

Samband mellan obalans i det autonoma
nervsystemet, mätt som Heart Rate Recovery,
och faktorer i det metabola syndromet.

Examensarbete i Medicinsk vetenskap, 30 hp.

Läkarkandidat Anna Rutgersson

Handledare: Thomas Ljung, Leg läk, Med dr, Docent i
folkhälsovetenskap, Avdelningen för hälsovetenskap,
Mittuniversitetet.

Agneta Holmäng, Leg läk, Med dr, Professor,
Prefekt, Institutionen för Neurovetenskap och
fysiologi, Göteborgs universitet, Sahlgrenska
akademin.



UNIVERSITY OF GOTHENBURG

Läkarprogrammet

Göteborg, Sverige 2015

Innehåll

| | |
|---|----|
| Abstract | 2 |
| Introduction | 2 |
| Aim | 2 |
| Method | 2 |
| Results | 2 |
| Conclusion | 2 |
| Introduktion | 3 |
| Vårt neurohormonella stressystem | 4 |
| Stressreaktioner | 8 |
| Det metabola syndromet | 12 |
| Definition | 12 |
| Prevalens | 13 |
| Dyslipidemi | 14 |
| Insulinresistens | 15 |
| Bukfetma | 15 |
| Hypertoni | 15 |
| Heart Rate Recovery | 16 |
| Vetenskaplig frågeställning samt hypoteser | 18 |
| Material och metoder | 18 |
| Studiepopulation och urval | 18 |
| Datainsamlingsmetoder och genomförande | 19 |
| Cykeltest samt HRR-test | 19 |
| Kliniska mått | 21 |
| Validitet och reliabilitet | 23 |
| Statistisk analys | 23 |
| Etiska överväganden | 24 |
| Resultat..... | 25 |
| Diskussion..... | 28 |
| Resultatdiskussion | 28 |
| Metoddiskussion | 31 |
| Slutsats | 34 |
| Framtida forskning/studier | 34 |
| Populärvetenskaplig sammanfattning..... | 35 |
| Tack..... | 37 |
| Referenser | 38 |

Abstract

Master Thesis, Programme in medicine, 2015

Title: Relationship between perturbation in the autonomic nervous system, measured as Heart Rate Recovery, and factors included in the metabolic syndrome.

Author: Anna Rutgersson

Institution: Department of neuroscience and physiology, Institution of medicine Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Sweden

Keywords: neurohormonal stress system, Heart Rate Recovery, metabolic syndrome

Introduction

Our neurohormonal stress system consists mainly of the autonomic nervous system (ANS) and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis). The two systems interact strongly with one another. Prolonged stress can cause perturbations in the regulation of the HPA-axis and the ANS. This can lead to development of central obesity, impaired glucose tolerance, insulin resistance, dyslipidemia and elevated blood pressure, abnormalities included in the metabolic syndrome. Perturbation in ANS (the balance between the sympathetic and the parasympathetic activation) may be measured using an objective, non-invasive method called Heart Rate Recovery (HRR). Mental disorders are increasing in Sweden. Stress related diagnoses are dominating the picture. Increased knowledge about associations between HRR and factors included in the metabolic syndrome could contribute in the search of objective stress biomarkers.

Aim

Elucidate possible relationships between perturbation in ANS, measured as heart rate recovery, and risk factors for developing the metabolic syndrome.

Method

We examined 42 healthy women who participated in the research study SIBIRIEN. A submaximal cycle ergometer test was performed to measure HRR. Factors included in the metabolic syndrome were measured and correlated to HRR.

Results

Women with a rapid HRR in the early phase of recovery showed higher levels of both total cholesterol and LDL. Higher concentrations of triglycerides were seen in women with a rapid HRR, both in the early and late phase of recovery. Women with a rapid HRR, during most of the recovery period, showed a tendency to higher systolic blood pressure, although not statistically significant.

Conclusion

Our results suggest that factors in the metabolic syndrome are reflected in HRR.

Introduktion

Stress kan beskrivas som den spänning (strain) som alstras i kroppen när vår homeostas hotas av inre eller yttre faktorer, s.k. stressorer (faktorer som framkallar stress). Exempel på stressorer är inre självframkallande krav, en krävande chef eller en hotande bilolycka. I samband med stress ses en fysiologisk, mental samt beteendemässig anpassning som syftar till att bibehålla homeostasen inom snäva gränser (Gold, 2015). Dessa mekanismer regleras av vårt neurohormonella stresssystem som främst består av det autonoma nervsystemet (ANS) samt hypotalamus-hypofys-binjurebark-axeln (HPA-axeln). Dessa två komponenter interagerar intimt med varandra och det är nästintill omöjligt att enbart aktivera den ena av de två (Ljung, 2001, Gold, 2015). Människans stresssystem fungerar väl vid kortvarig, relativt snabbt övergående aktivering. Kortvarig aktivering av stresssystemet verkar till och med potentiella tillväxt och utveckling av den mänskliga organismen. Däremot förefaller långvarig, svår stress orsaka obalans i ANS (sympatisk aktivering i förhållande till parasympatisk) vilket i sin tur kan leda till utveckling av det metabola syndromet (Ljung, 2001, Ljung et al, 2004, Charmandari et al, 2005, Licht et al, 2013, Gold, 2015, Nicolaidis et al, 2015). Den stressrelaterade ohälsan ökar i Sverige och har sedan mitten av 1990-talet orsakat en stor andel av långtidssjukskrivningarna (Försäkringskassan, 2012, Försäkringskassan, 2015). Samtidigt visar flertalet rapporter en oroande hög samt ökande förekomst av det metabola syndromet hos såväl barn som vuxna (Galassi et al, 2006, Kaur, 2014). För att tidigt detektera hög stresspåverkan, som kan leda till utveckling av faktorer i det metabola syndromet, krävs tillförlitliga, objektiva mätmetoder samt markörer med acceptabel sensitivitet och specificitet på individnivå. Dessa saknas idag inom svensk sjukvård och det skulle vara av stort värde om sådana utvecklades för att kunna ställa korrekta diagnoser samt användas vid en god behandlingsuppföljning.

