

Biologiska effekter av fysisk aktivitet

Författare

Jan Henriksson, professor, legitimerad läkare, institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska Institutet, Stockholm

Carl Johan Sundberg, professor, legitimerad läkare, institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska Institutet, Stockholm

Detta FYSS-kapitel är skrivet på uppdrag av Yrkesföreningar för Fysisk Aktivitet (YFA).

Sammanfattning

- Regelbunden fysisk aktivitet över veckor och månader påverkar hjärta, blodkärl, skelettmuskulatur, immunsystem, hjärna och andra organ bland annat genom påverkan på proteiner och genaktivitet.
- Regelbunden fysisk aktivitet över veckor och månader bidrar till förbättrad hälsa, livskvalitet, kognition, stämningsläge och fysisk kapacitet.
- Regelbundet fysiskt aktiva personer har en lägre risk för exempelvis typ 2-diabetes, övervikt/fetma, hjärt-kärlsjukdom, demens, vissa cancerformer och förtida död oavsett orsak.
- Ett enstaka pass med fysisk aktivitet kan ha mätbara effekter på blodtryck och blodsockerkontroll.
- Det biologiska svaret på regelbunden fysisk aktivitet kan skilja sig påtagligt mellan olika individer, till stor del på grund av genetiska olikheter.

Inledning

Detta kapitel är fokuserat på omedelbara effekter av fysiskt arbete (akut arbete) och långsiktiga effekter av regelbunden fysisk aktivitet (träning). Tyngdpunkten ligger på aerob fysisk aktivitet på minst måttlig intensitet. Regelbunden sådan aktivitet benämns i detta kapitel aerob träning eller konditionsträning. Vissa aspekter av muskelstärkande fysisk aktivitet (styrketräning) och annan mer anaerob träning belyses också.

Kroppens alla vävnader och vår arvs massa ser i stort likadana ut som hos våra förfäder för tiotusentals år sedan. De flesta organ och vävnader påverkas av fysiskt arbete och anpassar sig till regelbunden träning. Människokroppen är byggd för rörelse. Kropp och själ mår bra av fysisk aktivitet. Ett enstaka pass med fysisk aktivitet kan ha mätbara effekter på stämningsläge, kognition, blodtryck och blodsockerkontroll. Regelbunden fysisk aktivitet förbättrar livskvalitet, kognition, stämningsläge, fysisk kapacitet och minskar risken för många sjukdomar och risken för förtida död.

Intressant är att regelbunden fysisk aktivitet påverkar ett mycket stort antal mekanismer i de flesta vävnader, vilket på olika sätt kan bidra till positiva effekter. Drygt hälften av den riskreduktion för hjärt-kärlsjukdom som regelbunden aerob fysisk aktivitet ger kan förklaras av påverkan på kända riskfaktorer såsom minskad lågradig inflammation (ofta mätt som serumkoncentrationen av C-reaktivt protein, CRP), blodkoagulation (exempelvis fibrinogen), blodtryck, lipider och body mass index (BMI) (1, 2). Sålunda är i dag nästan hälften av den riskminskning som är förenad med fysisk aktivitet och högre maximal syreupptagningsförmåga beroende på andra faktorer.

Med fysisk aktivitet avses all kroppsrörelse som är en följd av skelettmuskulaturens sammandragning och som resulterar i ökad energiförbrukning (3). För fördjupning och referenser hänvisas dels till läroböcker och översiktsartiklar inom träningsfysiologilitteraturen (4–8), dels till mer riktade referenser som anges i respektive avsnitt. Aspekter på muskelstärkande fysisk aktivitet behandlas i ett särskilt kapitel.

Vid muskelarbete aktiveras många system i kroppen

Fysisk aktivitet kan utföras vid olika intensitet. Ju högre intensitet, desto större blir den omedelbara påverkan på olika kroppsfunctioner. Syrgaskonsumtionen, som är direkt kopplad till energiförbrukningen, stiger från en kvarts liter per minut i vila till lite mer än 1 liter per minut vid en lugn promenad. Vid maximalt helkroppsarbete ökar den maximala syreupptagningen till mellan 2 och 7 liter per minut, det vill säga upp till 10–25 gånger viloomsättningen.

Medvetna kroppsrörelser planeras, initieras och styrs från hjärnans motorkortex. Därifrån löper nerver till hjärnstam och ryggmärg, där så kallade motorneuron överför signaler via motorändplattor (synapser) till skelettmuskelceller. Detta leder till att jonkanaler öppnas och släpper in natriumjoner och ut kaliumjoner, vilket ger upphov till en impulsspridning (aktionspotential) längs muskelcellens membran. Dessa impulser utlöser en frisättning av kalcium till cellvätskan (cytoplasman). Genom detta sker en aktivering av motorproteinerna aktin och myosin som skapar kontraktionskraft och rörelse. För att rörelse och jonpumpar (natrium och kalcium) ska fungera krävs energi i form av adenosintrifosfat (ATP). Denna kemiska förening bildas antingen med aerob (syrgasberoende) förbränning av kolhydrater eller fettsyror eller med anaeroba (utan syrgas) processer under samtidig bildning av mjölksyra (laktat). Vid mjölksyrebildning sänks pH (surhetsgrad) i muskelceller och i blod. De energiutvinnande processerna genererar inte bara ATP utan även värme, vilket gör att muskel- och kroppstemperatur stiger.

Vid aerob fysisk aktivitet ökar pulsen, hjärtats minutvolym och andningen. Det sker därför att pH i blodet sjunker, att motorkortex skickar signaler om att muskelaktivitet är ”på gång” till förlängda märgen (medulla oblongata) där styrcentrum för hjärtfunktion och andning sitter och för att nervändar i skelettmuskulaturen detekterar förändringar i miljön (sänkt pH, minskad tillgång till syrgas, ökad temperatur m.m.). Andningen flerfaldigas, blodtrycket ökar, hjärtats och musklernas genomblödning ökar och frisättningen av hormoner som adrenalin, tillväxthormon och kortisol ökar. Samtidigt sker en minskning av kärlmotståndet i de arbetande musklerna och i hjärtats kranskärl och en ökning av motståndet i magtarmkanalens och njurarnas kärl. På så sätt styrs blodflödet till de vävnader som arbetar. När kroppstemperaturen blir högre styrs mer av blodflödet till huden och svettningen ökar. Efter ett arbetspass sjunker andning, puls och blodtryck successivt samtidigt som upptaget av glukos fortsätter att vara förhöjt under 1–2 dygn.

Vid arbete frisätts lokala så kallade tillväxtfaktorer i skelettmuskulaturen. En del av dessa flödar ut i blodet och kan skicka signaler till andra vävnader, exempelvis till fettväv och hjärna. Vid arbete ökar frisättningen av hormonerna adrenalin, kortisol och tillväxthormon, vilka ökar blodtrycket och upprätthåller blodsockernivån.

Begränsande faktorer för aerob prestation

De faktorer som begränsar prestationsförmågan vid helkroppsarbete är olika beroende på arbetspassets längd. Tiderna som anges i den följande texten ska endast ses som ungefärliga för en ”medelperson” i medelåldern – stora skillnader finns. Vid arbete som varar 5–15 minuter anses det allmänt att den maximala syreupptagningsförmågan utgör den viktigaste begränsningen för prestationsförmågan. Storleken på den maximala syreupptagningsförmågan beror främst på den centrala cirkulationen, med vilket menas hjärtats maximala minutvolym, blodets hemoglobinhalt och hur stor andel av hjärtats minutvolym som dirigeras till de arbetande musklerna. Dessa faktorer varierar med kroppsstorlek, kön, ålder, träningsgrad, gener med mera. Ju längre arbetet fortgår, desto mer begränsas prestationsförmågan av egenskaper i de arbetande skelettmusklerna (mitokondrier, kapillärer, vissa transportmolekyler, buffertkapacitet m.m.), vilka bland annat påverkar den så kallade mjölksyratröskeln (för definition, se nedan). Även muskulaturens kolhydratlager (glykogen) kan begränsa prestationsförmågan vid arbete som pågår mer än 30–60 minuter (långtidsuthållighet). Tilläggas bör att ett flertal andra faktorer kan bidra till begränsningar av prestationsförmågan – exempel på detta är vätskebrist, olika mentala aspekter såsom motivation, stress och andra psykiska tillstånd.

Från inaktivitet till hård träning – ett fysiologiskt spektrum

Trots att detta kapitel är fokuserat på de biologiska effekterna av fysisk aktivitet och träning finns anledning att kort diskutera vissa aspekter av inaktivitetsfysiologi. Detta är ett nytt forskningsområde av allt större betydelse (9). Mellan hård träning och total fysisk inaktivitet (sängläge) finns ett spektrum av aktivitetsnivåer.

Långvarigt sängläge: Detta kan anses vara det allra mest inaktiva tillståndet och leder till en rad fysiologiska förändringar. Bland annat minskar blodvolymen, hjärtats storlek minskar och dess pumpförmåga sänks, muskulaturens massa och styrka försämras och skelettet urkalkas.

Experimentell kraftig minskning av aktivitetsnivån: Genom att exempelvis begränsa antalet steg per dag försämras den maximala syreupptagningsförmågan, muskelmassan minskar – främst i lårens framsida – samtidigt som blodsockerkontrollen försämras och blodtrycket tenderar att öka. Detta har visats bland annat i en 2-veckors studie där man lät unga friska försökspersoner minska antalet steg från drygt 10 000 till under 1 400 per dag (10).

Regelbundet stillasittande: Att under många år sitta still under stora delar av dagen är förknippat med ökad risk för olika sjukdomar och förtida död (11, 12). Långvarigt dagligt stillasittande har, utöver att leda till en minskad total energiförbrukning, visat sig påverka blodfetter och blodkoagulationsfaktorer negativt, minska insulinkänslighet och förändra genaktivitet i skelettmuskulatur (9, 13).

Avbrutet stillasittande: Om man frekvent avbryter stillasittandet under dagen påverkas blodtryck, insulinkoncentration i blodet och blodsockerkontroll positivt och dessutom ändras aktiviteten av skelettmuskelgener som styr socker- och fettsyraupptag (exempelvis gener som kodar för glukotransportörer, GLUT, och enzymet lipoproteinlipas, LPL), kärlnybildning och inflammation (13). Intressant nog verkar det som om vissa gener, exempelvis LPL-genen, kräver lågintensiv och tidsmässigt utdragen fysisk aktivitet för att aktiveras – kanske beroende på att denna typ av fysisk aktivitet främst engagerar långsamma (typ 1) muskelfibrer som har ett högre LPL-innehåll. Det har även visats att 10 minuters daglig lågradig elstimulering av lårets knästräckarmuskulatur hos förlamade personer kraftigt aktiverade gener viktiga för bildning av mitokondrier och för bibehållande av muskelmassa (14, 15). Detta ger ytterligare stöd för betydelsen av daglig lågintensiv fysisk aktivitet.

Aerob fysisk aktivitet enligt rådande rekommendationer: Regelbunden aerob fysisk aktivitet (150 minuter per vecka med minst måttlig intensitet) påverkar skelettmuskulatur, hjärta, blodkärl och kroppssammansättning positivt, och har i metaanalyser visat sig vara förenat med cirka 20 procent lägre risk för förtida död.

Aerob fysisk aktivitet med högre intensitet: regelbunden fysisk aktivitet med hög intensitet har ytterligare och omfattande biologiska effekter på olika organsystem. Dessa förändringar bidrar till att sänka risken för olika sjukdomar ännu mer än fysisk aktivitet på måttlig intensitet utförd under lika lång tid. Här är det dock svårt att säga om det är intensiteten i sig eller den dosökning (intensitet x tid) som ger den större effekten vid högre intensitet.

Effekter av akut arbete och regelbunden träning

Fysisk aktivitet och träning kan påverka de flesta organ och vävnader i kroppen, både i direkt anslutning till ett enskilt pass och över längre tid. Storleken på svaret beror på typ och dos av den fysiska aktiviteten. I samband med ett träningstillfälle påverkas den inre miljön inte minst i skelettmuskulaturen, hjärtat och blodkärlen. Dessa förändringar klingar av efter ett pass, men vid upprepad och regelbunden fysisk aktivitet ansamlas olika molekylära signaler som bidrar till att vävnaderna anpassas och får förbättrad struktur och funktion.

När man diskuterar effekter av fysisk aktivitet på kroppens organ och organsystem är det bland annat nödvändigt att särskilja 1) det som händer i kroppen under (och efter) en fysisk aktivitet jämfört med förhållandena i vila dessförinnan, och 2) de skillnader som uppnås (i vilo- eller arbetssituationen) efter en viss träningsperiod jämfört med otränat tillstånd. Det förra benämns i texten ”effekter av akut arbete” och det senare ”långtidseffekter”. Effekterna av akut arbete beror på en rad faktorer och skiljer sig mellan olika vävnader. Tiden för att uppnå olika träningseffekter varierar från funktion till funktion. Vissa processer påverkas omedelbart i samband med första träningspasset, andra tar veckor till månader innan påverkan är mätbar.

Från fysiologisk synpunkt benämns en fysisk aktivitet som antingen aerob eller anaerob, beroende på vilken ämnesomsättning som dominerar. Tumregeln är att den fysiska aktiviteten är aerob (syrgasberoende) om den maximala tid man orkar utföra aktiviteten överstiger två minuter (4). Då får muskulaturen sin energi främst genom syrgasberoende nedbrytning av kolhydrater eller fett. Om man orkar utföra aktiviteten två minuter, men inte mer, är således ämnesomsättningen sannolikt ungefär 50 procent aerob och 50 procent anaerob (ej syrgasberoende). Vid kortvarigt, intensivt arbete får musklerna arbeta utan tillräcklig syretillgång (anaerob metabolism) och då är den dominerande energigivande processen glykogenspjälkning till nedbrytningsprodukten mjölksyra. Det kan därför te sig naturligt att aerob och anaerob träning kan ge olika träningseffekter. Aerob träning belastar hjärtat och muskulaturens aeroba system under viss tid, därför leder träningen till att hjärtat ökar sin kapacitet samt att skelettmuskulaturens aeroba system (mitokondrievolym) ökar. Anaerob träning leder bland annat till förbättrade förutsättningar för ökad mjölksyraproduktion och mjölksyratolerans.

Den dagliga fysiska aktiviteten har ofta inslag av både aeroba och anaeroba aktiviteter, exempelvis promenader i backig terräng. Styrketräning, speciellt med tunga vikter, kan anses vara en extrem form av anaerob träning som ger effekter på neuromuskulär funktion, tvärsnittsyta och maximal styrka, men också på muskelns metabola funktioner. Vid intervallträning (exempelvis med omväxlande 10–15-sekundersperioder av hård belastning och lika långa perioder vila) kombineras aerob och anaerob träning. På så sätt kan arbetstiden på tunga träningsbelastningar hållas tillräckligt lång för att ge träningseffekt på såväl hjärtat som på muskulaturens aeroba system med förbättrad maximal syreupptagningsförmåga som följd.

Mätning av träningsdos och träningseffekter beskrivs i kapitlet ”Bedöma och utvärdera fysisk aktivitet”.

