)
- polycystiske eggstokker: diagnostiseres av gynekolog ( $\geq 10$  perifere cyster 3-8 mm i diameter og/eller volum  $\geq 10$  ml)
- hyperandrogenisme: diagnostiseres klinisk (endret behåring, akne) eller biokjemisk (ved blodprøver)

### Bakgrunnsinformasjon om studien:

Vi har fra tidligere noe kunnskap om at trening bedrer symptomer ved PCOS. Vi ønsker å finne ut mer av hvilken trening som er mest gunstig ved PCOS. En datamaskin avgjør ved loddtrekning (randomisering) hvilken gruppe du havner i. Du får et tilfeldig nummer i databasen, og bare vi som jobber i prosjektet kjenner koblingen mellom nummeret i databasen og din identitet.

### Hva innebærer deltakelse

Alle målinger tas ved oppstart og etter en 10 treningsintervensjon. Målingene som tas er: kroppsvekt, BMI, kroppssammensetning, midjemål, maksimalt oksygenopptak, blodårefunksjon, blodtrykk og blodprøver. Kroppssammensetning måles på en spesiell vekt hvor du holder i noen håndtak i noen sekunder. Maksimalt oskygenopptak måles ved å gå eller løpe på tredemølle til du ikke orker mer. Under denne testen har du på deg en spesiell maske som måler lufta du puster inn og ut. Blodårefunksjon måles med ultralyd av overarma di mens du ligger på en undersøkelsesbenk, før og etter en avklemming av blodstrømmen til arma. Treningen vil foregå enten ved 3T treningscenter eller ved sykehuset. De som kommer i treningsgruppene får trene på 3T i studieperioden mens kontrollgruppa får et gavekort på trening i etterkant av de siste testene i studien. Treningsgruppene skal trene tre ganger ukentlig i 45 minutter hver gang. Den ene gruppa trener utholdenhet (intervalltrening), den andre gruppa trener styrke. Kontrollgruppa deltar kun på testinga i studien.

Fra inklusjon til avslutning vil deltagelsen vare 11-13 uker for hver deltaker.

## **Kapittel B - Personvern, biobank, økonomi og forsikring**

### **Personvern**

Opplysninger som registreres om deg er kroppsvekt, BMI, kroppssammensetning, midjemål, maksimalt oksygenopptak, maksimal styrke i bein og bryst, blodårefunksjon, blodtrykk og resultat av blodprøver. Alle som får innsyn i opplysningene om deg har taushetsplikt. NTNU ved administrerende direktør er databehandlingsansvarlig.

### **Biobank**

Blodprøvene som blir tatt vil bli lagret i en forskningsbiobank ved NTNU. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i biobanken. Forsker Trine Moholdt er ansvarshavende for forskningsbiobanken. Det biologiske materialet kan bare brukes etter godkjenning fra Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK).

### **Utlevering av materiale og opplysninger til andre**

Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også ditt samtykke til at prøver og aidentifiserte opplysninger utleveres til forskere ved samarbeidende institusjoner. Dette kan være land med lover som ikke tilfredsstiller europeisk personvernlovgivning.

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

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

### **Økonomi**

Du må ikke betale for prøver som blir gjort på sykehuset i forbindelse med studien. De som trekkes til treningsgruppa vil få trene ved 3T treningssenter og ved St.Olavs hospital gratis i studieperioden. Du må imidlertid betale selv kostnader for transport og parkering i forbindelse med trening og testing. De som kommer i kontrollgruppa vil få et treningskort ved 3T treningssenter i etterkant av studien. Prosjektansvarlige mottar ingen spesiell finansiering til denne studien.

### **Frivillighet og samtykke**

Deltakelse i prosjektet er frivillig. Alle deltakerne i prosjektet har rett til å trekke seg fra prosjektet når de måtte ønske, uten at dette får konsekvenser for videre oppfølging og behandling. All informasjon deltakerne gir i forbindelse med prosjektet, behandles konfidensielt. Deltakerne er dekket av Pasientskadeerstatningsordningen.

### **Etisk og faglig vurdering**

Prosjektet er vurdert av Regional komite for medisinsk forskningsetikk, Region Midt-Norge, og komiteen har godkjent at prosjektet gjennomføres.

Ansvarlige prosjektleder er Trine Moholdt, forsker ved Det Medisinske Fakultet. Gynekolog Tone Løvvik er medarbeider i prosjektet.