Vårt neurohormonella stressystem

Autonoma nervsystemet (ANS), ett till största delen icke-viljestyrt nervsystem, reglerar aktiviteten i det kardiovaskulära, respiratoriska, gastrointestinala, njur- samt endokrina systemet. Det består av ett parasympatiskt samt ett sympatiskt system. Systemen innerverar generellt samma visceral organ (d.v.s. dubbel innervation), aktivitetsgraden i systemen varierar med situation. Aktiviteten i parasympatikus dominerar främst i vila och främjar matsmältning, näringsupptag, energiinlagring samt återhämtning. Aktiviteten i det sympatiska systemet dominerar då vi utsätts för fysiska eller mentala stressorer t ex att springa efter en buss. Följden blir att hjärtat slår snabbare och hårdare, vi andas snabbare och drar djupare andetag, bronkmuskulaturen vidgas så att mer luft kan dras ned i lungorna, blod pumpas ut till muskler (som förväntas arbeta) samt hjärna, blodtrycket ökar då kärl i hud och inälvor dras samman samtidigt som njurarna återupptar mer elektrolyter och vatten, aktiviteten i svettkörtlarna ökar och blodsocker och lipidnivåer i blodet höjs (vilket erbjuder mer bränsle till arbetande muskler samt hjärna). Näringsupptag och matsmältning hinns inte med i denna stressade situation varför dessa aktiviteter hämmas. Samtliga omställningar som sker i kroppen vid ett ökat sympatikuspåslag syftar till att höja beredskap och prestationsförmåga, kroppen förbereder sig för kamp eller flykt (fight-or-flight). Det ska dock betonas att de beskrivna reaktionerna utgör svaret på en akut kraftig sympatikus-aktivering och att det normala arbetssättet för det sympatiska nervsystemet är en ihållande, låggradig aktivitet. Sammanfattningsvis kan man säga att aktivering av ANS efferenta del kan ge både aktivering genom det sympatiska nervsystemet, samt hämning, genom det parasympatiska nervsystemet, av aktiviteten i de visceral målorganen. Klassiska transmittorsubstanser inom det parasympatiska nervsystemet är acetylcholin medan det sympatiska nervsystemet, förutom acetylcholin, främst använder sig av katekolaminerna adrenalin samt noradrenalin. Den för tillfället rådande balansen mellan sympatikus och parasympatikus påverkar hela tiden aktiviteten i det kardiovaskulära, respiratoriska, gastrointestinala, njur- samt endokrina systemet (Ljung, 2001, Ljung et al, 2004, Charmandi et al, 2005, Gold, 2015 Nicolaidis et al,

Hypotalamus-hypofys-binjurebarkaxeln (HPA-axeln) utgör den andra huvudkomponenten i det neurohormonella stresssystemet. Denna axel reglerar produktion samt frisättning av glukokortikoider, mineralkortikoider samt könshormoner. Kortisol är en glukokortikoid som ökar tillgången på glukos, triglycerider och fria fettsyror i blodet genom många olika mekanismer, några av dessa presenteras i Tabell 2.