Fysiologiska och molekylära mekanismer

a. Mekanismer bakom ökad arbetsförmåga

Konditionsträning leder till en ökad arbetsförmåga genom flera olika mekanismer. Den ökade maximala syreupptagningsförmågan beror delvis på hjärtats ökade storlek ledande till att mer blod kan pumpas ut i varje hjärtslag, hjärtats slagvolym ökar. Den ökade slagvolymen beror också på att hjärtmuskeln kontraktilitet ökar till följd av träningen. Den maximala hjärtfrekvensen påverkas endast i liten utsträckning av konditionsträning. Den blodmängd hjärtat kan pumpa ut varje minut, hjärtats

minutvolym, ökar således till följd av den ökade slagvolymen och kan vara dubbelt så hög hos en vältränad jämfört med en otränad individ. Den ökade slag- och minutvolymen hos vältränade individer möjliggörs av flera andra fysiologiska anpassningar, de viktigaste är en ökad blodvolym och en effektivare hjärtfyllnad. Den andra fysiologiska förändringen, förutom hjärtats ökade kapacitet, som gör att den maximala syreupptagningsförmågan ökar till följd av träning är en förbättrad blodflödesredistribution. Det innebär att, hos den vältränade individen, en större del av hjärtats minutvolym går till den arbetande skelettmuskulaturen, medan andra organ exempelvis mag-tarmkanalen får mindre. Den förbättrade blodflödesredistributionen till arbetande skelettmuskulatur leder till att mer syrgas kan extraheras från blodet. Denna mekanism är normalt lika viktig som hjärtats ökade minutvolym för att öka den maximala syreupptagningsförmågan med konditionsträning. Den ökning av den maximala syreupptagningsförmågan som följer med mera omfattande konditionsträning beror vanligen på en ytterligare ökad hjärtminutvolym.

En ökad maximal syreupptagningsförmåga leder förstås inte bara till att man orkar arbeta på högre belastningar, uthålligheten på icke maximala (s.k. submaximala) belastningar blir också större. Uthålligheten på submaximala belastningar bestäms dessutom i mycket hög utsträckning av mitokondrievolymen i muskelcellerna. Detta beskrivs nedan som "metabol träningsgrad" och innebär att kolhydrater "sparas" och fett används i högre utsträckning samt att bildningen av mjölksyra minskar vid given belastning. Den minskade mjölksyrabildningen, det högre pH-värdet i muskulatur och arteriellt blod samt den lägre bildningen av koldioxid under ett givet muskelarbete, märks som minskad andfåddhet. Den minskade bildningen av den andningsdrivande koldioxiden under ett givet fysiskt arbete hos en aerobt tränad individ förklaras dels av att fettförbränning leder till mindre bildning av koldioxid jämfört med kolhydratförbränning, dels av att den mindre mjölksyrabildningen leder till en mindre transformation av blodets bikarbonat till koldioxid.

En ökad arbetsförmåga kan också ha andra orsaker, exempelvis en förbättrad rörelseekonomi, som kan minska energibehovet bland annat genom att bättre utnyttja de elastiska egenskaperna hos muskulatur/senor eller, i varmt klimat, en bättre förmåga till svettutsöndring (för fördjupning och referenser inom detta avsnitt, se 4).

b. Generella adaptationsmekanismer

Alla levande varelser kan i olika grad anpassa sig till förändringar i den yttre miljön och i kroppens inre miljö. Exempelvis leder ökad omgivningstemperatur, mer solstrålning, minskad syrgastillgång, ökad fysisk stress, sömnbrist eller en radikal kostförändring till påverkan på kroppen på olika sätt.

Stimuli

Fysisk aktivitet och träning leder till påtagliga förändringar i den inre miljön i ett flertal vävnader. I skelettmuskulaturen blir det en högre halt av kalciumjoner, en mer sur miljö (lägre pH), lägre syrgastillgång, högre temperatur, ökad mekanisk spänning, minskad förekomst av energirika kemiska föreningar och en ökad förekomst av fria syreradikaler. Dessutom ökar blodflödet och miljön utanför muskelcellen påverkas genom att olika tillväxtfaktorer frisätts och att tillförseln av vissa hormoner ökar. Alla dessa förändringar kan påverka proteiner och genaktivitet genom olika signalmekanismer. Detta sker bland annat genom att så kallade transkriptionsfaktorer binds till DNA och kontrollerar hur mycket en gen kopieras.

Många av de kemiska och molekylära förändringar i skelettmuskulatur och andra vävnader som sker i samband med ett enstaka träningspass varar oftast under ett antal timmar och avklingar under det första dygnet. Dock är vissa förändringar mer bestående och kan finnas kvar veckor och månader efter avslutad träning. Med upprepad regelbunden fysisk aktivitet sker en successiv ansamling av de proteiner som förändrad genaktivitet inducerat. Det finns dessutom ett fåtal studier, främst på djur, som indikerar att den ökning av antalet cellkärnor som sker vid styrketräning skulle kunna bestå under flera år.

Regleringen av genaktivitet är synnerligen komplex. En mekanism som tilldragit sig allt större intresse är epigenetisk reglering av genaktivitet. Epigenetik, som betyder ”utanför” eller ”ovanför” den sedvanliga genetiken, kan beskrivas som förändringar av genfunktion som inte förklaras av DNA. Det finns ett fåtal studier som visar att så kallad DNA-metylering kan förändras med träning (16), vilket skulle kunna ha stor betydelse för hur gener aktiveras och hur en vävnad styr sin anpassning. Dessutom har det under det senaste decenniet visat sig att korta RNA-molekyler kan blockera nybildat mRNA (”messenger- eller budbärar-RNA”) och på så sätt minska bildningen av specifika proteiner – detta kallas RNA-interferens.

Ett område som under lång tid tilldragit sig stort intresse är huruvida den ökade bildningen av fria syreradikaler under arbete spelar roll för anpassning till träning. Tidigare rådde en uppfattning om att dessa mycket reaktiva molekyler skulle skada muskulaturen och annan vävnad och hämma anpassningen. På basis av detta erbjuder olika företag ”antioxidanter” som ska vara utformade särskilt för den som tränar. I ett mycket stort antal studier har det dock visat sig att tillförsel i föreslagna doser av sådana preparat hämmar träningsanpassning hos friska individer (17). Detta beror med all sannolikhet på att den ökade förekomsten av syreradikaler i samband med träning är helt nödvändig som ”signal” för att olika ”tränings”-gener ska aktiveras. Dessutom leder regelbunden fysisk aktivitet till en påtaglig ökning av det kroppsegna antioxidantskyddet i skelettmuskulatur och andra vävnader.

Stamceller, som är icke-specialiserade (odifferentierade) celler, tycks kunna bidra till anpassning i flera vävnader. Stamceller kan ofta genomgå ett obegränsat antal celledelningar (mitoser) och kan utvecklas till flera celltyper. Skelettmuskulaturens stamceller kallas satellitceller och ligger intill muskelcellerna. De har en roll främst vid reparation av skada, men sannolikt också för anpassning till styrketräning. Andra stamceller som på olika sätt bidrar till adaptation vid träning är cirkulerande stamceller från benmärgen. De kan bland annat bidra till nybildningen av blodkärl (angiogenes) i olika vävnader (17). Även i hjärnan tycks stamceller spela en roll för den ökade cellmängden i bland annat hippocampus som följer med regelbunden träning.

Faktorer som påverkar svaret på träning

Ett flertal faktorer avgör hur mycket en person förbättras om den fysiska aktivitetsgraden ökar. En faktor är träningsgraden när träningsperioden inleds. Den som är inaktiv och otränad förbättras vanligtvis relativt sett mer än den som är vältränad.

Typ av träning

Tränings effekterna är till stor del specifika för de organ och vävnader som tränas och belastas. Endast de muskler som används anpassar sig och endast de skelettdelar som belastas stärks. Det finns dock allt fler belägg för vissa systemiska effekter bland annat vad gäller kärlens anpassning, vilket kan exemplifieras med att en viss ökning av armartärernas diameter och vidgningsförmåga påverkas vid aerob benträning. Träningsperiodens längd spelar också stor roll. Även om en del träningseffekter kan ses redan efter en förvånansvärt kort tid, någon till några veckor, blir effekterna avsevärt större om träningen fortgår under många månader till år. Naturligtvis ”planar” träningseffekten ut allteftersom och så småningom krävs en hel del träning enbart för att vidmakthålla konditionsnivån.

Träningsdos – intensitet, duration och frekvens

Tre andra viktiga faktorer är träningspassens intensitet (hur hårt/intensivt är passet?), duration (hur länge pågår ett pass?) och frekvens (hur ofta utförs träningen?). Dessa tre faktorer bestämmer den sammantagna ”träningsdosen”. Ju högre dos, desto högre effekt. Det bör påpekas att även lägre doser har vissa effekter, om än i mindre utsträckning.

Ju hårdare ett träningspass är, desto större blir vanligen dess prestations- och hälsomässiga effekter, även om alltför intensiv träning kan leda till försämrat resultat. Goda hälsofrämjande effekter tycks ofta kunna uppnås redan på lägre intensiteter, även om det är synnerligen viktigt med högre intensitet för att kunna förbättra konditionen och för att bibehålla en konditionsförbättring.

Ju längre aktiviteten pågår, desto större effekt har den i regel. I många fall går det dock att dela upp det dagliga aktivitetspasset i flera separata 10–15-minutersperioder, bara den sammanlagda tiden blir tillräcklig. En vanlig rekommendation vad gäller tidsomfattningen är 30 minuters fysisk aktivitet per dag. Tilläggas bör att högintensiv intervallträning (HIIT) har påtagliga effekter även om den utförs med sammanlagd arbetstid på 2–10 minuter.

För att fysisk aktivitet ska ha maximala prestations- och hälsoeffekter måste den ske ofta och regelbundet. Den effekt som ett arbetspass har kan påverka kroppen under flera dygn, sedan klingar effekten av. Vid fysisk aktivitet på låg eller måttlig intensitet rekommenderas därför en daglig ”dos”.

Därutöver finns självfallet ett stort antal faktorer som påverkar utfallet av träningen. Träningen kan exempelvis ske med relativt konstant (kontinuerlig träning) eller med varierande intensitet (intervallträning) och med olika storlek på den muskelmassa som arbetar (arm-, bål- och benmuskulatur jämfört med exempelvis enbart benmuskler).

Olika svar på samma träning – betydelsen av genetik

Att regelbunden aerob fysisk aktivitet under en längre tid leder till förbättrad maximal syreupptagningsförmåga, aerob kapacitet och uthållighet kan anses vara självklart. Det har dock länge varit känt att alla individer inte förbättras i samma utsträckning – man talar ofta om ”low-responders” respektive ”high-responders”. Det finns studier som visar att individer som ökar sin prestationsförmåga på en viss träningsdos mer än andra, tycks aktivera nyckelgener på ett mer kraftfullt sätt (18, 19). En orsak till att

vissa individer med likartad prestation innan träning kan förbättras marginellt medan andra ökar sin maximala syreupptagningsförmåga med över 30 procent är genetiska skillnader (18, 19, 20, 21). Även om en del studier genomförts är det ännu för tidigt att fastställa exakt vilka gener som har störst betydelse för storleken på träningssvaret (22, 23), inte minst med anledning av att det finns skillnader mellan vilka gener som kan vara av betydelse i olika etniska grupper (24). Sammanfattningsvis, arvsmassan tycks sålunda kunna spela en relativt stor roll för hur stort träningssvaret blir, kanske så mycket som hälften av variationen människor emellan.

En fråga som ofta dyker upp är huruvida "low-responders" skulle ha mindre hälsomässig nytta än "high-responders" av fysisk aktivitet eller om fysisk aktivitet till och med skulle kunna vara negativt. I en analys av fem studier med sammanlagt 1 687 individer (kvinnor och män) i olika åldrar undersöktes effekten av aerob fysisk aktivitet på blodtryck samt blodkoncentration av HDL-kolesterol (det "goda" kolesterolet), triglycerider och insulin (25). Man fann att hos en tredjedel till och med försämrades ett av värdena. Dock var det endast hos knappt en procent som tre eller fyra av värdena förändrades negativt. Det fanns inget samband mellan förändringen av dessa riskfaktorer och förändringen i maximal syreupptagningsförmåga – den grupp som svarade negativt för en riskfaktor ökade i genomsnitt sin prestation lika mycket som de individer som svarade positivt för samma faktor. Om dessa fynd indikerar att fysisk aktivitet hos dessa individer skulle sakna värde eller vara negativt är i dag för tidigt att säga. Med all sannolikhet skulle mer långvarig fysisk aktivitet, kanske av annan typ och dos, kunna positivt förändra både de fyra riskfaktorer som nämns ovan och en stor andel av alla de övriga effekter som fysisk aktivitet har på till exempel kärlfunktion, hjärtats struktur, hjärnan och bindväven.

Faktorer som kan förklara den del av variationen i tränings svar som inte beror av skillnader i gener innefattar bland annat små skillnader i den relativa arbetsintensiteten under träning, skillnader i epigenetiskt mönster, intag av alkohol eller andra droger, sömn, stress och kostsammansättning. Klart är att en bristfällig kost försämrar svaret på träning. Kostillskott har dock ingen positiv effekt, snarare tvärtom. Endast vid påvisad brist av spårämnen eller vitaminer kan det finnas anledning att tillföra dessa. Ålder kan ha betydelse, även om det inte tycks som om äldre skulle ha en generellt sett sämre förmåga att öka sin prestation relativt sett.

Skelettmuskulatur

Bakgrund

En skelettmuskel är uppbyggd av tusentals muskelceller. Muskelceller kallas även muskelfibrer, eftersom de bildats genom sammanslagning av ett flertal enskilda omogna muskelceller. Detta är orsaken till att en muskelfiber har flera cellkärnor. Muskelfibrerna är ordnade i buntar, fasciklar, och en skelettmuskel består av många fasciklar. I vissa fall spänner muskelfibrerna över hela fascikelns längd, muskelfibrernas och fascikelns längd är i dessa fall densamma, men ofta är muskelfibrerna kortare än fascikeln. Längden på en muskelfiber är flera centimeter och kan i vissa muskler vara flera decimeter. En typisk fascikellängd i lår- och vadmuskulaturen är 5–10 cm.

Att fasciklarna är så relativt korta beror på att muskelfibrernas riktning vanligen är vinklad i förhållande till muskelns längsriktning. Denna vinkel kallas på engelska "pennation angle". Ökad "pennation angle" medför ökad muskelkraft, men långsammare kontraktionshastighet. Muskelfibers rörelse åstadkoms av tunna (en hundratusendels millimeter i diameter) kontraktilla myofilament av två typer, myosin och aktin. Dessa är ordnade i ett regelbundet mönster, där varje myosinfilament omges av sex aktinfilament. Muskelns kontraktion orsakas av en energiberoende förskjutning av myosinfilamenten i förhållande till omgivande aktinfilament.

