

Liikuntaharjoittelun vaikutus viskeraalirasvan määrään ja koko kehon insuliiniherkkyyteen

Interventiotutkimus monotsygootisilla kaksospareilla

Sisätaudit

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Laatija:

Heidi Virtanen

Ohjaajat:

LitT Jaakko Hentilä

Dos, FT Jarna Hannukainen

FL Kalle Koskensalo

Kevätlukukausi 2024

Turku

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Oppiaine: Sisätaudit

Tekijä: Heidi Virtanen

Otsikko: Liikuntaharjoittelun vaikutus viskeraalirasvan määrään ja koko kehon insuliiniherkkyyteen

Ohjaajat: LitT Jaakko Hentilä, Dos, FT Jarna Hannukainen, FL Kalle Koskensalo

Sivumäärä: 42 sivua

Päivämäärä: Kevätlukukausi 2024

Viskeraalirasvaksi kutsutaan vatsaontelon sisäistä valkoista rasvakudosta. Sen tiedetään olevan aineenvaihdunnallisesti aktiivisempaa kuin ihonalainen rasvakudos. Kun viskeraalirasvamassa lisääntyy, elimistöön muodostuu matala-asteinen tulehdustila, mikä aiheuttaa häiriöitä solujen välisessä signaoinnissa. Viskeraalirasva on myös herkempi kehittämään resistenssin insuliinille kuin ihonalainen rasvakudos. Viskeraalirasvamassan lisääntymisen aiheuttamat aineenvaihdunnan häiriöt lisäävät insuliiniresistenssiä, mikä voi johtaa kakkostyyppin diabeteksen puhkeamiseen. Viskeraalirasvamassa ei aina vähene ihmisen laihtuessa. Liikunnan on kuitenkin osoitettu vähentävän viskeraalirasvamassaa ja parantavan koko kehon insuliiniherkkyyttä. Perimän tiedetään vaikuttavan sekä insuliiniherkkyyteen, että yksilön vasteeseen liikunnalle. Tämän interventiotutkimuksen tavoitteena on selvittää, vaikuttaako kuuden kuukauden liikuntainterventio viskeraalirasvamassan määrään ja koko kehon insuliiniherkkyyteen.

Tutkimukseen rekrytoitiin 12 monotsygoottisia kaksosparia kolmesta väestöpohjaisesta kohortista. Kaksosten painoindeksit erosivat lähtötilanteessa vähintään 2 kg/m². Kuuden kuukauden liikuntaintervention, joka koostui kestävyys- voima- ja korkean intensiteetin intervalliharjoittelusta, suoritti 10 kaksosparia. Harjoituskertoja oli viikoittain neljä, joista yksi suoritettiin henkilökohtaisen valmentajan kanssa. Viskeraalirasvamassa määritettiin MRI-kuvasta ja koko kehon insuliiniherkkyyttä kuvaava M-arvo sekä glukoosi- ja lipiditasapainoa kuvaavat veriarvot mitattiin ennen ja jälkeen intervention.

Lähtötilanteessa kevyempien ja painavampien kaksosten ryhmien välillä oli merkitsevä ero viskeraalirasvamassan määrässä ($p=0,002$), paastoinsuliinissa ($p=0,015$) ja koko kehon insuliiniherkkyyttä kuvaavassa M-arvossa ($p=0,010$). Viskeraalirasvamassalla oli taipumus vähentyä koko tutkimuskohortissa ($p=0,064$), vaikka tutkittavien painossa ja rasvaprosentissa ei tapahtunut muutosta. Viskeraalirasvamassan määrä väheni tilastollisesti merkitsevästi painavammilla kaksosilla (0,3743 [0,05;0,70] kg, $p=0,029$), mutta ei kevyemmällä kaksosilla (0,16 [-0,23;0,55] kg, $p=0,381$). M-arvo parani samalla tavalla kevyemmällä ja painavammilla kaksosilla ($p=0,040$, aika x ryhmä $p=0,359$). Lähtötilanteessa viskeraalirasvan määrä korreloi M-arvon, high density lipoproteiinin (HDL) ja aerobisen kapasiteetin (VO_{2peak}) kanssa negatiivisesti ($p\leq 0,007$) ja veren paastoinsuliinin, c-reaktiivisen proteiinin ja triglyseridien kanssa positiivisesti ($p\leq 0,010$).

Tässä tutkimuksessa osoitimme, että puolen vuoden säännöllinen liikuntaharjoittelu parantaa koko kehon insuliiniherkkyyttä ja voi vähentää viskeraalirasvan määrää, vaikka koko kehon painossa ei tapahtuisikaan muutosta. Lisäksi liikuntaharjoittelun aikaansaama viskeraalirasvan väheneminen näyttäisi olevan riippuvainen sen määrästä.

Avainsanat: diabetes, kakkostyyppin diabetes

Sisällys

1	Johdanto	5
2	Kirjallisuuskatsaus	6
2.1	Viskeraalirasva	6
2.2	Insuliiniresistenssi ja kakkostyyppin diabeteksen kehittyminen	7
2.2.1	Glukoosiaineenvaihdunta ja sen säätely	7
2.2.2	Insuliiniresistenssi ja kakkostyyppin diabetes	9
2.2.3	Viskeraalirasvan vaikutus koko kehon insuliiniherkkyyteen	11
2.2.4	Perimä ja kakkostyyppin diabetes	12
2.3	Liikunta, insuliiniresistenssi ja kakkostyyppin diabetes	12
2.3.1	Perimän vaikutus fyysiseen aktiivisuuteen ja liikuntavasteeseen	13
2.3.2	Liikuntamuodot	14
2.3.3	Eri liikuntamuotojen vaikutus kehon koostumukseen ja aineenvaihduntaan	14
2.3.4	Liikunta painonhallinnan keinona	15
2.3.5	Liikunnan vaikutus koko kehon insuliiniherkkyyteen ja viskeraalirasvan määrään	16
3	Materiaalit ja menetelmät	18
3.1	Tutkimusasetelma	18
3.1.1	Etiikka	19
3.2	Tutkittavat	19
3.3	Liikuntainterventio	20
3.4	MRI	21
3.5	Viskeraalirasvamassa-analyysi	21
3.6	Euglykeeminen hyperinsulineeminen clamp	22
3.7	Paastoverinäytteet	23
3.8	Kehon koostumusmuuttajat ja aerobinen kapasiteetti	23
3.9	Baecken kysymyspatteri	23
3.10	Tilastolliset menetelmät	24
4	Tulokset	25

4.1	Kehon koostumusmuuttajat ja aerobinen kapasiteetti.....	25
4.2	Glukoositasapaino	26
4.3	Kolesteroli ja triglyseridit	27
4.4	Baecken kysymyspatterit	28
4.5	Viskeraalirasvan yhteys muihin muuttujiin	28
5	Pohdinta.....	30
5.1	Johtopäätökset.....	34
	Lähteet.....	36
	Liitteet.....	41
	Liite 1. Taulukko 7.....	41
	Liite 2. Kuva 5.....	41
	Liite 3. Kuva 6.....	42

1 Johdanto

Suomalaisista naisista 48 % ja miehistä 44 % on keskivartalolihavia ja keskivartalolihavuus on lisääntynyt väestössä viimeisen viiden vuoden aikana (Lehtoranta *ym.*, 2023). Vatsaontelon sisällä sijaitsevaa valkoista rasvakudosta kutustaan viskeraalirasvaksi (Chait ja den Hartigh, 2020). Viskeraalirasvakudos eroaa ihonalaisesta rasvasta rakenteeltaan ja aineenvaihdunnaltaan ja sen lisääntynyt määrä on terveydelle haitallista (Shah *ym.*, 2014). Viskeraalirasva on ihonalaista rasvaa vähemmän herkkä insuliinille (Kojta, Chacińska ja Błachnio-Zabielska, 2020). Lisääntyneen viskeraalirasvan tiedetäänkin olevan riski insuliiniresistenss kehittymiselle. Viskareelirasvakudoksen kasvaessa sen erittämien tulehdusvälittäjäaineiden pitoisuudet elimistössä nousevat, minkä tiedetään liittyvän insuliiniresistenssin kehittymiseen (Bays *ym.*, 2008; Nicholson *ym.*, 2018). Insuliiniresistenssi voi johtaa kakkostyyppin diabetekseen. Kakkostyyppin diabeteksen puhkeaminen on monimutkainen prosessi ja siihen vaikuttaa elintapojen ja kehonkoostumuksen lisäksi perimä. Liikunnalla on osoitettu olevan suotuisia vaikutuksia viskeraalirasvan määrään (Abdelbasset *ym.*, 2019; Brennan *ym.*, 2022) ja koko kehon insuliiniherkkyyteen (Blond *ym.*, 2019; Ryan *ym.*, 2020). Tiedetään, että perimällä on vaikutus siihen, miten liikunta vaikuttaa yksilöön (Bouchard, Rankinen ja Timmons, 2011).

Tämän kontrolloidun interventiotutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko kuuden kuukauden liikuntainterventiolla vaikutusta tutkittavien viskeraalirasvamassaan ja koko kehon insuliiniherkkyyteen. Tutkittavat olivat identtisiä kaksosia, jolloin perimän vaikutusta saatuihin tutkimustuloksiin pystyttiin kontrolloimaan.

Kuuden kuukauden liikuntaintervention suoritti loppuun 10 monotsygoottista kaksosparia, jotka erosivat lähtötilanteessa painoindexiltään. Interventio koostu neljästä viikoittaisesta harjoituksesta (kaksi kestävyysharjoitusta, yksi voimaharjoitus ja yksi korkean intensiteetin intervalliharjoitus), joista yksi tehtiin henkilökohtaisen valmentajan kanssa. Liikuntaharjoittelu oli nousujohteista. Ennen ja jälkeen intervention viskeraalirasvamassa määritettiin MRI-kuvista ja M-arvo määritettiin euglykeemisellä hyperinsulineemisella clamp -tekniikalla. Lisäksi tehtiin antropometrisiä mittauksia ja otettiin muita verikokeita, joista määritettiin muun muassa glukoosi- lipiditasapainoa kuvaavia arvoja. Yhdelläkään tutkittavalla ei ollut lähtötilanteessa diabetesta tai muita merkittäviä metabolisia sairauksia.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Viskeraalirasva

Rasvakudoksen tärkein tehtävä on varastoida energiaa triglyserideiksi rasvasolujen sisään. Siinä missä lihasten ja maksan varastosokeri eli glykogeeni ehtyy tunneissa, rasvakudokseen triglyserideinä varastoitunutta energiaa riittää jopa useiksi viikoiksi. Elimistö valmistaa triglyseridejä rasvahapoista ja glyserolista. Keho vapauttaa triglyserideihin varastoituneen energian pilkkomalla ne takaisin vapaiksi rasvahapoiksi ja glyseroliksi. Rasvahapot kulkeutuvat verenkierron välityksellä soluihin, joissa solut hapettavat ne adenosiinitrifosfaatiksi (ATP:ksi). (Nelson ja Cox, 2013) Elimistö saa rasvahappoja kolmesta lähteestä, ravinnon triglyserideistä, ravinnon vapaista rasvahapoista sekä de-novo-synteesin avulla hiilihydraateista. (Burhans *ym.*, 2019) Valkoista rasvakudosta on lähes joka puolella kehoa ja se jaetaan karkeasti viskeraalirasvaan ja ihonalaiseen rasvakudokseen. Lisäksi kehossa on ruskeaa rasvaa, joka auttaa lämmönsäätelyssä. Myös ihonalaisrasvakudos toimii energian varastoinnin lisäksi lämmöneristeenä. (Chait ja den Hartigh, 2020)

Viskeraalirasva sijaitsee vatsaontelon sisällä ja sisäelinten ympärillä, minkä vuoksi sen ylimäärä ilmenee keskivartalolihavuutena. Viskeraalirasvan on todettu vaikuttavan merkittävästi koko kehon aineenvaihduntaan. Keskivartalolihavuus on yhdistetty kohonneeseen metabolisen oireyhtymän riskiin. (Rasouli *ym.*, 2007; Shah *ym.*, 2014) Metabolisella oireyhtymällä tarkoitetaan joukkoa aineenvaihdunnan häiriöitä, joihin lukeutuvat korkea veren triglyseridipitoisuus, matala HDL-kolesterolin (high density lipoprotein) pitoisuus, kohonnut verenpaine ja kohonnut veren glukoosipitoisuus. Metaboliseen oireyhtymään liittyy suuri sydän- ja verisuonisairauksien sekä kakkostyyppin diabeteksen puhkeamisen riski. (Syväne, 2016) Viskeraalirasvan on osoitettu olevan itsenäinen kardiometabolinen riskitekijä riippumatta painoindeksistä (BMI:stä) (Shah *ym.*, 2014).

Viskeraalirasva on vähemmän herkkä insuliinille kuin ihonalainen rasvakudos ja siihen kehittyy myös herkemmin insuliiniresistenssi. Tämä voi johtua siitä, että viskeraalirasvakudoksessa yksittäiset rasvasolut ovat suurempia kuin ihonalaisessa rasvakudoksessa. (Kojta, Chacińska ja Błachnio-Zabielska, 2020) Tämän voi havaita jo kudosta koskettamalla. Viskeraalirasva tuntuu kädessä rakeiselta, siinä missä ihonalainen rasva on melko sileää ja pehmeää.

Rasvakudos erittää proinflammatorisia adipokiinejä ja sytokiinejä sekä kemokiinejä (Bays, 2011). Ne ovat pienimolekyylisiä välittäjäaineita, jotka kuljettavat tulehdusvasteeseen liittyviä viestejä solujen välillä. Kun rasvakudos kasvaa patologisesti, tämä sytokiiniprofiili muuttuu niin, että elimistöön syntyy matala-asteinen tulehdustila, mikä myös vähentää kudosten insuliiniherkkyyttä. Metaboliseen oireyhtymään liittyvät solujen sisäisten signalointireittien muutokset saavat aikaan rasvan kertymisen tarkoituksettomasti myös sisäelimiin, sydämeen, maksaan, haimaan ja lihaksiin. Näihin elimiin kertyvää rasvakudosta kutsutaan ektooppiseksi rasvaksi, ja se aiheuttaa kohde-elimessään tulehdusta, mikä johtaa erilaisiin kohde-elinvaurioihin. (Rasouli *ym.*, 2007) Ylipainosta johtuvan rasvamaksan yleisyys onkin jo ohittanut alkoholirasvamaksan (Mustajoki, 2021).

2.2 Insuliiniresistenssi ja kakkostyyppin diabeteksen kehittyminen

Diabetes on monimuotoinen tautiryhmä, jonka kaikkia muotoja yhdistää häiriintynyt sokeriaineenvaihdunta. Parhaiten tunnetut diabetestyyppit ovat ykköstyyppin diabetes ja kakkostyyppin diabetes. Ykköstyyppin diabetesta on aikaisemmin kutsuttu myös nuoruustyyppin diabetekseksi. Siinä sokeriaineenvaihdunta häiriintyy, kun kehon oma immuunipuolustus tuhoaa haiman insuliinia tuottavat Langerhansin saarekkeiden β -solut. Kakkostyyppin diabetesta on joskus kutsuttu aikuistyyppin diabetekseksi, mutta sitä esiintyy yhä nuoremmilla. Kakkostyyppin diabeteksen kehittymiseen vaikuttavat yksilön perimä ja elintavat. Se kehittyy hiljalleen aineenvaihdunnan muutosten myötä. Merkittävä tekijä, joka altistaa kakkostyyppin diabeteksen puhkeamiselle, on elimistön insuliinivasteen heikkeneminen. Näiden kahden tyyppin väliin jää useita diabetestyyppisiä, joissa on piirteitä molemmista taudeista. (Tyyppin 2 diabetes. Käypä hoito -suositus)

2.2.1 Glukoosiaineenvaihdunta ja sen säätely

Elimistö säätelee tarkasti glukoosiaineenvaihduntaa. Terveen ihmisen veren glukoosipitoisuus vaihtelee välillä 4–8 mmol/l riippuen ravitsemustilasta. Haiman endogeeninen osa, Langerhansin saarekkeet, tuottaa kahta glukoosiaineenvaihduntaan vaikuttavaa peptidihormonia insuliinia ja glukagonia. Insuliini on kehon ainoa hormoni, joka alentaa veren glukoosipitoisuutta. Se siirtää glukoosia verestä soluihin energianlähteeksi. Insuliinia erittyy terveellä ihmisellä jatkuvasti, mutta aterian yhteydessä sen erityks erittäin suurenee, jotta elimistö voi siirtää ruuasta saamansa energian verenkierrasta soluihin. Välittömästi aterian jälkeen veren glukoosi- ja aminohappopitoisuuksien nousu stimuloivat

haiman β -soluja lisäämään insuliinin tuotantoa. Lisäksi ruuansulatushormonit mahan inhibitorinen polypeptidi (GIP) ja glukagonin kaltainen peptidi 1 (GLP1) stimuloivat aterian yhteydessä insuliinin tuotantoa. (Ilanne-Parikka Niskanen, 2019)

Insuliini on tärkeä hormoni lihas- ja rasvasolujen aineenvaihdunnalle (Ebeling, Koistinen ja Koivisto, 1998; Ryder, Chibalin ja Zierath, 2001). Aterian jälkeen suuri osa veren glukoosista siirtyy insuliinin vaikutuksesta näihin kudoksiin (Rönnemaa, Niskanen, 2019). Sen sijaan hermosolut ottavat glukoosia jatkuvasti verestä insuliinista riippumatta GLUT-1 ja GLUT-3 transporttereiden avulla (Mergenthaler *ym.*, 2013). Myös aivojen energiankulutus on merkittävä osa elimistön energiantarvetta ja kattaa siitä noin 20 prosenttia (Tang, 2018). Aivoissa insuliini säätelee esimerkiksi näläntunnetta (Guo, 2014).