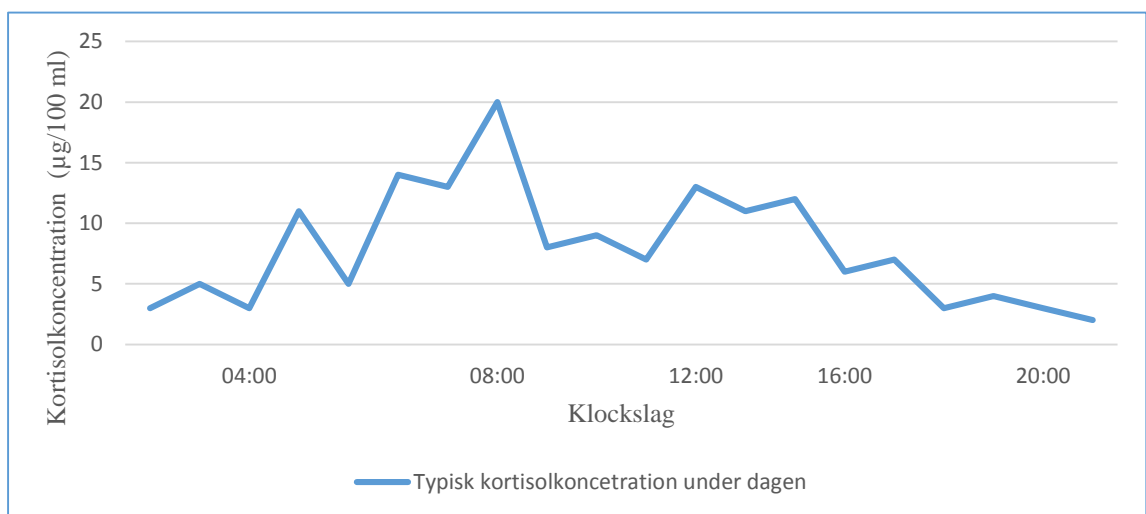
| Tabell 2. Metabola effekter av kortisol | |
|--|---|
| Organ | Effekter av kortisol |
| Lever | Glukoneogenes↑ Glukosupptag↓ Insulinstimulerad glykogensyntes↓ Insulinets hämmande inverkan på glukosproduktion↓ |
| Muskler | Glukosupptag↓ Insulinstimulerad glykogensyntes↓ |
| Fettväv | Lipolys↑ Katekolaminorsakad lipolys↑ Insulinets fettinlagrande effekt↓ Reesterifiering av fria fettsyror↓ |

Vid stress aktiveras HPA-axeln och kortisolfrisättningen ökar vilket leder till ökad energitillförsel till arbetande muskler samt hjärna. Kortisol har även välkända effekter på immunsystemet. Det är ett livsnödvändigt hormon som spelar en viktig roll i kroppens energiomsättning samt för vårt immunförsvar. Sviktande binjurebarksfunktion, som ses vid t.ex. Addisons sjukdom, kan leda till döden om man utsätts för stress, trauma eller en infektion. Kortisolfrisättningen regleras av i princip tre olika system;

- Vår individuella dygnsrytm, vilken i normalfallet ger en basalaktivitet med dygnets högsta kortisolkoncentration på morgonen i samband med uppvaknandet, och den lägsta kring midnatt strax efter insomnandet. Dygnsrytmen kan förskjutas om individen under någon vecka förändrar sin normala rytm vad gäller vakenhet och sömn.

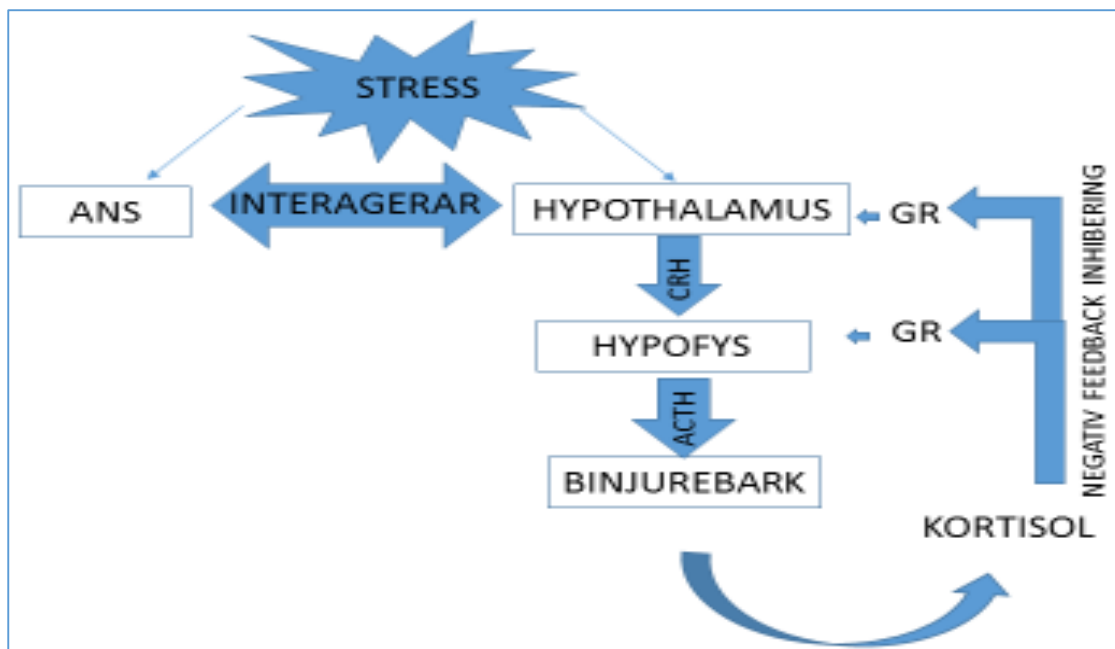
- Stressutlöst aktivering av HPA-axeln. Vid aktivering av HPA-axeln stimuleras sekretionen av kortikotropinfrisättande hormon (CRH) från hypotalamus vilket ökar utsöndringen av adrenokortikotropiskt hormon (ACTH) från hypofysen som i sin tur stimulerar binjurebarken som då frisätter mer kortisol.
- Ett bromsande återkopplingssystem (feed-back-inhiberingssystem). Kortisolnivåerna i blodet utövar en negativ feedback på hippocampus-, hypotalamus- och hypofysnivå (Hall, 2015). Bromsfunktionen medieras av mineralkortikoidreceptorer (MR) och glukokortikoidreceptorer (GR). MR reglerar kortisolnivån vid basal aktivitet medan GR reglerar kortisolnivån vid höga stressnivåer. Kortisolsekretionen blir på så vis självreglerande med en väl fungerande HPA-axel hos friska individer (Ljung et al, 2004, Charmandari et al, 2005, Olsson, 2013). Figur 1 visar ett typiskt mönster för variationen i blodkoncentration av kortisol under ett dygn medan figur 2 åskådliggör hur stress aktiverar både ANS och HPA-axeln.