Kontraktionshastigheten bestäms av egenskaperna av myosinmolekylens tunga kedja, Myosin heavy chain (MHC). Hos människan finns tre typer av den tunga kedjan, MHC-1, MHC-2A och MHC-2X. Muskelfibrer som innehåller de olika MHC-typerna kallas därför typ 1-fibrer, typ 2A-fibrer och typ 2X-fibrer (26). Typ 2X-fibrer kan även benämnas typ 2B-fibrer hos människa. Typ 1-fibrer drar ihop sig relativt långsamt, medan typ 2A och typ 2X har snabbare kontraktionshastighet. Varje muskelfiber innerveras av en nervfiber i muskelfibers mittregion, den motoriska ändplattan. Nervfibers cellkropp är belägen i ryggmärgen. Nervcellens utåtledande nervfiber (axon) har flera förgreningar inom en given muskel och innerverar därför flera individuella muskelfibrer i muskeln, vanligen flera hundra till ett tusental. Man använder begreppet "motorisk enhet" för att beskriva en motorisk nervcell i ryggmärgen, dess utåtledande axon med förgreningar samt alla muskelfibrer som dessa axonförgreningar innerverar (27). Alla muskelfibrer i en motorisk enhet är av samma typ.

Akut arbete

Vid ett muskelarbete aktiveras enskilda motoriska enheter i det antal som dikteras av muskelarbetets krav. Den kraft en enskild motorisk enhet ger varierar efter vilken stimuleringsfrekvens dess nerv har. Det betyder att en ökad arbetsbelastning antingen kräver aktivering av ytterligare motoriska enheter eller en ökad nervstimuleringsfrekvens i de redan aktiva (rekryterade) motoriska enheterna. Vanligtvis används båda dessa mekanismer samtidigt för att öka en muskels styrkeutveckling. Ett givet nervstimulus kommer att ge en större excitatorisk (stimulerande) nervpotential i den motoriska ändplattan ju mindre den motoriska nervcellen i ryggmärgen är. Muskelfibrerna i de motoriska enheter som har små nervceller kommer därför att aktiveras även med minimal nervstimulering, medan muskelfibrerna i motoriska enheter med stora nervceller kräver mer intensiv nervstimulering för att aktiveras. De nervceller som innerverar typ 1-fibrer har den minsta storleken, följt av typ 2A-fibrernas nervceller, medan de nervceller som innerverar typ 2X-fibrer är störst. Detta är den fysiologiska bakgrunden till storleksprincipen ("size principle") för muskelfiberrekrytering, vilken innebär att vid lågintensivt arbete är det främst motoriska enheter med långsamma muskelfibrer (typ 1) som aktiveras, medan motoriska enheter med fibrer av snabbare typ (typ 2A och 2X) först aktiveras vid mer intensivt muskelarbete.

Muskelarbete kräver mycket energi och den enda energiform muskelcellen direkt kan använda är den som finns bunden i ATP. Adenosintrifosfat nybildas i muskelcellens mitokondrier utifrån den energi som frigörs från muskelcellens nedbrytning av näringsämnen, det vill säga kolhydrater och fettsyror. Kroppens kolhydrater lagras i form av glykogen i lever och skelettmuskulatur. Dessa energidepåer är begränsade och måste fyllas på dagligen. Fettsyrorna kommer från nedbrytning av kroppens

depåer av neutralfett (triglycerider) i fettväven, en energidepå som är mångdubbelt större än glykogenet. Ett flertal faktorer påverkar i vilken utsträckning fett eller kolhydrater används som energikälla under arbete, exempelvis arbetets intensitet och duration, träningsgrad, kost, kroppstemperatur och tillgång på syrgas.

Arbetets intensitet

Energiåtgången är proportionell mot arbetsintensiteten. Under vila täcks energibehovet till övervägande del (normalt till cirka 60 %) av fetter. Vid arbete på måttlig intensitet utvinns ungefär lika stor andel av energin från fett som från kolhydrater. Under mer intensivt arbete används relativt sett mer kolhydrater. Detta beror på ett flertal faktorer, bland annat att de snabba, mindre oxidativa och mer glykolytiska muskelfibrerna involveras i större utsträckning (se ovan) och att muskelcellernas tillgång till syrgas (syretryck) successivt minskar. Vid maximalt aerobt arbete (det vill säga arbete som kräver 100 procent av den maximala syreupptagningsförmågan) förbränns huvudsakligen kolhydrater och samtidigt spjälkas betydande mängder kolhydrater (till mjölksyra) i stället för att förbrännas.

Mjölksyrabildningen accentueras vid arbetsintensiteter över denna nivå, så kallat supramaximalt arbete. Vid dessa höga arbetsbelastningar är kolhydratbehovet per tidsenhet mycket högt och kan nå över 200 gram per timme. Ju högre belastningen är, desto mer mjölksyra (laktat) bildas, vilket gör både muskelvävnad och blod surare (lägre pH).

Räknat i absoluta tal (gram per tidsenhet) ökar fettförbränningen i skelettmuskulaturen med ökande arbetsintensitet upp till en ungefärlig arbetsintensitet motsvarande 50-60 procent av maximal syreupptagningsförmåga. Vid dessa arbetsbelastningar har den totala fettförbränningen planat ut till 30-35 gram per timme. Flertalet forskningsrapporter anger att ännu högre arbetsbelastningar leder till att den totala fettförbränningen per tidsenhet minskar, även om kvantifieringen av denna nedgång är osäker. Det beror på att det är metodologiskt svårt att säkert mäta fettförbränningens storlek vid maximala och nära maximala arbetsbelastningar. Den totala fettförbränningen i samband med ett fysiskt arbete (under och efter arbetet) är främst beroende av den totala energiförbrukningen varför fettförbränningen, räknad på detta sätt, sammantaget är större vid ett högintensivt än vid ett lågintensivt arbete som varar samma tid. Ofta blir emellertid arbetstiden på högintensiva arbeten ganska kort och fettförbränningen såväl som total energiförbrukning därför liten.

Arbetets duration

Ju längre ett arbetspass på en submaximal intensitet pågår, desto större andel fett används. Detta hänger samman med den gradvisa uttömningen av kroppens kolhydratdepåer. Vid aerobt arbete på låg submaximal intensitet som pågår i flera timmar kan fettförbränningen bli så hög som 50 gram per timme. Denna övergång från kolhydrat- till fettförbränning sker inte på högre submaximala arbetsbelastningar, där en hög kolhydratförbränning är nödvändig för att kunna behålla arbetsintensiteten.

Träningsgrad

En vältränad person använder mer fett för energiutvinning och är mer ”sparsam” med kolhydrater vid varje given arbetsbelastning, vilket bland annat innebär att det är möjligt att hålla en högre arbetsintensitet under en längre tid. Skillnaden efter några

månaders träning kan vara betydande med en fördubblad fettförbränning på en given arbetsbelastning.

Kosten

Kostens sammansättning påverkar också vilka energikällor som används under fysiskt arbete. Vid fasta eller fettrik/kolhydratfattig kost används fettsyror i större utsträckning än efter normal kost. Efter så kallad kolhydratuppladdning används kolhydrater visserligen i större utsträckning än normalt, men glykogenet (lagringsformen för kolhydrater i kroppen) räcker trots det betydligt längre under ett givet fysiskt arbete än utan kolhydratuppladdningen.

Kroppstemperatur

Vid stark nedkylning eller värmebelastning används relativt sett mer kolhydrater.

Tillgång på syrgas

Vid syrebrist, till exempel på hög höjd, och när blodflödet till den arbetande muskulaturen är nedsatt, används kolhydrater i större utsträckning. Ett exempel på den senare situationen är arbete med armarna ovanför hjärthöjd. Vid muskelarbete stiger blodflödet kraftigt (10–20 gånger räknat som blodflöde per muskelvikt) i de arbetande musklerna. Detta förbättrar syrgastillgången och beror främst på den kärlvidgning (vasodilatation) som framkallas av olika kärlvidgande faktorer som frisätts av muskelarbetet i muskulaturen.

Muskeltrötthet

Trötthet vid fysiskt arbete kan bero på många olika faktorer i flera organ. Den lokala tröttheten i muskulaturen kan orsakas av ansamling av produkter i ATP-nedbrytningen eller av brist på glykogen. Strikt fysiologiskt anses den direkta orsaken till muskeltrötthet vara en ansamling av oorganiskt fosfat och vätejoner i skelettmuskelns fibrer (28). Vätskebrist till följd av svettning påverkar den cirkulerande blodvolymen och kan på detta sätt framkalla trötthet.

Långtidseffekter

Skelettmuskulaturen är en ytterst anpassningsbar vävnad. Aerob träning påverkar dess struktur och funktion påtagligt. Den mest påtagliga funktionella effekten av aerob träning i skelettmuskulaturen är att den lokala tröttheten är drastiskt lägre vid arbete på en given arbetsbelastning efter en tids regelbunden aerob fysisk aktivitet. Styrketräning leder förutom till ökad muskeltillväxt till en ökad förmåga att rekrytera och aktivera motoriska enheter, vilket bidrar påtagligt till den styrkeökning som sker under de första 4–8 veckorna med regelbunden muskelstärkande fysisk aktivitet.

Struktur

Muskelfibrernas storlek ändras endast i liten utsträckning vid konditionsträning, medan de naturligt kan öka mycket kraftigt i storlek vid styrketräning (29–31). De långsamma fibrerna (typ 1) kan bli något större vid konditionsträning, sannolikt kopplat till att dessa fibrer är de som rekryteras först under ett fysiskt arbete (se ovan). Konditionsträning påverkar fördelningen av fibertyper inom gruppen typ 2-fibrer (snabba); andelen typ-2X minskar samtidigt som andelen typ 2A ökar. En transformation från typ 2 (snabba) till typ 1-fibrer (långsamma) kan förekomma, men är mycket begränsad på kort sikt. Andelen långsamt protein (MHC-1, se ovan) ökar dock i många fibrer. Mängden mitokondrier ökar markant med konditionsträning.

Den ökade mängden mitokondrier är kopplad till en förbättrad muskulär uthållighet och ett minskat beroende av kolhydrater som energikälla till muskelarbetet.

Senare års forskning har visat att skelettmuskulaturens mitokondrier sannolikt har en vidare betydelse än att vara cellens "kraftverk" och det har satt ökat fokus på den förbättrade mitokondriefunktion som aerob träning ger. Man har också visat att skador på mitokondriellt DNA minskar med konditionsträning (32). De små blodkärlen, kapillärerna, ökar också i antal. Vid ett givet muskelblodflöde förlänger detta genomblödningstiden i vävnaden, vilket underlättar utbytet av syrgas och näringsämnen. Styrketräning kan, beroende på träningens uppläggning, också påverka fördelningen av muskelfibertyper i samma riktning som de förändringar som sker vid konditionsträning. Styrketräning har också påvisats ge en nybildning av muskelfibrer till följd av aktivering av satellitceller, men om denna nybildning har kvantitativ betydelse för den styrkeökning som sker till följd av styrketräning är ännu inte känt.

Som nämndes i tidigare avsnitt (Fysiologiska och molekylära mekanismer, avsnitt b) är satellitceller vilande celler i muskeln som kan aktiveras av olika stimuli, exempelvis muskelskada (33). Intressant nog ger styrketräning även upphov till en betydande ökning av antalet satellitceller. Även om styrketräning också kan leda till ett ökat antalet kapillärer i den tränade skelettmuskulaturen, så ökar muskelmassan oftast mer och därför minskar kapillärtätheten. Detta motverkas dock av att kontaktytan mellan muskelfiber och muskelkapillär ökar. Mängden mitokondrier ökar om styrketräningen har inslag av aerobt arbete, men mitokondrietätheten kan ändå minska om muskeltillväxten är stor.

Transportkapacitet

Antalet glukotransportmolekyler (GLUT-4) i skelettmuskelcellens membran ökar omedelbart i samband med ett träningspass och än mer efter en tids träning. Detta ökar känsligheten för insulin och den så kallade sockertoleransen (glukostoleransen). En märkbar konsekvens av detta är att aerobt tränade individer har låga insulinnivåer i blodet, och den ökade insulinkänsligheten är en viktig faktor som bidrar till att fysisk aktivitet minskar risken för att drabbas av både typ 2-diabetes och hjärt-kärlsjukdomar/stroke. Även olika styrketräningsprogram leder till en förbättrad insulinkänslighet.

På kapillärväggen och i muskelcellen ökar förekomsten av fettsyrebindande proteiner. Träning förbättrar dessutom förekomsten av särskilda transportmolekyler för fettsyror in i muskelcellen och in i dess mitokondrier samt transportmolekyler för mjölksyra (laktat) ut ur muskelcellen. Detta höjer transportkapaciteten markant. Vidare, redan inom några dagar, ökar aktiviteten av natrium-kaliumpumparna på muskelcellernas yta (enzymhastigheten i pumparnas ATP-nedbrytande enzym). Det förbättrar förmågan att, efter muskelarbetets slut, pumpa tillbaka det kalium som lämnat muskelcellen under arbetet och därmed återställa muskelns kontraktilitet.

Näringslager

Mängden inlagrade kolhydrater (i form av glykogen) och fettsyror (i form av triglycerider) i skelettmuskulaturen kan mer än fördubblas (glykogen 3- till 4-faldigas) med konditionsträning.

Fett- och kolhydratanvändning

Mitokondrietätheten och därmed muskelns aeroba kapacitet ökar relativt snart under en påbörjad träningsperiod. Redan efter 4–6 veckor kan en ökning på 30–40 procent ses (34). Mycket vältränade individer har 3–4 gånger större mitokondrievolym per muskelvolym än vad otränade individer har. De fettsyrenedbrytande enzymerna finns i mitokondrierna och därför ökar kapaciteten för fettförbränning tidigt, redan efter ett par veckor, under en påbörjad träningsperiod. Man kallar detta metabol träningsgrad, vilket innebär att kolhydrater ”sparas” och fett används i högre utsträckning för energiutvinning vid arbete på en given submaximal belastningsnivå. Dessa påtagliga skillnader i substratval beror som ovan nämnts till stor del på högre mitokondrietäthet och på en ökad transportkapacitet för fettsyror i cellen. Efter några veckors regelbunden aerob fysisk aktivitet är produktionen och koncentrationen av mjölksyra drastiskt lägre vid en given arbetsbelastning. Dessutom är buffertkapaciteten för mjölksyra förhöjd. Vid maximalt arbete kan dock mjölksyrakoncentrationen vara högre hos aerobt tränade individer eftersom de klarar en högre arbetsintensitet till följd av träningen.

Mekanismer

Under akut arbete förändras skelettmuskelcellernas yttre och inre miljö. Hormoner och tillväxtfaktorer omger och binds till cellerna i ökad utsträckning. Ett exempel är Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) som stimulerar nybildningen av blodkärl. Inne i cellerna stiger temperatur, kalciumhalt och koncentrationen av ATP-molekylens nedbrytningsprodukter, exempelvis ADP (adenosindifosfat) och AMP (adenosinmonofosfat). Samtidigt sjunker pH och syretryck. Dessa och andra faktorer påverkar direkt och/eller indirekt en rad proteiner i skelettmuskulaturen (35). En viktig mekanism är den ökade fosforyleringsgraden av många cellulära proteiner, exempelvis de så kallade mitogenaktiverade proteinkinaser och olika mitokondriella faktorer, vilka i sin tur påverkar processer som styr anpassningen till träning genom att påverka vissa geners aktivitetsgrad. En central faktor för att aktivera mitokondrienybildningen i muskelcellen till följd av träning är PGC-1 alfa (35), vilket är en så kallad transkriptions-koaktivator som ökar i samband med varje träningspass och som samordnar aktiveringen av många gener nödvändiga för nybildningen av mitokondrier. Det bör tilläggas att endast de skelettmuskler som används/tränas anpassar sig, muskelträningen är alltså i hög grad specifik. Det finns dock belägg för att mitokondriefunktion och mängd kan förbättras i hjärtmuskeln och i hjärnan vid träning.