Insuliini on tärkeä anabolinen hormoni. Maksassa se estää glukoneogeneesiä ja glykogenolyysiä sekä lisää glykogeneesiä. Glykogeneesi on anabolinen reaktio, jossa maksan ja lihasten solut rakentavat glukoosimolekyyleistä glykogeeniä. (Rönnemaa Niskanen, 2019b) Glukoneogeneesissä maksa valmistaa glukoosia muista aineista kuin hiilihydraateista, esimerkiksi aminohapoista. Glykogenolysissä kudokset hajottavat glukoosin varastoituneen muodon eli glykokeenin glukoosiksi. Lihaksissa insuliini estää proteiinien hajoamista aminohapoiksi, joista maksa voisi paaston aikana valmistaa energiaa glukoneogeneesin avulla. Insuliini myös edistää proteiinisynteesiä kohdekudoksissaan. (Niskanen, 2019)

Paaston aikana, kun veren insuliinipitoisuus on pieni ja veren glukoosipitoisuus alkaa vähentyä, maksa vapauttaa glukoosia verenkiertoon pääasiallisesta energiavarastostaan glykokeenistä. Glykokeenivarastojen ehdyttyä maksa alkaa valmistaa glukoosia glyserolista, aminohapoista ja laktaatista. Glykogeeniä on myös lihaksissa, mutta ne eivät vapauta glukoosia verenkiertoon, vaan käyttävät sen oman energiatarpeensa tyydyttämiseen. (Rönnemaa Niskanen, 2019b)

Insuliinilla on kehossa useita vastavaikuttajahormoneita, jotka suurentavat veren glukoosipitoisuutta. Haiman tuottaman glukagonin lisäksi näihin kuuluvat kortisoli, adrenaliini ja noradrenaliini. Glukagonin eritystä säätelevät veren glukoosipitoisuus sekä GLP-1-hormoni. Kortisoli on stressihormoni, jonka erityks noudattaa vuorokausirytmiiä ja lisääntyy stressitilanteissa. Adrenaliini ja nonadrenaliini suurentavat veren glukoosipitoisuutta nopeasti. Niiden merkitys korostuu äkillisissä stressitilanteissa. Näiden hormonien lisäksi veren glukoositasoon vaikuttavat kasvuhormoni ja kilpirauhasesta erittyvä tyroksiini.

Tyroksiinin erityis ei ole riippuvainen veren glukoositasosta, mutta voi häiriintyä erilaisten hyper- ja hypotyreoosia aiheuttavien sairauksien yhteydessä. (Rönnemaa Niskanen, 2019b)

2.2.2 Insuliiniresistenssi ja kakkostyypin diabetes

Insuliiniresistenssissä kudosten vaste insuliinille heikkenee. Lihaskudoksessa tämä johtuu solun sisäisen signaloinnin häiriintymisestä, jolloin glukoosinkuljettajaproteiinit (GLUT4) eivät siirry tehokkaasti solukalvolle. Sen sijaan solujen pinnalla olevat insuliinireseptorit toimivat normaalisti. (Rönnemaa, 2019) Insuliiniresistenssin kehittyminen on monitekijäinen ilmiö, mutta useissa tutkimuksissa on osoitettu yhteys insuliiniresistenssin, lisääntyneen rasvakudoksen ja rasvakudoksen matala-asteisen tulehduksellisuuden välille. Alkuvaiheessa elimistö pystyy kompensoimaan insuliiniresistenssiä tuottamalla enemmän insuliinia. Joissain tapauksissa haiman insuliinia tuottavien β -solujen toiminta hiipuu, mikä on keskeinen mekanismi kakkostyypin diabeteksen puhkeamisessa. (Burhans *ym.*, 2019) Monet geenit, joiden on todettu lisäävän taudin kehittymisen riskiä, vaikuttavatkin juuri β -solujen toimintaan (Doria, 2011).

Kehon eri kudoksilla on erilainen vaste insuliinille, ja sen vuoksi insuliiniresistenssin vaikutukset ovat erilaiset eri kudosten soluissa. Insuliinin tuotannon hiipuminen kakkostyypin diabeteksessa johtaakin useisiin aineenvaihdunnan ongelmiin. Ilman insuliinia glukoosi ei pääse siirtymään verenkierrosta solujen sisälle. Kun insuliini ei säätele normaalisti maksan hiilihydraattiaineenvaihdunnan reaktioita, glykolyysiä ja glukoneogeneesiä, maksa vapauttaa vereen suuremman määrän glukoosia kuin sen tarvitsisi. Haiman Langerhansin saarekkeiden alfasolut taas alkavat tuottaa liikaa glukagonia. (DeFronzo, 2009) Muun muassa näiden metabolisten muutosten vuoksi veren glukoosipitoisuus kasvaa, ja munuaiset alkavat erittää glukoosia virtsaan, jolloin virtsan erityis ja janon tunne lisääntyvät. Nämä ovatkin usein diabeteksen ensimmäiset oireet. Toisaalta taudin edetessä glukoosin siirtyminen virtsaan munuaisissa häiriintyy, mikä nostaa ennestään veren glukoosipitoisuutta (DeFronzo, 2009).

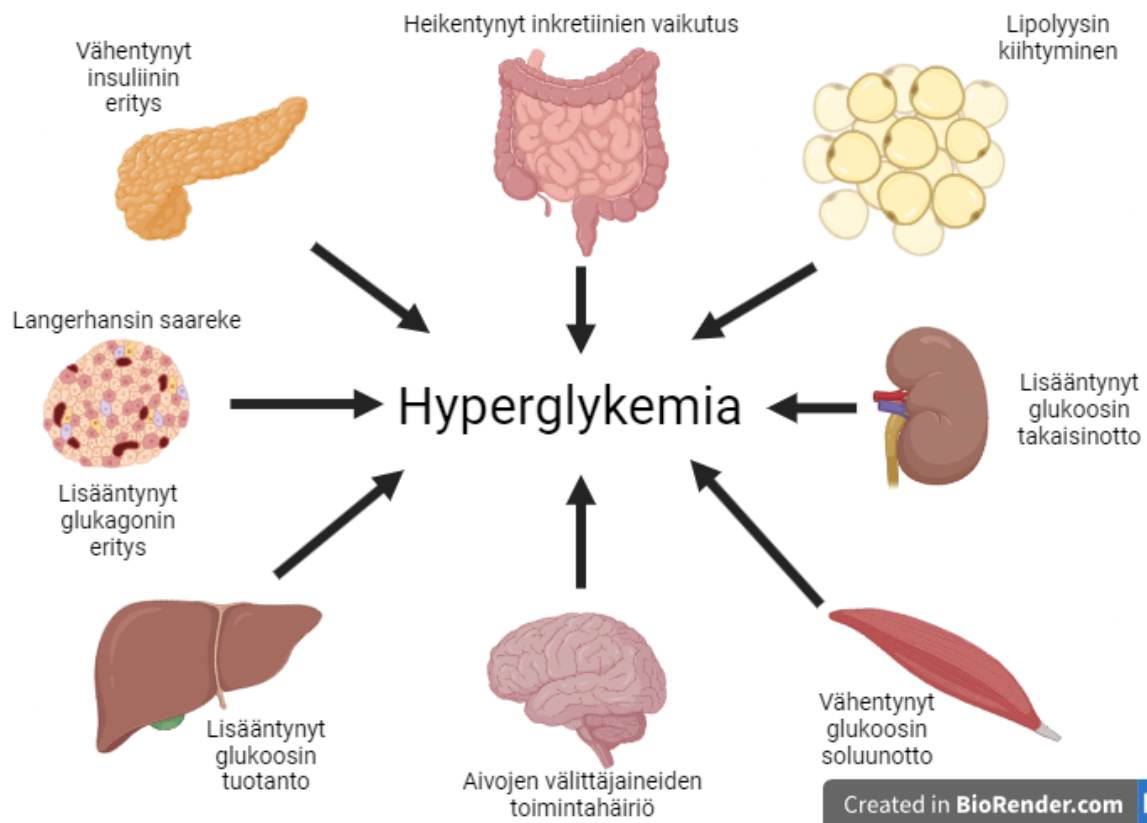
Jos rasva- ja lihaskudos eivät saa soluihinsa glukoosia, solut siirtyvät rasvahappojen varaan turvatakseen energiansaantinsa. Rasvahappojen hapettumisreaktio jää maksassa epätäydelliseksi. Syntyneitä aineenvaihduntatuotteita kutsutaan ketoaineiksi ja ne vapautuvat verenkiertoon. (Rönnemaa Niskanen, 2019a) Pahimmillaan tilanne voi johtaa ketoasidoosiin, jossa veren ketoaineiden määrä nousee niin korkeaksi, että se aiheuttaa veren happamoitumisen ja johtaa pahimmillaan hengenvaaralliseen tilanteeseen. (Rönnemaa Niskanen, 2019a) Ketoasidoosi on kuitenkin harvinainen kakkostyypin diabetesta

sairastavilla. Tämä johtuu siitä, että insuliinin tuotanto on harvoin täysin loppunut, kuten esimerkiksi ykköstyypin diabeteksessa. Lisäksi, koska kakkostyypin diabetes kehittyy hitaammin, lääkehoito ehditään yleensä aloittaa ennen ketoasidoosin syntymistä. (Ilanne-Paprikka, Rönnemaa, 2019) Rasvasoluissa insuliinin puutos myös kiihdyttää lipolyysiä (DeFronzo, 2009).

Kakkostyypin diabeteksen patogeneesiin kuuluu myös suolen inkretiinien erityksen ja vaikutusten muutokset. Esimerkiksi GLP1:n erityksessä vähenee. Aivoissa diabetekseen liittyvät metaboliset muutokset vaikuttavat muun muassa välittäjäaineiden toimintaan. (DeFronzo, 2009)

Kuten mainittu, kakkostyypin diabeteksessa insuliinin signalointi solukalvolla häiriintyy. Tämä johtaa myös verisuonten endoteelisolujen toimintahäiriöihin ja ateroskleroosin kiihtymiseen, eli valtimoiden kalkkeutumiseen. (DeFronzo, 2009) Glukoosipitoisuuden lisäksi veren rasvahappopitoisuus kasvaa, koska insuliinin puutoksen ja kudosten insuliiniresistenssin vuoksi solujen kyky ottaa verenkierrrossa kiertäviä ravinnosta peräisin olevia rasvoja heikkenee. Lisäksi triglyseridien hajoaminen rasvahapoiksi kiihtyy. (Rönnemaa ja Niskanen, 2019) Ylimääräiset rasvahapot kulkeutuvat muualle elimistöön, mikä aiheuttaa elinten rasvoittumista (Bays, 2011).

Hyperglykemia eli veren kohonnut glukoosipitoisuus on toksista soluille. Erityisen herkkiä hyperglykemian toksisille vaikutuksille ovat ne elimet, joiden solut eivät kykene säätelemään glukoosin siirtymistä kudokseen hyperglykemian aikana. Tällaisia soluja ovat perifeeriset hermosolut ja Schwannin solut, verkkokalvon kapillaariverisuonien endoteelisolut ja munuaisglomerulusten mesangiaaliset solut. Siksi ne ovatkin erityisen herkkiä hyperglykemian toksisille vaikutuksille, joiden myötä syntyvät diabeteksen yleisimmät kohde-elinvauriot. (Rönnemaa, Niskanen ja Lautamäki, 2019) Näitä ovat perifeeriset neuropatiat, nefropatia, retinopatia ja valtimotauti. Perifeerinen neuropatia aiheuttaa tuntopuutoksia ja kroonisia kipuja. Tuntopuutokset erityisesti alaraajoissa altistavat kroonisille haavoille. Diabeettinen retinopatia vaurioittaa silmän verkkokalvoa. Nefropatia voi johtaa munuaisten vajaatoimintaan ja useisiin siihen liittyviin komplikaatioihin. (Yki-järvinen, 2021) Kakkostyypin diabetekseen liittyvät merkittävimmät muutokset eri sisäelimissä ja kudoksissa on esitetty kuvassa 1.



Kuva 1 Kakkostyypin diabetekseen liittyvät veren glukoosipitoisuutta suurentavat metaboliset muutokset eri sisäelimissä ja kudoksissa. Haiman Langerhansin saarekkeissa insuliinin tuotanto vähenee ja glukagonin erityis lisääntyy. Ruuansulatuselimistön tuottamien inkretiinien vaikutus heikkenee ja lipolyysi kiihtyy rasvakudoksissa. Munuaisissa glukosin takaisinotto alkuvirtsasta verenkiertoon lisääntyy. Lihassolujen glukosin soluunotto vähenee. Aivojen välittäjäaineiden toiminta häiriintyy ja maksan glukosintuotanto lisääntyy. Mukaeltu lähteestä (Defronzo, 2009).

2.2.3 Viskeraalirasvan vaikutus koko kehon insuliiniherkkyyteen

Viskeraalirasvan määrä on merkittävä kakkostyypin diabeteksen riskitekijä. Viskeraalirasva on proinflammatorinen kudos erityisesti silloin, kun se kasvaa ylimäärin. (Bays *ym.*, 2008; Nicholson *ym.*, 2018) Rasvakudoksen liiallinen kasvu eli hypertrofia johtaa tulehdussolujen T-solujen ja makrofagien määrän lisääntymiseen rasvakudoksessa. Nämä tulehdussolut puolestaan tuottavat proinflammatorisia adipokiineja, jotka erittyvät verenkiertoon. Tämä vaikuttaa muun muassa koko kehon aineenvaihduntaan, nälän tunteeseen ja eri kudosten insuliiniherkkyyteen. Proinflammatoriset adipokiinit heikentävät muun muassa luustolihasen insuliinisignalointia, mikä lisää lihaskudoksessa insuliiniresistenssin kehittymistä (Seyoum, Fite ja Abou-Samra, 2011). Toisaalta insuliiniherkkyyden tiedetään olevan hyvä, kun kehon tulehdustila on matala (Burhans *ym.*, 2019). Myös ektooppinen rasva vaikuttaa insuliiniresistenssin kehittymiseen, koska sekä ylipainoisilla että normaalipainoisilla tutkimushenkilöillä on huomattu yhteys kakkostyypin diabeteksen ja sydänlihaksen sekä maksan rasvoittumisen välillä (Levelt *ym.*, 2016).