Figur 1



Figur 1. Y-axlen visar kortisolkoncentration i blod. X-axeln visar klockslag under dygnet. Diagrammet visar hur kortisolnivåerna fluktuerar under dagen. Kortisolnivåerna hos en frisk person är som högst under morgontimmarna strax före uppvaknande för att sedan sjunka framåt kvällen. Ökad fysisk eller mental stress/ansträngning ökar utsöndring av kortisol (Hall, 2015).

Figur 2



Figur 2. Stress aktiverar det autonoma nervsystemet (ANS) samt hypotalamus-hypofys-binjurebarkaxeln (HPA-axeln). Systemen samverkar intimt med varandra. Aktivering av HPA-axeln resulterar i frisättning av kortikotropinfrisättande hormon (CRH) från hypotalamus som i sin stimulerar hypofysen att frisätta adrenokortokotropt hormon (ACTH). ACTH stimulerar binjurebarken att frisätta kortisol. Frisatt kortisol inhiberar HPA-axeln, som är självreglerande hos friska individer, i syfte att hålla kortisolnivåerna inom hälsosamma nivåer. I stressfyllda situationer inhiberas HPA-axeln via glukokortikoidreceptorer (GR) medan inhiberingen sköts av mineralkortikoidreceptorer (MR) under normala omständigheter (Ljung, 2001, Charmandari et al, 2005).

Stressreaktioner

Våra sinnen håller ständigt det centrala nervsystemet (CSN) uppdaterat om förändringar i vår närmiljö. När dessa upplevs hota homeostasen gör CNS en snabb bedömning av hur situationen ska mötas. Viktig för bedömningen och för påföljande stressreaktionen är det limbiska systemet, en struktur i CNS som hanterar minnesprocesser, känslor samt beteenden. Länge har man generellt och något förenklat beskrivit två principiellt olika sätt reagera på stress;

- "The fight or flight response" (kamp-eller-flykt-, alarmreaktion (AR)), innebär att man bedömer att ett hotande stimuli kan besestras och reagerar med ett aggressivt och dominant beteende. Beredskaps- och copingförmågan är hög. Om hotet bedöms övermäktigt övergår kampen i flykt. Amygdala, en viktig struktur i det limbiska

systemet, spelar en central roll i denna aggressiva stressreaktion som kännetecknas av bl.a. ökad hjärtfrekvens, ökat blodtryck, blodfyllda muskler, minskad smärtkänslighet, nedsatt mag- och tarmfunktion samt ökad aktivitet i immunförsvaret, d.v.s. fysiologiska reaktioner som domineras av ökad aktivitet i det sympatiska nervsystemet.

- ”Conservation Withdrawal Response” (uppgivenhets-, frustrationsreaktion (FR)), innebär att individen känner att ett hotande stimuli är övermäktigt och inte går att besegra, varken genom kamp eller flykt. Beredskaps- och copingförmågan är låg och beteendet är depressivt. Frustrationsreaktionen (FR) styrs huvudsakligen från hippocampusområdet, och domineras av ökad aktivitet i det parasympatiska nervsystemet samt i HPA-axeln (Folkow, 2002).

I början på 2000-talet skildrade Taylor et al ytterligare en stressreaktion, ”Tend-and-befriend”, som främst ses hos kvinnor (Taylor et al, 2000). Reaktionsmönstret präglas av skapandet av emotionella band, ett beteende som främjar möjligheten att bilda en stabil grupp bland kvinnor och barn. Syftet är att stärka känslan av trygghet samtidigt som känslor av olust, oro och rädsla dämpas. Taylor’s resonemang går ut på att ”Tend-and-befriend” evolutionsmässigt skulle vara mera funktionell för kvinnor jämfört med ”fight-or-flight” där den ensamma kvinnans begränsade fysiska kapacitet skulle kunna innebära att hon måste överge sitt barn. Fysiologiskt verkar aktiviteten i HPA-axeln och det sympatiska systemet minska medan ökad aktivitet ses i det parasympatiska systemet. Utsöndring av endogena peptider, t ex β -endorfiner, via proopiomelanocortin- (POMC) producerande neuron ökar liksom frisättning av oxytocin från hypotalamus. Endogena peptider samt oxytocin dämpar aktiviteten i HPA-axeln samt det sympatiska nervsystemet samtidigt som de stimulerar det parasympatiska systemet och åstadkommer sedering, avslappning och minskad känsla av rädsla (Taylor et al, 2000).