Hjärta

Akut arbete

Det ökade kravet på blodtillförsel till den arbetande muskulaturen leder till att både hjärtfrekvensen och hjärtats kontraktionskraft ökar. Den ökade kontraktionskraften medför att hjärtat töms bättre under systole. Mekanismen bakom hjärtaktiveringen är signaler både från hjärnbarken i samband med att arbetet startas och signaler från olika receptorer i cirkulationssystemet, som säkerställer att blodtrycket ställs in på bestämda nivåer. Dessa signaler når hjärtat via det sympatiska nervsystemet. Aktiveringen av det sympatiska nervsystemet leder också till en perifer kärlsammandragning i kroppen, vilket resulterar i att blod shuntas från venerna till artärerna, att blodtrycket ökar och att blodfyllnaden av hjärtat förbättras. Hjärtats minutvolym ökar från 4–5 liter per minut i vila till 25–40 liter per minut under fysiskt

arbete. Det beror främst på en ökning av hjärtfrekvensen, medan ökningen i slagvolym är relativt mindre. Det ökade hjärtarbetet ställer höjda krav på hjärtats egen blodtillförsel via koronarcirkulationen som ökar 5–8 gånger.

Långtidseffekter

Konditionsträning leder till en stor ökning i båda kamrarnas storlek och vägg tjocklek. Den första förändringen som sker i vänster kammare, åtminstone vid måttliga träningsintensiteter, är en så kallad koncentrisk hypertrofi, det vill säga en ökad muskelmassa utan en ökad kammarvolym. Först därefter sker en excentrisk hypertrofi, det vill säga en ökning av vänster kammares volym (36). Kvoten muskelmassa till kammarvolym återställs därmed till normala värden för vänster kammare. För höger kammare däremot tycks muskelmassa och kammarvolym öka parallellt.

En annan förändring till följd av konditionsträning som ökar hjärtats slagvolym är en ökad uttöjbarhet av kamrarna under fyllnadsfasen. Denna förändring tycks dock kräva flerårig träning (36). Den maximala hjärtfrekvensen minskar med några slag per minut till följd av konditionsträning, därför förklaras ökningen i den maximala hjärtminutvolymen helt av att hjärtats slagvolym ökas, främst till följd av ökad kammarstorlek och fyllnad. Vid ett givet submaximalt arbete leder den ökade hjärtstorleken med träning till att pulsen sänks och slagvolymen ökar.

Slagvolymsökningen beror också på att hjärtats kontraktilitet ökas, vilket ger en ökad ejektionsfraktion (den procent av hjärtats fyllnad som pumpas ut på ett hjärtslag). Fysiologiska förändringar till följd av konditionsträning som möjliggör en förbättrad återfyllnad av hjärtat mellan hjärtslagen innefattar en ökad blodvolym och en ökad procentuell del av den totala hjärtminutvolymen som dirigeras till den arbetande skelettmuskulaturen.

Mekanismer

En viktig mekanism bakom ökningarna i hjärtats storlek och kamrarnas volym är den ökade väggbelastning hjärtat utsätts för under träningspassen. Relativt sett ökar denna belastning betydligt mer för höger- än för vänsterkammaren. Det leder till att förändringarna till följd av träning oftast relativt sett är större i höger än i vänster kammare. Förutom att de enskilda hjärtmuskelcellerna ökat i storlek har, liksom i skelettmuskulaturen, antalet kapillärer och mitokondrier blivit fler. Koronarkärlens dilatationsförmåga förbättras också med träning (se nedan under avsnitt långtidseffekter).

Kärl, blodtryck och blodflödesfördelning

Akut arbete

Det arteriella blodtrycket beror på hjärtminutvolymen och det perifera motståndet i kärlträdet. Under ett arbetspass ökar hjärtminutvolymen påtagligt (2–6 gånger) samtidigt som det perifera motståndet minskar kraftigt (till cirka en tredjedel), om än inte i samma grad som hjärtminutvolymen ökar. Detta medför att medelartärtrycket ökar med cirka 20–40 procent, nästan helt beroende av en höjning av det systoliska blodtrycket proportionellt till arbetsintensiteten. Vid maximal intensitet är blodtrycket, mätt över armartär, 180–240 mm Hg. Förändringen i motstånd är inte

likformig i kroppens olika vävnader. I de arbetande musklernas och hjärtats kärl ändras den lokala miljön med sänkt pH, ökad temperatur och minskad syrgastillgång, vilket leder till en kraftig kärlvidgning med åtföljande motståndsminskning. Detta medför att skelettmuskulaturens andel av blodflödet i vila ökar från cirka en femtedel (av 4–5 liter per minut) till cirka fyra femtedelar (av 20–40 liter per minut) under arbete. I andra kärlbäddar, såsom mag-tarmkanal, njurar och i vilande skelettmuskulatur, sker en sammandragning av motståndskärlen, vilket minskar den relativa och absoluta genomblödningen i dessa områden. Under hårt arbete, särskilt om arbetet är långvarigt och sker i hög omgivningstemperatur, mottar huden en relativt större andel av blodflödet. Under timmarna efter ett akut arbetspass sjunker blodtrycket med 5–20 mm Hg under det normala viloblodtrycket.

En effekt av akut arbete är en ökning av cirkulerande stamceller från benmärgen (37). Dessa antas ha betydelse för bland annat kärlnybildning i skelett- och hjärtmuskulatur.

Långtidseffekter

Regelbunden aerob eller muskelstärkande fysisk aktivitet sänker blodtrycket mer än ett enskilt blodtryckssänkande läkemedel (17). Längre ansågs att kärlen, förutom utbyteskärlen (kapillärerna), var relativt passiva rör som inte kunde ändras med träning. Det har dock visat sig att träning påverkar funktion och struktur i både konduktans- och resistenskärl i såväl i den tränade skelettmuskulaturen som i hjärtmuskulatur (38). Utvidgningsförmågan i resistenskärlen förbättras och den inre volymen i större artärer ökas. Artärer som försörjer aktiverade områden (lårartär hos löpare, armartär hos racketspelare) har tunnare vägg hos vältränade än hos otränade (39). Tre månaders aerob fysisk aktivitet (främst promenad) ledde till en signifikant minskning av vägg tjockleken i lårartären hos medelåders friska män (40). Endotelfunktion i kärl i delar av kroppen som inte tränas kan påverkas av träning i andra delar av kroppen, kanske beroende på ökat blodflöde under arbete (38). Träning leder också till en ökad deformbarhet av röda blodkroppar, vilket gör att de lättare formar sig och tar sig igenom kärlträdets trängsta delar. Detta tillsammans med en expansion av plasmavolymen och ett sänkt blodvärde bidrar till en sänkning av blodtrycket.

Större elastiska artärer som exempelvis arteria carotis (halsartären) och hjärtats kranskärl är mindre styva och mer eftergivliga hos personer som bedriver aerob fysisk aktivitet (41). Äldre som bedriver regelbunden aerob fysisk aktivitet har samma kärlvidgningsförmåga som yngre personer och 12 veckors regelbunden aerob fysisk aktivitet (rask promenad) förbättrar kärlvidgningsförmågan. Cocks et al. (42, 43) jämförde kontinuerlig aerob träning (på 65 % av VO_2max , 5 pass/vecka) med högintensiv intervallträning (5 pass/vecka) under fyra (unga män med fetma) respektive sex (unga män som inte var regelbundet fysiskt aktiva) veckor. De fann att båda träningsformerna medförde en likartad ökning av innehållet av det kärlvidgande enzymet kväveoxidsyntas i den skelettmuskulatur som tränats och även av den tränade muskulaturens kapillärtäthet. Båda träningsformerna medförde även en likartad minskning av kärlstyvhet i halskärlen.

Det är sedan länge känt att regelbunden aerob fysisk aktivitet leder till en ökning av antalet kapillärer i hjärtat och de skelettmuskler som är aktiva (44).

Regelbunden fysisk aktivitet leder också till en ökad känslighet i blodtrycksregleringen via den så kallade baroreflexen. Denna känner av blodtrycket i sinus caroticus i halskärlen och skickar signaler till förlängda märgen där centrum för blodtryck och hjärtfunktion finns. Den förbättrade baroreflexfunktionen skulle kunna bidra med en mer uttalad hämning av aktiviteten i det sympatiska nervsystemet med sänkt puls, minskat kärlmotstånd och sänkt blodtryck som följd.

Mekanismer

Genom den ”friktion” som utövas av blodets flöde mot kärlväggen (shear stress), induceras bland annat kväveoxidsyntas, det enzym som katalyserar bildningen av NO (kväveoxid). NO gör att den glatta muskulaturen slappnar av och kärlen öppnas. Eventuellt bidrar förbättrat antioxidantförsvar till att göra NO mer tillgängligt.

Kapillärbildningen induceras sannolikt genom bildning av så kallade käriltillväxtstimulerande faktorer, exempelvis VEGF (44), och påverkan av cirkulerande stamceller från benmärgen. Tillsammans med antiinflammatoriska mekanismer och förbättrad antioxidantaktivitet bidrar den ökade NO-bildningen till att motverka arterioskleros/aterogenes (åderförkalkning/förfettnin). Det sänkta blodtrycket i vila och vid submaximalt arbete efter regelbunden aerob fysisk aktivitet beror på en kombination av sänkt puls och lägre motstånd i perifera kärl. Detta orsakas till en del av en påverkan på det autonoma nervsystemet med minskad sympatisk aktivitet och ökad parasympatisk aktivitet, vilket förutom att sänka pulsen även avspeglas i en ökad så kallad hjärfrekvensvariabilitet (17). Dessutom minskar känsligheten i vissa av hjärtats β -receptorer (mottagarstrukturer för hormonet adrenalin i hjärtcellernas cellmembran), vilket ytterligare bidrar till en pulssänkning.

Tack vare detta och den ökade kapillariseringen kan en ännu större andel av blodflödet styras till de arbetande skelettmusklerna. Dessa och andra mekanismer, såsom ökad parasympatikusaktivitet och minskad frisättning av adrenalin och noradrenalin (se avsnittet om hormonsystemet), bidrar till att något sänka viloblodtrycket hos dem med normalt blodtryck trots en ökad blodvolym.

Den ökade deformerbarheten hos röda blodkroppar kan bero på den ökade frisättningen av hormonet erytropoetin (EPO) som ökar blodbildningen och därmed andelen ”yngre” och mer formbara röda blodkroppar (45).

Blod

Akut arbete

Vid arbete sväller de arbetande musklerna upp något, vilket beror på att alla de metaboliter som bildas i muskelcellerna ”drar ut” vätska från blodet. Detta vätskeutträde till de arbetande musklerna minskar direkt blodvolymen något, vilket gör att koncentrationen av hemoglobin (blodvärdet) ökar med 5–15 procent. Efter arbete återgår detta igen. Förekomsten av vita blodkroppar ökar också kraftigt under arbete, till största delen därför att vita blodkroppar ”lösgörs” från lymfatisk vävnad, exempelvis lymfknutor och mjälte.

Långtidseffekter

Konditionsträning medför en påtaglig ökning av både plasma och blodkroppar, vilket tillsammans ökar blodvolymen med 10–15 procent eller mer (46). Plasmaexpansionen börjar redan under den första veckan efter det första träningspasset. En förändring av blodkropparnas andel av blodet, som är mindre relativt sett, kan mätas först efter några veckor. Eftersom plasmavolymen expanderar mer, kommer blodkroppandelen att sjunka på grund av utspädning. Därför får, paradoxalt nog kan det tyckas, en person ofta ett lägre Hb-värde efter en tids träning trots en högre total mängd röda blodkroppar. Den minskade viskositeten som följer bidrar till att sänka blodtrycket. Den ökade blodvolymen ökar det venösa återflödet och den slutsystoliska fyllnaden av hjärtat, vilket bidrar till att öka slagvolymen och sänka hjärtfrekvensen i vila och vid submaximalt arbete på samma absoluta belastning före och efter träning.

Mekanismer

Den ökade plasmavolymen beror sannolikt på hormonella faktorer som ökar vätskeretentionen och på en ökad syntes av albumin som binder mer vätska i plasman. Den ökade blodkroppsbildningen beror sannolikt på en ökning av EPO-koncentrationen.

Blodfetter

Akut arbete

Den ökade blodnivån av fetter och lipoproteiner timmarna efter en måltid anses utgöra en riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom. Det har visats att denna ökning står i ett direkt förhållande till den tid som passerat från det senaste fysiska arbetspasset. Ett enstaka arbetspass (30 minuter eller längre) på måttlig intensitet sänker den måltidsrelaterade blodfettsökningen under 12–36 timmar. Denna effekt är större hos aerobt tränade individer än hos otränade.

Långtidseffekter

LDL-kolesterol (LDL-C) är en av de markörer som är starkt kopplad till risk att utveckla hjärt-kärlsjukdom, varför LDL ofta kallas det ”onda kolesterolet”. Det gäller även totalkolesterol (TC), som är nära kopplad till LDL-C. Å andra sidan är halten HDL-kolesterol inverst kopplad till hjärt-kärlsjukdom och således en positiv faktor. Man har också använt den totala mängden kolesterol som inte är HDL-kolesterol (det vill säga non-HDL-kolesterol, non-HDL-C) som en markör som har stark koppling till hjärt-kärlsjukdom. Forskare har därför ofta fokuserat på ovanstående blodfetter när man undersökt effekten av regelbunden träning och följande redogörelse sammanfattar de genomsnittliga förändringar som rapporterats i litteraturen (47).

LDL-C påverkas inte nämnvärt av aerobt arbete eller träning, såvida inte träningen leder till viktning, medan däremot mindre men statistiskt signifikanta minskningar har rapporterats till följd av styrketräning. TC minskar 2–3 procent både efter perioder av konditions- och styrketräning. HDL-C ökar 4 procent efter konditionsträning och 1 procent efter styrketräning, medan non-HDL-C minskar 2,5 procent efter konditionsträning och 6 procent efter styrketräning. Konditionsträning har också visats öka partikelstorleken både i HDL- och LDL-kolesterol, vilket är kopplat till minskad hjärt-kärlrisk, medan inga motsvarande data finns vid styrketräning. De positiva blodfettsförändringar som observerats i samband med fysisk träning har varit starkare kopplade till träningsmängd än till träningsintensitet.

Mekanismer

Mekanismerna bakom förändringarna i blodfetter i samband med fysisk träning är ofullständigt kartlagda, men ökningarna i HDL-C vid konditionsträning har satts i samband med minskad HDL-nedbrytning i levern, till följd av ökad apo A-1-syntes. Mekanismen bakom sänkningen av den måltidsrelaterade blodfettsökningen till följd av ett föregående fysiskt arbete är okänd men har spekulerats kunna bero på arbetsrelaterad ökad lipoproteinlipasaktivitet i skelettmuskelns kapillärer (ökad fett-clearance) alternativt ökning i leverns lipasaktivitet.

