

**KAHDEN VIIKON LIKUNTAHARJOITTELUN VAIKUTUS
INTRATORAKAALISEN RASVAN MÄÄRÄÄN JA SYDÄMEN
RASVAPITOISUUTEEN TERVEILLÄ SEKÄ TYYPIN II
DIABEETIKOILLA**

Sanna Honkala

Liikuntafysiologian pro gradu -tutkielma

Kevät 2015

Liikuntabiologian laitos

Jyväskylän yliopisto

TIIVISTELMÄ

Sanna Honkala (2015). Kahden viikon liikuntaharjoittelun vaikutus intratorakaalisen rasvan määrään ja sydämen rasvapitoisuuden terveillä sekä tyyppin 2 diabeetikoilla. Liikuntabiologian laitos, Jyväskylän Yliopisto, pro gradu -tutkielma, 72 sivua.

Sydämen ympärille kertyvä intratorakaalirasva jaetaan epikardiaaliseen ja perikardiaaliseen rasvaan. Intratorakaalirasvan ja sydänlihakseen kerääntyvän rasvan on havaittu olevan yhteydessä mm. insuliiniresistenssiin, ateroskleroosiin ja dyslipidemioihin. Säännöllisen liikunnan on osoitettu vähentävän tehokkaasti sisäelinten ympärille ja vatsanalueelle kertyviä viskeraalirasvoja. Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli tutkia kahden eri liikuntaharjoittelumenetelmän vaikutusta intratorakaalirasvojen määrään, sydämen rasvapitoisuuteen ja insuliiniherkkyyteen terveillä sekä tyyppin 2 diabeetikoilla (T2D) tietokonetomografiaa ja magneettispektroskopiaa hyödyntäen.

Tutkimukseen osallistui yhteensä 49 henkilöä (T2D, n=21 ja terveet koehenkilöt, n=28). Diabetesluokittelun lisäksi ryhmät satunnaistettiin kahteen harjoittelultaan eroavaan ryhmään, lyhytkestoiseen kovatehoiseen (HIT, high intensity training, n=24) ja pitkäkestoiseen kohtuukuormitukseen (MIT, moderate intensity training, n=25) harjoitteluryhmään. Harjoittelun kesto kummassakin tutkimusryhmässä oli kaksi viikkoa ja sisälsi kuusi harjoituskertaa.

Kahden viikon harjoittelu paransi kestävyyskuntoa 3 % ($p=0.04$) ja koko kehon insuliiniherkkyyttä keskimäärin 25 % ($p<0.001$). Diabeetikoiden kestävyyskunto sekä koko kehon insuliiniherkkyys olivat lähtötilanteessa heikentyneitä verrattuna terveiden ryhmään ($p<0.001$), mutta ryhmien välillä ei ollut eroa muuttujien harjoitusvasteissa. Kun kuntomuutosta tarkasteltiin harjoitusmenetelmän suhteen, havaittiin suuntaus suurempaan kuntomuutokseen HIT ryhmällä ($p=0.05$). Insuliiniherkkyyden paranemisessa ei havaittu eroja harjoitusmenetelmien välillä. Harjoittelu vähensi intratorakaalista rasvaa keskimäärin 4 % (n=49), eikä ryhmien välillä havaittu eroja diabetesluokittelun tai harjoitusmenetelmän suhteen. Kun harjoitusvastetta tarkasteltiin erikseen perikardiaali- ja epikardiaalirasvan osalta rasvojen määrä väheni tilastollisesti merkittävästi terveillä (molemmat $p=0.01$) ja ainoastaan suuntaus vähentyneeseen rasvan määrään havaittiin T2D koehenkilöillä ($p=0.07$ ja $p=0.06$, vastaavasti). Sydämen rasvaprosentissa ei havaittu muutosta harjoittelun jälkeen koko ryhmän tasolla (n=49).

Kahden viikon liikuntaharjoittelu parantaa merkittävästi kestävyyskuntoa ja koko kehon insuliiniherkkyyttä sekä vähentää tehokkaasti intratorakaalisen rasvan määrää niin terveillä kun tyyppin 2 diabetesta sairastavilla koehenkilöillä ilman eroja harjoitusvasteissa HIT- ja MIT- harjoitusmenetelmien välillä.

Avainsanat: tyyppin 2 diabetes, epikardiaalinen rasva, perikardiaalinen rasva, sydämen rasvaprosentti, HIT-harjoittelu, MIT-harjoittelu

ABSTRACT

Sanna Honkala (2015). The effects of a two-week exercise intervention on intrathoracic fat and myocardial fat content in healthy and type 2 diabetic subjects. Department of Biology of Sport, University of Jyväskylä, Master's thesis, 72 pages.

The intrathoracic fat around heart is divided into epicardial and pericardial fat. An untypical accumulation of intrathoracic fat and the fat inside heart muscle are risk factors for type 2 diabetes and other metabolic diseases and conditions, such as dyslipidemias and atherosclerosis. The aim of this study was to elucidate the effects of exercise training and training mode on ectopic fat in and around the heart in healthy and type 2 diabetic subjects by using magnetic resonance spectroscopy and computer tomography.

There were 49 participants in the study (T2D, n=21 and healthy subjects, n=28). In addition to dividing subjects to healthy and T2D group, groups were randomized into two groups with different training mode, HIT (high intensity training) and MIT (moderate intensity training). The intervention took two weeks and included six training sessions.

Two-weeks training improved aerobic fitness and whole body insulin sensitivity on average 3% and 25%, respectively. At baseline, T2D group had lower aerobic fitness and M-value compared to healthy subjects (both $p < 0.001$). When we compared the improvement in aerobic fitness by different training modes, HIT showed slightly more improvement than MIT ($p = 0.05$). The improvement in M-value was similar in both training modes. Training decreased intrathoracic fat by 4% (n=49), and there was no significant difference between healthy and diabetic subjects or different training groups. When we divided intrathoracic fat into epi- and pericardial, the fat volume decreased significantly in healthy subjects (both $p = 0.01$) but had only tendency in T2D subjects ($p = 0.07$ and $p = 0.06$, respectively). We did not observe any change in myocardial fat content in the whole group (n=49).

Two-week exercise intervention significantly increased aerobic fitness and the whole body insulin sensitivity and decreased intrathoracic fat in healthy and T2D subjects with no differences in training intensity (HIT and MIT).

Key words: type 2 diabetes, ectopic fat, epicardial fat, pericardial fat, heart's fat content, high intensity training, moderate intensity training

KÄYTETYT LYHENTEET

BMI	Painoindeksi (engl. body mass index)
CT	Tietokonetomografia (engl. computer tomography)
EPOC	Happivaje (engl. exercise-induced post oxygen consumption)
HDL	Korkean tiheyden lipoproteiini (engl. high-density lipoprotein)
HIT	Korkeaintensiteettinen harjoittelu (engl. high-intensity training)
HIIT	Korkeaintensiteettinen intervalliharjoittelu (engl. high-intensity interval training)
IFG	Kohonnut paastosokeri (engl. impaired fasting glucose)
IGT	Heikentynyt glukoosinsieto (engl. impaired glucose tolerance)
IL	Interleukiini
LDL	Matalan tiheyden lipoproteiini (engl. low-density lipoprotein)
MBO	Metabolinen oireyhtymä
MRI	Magneettiresonanssikuvaus (engl. magnetic resonance imaging)
MRS	Magneettiresonanssispektroskopia (engl. magnetic resonance spectroscopy)
MIT	Kohtuukuormitteinen harjoittelu (engl. moderate intensity training)
OGTT	Oraalinen sokerirasitustesti (engl. oral glucose tolerance test)
PET	Positroniemissiotomografia (engl. positron emission tomography)
T2D	Tyypin 2 diabetes
TNF	Tuumorinekroositekijä (engl. tumour necrose factor)
VO _{2Peak}	Hapenottokyvyn huippuarvo
VO _{2max}	Hapenottokyvyn maksimiarvo
vLDL	Erittäin matalan tiheyden lipoproteiini (engl. very low-density lipoprotein)

SISÄLTÖ

1 JOHDANTO	4
2 SYDÄMEN EKTOOPPISET RASVAT	7
2.1 Intratorakaaliset rasvat	7
2.1.1 Epikardiaalinen rasva	9
2.1.2 Perikardiaalinen rasva	11
2.1.3 Intratorakaaliset rasvat sairauksien aiheuttajina.....	12
2.2 Sydämen sisäiset rasvat.....	15
2.3 Kuvausmenetelmät.....	17
3 TYYPIN 2 DIABETES.....	20
3.1 Määritelmä	20
3.2 Patofysiologia.....	21
3.3 Riskitekijät	27
4 FYYSINEN AKTIIVISUUS.....	29
4.1 Liikunta terveyden edistäjänä	30
4.2 Harjoittelun intensiteetin vaikutus fysiologisiin vasteisiin	32
4.3 Liikunnan rooli tyypin 2 diabeteksen ennaltaehkäisyssä ja hoidossa	37
5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS	40
6 MATERIAALIT JA MENETELMÄT	41
6.1 Koehenkilöt.....	41
6.2 Tutkimusasetelma	42
6.3 Interventiot	44

6.4	VO ₂ max/peak	43
6.5	Sydämen ektooppisen rasvan määrittäminen	44
6.5.1	Sydämen rasvaprosentti	44
6.5.2	Peri- ja epikardiaalinen rasvamassa	45
6.6	Insuliiniherkkyysmittaukset	47
6.6.1	OGTT	47
6.6.2	Insuliini- clamp	47
6.7	Antropometria	48
6.8	Verimittaukset	49
6.9	Tilastolliset analyysit	49
7	TULOKSET	51
8	POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET	58
9	LÄHTEET	64

1 JOHDANTO

Krooniset tarttumattomat sairaudet, kuten diabetes, syövät ja sydän- ja verisuonitaudit, ovat merkittävin sairastuvuuden, työkyvyttömyyden ja kuolemien syy maailmanlaajuisesti. Vuonna 2002 nämä sairaudet kattoivat melkein 60 %:a kuolinsyistä sekä 43 %:a kaikesta sairastavuudesta. Vastaavien lukujen arvioidaan nousevan vuoteen 2020 mennessä 73 %:iin kuolinsyistä ja 60 %:iin kaikesta sairastavuudesta. Nämä ns. elintapasairaudet ovat suurin ongelma kehittyvissä maissa, mutta ne ovat merkittävä ja kasvava ongelma myös kehittyneissä hyvinvointivaltioissa. Elintapasairauksien merkittävin riskitekijä on epäterveellinen ruokavalio, inaktiivisuus, tupakointi ja alkoholi ja niistä johtuva ylipaino. Sairauksien lisääntymistä selittää koneellistumisen kautta tapahtunut istumatyön lisääntyminen ja samanaikainen fyysisen aktiivisuuden vähentyminen, joka johtaa elintapasairauksien riskitekijöiden ilmaantumiseen, kuten hyperglykemiaan eli veren glukoosipitoisuuden suurenemiseen, hypertensioon eli verenpaineen nousuun ja ylipainoon. USA:ssa ja Iso-Britanniassa suoritetun objektiivisen tutkimuksen mukaan 95 %:a aikuisväestöstä liikkuu vähemmän kuin valtion liikuntasuosituksissa suositellaan. (Rehn ym. 2013.)

Huonoihin elämäntapoihin liittyvä tyypin 2 diabetes on jatkuvasti yleistyvä sairaus, jonka ennaltaehkäisyyn ja hoitoon tulisi kiinnittää entistä enemmän huomiota. Diabetes voidaan jakaa kahteen pääluokkaan syntymekanisminsa kautta: tyypin 1 diabetes eli lapsuusiän diabetes sekä tyypin II diabetes eli aikuisiän diabetes. Tyypin 1 diabeteksessa insuliininpuute johtuu vähitellen tapahtuvasta haiman β -solujen tuhoutumisesta. Tyypin 2 diabetekseen taas liittyy insuliinin vaikutuksen heikkeneminen sekä β -soluvaurio. (Koulu & Tuomisto 2006.) Terveystieteiden ja hyvinvoinninlaitoksen mukaan Suomessa oli vuonna 2013 noin 300 000 diagnosoitua, hoitoa saavaa diabeetikkoa sekä arviolta 200 000 suomalaista, jotka sairastavat diabetesta tietämättään. Diabeetikoista valtaosa (85 %) sairasti tyypin 2 diabetesta. Suomalaisten diabeetikkojen määrän arvioidaan kaksinkertaistuvan seuraavan kymmenen vuoden aikana. (Sund & Koski 2009.)

Elimistöön varastoituvan ektooppisen rasvakudoksen määrä on lisääntynyt tyypin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä. Ektoopisella rasvalla tarkoitetaan muualle kuin rasvakudokseen varastoitunutta rasvaa, kuten vatsan alueen viskeraalirasvaa sekä sisäelinten ympärille ja sisälle varastoitunutta rasvaa. Ektooppista rasvaa kertyy muun muassa maksan, lihaskudoksen, munuaisten ja sydämen ympärille ja sisälle. Kudoksiin kerääntyneet ektooppiset rasvat aiheuttavat paikallisia kroonisia tulehduksia, jotka johtavat insuliiniresistanssiin ja siksi altistavat tyypin 2 diabeteksen kehittymiselle. (Yang ym. 2013.) Sydämen ympärille kerääntynyt ektooppinen rasva voidaan jakaa anatomisen sijainnin ja fysiologian perusteella epi- ja perikardiaaliseen rasvaan, joita yhdessä kutsutaan intratorkaaliseksi rasvaksi. Intratorkaaliset rasvakertymät lisäävät mm. sydänsairauksien, kuten sepelvaltimotaudin, sepelvaltimoiden ateroskleroosin ja kammiovärinän sairautumisen riskiä (Bertaso ym. 2013). Myös sydänlihaksen soluihin varastoituneet varastorasvat eli triglyseridit lasketaan sydämen ektooppisiin rasvoihin. Sydämen rasvapitoisuuden lisääntyminen liittyy insuliiniresistanssiin, joten rasvapitoisuus on tyypillisesti korkeampi tyypin 2 diabeetikoilla kuin terveillä. Rasvapitoisuuden lisääntyminen altistaa sydämen toiminnan häiriöille. (McGavok 2007.)

Liikunnan suotuisat vaikutukset kuntoon ja terveyteen on tunnettu jo vuosikausia. Liikunnan tiedetään edistävän elimistön hyvinvointia hyvin laaja-alaisesti ja alentavan riskiä sairastua moniin sairauksiin. Liikunta alentaa erityisesti elimistön metaboliaan liittyvien sairauksien, kuten tyypin 2 diabeteksen, sydän- ja verisuonitautien ja osteoporoosin, sairastumisriskiä sekä hidastaa niiden etenemistä. Liikunnalla saavutettavia terveyttä edistäviä fysiologisia vasteita ovat esimerkiksi maksimaalisen hapenottokyvyn, veren kolesteroliarvojen, triglyseridiarvojen ja insuliiniresistanssin paraneminen sekä verenpaineen aleneminen. Tämän hetkisen Käypä hoito-suosituksen mukaan terveelle alle 65-vuotiaalle henkilölle alin suositeltu viikoittainen liikuntamäärä on 2,5 tuntia kohtalaisen rasittavaa tai 1 h 15 min rasittavaa liikuntaa. Tämän lisäksi luurankolihasvoimaa ja kestävyyttä kehittävää kuntosalityyppistä harjoittelua tulisi tehdä vähintään kaksi kertaa viikossa (Liikunnan Käypä Hoito-suositus, 2013.)

Liikuntaharjoittelun optimaalinen intensiteetti on keskustelua herättävä ja ajankohtainen tutkimusaihe. Korkeasykkeinen HIT- harjoittelu (engl. high-intensity training) on ilmiönä melko uusi ja siksi vähemmän tutkittu kuin perinteinen kestävyys- tai voimaharjoittelu. Tämän hetkiset liikuntasuosituksot ohjaavat pääosin tasasykkeiseen kestävyys- ja voimaharjoitteluun. Liikuntasuosituksia ajatellen olisi tärkeää ottaa huomioon myös, että millainen harjoittelu sopisi parhaiten länsimaiseen elämäntyyliin. Yksi selittävä syy väestön fyysiselle inaktiivisuudelle on ajanpuute. Kiireisille ihmisille tulisi kehittää ja suositella myös vaihtoehtoisia liikuntamuotoja. Esimerkiksi lyhytkestoinen ja kovatehoinen HIT -harjoittelu voisi olla ratkaisu monen kiireiseen arkeen. HIT -harjoittelu koostuu lyhyistä, mahdollisimman kovalta teholla suoritetuista työjaksoista, joita seuraa lepo tai aktiivinen palautus. Yhdessä harjoituksessa kovatehoisia työjaksoja voi olla esimerkiksi 4-6, jolloin aktiivisen työn kesto on 2-3 minuuttia per harjoite. (Gibala & McGee 2008.) HIT -harjoittelulla voidaan saavuttaa pääosin yhtäläiset fysiologiset vasteet kuin perinteisellä tasasykkeisellä harjoittelulla. Sen on osoitettu parantavan erityisen nopeasti maksimaalista hapenottoa (VO_{2max}). Maksimaalisen hapenottoa parantamisen on havaittu korreloivan alentuneen elintapasairauksien riskin kanssa.

Liikunnalla on tärkeä rooli tyypin 2 diabeteksen ennaltaehkäisyssä ja hoidossa. Liikunnan insuliiniresistanssia parantava vaikutus perustuu pitkälti siihen, että elimistön viskeraaliset ja muut ektooppiset rasvat vähenevät. Ektooppisten rasvojen on todettu vähenevän fyysisen aktiivisuuden vaikutuksesta, huolimatta siitä, tippuuko henkilön paino. (Rehn ym. 2013)

Tutkimuksemme tarkoitus oli selvittää, väheneekö sydämen ektooppisten rasvojen määrä eri tavalla terveillä ja tyypin 2 diabeetikolla. Tutkimme myös, onko HIT - ja MIT -harjoittelun aikaansaamat muutokset erilaisia. Tutkimme myös, onko HIT - ja MIT -harjoittelun aikaansaamat muutokset erilaisia.

2 SYDÄMEN EKTOOPPISET RASVAT

Lihavuuden elimistölle haitalliset vaikutukset eivät ole yksinomaan riippuvaisia henkilön kokonaisrasvamäärästä, vaan erityisesti sisäelinten ympärille kerääntyneen ektooppisen rasvan määrä ja sijainti ratkaisee (Lim & Meigs 2012). Ektooppinen rasva on yhteisnimitys rasvalle, joka sijaitsee muualla kuin rasvakudoksessa. Ektooppinen rasva kertyy muun muassa maksaan, lihaskudoksen, munuaisiin ja sydämen ympärille ja sisälle. Myös vatsan alueen viskeraalirasva on ektooppista rasvaa. Ektooppisten rasvakertymien on havaittu olevan yhteydessä insuliiniresistenssiin ja tyypin 2 diabetekseen ja myös muihin metabolisiin sairauksiin, kuten ateroskleroosiin ja dyslipidemioihin. (Liu ym. 2014.) Erityisesti maksan ja lihaksen ektooppiset rasvakertymät on yhdistetty insuliiniresistenssiin ja muihin haitallisiin metabolian muutoksiin. Sydämen ympärillä olevat epi- ja perikardiaalirasvat vaikuttavat paikallisesti sepelvaltimoiden ateroskleroosiriskiä. (Lim & Meigs 2012.) Tarkkoja metaboliaan vaikuttavia mekanismeja ei vielä tunneta, mutta mekanismit liittyvät todennäköisesti ektooppisten rasvojen aiheuttamiin kroonisiin tulehduksiin. (Liu ym. 2014). Kaikki ektooppiset rasvat erittävät tulehduksen välittäjäaineita sekä sytokiinejä, joiden uskotaan aiheuttavan paikallisia tulehduksia, jotka mahdollisesti johtavat insuliiniresistanssin syntyyn. (Yang ym. 2013.) Sydämen ulkopuolella olevat rasvat on jaoteltu anatomisen sijaintinsa ja fysiologiansa perusteella epi- ja perikardiaaliseen rasvaan, joita kutsutaan yhteisnimityksellä intratorakaalirasvoiksi. Niiden lisäksi sydämen ektooppisiin rasvoihin lukeutuu sydänlihaksen solujen varastorasvat, joiden määrä ilmaistaan usein rasvaprosenttina eli rasvojen prosentuaalisena tilavuutena koko sydämen tilavuudesta.

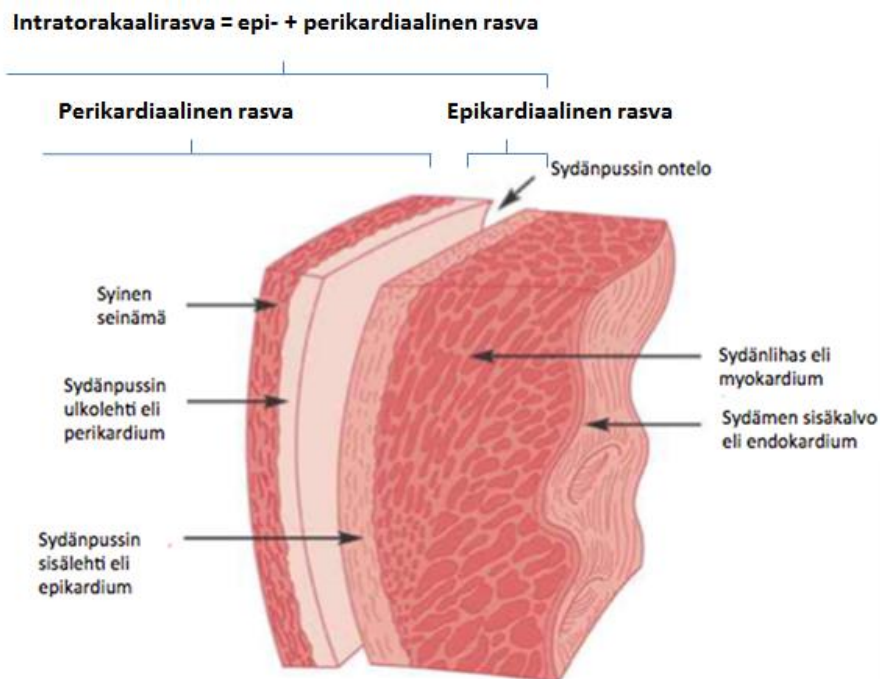
2.1 Intratorakaaliset rasvat

Sydämen ympärillä olevien rasvojen terminologia vaihtelee, mutta tässä tutkimuksessa intratorakaalinen rasva tarkoittaa epi- ja perikardiaalisen rasvan yhteistilavuutta, epikardiaalirasva lähinnä sydäntä olevaa rasvaa ja perikardiaalinen rasva epikardiaalisen rasvan ja rintakehän välistä rasvaa.

Epikardiaalinen rasva sijaitsee myokardiumin eli sydänlihaksen pinnalla (kuva 1) eikä mikään kalvo tai rakenne erota sitä sydänlihaksesta tai epikardiaalisista eli sydänpussin sisälehden suonista. Rasvan jakaantuminen sydämen ympärille on anatomisesti vaihtelevaa, mutta keskittyy erityisesti sydämen kammioiden välisiin juonteisiin ja oikean kammion lateraaliseinälle. Rasvasolut saattavat tunkeutua sydänlihaksen seinämään. (Bertaso ym. 2013.)