2.2.4 Perimä ja kakkostyypin diabetes

Kakkostyypin diabeteksen puhkeaminen on monimutkainen prosessi, johon vaikuttavat perimä, elintavat ja ympäristö. Tiedetään, että kakkostyypin diabeteksen esiintyminen lähisuvussa lisää sairastumisriskiä. (Guo, 2014) Suurimpia riskejä sairastumiselle ovat ylipaino, epäterveellinen ruokavalio ja liikunnan vähäinen määrä. Yksittäistä geeniä kakkostyypin diabeteksen aiheuttajana ei ole löydetty, vaan sen uskotaan periytyvän polygeenisesti, eli usean eri geenin ja näiden välisten vuorovaikutusten summana. Sairauden taustalta on tunnistettu kymmeniä geenejä, joista monien on todettu lisäävän riskiä myös lihavuuteen. Suurin osa näistä geeneistä on tunnistettu genomien laajuista sekvensointiteknologiaa hyödyntäen (GWAS). Useat tunnistetuista geeneistä vaikuttavat haiman β -solujen toimintaan, mutta eivät niinkään insuliiniherkkyyteen. Myös epigenetiikalla uskotaan olevan vaikutusta taudin kehittymiseen. Epigenetiikalla tarkoitetaan mekanismeja, jotka vaikuttavat geenien luentaan. Jotkin epigeneettiset muutokset perimässä ovat suoraan periytyviä, toiset ovat elämän aikana hankittuja. (Doria, 2011) Myös kaksostutkimuksissa on saatu viitteitä kakkostyypin diabeteksen perinnöllisyydestä. Kaksostutkimuksessa toisen kaksosen sairastuessa diabetekseen toisen riski sairastua todettiin olevan 20 - 52 %, kun kyseessä oli identtiset kaksoset. Erimunaisten kaksosten kohdalla riski oli vain 0 - 29 %. (Willemsen *ym.*, 2015) Kakkostyypin diabeteksen periytyvyyttä tarkasteltaessa on hyvä huomioda, että perheen elintavat vaikuttavat suuresti sen puhkeamiseen ja usein esimerkiksi ruokailu- ja liikuntatottumukset opitaan jo lapsuudessa (Doria, 2011).

2.3 Liikunta, insuliiniresistenssi ja kakkostyypin diabetes

Liikunta vaikuttaa merkittävästi elimistön energia-aineenvaihduntaan. Liikunta voi aikaansaada negatiivisen energiatasapainon, minkä myötä kehon massa pienenee. Toisaalta liikunnan aikaansaamalla aineenvaihdunnan muutoksilla on suoria vaikutuksia rasvakudokseen. (Bellicha *ym.*, 2021) Liikunta parantaa koko kehon insuliiniherkkyyttä ja tämän myötä kakkostyypin diabeteksen hoitotasapainoa (Sampath Kumar *ym.*, 2019). Elimistön vaste liikunnalle on kuitenkin riippuvainen liikuntamuodosta ja perintökijöistä (Bouchard, Rankinen ja Timmons, 2011; Hughes, Ellefsen ja Baar, 2018).

2.3.1 Perimän vaikutus fyysiseen aktiivisuuteen ja liikuntavasteeseen

Yksilöiden liikuntatottumukset ja vaste liikunnalle eroavat toisistaan. Vaikkakin yksilölliset liikuntatottumukset, kuten liikuntamäärä ja tavat, ovat pitkälti opittuja ja tottumukseen perustuvia ominaisuuksia, koe-eläintutkimuksissa on todettu näiden ominaisuuksien olevan osin geneettisiä (Bouchard, Rankinen ja Timmons, 2011). Näissä tutkimuksissa tunnistetut geenit vaikuttavat muun muassa dopamiinijärjestelmään. Dopamiini vaikuttaa oleellisesti aivojen palkkiojärjestelmään, stressivasteeseen ja mielihyvän tunteeseen. Keskushermoston tiedetään herkistyvän dopamiinille, jos yksilö liikkuu säännöllisesti. Tämä johtaa siihen, että säännöllisesti liikkuvan ihmisen vaste liikunnan tuottamalle dopamiinille on voimakkaampi. Tällöin liikunta tuottaa hänelle enemmän mielihyvää. (Greenwood, 2019) Lisäksi, kun perheiden välisiä liikuntatottumuksia ja kaksosparien välisiä eroja liikunnan määrässä on tutkittu, voidaan huomata, että yksilön fyysiseen aktiivisuuteen liittyy todennäköisesti perinnöllinen komponentti (Bouchard, Rankinen ja Timmons, 2011).

Kun vähän liikkuvia henkilöitä on tutkittu, on todettu monien fyysisten ominaisuuksien, kuten maksimaalisen hapenottokyvyn, voiman ja lihaskestävyuden, olevan osittain perinnöllisiä ominaisuuksia (Bouchard, Rankinen ja Timmons, 2011).

Myös vasteet liikunnalle, eli se, miten liikunta vaikuttaa esimerkiksi aineenvaihduntaan, kehonkoostumukseen ja hapenottokykyyn, vaihtelevat yksilöiden välillä. Tämän tiedetään liittyvän perinnöllisiin ominaisuuksiin. Kaksostutkimuksissa on esimerkiksi osoitettu, että liikunnan aikaansaamat muutokset maksimaalisessa hapenottokyvyssä ovat osin perimän määrittämiä (Bouchard, Rankinen ja Timmons, 2011). Koko genomien kattavissa tutkimuksissa on todettu tämän liittyvän useiden geenien yhteisvaikutukseen, yksittäisten geenien merkityksen jäädessä pieneksi (Sarzynski, Ghosh ja Bouchard, 2017). Kaksos- ja perhetutkimusten perusteella maksimaalisen hapenottokyvyn vaste liikuntaharjoittelulle uskotaan riippuvan 47 prosenttisesti perimästä (Bouchard *ym.*, 2015). Samoin muutokset luustolihasen entsyymiaktiivisuuksissa korreloivat kaksosten välillä, viitaten perinnölliseen komponenttiin. Samanlaista korrelaatiota luustolihasen entsyymiaktiivisuuksissa glykolyttisissä ja oksidatiivisissä reaktioketjuissa on havaittu perhetutkimuksissa. (Bouchard, Rankinen ja Timmons, 2011) Kanadalaistutkimuksessa Rankinen *ym.* totesivat lihasbiopsioita tutkiessaan, että näiden energia-aineenvaihduntareittien entsyymitasoissa oli selkeää perheiden sisäistä samankaltaisuutta (Rico-Sanz *ym.*, 2003).

2.3.2 Liikuntamuodot

Liikuntaharjoittelu jaetaan karkeasti kestävyys- ja voimaharjoitteluun (Hughes, Ellefsen ja Baar, 2018). Kestävyysharjoittelu voidaan jakaa edelleen eri kategorioihin esimerkiksi sen perusteella, kuinka kauan harjoitus kestää ja kuinka suurella teholla harjoitus suoritetaan. HIIT-harjoittelu tulee englannin kielen sanoista high intensity interval training, eli korkean intensiteetin intervalli harjoittelu. Tällaisessa harjoittelumuodossa liikuntasuoritus koostuu useista lyhyistä suurella teholla tehtävistä liikejaksoista, joita seuraa tauko tai matalalla sykkeellä suoritettava palauttava vaihe. HIIT-harjoittelun vastakohta on matalammalla teholla ja sykkeellä suoritettava pitkäkestoinen tasavauhtinen harjoitus, joka ilmaistaan englanniksi ”moderate intensity continuous trainig” (MICT). (Gripp *ym.*, 2021) Usein tällainen harjoitus suoritetaan noin 60 % yksilön maksimisyketasosta (Wewege *ym.*, 2017). MICT-harjoittelu voidaan jakaa vielä keskiraskaaseen ja raskaaseen harjoitteluun intensiteetin perusteella. (Boutcher ja Boutcher, 2017).

Liikuntamuodot voidaan jakaa kahteen kategoriaan myös sen mukaan, kuinka paljon lihakset tuottavat aineenvaihdunnassa laktaattia liikunnan aikana. Anaerobisessa harjoittelussa lihakset tuottavat laktaattia nopeammin kuin elimistö ehtii poistaa sitä, jolloin laktaattia kertyy vereen ja lihaksiin. Matalatehoisessa aerobisessa liikunnassa laktaatin pitoisuus elimistössä ei lisäännä harjoituksen aikana, vaan sen määrä pysyy vakiona. (Hall *ym.*, 2016)

Voimaharjoittelu voidaan erottaa kestävyysharjoittelusta sen perusteella, kuinka paljon liiketoistoja ja millaisella vastuksella harjoitus suoritetaan (Yanai *ym.*, 2018). Lisäksi lihaskuntoharjoittelussa käytetään usein ulkoista vastusta. Voimaharjoittelu jaotellaan maksimi-, lihakestävyys- ja nopeusvoimaharjoitteluun sekä hypertrofiseen voimaharjoitteluun, jolla pyritään kasvattamaan lihasmassaa (Mero *ym.*, 2016).

2.3.3 Eri liikuntamuotojen vaikutus kehon koostumukseen ja aineenvaihduntaan

Eri liikuntamuodot vaikuttavat eri tavalla aineenvaihduntaan ja rasvakudokseen. On osoitettu, että korkeaintensiivinen harjoittelu, esimerkiksi HIIT-harjoittelu, on jonkin verran tehokkaampi keino vähentää kehon rasvan määrää kuin MICT harjoittelu (Zhang *ym.*, 2020). HIIT-tyyppinen harjoittelu voi olla tehokkaampi painonhallinnan keino osittain siksi, että harjoitukset ovat lyhyempiä, joten painonhallinnan kannalta riittävä määrä liikuntaa tulee täyteen lyhyemmässä ajassa, ja on siten helpommin sovitettavissa osaksi arkea (Gripp *ym.*, 2021). Suuremman tehon ja veren suuremman laktaattipitoisuuden on myös osoitettu

korreloivan liikunnan aikana vapautuvan kasvuhormonin määrän kanssa (Nevill, 1996) ja lisäksi HIIT-harjoittelu vapauttaa verenkiertoon enemmän katekoliamiineja kuin MICT -harjoittelu (Zouhal *ym.*, 2008). Australialaistutkimuksessa lyhyt 10 sekunnin mittainen sprintti 20 minuutin kestävyysarjoittelun jälkeen lisäsi katekoliamiinien, laktaatin, kortisolin ja kasvuhormonin pitoisuutta veressä (Bussau *ym.*, 2006). HIIT-harjoittelusta siis seuraa hetkellisesti voimakkaampi stressivaste kehossa.

Tanskalaisessa tutkimuksessa Blond *ym.* osoittivat, että vapaa-ajalla suoritettu kevyt liikuntaharjoittelu ja kovatehoinen harjoittelu ovat molemmat tehokkaampia keinoja parantaa kardiometabolista kuntoa kuin hyötyliikunta. Tutkimuksessa kardiometabolista kuntoa arvioitiin ennen ja jälkeen liikuntaintervention polkupyöräergometriatestillä. Tutkittavat suorittivat liikuntaintervention joko noudattamalla valmiiksi suunniteltua harjoitusohjelmaa tai polkupyöräilemällä töihin. (Blond *ym.*, 2019).

2.3.4 Liikunta painonhallinnan keinona

Liikuntaharjoittelulla voidaan vähentää sekä viskeraalisen että ihonalaisen rasvakudoksen määrää ja pienentää vyötärön ympärystä (Yanai *ym.*, 2018). Pelkällä liikunnalla aikaansaadut muutokset ilman muutoksia ruokavalioon jäävät kuitenkin yleensä kliinisesti melko pieniksi, ellei viikoittaisen liikunnan määrä ole niin suuri, että liikunnan kuluttama energiamäärä on vähintään 2000 kilokaloria viikossa. Tämän vuoksi voidaan todeta, että liikunta on yksin painonhallinnan keinona melko tehoton, vaikka sillä onkin muita hyödyllisiä vaikutuksia. (Swift *ym.*, 2018)

Liikunnan suorat vaikutukset kehon painoon perustuvat kahteen mekanismiin. 1) Liikunta itsessään kuluttaa energiaa ja 2) voimaharjoittelulla voidaan lisätä lihaskudoksen määrää, jolloin myös kehon energiankulutus kasvaa. On osoitettu, että kestävyysliikunnan ja tämän myötä lisääntyneen energiankulutuksen vaikutus painoon on merkittävämpi kuin voimaharjoittelulla saavutetun lihasmassan lisääntymisen vaikutus kehon rasvan määrään (Willis *ym.*, 2012).

Liikunnan aikaansaamat aineenvaihdunnan muutokset edistävät energian vapautumista elimistön eri energiavarastoista lihasten käyttöön. Kuten aiemmin todettiin, liikunnan vaikutuksesta elimistöön vapautuu kasvuhormonia, laktaattia, kortisolia ja katekoliamiineja. (Nevill, 1996; Bussau *ym.*, 2006; Zouhal *ym.*, 2008) Katekoliamiineihin kuuluva adrenaliini muun muassa kiihdyttää rasvakudosten triglyseridien hajoamista vapaiksi rasvahapoiksi

(Wedell-Neergaard *ym.*, 2018). Liikunnalla on myös epäsuoria vaikutuksia painonhallintaan. Esimerkiksi kovatehoisen liikuntaharjoittelun on osoitettu vähentävän jonkin verran ruokahalua heti liikuntasuorituksen jälkeen (Boutcher, 2011). Liikunnan on osoitettu edistävän tavoitepainossa pysymistä laihduttamisen jälkeen. Arviolta 80 % henkilöistä, jotka ovat onnistuneet pudottamaan painoaan saavat ainakin osan ja usein kaiken tai enemmänkin pudotetusta painosta takaisin laihdutuksen päätyttyä. Onkin siis tärkeää löytää keinoja, joilla pudotetussa painossa pysymistä voitaisiin edistää. (Swift *ym.*, 2018)

2.3.5 Liikunnan vaikutus koko kehon insuliiniherkkyyteen ja viskeraalirasvan määrään

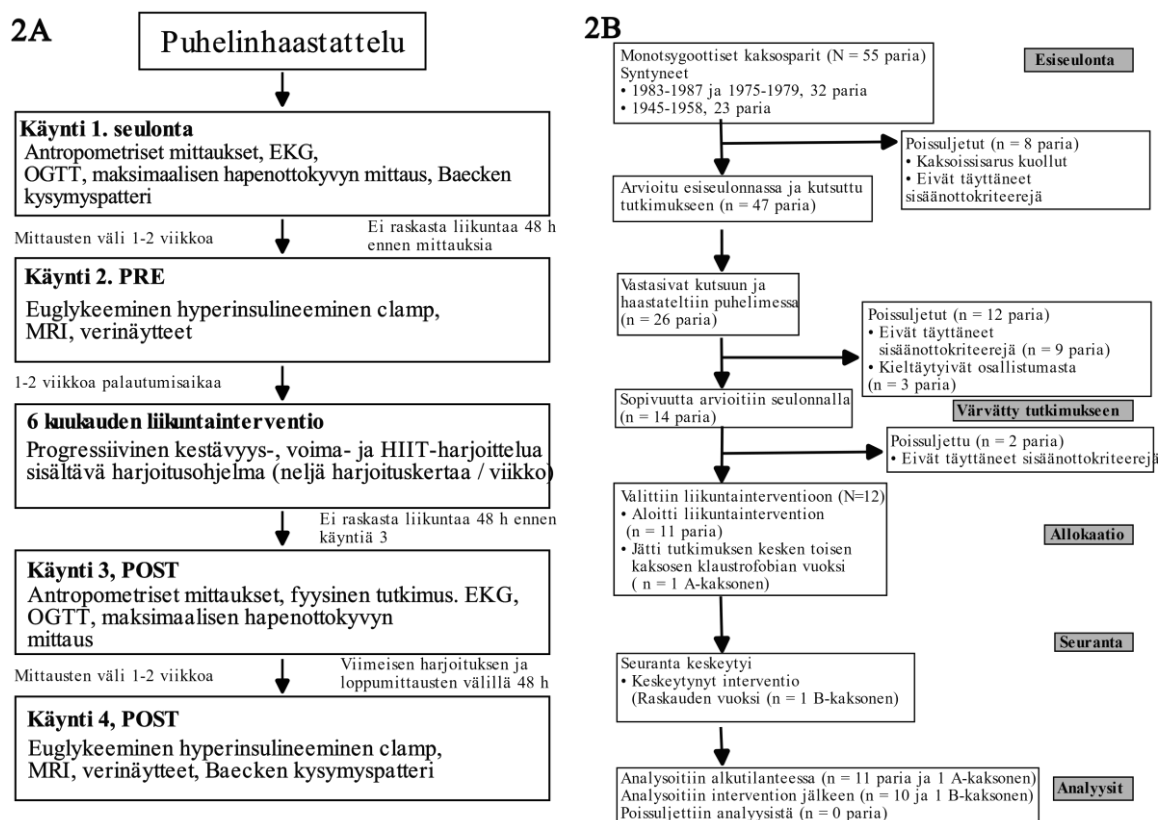
Liikunnalla on todettu olevan terveyttä edistäviä vaikutuksia ylipainoisilla ja kakkostyyppin diabetesta sairastavilla henkilöillä. Tutkimuksissa on osoitettu liikunnan parantavan koko kehon insuliiniherkkyyttä. Tämä tapahtuu useiden mekanismien kautta. On esimerkiksi esitetty, että liikunnan myötä lisääntyvä energian kulutus ylläpitää mitokondrioiden toimintaa luustolihasissa (Kwak, 2013). Parempi kestävyyskunto lisää anti-inflammatoristen sytokiinien määrää, laskee veren triglyseridien ja hemoglobiini A1c:n (HbA1c) pitoisuuksia (Wedell-Neergaard *ym.*, 2018). HbA1c:llä mitataan hemoglobiiniin sitoutuneen glukoosin määrää ja se kertoo veren glukoosipitoisuuden pitkäaikaisesta tasosta. Luustolihasen hyvä oksidatiivinen kapasiteetti liittyy parempaan insuliiniherkkyyteen ja hoikempaan kehonrakenteeseen (Kriketos *ym.*, 1996). Voimaharjoittelu lisää lihasten glukoosinottoa verenkierrosta, koska voimaharjoittelu kasvattaa lihasten kokoa ja lisää GLUT4-transporttereiden määrää solukalvolla (Sampath Kumar *ym.*, 2019). Myös kestävyysharjoittelun on osoitettu lisäävän GLUT4-transportterien määrää lihassolujen solukalvolla (Seki *ym.*, 2006). Kuten aiemmin on todettu, nämä reseptorit vastaavat glukoosin insuliiniriippuvaisesta soluun otosta luustolihasissa.