Samtliga beskrivna stressreaktioner är livsviktiga och helt normala reaktioner. För många tusen år sedan när stenåldersmänniskan såg ett vilddjur närma sig var det helt livsavgörande att kroppen snabbt ställde om sig för kamp- eller flyktbeteende. I denna situation verkade omställningarna i ANS, HPA-axeln och i det övriga neurohormonella stressystemet tillsammans för ett funktionellt beteende med ökad hjärtfrekvens, högre blodtryck, ökad koagulationsförmåga samt ökad mängd glukos och lipider i blodet. Nutidsmänniskan har med största sannolikhet samma fysiologiska stressreaktionsmönster som stenåldersmänniskan, men i vårt samhälle är stresstimuleringen av ett helt annat slag. I dag är inte heller de beteendemässiga stressreaktionerna desamma då det inte är ändamålsenligt, och heller inte socialt accepterat, att beteendet överensstämmer med de neurohormonella reaktionerna som alstras. Om en alarmreaktion (AR) utlöses triggas främst ANS, men även HPA-axeln, och adrenalin och kortisol utsöndras i kroppen. Stresspåslaget leder till en blodtrycksstegring som inte mildras av någon efterföljande muskelaktivering med lokal kärlvidgning. Den ökade koncentrationen av lipider och glukos i blodbanan utnyttjas inte av muskelarbete och den muskelorsakade endorfinfrisättningen, som efter intensiv motorisk reaktion ger mental avslappning och därmed dämpad sympatikusaktivitet, uteblir. I ett längre perspektiv orsakar långvarig stress störningar i reglering av både kortisol och katekolaminer. Detta kan i sin tur, genom påverkan på fettväv, lever, skelettmuskulatur, blodkärl och njurar, leda till en ogynnsam blodfetsprofil (dyslipidemi), insulinresistens, bukfetma och blodtrycksförhöjning (Folkow, 2002, Ljung et al, 2004, Charmandari et al, 2005, Licht et al, 2013, Nicolaidis et al, 2015, Gold, 2015). Om du istället reagerar med en frustrationsreaktion (FR) sker en kombinerad sympatisk- parasympatisk omställning. Detta visar sig i en måttligt ökad blodtrycksstegring, utlöst av en ökad sympatikusaktivitet, och en samtidigt sänkt hjärtfrekvens och ökad magsyraproduktion, utlöst av en ökad parasympatisk aktivitet. Hormonellt sker en ökad utsöndring av kortisol från binjurebarken p.g.a. ökad aktivitet i HPA-axeln. Frisättning av tillväxthormon och könshormoner reduceras kraftigt. I ett längre perspektiv ger detta omfattande störningar på ämnesomsättningen samtidigt som

immunfunktionerna hämmas. Den ökade kortisolutsöndringen leder till störningar i blodglukos- och blodlipidreglering, insulinkänsligheten minskar, tillväxt och muskelutveckling motverkas medan fettinlagringen främst i bukregionen blir mer uttalad. (Folkow, 2002, Ljung et al, 2004, Charmandari et al, 2005, Naughton et al, 2014, Gold, 2015). Tabell 3 visar en starkt förenklad bild av de viktigaste neurohormonella omställningarna som ses vid stressreaktionerna AR, FR samt "tend-and-befriend. Tabellen visar även deras effekter på hjärta, blodtryck, mag-tarmkanal, njurfunktion och immunsystem. Pilarnas riktning anger en ökning respektive minskning, deras storlek indikerar intensitet. Pilar i motsatt riktning indicerar en differentierad nervaktivering. Frågetecken indikerar att man idag inte vet vad som händer.

| Tabell 3. Kroppsliga effekter som ses vid en alarm-, frustrations- respektive Tend-and-befriendreaktion, orsakade av neurohormonella omställningar (Taylor et al, 2000, Folkow, 2002). | | | |
|---|---------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| | Alarmreaktion (AR) | Frustrationsreaktion (FR) | Tend-and-befriend |
| Sympatiska nervsystemet | ↑ | ↑↓ | ↓ |
| Parasympatiska nervsystemet | ↓ | ↑ | ↑ |
| HPA-axeln | ↑ | ↑ | ↓ |
| Hjärta | ↑ | ↑↓ | ? |
| Blodtryck | ↑ | ↑ | ? |
| Mag-tarmkanal | ↓ | ↑ | ? |
| Njurfunktion | ↓ | ? | ? |
| Immunsystem | ↑ | ↓ | ? |

Det metabola syndromet

Definition

År 1988 introducerade Reaven begreppet Syndrom X som syftade till att beskriva ett kluster av samverkande metabola störningar. Klustret utgjordes av störningar i glukos- och insulinmetabolism, fetma, dyslipidemi samt hypertoni. Reaven föreslog att insulinresistens¹ och kompensatorisk hyperinsulinemi var de underliggande orsakerna till dessa interagerande metabola störningar samt att Syndrom X utgjorde en stor risk för hjärt-kärlsjukdomar (CVD) (Reaven, 1988). Syndrom X har även kallats ”Den dödliga kvartetten” (Kaplan, 1989).