Perikardiaalirasva sijaitsee perikardiumin ulomman seinämän ja välikarsinan sisemmän seinämän välissä (kuva 1) (Day ym. 2012). Perikardiaalirasvan jakaantuminen vaihtelee (Taguchi ym. 2001.) Perikardiaalirasva eroaa epikardiaalirasvasta anatomiselta sijainniltaan sekä toiminnaltaan, joten epi- ja perikardiaalinen rasva tulee tutkimuksissa käsitellä eri rasvakertyminä (Iacobellis 2009). Tärkeänä erona näiden kahden rasvakudoksen välillä on erilainen verenkierto. Perikardiaalirasvan verenkierto haarautuu rintakehän sisäisestä valtimosta, kun taas epikardiaalisella rasvalla on yhteinen venenkierros sydänlihaksen kanssa. (Taguchi ym. 2001.)

Intratorakaaliset rasvat korreloivat BMI:n, subkutaanirasvan eli ihon alla sijaitsevan rasvan ja viskeraalirasvan sekä toistensa kanssa. Intratorakaalisten rasvojen määrä vähenee painonpudotuksella sekä liikunnalla. Viskeraalirasvan ja muun ektooppisen rasvan määrä vähenee liikunnan vaikutuksesta, vaikka kehonpaino ei välttämättä laskeutukaan. Tämä johtuu ektooppisten rasvojen herkemmästä vasteesta liikunnalle johtuen sen adrenaliiniin liittyvästä aktiivisuudesta. (Goedecke & Miclesfield 2014.)



KUVA 1. Sydämen seinämän kerrokset. Epikardiaalinen rasva sijaitsee myokardiumin eli sydänlihaksen ja perikardiumin eli sydänpussin ulkolehden välissä. Perikardiaalinen rasva sijaitsee perikardiumin ulkopuolella ja kattaa kaiken perikardiumin ja rintakehän välisen alueen. Muokattu lähteestä Venkatensan, 2008.

2.1.1 Epikardiaalinen rasva

Histologisesti tarkasteltuna epikardiaalinen rasva koostuu pääosin rasvasoluista, mutta sisältää myös hermokudosta, kantasoluja ja makrofageja. Epikardiaalisen rasvakudoksen rakenne on lähes vastaavaa kuin muualla sijaitsevien ektooppisten rasvojen, mutta rasvasolut ovat kuitenkin tavallisesti muita pienempiä. Epikardiaalinen rasva sisältää tyypillisesti enemmän tyydyttyneitä rasvoja kuin ihonalaisrasvakudos. (Iacobellis ym. 2011.)

Epikardiaalista rasvaa esiintyy sydämen ympärillä myös terveillä henkilöillä. Epikardiaalisella rasvalla on monia hyödyllisiä suojaus- ja säätelytehtäviä, joten sitä ei voi pitää haitallisenä ennen kuin sen määrä on lisääntynyt epänormaalisti. Epikardiaalinen rasva säätelee

verisuonten virtausta vasokriinisin mekanismein, suojaa myokardiumia ja koronaarisuonia tulehdustekijöiltä sekä toimii mekaanisena suojana koronaarivaltimoille muun muassa ateroskleroosin alkuvaiheessa. (Bertaso ym 2013.) Epikardiaalinen rasva osallistuu myös rasva- ja energiatasapainon säätelyyn ja osa sen adipokiineista saattaa vaikuttaa erityisesti verisuonistoon suojaavasti säätelemällä energia-aineenvaihduntaa ja valtimoiden toimintaa (Gaborit ym. 2013). Epikardiaalisella rasvalla on muita ektooppisia rasvoja korkeampi metabolinen aktiivisuus ja suurempi kapasiteetti sitoa ja vapauttaa vapaita rasvahappoja. Glukoosin käyttö sen sijaan on vähäisempää kuin muilla ektooppisilla rasvoilla. Suuri osa epikardiaalisen rasvan energiasta tulee triglyserideistä ja niiden lipolyysi eli pilkkoutuminen glyseroliksi ja vapaiksi rasvahapoiksi on aktiivisempaa kuin muissa rasvakudoksissa. Myös lipogeneesi eli insuliinin aikaansaama triglyseridien muodostaminen hiilihydraateista on vilkkaampaa kuin muissa rasvakudoksissa. Sydänlihas käyttää pääasiallisena energianlähteenään vapaita rasvahappoja, jotka kattavat noin 50-70% sydämen energiansaannista. Epikardiaalisen rasvan on ajateltu säätelevän sydämen rasvahappojen määrää sitomalla tai vapauttamalla vapaita rasvahappoja tarpeen mukaan. (Iacobellis ym 2011.) Epikardiaalirasva voi esimerkiksi vapauttaa rasvahappoja paikallisesti energianlähteeksi korkeassa rasituksessa, kuten liikuntasuorituksen aikana (Gaborit ym. 2013).

Epikardiaalisella rasvalla on tärkeitä tehtäviä elimistössä, mutta toisaalta sen määrän lisääntyessä se lisää riskiä sairastua muun muassa tyypin 2 diabetekseen, sepelvaltimotautiin ja koronaarisuonten ateroskleroosiin. (Bertaso ym. 2013; Dey ym. 2012.) Epikardiaalisen rasvan määrän lisääntymistä käytetään sydän- ja verisuonitautien riskimarkkerina. (Bertaso ym. 2013.) Epikardiaalisen rasvan määrä on lisääntynyt huomattavasti tyypin 1 ja 2 diabeetikoilla vaikka määrä suhteutetaan BMI:hin. Tämän perusteella voidaan ajatella korkean verensokerin eli hyperglykemian lisäävän epikardiaalisen rasvan kertymistä. Toisaalta epikardiaalisen rasvan lisääntynyt määrä aiheuttaa insuliiniresistanssia. Insuliiniresistanssin ja epikardiaalisen rasvan määrän lisääntymisen välillä ei todennäköisesti ole suoraa syyseuraus-suhdetta, vaan molemmat vaikuttavat toisiinsa. Luultavasti siis ylipainon vuoksi lisääntynyt epikardiaalisen rasvan määrä aiheuttaa insuliiniresistanssia, mistä seuraa hyperglykemia, joka taas osaltaan lisää epikardiaalisen rasvan kertymistä. Lisääntynyt epikardiaa-

lisen rasvan määrä on yhdistetty myös alkoholista riippumattomaan rasvamaksan kehittymiseen sekä uniapneaan. (Gaborit ym. 2013.)

Epikardiaalisella rasvalla on ruskealle rasvalle tyypillisiä termogeenisiä ominaisuuksia (Bertaso ym 2013; Iacobellis ym. 2011; Gaborit ym. 2013). Epikardiaalisesta rasvasta on löytynyt muihin rasvoihin verrattuna korkea pitoisuus UCP-1:tä (engl. uncoupling protein-1), joka on ruskean rasvan markkeri. Ruskea rasva on mukana energiankulutuksen säätelyssä, mutta sen tarkkaa tehtävää ei tunneta. Se tuottaa lämpöä kylmissä olosuhteissa ja autonomisen hermoston aktivoituessa. (Virtanen 2014.) Epikardiaalisen rasvan kohdalla on ajateltu, että tämän ominaisuuden tehtävä on suojella sydänlihasta hypotermialta eli kylmettymiseltä. Ruskean rasvan määrä on vauvoilla korkea, mutta vähenee suurimmaksi osaksi aikuisikään mennessä. Aikuisilla ruskeaa rasvaa löytyy lähinnä niskasta ja rintakehän yläosasta ja sen määrä on suurentunut ylipainoisilla henkilöillä. (Iacobellis ym. 2011; Lahdesmaa ym. 2014.) Myös epikardiaalisen rasvan UCP-1:n määrä näyttäisi vähenevän ikääntymisen myötä. (Iacobellis ym. 2011; Gaborit ym. 2013.)

2.1.2 Perikardiaalinen rasva

Histologisesti tarkasteltuna perikardiaalinen rasva koostuu muiden ektooppisten rasvojen tapaan pääosin rasvasoluista, mutta sisältää myös hermokudosta, kantasoluja ja makrofageja. Perikardiaalisen rasvan toimintaa on tutkittu huomattavasti vähemmän kuin epikardiaalisen rasvan, mutta sen tiedetään korreloivan vahvasti epikardiaalisen rasvan määrän kanssa ja lisääntyneen samojen sairauksien, kuten tyypin 2 diabeteksen, metabolisen oireyhtymän, sepelvaltimotaudin ja koronaarisuonten ateroskleroosin yhteydessä. Myös perikardiaalinen rasva erittää ihonalaisrasvaa enemmän sytokiineja ja kemokiineja, mutta esimerkiksi sen adiposyyttien eritystä ei vielä tunneta (Iacobellis 2009.) Epi- ja perikardiaalisen rasvan toiminta on kuitenkin todennäköisesti hyvin vastaavaa ja ne käsitelläänkin useissa tutkimuksissa yhtenä rasvakertymänä. (Liu ym. 2014.)

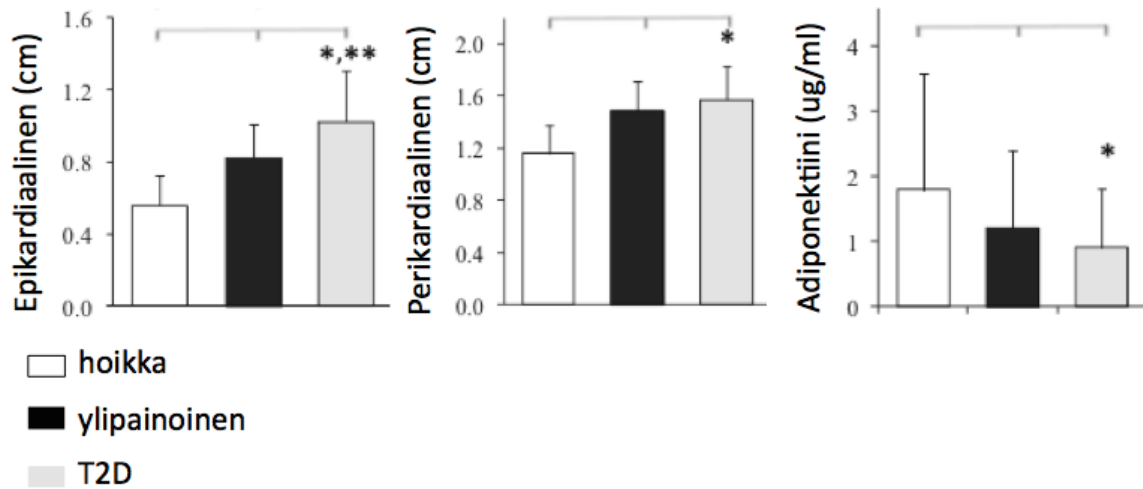
2.1.3 Intratorakaaliset rasvat sairauksien aiheuttajina

Intratorakaalisten ja muiden ektooppisten rasvojen lisääntyminen lisää sydän- ja verisuonitautien, tyypin 2 diabeteksen ja autoimmuunisairauksien riskiä pääosin erittämällä sytokiineja ja kemokiineja. Kaikille ektooppisille rasvoille on yhteistä, että ne tuottavat ja vapauttavat adipokiinejä sekä muita tulehdusta aiheuttavia sytokiinejä ja kemokiinejä (Gaborit ym. 2013). Sytokiiniinien ja kemokiiniinien välinen tasapaino säätelee metabolista ja kardiovaskulaarista tasapainoa paikallisesti sekä periferisesti (Shimabukuro ym. 2013). Sytokiinit ovat solujen välisinä viestinvälittäjinä toimivia pieniä liukoisia proteiineja. Ne ovat elimistön puolustusreaktioiden keskeisiä säätelijöitä ja ohjaavat immuunijärjestelmän soluja. Kaikkien immuunijärjestelmän solujen erilaistuminen, kasvu ja toiminnallinen säätely on sytokiiniinien ohjauksesta riippuvaista. Intratorakaaliset rasvat voivat tuottaa useita sytokiinejä, joista tärkeimpiä immuunijärjestelmää sääteleviä sytokiiniiryhmiä ovat interleukiinit, interferonit, tuumorinekroositekijä- alfa (TNF- α) sekä soluspesifiset kasvutekijät. Osa sytokiineista toimii tulehdusta voimistavasti (proinflammatoriset sytokiinit) ja osa tulehdusta hillitsevästi (anti-inflammatoriset sytokiinit). Tulehdusta voimistavia sytokiinejä ovat esimerkiksi IL-1, IL-6 ja TNF- α . Tulehdusta hillitseviin sytokiineihin kuuluu esimerkiksi IL-4, IL-10 ja TGF- β (tuumorinekroositekijä- β). Sytokiiniinien säätelyn heikkeneminen toimii laukaisevana tai välittävänä tekijänä useissa sairauksissa, kuten autoimmuunisairauksissa. (Silvennoinen & Hurme 2003.) Perikardiaalirasvan erittämät sytokiinit saattavat myös vaikuttaa lihasten kapillaarisuoniin pienentämällä niiden poikkipinta-alaa, jolloin verenvirtaus ja glukoosin soluunotto kapillaarisuonissa vähenee. (Lim & Meigs 2013; Friedman ym 2014.) Sytokiinit saattavat heikentää myös endoteelistä riippuvaa vasodilaatiota ja aiheuttaa verisuonten komplikaatioita. (Lim & Meigs 2013.)

Intratorakaalinen rasva ja muut ektooppiset rasvat tuottavat myös adipokiineja, jotka ovat erityisesti rasvakudoksen tuottamia sytokiineja. Adipokiineja on kutsuttu myös 'lihavuushormoneiksi', sillä niiden erityis häiriintyy rasvakudoksen lisääntyessä ja ne altistavat elintapasairauksien, kuten tyypin 2 diabeteksen, sydän- ja verisuonitautien ja autoimmuunitautien syntyyn. Adipokiinejen tehtäviin kuuluu muiden sytokiiniinien säätely ja niillä on

myös rooli glukoosi- ja rasvametaboliassa sekä ruokahalun säätelyssä. (Bertaso ym. 2013). Adipokiineja ovat esimerkiksi leptiini, resistiini, adiponektiinikemeriini ja visfatiini (Gaborit y., 2013) Leptiini säätelee näläntunnetta kulkeutumalla verenkierron kautta keskushermostoon ja aktivoimalla hermosoluja, jotka vähentävät näläntunnetta. Lihavilla leptiinin erityis on lisääntynyt, mutta keskushermostoon on kehittynyt leptiiniresistenssi. Lisääntynyt leptiinin määrä aiheuttaa matala-asteista tulehdusta kudoksiin. (Ouchi ym 2011.) Resistitiinin yhteydestä lihavuuteen ja insuliiniresistenssiin on saatu ristiriitaisia tuloksia, mutta resistitiinin määrän on havaittu korreloivan viskeraalirasvojen, subkutaanirasvojen ja intratorakaalisten rasvojen kanssa. (Jain ym. 2009).

Adiponektiini on tärkeä tulehdusta vähentävä sytokiini, joka lisää insuliiniherkkyyttä vähentämällä vapaiden rasvahappojen määrää sekä solujen sisäistä triglyseridipitoisuutta maksassa ja lihaksissa. Adiponektiinin määrä on vähentynyt ylipainoisilla ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla henkilöillä (kuva 2). Kun adiponektiineja on vain vähän, niiden suojaava vaikutus puuttuu ja tulehdusta edistävät sytokiinit pääsevät valloilleen. Tällöin myös insuliiniresistanssi lisääntyy ja sepelvaltimotautiriski kasvaa. Adiponektiinin määrä korreloi negatiivisesti viskeraalirasvan, perikardiaalisen rasvan ja epikardiaalisen rasvan määrän kanssa (kuva 2). (Bertaso ym 2013.) Adiponektiinin ja leptiinin erityksen välinen tasapaino vaikuttaa olennaisesti intratorakaalisen rasvan verisuoniin aiheuttamiin vaikutuksiin (Gaborit ym 2013).



KUVA 2. Vasquesin ja kumppaneiden (2014) tutkimuksessa mitattujen oikean kammion epikardiaalisen ja perikardiaalisen rasvamassan paksuus ja veren adiponektiinin määrä hoiilla ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$), ylipainoisilla ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) ja tyypin 2 diabeetikoilla (T2D). * $p < 0.05$ ero hoikkien ja T2D välillä, ** $p < 0.05$ ero ylipainoisten ja T2D välillä. Kuva muokattu lähteestä Vasques ym. 2014.

Intratorakaalirasvojen erittämät sytokiinit ja kemokiinit ovat riskitekijä sepelvaltiotaudin, ateroskleroosin ja insuliiniresistenssin kehittymiselle (Miettinen ym. 2008). Ne voivat aiheuttaa myös kammiovärinää, eteisvärinää, kammiooperäisiä rytmihäiriöitä ja sydämen vajaatoimintaa (Friedman ym 2014). Epi- ja perikardiaalisen rasvan määrän lisääntyminen on yhdistetty erityisesti sepelvaltimotaudin synnyn varhaisen vaiheen tapahtumiin. (Gaborit ym 2013.) Sepelvaltimotautipotilaiden intratorakaalisen rasvan määrä on lisääntynyt huolimatta henkilön BMI:stä. (Taguchi ym. 2001.) Sytokiinien aiheuttamalla tulehdusreaktiolla on merkittävä osuus sepelvaltimotaudin ateroskleroottisen plakin muodostumisessa ja plakin verisuonen seinämästä irtoamisessa. Tulehdusta edistävät proinflammatoriset sytokiinit edistävät ateroskleroottisen plakin syntymistä lisäämällä tulehdussolujen siirtymistä verisuonen endoteelin intimatilaan. Intimatilassa tulehdussolut ottavat sisäänsä lipidejä ja LDL-lipoproteiineja ja muuttuvat makrofageiksi jonka jälkeen edelleen vaahtosoluiksi. Sytokiinit houkuttelevat paikalle lisää immunopuolustuksen tulehdussoluja, jolloin vaahtosolut

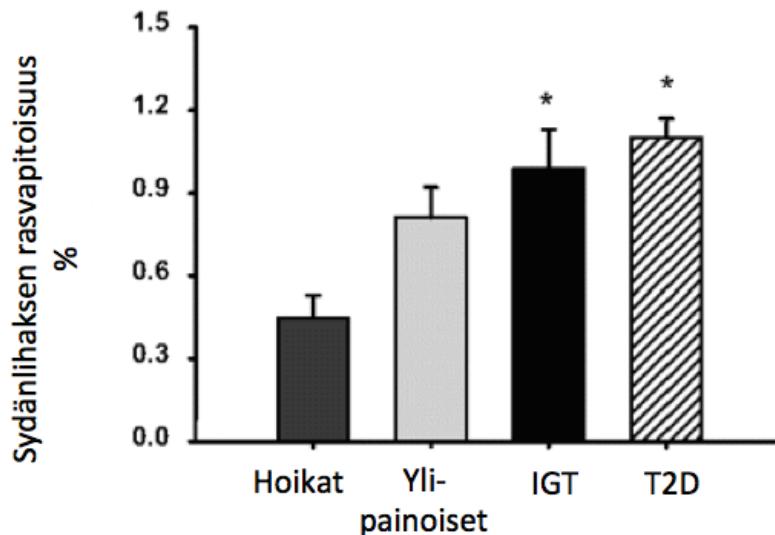
muodostavat rasvakertymän, jota kutsutaan aterosklerootiseksi plakiksi. Aktiivinen tulehdusreaktio herkistää plakin irtoamista verisuonen seinämästä. Irrotessaan plakki voi aiheuttaa verisuonen tukkeutumisen. (Tousoulis ym. 2007.)

Epi- ja perikardiaalisen rasvan insuliiniherkkyyttä vähentävät mekanismit ovat osittain epäselvät. Mekanismit liittyvät kuitenkin sytokiinien ja kemokiinien aiheuttamaan krooniseen tulehdukseen. Yhtenä selittävänä tekijänä voidaan pitää myös sitä, että jo insuliiniresistentit rasvasolut eivät reagoi insuliiniin lipolyysiä estävään signaalointiin, jolloin vapaita rasvahappoja siirtyy verenkiertoon. Vapaiden rasvahappojen lisääntyminen edistää kudosten insuliiniresistenssiä ektooppisten rasvojen kertymisen ja tulehdusvasteen kautta. (Osborn & Olefsky 2012.) Sytokiinien erittyminen kiihdyttää myös glykoneogeneesiä eli maksan varastoglykokeenin pilkkoutumista glukoosiksi, jolloin syntyy hyperglykemia, joka väsyttää insuliinireseptoreita.

2.2 Sydämen sisäiset rasvat

Sydämen rasvapitoisuudella tarkoitetaan triglyseridien osuutta koko sydänlihaksen massasta. Triglyseridi on rasvan varastomuoto, jossa kolme rasvahappoketjua on yhdistynyt glyseroliin. Triglyseridit on mahdollista pilkkoa takaisin yksittäisiksi rasvahapoiksi ja vapauttaa solujen käyttöön esimerkiksi energianlähteeksi. Sydämen rasvapitoisuutta on tutkittu pääosin eläimillä, mutta viimeaikoina myös yhä enemmän ihmisillä. (Kankaanpää ym. 2006.) Sydämen rasvaprosentin kasvu on yhdistetty ikääntymiseen, vasemman kammion systolisen ja diastolisen toiminnan heikkenemiseen, vasemman kammion seinämän hypertrofiaan ja sydämen fibroosiin ja apoptoosiin sekä pahimmillaan lipotoksisuuden aiheuttamaan ennenaikaiseen kuolemaan. (Sai ym. 2013). Triglyseridipitoisuuden muutokset voivat liittyä myös muutoksiin energia-aineenvaihdunnassa (Bilet ym. 2010). Sydämen rasvapitoisuus on myös yhdistetty insuliiniresistenssiin ja esimerkiksi McGavokin ja kumppaneiden (2007) tutkimuksessa tyyppin 2 diabeetikoiden rasvaprosentti oli jopa yli kaksinkertainen verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin (kuva 3). Samassa tutkimuksessa havaittiin, että sydämen rasvapitoisuus korreloi viskeraalirasvojen määrän kanssa, mutta tutkimuksen perusteella ei löy-

detty muita itsenäisiä sydämenrasvapitoisuuden markkereita. Tutkimuksissa on havaittu, että kahden vuorokauden paasto laskee rasvaprosenttia kolmanneksella. Tätä elittää se, että paaston aikana vapaiden rasvahappojen vapautus triglyserideistä verenkiertoon kiihtyy. Sydän saa rasvaa verenkierron vapaiden rasvahappojen lisäksi sitä ympäröivästä epikardiaalisesta rasvasta. (Kankaanpää ym. 2006.)



KUVA 3. Sydämen rasvapitoisuus hoikilla (BMI<25 kg/m²), ylipainoisilla (BMI>25 kg/m²), henkilöillä, joilla on heikentynyt glukoosisietokyky (IGT, 2 tunnin sokerirasituskokeen glukoosiarvo 140-199 mg/ml) ja tyypin 2 diabeetikoilla (T2D, 2 tunnin sokerirasituskokeen glukoosiarvo yli 200 mg/ml). IGT ja T2D koehenkilöillä sydämen rasvapitoisuus oli suurempi verrattuna hoikkiin henkilöihin (* p<0.01). Kuva muokattu lähteestä McGavok ym. 2007.