Viskeraalirasvan määrä vähenee yksilön laihtuessa yhdessä ihonalaisen rasvakudoksen kanssa. Merlotti *ym.* meta-analyysissä tarkasteltiin useita tutkimuksia, joissa tukittavien rasvamassa väheni. Tutkijat huomasivat, että rasvaa väheni suhteessa vähemmän viskeraalisesta rasvakudoksesta verrattuna ihonalaiseen rasvaan. (Merlotti *ym.*, 2017) Toisaalta on osoitettu, että liikunta voi olla hyvä keino vähentää myös viskeraalisen rasvan määrää. Recchia *ym.* huomasi meta-analyysissään liikunnan olevan tehokkaampi keino vähentää viskeraalirasvaa kuin ruokavaliomuutosten (Recchia *ym.*, 2023). Yksi selitys tälle on lihassolujen liikunnan aikana tuottama välittäjäaine interleukiini 6 (IL-6). IL-6 saa

rasvakudoksissa aikaan triglyseridien hajoamista vapaiksi rasvahapoiksi verenkiertoon, josta solut ottavat ne energianlähteekseen. (Wedell-Neergaard *ym.*, 2018) On jopa havaittu, että liikuntainterventio vähentää viskeraalirasvan määrää silloinkin, kun tutkittavan paino ei ole intervention aikana laskenut (Verheggen *ym.*, 2016).

3 Materiaalit ja menetelmät

Tässä syventävässä opinnäytetyössä käytetty data on osa Turun yliopiston CROSSYS-tutkimusta, joka toteutettiin valtakunnallisessa PET-keskuksessa, Turun yliopistollisessa sairaalassa, Turun yliopistossa ja Paavo Nurmi keskuksessa. Kuvissa 2A ja 2B on esitetty tutkimuksen kulku. (Heiskanen *ym.*, 2021; Ojala *ym.*, 2024)



Kuva 2 A) tutkimusasetelma ja B) tutkimuksen kulku vuokaaviona. EKG = elektrokardiogrammi, MRI = magneettiresonanssikuvantaminen, OGTT = kahden tunnin glukoosirasitus, PRE = interventiota edeltäneet tutkimukset POST = intervention jälkeiset tutkimukset. Mukailtu lähteestä (Ojala *ym.*, 2024).

3.1 Tutkimusasetelma

CROSSYS-tutkimukseen rekrytoitiin monotsygoottisia kaksospareja kolmesta väestöpohjaisesta pitkittäistutkimuksesta (kuva 2B). Tutkittavien sopivuus arvioitiin ensin puhelinhaastattelujen perusteella. Tämän jälkeen tutkittavat kutsuttiin seulantakäynnille, jossa heidät tutki lääkäri. Tämän käynnin yhteydessä (käynti 1, kuva 2A) suoritettiin myös antropometriset mittaukset, otettiin elektrokardiogrammi (EKG) ja tehtiin kahden tunnin glukoosirasitus sekä mitattiin maksimaalinen hapenottokyky (VO_{2peak}). Yhdestä neljään viikkoa seulantakäynnin jälkeen tutkittavat saapuivat ensimmäiselle mittauskäynnille (käynti 2, kuva 2A), jonka aikana tehtiin loput alkumittaukset. Näitä olivat euglykeeminen

hyperinsulineeminen clamppi ja verikokeet. Tämän käynnin yhteydessä tutkittavista otettiin myös MRI-kuvat. Alkumittausten jälkeen alkoi kuuden kuukauden mittainen liikuntainterventio, joka koostui neljästä viikoittaisesta harjoituksesta, joista yksi suoritettiin henkilökohtaisen valmentajan kanssa ja loput itsenäisesti harjoitteluohjelmaa noudattaen. Liikuntaintervention jälkeen käynnillä 3 (kuva 2A) tehtiin uudelleen antropometriset mittaukset, otettiin EKG, tehtiin kahden tunnin glukoosirasituskoel ja mitattiin uusi VO_{2peak} . Näiden mittausten ja viimeisen liikuntaharjoituksen välillä oli noin 48 tuntia. 1–2 viikkoa käynnin 3 jälkeen tutkittavat kutsuttiin käynnille 4 (kuva 2A). Neljännellä käynnillä toistettiin käynnin 2 mittaukset. (Heiskanen *ym.*, 2021; Ojala *ym.*, 2024)

3.1.1 Etiikka

Tutkimusprotokolla oli Länsi-Suomen sairaanhoitopiirin eettisen neuvoston hyväksymä (päätökset 100/1801/2018 §438 ja §548). Tutkimus toteutettiin hyvää kliinistä tutkimustapaa (CGP) ja Helsingin julistusta noudattaen. Tutkittavat saivat kirjallisena tutkimusprotokollan. Heille selvitettiin kirjallisesti ja suullisesti, että tutkimukseen osallistuminen on vapaaehtoista ja että heillä on oikeus vetäytyä tutkimuksesta missä vaiheessa tahansa. Ennen tutkimusta tutkittaville selvitettiin tutkimusten hyödyt ja haitat. Tutkittavilta kerättiin kirjalliset suostumukset ennen mittauksia. (Heiskanen *ym.*, 2021; Ojala *ym.*, 2024)

3.2 Tutkittavat

Tutkittavat rekrytoitiin kolmesta väestöpohjaisesta kaksoskohortista. He olivat aiemmin osallistuneet Helsingin yliopiston tutkimukseen. Näihin tutkimuksiin osallistuneista monotsygoottisista kaksosista 55 paria erosi BMI:ltään. Kahdeksan paria poissuljettiin tutkimuksesta, koska he eivät täyttäneet sisäänottokriteerejä ja yhden parin tapauksessa koska toinen kaksosista oli menehtynyt. Kokonaisuudessaan 47 monotsygoottista kaksosparia kutsuttiin osallistumaan tähän tutkimukseen kirjeitse. Heistä 26 paria vastasi kutsuun ja haastateltiin puhelimitse. Puhelinhaastattelujen perusteella poissuljettiin 12 paria, joista yhdeksän ei täyttänyt sisäänottokriteerejä ja kolme kieltäytyi osallistumasta tutkimukseen. Seulontakäynnille kutsuttiin 14 paria, joista kaksi poissuljettiin, koska he eivät täyttäneet tutkimuksen sisäänottokriteerejä. Tutkimukseen osallistui 12 monotsygoottisia kaksosparia (kahdeksan paria naisia ja neljä miehiä) iältään $40,4 \pm 4,5$ vuotta. Kaksosparien painoindeksit erosivat lähtötilanteessa toisistaan vähintään kaksi BMI yksikköä ja vähintään toinen kaksosista oli ylipainoinen. Alkutilanteen painoindeksien keskiarvo oli $32,9 \pm 7,6$ kg/m² ja

kaksosten välinen BMI ero vaihteli välillä 2,2 kg/m² ja 18,4 kg/m². Yhdelläkään tutkittavista ei ollut diabeteslääkitystä. Hoikemmista kaksosista viidellä ja painavammista seitsemällä oli kohonnut paastoverensokeri (IFG). Lisäksi kahdella hoikemmalla ja painavammalla täyttyivät kriteerit heikentyneelle glukoosinsiedolle (IGT). Kahdella painavammista kaksosista oli lääkitys kohonneeseen verenpaineeseen. Yhdelläkään tutkittavista ei ollut kolesterolilääkitystä. Lääkityksiin ei tullut muutoksia tutkimuksen aikana. Tutkittavia pyydettiin myös olemaan tekemättä muutoksia ruokavalioonsa tai liikuntatottumuksiinsa. Tutkittavat eivät raportoineet eroja kevyemmän ja painavamman kaksosen ruokavalioiden kokonaisenergian, proteiinien, rasvojen tai hiilihydraattien määrissä. Kolme tutkittavista ei suorittanut tutkimusta loppuun. Yksi keskeytyksistä johtui toisen kaksosen raskautumisesta ja yksi pari jätti tutkimuksen kesken toisen kaksosen klaustrofobian vuoksi.

3.3 Liikuntainterventio

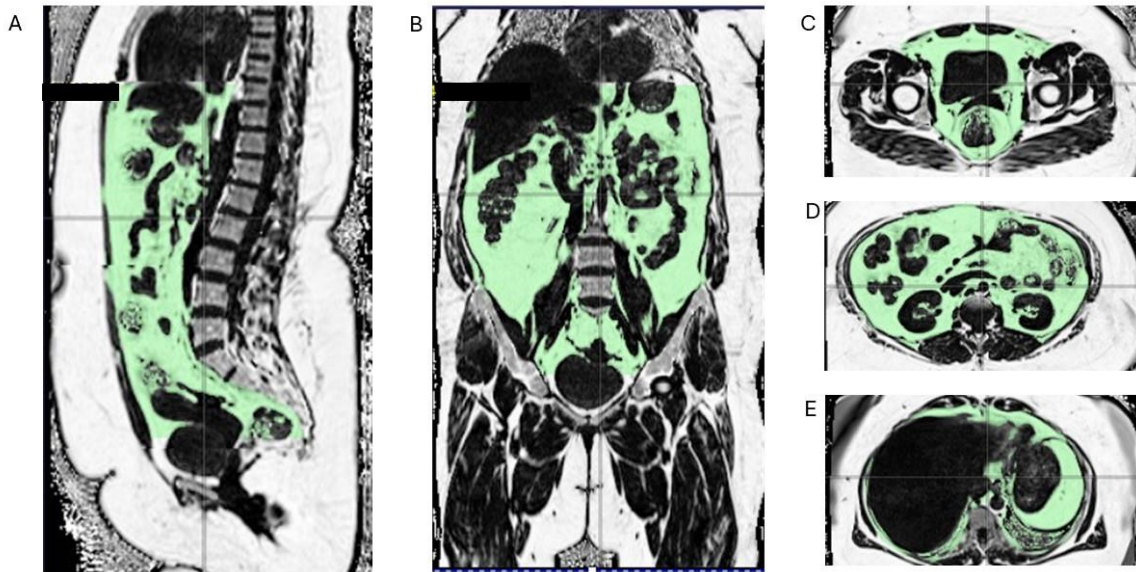
Intensiteetiltään ja määrältään nousujohteinen liikuntainterventio koostui kestävyys- voima- ja HIIT-harjoittelusta ja se toteutettiin tutkittavien asuinpaikkakunnalla. Interventio toteutui 27±2 viikon pituisena. Harjoituskertoja oli viikoittain neljä, näistä yksi harjoitus viikossa suoritettiin henkilökohtaisen valmentajan kanssa. Viikot 9 ja 12 olivat palauttavia harjoitusviikkoja, joiden aikana tehtiin vain kestävyysharjoittelua. Joidenkin tutkittavien kohdalla harjoitusohjelmaan tehtiin pieniä muutoksia tuki- ja liikuntaelimistön vaivojen vuoksi, nämä muutokset olivat henkilökohtaisten valmentajien suosittamia ja tutkijoiden hyväksymiä. (Ojala *ym.*, 2024) Tutkittavat saivat valita mieleisensä lajin kestävyysharjoitteluun. Lajeina olivat esimerkiksi juoksu, pyöräily, uinti ja soutu. Kestävyysharjoittelun intensiteettiä mitattiin seuraamalla harjoitussykkeitä urheilukellolla (Polar A370, Polar Suomi). Kestävyysharjoittelua oli kaksi kertaa viikossa. HIIT-harjoituksia oli kerran viikossa. Kolme erilaista HIIT-harjoitusta vuorottelivat ohjelmassa niin, että harjoitustyyppi vaihtui kahden viikon välein. HIIT-harjoitukset koostuivat kiertoharjoittelusta, cross trainingista, ja ylämäki- tai porrastuoksesta. Voimaharjoitus suoritettiin kerran viikossa. Siinä tutkittavat suorittivat voimaharjoitusliikkeitä vastuksella, joka vastasi 75 % siitä vastuksesta, jolla tutkittava pystyi suorittamaan yhden toiston kyseistä liikettä (1RM). Jokaisella voimaharjoittelukerralla tehtiin sekä ylä- että alavartalon lihaksia aktivoivia harjoituksia. Tutkittavat täyttivät liikuntapäiväkirjaa adherenssin seuraamiseksi. (Heiskanen *ym.*, 2021)

3.4 MRI

Koko kehon magneettikuvat otettiin kahdessa sarjassa 3-teslaisella Siemens Magnetom Skyra fit magneettikuvauslaitteella (Siemens Healthcare, Erlangen, Saksa). Ensin otettiin nopea koko kehon paikallistamiskuva jatkuvasti liikkuvalla kuvantamispöydällä. Tämän jälkeen edellisen avulla kohdistetut tarkemmat T1 VIBE Dixon leikekuvat otettiin viidessä osassa, joiden keskikohdat olivat 200 mm päässä toisistaan (120 leikettä/osa). Kuvantamisen parametrit on esitetty taulukossa 1 (liite 1). Signaalin keräykseen käytettiin viittä Siemensin kelaa: Spine 32, Head/Neck 20, Body 30, Body 18 ja Peripheral angio 36. (Heiskanen *ym.*, 2021; Ojala *ym.*, 2024)

3.5 Viskeraalirasvamassa-analyysi

Viskeraalirasvan kokonaismassa määritettiin magneettikuvista käyttäen Carimas-ohjelmaa. Rasvakartat muodostettiin jakamalla T1VIBE Dixon -skannauksen rasvakuva rasva- ja vesikuvien summalla. Mitattava alue, eli region of interest (ROI) piirrettiin 10 kuvausleikkeen välein. Näiden leikkeiden välinen alue otettiin huomioon kolmiulotteisessa kuvassa. Ohjelma täytti automaattisesti leikkeet, joille ROI:ta ei manuaalisesti piirretty. Ensimmäinen rajaus piirrettiin miekkalisäkkeen kärjen alapuolelle (Kuva 3E). Viimeinen ROI piirrettiin reisiluiden proksimaalisen epifyysin tasolle (Kuva 3C). Posteriorisesti alue rajattiin selkärankaan ja solisluihin ja anteriorisesti vatsalihaksiin, kylkiluihin ja rintalastaan. Tämän jälkeen piirrettyjen kaksiulotteisten kuvien pohjalta muodostettiin kolmiulotteinen kuva, volume of interest eli VOI. Viskeraalirasva erotettiin vatsaontelon muista kudoksista poistamalla VOI:sta kaikki vokselit, joiden intensiteetti oli alle 50 % ja jäljelle jäänyt alue määritettiin viskeraalirasvakudokseksi. (Heiskanen *ym.*, 2021; Ojala *ym.*, 2024) Leikkeiden rajakohdat ja esimerkki valmiista 3 D maskista on esitetty kuvassa 3.