Nuförtiden är den mest vedertagna benämningen ”Det metabola syndromet” där man poängterar att bukfetma är betydligt farligare än generell fetma (Isomaa et al, 2003, Kaur, 2014) samt att riskökning, förutom för CVD (Isomaa et al, 2001), även föreligger för Typ 2 Diabetes Mellitus (T2DM) samt dödlighet av alla orsaker (Hu et al, 2004, Kaur, 2014).

Metabola syndromet kännetecknas således idag av glukosintolerans², insulinresistens, bukfetma, dyslipidemi samt hypertoni men de olika kriterierna för det metabola syndromet varierar. I Tabell 4 presenteras fyra olika definitioner utformade av olika expertgrupper inom området. Samtliga definitioner är samstämmiga i att glukosintolerans, fetma, hypertoni samt dyslipidemi är de viktigaste samverkande komponenterna i det metabola syndromet, dock använder de olika kriterier för att fastställa diagnos.

¹ Cellernas känslighet för insulin är nedsatt.

² Kroppens förmåga att tåla glukos är nedsatt.

| Tabell 4. Definitioner av det metabola syndromet (Haug, 2009). | | | | |
|--|---|---|--|---|
| | National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel (NCEP:ATP III) 2005 revision | World Health Organization (WHO) 1998 | European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), 1999 | International Diabetes Federation (IDF), 2005 |
| Faktorer som måste ingå i definitionen. | Inga | Insulin resistens ³ (IGT, IFG, T2DM eller andra faktorer som tyder på IR) | Hyperinsulinemi ⁴ (plasmainsulin >75 th percentilen) | Bukfetma (midjemått ⁵): ≥ 94 cm (Man (M)), ≥ 80 cm (Kvinna (K)) |
| Kriterier som måste uppfyllas | Minst tre av de fem kriterierna nedan. | Insulinresistens eller diabetes, plus två av de fem kriterierna nedan. | Hyperinsulinemi, plus två av de fyra kriterierna nedan. | Fetma, plus två av de fyra kriterierna nedan. |
| Fetma | Midjemått: > 102 cm (M) > 88 cm (K) | Midja/höft-kvot (WHR): > 90 (M) > 85 (K) eller BMI ⁶ > 30 kg/m ² | Midjemått: ≥ 94 cm (M) ≥ 80 cm (K) | Midjemått (bukfetma måste ingå) ≥ 94 cm (M) ≥ 80 cm (K) |
| Hyperglykemi | Fasteglukos ≥ 100 mg/dl eller Rx ⁷ | Insulinresistens måste ingå (se ovan) | Insulinresistens måste ingå (se ovan) | Fasteglukos ≥ 100 mg/dl |
| Dyslipidemi | TG ⁸ ≥ 150 mg/dl eller Rx | TG ≥ 150 mg/dl eller HDL ⁹ -C: < 35 mg/dl (M) < 39 mg/dl (K) | TG ≥ 177 mg/dl or HDL-C < 39 mg/dl | TG ≥ 150 mg/dl eller Rx |
| Dyslipidemi (ett andra separat kriterium) | HDL-kolesterol: < 40 mg/dl (M) < 50mg/dl (K) eller Rx | | | HDL-kolesterol: < 40 mg/dl (M), < 50 mg/dl (K) eller Rx |
| Hypertension | > 130 mmHg SBP eller > 85 mmHg DBP | ≥ 140/90 mmHg | ≥ 140/90 mmHg eller Rx | > 130 mmHg SBP eller > 85 mmHg DBP eller Rx |
| Andra kriterier | | Micro albuminuria ¹⁰ | | |

Prevalens

Bland personer som räknas som friska anges prevalensen till mellan 15 och 25% medan den är betydligt högre i olika riskpopulationer (t ex i populationer drabbade av hjärtkärlsjukdom, övervikt samt typ 2-diabetes) (Hellénus et al, 2015). Det är dock svårt att uttala sig om, samt jämföra den allmänna förekomsten av det metabola syndromet i och mellan olika populationer då de studier som gjorts världen över använt sig av olika definitioner (Lakka et al, 2002, Eckel et al, 2005, Kaur, 2014). De exakta prevalenssiffrorna beror således på vilken definition

³ IGT, nedsatt glukostolerans; IFG, nedsatt fasteglukos; T2DM, typ 2 diabetes mellitus; IR, insulinresistens; andra studier använder sig av eukemisk klampning.

⁴ Pålitligt endast hos patienter utan T2DM

⁵ Kriterier för bukfetma är specifik för olika populationer, ovan tas värdena för Europeiska män och kvinnor upp.

⁶ Body Mass Index (BMI)

⁷ Symbol för behandling.