Trening ved PCOS

Kapittel A og B

23.08.13

## **Samtykke til deltakelse i studien**

Jeg er villig til å delta i studien

-----  
(Signert av prosjektdeltaker, dato)

## Treningsprogram for høyintensitets intervalltrening

### Økt 1: 4x4 intervall

Hva	Tid	Intervall	Aktiv pause
Oppvarming	10 min ~70 % HFmaks		
Hoveddel	45 min	4x4 min 90-95 % HFmaks	3 min <u>aktiv pause</u> mellom intervallene ~70 % HFmaks
Avslutning	5 min 60-70 % HFmaks		

*Økt 1 skal gjennomføres 2 x pr. uke.*

### Økt 2: 10x1min intervall

Hva	Tid/intensitet	Intervall	Aktiv pause
Oppvarming	10 min/ ~70 % HFmaks		
Hoveddel	20 min	10x1 min Maksimal intensitet	1 min <u>aktiv pause</u> mellom intervallene. ~70 % HFmaks
Avslutning	5 min 60-70 % HFmaks		


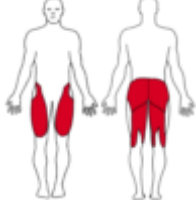

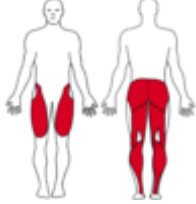
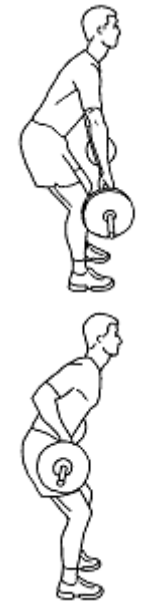
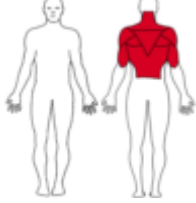
*Økt 2 skal gjennomføres 1 x pr. uke.*



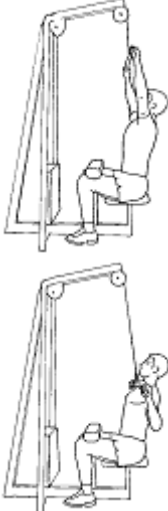
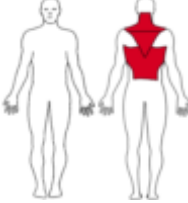
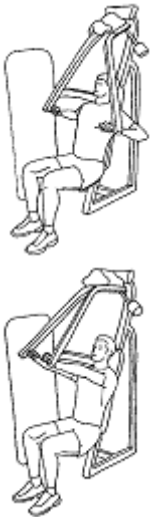
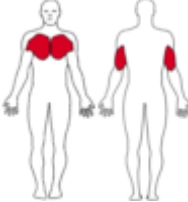

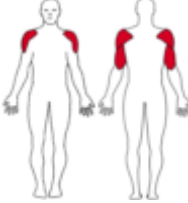



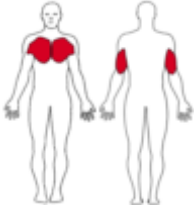
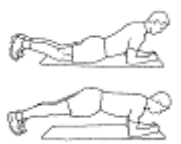
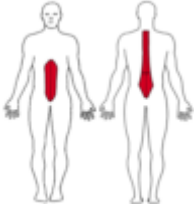
# Styrketrening EXPO

Navn:

Øvelse	Illustrasjon	Treningsfokus	Øvelsesdata	Kommentar
1 Beinpress			3 sets x 10 reps Ryggstøtte: Fotbrett: Kg:	Plasser føttene på fotbrettet med ca. skulderbreddes avstand. Sørg for at vinklen i knærne er 90 grader. Spenn opp i mage- og korsryggsmuskulaturen, og press benene framover. Stopp bevegelsen når benene er nesten strake, slik at du unngår å overstrekke knærne. Senk benene mot deg i et litt langsommere tempo.
2 Utfall			3 sets x 10 reps Kg:	Ha kneet på fremste fot rett over tå i 90 graders vinkel. Legg press på fremste fot under øvelsen. La armene henge rett ned langs siden.
3 Stående foroverbøyde roing			3 sets x 10 reps Kg:	Se rett frem. Ha en lett bøy i kne og hofte, og hold ryggen rett. Før stangen tett inntil kroppen under øvelsen. Press skuldrene sammen, og før stangen opp til navlen.



Øvelse	Illustrasjon	Treningsfokus	Øvelsesdata	Kommentar
4 Nedtrekk			3 sets x 10 reps Lårpute: Kg:	Ta et bredt grep, legg deg litt bakover og kikk skrått opp. Press brystkassen fram og trekk stangen ned til brystet. Før langsomt tilbake og gjenta.
5 Brystpress			3 sets x 10 reps Setehøyde: Kg:	Fest et godt grep om håndtakene. Trekk skulderbladene sammen og løft albueene til de er på høyde med grepet. Press armene framover til de er helt strake. Herfra føres håndtakene mot hverandre slik at armene samles. Senk litt langsommere tilbake til brystet og gjenta øvelsen.
6 Skulderpress			3 sets x 10 reps Kg:	Sitt på benken med hantlene i skulderhøyde. Skyv armene opp over hode. Gjenta.

Øvelse	Illustrasjon	Treningsfokus	Øvelsesdata	Kommentar
7 Armheving			3 sets x 10 reps	Hold kroppen rett under hele øvelsen. Ha litt bredere enn skulderbredde på armene. Alternativt: på kne.
8 Planken			3 sets x ____ reps Sek:	Stå på tær og albuer og la bekkenet hvile mot gulvet. Løft bekkenet opp fra gulvet ved å stramme opp i rygg og mage. Stabiliser kroppen i denne stillingen og hold 3-5 sek. Hvil tilsvarende og gjenta. Firfotstående bekkenhev