Kuva 3 Viskeraalirasva-analyysi Carimaksella A) 3D-maski (kuvassa vihreällä) sagittaali- ja B) koronaalileikkeessä. Volume of interest (VOI) muodostettiin yhdistämällä regions of interest (ROI:t) 3D-kuvaksi ja näin huomioitiin myös piirrettyjen leikeiden väliin jäänyt tila. Rasvakudos erotettiin muusta kudoksesta poistamalla VOI:sta kaikki vokselit, joiden intensiteetti oli alle 50 %. C) Kaudaalinen ROI piirrettiin reisiluiden proksimaalisen epifyysin tasolle ja D) kraniaalinen miekkalisäkkeen kärjen alapuolelle. E) Posteriorisesti alue rajattiin selkärankaan ja solisluihin ja anteriorisesti vatsalihaksiin, kylkiluihin ja rintalastaan.

3.6 Euglykeeminen hyperinsulineeminen clamp

Euglykeemisellä hyperinsulineemisellä clamp-tekniikalla mitataan kehon kaikkien kudosten insuliiniriippuvaista glukoosinottoa. Tässä tutkimuksessa protokolla suoritettiin kuten se on alkuperäisessä julkaisussa esitetty (DeFronzo, Tobin ja Andres, 1979). Tutkittavalle aloitettiin perifeerisen laskimokanyylin kautta insuliini-infuusio (Actrapid 100 U · ml⁻¹, NovoNordisk, Bagsvaerd, Denmark) nopeudella 192 mU / kehon pinta-ala m²/min ensimmäisen neljän minuutin ajaksi. Tämän jälkeen infuusionopeus laskettiin 96 mU/m²/min ja 7 minuutin kohdalla nopeus laskettiin edelleen nopeuteen 48 mU/m²/min. Glukoosi-infuusio aloitettiin neljän minuutin kohdalla. Infuusionopeus titrattiin toisessa kädessä olevasta laskimokanyylista mitattujen veren glukoosiarvojen perusteella. Tutkimuksessa pyrittiin pitämään veren glukoosipitoisuus tasaisena noin 5 mmol/l. (Heiskanen *ym.*, 2021) Koko kehon insuliiniherkkyys (M-arvo) määritettiin glukoosin infuusionopeudesta ja veren glukoosipitoisuudesta. (Ojala *ym.*, 2024)

3.7 Paastoverinäytteet

Verinäytteet kerättiin 10 tunnin paaston jälkeen aamulla ennen ja jälkeen liikuntaintervention. (Käynneillä 1 ja 3 (kuva 2A)). Paastonäytteistä analysoitiin HbA1c, ja veren lipidiprofiilit (kokonaiskolesteroli, LDL, HDL ja triglyseridit). Lisäksi verinäyte otettiin [¹¹C]-PK11195 PET-kuvauksen yhteydessä käynneillä 2 ja 4. Tätä näytettä varten tutkittavat eivät paastonneet. (Ojala *ym.*, 2024)

3.8 Kehon koostumusmuuttujat ja aerobinen kapasiteetti

Kehonkoostumus mitattiin bioimpedanssimittarilla (InBody 720; Biospace Co., USA) Laite mittaa kehon sähkönjohtavuutta ja painoa hyödyntäen kehon lihasmassan, rasvamassan, painoindeksin ja kehon rasvaprosentin. Aerobinen kapasiteetti (VO_{2peak}) mitattiin polkupyöräergometriatestillä (Ergoline 800s; VIASYS Healthcare, USA). Testissä tutkittava polki polkupyöräergometriä, jonka vastusta kasvatettiin kahden minuutin välein uupumukseen asti. Miehillä aloitusteho oli 50 W ja tehoa lisättiin 30 W kerrallaan. Naisilla vastaavat arvot olivat 40 W ja 20 W. Testin aikana mitattiin ventilaatiota ja hapen kulutusta (Jaeger Oxycon Pro; VIASYS Healthcare or Vyntus CPX, Vyair Medical GmbH, Leibnizstrasse, Hoechberg, Germany). Sydämen syketasoa seurattiin koko testin ajan EKG-laitteella (CardioSoft GE, CardioSoft V6.51; GE Medical Systems Information Technologies, USA) Tutkittavien veren laktaattitaso mitattiin kapillaariverinäytteestä välittömästi testin jälkeen ja minuutin levon jälkeen (YSI 2300 Stat Plus; YSI Incorporated Life Sciences, Yellow Springs, OH). (Heiskanen *ym.*, 2021)

3.9 Baecken kysymyspatteri

Tutkittavien tavanomaisia liikuntatottumuksia arvioitiin Baecken kysymyspatteristolla (Baecke, Burema ja Frijters, 1982). Kysely suoritettiin suullisena haastatteluna samoilla käyntikerroilla kuin MRI kuvantamiset. Kysely koostui 16 kolmeen ryhmään jaetusta kysymyksestä, jotka olivat 1) työhön liittyvä fyysinen aktiivisuus, 2) vapaa-ajalla tapahtuva fyysinen aktiivisuus ja 3) liikuntaharrastuksissa tapahtuva aktiivisuus. Jokaiselle osa-alueelle laskettiin oma indeksi. (Heiskanen *ym.*, 2021)

3.10 Tilastolliset menetelmät

Muuttujien normaalijakauma arvioitiin visuaalisesti jäännösten Q-Q-ploteista ja histogrammeista. Logaritmi muunnos (Log_{10}) suoritettiin muuttujille systolinen verenpaine, herkkä CRP, paasto insuliini ja HbA1c sekä neliöjuurimuunnos rasvattomalle massalle normaalijakauman saavuttamiseksi. Tulokset analysoitiin lineaarisella sekamallilla. Malli sisälsi kaksi sisäistä muuttujaa ajan (ennen ja jälkeen intervention) ja kaksoset (kevyemmän ja painavamman kaksosen väliset erot) sekä niiden vuorovaikutustekijän (aika x kaksonen). Vuorovaikutustekijän avulla selvitettiin, oliko painavampien ja kevyempien kaksosten välillä eroja keskimääräisessä muutoksessa. Tilastoyksikkö oli kaksonen. Tutkittavat, joilta puuttui mittauspisteitä, sisällytettiin analyysiin käyttäen rajoitettua maksimitodennäköisyysarviota. Data on esitetty taulukoissa ja kuvissa malliin perustuvina keskiarvoina ja 95 % luottamusväleinä, ellei toisin ole ilmoitettu. Korrelaatio laskettiin käyttämällä Pearsonin korrelaatiota. Analyysit suoritettiin kaksisuuntaisina ja tilastollinen merkitsevyys asetettiin $p < 0,05$. Analyysit suoritettiin SAS-ohjelman Windows versiolla 9.4 (SAS Institute). (Heiskanen *ym.*, 2021; Ojala *ym.*, 2024)

4 Tulokset

Kahdeksan pareista oli naisia ja neljä miehiä. Molempien ryhmien keski-ikä oli 40,4 [37,5;43,4]. (taulukko 1)

4.1 Kehon koostumusmuuttujat ja aerobinen kapasiteetti

Alkutilanteessa painavimmat kaksoset olivat keskimäärin 22,4 kg [10,3;34,5] painavampia kuin kevyemmät kaksoset (taulukko 1, liite 3, $p=0,002$). Painavampien kaksosten BMI oli kevyempiä suurempi alkutilanteessa (7,58 [3,87;11,3] yksikköä, taulukko 1, $p=0,008$). Painavammilla kaksosilla oli alkutilanteessa enemmän viskeraalirasvamassaa (2,45 kg [1,10;3,81], taulukko 1, liite 3, $p=0,002$). Kokonaisrasvamassa, rasvatonmassa ja rasvaprosentti olivat painavammilla kaksosilla alkutilanteessa suuremmat (taulukko 1, $p=0,003$; $p=0,031$ ja $p=0,001$, p -arvot ovat samassa järjestyksessä muuttujien kanssa). Kevyemmillä kaksosilla oli lähtötilanteessa parempi aerobinen kapasiteetti (VO_{2peak}) painoon suhteutettuna (taulukko 1, $p=0,003$).

Tutkittavien painossa, kokonaisrasvamassassa, BMI:ssä, rasvattoman massan määrässä ja rasvaprosentissa ei tapahtunut merkitsevää muutosta liikuntaintervention seurauksena (taulukko 1, kuva 4, $p \geq 0,102$). Liikuntainterventiolla oli taipumus vähentää viskeraalirasvamassaa (taulukko 1, liite 3, $p=0,067$). Viskeraalirasvamassa väheni painavammilla kaksosilla 0,3743 [0,05;0,70] kg (taulukko 1, $p=0,029$), mutta ei kevyemmillä kaksosilla (taulukko 1, muutos 0,16 [-0,23;0,55] kg, $p=0,381$, liite 3). Liikunta paransi aerobista kapasiteettia (VO_{2peak}) samalla tavalla painavammilla ja kevyemmillä kaksosilla (taulukko 1, aika $p=0,001$, aika x ryhmä $p=0,940$).

Painon, BMI:n, kokonaisrasvamassan, viskeraalirasvamassan, rasvattoman massan, rasvaprosenttien ja VO_{2peak} :n muutoksissa ei ollut ryhmien välillä merkitseviä eroja (taulukko 1, liite 3, aika x ryhmä $p \geq 0,102$).

Taulukko 1. Tutkittavien antropometriset muuttujat kevyempien ja painavampien kaksosten ryhmissä ennen (Pre) ja jälkeen (Post) liikuntaintervention.

	Kevyemmät kaksoset		Painavammat kaksoset		P-arvo		
	Pre (N=12)	Post (N=12)	Pre (N=11)	Post (N=10)	Lähtötaso	Aika	Aika x ryhmä
Ikä	40,4 [37,5;43,4]		40,4 [37,5;43,4]				
Paino (kg)	86,4 [72,4;100]	86,9 [72,6;101]	109 [94,2;123]	108 [93,1;123]	0,0016	0,948	0,374
BMI (kg/m²)	29,1 [25,2;33,0]	29,3 [25,3;33,2]	36,7 [32,7;40,7]	36,4 [32,4;40,4]	0,0008	0,921	0,407
Kokonaisrasvamassa (kg)	27,8 [15,3;40,4]	26,9 [14,4;39,4]	45,5 [35,7;55,4]	44,5 [34,6;54,4]	0,003	0,699*	0,965*
Viskeraalirasvamassa (kg)	3,38 [2,13;4,64]	3,22 [2,03;4,42]	5,83 [4,74;6,93]	5,46 [4,42;6,50]	0,002	0,067	0,280
Rasvaton massa (kg)	33,1 [30,0;36,3]	33,9 [30,6;37,2]	35,9 [31,9;39,8]	36,2 [32,1;40,3]	0,031	0,102	0,102
Rasvaprosentti (%)	30,4 [21,3;39,6]	29,5 [20,3;38,7]	40,6 [36,5;44,7]	40,0 [35,9;44,1]	0,012	0,370	0,718
VO_{2peak} (ml/kg/min)	32,4 [26,9;37,8]	35,1 [29,9;40,2]	25,6 [23,2;28,0]	28,3 [26,1;30,6]	0,003	0,001	0,940

Data on esitetty malliin perustuvina keskiarvoina [95 % luottamusvälit]. Lähtötason p-arvo kuvastaa kevyempien ja painavampien kaksosten lähtötasoeroja. Ajan p-arvo kuvastaa muutosta alkutilanteen ja intervention jälkeisten mittausten välillä koko tutkittavien ryhmässä. Aika x ryhmä p-arvo kuvastaa, oliko muutoksessa eroja kevyempien ja painavampien kaksosten välillä. Pre = alkutilanne, Post = intervention jälkeinen tilanne, BMI = painoindeksi. *=tulos on esitetty logaritimuunnoksena. Merkitsevät p-arvot on tummennettu.

4.2 Glukoositasapaino

Lähtötilanteessa painavampien kaksosten HbA1c ja paastossa mitattu insuliinipitoisuus (fP-insuliini) olivat suuremmat (taulukko 2, $p=0,035$ ja $p=0,015$ p-arvot ovat samassa järjestyksessä muuttujien kanssa). M-arvo oli painavammilla kaksosilla kevyempiä kaksosia matalampi (taulukko 2, $p=0,010$). Paastoglukoosipitoisuuksissa (fP-Gluk) ei ollut lähtötilanteessa eroa painavampien ja kevyempien kaksosten välillä (taulukko 2, $p=0,324$). Painavampien kaksosten CRP pitoisuus oli lähtötilanteessa kevyempiä korkeampi (taulukko 2, $p=0,015$).

HbA1c, fP-Gluk, fP-insuliini ja CRP eivät muuttuneet liikuntaintervention seurauksena (taulukko 2, $p \geq 0,336$). Liikuntaharjoittelu paransi M-arvoa koko joukossa (taulukko 2 $p=0,04$).

HbA1c:n, fP-Gluk:n, fP-insuliini:n, M-arvo:n ja CRP:n muutoksissa ei ollut ryhmien välillä eroa (taulukko 2, aika x ryhmä $p \geq 0,215$).

Taulukko 2. Tutkittavien glukoositasapainoon liittyvät muuttujat ja herkkä CRP

	Kevyemmät kaksoset		Painavammat kaksoset		P-arvo		
	Pre (N=12)	Post (N=12)	Pre (N=11)	Post (N=10)	Lähtötaso	Aika	Aika x ryhmä
HbA1c (mmol/mol)	34,9 [32,9;36,9]	34,7 [32,2;37,1]	36,5 [35,0;38,0]	36,0 [34,2;37,7]	0,035	0,581	0,675
fP-Gluk (mmol/l)	5,5 [5,2;5,7]	5,5 [5,2;5,7]	5,7 [5,4;5,9]	5,8 [5,6;6,1]	0,324	0,367	0,418
fP-insuliini (mU/l)	7,33 [4,89;9,78]	8,17 [4,36;11,99]	11,75 [8,64;14,85]	10,58 [5,33;15,83]	0,015	0,336	0,291
M-arvo (µmol/min/kg)	37,2 [27,21;47,1]	46,6 [30,7;62,5]	23,1 [17,3;28,9]	28,2 [18,9;37,6]	0,010	0,04	0,359
CRP mg/l	1,60 [0,60;2,60]	1,25 [-0,9;3,4]	2,35 [1,18;3,52]	2,00 [-0,50;4,51]	0,015*	0,955	0,215

Data on esitetty malliin perustuvina keskiarvoina [95%] Lähtötason p-arvo kuvastaa kevyempien ja painavampien kaksosten lähtötasoeroja. Ajan p-arvo kuvastaa muutosta alkutilanteen ja intervention jälkeisten mittausten välillä koko tutkittavien ryhmässä. Aika x ryhmä p-arvo kuvastaa, oliko muutoksessa eroja kevyempien ja painavampien kaksosten välillä. Pre = alkutilanne, Post = intervention jälkeinen tilanne, HbA1c = hemoglobiini A1c, fP-Gluk = veren paastoglukoosi, fP-insuliini = plasman insuliinipitoisuus paastossa, CRP = C-reaktiivinen proteiini. M-arvo kuvaa koko kehon insuliiniherkkyyttä. *=tulos on esitetty logaritimuunnoksena. Merkitsevät p-arvot on tummennettu.

4.3 Kolesterolit ja triglyseridit

Kevyempien ja painavampien kaksosten välillä ei ollut lähtötasoeroja kokonaiskolesterolissa ja LDL-kolesterolissa (taulukko 3, $p=0,247$; $p=0,171$; p-arvot listattu samassa järjestyksessä kuin muuttujat). HDL-kolesterolilla oli taipumus olla kevyemmällä kaksosilla korkeampi kuin painavammilla kaksosilla (taulukko 3, $p=0,066$) Painavampien kaksosten triglyseridipitoisuus oli lähtötilanteessa suurempi kuin kevyempien kaksosten (taulukko 3, $p=0,018$).