⁸ Triglycerider (TG)

⁹ High-Density-Lipoprotein (HDL-C)

¹⁰ Albuminutsöndring i urin ≥ 20 µg/min eller albumin-kreatinin-kvot ≥30 mg/g

som använts (Lakka et al, 2002, Cameron et al, 2004, Eckel et al, 2005, Kaur, 2014). Med hänsyn tagen till skillnader i studiedesign och användning av olika definitioner kan man dock fastslå att förekomsten av det metabola syndromet ökar samt har ökat världen över de två senaste årtiondena, en ökning som är associerad med den, framförallt i västvärlden, pågående fetma- och diabetesepidemin (Zimmet et al, 2001, Ford et al, 2002, Sinha et al, 2002, Sung et al, 2003, Weiss et al, 2004, Grundy, 2008, Haug, 2009, Kaur, 2014). Viktiga orsaker till att individer utvecklar det metabola syndromet är felaktig kost, för högt energiintag, övervikt samt fetma, brist på fysisk aktivitet, allt för mycket stillasittande, psykosociala samt genetiska faktorer men även psykologisk stress som leder till obalans i ANS samt HPA-axeln (Isomaa et al, 2003, Miranda et al, 2005, Haug, 2009, Kaur, 2014). I denna uppsats kommer insulinresistens, dyslipidemi, midjemått, midja-höft-kvot (WHR) och blodtryck utgöra enskilda komponenter som ställs i relation till Heart Rate Recovery (HRR) som beskrivs längre fram.

Dyslipidemi

Dyslipidemi innebär en låg halt av High-Density-Lipoproteins (HDL) samt förhöjda halter av fria fettsyror (FFA), triglycerider (TG) och de triglyceridrika partiklarna Very-Low-Density-Lipoproteins (VLDL) och Low-Density-Lipoproteins (LDL). LDL kallas i vardagligt tal för det onda kolesterolet. Dess uppgift är att transportera ut lipider (TG, FFA, samt kolesterol) från levern *till* kroppens celler och vävnader. LDL kan ansamlas i våra arteriella kärlväggar där det kan orsaka inflammation och skada, en allt för hög halt LDL ökar därför risken för hjärt-kärlsjukdom. HDL kallas i vardagligt tal för det goda kolesterolet. Till skillnad från LDL transporterar detta lipoprotein fett *från* celler, vävnader samt artärväggarna tillbaka till levern vilket minskar risken för hjärt-kärlsjukdomar. Generellt ökar produktionen av triglyceridrika VLDL och LDL i levern vid insulinresistens (Björntorp, 2002, Miranda et al, 2005, Kaur, 2014).

Insulinresistens

Insulinresistens innebär att cellens förmåga att reagera på insulin och därmed glukosupptag är nedsatt. De normala insulinnivåerna räcker inte till för att kontrollera blodsöckerkoncentrationen. En kompensatorisk överproduktion av insulin sker då i β -cellerna i pankreas, s.k. hyperinsulinemi. Hyperinsulinemi höjer blodtrycket samt ger en ökad produktion av LDL och VLDL bl.a. genom aktivering av det sympatiska nervsystemet (Björntorp, 2002, Miranda et al, 2005, Kaur, 2014). Exakt hur insulinresistens uppkommer är idag inte klarlagt, men man tror att orsaken ligger på postreceptornivå (Miranda et al, 2005, Semple et al, 2009). Värt att nämna är också att känsligheten i cellernas receptorer för insulin minskar då mängden FFA, TG, LDL och VLDL ökar i blodet s.k. lipotoxicitet (Björntorp, 2002, Miranda et al, 2005).

Bukfetma

Främst kortisol men även insulin stimulerar enzymet lipoproteinlipas, vars funktion är att lagra in TG i fettväven. Fettväven kring tarmarna i buken, den viscerala fettdepån, är utrustad med många fler kortisolreceptorer än den fettväv som finns i de subkutana fettdepåerna varför inlagringen i den viscerala fettväven blir mest uttalad vid kortisolöverskott. Fettet omdistribueras från höft, stuss och lår till buken och i det långa loppet leder detta till bukfetma. Bukfetma ökar risken för hjärt-kärlsjukdomar och typ-2-diabetes i större utsträckning än vad fett ansamlad kring höfter, stuss och lår gör. Den fysiologiska förklaringen är att fett runt tarmarna lättare mobiliseras/frisätts från fettcellerna till blodet jämfört med fettdepåer lokaliserat till andra platser vilket ger en ogynnsam blodfetsprofil (Ljung, 2001, Eckel et al, 2005, Abraham et al, 2013, Kaur, 2014).

Hypertoni

Insulin stimulerar det sympatiska nervsystemet och tros kunna vara en orsak till hypertoniutveckling. Andra data talar för att blodtrycksstegringen hör ihop med aktivering av HPA-axeln. Sannolikt förstärker insulin sympatikusaktiveringen och därmed

blodtrycksförhöjningen (Björntorp, 2002, Kaur, 2014). Om det sympatikusadrenala pådraget får stå på under lång tid har man kunnat påvisa att de glatta muskelcellerna i kärlen och i hjärtats vänstra kammare tillväxer. Ett sympatikusaktiverat högt blodtryck kan genom denna mekanism bli muskulärt orsakat, en förändring som innebär en permanent blodtrycksförhöjning (Folkow, 2002).

Faktorerna som inkluderas i det metabola syndromet samverkar och påverkar varandra. Ofta samexisterar flertalet faktorer inom det metabola syndromet hos en och samma individ. Varje enskild faktor i det metabola syndromet ökar risken för att drabbas av CVD. Ju fler faktorer som drabbat en och samma individ desto större riskökning för CVD ses (Kaur, 2014).