Blodets koagulationsfaktorer och blodplättarnas egenskaper

Akut arbete

Under den första timmen efter högintensiv aerob fysisk aktivitet föreligger ofta en viss hyperkoagulabilitet (ökad blodleivringsbenägenhet) (48). Vid mer lågintensiv aktivitet är förhållandet annorlunda. Vid en jämförelse av kontinuerligt stillasittande med avbrutet stillasittande (2 minuters promenad var 20:e minut) fann man att koncentrationen av koagulationsproteinet fibrinogen sjönk markant av denna lågintensiva och kortvariga fysiska aktivitet (13). Eftersom fibrinogen är en oberoende riskfaktor för hjärt-kärlsjukdom kan en sänkning som denna eventuellt ha klinisk betydelse.

Ett arbetspass leder till en signifikant ökning av antalet blodplättar i blodet. Detta kan inte förklaras av den minskning av plasmavolymen som sker vid akut arbete (se ovan), utan beror sannolikt på en frisättning av blodplättar från olika organ, exempelvis mjälte, benmärg och från lungkretsloppet. Efter ett akut arbetspass, främst hos otränade personer har man observerat att blodplättar får en ökad tendens till att klibba ihop sig och att koagulationstiden minskar till följd av en ökad bildning av trombin och fibrin. En viktig orsak till denna arbetsinducerade aktivering av trombocyter är proteinet P-selektin. Förekomsten av detta protein ökar på blodplättarnas yta under arbete, vilket gör att blodplättarna lättare binds till varandra. Det är främst högre arbetsintensiteter som ger dessa potentiellt negativa effekter av fysiskt arbete. Undersökningar på individer med koronarsjukdom ger ett klart stöd till teorin att blodplättsaggregation och aktivering ökas genom fysisk aktivitet. Intressant nog tycks denna ökning inte hämmas av acetylsalicylsyra, vilket normalt är en effektiv behandling vid tillstånd med ökad blodproppstendens (49).

Dessa resultat kan jämföras med vad man vet angående risken att drabbas av hjärtinfarkt i samband med fysisk ansträngning. Det bör påpekas att det är relativt ovanligt att en hjärtinfarkt utlöses av fysisk ansträngning, endast cirka 5 procent av hjärtinfarkter sker under eller inom en timme efter fysisk ansträngning. Av dessa fall kan 70 procent relateras till avstängning av ett kranskärl genom en blodplättsrik blodpropp. Den definition av fysisk ansträngning som brukar användas i dessa sammanhang är en energiförbrukning som är 6 gånger högre än energiförbrukningen i sittande vila (6 metabola ekvivalenter eller 6 MET), vilket normalt kan sägas motsvara lätt jogging eller exempelvis snöskottning.

Man har i olika undersökningar jämfört risken att drabbas av hjärtinfarkt under en slumpvis vald timme med samma risk under och inom en timme efter fysisk

ansträngning. I flera studier har stora riskökningar i samband med fysisk ansträngning rapporterats (50, 51). Resultaten gäller dock enbart för otränade män som sällan (mindre än en gång per vecka) utsätter sig för denna grad av ansträngning. Regelbunden träning utgör ett starkt skydd mot den ökade hjärtinfarkttrisen i samband med fysisk ansträngning, och risken har beräknats vara endast 2,5 gånger (50) respektive 1,3 gånger (51) högre än i vila för män som tränar regelbundet (> 6 MET minst 4–5 dagar per vecka). För kvinnor är risken att drabbas av hjärtinfarkt under och i samband med fysisk ansträngning (jämfört med risken under en slumpvist vald timme utan fysisk ansträngning) mycket liten, och den lilla risk som rapporterats tycks försvinna vid regelbunden träning. För både män och kvinnor är risken att överhuvudtaget få en hjärtinfarkt (det vill säga alla tider på dygnet) mindre än hälften jämfört med samma risk hos otränade personer (52).

Långtidseffekter

Den kraftigt minskade risken hos aerobt tränade personer för plötsligt död eller akut hjärtinfarkt under ett arbetspass antyder att långvarig träning ger upphov till förändringar som motverkar den ökade blodplättsaggregationstendensen vid ett arbetspass. Detta har också visats (53). I en träningsstudie visades att tre månaders aerob fysisk aktivitet med två olika träningsdoser (300 eller 600 kcal/dag) medförde en likartad minskning av koagulationsbenägenheten i båda träningsgrupperna (54). En faktor som visade en tendens till större minskning i högdosgruppen var plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) som hämmar nedbrytningen av blodproppar. Minskningen av PAI-1 skulle kunna vara en delförklaring till den minskade risken för hjärtinfarkt och stroke som regelbunden fysisk aktivitet leder till.

En annan viktig förklaring är att mekanismen för återupplösning av blodproppar, fibrinolys, är ökad hos personer som tränar regelbundet (55). Fibrinogen, som är nödvändigt för blodproppsbildning vid exempelvis en kärlskada, är signifikant lägre hos personer som bedriver regelbunden aerob fysisk aktivitet. De lägre fibrinogennivåerna förklarar en del av den lägre risk för hjärt-kärlsjukdom dessa personer har (1).

Benägenheten hos trombocyter (blodplättar) att ”klibba” och reagera på skada är lägre efter en tids regelbunden fysisk aktivitet (48).

Andra möjliga förklaringar till att blodproppstendensen är minskad hos tränade personer kan vara att träning leder till ökade nivåer av prostaglandin, bland annat till följd av ökad HDL-kolesterol, och av ökad halt kväveoxid, som båda hämmar blodproppsbildningen.

Immunsystemet och inflammation

Den rådande uppfattningen är att regelbunden fysisk aktivitet av måttlig till hög intensitet förbättrar funktionen i immunsystemet och kan minska känsligheten för infektioner. Den cancerförebyggande effekten av regelbunden fysisk aktivitet kan sannolikt delvis förklaras av påverkan på immunsystemet och en minskad lågradig kronisk inflammation. Intensiv och långvarig träning inom konditionsidrotter kan dock leda till en hämning av immunsystemet med ökad infektionskänslighet som följd.

Akut arbete

För över 100 år sedan observerades att antalet leukocyter (vita blodkroppar) ökade efter ett maratonlopp (56) och att neutrofila granulocyters förmåga att fagocytera minskade (57). Senare forskning har visat att det under ett akut arbetspass sker en ökning av de flesta leukocytpopulationer i blodet, främst neutrofila granulocyter och NK-celler (natural killer) och det föreligger även en kraftig lymfocytmobilisering till blodet.

I efterförloppet av ett intensivt arbetspass finns emellertid ofta en period av försvagad immunfunktion med minskad NK-cellsaktivitet och nedsatt lymfocyt mängd samt en nedsatt cellmedierad immunitet och specifik antikroppsproduktion (58). Denna immunosuppression är även tydlig i flera organ, till exempel hud, slemhinnor i övre luftvägarna, lungor, blod samt muskel och tycks utgöra ett ”öppet fönster” av försämrad immunitet, genom vilket virus och bakterier kan komma in och få fotfäste i kroppen. Immunosuppressionen kan bestå 3 till 72 timmar efter ett hårt träningspass, beroende på vilka immunologiska markörer som mäts (59).

Hos idrottare kan risken att utveckla en klinisk infektion i denna situation vara speciellt stor vid exempelvis exponering till ny patogen flora på resor, vid till exempel sömnbrist, mental stress och dålig mathållning. Man har visat att koncentrationerna av immunglobulin A (IgA) och M (IgM) i saliv inte påverkas av arbete med måttlig intensitet men går ned kraftigt omedelbart efter ett hårt träningspass, varefter de återgår till normalnivåer inom 24 timmar (60). Långvarig intensiv träning kan dock resultera i en kronisk sänkning av dessa nivåer, vilket ökar risken för luftvägsinfektion, och det har föreslagits att mätningar av IgA och IgM i saliv under hårda träningsperioder kan vara ett sätt att hålla infektionsrisken under viss kontroll.

Makrofager är viktiga celler i immunsystemet för fagocytos, elimination av mikroorganismer och tumörceller samt för T-lymfocytmedierad immunitet. Det finns preliminära belägg för att fysiskt arbete kan stimulera makrofagernas funktion på de förstnämnda områdena, och möjligen reducera T-lymfocytmedierad immunitet. Hård träning har också visats kunna ge upphov till förhöjda nivåer av flera både pro- och antiinflammatoriska cytokiner, cytokinhämmare och kemokiner. Ökningen av cytokinet IL-6 efter ett långvarigt intensivt arbetspass är speciellt kraftig, men betydelsen av denna ökning är fortfarande oviss. Det är välkänt att fysisk aktivitet leder till en aktivering av endogena opioidpeptider, vilka sannolikt också har en roll i immunsystemet.

I sjukvården används bestämning av C-reaktivt protein (CRP) som en markör för inflammationsstatus och vid misstanke om infektion. Vid långvariga och intensiva arbetspass stiger CRP troligen som en följd av att cytokinet IL-6 ökar kraftigt och stimulerar till frisättning av CRP.

Långtidseffekter

Forskningen rörande sambandet mellan fysisk träningsgrad, immunsystemet och känslighet för infektioner och andra sjukdomar är fortfarande i en tidig fas och det är ofta svårt att dra säkra slutsatser av de resultat som är tillgängliga i litteraturen. Vid vila tycks tränade och otränade individer uppvisa relativt små skillnader i

immunsystemet, med undantag av NK-cellernas aktivitet, som vanligtvis är högre hos vältränade individer.

Förutom dessa förändringar med ”lagom” träning har man hos övertränade individer, som resultat av långvarig intensiv träning, också observerat nedsatt funktion hos neutrofila granulocyter samt nedsatta koncentrationer av NK-celler (59).

Det har visat sig att ett lågt CRP är förknippat med lägre risk för hjärtinfarkt och stroke. Det finns ett omvänt samband mellan mängden fysisk aktivitet och IL-6/CRP med lägst nivåer hos de mest aktiva och träning leder till en sänkning av systemisk låggradig inflammation mätt som CRP (61). I en studie av män med obesitas som fick genomgå ett ”wellness” program innefattade fysisk träning under en månad minskade CRP signifikant även efter ett år, vilket inte skedde i kontrollgruppen (62).

Mekanismer

De förändringar som sker vid akut arbete har relaterats till den immunstimulerande funktionen av måttligt till intensivt fysiskt arbete och förflyttning till blodbanan av olika lymfocytpopulationer från mjälten och annan lymfoid vävnad (58).

Den sänkning av inflammationsmarkören CRP som sker med regelbunden aerob fysisk aktivitet kan bero på en minskad koncentration av IL-6 i kombination med en minskning av mängden fettväv, särskilt buk fett. Bukfettet anses ha en särskilt uttalad inflammationsökande verkan. Dessutom kan det förbättrade antioxidantförsvaret bidra till lägre förekomst av fria syreradikaler, vilket ytterligare dämpar inflammationsgraden.

Rörelseapparaten

Skelettet

Effekter av akut arbete och träning

Maximal benmassa nås i 20–30-årsåldern för både män och kvinnor och minskar sedan långsamt med ökande ålder. Förutom att kvinnor har en högre relativ benmasseförlust med åldern sker också en kraftig sänkning av benmassa i samband med menopausen, vilket gör att kvinnor efter menopausen har en betydligt mindre benmassa än män. Med benmassa menar man i flertalet undersökningar av den fysiska aktivitetens betydelse benets mineraltäthet eller mineralinnehåll. Mineraltätheten kan mätas genom kvantitativ datortomografi, ultraljudsdensitometri eller röntgenabsorptiometri (DXA=Dual energy X-ray Absorptiometry) på valda delar av skelettet eller hela kroppen. Man vet också att benets storlek (volym), struktur och proteininnehåll påverkas av mekanisk belastning och det har observerats att dessa variabler ofta kan vara mer informativa, eftersom bentäthetsmätningar kan underskatta förstärkningen av benstrukturen till följd av träning.

Benvävnaden ombildas kontinuerligt genom nedbrytning (resorption) och uppbyggnad (syntes), varvid balansen mellan dessa två processer avgör om en nettouppbyggnad eller nedbrytning sker. Hur stor benmassan slutligen blir är dessutom beroende av utgångspunkten och tiden. Den gängse uppfattningen är att balansen bestäms av den mekaniska belastning bencellerna utsätts för (micro-strain),

samt att underbelastning leder till minskad och överbelastning till ökad benmassa. Exempel på viktiga faktorer är hur ofta belastningen upprepas, belastningens riktning, varaktighet och hastighet. Exempelvis är dynamisk belastning med högre hastighet mer betydelsefull än statiska belastningar eller belastningar med låg hastighet. Det finns också data som tyder på att varierande typ av belastning kan vara mer effektiv än ett upprepande av samma belastning. Vad som i en given situation utgör tröskelbelastningen för att bensyntesen ska överstiga resorptionen är beroende av ett flertal faktorer, till exempel nivåer av kalcium, D-vitamin och hormoner. När mekanisk belastning kombineras med ökning i östrogen- eller androgennivåer, blir påverkan på nybildningen av ben större än om varje faktor får verka separat. För kvinnan är därför normal äggstocksfunction mycket viktig för skelettets utveckling.

Mot denna bakgrund kan det förväntas att det är arbetets intensitet snarare än dess duration som är viktig för att uppnå en ökad bentäthet, och att det är träningsformer med hög momentan belastning på benet (high impact) som är speciellt effektiva. Bland idrottsaktiva kvinnor och män ser man också störst mineraltäthet inom sporter som ger stötbelastning, såsom tyngdlyftning, aerobics, squash, volleyboll och fotboll. Skillnaden i bentäthet hos tränade jämfört med otränade kontrollpersoner, eller i slagarm jämfört med icke-slagarm hos tennis- och squashspelare, ligger vanligen i storleksordningen 10–20 procent, medan förändringar i benvävnadens volym och styrka kan vara större.

Man vet att intensiv fysisk träning i ungdomsåren, som involverar mekanisk belastning på skelettet, ger större, starkare och mineraltätare ben och att denna effekt är större om träningen påbörjas tidigt. Om träningen startar i vuxen ålder erhålls endast små förbättringar av bentätheten. Trots detta har man klart visat att risken för höftfraktur är minskad hos tränade individer, medan det är ofullständigt känt om träning i vuxen ålder skulle minska andra typer av frakturer relaterade till osteoporos. Å andra sidan kan monotona upprepningar av samma belastning över tiden ge mikroskopiska skador som försvagar benet och så småningom ger upphov till så kallade stressfrakturer. Ett intressant fynd är att veterancyklister, med många år av träning bakom sig, har signifikant lägre bentäthet än jämnåriga kontroller och därför, trots att de är mycket fysiskt vältränade, har en ökad risk att drabbas av benskörhet med ökande ålder. Hos kvinnor kan också intensiv träning, såsom långdistanslöpning, leda till försämrad bentäthet, sannolikt på grund av hormonella förändringar, möjligen i kombination med lågt energiintag. Man vet inte säkert om träning med låg till måttlig intensitet också kan ge en positiv effekt på skelettet. Vad gäller icke vikt bärande aktivitet, till exempel simning, leder sådana aktiviteter normalt inte till ökad bentäthet.

Mot bakgrund av att hälften av alla kvinnor och en tredjedel av alla män kommer att drabbas av en benskörhetsfraktur under sin livstid är det av stort intresse att veta om det går att bygga upp ett starkt skelett under ungdomsåren som kan skydda mot fraktur senare i livet. Tillgängliga data tyder dock inte entydigt på att någon sådan kvarstående skyddseffekt föreligger, och det har rapporterats att risken för fraktur hos tidigare idrottsaktiva inte är lägre än hos tidigare icke idrottsaktiva. Å andra sidan har det under de senaste åren publicerats studier som stöder hypotesen att fysisk aktivitet i tonåren och den tidiga vuxenåldern verkligen är kopplad till högre bentäthet sent i livet, exempelvis för ländkotor och proximalt lårben efter menopausen hos kvinnor,

liksom för ländkotor och lårben hos äldre män, vilket i sin tur skulle kunna minska risken för fraktur i ett längre perspektiv (för fördjupning se 63, 64).