Kokonaiskolesterolissa, LDL-kolesterolissa, HDL-kolesterolissa ja triglyserideissa ei havaittu muutosta koko kohortissa liikuntaintervention seurauksena (taulukko 3, $p\geq 0,133$). HDL kolesterolit suureni kevyemmällä kaksosilla keskimäärin 0,08 [-0,013;0,165] yksikköä ($p=0,043$). HDL kolesterolissa ei ollut muutosta painavampien kaksosten ryhmässä ($p=0,608$).

Kokonaiskolesterolin, LDL-kolesterolin, HDL-kolesterolin ja triglyseridin muutoksissa ei ollut ryhmien välillä eroa (taulukko 3, aika x ryhmä, $p\geq 0,109$).

Taulukko 3, tutkittavien rasva-aineenvaihduntaan liittyvät muuttujat.

	Kevyemmät kaksoset		Painavammat kaksoset		P-arvo		
	Pre (N=12)	Post (N=12)	Pre (N=11)	Post (N=10)	Lähtötaso	Aika	Aika x ryhmä
Kokonaiskolesteroli (mmol/l)	4,53 [3,82;5,23]	4,57 [3,97;5,17]	4,82 [4,13;5,51]	4,66 [4,08;5,25]	0,247	0,758	0,175
LDL (mmol/l)	2,92 [2,39;3,44]	2,90 [2,39;3,4]	3,28 [2,67;3,90]	3,13 [2,54;3,73]	0,171	0,582	0,446
HDL (mmol/l)	1,44 [1,23;1,66]	1,52 [1,33;1,70]	1,25 [1,04;1,46]	1,26 [1,08;1,45]	0,066*	0,133*	0,109*
Triglyseridit (mmol/l)	0,84 [0,60;1,09]	0,81 [0,65;0,96]	1,38 [0,89;1,86]	1,18 [0,86;1,49]	0,0176*	0,536	0,491

Data on esitetty malliin perustuvina keskiarvoina (95 % luottamusvälit. Lähtötason p-arvo kuvastaa kevyempien ja painavampien kaksosten lähtötasoeroja. Ajan p-arvo kuvastaa muutosta alkutilanteen ja intervention jälkeisten mittausten välillä koko tutkittavien ryhmässä. Aika x ryhmä p = arvo kuvastaa, oliko muutoksessa eroja kevyempien ja painavampien kaksosten välillä. Pre = alkutilanne, Post = intervention jälkeinen tilanne. LDL = low density lipoprotein, HDL = high density lipoprotein. *=tulos on esitetty logaritimuunnoksena. Merkitsevät p-arvot on tummennettu.

4.4 Baecken kysymyspatterit

Becken kysymyspatteriston indekseissä ei ollut merkitsevää eroa ryhmien välillä alkutilanteessa. Baecken kysymyspatteriston kokonaisindeksi kasvoi kaikilla tutkittavilla (taulukko 4, p=0,001). Aika x ryhmä muutos oli Baecken kokonaisindeksin suhteen merkitsevä (taulukko 4, p=0,028), koska Baecken kokonaisindeksi parani painavammilla kaksosilla keskimäärin enemmän. Baecken urheiluindeksissä ei ollut merkitsevää muutosta koko ryhmässä, mutta se parani painavammilla kaksosilla keskimäärin -0,81 [-1,1;-0,5] (p<0,001). Baecken urheiluindeksissä oli ryhmien välillä merkitsevä ero muutoksen suuruudessa (aika x ryhmä p= 0,020[&]).

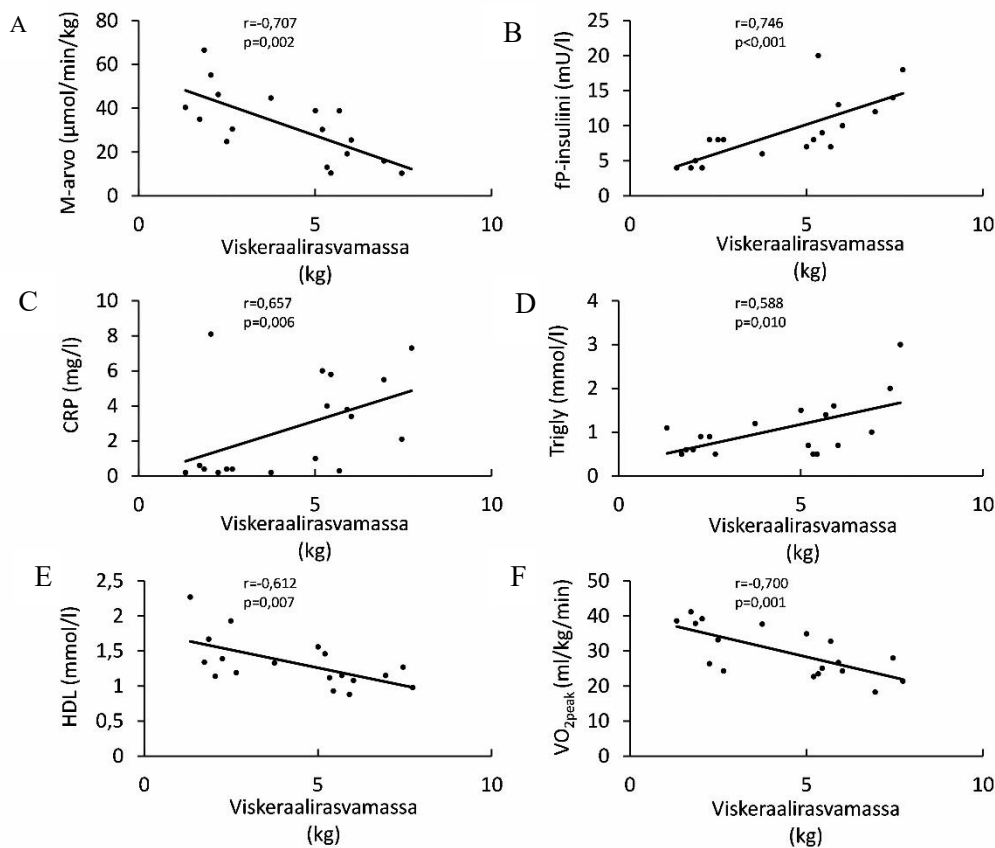
Taulukko 4. Baecken kysymyspatterista lasketut aktiivisuusindeksit

	Kevyemmät kaksoset		Painavammat kaksoset		P-arvot		
	Pre (N=12)	Post (N=12)	Pre (N=11)	Post (N=10)	Lähtötaso	Aika	Aika x ryhmä
Baecken työindeksi	3,0 [2,7;3,3]	3,0 [2,6;3,3]	2,8 [2,5;3,1]	3,0 [2,6;3,3]	0,360	0,342	0,298
Baecken urheiluindeksi	7,4 [1,7; 13]	5,1 [-2,2; 12]	2,8 [-0,2; 5,8]	6,0 [3,0;9,0]	0,118	0,154 ^{&}	0,020^{&}
Baecken vapaa-ajan indeksi	3,4 [2,9;3,8]	3,5 [3,0;4,0]	3,2 [2,7;3,6]	3,4 [2,9;3,8]	0,501	0,117	0,726
Baecken kokonaisindeksi	9,5 [8,6;10,5]	9,9 [9,1;10,7]	8,5 [7,6;9,3]	9,7 [9,0;10]	0,064	0,001	0,028

Data on esitetty malliin perustuvina keskiarvoina [95 %] luottamusvälit. Lähtötason p-arvo kuvastaa kevyempien ja painavampien kaksosten lähtötasoeroja. Ajan p-arvo kuvastaa muutosta alkutilanteen ja intervention jälkeisten mittausten välillä koko tutkittavien ryhmässä. Aika x ryhmä p = arvo kuvastaa, oliko muutoksessa eroja kevyempien ja painavampien kaksosten välillä. Pre = alkutilanne, Post = intervention jälkeinen tilanne. Merkitsevät p-arvot on tummennettu. &= data on esitetty neliöjuurimuunnoksena (Log10).

4.5 Viskeraalirasvan yhteys muihin muuttujiin

Lähtötilanteessa viskeraalirasvamassa korreloi M-arvon, HDL kolesterolin ja VO₂peak -arvon kanssa negatiivisesti (kuva 4, p≤0,007) ja paastoinsuliinin (fP-insuliini), CRP:n ja triglyseridien kanssa positiivisesti (kuva 4, p≤0,010).



Kuva 4. Viskeraalirasvan yhteys A) M-arvoon, B) fP-insuliiniin, C) CRP:en, D) Tryglyserideihin, E) HDL-kolesteroliin ja F) VO_{2peak} -arvoon lähtötilanteessa. Jokainen datapiste edustaa yhtä tutkittavaa. fP=insuliini=plasman insuliinipitoisuus paastossa, CRP=c-reaktiivinen proteiini, trigly=plasman tryglyseridipitoisuus, HDL= high densit lipoprotein, VO_{2peak} =aerobinen kapasiteetti suhteutettuna kehon painoon.

Viskeraalirasvan muutos korreloi positiivisesti painon ja BMI:n muutoksen kanssa (taulukko 5, liite 3, $p \leq 0,002$). Viskeraalirasvan muutos ei korreloinut M-arvon, VO_{2peak} :n, CRP:n, HbA1c:n, fP-Gluk:n ja fP-insuliinin muutosten kanssa (taulukko 5, $p \leq 0,083$).

Taulukko 5. Viskeraalirasvamassan muutoksen korrelaatio painon, BMI:n M-arvon, VO_{2peak} :n, CRP:n, HbA1c:n, paastoglukoosin ja insuliinin muutoksiin.

	Δ viskeraalirasvamassa (kg)	Δ viskeraalirasvamassa (kg)
	r-arvo	p-arvo
Δ paino (kg)	0,738	0,002
Δ BMI	0,723	0,001
Δ M-arvo ($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$)	-0,173	0,522
Δ VO_{2peak} (ml/kg/min)	-0,396	0,115
Δ CRP mg/l	0,500	0,083
Δ HbA1c (mmol/mol)	0,118	0,651
Δ fP-Gluk (mmol/l)	-0,095	0,716
Δ fP-insuliini (mU/l)	0,246	0,341

r=korrelaatiokerroin, Δ =muutos, BMI=painoindeksi, VO_{2peak} =aerobinen kapasiteetti, CRP=c-reaktiivinen proteiini, HbA1c=hemoglobiini A1c, fP-gluk=paastoglukoosi, fP-insuliini=paastoinsuliini. Merkitsevät p-arvot on tummennettu.

5 Pohdinta

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, onko kuuden kuukauden liikuntainterventiolla vaikutusta viskeraalirasvan määrään ja sen yhteyttä koko kehon insuliiniherkkyyteen. Lähtötilanteessa ryhmien viskeraalirasvamassoissa oli keskimäärin 2,5 [1,1;3,8] kilogramman ero. Kevyempien kaksosten BMI oli lähtötilanteessa keskimäärin 29 ja painavampien 36. Myös rasvaprosenteissa, kokonaisrasvamassan määrässä ja rasvattomassa massassa oli merkitsevä ero alkutilanteessa ryhmien välillä.

Viskeraalirasvamassalla oli taipumus vähentyä intervention vaikutuksesta, kun muutosta tarkasteltiin koko tutkimusjoukossa. Viskeraalirasvan määrä väheni intervention aikana painavammilla kaksosilla, mutta ei kevyemmillä. Mahdollinen selitys erolle viskeraalirasvamassan muutoksessa on, että se vähenee liikunnan vaikutuksesta tehokkaammin, kun sitä on lähtötilanteessa enemmän. Tämä havainto voidaan tehdä myös, kun vertaillaan Cho ym. (2011) ja Abdelbasset ym. (2019) tutkimuksia. Ensin mainitussa tutkittavilla oli viskeraalirasvaa alkutilanteessa keskimäärin 94cm² ja se väheni keskimäärin 13cm², kun taas jälkimmäisessä tutkimuksessa viskeraalirasvan määrä oli alkutilanteessa suurempi, keskimäärin 181cm² ja se väheni keskimäärin 18cm². Abdelbasset ym. (2019) tutkimuksen tilastollinen voima oli myös hieman parempi.

Vaikka paino ja BMI eivät laskeneet kummassakaan ryhmässä merkittävästi intervention seurauksena, havaittiin painon muutoksen ja viskeraalirasvamassan muutoksen välillä selvä korrelaatio. Viskeraalirasvan määrä väheni siis niillä tutkittavilla enemmän, joilla myös paino laski. Tämä on linjassa aiempien tutkimustulosten kanssa (Merlotti ym., 2017) joiden perusteella viskeraalirasvan määrä vähenee henkilön laihtuessa. Toisaalta aikaisemmissa tutkimuksissa on havaittu liikunnan vähentävän viskeraalirasvamassaa niissäkin tapauksissa, kun tutkittavien painossa ei tapahdu muutosta (Verheggen ym., 2016). Tässä tutkimuksessa kummassakaan ryhmässä ei havaittu merkittävää laihtumista, joten liikunta on vähentänyt viskeraalirasvaa riippumatta siitä, muuttuiko koko kehon massa.

Viskeraalirasvan on aiemmin useissa tutkimuksissa havaittu vähenevän liikuntaintervention seurauksena (taulukko 6 (Despres ym., 1991; Cho ym., 2011; Keating ym., 2015; Cowan ym., 2018; Abdelbasset ym., 2019; Zhang ym., 2020; Brennan ym., 2022)). Muutos on havaittu eri ikäisillä tutkittavilla ja sekä naisilla että miehillä. Muutos on havaittu eri pituisilla liikuntainterventioilla, Abdelbasset ym. (2019) ja Keating ym. (2015) havaitsivat merkittävän muutoksen jo 8 viikon liikuntainterventiolla. Abdelbasset ym. tutkimuksessa liikuntamuotona

oli HIIT-harjoittelu, Keatingin ym. tutkimuksessa tarkasteltiin sekä HIIT- harjoittelun, että MICT-harjoittelun vaikutuksia. Brennan ym. (2022) taas todisti pelkän MICT harjoittelun vähentävän viskeraalirasvaa. Aiemmissä tutkimuksissa harjoituskertojen määrät vaihtelivat kolmesta viiteen kertaan viikossa. Merkitseviä tuloksia saatiin kaikilla harjoitusmäärillä. Meidän tutkimuksessamme harjoituskertoja oli viikoittain neljä, eli keskimäärin yhtä monta kuin aiemmissä tutkimuksissa. Myös tutkimuksemme pituus oli aiempiin nähden yhtä pitkä tai pidempi.

Tämän tutkimus poikkesi aiemmista sillä tavalla, että kaikkien tutkittavien harjoitusohjelma koostui MICT, HIIT ja voimaharjoittelusta. Aiemmissä tutkimuksissa oli tarkasteltu vain yhden liikuntamuodon vaikutusta, tai jaettu tutkittavat ryhmiin, joista jokaisessa harjoiteltiin eri tavalla (taulukko 6). Aikaisemmissä tutkimuksissa, joissa viskeraalirasvan väheneminen on osoitettu, tutkittavia on ollut enemmän kuin tässä tutkimuksessa. Lisäksi viskeraalirasvamassaa ei tässä tutkimuksessa saatu mitattua kaikilta tutkittavilta, mikä edelleen pienensi otantaa. On mahdollista, että tutkimuksen pieni otanta vaikutti tilastolliseen voimaan. Myös Despres ym. (1991) interventiotutkimuksessa viskeraalirasvan muutos jäi tilastollisesti merkityksettömäksi, kun tutkittavia oli 13. Merkitseviä tuloksia on aiemmin saavutettu 32–108 tutkittavan otannoilla (taulukko 6). Cowan ym. (2018) tutkimukseen osallistui 103 henkilöä, ja viskeraalirasvan muutoksen p-arvoksi saatiin 0,001, kun taas esimerkiksi Brennan ym. (2022) tutkimukseen osallistui 41 henkilöä, jolloin tutkimuksen tilastollinen voima jäi heikommaksi ($p=0,03$) (taulukko 6). Myös tämä tukee päätelmää, että suurempi otanta ennustaa parempaa tilastollista voimaa.