Liikunta näyttäisi alentavan sydämen triglyseridipitoisuutta. Sain ja kumppaneiden (2013) poikkileikkaustutkimuksessa havaittiin, että urheilijoilla on tilastollisesti merkitsevästi pienempi sydämen rasvaprosentti verrattuna terveisiin kontrollihenkilöihin. Tutkimuksessa urheilijoilla ja kontrollihenkilöillä ei ollut eroa iässä, BMI:ssä tai kehon rasvaprosentissa. Sydämen rasvapitoisuus korreloi myös vasemman kammion paksuuden, epikardiaalisen

rasvan määrän ja sydämen diastolisen ja systolisen volyymin kanssa. (Sai ym. 2013.) Myös ylipainoisille tehdyissä 12 viikon liikuntainterventiotutkimuksissa sydämen rasvaprosentti pieneni merkittävästi liikuntaharjoittelun vaikutuksesta (Schrauwen-Hinderling ym. 2010). Ylipainoisilla sydämen rasvapitoisuuden lasku johtaa positiivisiin vaikutuksiin myös sydämen toiminnassa, kuten parantuneeseen energiametaboliaan, ejektiofraktioon ja suurenuneeseen vasemman kammion systoliseen ja diastoliseen volyymiin. (Schrauwen-Hinderling ym. 2010) Vastoin Sain (2013) ja Schrauwen-Hinderlingin (2010) tutkimuksia tyyppin 2 diabeetikoilla tehdyissä liikuntainterventiotutkimuksessa ei havaittu muutosta sydämen rasvapitoisuudessa, vaikka sydämen toiminta ja erityisesti ejektiofraktio parani merkittävästi harjoittelun jälkeen (Sai 2013; Schrauwen-Hinderling ym. 2011). Liikunnan sydämen rasvapitoisuutta alentava vaikutus on osittain ristiriidassa kestävyysharjoittelun luumrankolihasen triglyseridipitoisuutta lisäävän vaikutuksen kanssa. Pitkäkestoisen kestävyysharjoittelun uskotaan lisäävän lihaksen triglyseridipitoisuutta, tarkoituksena lisätä lihaksella pitkäkestoisen kestävyysharjoituksen aikana käytettävissä olevan energian määrää (athlete's paradox). (Sai ym. 2013.)

2.3 Kuvausmenetelmät

Sydämen ympärillä olevien ektooppisten rasvojen massoja voidaan kuvata kaksiulotteisella kaikukardiografialla (eng. echo), magneettisella resonanssikuvauksella (MRI, eng. magnetic resonance imaging), tietokonetomografialla (CT, eng. computed tomography) sekä niiden aineenvaihduntaa positroniemissiotomografia (PET, eng. positron emission tomography) -kuvauksella. Epikardiaalisen ja perikardiaalisen rasvan määrittämiseen *in vivo* ei ole ns. kultaista standardia. (Davidovich ym. 2013.) Sydämen rasvapitoisuutta eli sydänlihaksen sisällä olevan rasvan määrää mitataan magneettispektroskopia kuvauksella (MRS, eng. magnetic resonance spectroscopy).

Kaikukardiografia perustuu ultraäänen heijastumiseen kuvattavasta elimestä. Sitä käytetään yleisesti sydämen kuvaukseen, sillä se on yleisesti saatavilla oleva, nopea ja halpa menetelmä. Kuva voi olla kaksi- tai kolmiulotteinen ja Dopplerin ultraäänen avulla voidaan havaita

myös veren virtaus sydämessä. Kaikukardiografia ei aiheuta kuvattavalle haittoja. Kuvas- ta voidaan nähdä mm. sydämen koko ja muoto, sydämen pumppauskapasiteetti ja kudospau- riot. (Bertaso ym. 2013.) Menetelmällä ei voida kuitenkaan luotettavasti määrittää sydämen rasvojen määrää, vaikkakin sen antamien arvioiden on havaittu korreloivan MRI:stä saatu- jen arvojen kanssa. Kaikukardiografian antamat arviot liioittelevat usein epikardiaalisen rasvan määrää ja vähättelevät perikardiaalisen rasvan määrää, sillä rasvojen erottaminen menetelmällä on hankalaa. (Davidovich ym. 2013.) Kaikukardiologia on tällä hetkellä ylei- sin epikardiaalisen rasvan kuvausmenetelmä, mutta tarkempien CT- ja MRI- menetelmien käyttö sydämen ektooppisen rasvan kuvaukseen yleistyy (Bertaso ym. 2013).

MRI -menetelmä perustuu ydinmagneettiseen resonanssiin. Kameran detektori mittaa vety- ytimien magneettikentässä emittoimaa radiotaajuista signaalia. Kuvattavaan kohdistetaan kolme eri taajuista magneettikenttää. (Hartwig ym. 2009.) MRI:llä voidaan mitata muun muassa aivojen toimintaa ja dynaamisia elintoimintoja, kuten sydämen ja verisuonten toi- mintaa. MRI:tä pidetään koko kehon rasvapitoisuuden mittaamisen kultaisena standardina. (Bertaso ym. 2013). MRI –kuvausta ei voida tehdä henkilöille, joilla on metallisia implant- teja, keinooniveliä, sydämentahdistin tai muita jäännöksiä metallista kehossaan (Hartwig ym. 2009). Myös MRS -kuvaus perustuu magneettikentän ja atomiydinten väliseen vuorovaiku- tukseen. Periaate on siis vastaava kuin MRI-kuvauksessa, mutta MRS-kuvauksessa havait- tava spektri ei ole vedyn vaan muun kemiallisen aineen kuten hiili-13, deuterium, fluoriini tai vety-1. (Shah ym. 2006.) MRS kuvauksella kuvataan mm. maksan, lihaksen, myokar- diumin sekä munuaisten sisästä rasvapitoisuutta (Hocking ym. 2013). Sydämen MRI ja MRS – kuvauksille on standardisoitu kuvausprotokolla.

CT -kuvaus perustuu röntgensäteiden erilaiseen absorptioon eri kudoksissa. CT - kuvauksessa muodostetaan poikittaisia leikekuvia halutulta alueelta, joiden perusteella muodostetaan kolmiulotteinen kuva. Kuvattava potilas makaa paikallaan ja röntgensäteitä lähettävä lähde sekä läpi pääsevää röntgensäteilyä vastakkaisella puolella absorboivat detek- torit kiertävät potilasta. Röntgensäde on viuhkamainen ja leveydeltään 1-20 mm. Potilaan pöytää siirretään kuvien välissä hieman kameran pysyessä x-tasossa paikallaan. Helikaali-

sessä kuvauksessa kamerat kiertävät kohdetta jatkuvasti, jolloin kuvaus alue on spiraalimainen, kun taas aksiaalisessa kuvauksessa jokainen kuva otetaan erikseen. Kuvattava henkilö altistuu CT -kuvauksen aikana röntgensäteilylle, joka voi liian suurina annoksina johtaa haitallisiin geenimuutoksiin muodostamalla happiradikaaleja tai ionisoimalla DNA:ta. (Brenner & Hall 2007.) Tutkittava saa normaalisti yhden CT -kuvauksen aikana noin 2-12 mSv:n annoksen röntgensäteilyä, mikä ei aiheuta kohonnutta riskiä tutkittavalle. Haitallisenä vuosiannoksena pidetään yli 50 mSv:n säteilyannosta. (STUK 2013.) CT -kuvista voidaan analysoida epi- ja perikardiaalisen rasvan volyymi ja paksuus. Määritys tehdään manuaalisesti, joten määrityksen haasteena on rasvojen rajaamisen yhdenmukaisuus. (Bertaso ym. 2013.) PET -kuvaus ja CT -kuvaus voidaan yhdistää, jos halutaan tutkia esimerkiksi rasvan aineenvaihduntaa. (Hocking ym. 2013.)

3 TYYPIN 2 DIABETES

Diabetes mellitus eli sokeritauti määritellään WHO:n mukaan tilaksi, johon hoitamattomana liittyy veren glukoosipitoisuuden pysyvä kohoaminen. Diabetes on krooninen tauti ja se voi johtua joko haiman heikentyneestä insuliinintuotosta tai elimistön heikentyneestä insuliiniherkkyydestä ja siten kudosten vähentyneestä glukoosin käytöstä. (WHO, 2006.) Insuliinin tehtävä elimistössä on säädellä verensokeria lisäämällä glukoosin soluunottoa. Pitkään jatkuneena diabetes lisää voimakkaasti sokeutumiseriskiä, sydän – ja verisuonitautiensairauksien riskiä, alkoholiin liittymättömän maksakirroosin riskiä sekä neuropaattisia komplikaatioita erityisesti alaraajoissa. (Nolan ym 2005.)

3.1 Määritelmä

Diabetes mellitus aluldtorum eli tyypin 2 diabetes tarkoittaa tavallisesti aikuisiässä alkavaa diabetesta jolle on ominaista muun muassa häiriintynyt insuliinineritys, insuliiniresistenssi sekä maksan kiihtynyt glukoosintuotanto. Tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat ovat heterogeeninen ryhmä, eli sairaudella ei ole yksiselitteistä syntymekanismia ja taudinkuvaa. (Stumvoll ym 2005.) Tyypin 2 diabeteksen toteamiseksi tehdään mittaukset veren plasmasta kahden tunnin sokerirasituskokeessa (OGTT, engl. oral glucose tolerance test). Tutkimuksessa henkilölle annetaan paastotilassa 75 grammaa glukoosia ja veren glukoosipitoisuutta seurataan plasmasta kahden tunnin ajan. WHO on määrittänyt plasman glukoosipitoisuudelle raja-arvot, joiden perusteella henkilölle voidaan luokitella normaali glukoosiaineenvaihdunta, heikentynyt glukoosinsieto (IGT, engl. impaired glucose tolerance), kohonnut paastoglukoosi (IFT, engl. impaired fasting glucose) tai diabetes (taulukko 1). (WHO.) Henkilöillä, joilla todetaan IGT tai IFT, diabeteksen synty on vielä mahdollista estää elämäntapa-interventioilla.

TAULUKKO 1. WHO:n määrittämän luokittelu tyypin 2 diabeteksen ja sen esiasteiden määrittelyyn (WHO 2006). Paasto kuvastaa tilaa, jolloin henkilö on ollut 12 tuntia syömättä. Kahden tunnin OGTT:n arvo tarkoittaa verensokeripitoisuutta kun OGTT-tutkimukseen kuuluvan glukoosin annosta on kulunut kaksi tuntia.

<i>Plasman glukoosipitoisuus (mmol/l)</i>	<i>Normaali</i>	<i>Kohonnut paastoglukoosi, IFG</i>	<i>Heikentynyt glukoosinsieto, IGT</i>	<i>Diabetes</i>
Paasto	Alle 6,0	6,1-6,9	Yli 7,0	Yli 7,0
2 tunnin OGTT:n jälkeen	Alle 7,8	≤7,8-11,0	7,8-11,0	Yli 11,0

3.2 Patofysiologia

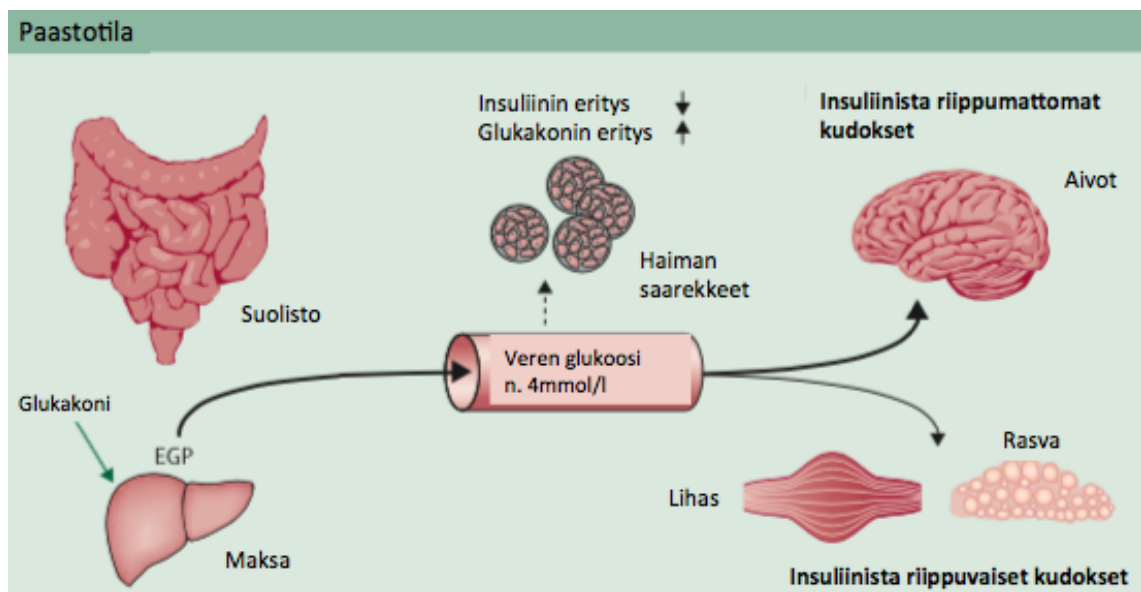
Tyypin 2 diabeteksen patogeneesiin kuuluu insuliinin vaikutuksen heikkeneminen eli insuliiniresistenssi erityisesti maksassa ja lihaskudoksessa sekä β -soluvaurio, joka johtaa heikentyneeseen haiman insuliinin tuottoon. Insuliiniresistenssillä tarkoitetaan elimistön tilaa, jossa insuliinin biologiset vaikutukset kohdekudosten, kuten luurankolihasten, glukoosin soluunottoon ja maksan glukoosintuotantoon ovat heikentyneet. Insuliinin vaikutuksen heikkeneminen maksassa ja lihaksessa saa aikaan maksan lisääntyneen glukoosintuotannon ja samalla vähentyneen glukoosin soluunoton lihaksessa. Häiriöt insuliinin tuotossa ja käytössä johtavat hyperglykemiaan eli tavallista suurempaan veren glukoosipitoisuuteen. (Stumvoll ym 2005.)

Insuliini on tärkeä elimistön kasvutekijä, joka säätelee glukoosimetabolian lisäksi lipidi-metaboliaa, proteiinisynteesiä, rasvahappojen aineenvaihduntaa ja se vaikuttaa myös immuunijärjestelmään ja verenpaineen säätelyyn. Insuliinia syntyy haiman Lagerhansin saarekkeissa β -soluissa. Se rakentuu kahdesta aminohappoketjusta, joita kutsutaan A- ja B-ketjuiksi. Ketjut ovat sitoutuneet toisiinsa rikkisilloin. Insuliini erittyy tarkan fysiologisen säätelyn alaisena ja erityis tapahtuu sykäyksittäin noin 13 minuutin välein. Insuliinin erityisnopeuteen vaikuttaa erityisesti aterioinnit. Insuliini sitoutuu sille spesifiin insuliinireseptoriin, joita on lähes kaikissa elimistön soluissa. Insuliinireseptori koostuu α - ja β -osasta, joista α -osa tunnistaa insuliinin solun pinnalla ja saa aikaan β -osan tyrosiinikinaasiaktiivisuuden ja myöhemmin myös insuliinireseptorin inaktivaation. Insuliinireseptorin aktivaatio johtaa solussa aineenvaihduntaa sääteleviin metabolisiin reitteihin tai geenien ekspressioon vaikuttaviin kasvutekijäreitteihin. Insuliinin vastavaikuttajia ovat glukagoni, katekolamiinit, kortisoli ja kasvuhormonit. (Välimäki ym. 2007, 716-720.)

Glukagoni on hormoni, jota erittyy haiman Lagerhansin saarekkeista α -soluista. Glukagoni on insuliinin vastavaikuttaja ja se lisää maksan glykogeenin hajoamista. Se saa aikaan syklisen adenylaattisyklaasin eli cAMP:n lisääntymisen maksassa, jolloin glykogeenia hajottava glykogeenifosforylaasientsyymi aktivoituu. Katekoliamiinit vaikuttavat maksassa samalla mekanismilla. Katekoliamiinien erityis lisäänty erityisesti hypoglykemia aikana. Katekoliamiinit vaikuttavat maksan lisäksi muissa elimissä vähentäen glukoosin käyttöä energianlähteenä ja lisäämällä lipolyysiä. Kortisoli suojaa hypoglykemialta, mutta sen vaikutus on hyvin hidaskas. Myös kasvuhormoni suojaa hypoglykemialta ja aktivoituu esimerkiksi ruokailun jälkeen mahalaukun erittämän greliinin vaikutuksesta. (Välimäki ym. 2007, 716-720.)

Glukoosi toimii elimistössä tärkeänä nopeana energianlähteenä. Kaikki elimistön solut voivat käyttää glukoosia energianlähteeksi ja esimerkiksi hermosolut pystyvät hyödyntämään vain glukoosia energianlähteenä. Keskushermosto kuluttaa glukoosia hyvin suuren määrän (noin 1 mg/kg/min) eikä hermosoluilla ole merkittäviä glykogeenivarastoja, joten hermosolujen energiansaanti on täysin riippuvainen veren glukoosista. Muut kudokset, kuten maksa, luuranko- ja sydänlihas sekä rasvakudos on sopeutuvaisempaa glukoosimetabolian

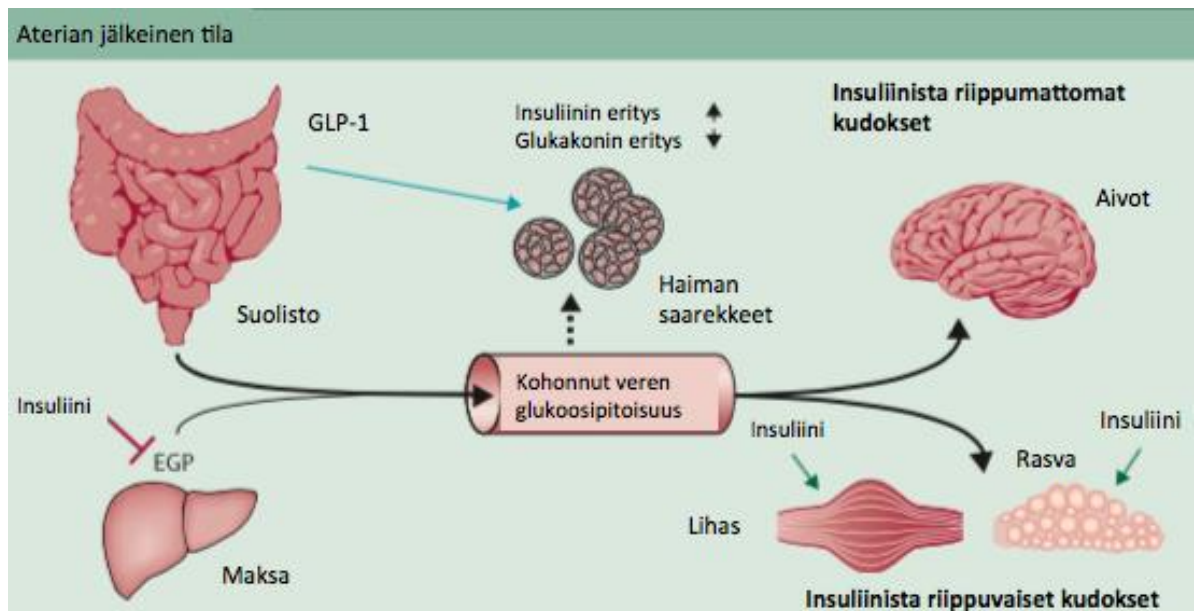
muutoksiin. Glukoosimetabolia vaihtelee mm. paaston, ruokailun ja liikunnan vaikutuksesta. (Välimäki ym. 2009, 714-719.) Veren glukoosipitoisuutta säätelee haiman erittämä insuliini. Paastotilanteessa maksa vapauttaa glukoosia verenkiertoon glukoosin uudismuodostuksen eli glukoneogeneesin sekä varastoglukoosin vapautumisen eli glykogenolyysin kautta (kuva 4). Insuliinin erityks on vähäistä ja glukagonin erityks lisääntynyt. Pitkittyneessä paastossa maksan glukoosivarastojen ehtyessä kudokset siirtyvät mahdollisuuksiensa mukaan käyttämään vaihtoehtoisia energianlähteitä kuten vapaita rasvahappoja, jotta glukoosin kulutus vähenee. Samalla lipolyysi eli vapaiden rasvahappojen erityks lisääntyy. (Nolan ym. 2011.)



KUVA 4. Normaali insuliini- ja glukoosimetabolia paastotilassa. EGP tarkoittaa maksan glukoosintuotantoa (engl. endogenous glucose production). Paastotilassa maksa vapauttaa glukoosia verenkiertoon haiman alfasolujen erittämän glukagonin stimuloimana. Glukoosi kulkee verenkierron välityksellä kohde-kudoksille. Muokattu lähteestä Nolan ym. 2011.

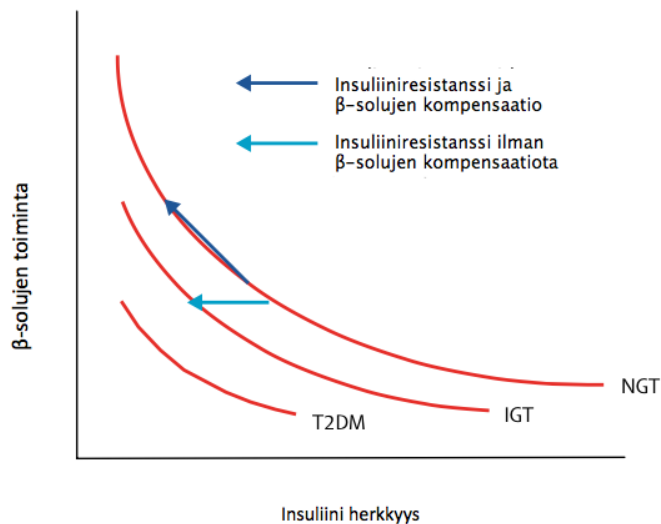
Aterian jälkeisessä tilanteessa insuliinin erityks voimistuu huomattavasti pääosin ohutsuolen erittämän glukagonin kaltaisen peptidin (GLP-1) vaikutuksesta (kuva 5). Erittynyt insuliini estää glukoosin vapautumisen maksasta, jolloin veren glukoosipitoisuus nousee vain hieman

ruokailun vaikutuksesta. Maksa alkaa varastoida glukoosia glykokeeniksi. Myös rasvasolujen ja lihasten glukoosin sisäänotto lisääntyy. Rasvasoluun päästyään glukoosi hajoaa glyseroliksi ja siihen sitoutuu kolme vapaata rasvahappoa ja muodostuu triglyseridi, joka toimii rasvan varastomuotona. (Nolan ym. 2011.) Triglyseridien määrä vaikuttaa rasvasolun adiponektiinin eritykseen. Mitä enemmän triglyseridejä on, sitä vähemmän adiponektiiniä erittyy. Adiponektiinit herkistävät maksaa insuliinin vaikutuksille, joten korkea triglyseridi-pitoisuus altistaa insuliiniresistenssiin. Tätä aihetta käsitellään tarkemmin kappaleessa 2.1.3.



KUVA 5. Normaali insuliini- ja glukoosimetabolia aterian jälkeen. EGP tarkoittaa maksan glukoosintuotantoa (engl. endogenous glucose production) ja GLP-1 glukoosin kaltaista peptidi 1:tä. Ruokailu saa veren glukoosipitoisuuden hetkellisesti nousemaan. Suoliston erittämä GLP-1 stimuloi insuliinin eritystä. Insuliinin vaikutuksesta glukoosin eritystä maksasta loppuu ja glukoosia alkaa varastoitua maksaan, lihakseen ja rasvakudokseen triglyserideinä. Kuva on muokattu lähteestä Nolan ym. 2011.