Mekanismer

Det har spekulerats i att en blodflödesökning i benvävnaden i samband med belastning är en viktig faktor för att säkerställa en ökad näringstillförsel. Det ökade blodflödet till skelettet i samband med ett fysiskt arbete har också som nämnts ovan visats vara av betydelse för en ökad mobilisering stamceller från benmärgen, även om betydelsen av detta för närvarande är oklar.

Bindväv i senor och i skelettmuskeln

Effekter av akut arbete och träning

Den kraft som bildas genom kontraktion av skelettmuskulaturens kraftgivande kontraktila filament fortleds till skelettet genom skelettmuskelns extracellulära bindvävsnätverk (matrix) och senans bindväv. Genom att det är denna bindväv som utgör själva länken mellan muskelvävnad och skelett har den en nyckelroll i rörelseorganens funktion och dess egenskaper påverkar i hög grad hur effektivt en muskelkontraktion översätts till rörelse.

Bindväven är främst uppbyggd av proteinet kollagen. Kollagenmolekylerna produceras i bindvävens celler, fibroblaster. Den huvudsakliga kollagentypen i senor är kollagen typ 1, medan kollagenet i skelettmuskelns bindväv består av ett flertal kollagentyper, mest typ 1 eller typ 3. Bindväven i senor svarar på ökad belastning med en ökad kollagensyntes, medan immobilisering minskar kollagensyntes. Hur skelettmuskulaturens extracellulära bindväv reagerar på träning är studerat i mindre utsträckning.

Fysisk inaktivitet leder förutom till en minskad kollagensyntes i senan även till en ökad nedbrytning av bindväv till följd av aktivering av nedbrytande proteaszymer, exempelvis matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) (65). Det krävs vanligen flera månaders fysisk inaktivitet innan en senas tvärsnittsytta reduceras. Trots det försämras en senas mekaniska egenskaper, till exempel senans styvhet, redan efter några veckors muskulär inaktivitet. Muskulaturens bindväv påverkas snabbare av muskulär inaktivitet än bindväven i senor och halten av kollagen 3 och 4 minskar redan efter 48 timmars inaktivitet. Sådana inaktivitetsrelaterade bindvävsförändringar återställs på någon till några månaders träning som medför ökad belastning på senan.

Man har visat att så lite som en timmes senbelastande träning leder till en markant ökning i proteinsynteshastigheten för kollagen. Dock sker en liknande tidig ökning även av kollagenets nedbrytningshastighet, men denna effekt avtar efter längre tids träning. Detta förklarar observationer som visar att en markant nettosyntes av ny bindväv ofta kräver flera veckors eller månaders träning, det vill säga den ökade nedbrytningen som är mest uttalad i början av en träningsperiod motverkar den ökade nybildningen av bindväv under den första delen av en träningsfas (65). De kraftiga senor som karakteriserar vältränade personer efter långvarig träning ger en ökad hållbarhet eftersom belastningen per tvärsnittsytta minskar.

Mekanismer

Lysyloxidas är ett enzym som bidrar till att bilda tvärbryggor mellan kollagenmolekyler och som på så sätt bidrar till en senas styvhet. Enzymet har visats

minska efter en period av senavlastning och öka efter senbelastande träning. Ett flertal tillväxtfaktorer och inflammationsmediatorer påverkar de förändringar som sker i bindvävens kollagenomsättning som svar på ökad eller minskad fysisk aktivitet. Det saknas dock i dag kunskaper om de närmare detaljerna i denna reglering, men det har spekulerats i att olika inflammationshämmande läkemedel, genom att minska halten av dessa inflammationsmediatorer, negativt skulle kunna påverka balansen mellan kollagensyntes och nedbrytning.

Brosk

Effekter av akut arbete och träning

Broskvävnadens funktion är kopplad till samspelet mellan vävnadsmatrix och den extracellulärvätska som är bunden till proteoglykanmolekyler i broskvävnaden. Belastning leder till deformation av brosket med vätskeutflöde från vävnadsmatrix till omgivningen, vilket normaliseras under timmarna efter arbetet. Efter 100 knäböjningar hos människa har det rapporterats att denna normalisering kräver mer än 90 minuter. Man kan således anta att balansen mellan deformation och restitution är en viktig faktor, och om denna hålls på en lämplig nivå kan skador på brosket i samband med fysisk aktivitet sannolikt undvikas. Vad som är en lämplig nivå kan sannolikt variera betydligt beroende på olika faktorer, exempelvis ledanatomi och ledrorlighet. Det finns forskningsresultat som tyder på att rörelseterapi (träning med olika rörelser för att upprätthålla led- och muskelfunktion) och passiv rörelseträning har en positiv inverkan på broskvävnad genom att påskynda restitutionsfasen.

I organbad ger en ökad belastning av cykliskt varierande typ en ökad nettosyntes av extracellulärt matrix i broskvävnad. Däremot leder statisk belastning vanligen till minskad matrixproduktion. I djurförsök har både intensiv fysisk aktivitet å ena sidan, och total immobilisering å den andra, visat sig leda till artrosliknande förändringar. Intensiv och långvarig fysisk aktivitet hos människa är sannolikt också kopplad till artros i höft och knä.

Mekanismer

Syntesen av broskets extracellulärmatrix påverkas av mekanisk belastning på så sätt att broskcellernas ämnesomsättning ställs om från anabola till katabola (nedbrytande) processer och vice versa vid mekanisk belastning av olika typ. Man har visat att excentrisk muskelbelastning exempelvis utförslöpning som ger högre belastning på knäleden jämfört med koncentrisk belastning, minskar viabiliteten i knäbroskets broskceller (66). Detta skulle kunna tala för att excentrisk knäbelastning skulle vara predisponerande för knäartros, men man har också visat att regelbunden träning med excentrisk belastning aktiverar motverkande, skyddande mekanismer vilket gör bilden komplicerad och slutsatserna ännu osäkra.

Lungor och gasbyte

Akut arbete

Vid lågintensivt arbete ökar främst storleken på varje andetag (tidalvolymen). Vid mer högintensivt arbete ökar andningsfrekvensen alltmer. Sammantaget gör detta att andningsminutvolymen ökar från 6–8 liter per minut i vila till upp till 150 liter per minut hos otränade och upp till 200 liter per minut hos vältränade personer under maximalt arbete. Under arbete konsumeras stora mängder syrgas och det bildas ungefär lika mycket koldioxid. Trots den kraftigt ökade koldioxidbildningen sjunker koldioxidinnehållet i arteriellt blod och i utandningsluften vid maximalt arbete. Detta beror på att andningsminutvolymen har ökat 15–30 gånger samtidigt som koldioxidbildningen ökat endast 10–15 gånger. Extraktionen av syrgas ur arteriellt blod ökar från cirka 25 procent i vila till över 75 procent under hårt arbete.

Långtidseffekter

Träning förbättrar andningsmuskulaturens uthållighet. Detta sker genom anpassning på samma sätt som i annan skelettmuskulatur som tränas (se ovan). Blodtrycket i lungartären är lägre efter en periods regelbunden aerob fysisk aktivitet.

Efter veckor till månaders regelbunden aerob fysisk aktivitet är den maximala andningsminutvolymen vid maximalt arbete större, medan vid submaximalt arbete andningsfrekvens, tidalvolym och andningsminutvolym är påtagligt lägre. Lungans blodflödesfördelning ändras och det blir en bättre synkronisering mellan genombloodning och luftventilation. Särskilt de övre delarna av lungorna, som i otränat tillstånd har betydligt större ventilation än genombloodning, får ett större blodflöde. Detta kan vara en huvudsaklig orsak till att lungans gasdiffusion förbättras.

Huruvida lungornas storlek eller arkitektur kan ändras påtagligt med långvarig och intensiv träning är inte undersökt systematiskt men är inte särskilt sannolikt. Möjligen skulle träning under uppväxten kunna påverka lungornas utveckling något.

Mekanismer

De sannolika underliggande förklaringarna bakom träningsförändringarna i andningsmuskulaturen är desamma som för annan muskulatur (se ovan). Vad gäller den förbättrade blodflödesfördelningen i lungan kan den bero på den ökade blodvolymen i kombination med ändrade egenskaper i lungans kärl.

Kroppssammansättning och fettväv – metabolism

Bakgrund

Den kraftiga ökning av övervikt och fetma som ägt rum i västvärlden under de senaste decennierna har kopplats till en ökande fysisk inaktivitet, även om den relativa betydelsen av minskad fysisk aktivitet gentemot förändrat kaloriintag och måltidsmönster är osäker. Energiåtgången vid löpning på plan mark är i storleksordningen 1 kcal per kg kroppsvikt och kilometer, medan motsvarande värde för gång är 20–25 procent lägre. En timmes gång (5 km) motsvarar således 300–350 kcal, det vill säga 10–15 procent av den dagliga energiförbrukningen hos en genomsnittlig man (2 800 kcal per dygn) eller kvinna (2 100 kcal per dygn).

Att det är svårt och näst intill omöjligt att på individnivå förutsäga hur ökad fysisk aktivitet kommer att påverka kroppsvikt och kroppssammansättning belyses av det

faktum att tre glas (3 x 2 dl) läskedryck som kanske konsumeras i samband med träningen också motsvarar 10 procent av dygnsbehovet av energi. Det har angivits att amerikanska 20–40-åringars ökade medelvikt under 1990-talet (cirka 7–8 kg på 8 år) kunde ha undvikits om man i medeltal förbrukat 100 kcal mer energi (eller konsumerat 100 kcal mindre föda) varje dag. Det motsvarar bara 15–20 minuters promenad eller ett glas läskedryck.

Aptiten kan på olika sätt påverkas av fysisk aktivitet (67, 68). Låga energinivåer, exempelvis lågt leverglykogen, och låga nivåer av insulin i plasma, något som ofta ses efter ett arbetspass, stimulerar aptiten via neuropeptid Y-frisättande neuron i centrala nervsystemet. Å andra sidan kan intensivt arbete sänka aptiten genom frisättning av CRH (kortikotropin-frisättande hormon) från hypotalamus med anorektisk effekt.

Förutom vårt vanliga vita fett finns, speciellt hos nyfödda, en speciell form av fettväv, brunt fett, som inte tjänar som energilager utan är specialiserad för värmealstring. En liknande fettvävstyp, beige fett (även kallad brite), finns i mindre utsträckning hos vuxna individer. Eftersom detta fett kan liknas vid ett litet värmeelement med hög energiförbrukning har det föreslagits ha en roll i viktkontrollen. Detta är dock ännu okänt (69). Man vet inte heller hur det beige fett hos människa påverkas av akut arbete och träning, även om man har spekulerat om att mängden beige fett skulle öka med långvarig konditionsträning, såsom observerats i djurstudier.

Akut arbete

Fettväven har en viktig roll under fysiskt arbete eftersom det är en källa för fettsyror som frisätts därifrån för att förbrännas i den arbetande skelettmuskulaturen. Fettsyrornas betydelse som energisubstrat för muskelarbetet ökar vid långvarigt fysiskt arbete, när kroppens kolhydratdepåer börjar sina. Detta gäller dock inte vid högre submaximala arbetsbelastningar, där en hög kolhydratförbränning är nödvändig för att kunna behålla arbetsintensiteten. Under fysiskt arbete är det främst den ökade aktiveringen av det sympatiska nervsystemet och blodets minskade insulinhalt som stimulerar fettsyrefrisättningen. Blodflödet i fettväven ökar under fysiskt arbete jämfört med i vila, men sänks igen till följd av kärlsammandragning vid mycket intensivt arbete. Det senare har spekulerats medföra att fettsyrefrisättningen minskar, vilket skulle vara ändamålsenligt eftersom fettförbränningen är låg under mycket intensivt arbete.

Långtidseffekter

På populationsnivå är kunskapen om hur regelbunden fysisk aktivitet påverkar kroppssammansättningen mera säker och ett flertal stora sammanställningar med observationstid på 3–4 månader visar att olika träningsprogram kan förväntas ge en nedgång i fettvikt med i medeltal 0,1 kg per vecka. Nedgången i fettvikt är som regel alltid större än nedgången i kroppsvikt, och kroppsvikten förändras ofta inte alls på grund av en ökad muskelmassa (70). Nedgången i fettvikt ses hos båda könen. Även om en tendens till större nedgång ses hos män, kan man inte med säkerhet säga om någon könsskillnad föreligger.

Det finns belägg från studier på råttor att det sker träningsförändringar i fettväven liknande de som ses i skelettmuskulaturen, med öknings i både mitokondriell enzymaktivitet och i halten av glukostransportprotein (GLUT-4). En skillnad mot skelettmuskulaturen (där träning ger en minskning) är att det i fettväven sker en

ökning med träning av enzymet hormonkänsligt lipas (HKL), det vill säga det enzym som ansvarar för frisättningen av fettsyror (lipolys) till blodet. Detta överensstämmer med undersökningar i organbad på fettceller från människa och råtta, där man kunnat visa att adrenalin (som stimulerar HKL) ger upphov till betydligt större frisättning av fettsyror i fettceller som tagits från tränade individer än i fettceller från otränade. Man vet att övervikt leder till sänkt HKL-koncentration i fettväven, men att koncentrationen ökas i samband med fasteperioder. Den ökade adrenalineffekten på frisättningen av fettsyror hos tränade individer kan emellertid även bero på en ökad halt av enzymet adenylatcyklas i fettcellerna. Adenylatcyklas förmedlar adrenalinet effekter genom att ge upphov till budbärmolekylen cykliskt adenosinmonofosfat, cAMP. Antalet receptorer för adrenalin på fettcellernas yta påverkas dock sannolikt inte av träning. Till en del kan den ökade fettnedbrytningsaktiviteten i fettväv från tränade individer ses som en kompensation för en lägre total fettvävs massa.

Under det senaste decenniet har man upptäckt att fettväven är betydligt mer metaboliskt aktiv än vad man tidigare kände till. Man vet i dag att flera potenta peptider frisätts från fettväven och har viktiga effekter på andra organ i kroppen. Två sådana peptider är leptin, som har en anorektisk effekt på energibalansen och även påverkar sockeromsättningen, och adiponektin, som stimulerar fettförbränningen. Fettväven frisätter också många proteiner, adipokiner, som antingen bidrar till inflammation (proinflammatoriska som tumour-necrosis factor- α , TNF- α) eller hämmar inflammationsbenägenheten (antiinflammatoriska som interleukin-10) (71). Man har visat att blodnivåer av markören för systemisk kronisk lågradig inflammation, C-reaktivt protein CRP, är direkt korrelerad till central fetma, exempelvis mätt som bukomfång eller "waist-to-hip ratio". Denna korrelation finns för både subkutant bukfett och för djupare liggande inälvsfett.