Seerumin insuliinipitoisuus ja M-arvo kuvaavat tutkittavien insuliiniherkkyyttä. Tässä tutkimuksessa osoitettiin suuremman viskeraalirasvamassan olevan yhteydessä kohonneeseen insuliinipitoisuuteen ja matalampaan M-arvoon. Viskeraalirasvalla on osoitettu myös aiemmissä tutkimuksissa yhteys heikompaan insuliiniherkkyyteen (Ross, Aru, *ym.*, 2002; Ross, Freeman, *ym.*, 2002). Lähtötilanteessa painavammilla kaksosilla oli korkeammat HbA1c ja insuliinipitoisuudet ja keskimäärin matalampi M-arvo, mikä tukee tätä tulkintaa.

Tutkimuksessamme osoitettiin odotetusti koko kehon insuliiniherkkyyden paranevan liikuntaintervention seurauksena. M-arvo parani koko kohortissa, eikä muutoksen suuruudessa ollut eroa ryhmien välillä. Muutoksia ei havaittu paastoverensokerissa, HbA1c -arvoissa tai insuliinipitoisuuksissa, mikä oli odotettavissa, sillä yhdelläkään tutkittavista ei ollut todettu diabetesta. Liikunnan positiivinen vaikutus insuliiniherkkyyteen on osoitettu

myös useissa muissa tutkimuksissa (Blond *ym.*, 2019; Ryan *ym.*, 2020) ja säännöllisen liikuntaharjoittelun tiedetään vähentävän diabeteksen esiintyvyyttä (Pan *ym.*, 1997).

Viskeraalirasvamassan muutos ei korreloinut M-arvon muutoksen kanssa. Tämä voi johtua siitä, ettei viskeraalirasvassa nähty koko kohortissa merkitsevää muutosta, vaikka tällainen havaittiin M-arvon suhteen. Koska viskeraalirasvamassan muutokseen vaikuttaa viskeraalirasvamassan määrä lähtötilanteessa, tulevaisuudessa korrelaatiota olisi hyvä tutkia kohortissa, jossa viskeraalirasvamassaa on tutkittavilla alkutilanteessa enemmän, jolloin myös sen muutoksen pitäisi olla suurempi. Tämän tutkimuksen löydökset viittaavat kuitenkin siihen, että viskeraalirasvassa vähenee liikunnan vaikutuksesta, millä on positiivinen vaikutus koko kehon insuliiniherkkyyteen.

Lähtötilanteessa kevyempien kaksosten CRP- ja triglyseridipitoisuudet olivat matalammat. Tämä tulos oli odotettavissa, sillä yleisesti tiedetään lihavuuden aiheuttavan kehossa matalasteista tulehdusta ja lisäävän verenkierrossa kiertävien rasvahappojen määrää. Kolesteroliarvoissa ei ollut merkittävää eroa ryhmien välillä. Tämä voi selittyä perimän vaikutuksella.

Tässä tutkimuksessa osoitimme viskeraalirasvan määrän olevan yhteydessä useisiin sydän- ja verisuoniterveyteen vaikuttaviin muuttujiin. Alkutilanteessa viskeraalirasvamassan määrällä oli positiivinen korrelaatio paastoinsuliinin, CRP:n, ja triglyseridien kanssa. Yleistettynä tämä tarkoittaa, että mitä enemmän tutkittavalla oli viskeraalirasvaa, sitä korkeampi hänen verensä insuliini-, CRP- ja triglyseridi- pitoisuutensa olivat. Lisäksi viskeraalirasvamassa korreloi negatiivisesti M-arvon, HDL-kolesterolin ja aerobisen kapasiteetin kanssa, eli niillä tutkittavilla, joilla oli enemmän viskeraalirasvaa oli myös vähemmän terveydelle hyödyllistä HDL-kolesterolia ja heidän insuliiniherkkyytensä ja aerobinen kapasiteettinsa olivat heikkommat.

HDL-kolesteroli on terveydelle hyödyllistä, sillä se kuljettaa kolesterolia verisuonista maksaan ja näin ehkäisee kolesterolin kertymistä verisuonien seinämiin. Korkea triglyseridipitoisuus ja matala HDL-kolesteroli ovat tyypillisiä dyslipidemialle ja lisäävät riskiä sairastua valtimotauteihin, kuten sepelvaltimotautiin. (Dyslipidemiat: Käypähoitosuositus 2022) Tässä tutkimuksessa havaittu yhteys viskeraalirasvamassan ja sydän- ja verisuoniterveyden välillä on osoitettu aiemminkin (Shah *ym.*, 2014).

Kehonpainoon suhteutettu aerobinen kapasiteetti kuvaa tutkittavan suorituskykyä. Mitä korkeampi se on, sitä parempi on tutkittavan aerobinen kestävyyskunto. Tässä tutkimuksessa aerobinen kapasiteetti parani kaikilla odotetusti liikuntaintervention seurauksena.

Ylimäärän viskeraalirasvaa tiedetään aiheuttavan kehossa matala-asteisen tulehdustilan (Nicholson *ym.*, 2018). Seerumin CRP -pitoisuus on yksi tapa mitata elimistön tulehdusvastetta, ja sen on aiemminkin osoitettu olevan koholla keskivartalolihavilla henkilöillä (Lapice *ym.*, 2009). Tässäkin tutkimuksessa CRP ja viskeraalirasvamassa olivat yhteydessä toisiinsa, mikä on yhdenmukainen aiemman tutkimusnäytön kanssa. CRP-pitoisuuksissa ei havaittu merkitseviä muutoksia. CRP:n muutoksella oli kuitenkin taipumus korreloida viskeraalirasvamassan muutoksen kanssa. Tulevaisuudessa vastaavanlainen korrelaatiotutkimus olisi mielenkiintoista tehdä isommalla otannalla lähtötilanteessa painavammilla tutkittavilla.

Baecken kysymyspatteristosta lasketuissa indekseissä ei ollut lähtötilanteessa eroa ryhmien välillä, mistä voidaan päätellä, että painavampien ja kevyempien kaksosten liikuntatottumukset eivät eronneet merkittävästi toisistaan. Tästä päätellen lähtötilanteen erot kehon koostumuksissa liittyivät muihin eroihin elintavoissa. Baecken kokonaisindeksissä nähtiin merkitsevä muutos koko kohortissa, mutta tämä johtuu todennäköisesti siitä, että Post-vastaukset sisälsivät vielä interventioon kuuluvat liikuntakerrat.

Tällä tutkimuksella oli useita vahvuuksia. Tietääksemme liikuntaharjoittelun vaikutusta viskeraalirasvaan ja kehon insuliiniherkkyyteen ei ole aikaisemmin tutkittu identtisillä kaksosilla. Tämä mahdollistaa ainutlaatuisella tavalla muutosten tarkastelua perinnöllisyystekijöiden vaikutus huomioiden. Tämän tutkimuksen liikuntainterventio oli verrattain pitkä ja se koostui monipuolisesti eri liikuntamuodoista. MRI on kuvantamismenetelmänä tarkka ja erottelee hyvin erilaiset pehmytkudokset toisistaan. Insuliiniherkkyys mitattiin euglykeemisellä hyperinsulineemisellä klampilla, joka on koko kehon insuliiniherkkyyden mittaamisen kultainen standardi. Tässä tutkimuksessa havaittiin, että perintötekijät huomioon otettaessa liikunta vähentää viskeraalirasvamassaa riippuen siitä, kuinka paljon sitä on lähtötilanteessa. Tämä on tietääksemme uusi havainto liittyen liikunnan vaikutukseen viskeraalirasvamassaan.

Tämän tutkimuksen heikkous oli pieni otanta, joka saattoi osaltaan vaikuttaa tilastolliseen voimaan. Tässä tutkimuksessa tutkittavien ravitsemus määritettiin heidän oman ilmoituksensa perusteella, eikä sitä ollut mahdollista kontrolloida tarkemmin.

5.1 Johtopäätökset

Tässä tutkimuksessa osoitimme, että liikunnalla on positiivinen vaikutus koko kehon insuliiniherkkyyteen ja viskeraalirasvan määrään erityisesti niillä henkilöillä, joilla sitä on lähtötilanteessa paljon. Perimän vaikutus liikunnan vasteelle huomioitiin tutkimalla identtisiä kaksosia. Tulevaisuudessa vastaavanlainen interventio olisi mielenkiintoista toistaa suuremmalla otannalla.

Taulukko 6, liikun taintervention vaikutus viskeraalirasvaan aiemmissä tutkimuksissa

Viite	Poikkileikkaus vai interventio	tilastollinen menetelmä	kontrolloitu	kesto	viskeraalirasvan mittaustapa	N-määrä (kontrolli/interventio)	sukupuoli N/M	ikä	lähtiö bmi (kg/m ²)	T2D	liikutamuoto	tulokset	p-arvo
(Abdelbasset ym., 2019)	interventio	paired t-test	kyllä	8 vk.	MRI	32 (16/16)	11/21	45-60	> 35	kyllä	HIIT	-18 cm ²	0.01
(Cowan ym., 2018)	interventio	mixed model (SAS version 9.2.)	kyllä	24 vk.	MRI	103 (20/83)	63/40	35-65		ei	MICT (LALI, HALI, HAH)	-0,5kg- (-0,6) kg	0.001
(Brennan ym., 2022)	interventio	ANCOVA	kyllä	24 vk.	MRI	41(21/20)	27/14	60-80	>30	kyllä ja ei	MICT	-18 ± 13 %	0.03
(Cho ym., 2011)	interventio	paired t-test	kyllä	12 vk.	TT	45 (15/30)	45/0	34-60	>25	kyllä ja ei	MICT (LIEEX ja HIEEX)	-7(-20) cm ²	0,017
(Despres ym., 1991)	interventio	one-way analysis	ei	12 vk.	TT	13	13/0	32-49	27-42	ei	MICT (55% VoMAX)	-2,7(-4,5) cm ²	-
(Keating ym., 2015)	interventio	ANCOVA	kyllä	8 vk.	MRI	48 (12/36)		29-59	>25	pre	MICT ja HIIT	-212(-387) cm ³	≤0,049
(Zhang ym., 2020)	interventio	two-way ANOVA	kyllä	12 vk.	TT	30 (15/15)	30/0	18-22	≥25	ei	MICT ja HIIT	-9,1(-9,2) cm ²	<0,001 x

MRI=magneettiresonanssikuvaaminen, TT=tietokonetomografiakuvaaminen, N-määrä=tutkittavien määrä, N/M=nainen/ies, bmi=painoindeksi, HIIT=high intensity interval training, MICT=moderate intensity continuous training, HALI= high-amount, low-intensity exercise, HAH= high-amount, high-intensity exercise, LALI= low amount, low intensity exercise, LIEEX= low-intensity exercise, HIEEX= high-intensity exercise, VoMAX=maksimaalinen hapenottokyky, - = p-arvo ei merkitsevä, x= HIIT ryhmässä ei havaittu merkitsevää muutosta

Lähteet

- Abdelbasset, W.K. *ym.* (2019) "A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease", *Medicine (United States)*, 98(12). doi:10.1097/MD.00000000000014918.
- Baecke, J.A.H., Burema, J. ja Frijters, J.E.R. (1982) "A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies", *American Journal of Clinical Nutrition*, 36(5). doi:10.1093/ajcn/36.5.936.
- Bays, H.E. *ym.* (2008) "Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity", *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. doi:10.1586/14779072.6.3.343.
- Bays, H.E. (2011) "Adiposopathy: Is 'sick fat' a cardiovascular disease?", *Journal of the American College of Cardiology*, 57(25), ss. 2461–2473. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.038.
- Bellicha, A. *ym.* (2021) "Effect of exercise training on weight loss, body composition changes, and weight maintenance in adults with overweight or obesity: An overview of 12 systematic reviews and 149 studies", *Obesity Reviews*, 22(S4). doi:10.1111/obr.13256.
- Blond, M.B. *ym.* (2019) "How does 6 months of active bike commuting or leisure-time exercise affect insulin sensitivity, cardiorespiratory fitness and intra-abdominal fat? A randomised controlled trial in individuals with overweight and obesity", *British Journal of Sports Medicine*, 53(18). doi:10.1136/bjsports-2018-100036.
- Bouchard, C. *ym.* (2015) "Personalized Preventive Medicine: Genetics and the Response to Regular Exercise in Preventive Interventions", *Progress in Cardiovascular Diseases*, 57(4), ss. 337–346. doi:10.1016/j.pcad.2014.08.005.
- Bouchard, C., Rankinen, T. ja Timmons, J.A. (2011) "Genomics and genetics in the biology of adaptation to exercise.", *Comprehensive Physiology*, 1(3), ss. 1603–48. doi:10.1002/cphy.c100059.
- Boutcher, S.H. (2011) "High-intensity intermittent exercise and fat loss", *Journal of Obesity*. doi:10.1155/2011/868305.
- Boutcher, Y.N. ja Boutcher, S.H. (2017) "Exercise intensity and hypertension: What's new?", *Journal of Human Hypertension*. doi:10.1038/jhh.2016.62.
- Brennan, A.M. *ym.* (2022) "Weight Loss and Exercise Differentially Affect Insulin Sensitivity, Body Composition, Cardiorespiratory Fitness, and Muscle Strength in Older Adults With Obesity: A Randomized Controlled Trial", *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 77(5). doi:10.1093/gerona/qlab240.
- Burhans, M.S. *ym.* (2019) "Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes HHS Public Access", *Physiology & behavior*, 9(1), ss. 1–58. doi:10.1002/cphy.c170040.Contribution.
- Bussau, V.A. *ym.* (2006) "The 10-s maximal sprint: A novel approach to counter an exercise-mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes", *Diabetes Care*, 29(3). doi:10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1764.
- Chait, A. ja den Hartigh, L.J. (2020) "Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease", *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. doi:10.3389/fcvm.2020.00022.

- Cho, J.K. *ym.* (2011) "Randomized controlled trial of training intensity in adiposity", *International Journal of Sports Medicine*, 32(6). doi:10.1055/s-0031-1271789.
- Cowan, T.E. *ym.* (2018) "Separate Effects of Exercise Amount and Intensity on Adipose Tissue and Skeletal Muscle Mass in Adults with Abdominal Obesity", *Obesity*, 26(11). doi:10.1002/oby.22304.
- DeFronzo, R.A. (2009) "From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus", teoksessa *Diabetes*. doi:10.2337/db09-9028.
- DeFronzo, R.A., Tobin, J.D. ja Andres, R. (1979) "Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance", *American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism and Gastrointestinal Physiology*, 6(3). doi:10.1152/ajpendo.1979.237.3.e214.
- Despres, J.P. *ym.* (1991) "Loss of abdominal fat and metabolic response to exercise training in obese women", *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 261(2 24-2). doi:10.1152/ajpendo.1991.261.2.e159.
- Doria, A. (2011) "Genetics of type 2 diabetes", *Joslin's Diabetes Mellitus: Fourteenth Edition*, 4(4), ss. 371–397. doi:10.4239/wjd.v4.i4.114.
- Ebeling, P., Koistinen, H.A. ja Koivisto, V.A. (1998) "Insulin-independent glucose transport regulates insulin sensitivity", *FEBS Letters*, 436(3), ss. 301–303. doi:10.1016/S0014-5793(98)01149-1.
- Greenwood, B.N. (2019) "The role of dopamine in overcoming aversion with exercise", *Brain Research*. doi:10.1016/j.brainres.2018.08.030.
- Gripp, F. *ym.* (2021) "HIIT is superior than MICT on cardiometabolic health during training and detraining", *European Journal of Applied Physiology*, 121(1). doi:10.1007/s00421-020-04502-6.
- Guo, S. (2014) "Insulin signaling, resistance, and metabolic syndrome: Insights from mouse models into disease mechanisms", *Journal of Endocrinology*, 220(2). doi:10.1530/JOE-13-0327.
- Hall, M.M. *ym.* (2016) "Lactate: Friend or Foe", *PM and R*. doi:10.1016/j.pmrj.2015.10.018.
- Heiskanen, M.A. *ym.* (2021) "Systemic cross-talk between brain, gut, and peripheral tissues in glucose homeostasis: effects of exercise training (CROSSYS). Exercise training intervention in monozygotic twins discordant for body weight.", *BMC sports science, medicine & rehabilitation*, 13(1), s. 16. doi:10.1186/s13102-021-00241-z.
- Hughes, D.C., Ellefsen, S. ja Baar, K. (2018) "Adaptations to endurance and strength training", *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. doi:10.1101/cshperspect.a029769.
- Ilanne-Paprikka, Rönnemaa, N. (2019) "No Title", teoksessa *Diabetes*. Kustannus oy Duodecim.
- Ilanne-Parikka Niskanen (2019) "GLP-1-johdokset", teoksessa *Diabetes*. Kustannus oy Duodecim.
- Keating, S.E. *ym.* (2015) "Effect of aerobic exercise training dose on liver fat and visceral adiposity", *Journal of Hepatology*, 63(1). doi:10.1016/j.jhep.2015.02.022.
- Kojta, I., Chacińska, M. ja Błachnio-Zabielska, A. (2020) "Obesity, bioactive lipids, and adipose tissue inflammation in insulin resistance", *Nutrients*. doi:10.3390/nu12051305.
- Kriketos, A.D. *ym.* (1996) "Interrelationships between muscle morphology, insulin action, and adiposity.", *The American journal of physiology*, 270(6 Pt 2), ss. R1332-9. doi:10.1152/ajpregu.1996.270.6.R1332.
- Kwak, H.-B. (2013) "Exercise and obesity-induced insulin resistance in skeletal muscle", *Integrative Medicine Research*, 2(4), ss. 131–138. doi:10.1016/j.imr.2013.09.004.