Insuliinin ja glukoosin tasapainon välillä vallitsee säätelyjärjestelmä, joka perustuu haiman β -solujen ja insuliini-herkkien kudosten vuoropuheluun (kuva 6). Insuliinia vapautuu kun haiman β -soluja stimuloidaan, jolloin glukoosin, aminohappojen ja rasvahappojen soluunotto lisääntyy insuliini-herkissä kudoksissa. Insuliini-herkät kudokset taas välittävät palautetta haiman soluille insuliinin tarpeestaan. Tämän systeemin säätelijää ei tarkkaan tunneta, mutta sen uskotaan liittyvän aivojen ja hormonisysteemin yhteistyöhön. Jos henkilöllä on insuliiniresistenssi, lisää haiman β -solut insuliinineritystään, jotta veren glukoosiarvo laskisi normaaliksi. Insuliiniresistenssistä johtuen insuliini ei kuitenkaan vaikuta kohdekudoksen glukoosin sisäänottoon normaalilla tavalla. Jatkuva hyperglykemia ja siitä johtuva insuliinintuotto väsyttää ajan myötä 'ylikierroksilla' toimivat β -solut, jotka alkavat hiljalleen tuhoutua, jolloin insuliinineritys vähenee. (Nolan ym. 2011; Kahn ym 2014.)



KUVA 6. Kudosten insuliiniherkkyyden ja β -solujen toiminnan välinen korrelaatio. Kun kudosten insuliiniherkkyys heikkenee, veren glukoosipitoisuus nousee ja haiman β -solut tuottavat insuliinia enemmän, jotta veren glukoosia siirtyisi enemmän lihas- ja rasvakudokseen. NGT= normaali glukoositoleranssi, IGT= heikentynyt glukoositoleranssi, T2DM=tyypin 2 diabetes. Kuva muokattu lähteestä Stumvoll ym (2005).

Insuliini-signalointi on moniosainen ja monimutkainen prosessi ja häiriö yhdessä signaalintiprosessin osa-alueessa voi estää signaalin kulun soluun. Insuliinisignalointiin vaikuttavia tekijöitä ovat vapaat rasvahapot, sytokiinit (erityisesti $\text{TNF}\alpha$, IL-6, adiponektiinit, ks. kpl 2.1.3.) ja muut tulehdustekijät, joiden kaikkien erityis muuttuu ektooppisten ja viskeraalisten rasvojen kerääntymisen vaikutuksesta. (Nolan ym. 2011; Stumvoll ym. 2005.) Kun erityisesti ihonalaisten, viskeraalisten ja ektooppisten rasvojen rasvasolujen triglyseridipitoisuus kasvaa, rasvasoluista tulee epänormaalin suuria ja niiden sytokiinien erityis lisääntyy. Tällöin insuliini ei enää pysty estämään lipolyysiä eli triglyseridien hajoamista glyseroliksi ja vapaiksi rasvahapoiksi, jolloin niiden pitoisuus veressä nousee ja insuliiniresistanssi luurankolihaksessa ja maksassa pahenee. Vapaat rasvahapot inhiboivat insuliinin vaikutusta luurankolihaksessa ja stimuloivat glukoneogeneesiä maksassa. Vapaiden rasvahappojen lisääntyminen johtaa solujen triasyyliglyserolien vähenemiseen, jolloin kinaasien erityis solussa lisääntyy, jolloin insuliinireseptorien toiminta estyy. Ektooppiset rasvakertymät voivat vaikuttaa myös mitokondroiden lipidien oksidaatioon ja sitä kautta estävän insuliinin toimintaa. (Stumvoll ym. 2005.)

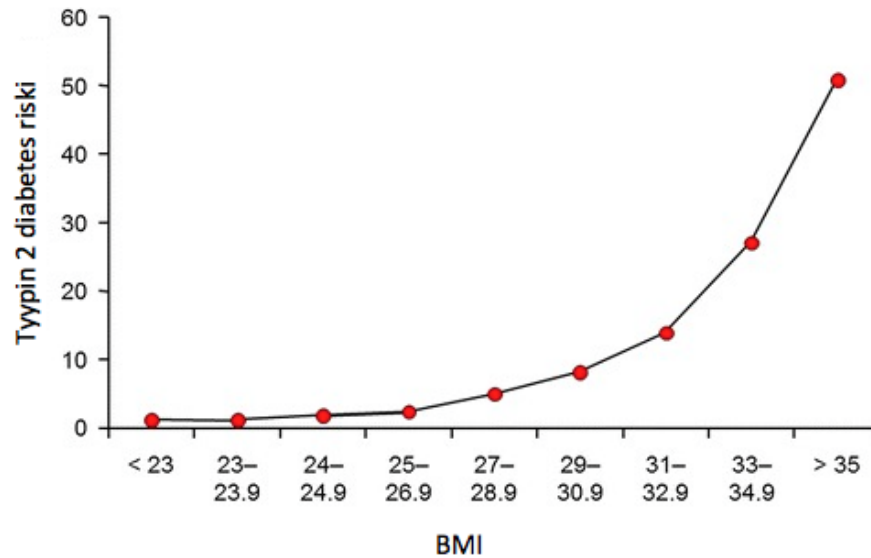
Myös haiman β -solujen toiminta on häiriintynyt tyypin 2 diabeteksessa. β - solut vaurioituvat hyperglykemian ja vapaiden rasvahappojen määrän lisääntymisen seurauksena. Glukoosin metabolia β - soluissa tuottaa sivutuotteena soluille toksisia reaktiivisia happiradikaaleja (ROS, engl. reactive oxygen species), jotka normaalitilassa katalaasi ja superoksidi dismutaasi neutralisoi. Kun veren glukoosin määrä on kasvanut huomattavasti ROS- yhdisteitä syntyy normaalia enemmän, neutralointijärjestelmä ei kykene neutraloimaan kaikkea ja ROS-yhdisteet pääsevät tuhoamaan β - solujen komponentteja. ROS- yhdisteet lisäävät myös solujen apoptoosia eli ohjattua solukuolemaa. Vapaiden rasvahappojen lisääntyminen saa aikaan rasvahappo-oksidaation vähenemisen ja asyyli-koentsyymi-A:n kerääntymisen, jolloin solujen kaliumkanavat aukeavat ja insuliinin erityis vähenee. (Stumvoll ym. 2005)

3.3 Riskitekijät

Diabeteksen taustalla on joukko geneettisiä sekä elintapoihin liittyviä tekijöitä. Riskitekijöiksi voidaan lukea miessukupuoli, ikääntyminen, etnisyys, ylipaino, vähäinen liikunta, aiemmin todettu tilapäinen glukoosiainenvaihdunnan häiriö, aiemmin sairastettu raskausdiabetes, diabeteksen esiintyminen suvussa, korkea verenpaine, valtimosairaus ja ympäristön kemikaalit. (Nolan ym 2005; Stumvoll ym 2005, Leahy ym. 2004.)

Tyypin 2 diabeteksen syntyä ei voida selittää ainoastaan geneettisillä tekijöillä, mutta siihen on voitu kuitenkin yhdistää yli 50 geeniä (Kahn ym 2014). Tyypin 2 diabeteksen perinnöllisyyden on arvioitu olevan jopa 50% (Nolan ym 2005). Kuitenkin vain 2-5 % tyypin 2 diabetes tapauksista voidaan selittää yksittäisellä geenimutaatiolla. Diabetekseen sairastuneilla on todettu yliedustettuina esimerkiksi *PPAR- γ* (engl. peroxisome proliferator agonist receptor gamma) 12Pro/Ala mutaatio sekä *TCLA2b* pistemutaatio. Pääosa diabetekseen yhdistetyistä geeneistä liittyy haiman β -solujen toiminnan häiriöön, mutta myös insuliinisolintoihin ja ylipainoon liittyy geenimuutoksia. (Simpson ym. 2003, Hattersley 2007.)

Ylipainoa voidaan pitää yhtenä suurimmista tyypin 2 diabeteksen riskitekijöistä (kuva 7). Tyypin 2 diabetekseen sairastuneista 90% on ylipainoisia. Ylipainoon johtavia tekijöitä ovat epäterveellinen ruokavalio ja fyysinen inaktiivisuus. (Lau 2010.) Rasvan kertyminen vyötärön ympärille, eli viskeraalirasva, on erityisen vaarallista tyypin 2 diabeteksen kannalta, sillä se kertoo ektooppisten rasvojen kertymisestä insuliiniherkkiin elimiin, kuten maksan ja luumrankolihaksiin. Esimerkiksi rasvan kertyminen maksaan on tärkeä insuliiniresistanssin käynnistäjä. (Liu ym 2014.) Tyypin 2 diabetes ja ylipainoisuus yhdessä lisäävät kokonaiskuolleisuusriskiä 7-kertaisesti (Lau 2010).



KUVA 7. BMI:n ja tyypin 2 diabeteksen riskin välinen korrelaatio. Riski kasvaa moninkertaiseksi erityisesti BMI:n kasvaessa yli 30:een. Kuva muokattu lähteestä Sattar & Gill (2014).

Useilla tyypin 2 diabeetikoilla ja sen riskiryhmään kuuluvilla elimistön tilaa kuvaa joukko sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä, jolloin voidaan puhua metabolisesta oireyhtymästä (MBO). MBO:n patogeneesi on heterogeeninen, mutta siihen liittyy häiriötä rasva-, insuliini- ja glukoosimetaboliassa. MBO:n osatekijöitä ovat esimerkiksi keskivartalolihavuus, ektooppisten rasvojen lisääntyminen, kolesteroli-arvojen kohoaminen, verenpaineen kohoaminen eli hypertensio, veren glukoosipitoisuuden nouseminen eli hyperglykemia, insuliiniresistenssi ja veren triglyseridipitoisuuden nousu. MBO lisää riskiä sairastua tyypin 2 diabetekseen 5-kertaisesti ja sydän- tai verisuonitautiin 2-kertaisesti seuraavan 5-10 vuoden aikana. (Kaur 2014.)

4 FYYSINEN AKTIIVISUUS

Fyysisen aktiivisuuden määritelmä sisältää kaiken luurankoli hasten liikkeen, joka ylittää lepotason energiankulutuksen. Fyysisellä inaktiivisuudella tarkoitetaan vastaavasti lihasten vähäistä käyttämistä tai täydellistä käyttämättömyyttä. Fyysisen aktiivisuuden rasittavuus voidaan määrittää esimerkiksi sykkeen tai ns. MET -arvojen perusteella. Arkiliikunnalla tarkoitetaan hyötyliikuntaa, joka sisältää esimerkiksi työmatkojen kävelyn ja päivittäistä rappusten käyttöä. Terveysliikunta on liikuntaa, jolla pyritään saavuttamaan liikunnan aikaansaamat terveyttä ylläpitävät ja edistävät vaikutukset, ja johon liittyvät vaarat ovat vähäiset. Kuntoliikunta taas on intensiteetiltään rasittavampaa ja tavoitteellisempaa ja sen tarkoituksena on kohottaa fyysisistä kuntoa. (McArdle ym. 2010.)

Liikunnan suotuisat vaikutukset terveyteen ovat kiistattomat, minkä vuoksi liikuntaa suositellaan valtion toimesta kansalaisille. Tämänhetkisen Käypä hoito -suosituksen mukaan terveelle alle 65-vuotiaalle henkilölle alin suositeltu viikoittainen liikuntamäärä on 2,5 tuntia kohtalaisen rasittavaa tai 1 h 15 min rasittavaa liikuntaa. Tämä määrä voidaan suorittaa pienissä jaksoissa, joiden kuitenkin tulisi olla vähintään 10 minuutin pituisia. Tämän lisäksi luurankoli hasten voimaa ja kestävyyttä kehittävää kuntosalityypistä harjoittelua tulisi tehdä vähintään kaksi kertaa viikossa. Myös venyttelyä suositellaan kahdesti viikossa. (Liikunnan Käypä Hoito-suositus). Suomen Käypä Hoito- suositukset ovat vastaavat kuin American College of Sports Medicinin asettamat suositukset (Garber ym. 2011).

Liikunta voidaan jakaa kulloinkin elimistössä vallitsevan energiantuottotavan mukaan aerobiseen ja anaerobiseen liikuntaan. Aerobisessa liikunnassa lihasten käyttämä energia tuotetaan hapen avulla reaktioketjussa jossa glukoosista tuotetaan ATP:ta eli adenosiinitrifosfaattia, joka on elimistön polttoaine. Anaerobisissa olosuhteissa energia tuotetaan glukoosista ilman happea, jolloin syntyy myös maitohappoa, joka tuntuu kipuna lihaksessa. Aerobinen energiantuotto on vallitseva, kun harjoitellaan kohtalaisella sykkeellä, kuten esimerkiksi pitkissä juoksusuorituksissa. Anaerobinen energiantuotto taas on vallitseva kun energiaa

tarvitaan nopeasti ja harjoittelun intensiteetti on korkea, kuten lyhyessä juoksuspurtsissa. (McArdle ym. 2010.)

4.1 Liikunta terveyden edistäjänä

Liikunta saa aikaan monia akuutteja ja pitkäaikaisia vasteita elimistössä. Kansanterveyden kannalta tärkeimpinä voidaan pitää positiivisia vasteita sydän- ja verenkiertoelimistöön, hengityselimistöön sekä tuki- ja liikuntaelimistöön. Osa liikunnan aikaansaamista fysiologisista muutoksista tapahtuu suoraan kohde-elimessä ja osa välittyy liikunnan aikaansaaman painonhallinnan ja painonpudotuksen kautta. Liikunnan aikaansaamat vasteet riippuvat henkilön vallitsevasta fyysisestä kunnosta, harjoittelun intensiteetistä, harjoitusten tiheydestä sekä niiden kestosta (McArdle ym. 2010, 470).

Ylipaino on riskitekijä monille sairauksille, kuten tyypin 2 diabetekselle, sydänsairauksille ja nivelrikolle. Painonpudotusta tapahtuu kun vuorokautinen energiankulutus ylittää vuorokautisen energiansaannin. Kaikki fyysinen aktiivisuus lisää energiankulutusta ja sitä kautta edistää painonpudotusta ja painonhallintaa. Pelkkä liikunnan lisääminen tiputtaa painoa vain maltilliseen tahtiin, joten painonpudotus on tehokkainta, kun myös ruuasta saatavaa energiamäärää ja tyydyttyneiden rasvojen määrää rajoitetaan. Ruokavalion ja liikunnan yhdistäminen tuovat myös pysyvimmän tuloksen. (Liikunnan Käypähoitosuositus 2012.) Pelkän liikunnan avulla voidaan kuitenkin vähentää erityisesti ektooppisia rasvoja. (Goedecke & Miclesfield 2014).

Erytyisesti kestävyysharjoittelu ja HIT –harjoittelu parantavat aerobista kuntoa. Aerobista kuntoa voidaan mitata maksimaalisen hapenottokyvyn (VO_{2max}) avulla. VO_{2max} -arvo kertoo henkilön aerobisesta kunnosta. VO_{2max} -arvo korreloi hengitys- ja verenkiertoelimistön kunnan kanssa. VO_{2max} -arvoon vaikuttaa useat tekijät, kuten hengityselimistön sekä keskus- ja ääreisverenkierron tehokkuus sekä aktiivisen lihaksen metabolia. Harjoittelun hapenottokykyä parantavat vaikutukset ovat sydämen toiminnan tehostuminen, valtimon ja laskimon happipitoisuuden eron kasvaminen, kapillaarien ja myoglobiinin määrän lisääntyminen,

mitokondrioiden toiminnan tehostuminen, oksidatiivisten entsyymien lisääntyminen ja mahdollisesti lihassolutyypin muuttuminen. Lihasten kapillaarisuonien lisääntyminen parantaa lihaksen verenvirtausta ja samalla tehostaa hapenkulkeutumista valtimoista lihaksiin. Myoglobiinit kuljettavat happea verenkierrossa, joten niiden määrän lisääntyminen parantaa kudosten hapenottokykyä huomattavasti. (McArdle ym. 2010, 459.) Mitokondrioiden määrä ja koko kasvaa lihassoluissa liikunnan vaikutuksesta, jolloin mitokondrioiden kokonaisaktiivisuus lisääntyy ja oksidatiivinen kapasiteetti paranee. Samalla myös oksidatiivisten entsyymien (sukkiinaatti dehydrogenaasi ja sitraattisyntaasi) määrä lisääntyy. Nämä tekijät lisäävät mitokondrioiden rasvahappo-oksidaatiota sekä terveillä että tyypin 2 diabetikoilla (Hey-Morgensen ym. 2010). Uusien mitokondrioiden syntymistä säätelee pääosin peroksisomien lisääntymisestä aktivoitunut reseptori- γ koaktivaattori (PGC-1 α), jonka määrää lisääntyy moninkertaiseksi erityisesti HIT- harjoittelun vaikutuksesta. Muutoksen saa aikaan luultavammin muutos harjoittelunaikaisessa adenosiinitrifosfaatin (ATP), adenosinimonofosfaatin (AMP) ja adosiidifosfaatin (ADP) suhteessa sekä adosiinimonofosfaatin aktivoiman kinaasin (AMPK) aktivaatio. (Gibala ym. 2012.)

Kaiken fyysisen aktiivisuuden avulla voidaan alentaa riskiä sairastua sydän- ja verisuonitautiin, kuten ateroskleroosiin ja sepelvaltimotautiin. Liikunta parantaa veren lipoproteiini - profiilia alentamalla veren kolesterolia soluihin kuljettavan LDL:n (engl. low-density lipoprotein, 'paha kolesteroli') määrää sekä lisäämällä kolesterolia soluista maksaan kuljettavan HDL:n (high-density lipoprotein, 'hyvä kolesteroli') määrää. Kolesterolit ovat solujen rakennerasvoja, joiden liiallinen kertyminen verisuonten endoteelikudokseen on ateroskleroosin ja muiden sydän- ja verisuonitautien merkittävä riskitekijä. Samalla myös veren triglyseridien määrä vähenee. Muutokset lipoproteiineissa johtuvat luultavasti fyysisen aktiivisuuden aikaansaamasta tehostuneesta triasyyliglyserolin puhdistumasta. (Tambalis ym. 2008.) Kestävyys- ja voimaharjoittelun on myös todettu alentavan myös verenpainetta erityisesti henkilöillä, joilla on kohonnut verenpaine. (Cornelissen & Smart 2013.) Kestävyysharjoittelun seurauksena sydämessä tapahtuu myös rakenteellisia muutoksia, kuten sydänlihaksen vasemman kammion tilavuuden suurentumista ja sen lihaksen seinämän vahvistumista ('urheilijan sydän'). Kaikki liikunta parantaa sydämen maksimaalista iskutilavuutta

ja maksimaalista lyöntitiheyttä, mutta erityisesti kestävyysharjoittelulla saavutetaan nämä vasteet. Myös perifeerinen verenkierto tehostuu. Lepoverenpaine laskee, vaikka plasman volyymi nouseekin säännöllisen liikuntaharjoittelun vaikutuksesta 12-20 %. (McArdle ym. 2010, 460-464.)

Liikuntaharjoittelun on todettu parantavan kudosten insuliiniherkkyyttä muun muassa alentamalla ektooppisten rasvojen määrää ja lisäämällä glukoosinkuljetusproteiinien (GLUT4) määrää. Akuutti liikuntaharjoittelu vaikuttaa veren glukoosipitoisuuteen useimmiten alentavasti, sillä lihasten glukoosinkäyttö on suurentunut. Lihasten glykogeeni alkaa hajota glukoosiksi, jolloin muodostuu myös laktaattia. Lihassupistuksen seurauksena lihasolujen pinnalla olevien insuliinin säätelemien glukoosinkuljetusproteiinien määrä lisääntyy, ja lihas saa nopeasti glukoosia käytettäväksi. Myös maksan glykogenolyysi ja glukoneogeneesi vilkastuu ja glukoosia vapautuu verenkiertoon. (Välimäki ym. 2007, 716.)

4.2 Harjoittelun intensiteetin vaikutus fysiologiaan vasteisiin

Harjoittelun intensiteetti voidaan määrittää esimerkiksi sykkeen tai maksimaalisen hapenkulutuksen perusteella. Harjoittelu voi olla matalaintensiteettistä, kohtalaiskuormitteista (MIT, engl. moderate intensity training) tai korkea-intensiteettistä (HIT, engl. high-intensity training). Eri intensiteetillä suoritettavat harjoitukset eroavat toisistaan muun muassa energiantuotoltaan. MIT harjoittelun energia tuotetaan aerobisesti, joten MIT harjoittelusta voidaan puhua kun aerobisen ja anaerobisen sykekynnyksen välillä harjoitellessa. HIT harjoittelun energia tuotetaan taas anaerobisesti, joten HIT harjoittelusta voidaan puhua kun anaerobinen kynnys on ylitetty. Aerobinen ja anaerobinen kynnys on jokaiselle yksilöllinen ja erityisesti kestävyysharjoittelu nostaa niitä.

HIT -harjoittelulla tarkoitetaan korkealla sykkeellä suoritettavaa lyhytkestoista anaerobista liikuntaharjoitetta. HIT -harjoittelusta käytetään myös termiä HIIT (engl. high-intensity interval training), kun halutaan korostaa harjoittelun intervaleista koostuvaa luonnetta. Harjoittelu koostuu yleensä muutamista sekunneista muutamiin minuutteihin kestävästä maksi-

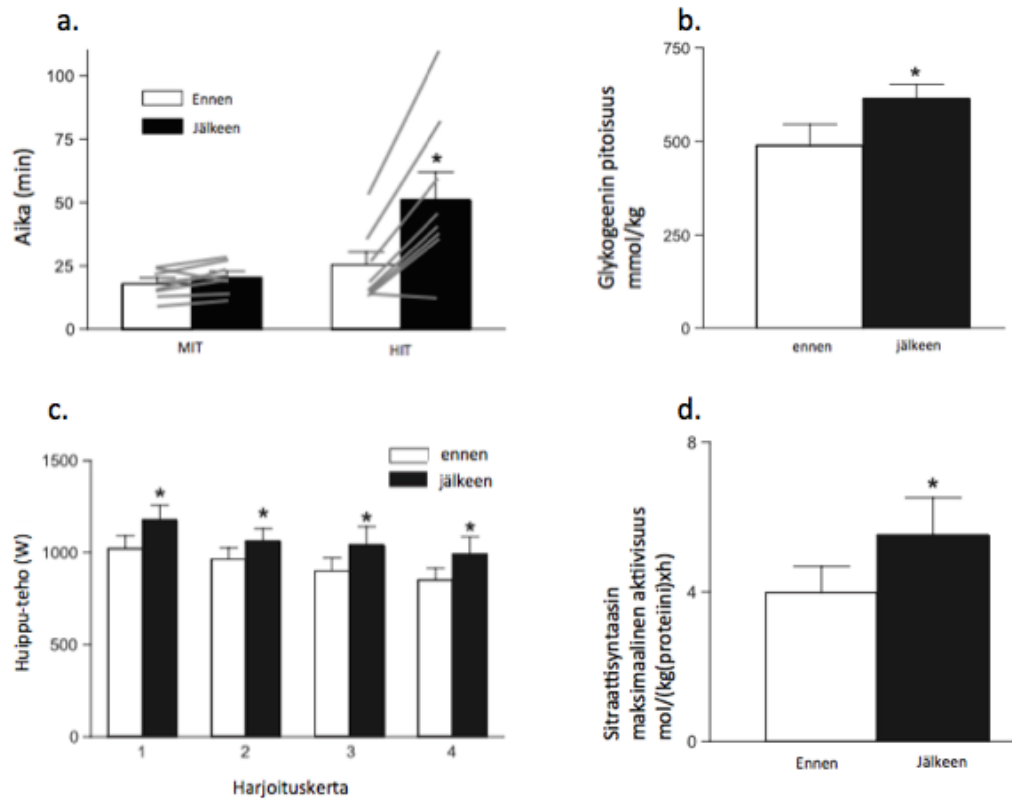
maalisista työjaksosta, jossa hapenkulutus on yli 90% maksimaalisesta. Tarkoituksena jokaisessa työjaksossa on tehdä työtä niin kovaa kuin fyysisesti on mahdollista (ns. all-in periaate). (Gibala & McGee 2008.) HIT -harjoittelun tulee olla niin kovaa, ettei sitä pysty jatkamaan muutamaa minuuttia pidempään, sillä harjoittelun aikana lihaksiin kertyy laktaattia ja metaboliitteja ja lihaksen ATP-varastot alkavat kulua loppuun (Kemi & Wisloff 2010). Työjaksojen välissä on palautus, joka on tavallisesti muutaman minuutin kestoinen lepo tai kevyt palauttava harjoittelu. Palauttavan harjoitteen intensiteetti on noin 50–60 % HIT -harjoituksen aikaisesta intensiteetistä. Palautuksen jälkeen harjoite toistetaan uudelleen esimerkiksi 4-10 kertaa. Harjoitukset voidaan suorittaa esimerkiksi pyörällä, juoksemalla, soutamalla tai hiihtämällä ja niitä voidaan soveltaa erilaisiksi harjoitteiksi kunnon ja halutun harjoituksen keston mukaan. Tyypillinen HIT -harjoite on pp-ergometrillä suoritettava ns. Wingaten testi, joka koostuu 30 sekunnin maksimaalisista kovatehoisista työjaksoista, joiden välillä on 4 minuutin aktiiviset palautukset. Perinteisesti Wingaten testiä käytetään anaerobisen tehon ja suorituskyvyn mittaamiseen. (Gibala & McGee 2008.)