Förutom viktneidgång leder fysisk träning även till att CRP sjunker, troligen genom att den fysiska träningen frisätter inflammationshämmande cytokiner (se tidigare avsnitt Immunsystemet och inflammation/Långtidseffekter). Angiotensinogen (AGT) bildat i fettväv påverkar blodtrycket, och kan ha en roll i den blodtrycksökning som ses hos överviktiga individer. Det är inte klarlagt hur fysisk aktivitet och träning påverkar dessa faktorer, men den minskade fettmassan som ses med träning kan förväntas minska dessa faktorer betydelse. Leptin har studerats i flera undersökningar, men det tycks inte finnas någon entydig påverkan av arbete eller fysisk träning på leptinnivåer. Man har dock observerat minskade plasmanivåer av TNF- α hos tränade personer, vilket är av intresse eftersom TNF- α bildad av fettväven anses ge försämrad vävnadskänslighet för insulin, främst i skelettmuskulaturen (71). En minskad halt av TNF- α skulle därför kunna bidra till den ökade insulinkänslighet som träning medför.

Nervsystemet

Även om allt fler humanstudier publiceras vad gäller nervsystemets påverkan av fysisk aktivitet, hämtas mycket kunskap kring effekter av akut arbete och träning på hjärnan, ryggmärgen och perifera nerver från studier på djur.

Det finns ett starkt positivt samband mellan aerob kapacitet och kognitiv funktion, vilket visats i bland annat svenska mönstringsstudier (72). Storleken på hippocampus, en hjärnstruktur med stor betydelse för bland annat arbetsminne och rumsligt minne,

är relaterad till aerob kapacitet och minnesfunktioner (73) och ökar i storlek parallellt med förbättrat minne efter 1 års regelbunden aerob fysisk aktivitet (74).

Akut arbete

Hjärnan har under arbete en total ämnesomsättning och ett totalt blodflöde som ökar något (~ 20 %) från vila till lågintensiv fysisk aktivitet och som sedan inte ökar nämnvärt vid ökande arbetsintensitet. Dock ökar under arbete aktiviteten i hjärnceller, ämnesomsättningen och blodflödet i de områden som sköter motorik, synintryck, balans och hjärt-kärlfunktion samt andningsfunktion mätbart. Allra mest ökar ämnesomsättningen i lillhjärnan (75). Glukoskoncentrationen ökar interstitiellt i CNS oavsett blodsockerkoncentrationen. Hjärnan använder, förutom glukos, laktat (mjölksyra) som energisubstrat vid intensivt arbete. Frisättningen av tillväxtfaktorer såsom BDNF (brain-derived neurotrophic factor), som ökar 2–3 gånger, och neurotransmittorer (signalsubstanser) såsom dopamin, serotonin och glutamat i olika delar av hjärnan påverkas under fysiskt arbete. Dessa kan på olika sätt bidra till att öka vakenhetsgrad, koncentrationsförmåga och minska aptit och energiintag, särskilt efter högintensiv aerob fysisk aktivitet.

Långtidseffekter

Regelbunden fysisk aktivitet påverkar ett flertal olika funktioner i människans nervsystem. Funktioner kopplade mer omedelbart till den fysiska aktiviteten förbättras, exempelvis koordination, balans och reaktionsförmåga. Detta ökar funktionsförmågan, vilket kan bidra till det ökande välbefinnande som är förknippat med regelbunden fysisk aktivitet. Dessutom bibehålls kognitiv förmåga (särskilt exekutiva funktioner, minne, planering och koordination av uppgifter) bättre, sömnkvaliteten förbättras, depressionssymtom minskar och självkänslan förbättras.

Djurförsök har visat att tillväxtfaktorer av betydelse för celler i det centrala nervsystemet påverkas av fysisk aktivitet (76). I hippocampus (viktig för bland annat minnesbildning) ökar genexpressionen av ett stort antal faktorer och den aktivitetsberoende synaptiska plasticiteten eller känsligheten är ökad (75). Exempelvis ökar förekomsten av IGF-1 (insulin-like growth factor), en mycket betydelsefull tillväxtfaktor. Även förekomsten av noradrenalin ökar i hjärnan.

Det finns dessutom studier som visar att nybildningen av hjärnceller, bland annat i hippocampus, ökar hos djur som får springa (77). Dessa djur uppvisar dessutom en förbättrad inlärningsförmåga. Andra studier har visat att kärlnybildningen ökar i ett stort antal områden i hjärnan efter träning, vilket har betydelse för näringsförsörjning och hjärnans funktion och hälsa. I celler i det perifera nervsystemet har det i djurstudier visats att markörer för oxidativ förmåga/aerob kapacitet ökar. Dessutom finns det fynd som indikerar att cellstorleken kan öka med regelbunden fysisk aktivitet.

Mekanismer

Den ökade metabolismen som är förknippad med en större aktivitet i delar av hjärnans, i ryggmärgens och i det perifera nervsystemets celler medför en påverkan på genaktivitet, till del orsakad av en ökad produktion av tillväxtfaktorer som BDNF, IGF-1, VEGF, NGF (nerve growth factor) och galanin i både hjärna och ryggmärg (78). Dessa tillväxtfaktorer bidrar sannolikt till att skydda hjärnceller och att öka

nybildningen av dem. Eventuellt kan lokal hypoxi driva på bildningen av nya blodkärl kring hjärncellerna.

Huden

Akut arbete

Under akut arbete, särskilt långvarigt arbete i värme, ökar hudens genomblödning markant och svettningsgraden kan flerfaldigas. En vältränad person kan under högintensivt arbete ha en hudgenomblödning på sammanlagt 4 liter per minut och utsöndra 2–3 liter svett per timme (79). Olika hormoner påverkar svettkörtlarna så att salt sparas i stor utsträckning.

Långtidseffekter

Aerob fysisk aktivitet leder till en förbättrad genomblödning av huden. Detta kan exemplifieras med att hudblodflödet vid en viss kroppstemperatur, exempelvis 38 grader, är högre efter 12 veckors aerob fysisk aktivitet (79). Den ökade genomblödningsförmågan beror sannolikt på förbättrad endotelial funktion.

Dessutom förbättras svettningfunktionen och därigenom värmeregleringsförmågan. Därför har en vältränad person en bättre värmeterolerans vid vila och under arbete, vilket bland annat beror på förändrad genomblödning och på ändrad genexpression i svettkörtlarnas celler. Regelbunden fysisk aktivitet minskar den subkutana fettmängden.

Mag-tarmkanalen och levern

Akut arbete

Mag-tarmkanalen påverkas på många sätt under och efter akut arbete. Vid hårt arbete förekommer symtom som magvärk och diarré. Det är inte lätt att avgöra i vilken grad sådana symtom har med stress, kost- och vätskeintag eller den fysiska ansträngningen att göra. Magsäckens tömningsfrekvens minskar, allra mest vid hårt arbete. Förutom tarmrörelser, digestion och absorption påverkas mag-tarmkanalens blodflöde, dess sekretion av hormoner och andra faktorer. Speciellt vid intensivt och långvarigt aerobt arbete kan hos vissa individer mag-tarmkanalens blodflöde minska så kraftigt att tarmen blir underperfunderad, vilket kan resultera i att tarmväggens barriärfunktion störs och tarmepitelet skadas. Dessa individer avråds därför från att delta i långvarig intensiv konditionsträning.

Dessutom påverkas magsäckens lymfoida vävnad och slemhinnans immunologiska funktioner, exempelvis IgA. Under arbete ökar nedbrytningen av glykogen i levern, vilket bidrar till att upprätthålla blodsockerkoncentrationen på normal nivå. Levern kan också vid långvarigt arbete nybilda glukos i den process som kallas glukoneogenes. 3–5 gram glukos per timme kan bildas i denna process. Levern har en viktig roll i fettomsättningen, men det är ofullständigt känt hur akut fysiskt arbete påverkar denna viktiga process.

Långtidseffekter

En vältränad person har en högre tömningsfrekvens av magsäcken. Risken för bildning av gallsten minskar dessutom. Konditionsträning kan sägas reducera risken för att långvarigt aerobt arbete leder till att mag-tarmkanalens blodflöde minskar till skadliga nivåer, eftersom blodkärllssammandragningen vid given arbetsintensitet minskar. I praktiken är det dock just konditionstränade individer som utsätter sig för långvarigt intensivt aerobt arbete och därför utsätter sig för risken att drabbas av underperfusion av tarmen. Det är väl känt att regelbunden konditionsträning ökar insulinkänsligheten i skelettmuskulaturen, däremot är det ofullständigt känt hur leverns insulinkänslighet påverkas. Däremot vet man att leverns upptag av fettsyror minskar efter en period av konditionsträning. Detta är sannolikt en positiv effekt som minskar risken för fettinlagring i levern.

Hormonsystemet

Akut arbete

Vid fysisk aktivitet påverkas akut ett stort antal hormonsystem och medför ökad plasmakoncentration av exempelvis katekolaminerna adrenalin/noradrenalin, adrenokortikotrop hormon (ACTH), kortisol, betaendorfin, tillväxthormon, renin, testosteron, sköldkörtelhormon samt flera hormoner från mag-tarmkanalen. Nivåerna av glukagon i artärblod påverkas endast i liten grad av fysiskt arbete, medan koncentrationen av insulin minskar (80). Sänkningen av insulinnivån i plasma, som ses vid aerob fysisk aktivitet, kan bli mycket kraftig (sänkning till halva vilonivån eller mer). Den medieras sannolikt av den ökade aktiviteten i sympatiska nerver samt av små minskningar av blodglukoshalten under arbetet. Det senare förklarar varför insulinminskningen under arbete motverkas eller till och med omvandlas till en insulinökning vid sockerintag under arbetspasset. Glukagon utövar, i likhet med insulin, en betydande del av sin effekt på levern. Därför riskerar man att underskatta glukagonets betydelse under arbete vid mätning av artärkoncentrationer då koncentrationen i portavenen, som är den koncentration som levern ”ser”, är betydligt högre och sannolikt betydligt ökad under arbete (81).

Katekolaminerna adrenalin och noradrenalin ökar kraftigt och exponentiellt med ökande arbetsbelastning. Källan för det cirkulerande adrenalinet är binjuremärgen och ökningen i plasmaadrenalin vid fysiskt arbete beror på en ökad sympatisk nervaktivering av detta organ. Även om blodets noradrenalin också delvis kommer från binjuremärgen, är den viktigaste orsaken till den kraftiga ökningen i plasmahalten av noradrenalin under arbete en ”översvämning” av noradrenalin främst från de sympatiska nerver som stimulerar hjärtat till ökad frekvens och kontraktionskraft under arbetet, men också från de sympatiska nerver som innerverar levern, fettväven och skelettmuskulaturen. Man tror att en sänkt glukoskoncentration i vena porta är en viktig orsak till den starka aktiveringen av det sympatiska nervsystemet under arbete. Ökningen i noradrenalin startar vid lägre arbetsbelastningar än ökningen i adrenalin och noradrenalin ökar också mera brant när arbetsintensiteten ökar. Dessa hormoner kan ökas 10–20-falt vid hårt eller långvarigt arbete. Noradrenalinhalten i blodet förblir ofta ökad flera timmar efter arbetets slut, medan adrenalinkoncentrationen går tillbaka till vilovärden inom några minuter (82). Utöver faktorer som intensitet och duration påverkas frisättningen av katekolaminer av graden dehydrering, tillgången på syrgas och kroppstemperatur.

Leverns ökade frisättning av glukos är en av de viktigaste metabola förändringarna under arbete och kompenserar muskulaturens ökade glukosupptag utan att blodglukoshalten sjunker för mycket. Den orsakas praktiskt taget enbart av förändringarna i insulin och glukagon (83). Man tror att den sänkning av plasmainsulinhalten som sker med arbete gör levern mer känslig för glukagonets glykogenedbrytande effekt. Den ökade aktiveringen av det sympatiska nervsystemet under fysiskt arbete tycks sakna direkt betydelse för leverns ökade glukosutsläpp. Under långvarigt arbete, när adrenalinnivåerna är som högst, kan dock adrenalin ha en viss stimulerande effekt på leverns glukosfrisättning i tillägg till glukagon. Adrenalin och noradrenalin har främst betydelse för kolhydratomsättningen på muskelnivå, genom att göra muskelns glykogenedbrytningsprocess känslig för den stimulerande effekt som kontraktionsprocessen (egentligen de kalciumjoner som frigörs) har. Om arbetet leder till att man ”går in i väggen” på grund av blodglukossänkning, utlöses dock en krisreaktion, varvid adrenalin frisätts vilket leder till att leverns glukosfrisättning ökas. Leverns begränsade glykogenlager gör att nysyntes av glykogen i levern (så kallad glukoneogenes) blir viktig vid långvarigt arbete (i tillägg till det socker man intar genom dryck). Hormonet kortisol har här en indirekt roll genom att öka kapaciteten i det enzymatiska maskineri som sköter denna process.

En annan avgörande enzymatisk process under fysiskt arbete är frisättningen av fria fettsyror från kroppens fettdepåer, eftersom fria fettsyror är kroppens andra viktiga näringsämne under arbete. Här är det noradrenalin, frisatt av de sympatiska nerver som innerverar fettväven, som har den viktigaste rollen. Insulinet, som dock sjunker kraftigt under arbete, har en hämmande effekt. Sänkningen av insulin gynnar på så sätt frisättningen av fria fettsyror från fettväven.

Ökade nivåer av betaendorfiner under långvarigt arbete kan ha betydelse för välmående och blodtryckssänkning i samband med ett arbetspass (84).

Långtidseffekter

Hos vältränade individer ser man naturligt nog lägre hormonsvar vid given arbetsbelastning i jämförelse med otränade personer. Det gäller såväl ökningarna av noradrenalin, adrenalin, tillväxthormon, ACTH och glukagon, som minskningen av insulin. Det är också välkänt att binjuremargens kapacitet att utsöndra adrenalin är ökad hos vältränade personer (sports adrenal medulla). Den sänkta hormonella aktiveringen under arbete hos vältränade personer är speciellt märkbar för det sympatiska nervsystemet, där förändringen sker snabbt, normalt under de första två träningsveckorna (85). Dessutom är känsligheten för katekolaminstimulerad lipolys i fettväven ökad hos vältränade. Den fysiologiska mekanismen bakom denna snabba förändring är okänd, men den aktivering av stresshormoner som sker vid andra stresstimuli är inte minskad hos tränade personer.

Den så kallade HPA-axeln (hypotalamus–hypofys–binjure-axeln) är en förmedlare av kroppens svar på olika stresstillstånd. Viloläget i HPA-systemet påverkas av regelbunden konditionsträning så att dygnsrytmen förskjuts (morgontoppen kommer tidigare) och frisättningen av hypofysens styrhormon ACTH är ökad. Även om detta kan tolkas som ett hormonellt stresstillstånd i den tränade kroppen förändras dock HPA-axelns effektorhormon kortisol inte till följd av regelbunden träning. Kortisolet tycks dock ge en försämrad feedback-hämning på hypofysen och möjligen på hypotalamus hos vältränade individer, vilket leder till att ACTH är ökat (86, 87).

Detta misstänks vara en av flera olika förklaringar till de menstruationsstörningar som föreligger hos hårt tränande kvinnor.