- Lapice, E. *ym.* (2009) "Abdominal adiposity is associated with elevated C-reactive protein independent of BMI in healthy nonobese people", *Diabetes Care*, 32(9). doi:10.2337/dc09-0176.
- Lehtoranta, L. *ym.* (2023) *Lihavuus, THL Terve Suomi*. Saatavissa: https://www.thl.fi/terveysuomi_verkkoraportit/ilmioraportit_2023/lihavuus.html.
- Levitt, E. *ym.* (2016) "Ectopic and Visceral Fat Deposition in Lean and Obese Patients with Type 2 Diabetes", *Journal of the American College of Cardiology*, 68(1), ss. 53–63. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.597.
- Mergenthaler, P. *ym.* (2013) "Sugar for the brain: The role of glucose in physiological and pathological brain function", *Trends in Neurosciences*. doi:10.1016/j.tins.2013.07.001.
- Merlotti, C. *ym.* (2017) "Subcutaneous fat loss is greater than visceral fat loss with diet and exercise, weight-loss promoting drugs and bariatric surgery: A critical review and meta-analysis", *International Journal of Obesity*. doi:10.1038/ijo.2017.31.
- Mero, A. *ym.* (2016) "Energia-aineenvaihdunta", teoksessa *Huippu-urheiluvalmennus - teoria ja käytäntö päivittäisvalmennuksessa*. Lahti: VK-Kustannus Oy., ss. 128–139.
- Mustajoki, P. (2021) *Rasvamaksa, Terveyskirjasto, Kustannus oy Duodecim*. doi:dlk00070 (007.006).
- Nelson, D.L. ja Cox, M.M. (2013) "Fatty Acid Catabolism", teoksessa Schultz, L. *ym.* (toim.) *Lehninger Principles of Biochemistry*. 6. p. W.H. Freeman and Company, ss. 667–693.
- Nevill, M.E. (1996) "Growth hormone responses to treadmill sprinting in sprint- And endurance-trained athletes", *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 72(5–6). doi:10.1007/BF00242276.
- Nicholson, T. *ym.* (2018) "The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity", *Journal of Inflammation*, 15(1), s. 9. doi:10.1186/s12950-018-0185-8.
- Niskanen, R. (2019) "Insuliini ja sen tehtävät", teoksessa *Diabetes*. Kustannus oy Duodecim.
- Ojala, R. *ym.* (2024) "Bone marrow metabolism is affected by body weight and response to exercise training varies according to anatomical location", *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 26(1), ss. 251–261. doi:10.1111/dom.15311.
- Pan, X.R. *ym.* (1997) "Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and diabetes study", *Diabetes Care*, 20(4). doi:10.2337/diacare.20.4.537.
- Rasouli, N. *ym.* (2007) "Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome", *Diabetes, Obesity and Metabolism*. doi:10.1111/j.1463-1326.2006.00590.x.
- Recchia, F. *ym.* (2023) "Dose-response effects of exercise and caloric restriction on visceral adiposity in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials", *British Journal of Sports Medicine*. doi:10.1136/bjsports-2022-106304.
- Rico-Sanz, J. *ym.* (2003) "Familial resemblance for muscle phenotypes in the HERITAGE family study", *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 35(8). doi:10.1249/01.MSS.0000079031.22755.63.
- Rönnemaa, N. (2019) "Insuliiniresistenssin taustatekijät ja vaikutukset", teoksessa *Diabetes*. Kustannus oy Duodecim.
- Rönnemaa Niskanen (2019a) "insuliinipuutoksen akuutit seuraukset", teoksessa *Diabetes*. Kustannus oy Duodecim.

Rönnemaa Niskanen (2019b) ”Normaali glukoosiaineenvaihdunta”, teoksessa *Diabetes*. Kustannus oy Duodecim.

Rönnemaa, T. ja Niskanen, L. (2019) ”Rasva-aineenvaihdunta tyypin 2 diabeteksessa”, teoksessa *Diabetes*. Kustannus oy Duodecim.

Rönnemaa, T., Niskanen, L. ja Lautamäki, R. (2019) ”Hyperglykemia diabetekseen liittyvien elinmuutosten synnyssä”, teoksessa *Diabetes*. Kustannus oy Duodecim.

Ross, R., Aru, J., *ym.* (2002) ”Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men”, *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 282(3 45-3).
doi:10.1152/ajpendo.00469.2001.

Ross, R., Freeman, J., *ym.* (2002) ”Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 87(11).
doi:10.1210/jc.2002-020570.

Ryan, B.J. *ym.* (2020) ”Moderate-Intensity Exercise and High-Intensity Interval Training Affect Insulin Sensitivity Similarly in Obese Adults”, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(8). doi:10.1210/clinem/dgaa345.

Ryder, J.W., Chibalin, A. V. ja Zierath, J.R. (2001) ”Intracellular mechanisms underlying increases in glucose uptake in response to insulin or exercise in skeletal muscle”, *Acta Physiologica Scandinavica*, 171(3), ss. 249–257. doi:10.1046/j.1365-201X.2001.00827.x.

Sampath Kumar, A. *ym.* (2019) ”Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis”, *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, ss. 98–103.
doi:10.1016/j.rehab.2018.11.001.

Sarzynski, M.A., Ghosh, S. ja Bouchard, C. (2017) ”Genomic and transcriptomic predictors of response levels to endurance exercise training”, *Journal of Physiology*, 595(9), ss. 2931–2939.
doi:10.1113/JP272559.

Seki, Y. *ym.* (2006) ”Glucose transporter expression in skeletal muscle of endurance-trained individuals”, *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 38(6).
doi:10.1249/01.mss.0000222837.74015.fl.

Seyoum, B., Fite, A. ja Abou-Samra, A.B. (2011) ”Effects of 3T3 adipocytes on interleukin-6 expression and insulin signaling in L6 skeletal muscle cells”, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 410(1). doi:10.1016/j.bbrc.2011.05.073.

Shah, R. V. *ym.* (2014) ”Visceral adiposity and the risk of metabolic syndrome across body mass index: The MESA study”, *JACC: Cardiovascular Imaging*, 7(12), ss. 1221–1235.
doi:10.1016/j.jcmg.2014.07.017.

Swift, D.L. *ym.* (2018) ”The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance”, *Progress in Cardiovascular Diseases*, 61(2), ss. 206–213.
doi:10.1016/j.pcad.2018.07.014.

Syvänne (2016) ”Metabolinen oireyhtymä”, *Lääkärin käsikirja* [Preprint].

Tang, B.L. (2018) ”Brain activity-induced neuronal glucose uptake/glycolysis: Is the lactate shuttle not required?”, *Brain Research Bulletin*. doi:10.1016/j.brainresbull.2017.12.010.

Verheggen, R.J.H.M. *ym.* (2016) ”A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: distinct effects on body weight and visceral adipose tissue”, *Obesity Reviews*. doi:10.1111/obr.12406.

Wedell-Neergaard, A.-S. *ym.* (2018) "Cardiorespiratory fitness and the metabolic syndrome: Roles of inflammation and abdominal obesity", *PLOS ONE*. Toimittanut G. López Lluch, 13(3), s. e0194991. doi:10.1371/journal.pone.0194991.

Wewege, M. *ym.* (2017) "The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analysis", *Obesity Reviews*. doi:10.1111/obr.12532.

Willemsen, G. *ym.* (2015) "The Concordance and Heritability of Type 2 Diabetes in 34,166 Twin Pairs From International Twin Registers: The Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium", *Twin Research and Human Genetics*, 18(6), ss. 762–771. doi:10.1017/thg.2015.83.

Willis, L.H. *ym.* (2012) "Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults", *Journal of Applied Physiology*, 113(12). doi:10.1152/jappphysiol.01370.2011.

Yanai, H. *ym.* (2018) "Exercise Therapy for Patients With Type 2 Diabetes: A Narrative Review", *Journal of Clinical Medicine Research*, 10(5). doi:10.14740/jocmr3382w.

Yki-järvinen, H. (2021) "Tyypin 2 diabeteksen kokonaisvaltainen hoito ja seuranta", teoksessa *Lääkärin käsikirja Duodecim*. Kustannus oy Duodecim. Saatavissa: <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00561>.

Zhang, H. *ym.* (2020) "Exercise training-induced visceral fat loss in obese women: The role of training intensity and modality", *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, (July 2020), ss. 30–43. doi:10.1111/sms.13803.

Zouhal, H. *ym.* (2008) "Catecholamines and the effects of exercise, training and gender", *Sports Medicine*. doi:10.2165/00007256-200838050-00004.

Liitteet

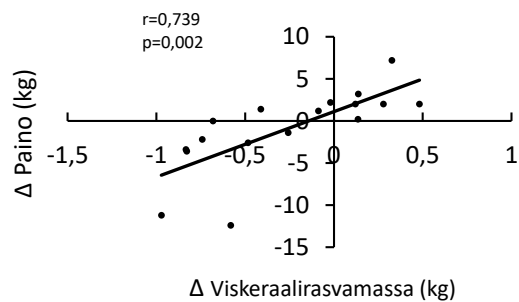
Liite 1. Taulukko 7

Taulukko 7, MRI kuvantamisessa käytetyt parametrit.

sekvenssi	leikkeiden suunta	Vaihekoodaus-suunta	leikkeiden määrä	näkökenttä	leikkeiden välinen väli	voxelikoko	toistoajat (ms)	kaiun aika	Hengityskontrolli	kääntökulma	siirtonopeus (Hz/Px)	kuvantamistila	kiihdytystila
FastView	Trans-versaalinen	A >> P	1	480 x 420	5	5 x 5 x 5	2,56	1,44	ei	Ei tiedossa	801,3	2D	ei
T1 VIBE Dixon	Trans-versaalinen	A >> P	120	448 x 364	ei	2 x 2 x 2	3,97	1,23; 2,46	Hengityksen pidätys	9	1060	3D	CAPIRINHA

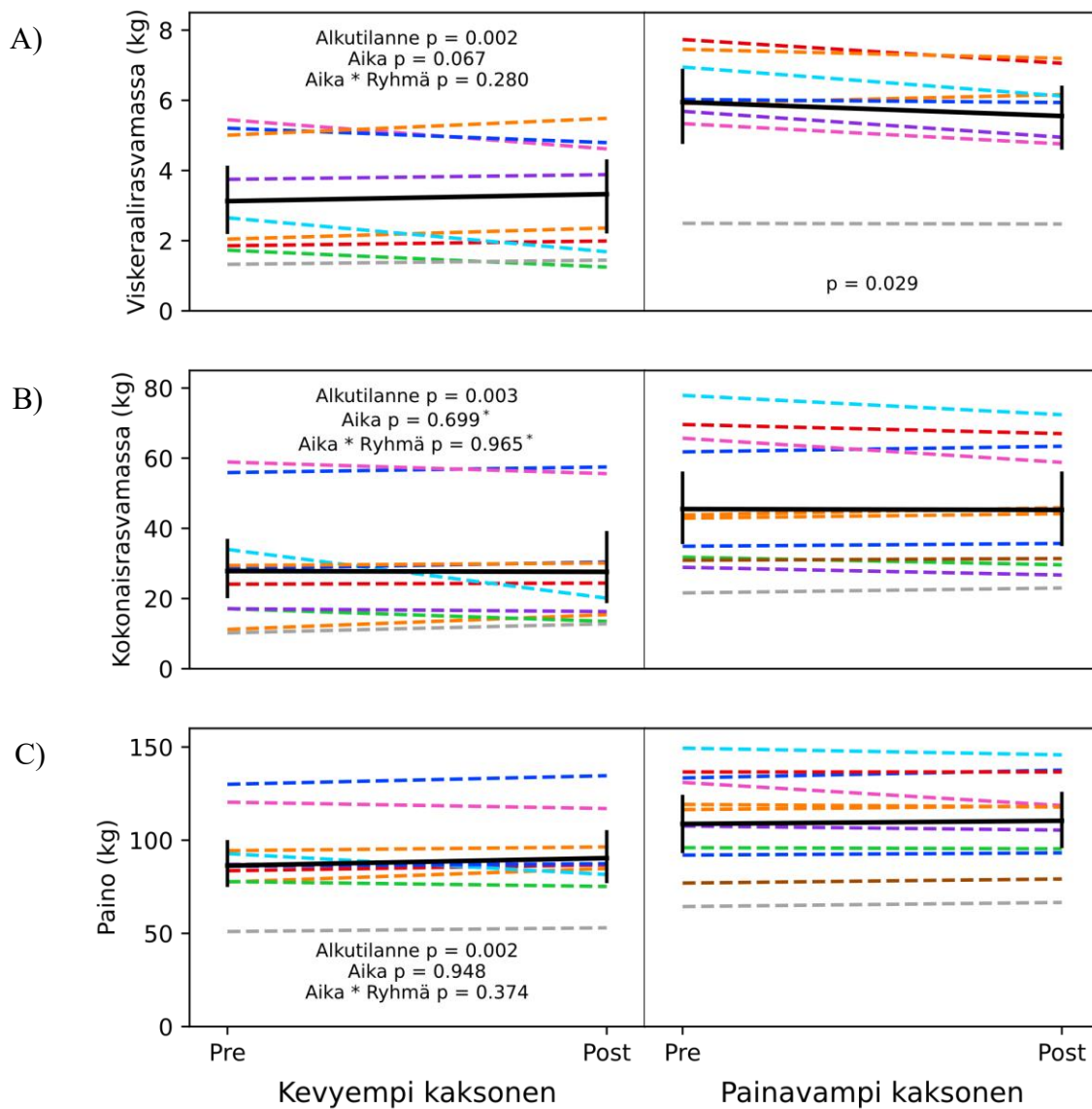
VIBE= volometrinen interpoloitu hengityksenpidätys tutkimus

Liite 2. Kuva 5



Kuva 5. Viskeraalirasvamassan muutos suhteessa painon muutokseen. Muuttujat korreloivat positiivisesti. r =korrelaatiokerroin, Δ =muutos.

Liite 3. Kuva 6



Kuva 6 Muutokset A) viskeraalirasvamassassa, B) kokonaisrasvamassassa ja C) painossa. Jokainen katkoviiva kuvaa yksittäistä tutkittavaa ja yhtenäinen musta viiva kuvaa muutoksen keskiarvoa. Pre = lähtötilanne ennen liikuntainterventiota, Post = tulos liikuntainterventioita jälkeen. Alkutilanteen p -arvo kuvastaa kevyempien ja painavampien kaksosten lähtötaseroja. Ajan p -arvo kuvastaa muutosta alkutilanteen ja intervention jälkeisten mittausten välillä koko tutkittavien ryhmässä. Aika \times ryhmä p = arvo kuvastaa, oliko muutoksessa eroja kevyempien ja painavampien kaksosten välillä. * = p -arvo on laskettu logaritmisesta muunnoksesta.