Energiankulutus. HIT- harjoittelun on osoitettu aikaansaavan vastaavia fysiologisia vasteita kuin perinteisemmän MIT -harjoittelun. Skellyn ja kumppaneiden (2014) tutkimuksessa havaittiin HIT -harjoittelun lisäävän elimistön vuorokautista kokonaismetaboliala ja energiankulutusta yhtä tehokkaasti kuin tasainen pitkäkestoinen harjoittelu. HIT -harjoitus itsessään kuluttaa vähemmän energiaa kuin MIT -harjoitus, sillä se on ajallisesti huomattavasti lyhyempi ja sisältää vähemmän mekaanista työtä. HIT -harjoittelu lisää kuitenkin happivajetta eli EPOC:ia (engl. exercise-induced post oxygen consumption) enemmän kuin MIT -harjoittelu, jonka vuoksi HIT -harjoituksen jälkeinen energiankulutus on suurempaa kuin MIT -harjoituksen jälkeinen. Eroa saattaa selittää myös sympaattisen hermoston pidempi aktiivisuus HIT -harjoituksen jälkeen. (Skelly ym. 2014.)

Maksimaalinen hapenottokyky. HIT -harjoittelun on todettu osassa tutkimuksista parantavan maksimaalista hapenottokykyä jopa tehokkaammin kuin MIT -harjoittelun, mutta tulokset ovat osittain ristiriitaisia. Westonin ym. systemaattisessa katsauksessa kymmenestä HIT -tutkimuksesta yhdeksässä hapenoton huippuarvo nousi enemmän HIT -ryhmällä (19,4 %)

kuin MIT –ryhmällä (10,3 %). (Weston ym. 2014.) Kahden kuukauden liikuntaintervention aikana HIT -ryhmässä harjoitelleiden VO_{2max} parani 16%:lla ja matalalla intensiteetillä harjoitelleiden 9%:lla (Hawley & Gibala 2009). VO_{2max} -arvoa parantavan mitokondrioiden aktiivisuuden lisääntyminen voidaan havaita sitraattisyntaasin lisääntymisen kautta. Sitraattisyntaasin pitoisuus kasvaa jo kahden viikon HIT -harjoittelujakson aikana noin 40%:lla. (Gibala ym. 2012.)

Suorituskyky. HIT parantaa myös suorituskykyä nopeasti. Burgomaster ja kumppanit (2005) tutkivat kuuden HIT – harjoituksen aikaansaamaa muutosta suorituskyvyssä (n=16). Koehenkilöt jaettiin kahteen ryhmään, joista toinen ryhmä polki kohtalaisella intensiteetillä tasaaisesti ja toinen suoritti HIT – tyyppisesti 4-7 Wingaten testiä. Suorituskyvyn mittaamiseksi koehenkilöt polkivat ennen harjoitusjaksoa ja sen jälkeen samaa vastusta vastaan mahdollisimman pitkään. Jo kahden viikon HIT -harjoittelun jälkeen koehenkilöt jaksoivat polkea kaksinkertaisesti kauemmin. Myös anaerobinen työkapasiteetti parani, sillä ensimmäisen ja kuudennen harjoituskerran tehon välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä. Lihaksen lepo-glukoosipitoisuus kasvoi 26 %:lla HIT –harjoittelujakson aikana (kuva 8). Tämän kahden viikon jakson aikana ei kuitenkaan vielä havaittu muutosta VO_{2peak} -arvossa, josta voidaan päätellä suorituskyvyn parantuneen pääosin perifeerisen adaptaation seurauksena. (Burgomaster ym 2005.)



KUVA 8. Burgomasterin ym. (2005) tutkimuksessa tutkittiin kahden viikon HIT – harjoitusinterventioita vaikutuksia elimistöön. Kuva a. kuvaa suorituskyvyn paranemista. Palkit kuvaavat aikaa, jonka tutkittava on jaksanut polkea ennen ja jälkeen liikuntainterventiota samalla vastuksella. Kuva b. kuvaa glykogeenipitoisuuden muutosta luurankolihaksissa. Kuva c. kuvaa ensimmäisessä ja kuudennessa harjoituksessa tehtyjen neljän työjakson huipputehoa. Kuvassa d. on sitraattisyntaasin aktiivisuus ennen ja jälkeen harjoittelun. Kuva muokattu lähteestä Burgomaster ym. 2005.

Insuliiniherkkyys. Insuliiniherkkyttä koskevat HIT – ja MIT – harjoittelua koskevat tutkimukset ovat osittain ristiriitaisia, joten harjoittelumuotojen välillä ei ole selvää eroa. Osa tutkimuksista viittaa siihen, että HIT -harjoittelulla voitaisiin saavuttaa parempi glykeeminen kontrolli kuin MIT -harjoittelulla. Esimerkiksi Gibalan ja kumppaneiden (2013) tutkimuksessa todettiin, että luurankolihaksen GLUT4 -proteiinin määrä kasvaa HIT -

harjoittelun vaikutuksesta kaksinkertaiseksi pitkäkestoiseen MIT -harjoitteluun nähden, mutta luurankoli hasten insuliiniherkkyys paranee kuitenkin yhtä paljon huolimatta intensiteetistä. Insuliiniherkky yden paranemiseen vaikuttaa pääosin fyysisen aiheuttaman mekaanisen kuormituksen määrä ja sen aiheuttaman energiankulutuksen määrä. Sama vaikutus insuliiniherkky yteen voidaan saavuttaa siis hyvinkin kevyellä kuormituksella, jos kuormitus kestää huomattavasti pidempään ja saa aikaan saman energiankulutuksen kuin vastaava kovempi intensiteettinen harjoittelu. Iellamon ja kumppaneiden (2014) pitkittäistutkimuksessa vertailtiin HIT – ja MIT – harjoittelun vaikutuksia insuliiniherkky yteen sydänsairailta henkilöillä (N=36). Harjoittelujakso kesti 12 viikkoa ja koehenkilöt oli jaettu HIT – ja MIT – ryhmiin. Molempien ryhmien paastoglukoosi laski tilastollisesti merkitsevästi, mutta ryhmien välillä ei ollut eroa. Nämä tutkimukset viittaavat siihen, että HIT – ja MIT –harjoittelun aikaansaamien insuliiniherkky yttä parantavien vasteiden väliset erot ovat hyvin pieniä. (Iellamo ym. 2014.)

Sydän – ja verenkiertoelimistö. Erityisesti HIT -harjoitteluun on liitetty verisuonten endoteelin toiminnan paraneminen ja vasemman kammion morfologian paraneminen. Myös sydämen laajenemisessa, ejektiofraktiossa, lyöntivolyymissä ja systolisissa parametreissa saavutetaan muutoksia kun harjoitellaan, niin että syke on yli 95 % maksimisykkeestä. (Kemi & Wisloff 2010.) Onkin esitetty oletus, että HIT –harjoittelulla saavutettaisiin paremmat vasteet sydämen toimintaan kuin MIT –harjoittelulla. HIT –harjoittelua tulee kuitenkin vielä tutkia laajemmissa tutkimuksissa, jotta tiedetään, aiheuttaako se esimerkiksi komplikaatioita sydän- ja verisuonisairauksien riskiryhmissä. (Wisloff ym. 2009.)

Ektooppiset rasvat. HIT- ja MIT -harjoittelun on todettu vähentävän elimistön ektooppisten rasvojen määrää monissa tutkimuksissa yhtä tehokkaasti. Esimerkiksi Keatingin ja kumppaneiden (2015) tutkimuksessa havaittiin, että kuusi viikkoa kestänyt HIT- ja MIT- interventio (n=48) vähensi viskeraalisen rasvan ja maksan sisäisen rasvan määrää yhtä tehokkaasti. Toisaalta Hansenin ja kumppaneiden (2009) tyypin 2 diabeetikoilla (n=50) toteutetussa kuuden kuukauden interventiotutkimuksessa viskeraalirasvojen väheneminen oli nopeampaa HIT -harjoittelun seurauksena (2,0 kg vs. 1,0 kg).

Ajankäyttö ja miellyttävyys. HIT -harjoittelun vahvuutena verrattuna MIT -harjoitteluun on sen lyhytkestoisuus. Huolimatta iästä, sukupuolesta, etnisyydestä tai terveydentilasta yksi yleisimmistä syistä ihmisten inaktiivisuuteen on ajanpuute. HIT -harjoittelun lyhytkestoisuus houkuttelee monia kiireisiä ihmisiä liikkumaan enemmän. Toisille ihmisille kovatehoinen lyhyt HIT- harjoittelu on myös huomattavasti motivoivampaa kuin perinteinen tasasykkeinen harjoittelu, jonka monet voivat mieltää tylsäksi. (Weston ym. 2013.) HIT harjoittelu on kuitenkin raskasta ja vaatii paljon motivaatiota ja siksi ei sovi kaikille. Vielä ei myöskään tiedetä voidaanko HIT -harjoittelulla saada aikaan kaikkia samoja vasteita kuin MIT-harjoittelulla. HIT -harjoittelua koskevat tutkimukset ovat olleet pääosin hyvin lyhytkestoisia, joten tulevaisuudessa tulisi tutkia pitkäaikaisen HIT -harjoittelun vaikutuksia. Kovatehoinen HIT -harjoittelu voi saada aikaan nopeita muutoksia harjoittelun alussa, mutta vielä ei tiedetä hidastuvatko muutokset nopeammin kuin MIT -harjoittelussa. (Hawley & Gibala 2009.)

4.3 Liikunnan rooli tyypin 2 diabeteksen ennaltaehkäisyssä ja hoidossa

Tyypin 2 diabeteksen hoidon ja prevention kulmakiviä ovat elämäntapamuutokset ja taudin puhjettua mahdollinen lääkehoito. Ravitsemuksen ja liikunnan avulla voidaan saavuttaa huomattavia muutoksia ja hidastaa taudin etenemistä. Suomalaisen diabeteksen ehkäisy tutkimuksen mukaan jo 5 % painon lasku, 30 minuutin päivittäisen liikunnan lisääminen, ravinnon kuidun lisääminen ja rasvojen määrän vähentäminen 30 %:iin kokonaisenergiasta vähentää diabetesriskiryhmän sairastuvuutta 60 %:lla. (Välimäki ym. 2007, 728.) Liikunta on myös irrallisena ruokavaliosta erittäin tärkeässä roolissa ylipainon ennaltaehkäisyssä ja painonhallinnassa. Erityisesti viskeraalirasvan ja muun ektooppisen rasvan määrän vähentyminen on merkittävä tekijä tyypin 2 diabeteksen kannalta. (Goedecke & Miclesfield 2014.)

Tyypin 2 diabeteksen kannalta tärkeitä liikunnan aikaansaamia pitkäaikaisvaikutuksia ovat insuliiniherkkyyden paraneminen, mitokondrioiden aktiivisuuden lisääntyminen ja maksimaalisen hapenottokyvyn paraneminen (Little ym. 2014). Mitokondrioiden vähentynyt mää-

rä tai heikentynyt toiminta on yhdistetty insuliiniresistanssin syntyyn, mutta yhteys on kyseenalaistettu. Yhteyttä on selitetty sillä, että mitokondrioiden väheneminen johtaa rasvojen kerääntymiseen soluun, mikä sekoittaa insuliinisignalointia. Tyypin 2 diabeetikoilla mitokondrioiden määrä on voinut laskea 30 %. (Larsen ym. 2014.) Liikunta saa aikaan myös muutoksia luurankolihasproteiinien määrissä. Esimerkiksi tyypin 2 diabeteksen kannalta tärkeän GLUT4-proteiinin määrä lisääntyy. GLUT4 edesauttaa gluteiinin kulkua soluun. Myös IL-6:n määrä lihaksessa lisääntyy, millä on tulehdusta vähentävä vaikutus. (Little ym. 2011.)

Kestävyysliikunnalla on tyypin 2 diabeetikolle monia suotuisia vaikutuksia. Sen avulla paino ja viskeraalisen rasvan määrä vähenee, insuliiniherkkyys paranee, HbA1c-arvo eli soke-rihemoglobiiniarvo alenee, HDL-kolesterolin määrä lisääntyy ja triglyseridi-arvot laskevat, verenpaine laskee ja hengitys- ja verankieroelimistön suorituskyky paranee. Suositeltu kestävyysliikunnan määrä diabeetikoille on 30 minuuttia päivässä. (Liikunnan Käypä Hoito-suositus.) Hey-Morgensenin ja kumppaneiden liikunta-interventiotutkimuksessa todettiin kymmenen viikon kestävyysharjoitteluintervention parantavan tyypin 2 diabeetikoiden solujen insuliiniherkkyyttä 13 %:lla ja maksimaalista hapenottokykyä 12 %:lla. Kontrolliryhmään kuului henkilöitä, joilla ei ollut tyypin 2 diabetesta, mutta he olivat myös ylipainoisia. Heidän insuliiniherkkyys parani 22 %:lla ja maksimaalinen hapenottokyky 16 %:lla. Tutkimuksessa ryhmien välillä ei ollut eroa iässä, BMI:ssä tai harjoitustaustassa. (Hey-Morgensen ym. 2010.) Kestävyysliikuntaa suositellaan yhdistämään voimaharjoitteluun (Liikunnan Käypä Hoito-suositus).

Voimaharjoittelu on useille tyypin 2 diabeetikoille sopivin harjoittelumuoto, sillä ylipaino voi olla rajoite kestävyysharjoittelulle. Voimaharjoittelu lisää lihasmassaa ja vähentää kesi-vartalolihavuutta. Se myös lisää elimistön glukoosimetabolialla ja saattaa parantaa elimistön insuliiniherkkyyttä. Myös verenpaine alenee kuntosaliharjoittelun seurauksena. Holten ja kumppanit (2004) tutkivat voimaharjoittelun vaikutuksia tyypin 2 diabeetikoilla. Tutkimuksessa verrokkiryhmänä oli iältä, BMI:ltä ja harjoittelutaustaltaan vastaava ryhmä terveitä henkilöitä. Henkilöt harjoittivat toista jalkaansa kuuden viikon ajan ja toinen jalka oli kont-

rollina. Harjoitetun jalan lihasten insuliiniherkkyys parani tilastollisesti merkittävästi molemmissa ryhmissä, mikä voitiin todeta insuliini clamp –mittauksessa (kappale 6.6.2) sekä GLUT4 proteiinien, insuliinireseptorien, proteiinikinaasien ja glykogeenisyntaasin lisääntymisenä. (Holten ym. 2004.) Myös Sparks ja kumppanit (2013) tutkivat voimaharjoittelun vaikutuksia 9 kuukautta kestäneessä pitkäaikaisessa tutkimuksessa tyypin 2 diabeetikoilla. Tutkimuksissa havaittiin mitokondrioiden ja oksidatiivisen kapasitanssin paranevan tilastollisesti merkittävästi. Glukoositasapainossa tai maksimaalisessa hapenottokyvyssä ei kuitenkaan todettu tilastollisesti merkittävää muutosta. (Sparks ym. 2013.)

On selvää näyttöä siitä, että tyypin 2 diabetesta voitaisiin ennaltaehkäistä ja hoitaa erityyppisten liikuntamuotojen avulla. Valitettava tosiasia on kuitenkin se, että tyypin 2 diabeetikoita on useimmiten vaikea sitouttaa säännölliseen liikuntaharjoitteluun. Tyypin 2 diabeetikot ovat useimmiten ylipainoisia, joiden elämäntapoihin ei kuulu säännöllinen liikunta. Liikunta saattaa olla myös epämukavaa ja jopa kivuliasta johtuen ylipainosta. (Holten ym. 2004.)

5 TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää lyhyen liikuntaharjoitteluintervention vaikutusta sydämen rasvapitoisuuteen sekä intratorakaalisen rasvan määrään terveillä sekä tyyppin 2 diabeetikoilla (T2D). Lisäksi tarkoituksena oli selvittää harjoitusintensiteetin vaikutusta sydämen rasvoihin vertaamalla perinteistä aerobista kestävyysharjoittelua (MIT) lyhytkestoiseen kovaintensiteettiseen intervalliharjoitteluun (HIT).

Mahdollisia muutoksia sydämen ympärillä olevissa rasvamäärissä ja sydämen rasvaprosentissa verrattiin muutoksiin koko kehon rasvan määrässä, vatsan alueen rasvamassoissa, maksimaalisessa hapenottokyvyssä, koko kehon insuliiniherkkyydessä sekä veren lipidiarvoissa. Korrelaatioiden avulla selvitettiin, voidaanko joitakin tekijöistä pitää markkerina sydämen ektooppisten rasvamassojen määrän ennustamisessa.

Tutkimuskysymykset:

1. Onko liikuntaharjoittelun vaikutus intratorakaalisiin rasvamassoihin ja sydänlihaksen rasvapitoisuuteen erilainen terveillä ja tyyppin 2 diabeetikoilla?
2. Vaikuttaako HIT -harjoittelu intratorakaalisiin rasvamassoihin ja sydänlihaksen rasvapitoisuuteen eritavalla kuin MIT -harjoittelu?

Hypoteesit:

- A. T2D tutkittavilla on enemmän intratorakaalista rasvaa ja suurempi sydämen rasvapitoisuus verrattuna terveisiin koehenkilöihin. Liikuntaharjoittelu vähentää intratorakaalisten rasvojen määrää suhteessa enemmän T2D kuin terveillä.
- B. Perinteinen MIT- harjoittelu vähentää sydämen rasvakudoksen määrää enemmän kuin lyhytkestoinen HIT- harjoittelu, johtuen suuremmasta energiankulutuksesta.

6 MATERIAALIT JA MENETELMÄT

Tutkimus oli osa suurempaa tutkimuskokonaisuutta (NCT01344928), joka toteutettiin Valtakunnallisessa PET – keskuksessa, ja jolla oli Länsi-Suomen terveydenhoitopiirin eettisen toimikunnan myöntämä eettinen lupa (päätös 95/180/2010 §228). Tutkimus toteutettiin Helsingin julistuksen mukaisesti. Kaikki tutkittavat allekirjoittivat tutkimussuostumuksen ja tutkimus perustui vapaaehtoisuuteen. Tutkittavalla oli oikeus keskeyttää tutkimus koska tahansa.

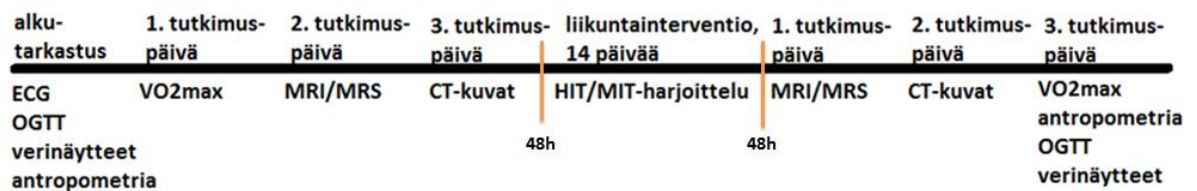
6.1 Koehenkilöt

Tutkimuksen koehenkilöt rekrytoitiin sanomalehti-ilmoitusten, henkilökohtaisten kontaktien sekä sähköisten- ja perinteisten ilmoitustaulu-ilmoitusten kautta. Tutkimuksesta kiinnostuneiden terveydentila kartoitettiin standardi kaavaa noudattavalla haastattelulla. Koehenkilöiden kriteereihin kuului 40–55 vuoden ikä ja BMI- arvo välillä 18,5–30 kg/m². Koehenkilöt eivät myöskään saaneet harrastaa säännöllistä liikuntaa. Terveiden ryhmään kuuluvilla koehenkilöillä tuli olla normaali sokeritasapaino (paastoglukoosi $\leq 6,0$ mmol/l ja sokerirasituskokeen kahden tunnin arvo $\leq 7,7$ mmol/l). Tyypin 2 diabeetikoilla diabetes tuli olla hyvässä hoitotasapainossa ja kahden tunnin sokerirasituskokeen arvo alle 10 mmol/l. Sokeritasapaino tarkistettiin oraalisella sokerirasituskokeella. Tutkimuksesta poissulkevia tekijöitä olivat korkea verenpaine (yli 140/90 mmHg), kaikki krooniset sairaudet, lääketieteelliset vammat tai loukkaantumiset jotka vaikuttavat jokapäiväiseen elämään, aiemmin sairastettu syömishäiriö, astma, aiempi anabolisten steroidien tai muiden substraattien käyttö, tupakointi viimeisen vuoden aikana, unilääkkeiden käyttö, alkoholin runsas käyttö, mikä muu tahansa tila, jonka tutkija voi kokea uhaksi tutkittavan turvallisuudelle tai vaarantaa tutkimusta tai häiritä tutkimustulosten tulkintaa, MRI -kuvausta häiritsevät ferromagneettiset objektit, nykyinen tai aiempi historia säännöllisen ja systemaattisen liikuntaharjoittelun parissa ja hapenottokyvyn huippuarvo (VO_{2Peak}) alle 40 ml·kg⁻¹·min⁻¹.

Tutkimukseen osallistui 28 tervettä miestä sekä 21 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa miestä tai naista. Terveistä koehenkilöistä kaksi lopetti tutkimuksen kesken, toinen johtuen kivusta lonkassa ja toinen johtuen henkilökohtaisista syistä, jolloin terveiden lopullinen määrä oli 13 henkilöä kummassakin harjoitusryhmässä. Diabeetikoiden ryhmästä neljä lopetti tutkimuksen kesken, johtuen henkilökohtaisesta syystä, paniikkikohtauksesta magneettikamerasa, liian raskaasta kuvausprotokollasta tai migreenistä harjoitusten aikana, jolloin diabeetikoiden lopullinen määrä oli 7 HIT -ryhmäläistä ja 10 MIT -ryhmäläistä. Kummankin ryhmän koehenkilöt jaettiin kahteen eri ryhmään, jotka erosivat harjoittelutyyppiltään. Toinen ryhmä harjoitteli MIT- tyyppisesti ja toinen HIT- tyyppisesti. Ryhmiin jakaminen tapahtui satunnaistetusti.

6.2 Tutkimusasetelma

Potentiaalisille koe-henkilöille suoritettiin alkutarkastus, jolla todettiin henkilön sopivuus tutkimukseen. Tutkimukseen ilmoittautuneet henkilöt suorittivat kuntotestin ja maksimaalisen hapenottotestin. Heille suoritettiin lääkärintutkimus, sokerirasituskoehä (OGTT) ja elektrokardiografia (EKG) sekä heiltä otettiin verikokeita.



KUVA 9. Tutkimuksen kulun aikajana.