Vältränade individer har sänkt insulinkoncentration i plasma, både basalt och efter sockerintag, beroende på både en sänkt frisättning av insulin från Langerhans cellöar (88) och på en ökad vävnadskänslighet för insulin (89). Den ökade insulinkänsligheten är starkt kopplad till den minskade risken att insjukna i hjärt-kärlsjukdomar som kännetecknar fysiskt tränade individer. Som beskrivits ovan i avsnittet om fettväven, leder aerob träning till en ökad kapacitet för lipolys i fettväven. Detta bidrar till att en tränad person kan upprätthålla en tillräcklig fettfrisättning under fysiskt arbete trots att aktiveringen av det sympatiska nervsystemet, som styr lipolysen, är kraftigt sänkt. Regelbunden träning har en kolhydratsparande effekt genom att en större del av energibehovet täcks av fettförbränning. Detta registreras av levern och redan efter 10 dagars träning kan leverns glukosfrisättning under ett 2-timmarsarbete vara sänkt med 25 procent (90). Trots detta leder regelbunden fysisk träning till en större kapacitet för glukoneogenes i levern.

Regelbunden aerob fysisk aktivitet leder till sänkta plasmanivåer av angiotensin II (AT2) och AT2-inducerad vasokonstriktion (91) och dämpar det blodtryckshöjande renin-angiotensin-aldosteron-systemet (92).

Referenser

1. Mora S, Cook N, Buring JE, et al. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation*. 2007;116(19):2110-8.
2. Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol*. 2009;587(Pt 23):5551-8.
3. Shephard RJ, Balady GJ. Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation*. 1999;99:963-72.
4. Åstrand PO, Rodahl K, Dahl H, et al. Textbook of work physiology. Physiological bases of exercise. 4th Edition. Champaign, IL: Human Kinetics; 2003.
5. Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, et al. Waging war on physical inactivity. Using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol*. 2002;93:3-30.
6. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. Physiology of sport and exercise. 5th edition. Champaign, IL: Human Kinetics; 2012.
7. McArdle WD, Katch FI, Katch VL. Exercise physiology. Nutrition, energy and human performance. 7th revised international edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
8. Saltin B, Gollnick PD. Skeletal muscle adaptability. Significance for metabolism and performance. In: Peachey L, Adrian R, Gaiger S, editors. Handbook of physiology. Section 10. Skeletal muscle. Baltimore: Williams & Wilkins Company; 1983. p. 555-631.
9. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Sedentary behavior as a mediator of type 2 diabetes. *Med Sport Sci*. 2014;60:11-26.
10. Krogh-Madsen R, Thyfault JP, Broholm C, et al. A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(5):1034-40.
11. van der Ploeg HP, Chey T, Korda RJ, et al. Sitting time and all-cause mortality risk in 222 497 Australian adults. *Arch Intern Med*. 2012;172(6):494-500.
12. Bjørk Petersen C, Bauman A, Grønbaek M, et al. Total sitting time and risk of myocardial infarction, coronary heart disease and all-cause mortality in a prospective cohort of Danish adults. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2014;11:13.
13. Howard BJ, Fraser SF, Sethi P, et al. Impact on hemostatic parameters of interrupting sitting with intermittent activity. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(7):1285-91.
14. Petrie MA, Suneja M, Faidley E, et al. A minimal dose of electrically induced muscle activity regulates distinct gene signaling pathways in humans with spinal cord injury. *PLoS One*. 2014;9(12):e115791.
15. Petrie M, Suneja M, Shields RK. Low frequency stimulation regulates metabolic gene expression in paralyzed muscle. *J Appl Physiol*. 2015;118(6):723-31.
16. Lindholm, M.E., Marabita, F., Gomez-Cabrero, D. et al. An integrative analysis reveals coordinated reprogramming of the epigenome and the transcriptome in human skeletal muscle after training. *Epigenetics*. 2014; (12):1557-69.
17. Fiuza-Luces C, Garatachea N, Berger NA, et al. Exercise is the real polypill. *Physiology*. 2013;28(5):330-58.
18. Timmons JA, Jansson E, Fischer H, et al. Modulation of extracellular matrix genes reflects the magnitude of physiological adaptation to aerobic exercise training in humans. *BMC Biol*. 2005;3:19.

19. Timmons JA, Larsson O, Jansson E, et al. Human muscle gene expression responses to endurance exercise provide a novel perspective on Duchenne muscular dystrophy. *FASEB J.* 2005;19:750-60.
20. Timmons JA, Knudsen S, Rankinen T, et al. Using molecular classification to predict gains in maximal aerobic capacity following endurance exercise training in humans. *J Appl Physiol.* 2010;108:1487-96.
21. Bouchard C, Sarzynski MA, Rice TK, et al. Genomic predictors of the maximal O₂ uptake response to standardized exercise training programs. *J Appl Physiol.* 2011;110:1160-70.
22. Wolfarth B, Rankinen T, Hagberg JM, et al. Advances in exercise, fitness, and performance genomics in 2013. *Med Sci Sports Exerc.* 2014;46(5):851-9.
23. Hecksteden A, Kraushaar J, Scharhag-Rosenberger F, et al. Individual response to exercise training – a statistical perspective. *J Appl Physiol.* 2015;118(12):1450-9.
24. Tucker R, Santos-Concejero J, Collins M. The genetic basis for elite running performance. *Br J Sports Med.* 2013;47(9):545-9.
25. Bouchard C, Blair SN, Church TS, et al. Adverse metabolic response to regular exercise: is it a rare or common occurrence? *PLoS One*, 2012;7:e37887.
26. Schiaffino S, Reggiani C. Fibre types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev.* 2011;91:1447-531.
27. Heckman CJ, Enoka RM. Motor unit. *Compr Physiol.* 2012;2(4):2629-82.
28. Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A. Skeletal muscle fatigue. *Compr Physiol.* 2012;2(2):997-1044.
29. Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J.* 2013;280(17):4294-314.
30. Bodine SC, Baehr LM. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogin-1. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2014;307(6):E469-84.
31. Rodriguez J, Vernus B, Chelh I, et al. Myostatin and the skeletal muscle atrophy and hypertrophy signaling pathways. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(22):4361-71.
32. Eluamai A, Brooks K. Effect of aerobic exercise on mitochondrial DNA and aging. *J Exerc Sci Fitness.* 2013;11:1-5.
33. Dayanidhi S, Lieber RL. Skeletal muscle satellite cells: mediators of muscle growth during development and implications for developmental disorders. *Muscle Nerve.* 2014;50(5):723-32.
34. Henriksson J, Reitman JS. Time course of changes in human skeletal muscle succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase activities and maximal oxygen uptake with physical activity and inactivity. *Acta Physiol Scand.* 1977;99(1):2-7.
35. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab.* 2013;17(2):162-84.
36. Arbab-Zadeh A, Perhonen M, Howden E, et al. Cardiac remodeling in response to 1 year of intensive endurance training. *Circulation.* 2014;130:2152-61.
37. Volaklis KA, Tokmakidis SP, Halle M. Acute and chronic effects of exercise on circulating endothelial progenitor cells in healthy and diseased patients. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(4):249-57.
38. Green DJ, Spence A, Halliwill JR, et al. Exercise and vascular adaptation in asymptomatic humans. *Exp Physiol.* 2011;96(2):57-70.
39. Thijssen DH, Cable NT, Green DJ. Impact of exercise training on arterial wall thickness in humans. *Clin Sci (Lond).* 2012;122(7):311-22.

40. Dinenna FA, Tanaka H, Monahan KD, et al. Regular endurance exercise induces expansive arterial remodelling in the trained limbs of healthy men. *J Physiol.* 2001;534(Pt 1):287-95.
41. Seals DR, Edwards F. Adolph Distinguished Lecture: The remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries. *J Appl Physiol* (1985). 2014;117(5):425-39.
42. Cocks M, Shaw CS, Shepherd SO, et al. Sprint interval and endurance training are equally effective in increasing muscle microvascular density and eNOS content in sedentary males. *J Physiol.* 2013;591(Pt 3):641-56.
43. Cocks M, Shaw CS, Shepherd SO, et al. Sprint interval and moderate-intensity continuous training have equal benefits on aerobic capacity, insulin sensitivity, muscle capillarisation and endothelial eNOS/NAD(P)H oxidase protein ratio in obese men. *J Physiol.* Epub 23 jan 2015.
44. Gustafsson T, Kraus WE. Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. *Front Biosci.* 2001;6:D75-89.
45. Connes P, Simmonds MJ, Brun JF, et al. Exercise hemorheology: classical data, recent findings and unresolved issues. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;53(1-2):187-99.
46. Sawka MN, Convertino VA, Eichner ER, et al. Blood volume. Importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:332-48.
47. Gordon B, Chen S, Durstine, JL. The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond. *Curr Sports Med Rep.* 2014;13(4):253-9.
48. Lippi G, Maffulli N. Biological influence of physical exercise on hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35(3):269-76.
49. El-Sayed MS. Exercise and training effects on platelets in health and disease. *Platelets.* 2002;13:261-6.
50. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, et al. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion. Protection against triggering by regular exertion. Determinants of Myocardial Infarction Onset Study Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1677-83.
51. Willich SN, Lewis M, Lowel H, et al. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction. Triggers and Mechanisms of Myocardial Infarction Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329:1684-90.
52. Sundberg CJ, Jansson E. Sjuklighet och risken att dö i förtid minskar. Regelbunden fysisk aktivitet hälsosamt för alla åldrar. *Läkartidningen.* 1998;95:4062-7.
53. Wang JS, Jen CJ, Chen HI. Effects of exercise training and deconditioning on platelet function in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1668-74.
54. Gram AS, Bladbjerg EM, Skov J, et al. Three months of strictly controlled daily endurance exercise reduces thrombin generation and fibrinolytic risk markers in younger moderately overweight men. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115(6):1131-8.
55. Rauramaa R, Li G, Vaisanen SB. Dose-response and coagulation and hemostatic factors. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33:S16-20.
56. Larrabee RC. Leucocytosis after violent exercise. *J Med Res.* 1902;7(1):76-82.
57. Abbott AC, Gildersleeve N. The influence of muscular fatigue and of alcohol on certain of the normal defenses. *Univ Penn Med Bull.* 1910;23:169-81.
58. Hoffman-Goetz L, Klarlund-Pedersen B. Exercise and the immune system. In: Farrell PA, Joyner MJ, Caiozzo VJ, editors. *ACSM's Advanced exercise physiology.*

2nd revised edition. Indianapolis, IN: American College of Sports Medicine; 2012. p. 507-25.

59. Nieman DC. Special feature for the olympics. Effects of exercise on the immune system. Exercise effects on systemic immunity. *Immunol Cell Biol.* 2000;78:496-501.

60. Gleeson M, Pyne DB. Special feature for the olympics. Effects of exercise on the immune system. Exercise effects on mucosal immunity. *Immunol Cell Biol.* 2000;78:536-44.

61. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1563-9.

62. Andersson J, Boman K, Jansson JH, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on C-reactive protein in subjects with impaired glucose tolerance and obesity. Results from a randomized controlled trial with 5-year follow-up. *Biomarkers.* 2008;13(7):671-9.

63. Nikander R, Sievänen H, Heinonen A, et al. Targeted exercise against osteoporosis: a systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Med.* 2010;8:47.

64. Bolam KA, van Uffelen JG, Taaffe DR. The effect of physical exercise on bone density in middle-aged and older men: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2013;24(11):2749-62.

65. Dideriksen K. Muscle and tendon connective tissue adaptation unloading, exercise and NSAID. *Connect Tissue Res.* 2014;55(2):61-70.

66. Hamann N, Zaucke F, Heilig J, et al. Effect of different running modes on the morphological, biochemical, and mechanical properties of articular cartilage. *Scand J Med Sci Sports.* 2014;24(1):179-88.

67. Deighton K, Stensel DJ. Creating an acute energy deficit without stimulating compensatory increases in appetite: is there an optimal exercise protocol? *Proc Nutr Soc.* 2014;73(2):352-8.

68. Schubert MM, Sabapathy S, Leveritt M, et al. Acute exercise and hormones related to appetite regulation: a meta-analysis. *Sports Med.* 2014;44(3):387-403.

69. Irving BA, Still CD, Argyropoulos G. Does IRISIN have a BRITE future as a therapeutic agent in humans? *Curr Obes Rep.* 2014;3:235-41.

70. Millstein RA. Measuring outcomes in adult weight loss studies that include diet and physical activity: a systematic review. *J Nutr Metab.* 2014;2014:421423.

71. Golbidi S, Laher I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Res.* 2014;2014:726861.

72. Åberg MA, Pedersen NL, Torén K, et al. Cardiovascular fitness is associated with cognition in young adulthood. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(49):20906-11.

73. Chaddock L, Erickson KI, Prakash RS, et al. A neuroimaging investigation of the association between aerobic fitness, hippocampal volume, and memory performance in preadolescent children. *Brain Res.* 2010;1358:172-83.

74. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(7):3017-22.

75. Voss MW, Vivar C, Kramer AF, et al. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn Sci.* 2013;17(10):525-44.

76. Cotman CW, Engesser-Cesar C. Exercise enhances and protects brain function. *Exerc Sport Sci Rev.* 2002;30:75-9.

77. van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, et al. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:13427-31.
78. Dishman RK, Berthoud HR, Booth FW, et al. Neurobiology of exercise. *Obesity*. 2006;14:345-56.
79. Laughlin MH, Davis MJ, Secher NH, et al. Peripheral circulation. *Compr Physiol*. 2012;2(1):321-447.
80. Galbo H. The hormonal response to exercise. *Diabetes Metab Rev*. 1986;1:385-408.
81. Wasserman DH, Lacy DB, Bracy DP. Relationship between arterial and portal vein immunoreactive glucagon during exercise. *J Appl Physiol*. 1993;75:724-9.
82. Christensen NJ, Galbo H, Hansen JF, et al. Catecholamines and exercise. *Diabetes*. 1979;28:58-62.
83. Wasserman DH, Lickley HL, Vranic M. Interactions between glucagon and other counterregulatory hormones during normoglycemic and hypoglycemic exercise in dogs. *J Clin Invest*. 1984;74:1404-13.
84. Jonsdottir IH, Hoffmann P, Thorén P. Physical exercise, endogenous opioids and immune function. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1997;640:47-50.
85. Winder WW, Hagberg JM, Hickson RC, et al. Time course of sympathoadrenal adaptation to endurance exercise training in man. *J Appl Physiol*. 1978;45:370-4.
86. Wittert GA, Livesey JH, Espiner EA, et al. Adaptation of the hypothalamopituitary adrenal axis to chronic exercise stress in humans. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28:1015-9.
87. Duclos M, Corcuff JB, Arzac L, et al. Corticotroph axis sensitivity after exercise in endurance-trained athletes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48:493-501.
88. Wasserman DH. Regulation of glucose fluxes during exercise in the postabsorptive state. *Annu Rev Physiol*. 1995;57:191-218.
89. Henriksson J. Influence of exercise on insulin sensitivity. *J Cardiovasc Risk*. 1995;2:303-9.
90. Mendenhall LA, Swanson SC, Habash DL, et al. Ten days of exercise training reduces glucose production and utilization during moderate-intensity exercise. *Am J Physiol*. 1994;266:E136-43.
91. Fu Q, Levine BD. Exercise and the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2013;117:147-60.
92. Hespel P, Lijnen P, Van Hoof R, et al. Effects of physical endurance training on the plasma renin-angiotensin-aldosterone system in normal man. *J Endocrinol*. 1988;116(3):443-9.