Varsinainen tutkimus kesti kullekin koehenkilölle 20 päivää (kuva 9). Ennen ja jälkeen harjoittelujakson suoritettiin kolme päivää kestävä tutkimus. Harjoittelujakso kesti kaksi viikkoa, jonka aikana harjoituksia oli yhteensä kuusi. Tutkimuksen ensimmäisenä päivänä koehenkilöille suoritettiin sokerirasituskoehä sekä maksimaalinen hapenottokykytesti ($VO_{2max/peak}$). Sokerirasituskoehän tarkoituksena on mitata elimistön kykyä sietää ruuan mu-

kana tuleva glukoosimäärä. Maksimaalinen hapenottotesti kertoi koehenkilön aerobisesta kunnosta. Toisena päivänä koehenkilöille tehtiin MRI- ja MRS- tutkimukset vatsan alueen rasvamassojen sekä sydämen rasvapitoisuuden määrittämiseksi sekä calcium score. Kolmantena tutkimuspäivänä tehtiin CT –tutkimus, josta mitattiin sydämen epi- ja perikardiaalisten rasvamassojen tilavuus. Näitä tutkimuksia seurasi kahden viikon harjoittelujakso. Harjoitukset suoritettiin valvotusti PET -keskuksen tiloissa kuntopyörällä. Harjoittelujakson jälkeen suoritettiin samat kokeet kuin ennen harjoittelujaksoa, joskin hieman eri järjestyksessä (kuva 9).

6.3 VO₂max/peak

Koehenkilöiden maksimaalinen hapenottokyky eli VO₂max määritettiin polkupyöräergometri- testillä (Ergoline 800s, VIASYS Healthcare, Germany). Testi alkoi 50 W teholla ja tehoa lisättiin 30 W kahden minuutin välein, kunnes hapenotto ei enää kasvanut. Koehenkilöitä pyydettiin olemaan syömättä ja juomatta kaksi tuntia ennen testiä. Testi tehtiin noin viikko ennen harjoittelun aloitusta sekä noin 96 tuntia viimeisen harjoittelukerran jälkeen. Testi suoritettiin Paavo Nurmi- keskuksessa (Turku, Suomi).

Maksimaalisen hapenottokyvyn testissä mitattiin ventilaatiota sekä kaasujenvaihtumista (Jaeger Oxycon Pro, VIASYS Healthcare, Germany). Mittaustulos saatiin keskiarvona per minuutti. Tutkittavien hengityskaasujen vaihtuvuuden huippuarvo tuli olla $\geq 1,15$ ja kapillaarinäytteistä heti uupumisen jälkeen ja minuutin kuluttua uupumisesta mitattu (YSI 2300 Stat Plus, YSI Incorporated Life sciences, USA) laktaatin huippuarvon tuli olla $\geq 8,0$ mmol/l. Sykkeen huippuarvon (RS800CX, Polar Electro Ltd., Kempele, Suomi) ikään perustuva arvio (220-ikä) toteutui kymmenen lyönnin vaihteluvälillä lukuun ottamatta yhtä koehenkilöä molemmissa ryhmissä. Heidän kohdallaan ei siis saavutettu VO₂max arvoa, jolloin käytettiin VO₂peak-arvoa eli maksimaalista arvoa, jonka henkilö pystyy saavuttamaan.

6.4 Interventiot

Kukin koehenkilö suoritti kuusi liikuntaharjoitetta valvotusti PET-keskuksen tiloissa polkupyöräergometrillä. HIT- harjoitukset koostuivat 4-6:sta 30 sekunnin maksimaalista vedosta eli ns. Wingate testistä (Monark Ergomedic 828E, MONARK, Vansbro, Ruotsi). Vetojen välissä oli 4 minuutin palautumisaika, jolloin koehenkilöt saivat polkea ilman vastusta tai olla paikallaan. Ensimmäisessä ja toisessa harjoituksessa vetoja oli neljä, kolmannessa ja neljännessä viisi ja kahdessa viimeisissä kuusi. Tutkittavat tutustuivat HIT -harjoitteluun viikkoa ennen intervention alkua suorittamalla kaksi 30 sekunnin vetoa, jotta oppimisvaikutus intervention aikana väheni. Kussakin vedossa koehenkilö kiihdytti aluksi noin 5 sekunnin ajan maksimaaliseen nopeuteen ilman vastusta, kunnes vastus vapautettiin ja ajanotto alkoi. Polkupyöräergometrin vastus oli 7,5 % koehenkilön painosta. Koehenkilö polki 30 sekuntia niin voimakkaasti kuin pystyi, tavoitteenaan ylläpitää poljinnopeutena 60 rpm, jonka jälkeen vastus poistettiin ja koehenkilö sai palautua neljä minuuttia ennen seuraavaa vetoa.

MIT- harjoitukset koostuivat 40–60 minuutin tasaisesta pyöräilystä kevyellä intensiteetillä (Tunturi E85, Tunturi Fitness, Almere, Alankomaat), joka oli noin 60% VO_{2max} testin aikana määritetystä huippukuormasta. Kaksi ensimmäistä harjoitusta kesti 40 minuuttia, kolmas ja neljäs 50 minuuttia ja kaksi viimeistä 60 minuuttia.

6.5 Sydämen ektooppisen rasvan määrittäminen

6.5.1 Sydämen rasvaprosentti

Sydämen rasvaprosentti määritettiin MRS -kuvista. MRS -kuvat otettiin Philips Gyroscan Intera 1.5 T CV Nova Dual Scanner – laitteistolla (Philips Medical Systems, Alankomaat). Tutkittavat makasivat kamerassa paikallaan koko kuvauksen ajan. Lipidien ja veden määrittämiseksi käytettiin yhden vokselin spektroskopiaa PRESS sekvensillä.

Spektrissä vesi ja lipidin metyliini- ja metyyliiryhmät aiheuttivat korkeammat signaalit. Rasvahappojen taajuudella esiintyvien protonien lukumäärä laskettiin ja kerrottiin molekyyli-
limassalla ja eri triglyseridien suhteellisella arvolla, jolloin saatiin selvitettyä rasvojen ja-
kautuminen:

$$S_f = \frac{1}{3} A_f \sum_{i=1}^n \frac{b_i}{p_i} m_i(\text{tot})$$

jossa S_f = rasvan jakautuminen, $1/3$ = triglyseridien 1:3 rasvahapposuhde, A = piikin pinta-
ala, b_i = yleisimpien rasvahappojen määrä, p_i = protonien määrä piikin alueella ja m_i = trig-
lyseridin molekyyli-
limassa. Vastaava parametri laskettiin myös vedelle (S_w), jolloin $b = 1$ ja
 $m =$ veden molekyyli-
limassa. Spektrin alueet laskettiin ilman filttiä tai sovitusta taajuuden
avulla. Spektristä tutkittiin CH_3 , $(\text{CH}_2)_{n-2}$, βCH_2 , αCH_2 ja CH_2 – ryhmiä, jotka sijaitsivat
kaksois-sidoksisten CH -ryhmien vieressä. Tämän jälkeen rasvapitoisuus voitiin laskea kaa-
valla:

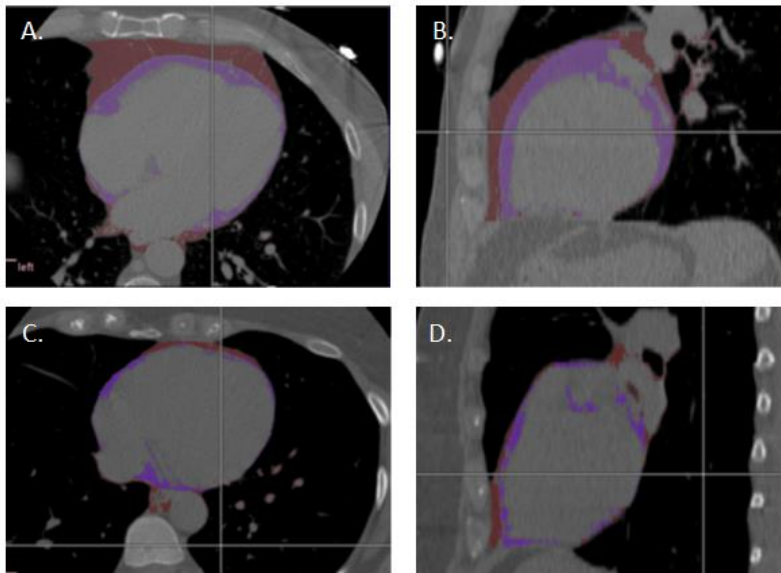
$$F\% = \frac{S_f}{S_w/0,78}$$

6.5.2 Peri- ja epikardiaalinen rasvamassa

Peri- ja epikardiaalisen rasvan määrä määritettiin CT -kuvista. CT -kuvat otettiin PET -
kuvien yhteydessä GE Advance PET/CT scanner – laitteistolla (General Electric Medical
Systems, Milwaukee, WI, USA). CT – kuvauksessa käytettiin 'calcium score' menetelmää,
jota käytetään tavallisesti kalkkeutuneiden koronaarisuonien havaitsemiseen. Tutkittava
makasi paikallaan koko kuvauksen ajan.

CT –kuvat siirrettiin DICOMclient –ohjelmasta tietokoneen muistiin ja kaikki kuvat analy-
soitiin randomisoidusti saman tutkijan toimesta. Kuvien analyysiin käytettiin Carimas 2.9 –
ohjelmaa (PET -keskus, Suomi). Mittaukset suoritettiin aksiaalisesta näkökulmasta, koh-

tisuorasti sydämen pintaa vastaan (kuva 10A ja 10C). Analyysi alkoi rajaamalla CT-kuvista perikardium, joka näkyi kuvissa vaaleana viivana sydämen ympärillä. Perikardiumin sisään jäävä rasva on epikardiaalista rasvaa ja sen ulkopuolelle jäävä rasva perikardiaalista rasvaa. Kun perikardium oli rajattu koko sydämen alueelta, aloitettiin uusi ROI:n rajaaminen. Nyt kuvista rajattiin kaikki rintakehän rasva, sydän mukaan lukien. Tämän alueen analyysi antoi tulokseksi epikardiaalisen ja perikardiaalisen rasvan yhteismäärän, josta miinustamalla epikardiaalisen rasvan määrä saatiin perikardiaalisen rasvan määrä. Rajausten jälkeen analyysi rajattiin koskemaan rasvakudokselle määritettyä intensiteettiä eli -195:n ja -45:n välistä aluetta. Tämän jälkeen rasvojen tilavuudet analysoitiin Carimaksen analyysitoiminnolla ja tulokset siirrettiin Excel-taulukkoon.



KUVA 10. Kuvassa on esitetty näkymä, jossa epikardiaalinen ja perikardiaalinen rasvamaassa on rajattu ja saatu näkyviin kuvan intensiteettiä säätämällä. Kuvat A ja C ovat poikkaisleikkauksia ja kuvat B ja D ovat pitkittäisleikkauksia. Kuvat A ja B ovat henkilön, jolla intratorakaalista rasvaa on paljon ja kuvat C ja D henkilön, jolla sitä on vähän. Violetit alueet ovat perikardiaalista rasvamassaa ja viininpunaiset perikardiaalista rasvamassaa.

6.6 Insuliiniherkkyysmittaukset

6.6.1 OGTT

Koe-henkilöille suoritettiin kahden tunnin oraalinen sokerirasituskoehä 75 grammalla glukosia. Tutkimusta edelsi 12 tunnin paasto. Tutkittava joi 330 ml:aa nestettä, joka sisälsi 75 grammaa glukosia (Nutrical[®], Nutricia Medical, Turku, Finland). Verinäytteet kerättiin ennen nesteen juomista ja 15, 30, 60, 90 ja 120 minuuttia juomisen jälkeen. Verinäytteistä määritettiin glukosi-, insuliini- ja C-peptiditasot.

6.6.2 Insuliini- clamp

Insuliini- clamp tekniikalla mitattiin koehenkilöiden koko kehon kykyä käyttää glukosia eli insuliiniherkkyttä. Mittausmenetelmä perustuu siihen, että seerumin insuliini nostetaan nopeasti korkealle fysiologiselle tai suprafysiologiselle tasolle ja pidetään siellä jatkuvalla insuliini-infusiolla. Tavoitteena on estää maksan glukosin tuotto. Plasman glukosipitoisuus pidetään fysiologisella tasolla (5 mmol/l) infusoimalla glukosia tarvittavalla nopeudella. Tässä steady-state tilassa glukosi-infusion määrä on sama kuin koko kehon glukosin käyttö ja siitä voidaan mitata elimistön insuliiniherkkyttä. Mitä parempi kudosten insuliiniherkkyys on, sitä enemmän hän kykenee käyttämään glukosia ja sitä suurempia glukosi-infusio annoksia tarvitaan.

Tutkittavat tulivat insuliini-clamp kokeeseen vähintään 10 tunnin paastotilassa. Tutkittavien toinen kyynärlaskimo kanyloitiin insuliinin ja glukosin infuusiota varten. Potilaalle annettiin tutkimuksessa insuliinia (Actrapid, 100 U/ml, Novo Nordisk A/S, Bagsvaered, Tanska) sekä glukosia. Insuliini-infusio oli neljän ensimmäisen minuutin ajan 40 mU yhtä elimistön pinta-alan neliometriä kohden, jonka jälkeen maksimissaan seitsemään minuuttiin asti 20 mU/m² ja loppuajan 10 mU/m². Glukosia alettiin annostelemaan neljä minuuttia insuliini-infusion aloituksen jälkeen pitoisuudella, joka laskettiin kaavalla [potilaan pai-

$0,1 \text{ g} \cdot \text{h}^{-1}$. Kun glukoosia oli infusoitu kymmenen minuutin ajan, sen pitoisuutta nostettiin kaksinkertaiseksi. Tämän jälkeen veren normaali glukoosipitoisuus (5 mmol/l) ylläpidettiin säätelemällä glukoosin infuusiota. Glukoosipitoisuutta seurattiin 5-10 minuutin välein otetuilla valtimoverinäytteillä. Verinäyte (vähintään 0,5 ml) otettiin artealisoidusta laskimosta hepariiniplasmaputkeen ja sentrifugoitiin (heraeus Biofigure Pico, Heraeus Instruments GmbH&Co, Hanau, Saksa) ja analysoitiin glukoosianalysaattorilla (Analox GM9/GM7, Instruments Ltd, Hammersmith, London, Englanti).

Tutkimuksen perusteella voidaan laskea M-arvo (metaboloitunut glukoosi), joka kuvaa koko kehon insuliiniherkkyyttä. M-arvon käyttö perustuu oletukseen, että hyperglykemian aikana steady-state-olosuhteissa infusoitu glukoosin määrä on yhtä suuri kuin glukoosin käyttö. M-arvo lasketaan 20 minuutin aikajaksoissa alkaen 20 minuutin kohdalta. Ensimmäistä 20 minuutin ajanjaksoa ei oteta huomioon epäluotettavuuden vuoksi. M-arvo saadaan kaavalla:

$$M - arvo = \frac{1}{p \times \sum_i t_i} \times [\sum_i \left(t_i \times v_i \times \frac{1}{300} \right) + (G1 - G2) \times 0,19 \times p \times 180]$$

jossa p =koehenkilön paino, $\sum_i t_i$ = ajanjakson pituus, t_i =jakson pituus (min), v_i = jakson infuusionopeus (ml/h), $G1$ = glukoosikonsentraatio ajanjakson alussa, $G2$ = glukoosikonsentraatio ajanjakson lopussa, $0,19$ = glukoosin jakaantumistilavuus (kg/l) ja 180 = glukoosin molekyylipaino (mg/mmol).

6.7 Antropometria

Koehenkilöiden painon ja pituuden suhdetta arvioitiin painoindeksin eli BMI -arvon avulla. Painoindeksiä varten mitattiin koehenkilön paino sekä pituus. Indeksia lasketaan kaavalla:

$$\text{painoindeksi} = \text{paino (kg)} \div (\text{pituus (m)})^2$$

Painoindeksin arvoa verrataan asteikkoon, jonka perusteella henkilö voidaan luokitella ali- yli- tai normaalipainoiseksi. Painoindeksi on vain suuntaa-antava mittari, eikä pelkästään sen pohjalta voida arvioida henkilön antropometriaa. Se ei esimerkiksi ota huomioon henkilön lihasten määrää suhteessa rasvapitoisuuteen.

Koehenkilöiden kehonkoostumus mitattiin käyttäen bioimpedanssi-menetelmää (InBody 720, Mega Electronics Ltd., Kuopio, Finland). Kehonkoostumus mitattiin Paavo Nurmi keskuksessa (Turun Yliopisto, Turku) Menetelmässä kehon läpi johdetaan pieni vaihteleva virta, joka liikkuu elektrodilta toiselle. Sähkövirta läpäisee nopeammin rasvattomat vettä sisältävät kudokset ja solunulkoisen veden kuin rasvakudoksen ja luun. Tämä perustuu luun ja rasvan matalampaan elektrolyyttipitoisuuteen. Mitä korkeampi elektrolyyttipitoisuus on, sitä matalampi on sähköinen resistenssi. (McArdle 2010, 748-749). Bioimpedanssi on melko luotettava tapa mitata kehonkoostumusta, mutta laitteiden välillä voi olla huomattavia eroja. Laitteen sisäinen tarkkuus onkin huomattavasti parempi kuin yksittäisten laitteiden välinen tarkkuus. Jos halutaan seurata henkilön kehonkoostumuksen muutoksia, onkin tärkeää, että vertailevat mittaukset tehdään samalla laitteella.

6.8 Verimittaukset

Verikokeet otettiin ennen harjoittelun alkua sekä harjoittelujakson jälkeen. Verikokeista tutkittiin verisolujen määrää, hematokriittiä, hemoglobiinia, proteiinien kokonaismäärää, maksan entsyymejä, laktaattia, rasvaprofiilia, kreatiinia, virtsahappoja ja glykosyloitua hemoglobiinia. Rasvaprofiiliin kuului vapaat rasvahapot, triglyseridit, kokonaiskolesteroli, LDL sekä HDL.

6.9 Tilastolliset analyysit

Kaikkien tulosten esittämisessä on käytetty keskiarvoja ja keskihajontoja. Muuttujiin liittyvät muutosprosentit ovat yksilöiden muutosten keskiarvoja. Aineiston tilastolliseen ana-

lysointiin käytettiin kaksisuuntaista ANOVA:a, jossa riippuvana muuttujana oli toistetut mittaukset (pre- tai post-interventio) ja riippumattomana muuttujana haluttu ryhmä (MIT vs. HIT tai terveet vs. diabeetikot). Muuttujien normaali jakautuminen tarkistettiin Shapiro-Wilkin testillä (arvo yli 0,5). Kokonaisrasvan, epikardiaalisen rasvan, perikardiaalisen rasvan, sydämen rasvapitoisuuden, paasto glukoosin, paasto insuliinin, kahden tunnin insuliinin, subkutaanirasvan, HDL:n, rasvaprosentin ja M-arvon datalle tehtiin logaritmimuunnos, jotta arvot saatiin normaalisti jakautuneiksi. Viskeraalirasvan datalle tehtiin neliöjuurimuunnos, jotta arvot saatiin normaalisti jakautuneiksi. Tutkittavat koehenkilöt, joilta puuttui post- mittaustuloksia, johtuen keskeytyksestä tai teknisestä viasta, on sisällytetty tilastollisiin analyyseihin. SAS-ohjelmisto arvioi näille henkilöille post-arvon perustuen muilla henkilöillä tapahtuvaan keskiarvoiseen muutokseen. Korrelaatiotutkimuksissa käytetty menetelmä oli Pearsonin menetelmä. Suoritimme aineiston tilastolliset analyysit SAS – ohjelmalla (versio 9.3 Windowsille SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Tilastollisesti merkitsevinä pidettiin arvoja, joiden $p < 0.05$.

7 TULOKSET

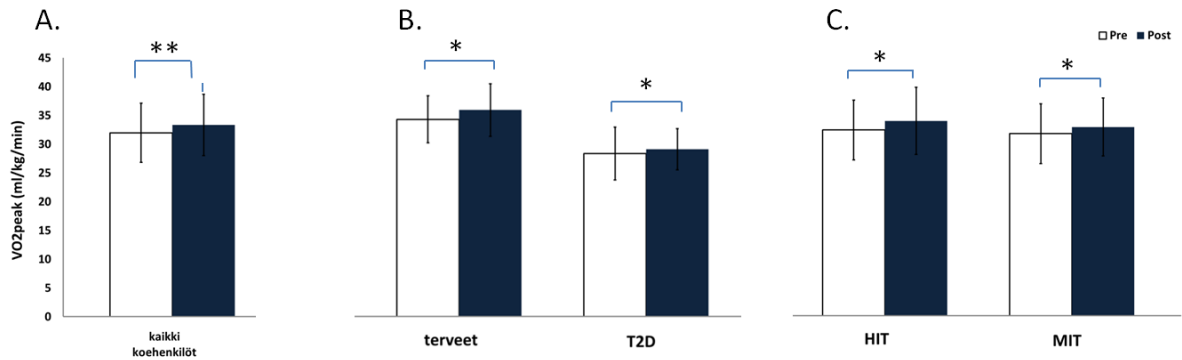
Tutkimukseen osallistui yhteensä 49 koehenkilöä, joista 28 oli terveitä ja 21 tyypin 2 diabeetikkoja. Terveistä keskeytti kaksi ja diabeetikoista kolme koehenkilöä. Terveiden ryhmä koostui vain miehistä, mutta diabeetikoiden ryhmässä oli myös naisia. Tutkimukseen osallistuneiden diabeetikkojen BMI, rasvaprosentti, paastoglukoosi, paasto-insuliini ja kahden tunnin sokeri-arvo olivat alun poikkileikkaustilanteessa tilastollisesti merkitsevästi korkeampia kuin terveiden arvot (taulukko 3).

TAULUKKO 3. Tutkittavia kuvailevat perusarvot. P-arvo kuvaa muutoksen tilastollista merkitsevyyttä. Viimeisessä sarakkeessa on verrattu terveiden ja tyypin 2 diabeetikoiden pre-arvoja lähtötilanteessa.

	TERVEET			T2D			terveet vs T2D
	pre 28	post 26	p-arvo (pre vs post)	pre 21	post 18	p-arvo (pre vs post)	p-arvo (pre)
N							
IKÄ (v)	48 ± 5			49 ± 4			
SUKUPUOLI (M/N)	28/0			13/8			
PITUUS (cm)	179 ± 4			172 ± 8			
PAINO (kg)	83,6 ± 8,8	82,7 ± 8,6	0.2	89,6 ± 11,8	86,9 ± 11,1	0.05	0.1
BMI (kg/m ²)	26,1 ± 2,4	25,7 ± 2,4	0.1	30,1 ± 2,7	29,5 ± 2,6	0.04	<0.001
RASVAPROSENTTI (%)	22,5 ± 4,1	21,4 ± 4,4	<0.001	32,6 ± 8,1	31,2 ± 7,6	0.4	<0.001
VATSANALUEEN SUBKUTAANIRASVA (kg)	4,2 ± 1,4	4,1 ± 1,3	0.004	7,4 ± 2,8	7,0 ± 2,4	0.005	<0.001
VATSANALUEEN VISKERAALIRASVA (kg)	2,8 ± 1,0	2,7 ± 1,5	0.02	3,5 ± 1,6	3,1 ± 1,3	0.003	0.2
KOKONAISS- KOLESTEROLI (mmol/l)	5,0 ± 0,3	4,4 ± 0,8	<0.001	4,8 ± 0,7	4,5 ± 0,8	0.01	0.5
HDL (mmol/l)	1,4 ± 0,4	1,3 ± 0,3	0.005	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,4	0.06	0.6
LDL (mmol/l)	3,1 ± 0,8	2,7 ± 0,7	<0.001	2,8 ± 0,6	2,4 ± 0,7	0.02	0.05
PLASMAN PAASTOGLUKOOSI (mmol/l)	5,5 ± 0,35	5,7 ± 0,3	0.02	7,1 ± 1,03	6,0 ± 0,7	0.7	<0.001
SEERUMIN PAASTO- INSULIINI	5,4 ± 2,66	7,0 ± 3,7	0.04	16,4 ± 11,2	14,8 ± 8,6	0.9	<0.001
2 TUNNIN GLUKOOSI OGTT:SSÄ (mmol/l)	5,8 ± 1,2	6,0 ± 0,9	0.5	10,8 ± 2,6	9,7 ± 2,6	0.1	<0.001

Harjoittelun jälkeen tutkittavien koko joukkoa tarkastellessa hapenottokyvyn maksimiarvo parani keskimäärin 3 %:lla (p=0.004; n=49) (kuva 11A). Tyypin 2 diabeetikoiden maksimaalinen hapenottokyky oli lähtötilanteessa huonompi kuin terveiden (p<0.001). Terveiden

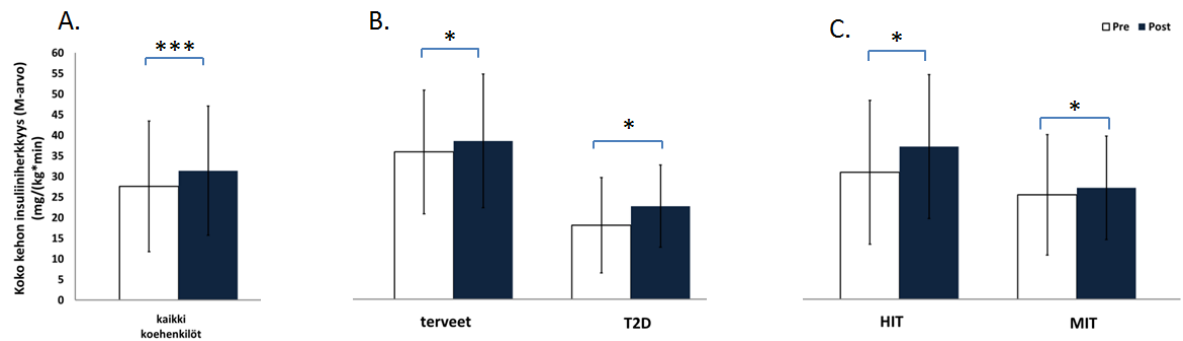
VO_{2peak}-arvo parani keskimäärin 4 %:lla ja tyypin 2 diabeetikoiden 2 %:lla (kuva 11B) eikä ryhmien harjoitteluvasteessa ollut eroa (p=0.09; n=49) (kuva 11B). Koko ryhmällä (terveet + tyypin 2 diabeetikot) HIT harjoittelu paransi kuntoa 5 %:lla ja MIT- harjoittelu 2 %:lla. HIT- harjoitelleella ryhmällä olikin suuntaus suurempaan kuntomuutokseen kuin MIT- harjoitelleilla (p=0.05; n=49) (kuva 11C).



KUVA 11. Liikuntaharjoittelun vaikutukset aerobiseen kestävyyskuntoon (VO_{2peak}) koko tutkimusryhmällä, terveillä ja tyypin 2 diabeetikoilla sekä harjoitusmenetelmän (HIT vs. MIT) suhteen tarkasteltuna. Kuvassa A on otettu huomioon kaikki tutkimushenkilöt (n=49), kuvassa B tutkimushenkilöt on jaoteltu terveisiin (n=28) ja tyypin 2 diabeetikoihin (n=21) ja kuvassa C tutkimushenkilöt on jaoteltu HIT- (n=24) ja MIT- (n=25) harjoitteluryhmiin. Tutkimuksen koehenkilöiden VO_{2peak} – arvo parani kaikissa ryhmissä eikä ryhmien harjoitteluvasteissa ollut eroa. Symboli * kuvastaa pre- ja post-tilanteiden välisen muutoksen merkitsevyyttä seuraavasti: * p<0.05, ** p<0.01.

Diabeetikoiden koko kehon insuliiniherkkyys (M-arvo) oli lähtötilanteessa huonompi kuin terveiden (p<0.001) (kuva 12B). Tutkittavien koko joukkoa tarkastellessa M-arvo parani keskimäärin 25 %:lla (p<0.001; n=49) (kuva 12A). Terveiden M-arvo parani keskimäärin 14 %:lla (p= 0.04; n=28) ja tyypin 2 diabeetikoiden 42 %:lla (p=0.05; n=21) eikä ryhmissä tapahtuneiden muutosten välillä ollut eroa (kuva 12B). Myös HIT- ja MIT- harjoitelleiden M-arvo parani yhtäläisesti (31 % ja 20 %, vastaavasti), eikä liikuntamuotojen välillä ollut eroa (kuva 12C). Koska terveiden ja diabeetikkojen eikä harjoitusmenetelmien harjoitusvas-

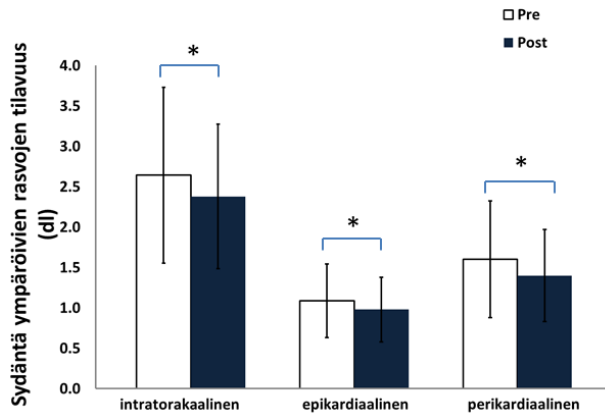
teissa ollut eroa, emme tarkastelleet terveitä ja tyypin 2 diabeetikkoja erikseen HIT- ja MIT- ryhminä.



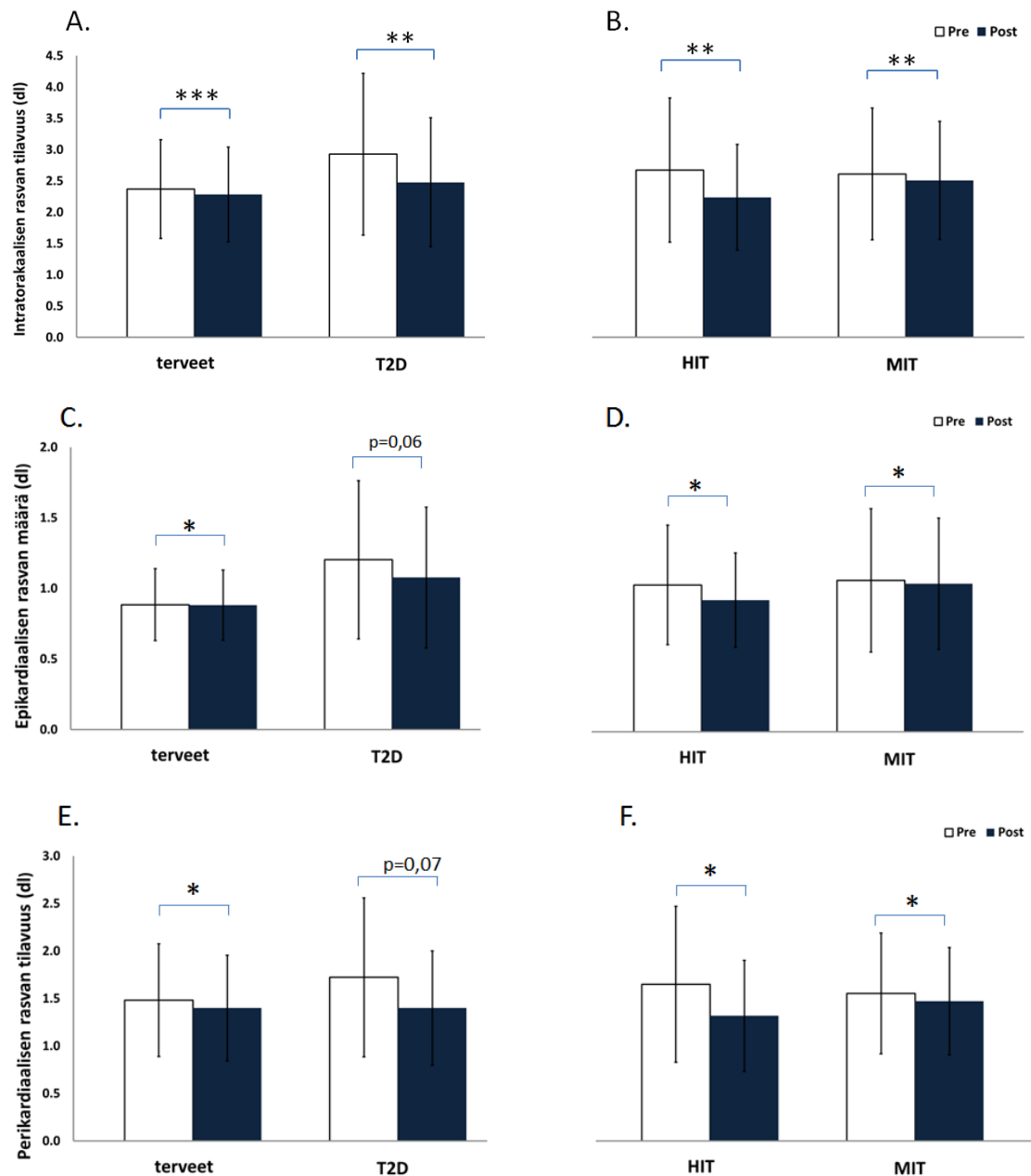
KUVA 12. Liikuntaharjoittelun vaikutukset koko kehon insuliiniherkyyteen (M-arvo) koko tutkimusryhmällä, terveillä ja tyypin 2 diabeetikoilla sekä harjoitusmenetelmän (HIT vs. MIT) suhteen tarkasteltuna. Kuvassa A on otettu huomioon kaikki tutkimushenkilöt (n=49), kuvassa B tutkimushenkilöt on jaoteltu terveisiin (n=28) ja tyypin 2 diabeetikoihin (n=21) ja kuvassa C tutkimushenkilöt on jaoteltu HIT- (n=24) ja MIT- (n=25) harjoitteluryhmiin. Harjoittelu paransi kaikkien ryhmien M-arvoa eikä ryhmien välisessä harjoitteluvasteessa ollut eroja. Symboli * kuvastaa pre- ja post-tilanteiden välisen muutoksen merkitsevyyttä seuraavasti: * p<0.05 ja *** p<0.001.

Terveiden ja tyypin 2 diabeetikoiden intratorkaalisen rasvan tai erikseen jaettuna epikardiaalisen ja perikardiaalisen rasvan tilavuuksissa ei havaittu eroa lähtötilanteessa (p=0.21, p=0.06 ja p=0.48, vastaavasti). Tutkittavien koko joukkoa tarkastellessa intratorakaalinen rasva väheni keskimäärin 4 %:lla (p<0.001; n=49). Myös erikseen tarkasteltuna sekä epikardiaalisen (p=0.001, n=49) että perikardiaalisen (p=0.002, n=49) rasvan määrä väheni 4 %:lla, kun tarkastellaan koko tutkimusjoukkoa (Kuva 13). Terveiden (n=28) intratorakaalinen, epikardiaalinen ja perikardiaalinen rasva väheni kahden viikon liikuntaintervention vaikutuksesta (p<0.001, p=0.01 ja p=0.01, vastaavasti), mutta tyypin 2 diabeetikoilla (n=21) rasva väheni tilastollisesti merkitsevästi vain, kun massoja tarkasteltiin yhteenlaskettuna intratorakaalisen rasvana (p=0.007). (Kuva 14A, 14C ja 14E.) HIT ja MIT -harjoittelu vähensi epikardiaalisen (5 % ja 3 %, vastaavasti) ja perikardiaalisen (5 % ja 4 %, vastaavasti)

rasvan määrää yhtä tehokkaasti (kuva 14B, 14D ja 14F). Koska ryhmien välillä ei havaittu eroa, emme tarkastelleet terveitä ja tyyppin 2 diabeetikkoja erikseen HIT- ja MIT- ryhmänä.

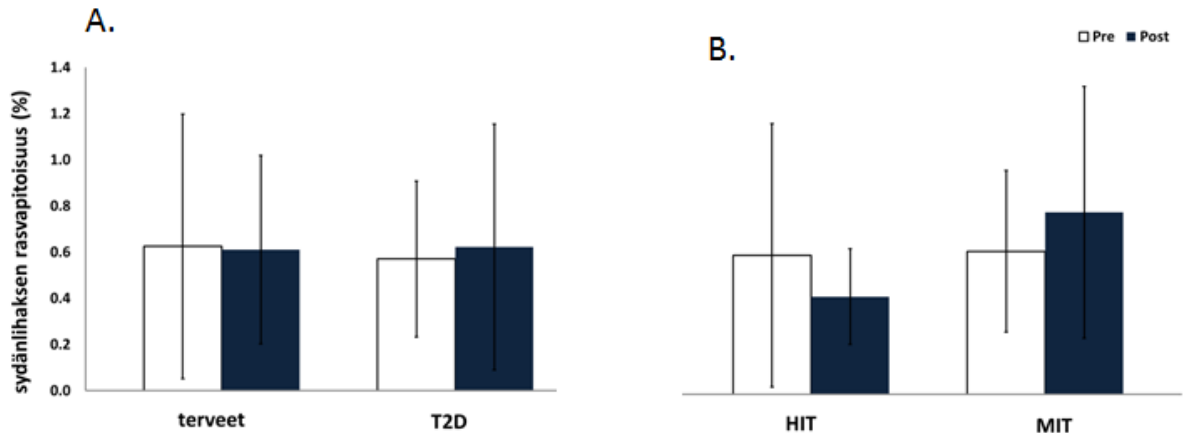


KUVA 13. Sydäntä ympäröivien intratorakaalisten rasvojen muutokset koko tutkimusjoukolla (n=49). Intratorakaalisten rasvojen määrä väheni tilastollisesti merkitsevästi sekä yhtenä rasvakertymänä että erikseen epi- ja perikardiaalisena rasvana tarkasteltuna. Symboli * kuvastaa pre- ja post-tilanteiden välisen muutoksen merkitsevyyttä seuraavasti: * $p < 0.05$.



KUVA 14. Liikuntaharjoittelun vaikutukset intratorakaalisiin rasvoihin terveillä (n=28) ja tyyppin 2 diabeetikoilla (n=21) sekä harjoitusmenetelmän (HIT, n=24 vs. MIT, n=25) suhteen tarkasteltuna. Kuvat A ja B kuvaavat intratorakaalisen rasvan tilavuutta (epi- + perikardiaalinen), kuvat C ja D epikardiaalisen rasvan tilavuutta ja kuvat E ja F perikardiaalisen rasvan tilavuutta. Ryhmien harjoitteluvasteessa ei havaittu eroja. Symboli * kuvastaa pre- ja post-tilanteiden välisen muutoksen merkitsevyyttä seuraavasti: * p<0.05, ** p<0.01 ja *** p<0.001.

Tutkimuksessamme terveillä (n=14) ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla koehenkilöillä (n=14) ei ollut eroa sydämen rasvapitoisuuden määrässä lähtötilanteessa. Kahden viikon liikuntainterventio ei aikaansaanut muutosta sydämen rasvapitoisuudessa koko ryhmän tasolla tai erikseen terveillä ja diabeetikoilla (p=0.47 ja p=0.45, vastaavasti) tai HIT- (n=15) ja MIT- (n=13) ryhmillä tarkasteltuna (kuva 15A ja 15B).



KUVA 15. Sydämen sisäisen rasvapitoisuuden muutokset terveillä ja tyypin 2 diabeetikoilla sekä HIT- ja MIT- ryhmillä. Sydänlihaksen rasvapitoisuus ei muuttunut tilastollisesti merkitsevästi missään ryhmässä.

Sydämen epikardiaalinen rasva korreloi pre- ja post-tilanteessa BMI:n ja viskeraalirasvan kanssa ja post-tilanteessa koko kehon rasvaprosentin kanssa. Perikardiaalinen rasva korreloi pre ja post tilanteessa viskeraalirasvan ja HDL:n kanssa sekä pre -tilanteessa M-arvon kanssa ja post-tilanteessa subkutaanirasvan ja koko kehon rasvaprosentin kanssa. Sydämen sisäinen rasvapitoisuus ei korreloinut minkään muuttujan kanssa (taulukko 4).

TAULUKKO 4. Taulukossa on kuvattu intratorakaalisten rasvojen korrelaatiota antropometriaan, VO_{2peak}-arvoon, M-arvoon ja rasvaprofiiliin pre- ja post-tilanteissa (n=49). Korostetut korrelaatiot ovat tilastollisesti merkitseviä.

			rasva-	BMI	VO _{2peak}	M-arvo	viskeraali-	ihonalais-	HDL	LDL
			prosentti				rasva	rasva		
INTRA-TORAKAALINEN	PRE	R-arvo	-0,13	0,35	0,06	-0,33	0,83	0,09	-0,36	-0,02
		p-arvo	0,42	0,03	0,7	0,04	<0,001	0,6	0,02	0,9
(EPI + PERI)	POST	R-arvo	0,63	0,43	-0,14	-0,09	0,83	0,61	-0,61	0,25
		p-arvo	0,006	0,02	0,5	0,6	<0,001	<0,01	0,01	0,3
EPI-KARDIAALINEN	PRE	R-arvo	-0,08	0,43	-0,03	-0,25	0,66	0,12	-0,29	-0,05
		p-arvo	0,64	0,006	0,8	0,1	<0,001	0,4	0,07	0,8
	POST	R-arvo	0,49	0,44	-0,14	-0,03	0,61	0,42	-0,48	0,29
		p-arvo	0,04	0,07	0,5	0,9	<0,001	0,09	0,06	0,3
PERI-KARDIAALINEN	PRE	R-arvo	-0,14	0,22	0,11	-0,34	0,81	0,05	-0,36	0,01
		p-arvo	0,37	0,17	0,5	0,04	<0,001	0,8	0,02	1,0
	POST	R-arvo	0,64	0,67	0,23	-0,19	0,85	0,64	-0,62	0,21
		p-arvo	0,005	0,003	0,2	0,3	<0,001	<0,01	0,01	0,4

8 POHDINTA JA JOHTOPÄÄTÖKSET

Tutkimuksemme oli tietämyksemme mukaan ensimmäinen, joka tutki kahden erilaisen liikuntaharjoittelumenetelmän vaikutusta intratorakaalirasvoihin sekä sydämen rasvaprosenttiin terveillä ja tyypin 2 diabeetikoilla. Tutkimuksemme tavoitteena oli selvittää, vaikuttaako kahden viikon HIT- ja MIT – harjoittelu sydämen ektooppisiin rasvamassoihin eri tavalla ja onko harjoitteluvaste erilainen tyypin 2 diabeetikoilla ja terveillä tutkimushenkilöillä. Tutkimuksessamme kahden viikon liikuntaharjoittelu paransi koko tutkimusjoukon kestävyyskuntoa 4 %:lla ja M-arvoa 25 %:lla. Liikuntaharjoittelu vähensi intratorakaalista rasvaa sekä terveillä että tyypin 2 diabeetikoilla, eikä ryhmien välillä havaittu eroja. Intratorakaalinen rasva väheni yhtä paljon HIT- ja MIT- harjoittelumuotojen seurauksena.

Tutkimuksessamme ei havaittu eroja terveiden ja tyypin 2 diabeetikoiden intratorakaalisten rasvojen määrässä tai sydämen rasvapitoisuudessa. Aikaisemmassa kirjallisuudessa tyypin 2 diabeetikoiden intratorakaalisen rasvan määrä ja sydämen rasvapitoisuus ovat olleet suurempia kuin terveiden. Intratorakaalisen rasvan on todettu olevan lisääntynyt esimerkiksi Vasquesin ja kumppaneiden (2014) tutkimuksessa, jossa tutkittiin hoikkia ($BMI=23,0 \pm 2,2 \text{ kg/m}^2$), ylipainoisia ($BMI=35,0 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$) ja T2D ($BMI= 36,3 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$) naisia ($n=68$). Tutkimuksen diabeetikoilla oli epikardiaalista rasvaa enemmän kuin hoikilla ja ylipainoisilla ($p<0.05$) ja perikardiaalista rasvaa enemmän kuin hoikilla ($p=0.05$). McGavokin ja kumppaneiden (2007) tutkimuksessa ($n=134$) havaittiin, että tyypin 2 diabeetikoiden sydämen rasvapitoisuus oli jopa kaksinkertainen terveisiin nähden (kuva 3). Kirjallisuuden perusteella näyttäisi siltä, että sydämen rasvapitoisuus on kohonnut henkilöillä, jotka ovat sairastaneet tyypin 2 diabetesta jo useamman vuoden. Tutkimuksessamme tyypin 2 diabeetikoilla oli vaihteleva diabeteshistoria, mikä saattaa selittää sen, että ryhmien välillä ei havaittu eroa. On myös ehdotettu, että sydämen sisäisen rasvan määrä lisääntyy suhteessa insuliiniresistanssiin. (McGavok ym. 2007.) Valitettavasti tätä opinnäytetyötä viimeisteltäessä meillä ei ollut vielä käytössä tuloksia sydämen insuliiniherkkyydestä.

Tutkimuksemme ensimmäinen tutkimuskysymys oli, että onko liikuntaharjoittelun vaikutus intratorakaalisiin rasvoihin ja sydämen rasvapitoisuuteen erilainen terveillä ja tyypin 2 diabeetikoilla. Terveillä ja tyypin 2 diabeetikoilla ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa kahden viikon harjoitusvasteessa (kuva 14A, 14C ja 14E). Liikuntainterventio vähensi intratorakaalisten rasvojen määrää 4 %:lla sekä terveillä että tyypin 2 diabeetikoilla. Kahden viikon liikuntainterventiotutkimuksessa havaitsemamme intratorakaalisen rasvan väheneminen on samassa linjassa aikaisempien tutkimusten kanssa. Kim ja kumppanit (2009) tutkivat epikardiaalisen rasvan määrän muutosta 12 viikon aerobisella liikuntainterventiolla ylipainoisilla mieshenkilöillä. Tutkimuksen koehenkilöiden ikä, BMI ja VO_{2peak} vastasi tutkimuksemme tyypin 2 diabeetikoiden arvoja. Tutkimuksessa havaittiin liikuntaintervention vähentävän epikardiaalisen rasvakerroksen paksuutta 9 %:lla ($p < 0.001$) ja muutoksen olevan prosentuaalisesti kaksinkertainen BMI:n tai painon muutokseen nähden. Myös Montin ja kumppaneiden (2015) tutkimuksessa havaittiin, että 6 kuukauden liikunta-intervention suorittaneilla metabolista oireyhtymää, mutta ei diabetesta, sairastavilla koehenkilöillä epikardiaalisen rasvan määrä laski tilastollisesti merkittävästi verrattuna liikkumattomaan kontrolliryhmään ($p = 0.004$). Tutkimuksessamme terveiden epikardiaalisen rasvan määrä väheni ($p = 0.01$), mutta tyypin 2 diabeetikoilla oli ainoastaan suuntaus määrän vähenemiseen ($p = 0.06$). Montin ja Sain tutkimusten perusteella voidaan olettaa, että pidemmällä liikuntainterventiolla koehenkilöidemme intratorakaaliset rasvat olisivat vähentyneet entistä enemmän.

Tutkimuksemme toinen tutkimuskysymys oli, että vaikuttaako HIT –harjoittelu intratorakaaliseen rasvaan ja sydämen rasvapitoisuuteen eritavalla kuin MIT –harjoittelu. Hypoteesimme oli, että perinteinen aerobinen harjoittelu vähentää sydämen ektooppisen rasvakuoksen määrää enemmän kuin lyhytkestoinen HIT- harjoittelu. HIT- ja MIT- ryhmien välillä ei kuitenkaan havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja (kuva 14B, 14D ja 14F). Liikuntamuodot vähensivät myös vatsanalueen viskeraalista rasvaa ja ihonalaisrasvaa yhtä tehokkaasti. Tärkeintä näyttäisi olevan sydämen ja muun kehon tekemä kokonaistyö, eikä niin-

kään rasiuksen kesto. Tutkimuksemme kattoi vain kuusi harjoituskertaa ja on mahdotonta sanoa, olisiko HIT- ja MIT- harjoittelun välille muodostunut eroja, jos interventio olisi ollut pidempi.

Sydämen rasvapitoisuus ei muuttunut harjoittelun seurauksena tilastollisesti merkitsevästi terveillä eikä diabeetikoilla. Jonker ym. (2013) tutki tyypin 2 diabeetikoita kuuden kuukauden liikuntainterventiotutkimuksessa. Myöskään Jonkerin tutkimuksessa ei havaittu muutosta sydämensisäisen rasvan määrässä, vaikka perikardiaalisen rasvan määrä väheni. Toisaalta Sain ja kumppaneiden (2013) poikkileikkaustutkimuksessa havaittiin, että urheilijoilla on pienempi sydämen rasvapitoisuus kuin kontrollihenkilöillä. Sydämen sisäinen rasva väheni myös Schrauwen-Hinderling ja kumppaneiden (2010) 12 viikon liikuntainterventiotutkimuksessa tilastollisesti merkitsevästi. Voikin olla, että sydämen rasvapitoisuus alkaa laskea vasta, kun liikuntaharjoittelu jatkuu pidemmän jakson, kuin tutkimuksemme kaksi viikkoa. On myös mahdollista, että kahdessa viikossa tapahtuneet erot ovat niin pieniä, että niitä on vaikea havaita MRS -menetelmällä.

Vertasimme intratorakaalisten rasvojen muutosta pre- ja post- tilanteessa useisiin fysiologisiin muuttujiin (taulukko 5 ja 6). Emme havainneet terveiden ja tyypin 2 diabeetikoiden tai HIT- ja MIT- harjoitelleiden välillä merkittäviä eroja, joten käsittelemme korrelaatioita koko tutkimusjoukossa (n=49). Odotetusti havaitsimme epikardiaalisen ja perikardiaalisen rasvan korreloivan toistensa kanssa, mutta hieman yllättäen korrelaatiota sydämen sisäisen ja intratorakaalisen rasvan välillä ei havaittu. Näyttäisikin siltä, että sydämen rasvapitoisuus ei ole riippuvainen sydämen ympärillä olevista rasvoista. Tutkimuksessamme rasvapitoisuus ei korreloinut myöskään M-arvon, painon, BMI:n tai koko kehon rasvaprosentin kanssa. McGavokin ja kumppaneiden tutkimuksessa (2007) rasvapitoisuus korreloi viskeraalirasvojen määrän kanssa, mutta tutkimuksessamme ei löydetty vastaavaa korrelaatiota. Perikardiaalinen ja epikardiaalinen rasva korreloi rasvaprosentin ja BMI:n kanssa, mikä on vastaava löydös kuin esimerkiksi Taguchin (2005) tutkimuksessa. Elimistön rasvaprosenttiin vaikuttavat viskeraaliset ja ihonalaiset rasvat, jotka molemmat korreloivat odotetusti epikardiaalisen rasvan kanssa. Vastaava korrelaatio on löydetty muun muassa jo aiemmin esi-

tellyssä Kimin ym. (2009) tutkimuksessa. HDL korreloi negatiivisesti yhteenlasketun intratorakaalisen rasvan kanssa, mikä kertoo siitä, että intratorakaalisen rasvan vähentyessä HDL -kolesterolin määrä lisääntyy. HDL on niin sanottua hyvää kolesterolia, joten löydös on hyvä. Useissa tutkimuksissa on osoitettu, että suuri HDL-pitoisuus on valtimosairauksien ennaltaehkäisyn kannalta hyväksi, sillä se kuljettaa kolesterolia pois verisuonista. Myös aiemmissa tutkimuksissa viskeraalirasvojen vähenemisen on havaittu olevan yhteydessä HDL:n määrän lisääntymiseen (Danielsen ym. 2013).

Intratorakaalisten rasvojen tilavuuksissa ja sydämen rasvapitoisuuksissa oli suuria yksilöllisiä eroja, minkä vuoksi tutkimusdatan hajonta oli suurta. Esimerkiksi tyyppin 2 diabeetikoiden rintakehän kokonaisrasvan lähtötilanteen arvot vaihtelivat 0,9 dl ja 5,1 dl:n välillä ja terveiden 1,2 dl ja 3,5 dl:n välillä. Diabeetikoiden ja terveiden koehenkilöiden välillä saatettaisiinkin havaita eroja, jos tutkittavien koehenkilöiden määrä olisi huomattavasti suurempi, jolloin yksilölliset erot eivät vaikuttaisi yhtä merkittävästi tulokseen. Tyyppin 2 diabeetikoiden ryhmään onkin vielä tulossa lisää koehenkilöitä, joten tulee olemaan mielenkiintoista nähdä syntykö ryhmien välille eroa kun tutkittavien lukumäärä kasvaa.

Diabeetikoiden insuliiniherkkyyttä kuvaava M-arvo oli lähtötasossa matalampi kuin terveiden. Liikuntaharjoittelu paransi sekä terveiden että tyyppin 2 diabeetikoiden M-arvoa tilastollisesti merkitsevästi, ilman tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä (kuva 12B). M-arvo kasvoi molemmilla harjoitteluryhmillä (HIT ja MIT), eikä harjoittelumuotojen välillä havaittu eroa (kuva 12C). Diabeteksen hoidon kannalta oli merkittävää huomata, että jo kahden viikon liikuntainterventiolla voidaan parantaa koko kehon insuliiniherkkyyttä.

Tyyppin 2 diabeetikoiden VO_{2peak} -arvo oli tilastollisesti merkitsevästi matalampi kuin terveiden ennen tutkimusta ($p < 0.001$). Koko ryhmää tarkasteltaessa VO_{2peak} parani 4 %:lla ($p = 0.001$), eikä terveiden ja tyyppin 2 diabeetikoiden VO_{2peak} -arvon muutoksen välillä havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa. HIT – harjoitelleiden VO_{2peak} -arvossa oli suuntaus merkittävämpään kunnon paranemiseen verrattuna MIT – ryhmään ($p = 0.05$) (kuva 11A). Tämä tutkimuslöydös oli vastaavan suuntainen kuin Hawleyn ja Gibalan (2009) kaksi kuu-

kautta kestäneen liikuntainterventio tutkimuksen sekä Westonin (2014) katsauksen kanssa, jotka on esitelty kappaleessa 4.2.

Tämän tutkimuksen vahvuuksia olivat tutkimusmenetelmät ja tutkimusasetelma. Tutkimus keskittyi terveiden ja tyyppin 2 diabeetikoiden välisiin eroihin, mutta myös samalla HIT- ja MIT- harjoittelun välisiin eroihin. Koska tutkimus oli osa suurempaa tutkimusta, käytössä oli laaja kirjo dataa, mikä mahdollisti esimerkiksi kattavat korrelaatiotutkimukset. Käytössä olleet menetelmät olivat hyvin validoituja. CT-kuvien käyttöä voidaan pitää MRI -kuvien rinnalla yhtenä tarkimmista menetelmistä epi- ja perikardiaalisen rasvan määrittämisessä (Kankaanpää ym. 2006). Myös sydämen rasvaprosentin mittaaminen MRS:ää hyödyntäen on validoitu menetelmä (Hocking ym. 2013).

Tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää intervention lyhyttä kestoja. Esimerkiksi muutaman kuukauden interventiojaksolla olisi voitu havaita merkittävämpiä fysiologisia muutoksia. Myös tutkittavien määrä oli suhteellisen pieni, mutta toisaalta tyyppillinen vaativalle, tarkalle ja kalliita kuvantamismenetelmiä sisältävälle interventio-tutkimukselle. CT- ja MRS- kuvat analysoitiin manuaalisesti. Analyysissä näkyy väkisin tutkijan yksilöllinen käsiala. Sama tutkija teki kuitenkin kaikkia analyysit, joten yksilöllinen käsiala oli joka kuvassa sama, jolloin analyysidatan sisäistä tarkkuutta voidaan pitää hyvänä. Erityisen hankalaksi osassa CT -kuvista osoittautui sydämen alareuna, jossa osassa kuvista maksa nousi sydämen päälle. Tutkimuksen tulos olisi ollut vielä luotettavampi, jos samat kuvat olisi analysoinut myös toinen tutkija ja tuloksista olisi esimerkiksi laskettu keskiarvo.

Vain kaksi viikkoa kestänyt interventio antoi uutta tutkimusdataa lyhytkestoisen liikuntaintervention fysiologisista vasteista. Tutkimuksessa havaitsimme, että kahden viikon liikuntainterventio vähentää sydämen intratorakaalisten rasvojen (epikardiaalinen + perikardiaalinen rasva) määrää sekä terveillä että tyyppin 2 diabeetikoilla molemmilla harjoitteluintensiteeteillä. Tutkimuksemme perusteella HIT -harjoittelua voidaan pitää yhtä hyvänä harjoitusmuotona kuin perinteistä MIT -harjoittelua. Tulevaisuudessa voisikin olla tarpeellista harkita HIT – tyyppisen harjoitteluvaihtoehdon lisäämistä liikuntasuosituksiin. Myös terve-

ysalan ammattilaisten olisi hyvä lisätä tietämystään HIT – harjoittelusta, jota MIT harjoittelun rinnalla voitaisiin suositella vähän liikkuville ja elämäntapasairauksien riskiryhmiin kuuluville henkilöille myös HIT – vaihtoehtoa. HIT voisi olla kiireisen ihmisen ratkaisu tai tarjota lisämotivaatiota ja vaihtelua monen kuntoilijan harjoitteluun.

9 LÄHTEET

Bertaso A.G., Bertol D., Duncan B.B., Fobba M. 2013. Epicardial Fat: Definition, Measurements and Systematic Review of Main Outcomes. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 101(1): 18-28.

Brenner D.J. & Hall E.J. 2007. Computed Tomography - An Increasing Source of Radiation Exposure. *The New England Journal of Medicine*. 357(22):2277-2284.

Burgomaster K.A., Hughes S.C., Heigenhauser G.J.F, Bradwell S.N. & Gibala M.J. 2005. Six sessions of sprint interval training increases muscle oxidative potential and cycle endurance capacity in humans. *Journal of Applied Physiology* 98:1985-1990.

Cornelissen V.A. & Smart N.A. 2013. Exercise training for Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association* 2(1): 1-18.

Danielsen K.K., Svendsen M., Maehlum S. & Sundgot—Borgen J. 2013. Changes in Body Composition, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Eating Behavior after an Intensive Lifestyle Intervention with High Volume of Physical Activity in Severely Obese Subjects: A Prospective Clinical Controlled Trial. *Journal of Obesity*. Julkaistu online 22.5.2013, ar-kistointitunnus 10.1155/2013/325464.

Davidovich D., Gastaldelli A. & Sicari R. 2013. Imaging cardiac fat. *European Heart Journal of Cradiovascular Imaging* 14(7): 625-630.

Dey D., Nakazato R., Debiap L., Berman D.S. 2012. Epicardial and thoracic fat – Noninvasive measurements and clinical implications. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 2(2): 85-93.

Diabeteksen Käypä Hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Sisätautilääkäreiden yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Julkaistu 12.9.2013.

Friedman D.J., Wang N., Meigs J.B., Hoffmann U., Massaro J.M., Fox C.S. & Magnani J.W. 2014. Pericardial Fat is Associated With Atrial Conduction: The Framingham Heart Study *The Journal of the American Heart Association* 3:1-10.

Gaborit B., Abdesselam I, Dutour A. 2013. Epicardial Fat: More than Just an “Epi” Phenomenon? *Hormone and Metabolic Research* 45: 1-11.

Gibala M.J. & Jones A.M. 2013. Physiological and Performance Adaptations to High-Intensity Interval Training. *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series* 76: 51–60.

Gibala M.J., Little J.P., MacDonald M.J. & Hawley J.A. 2012. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *Journal of Physiology* 590: 1077-1084.

Gibala M.J. & McGee S.L. 2008. Metabolic Adaptations to Short-term High-Intensity Interval Training: A Little Pain for a Lot of Gain? *Exercise and Sport Sciences Reviews* 36(2): 58-63.

Goedecke J.H. & Micklesfield L.K. 2014. The Effect of Exercise on Obesity, Body Fat Distribution and Risk for Type 2 Diabetes. *Medicine and Sport Science* 60:82-93.

Hansen D., Dendale P., Jonkers R.A.M., Beelen M., Menders R.J.F, Corluy L., Mullens A., Berger J., Meeusen R. & van Loon L.J.C. 2009. Continuous low- to moderate-intensity exercise training is as effective as moderate- to high-intensity exercise training at lowering blood HbA1c in obese type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 52(9):1789-1797.

Hartwig V., Giovannetti G., Vanello N., Lombardi M., Landini L. & Simi S. 2009. Biological Effects and Safety in Magnetic Resonance Imaging: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 6: 1778-1798.

Hattersley A.T. 2007. Prime suspect: the *TCF7L2* gene and type 2 diabetes risk. *Journal of Clinical Investigation* 117: 277-279.

Hawley J.A. & Gibala M.J. 2009. Exercise intensity and insulin sensitivity: how low can you go? *Diabetologia* 52:1709–1713.

Hey-Mogensen M., Hojlund K., Vind B.F., Dela F., Beck-Nielsen H., Fernström M. & Sahlin K. 2010. Effect of physical training on mitochondrial respiration and reactive oxygen species release in skeletal muscle in patients with obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia* 53(9): 1976-1985.

Holten M.K., Zacho M., Gaster M., Juel C., Wojtaszewski J. & Dela F. 2004. Strength Training Increases Insulin-Mediated Glucose Uptake, GLUT4 Content, and Insulin Signaling in Skeletal Muscle in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 53(2): 294-305.

Iacobellis G. 2009. Epicardial and Pericardial Fat: Close, but Very Different. *Obesity* 17(4): 625.

Iellamo F., Caminti G., Sposato B., Viale C., Massaro M., Rosano G. & Volterrani M. 2014. Effect of High-Intensity interval training versus moderate continuous training on 24-h blood pressure profile and insulin resistance in patients with chronic heart failure. *International Journal of Emergency Medicine* 9:547–552.

Jonker J., Mol P., Vries S., Widya R., Hammer S., Schinell., Meer R., Gans R., Webb A., Kan H., Koning E., Bilo H. & Lamb H. 2013. Exercise and Type 2 Diabetes Mellitus:

Changes in Tissue-specific Fat Distribution and Cardiac Function. *Radiology* 269(2): 434-442.

Kahn S.E., Cooper M.E., Prato S.D. 2014. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet* 383: 1068-1083.

Kankaanpää M., Lehto H-R., Pärkkä J.P., Komu M., Viljanen A., Ferrannini E., Knuuti J., Nuutila P., Parkkola R. & Iozzo P. 2006. Myocardial Triglyceride Content and Epicardial Fat Mass in Human Obesity: Relationship to Left Ventricular Function and Serum Free Fatty Acid Levels. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(11):4689-4695.

Kaur J. 2014. A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome. *Cardiology Research and Practice*. E-julkaisu 11.3.2014.

Keating S.E., Hackett D.A., Parker H.M., O'Connor H.T., Gerofi J.A., Sainsbury A., Barker M.K., Chuter V.H., Caterson I.D., George J. & Johnson N.A. 2015. Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity. *Journal of Hepatology*. Julkaistu online-versiona ennen lehtijulkaisua.

Kemi O.J. & Wisloff U. 2010. High-Intensity Aerobic Exercise Training Improves the Heart in Health and Disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 30: 2-11.

Kim M-K., Tomita T., Kim M-J., Sasai H., Maeda S. & Tanaka K. 2009. Aerobic exercise training reduces epicardial fat in obese men. *Journal of Applied Physiology* 106: 5-11.

Koulu M & Tuomisto J. 2001. *Farmakologia ja toksikologia*, 6. Painos. Medicina, Suomi.

Lahesmaa M., Orava J., Scalin-jääntti C., Soinio M., Hannukainen J., Noponen T., Kirjavainen A., Iida H., Kudomi N., Enerbäck S. Virtanen K.A. & Nuutila P. 2014. *Journal of Endocrinology and Metabolism* 99(1): 28-35.

Lau D.W.C. 2010. Diabetes and weight management. *Primary Care Diabetes* 4 (1): 24–30.

Larsen S., Danielsen J.H., Sondergård S.D., Vigelsoe D., Dybboe R., Skaaby S., Dela F. & Helge J.W. 2014. The effect of high-intensity training on mitochondrial fat oxidation in skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. E-julkaisu 21.3.2014.

Larsen S, Skaaby S., Helge J.W. & Dela F. 2014. Effects of exercise training on mitochondrial function in patients with type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes* 5(4): 482–492.

Liikunnan Käytä Hoito –suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Käypä hoito -johtoryhmän asettama työryhmä. Julkaistu 2.12. 2010.

Lim S & Meigs J. 2013. Ectopic fat and cardiometabolic and vascular risk. *International Journal of Cardiology* 169: 166-176.

Liu L., Mei M., Yang S., Li Q. 2014. Roles of Chronic Low-Grade Inflammation in the Development of Ectopic Fat Deposition. Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation*.

Little J.P., Gillen J.B., Percival M.E., Safdar A., Tarnopolsky M.A., Punthakee Z., Jung M.E. & Gibala M. 2011. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology* 111 (6): 1554-1560.

Masuzaki H., Sata M. 2013. Ectopic fat deposition and global cardiometabolic risk: New paradigm in cardiovascular medicine. *The Journal on Medical Investigation* 60: 1-14.

McArdle W.D., Katch F.I. & Katch V.I. 2010. *Exercise Physiology. Seitsemäs painos*. Lippincott Williams & Wilkins, USA.

McGavok J.M., Lingvay I., Zib I., Tillery T., Salas N., Unger R., Levine B.D., Raskin P., Victor R.G. & Szczepaniak L.S. 2007. Cardiac Steatosis in Diabetes Mellitus. A ¹H-Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Circulation* 116: 1170-1175.

Monti M., Di Renzi P., Pirro M.R., Borgognoni F. & Vincentelli G.M. 2015. New evidences about the strict relationship between the epicardial fat and the aerobic exercise. *IJC Metabolic & Endocrine* 6:55-58.

Nolan C.J., Damm P. & Prentki M. 2011. Type 2 Diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 378: 169-181.

Osborn O. & Olefsky J.M. 2012. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nature Medicine* 18(3):363-374.

Rehn T.A., Winett R.A, Wisloff U. & Rornmo O. 2013. Increasing Physical Activity of High Intensity to Reduce the Prevalence of Chronic Diseases and Improve Public Health. *Open Cardiovascular Medicine Journal* 7:1-8.

Sai E., Shimada K., Yokoyama T., Sato S., Miyazaki T., Hiki M., Tamura Y., Aoki S., Wataida H., Kawamori R & Daida H. 2013. Association between Myocardial Triglyceride Content and Cardial Function in Healthy Subjects and Endurance Athletes. *PLoS ONE* 8(4):e61604. Julkaistu online- versiona.

Schrauwen-Hinderling V.B., Hesselink M.K.C, Meex R., Made S., Schaër M., Lamb H., Wildberg J.E., Glatz J., Snoep J., Kooi M.E. & Schrauwen P. 2010. Improved Ejection Fraction after Exercise Training in Obesity Is Accompanied by Reduced Cardiac Lipid Content. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 95(4):1932–1938.

Schrauwen-Hinderling V.B., Meex R., Hesselink M.K.C., Weijer T., Leiner T., Schär M., Lamb H., Wildberg J.E., Glatz J., Schrauwen P. & Kooi M.E. 2011. Cardiac lipid content is unresponsive to a physical activity training intervention in type 2 diabetic patients, despite improved ejection fraction. *Cardiovascular Diabetology* 10:47.

Shah N., Sattar A., Benanti M, Hollander S., Cheuck L. 2006. Magnetic Resonance Spectroscopy as an Imaging Tool for Cancer: A Review of the Literature. *Journal of American Osteopathic Association* 106 (1): 23-27.

Shimabukuro M., Kozuka C., Taira S., Yabiku K., Dagvasumberel M., Ishida M., Matsumoto S., Yagi S., Fukuda D., Yamakawa K., Higa M., Soeki T., Yoshida H.,

Silvennoinen O & Hurme M. 2003. Uutta sytokiineistä. *Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim*. 119(8): 773-779.

Skelly L.E., Andrews P.C., Gillen J.B., Martin B.J., Percival M.E. & Gibala M.J. 2014. High-intensity interval exercise induces 24-h energyexpenditure similar to traditional endurance exercise despite reduced time commitment. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 39: 845–848.

Sparks L.M., Johannsen N.M., Church T.S., Earnest C.P., Moonen-Korninips E., Moro C., Hesselink M.K.C., Smith S.R. & Schrauwen P. 2013. Nine Months of Combined Training Improves Ex Vivo Skeletal Muscle Metabolism in Individuals With Type 2 Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98(4): 1694–1702.

Sund R & Koski S. 2009. FinDM II. Diabeteksen ja sen lisäsairauksien esiintyvyyden ja ilmaantuvuuden rekisteriperusteinen mittaaminen– Tekninen raportti. Suomen Diabetesliitto.

Stumvoll M., Goldstein B.J. & Haeften T.V. 2005. Type 2 Diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 365: 1333-1345.

Tambalis K., Panagiotakos D.P., Kavouras S.A. & Sidossis L. 2008. Responses of Blood Lipids to Aerobic, Resistance, and Combined Aerobic With Resistance Exercise Training: A Systematic Review of Current Evidence. *Angiology* 60(6): 614-632.

Tousoulis D., Antoniadis C. & Stefanadis C. 2007. Assessing inflammatory status in cardiovascular disease. *Heart* 93(8):1001-1007.

Vasques A.C., Pareja J.C., Souza J.R, Yamanaka A., Saude de Oliveria M., Novaes F.S., Chaim E.A., Piccinini F., Man C.D., Cobelli C. & Geloneze B. 2014. Epicardial and Pericardial Fat in Type 2 Diabetes: Favourable Effects of Biliopancreatic Diversion. *Obes. Surg.* Julkaistu Online-versiona 23.8.2014.

Virtanen K.A. 2014. BAT Thermogenesis: Linking Shivering to Exercise. *Cell Metabolism* 19(3): 352-354.

Välimäki M, Sane T. & Dunkel L. 2009. *Endokrinologia*. 2. uudistettu painos. Duodecim Kustannus OY, Suomi.

Weston K.S., Wisloff U. & Coombes J.S. 2014. High-intensity interval training in patients with lifestyle-induced cardiometabolic disease: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Sports Medicine* 48:1227-1234.

WHO: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation. Julkaistu 2006.

Wisloff U., Ellingsen O. & Kemi O.J. 2009. High-Intensity Interval Training to Maximize Cardiac Benefits of Exercise Training? *Exercise and Sport Sciences Review* 37(3):139-146.