Heart Rate Recovery

Långvarig stress kan medföra obalans i ANS. Ett sätt att mäta balans i autonom reglering är genom en objektiv, icke invasiv metod som kallas Heart Rate Recovery (HRR) (Peçanha et al, 2014). HRR mäter hjärtats återhämtning efter fysisk ansträngning. Genom att följa hur snabbt hjärtfrekvensen återgår till vilonivå hos en individ som utfört ett maximalt (Cole et al, 1999) eller submaximalt (Cole et al, 2000) arbetsprov kan man enkelt mäta HRR. Vid fysisk ansträngning medieras ökad hjärtfrekvens av en kombination av en ökad aktivitet i det sympatiska nervsystemet och hämmad aktivitet i det parasympatiska nervsystemet.

Återhämtning de 30 första sekunderna efter fysisk ansträngning medieras främst av en återaktivering av det parasympatiska nervsystemet. Efter 120 sekunder påverkas hjärtfrekvensåterhämtningen även av det sympatiska nervsystemet samt vilken belastning man arbetat på under den fysiska ansträngningen. Långsam HRR kan tyda på en försämrad parasympatisk reaktivering och med det en obalans i ANS (Imai et al, 1994, Carnethon et al, 2005, Carnethon et al, 2012, Peçanha et al, 2014). God fysisk kondition påverkar balansen i ANS och resulterar i snabbare HRR. Orsaken till den snabbare återhämtningen hos individer med god fysisk kondition tros vara en ökad tonus i det parasympatiska nervsystemet (Carter et al, 2003, Carnethon et al 2005, Carnethon et al, 2012, Peçanha et al, 2014). Studier som

omfattar flera tusen patienter visar idag att en god fungerande parasympatisk reaktivering har samband med minskad risk för dödlighet av alla orsaker (Cole et al, 1999, Nishime et al, 2000, Messinger-Rapport et al, 2003), även efter justeringar och hänsyn tagen till kondition, vänster kammars systoliska funktion, blodflöde i kranskärlen samt hjärtfrekvensökning (kronotrop respons) under utövande av fysisk aktivitet (Lauer, 2002, Peçanha et al, 2014). Vidare visade Morshedi-Meibodi et al att en väl fungerande parasympatisk reaktivering efter avslutad fysisk aktivitet, mätt som snabb HRR, korrelerade med minskad risk för att insjukna i hjärtkärlsjukdom (Morshedi-Meibodi et al, 2002). Ett samband som även påvisats i nyare studier (Peçanha et al, 2014). Flertalet andra studier har visat klara samband mellan långsam HRR, där den parasympatiska reaktiveringen är nedsatt, och förekomst av dyslipidemi (Lind et al, 2002), glukosintolerans (Panzer et al, 2002, Peçanha et al, 2014), hypertoni (Cole et al, 1999, Peçanha et al, 2014), bukfetma (Lind et al, 2002) samt det metabola syndromet (Lind et al, 2002, Sung et al, 2006, Peçanha et al, 2014). Många publicerade studier tyder således på att snabb HRR är hälsomässigt fördelaktigt, men det finns också studier som pekar på motsatsen. T ex fann Gaibazzi et al inga samband mellan snabb HRR och dödlighet av alla orsaker (Gaibazzi et al, 2004). Vidare visade Samuelsson i sin studie att kvinnor som upplevde hög stress, låg energi och hög utbrändhetspoäng hade en snabb HRR i början av återhämtningen och en långsam HRR i den senare delen av återhämtningen (Samuelsson, 2005). Genom att mäta HRR finns det möjlighet att upptäcka patologiskt och prognostiskt viktiga avvikelser i regleringen av ANS (Lauer, 2002, Carnethon et al, 2012, Peçanha et al, 2014).

Vetenskaplig frågeställning samt hypoteser

Kan den objektiva, icke-invasiva metoden HRR användas för att detektera obalans i ANS och föreligger det samband mellan HRR och faktorer i det metabola syndromet (Imai et al, 1994, Kaur, 2014)? Hypotesen är att långsam HRR är associerat med flera av de faktorer som inkluderas i det metabola syndromet. Dock finns även teorier som går i motsatt riktning, närmare bestämt att det neurohormonella "stressvaret" skiljer sig mellan könen (Taylor et al, 2000) samt är beroende av stressreaktionens karaktär (Samuelsson, 2005) varför vår hypotes även omfattar att snabb HRR kan vara förknippat med utveckling av faktorer i det metabola syndromet i vår undersökningsgrupp som uteslutande består av kvinnor.

Material och metoder

Studiepopulation och urval

På Institutet för stressmedicin (ISM) bedrevs under åren 2004-2009 forskningsprojektet "StressmätningInstrument – BIologiska stressmarkörer, RIskindikatorer och ENkäter" (SIBIRIEN) (Ferm et al, manuskript). SIBIRIEN syftade till att analysera samt korrelera biologiska stressmarkörer, riskindikatorer för CVD och T2DM, samt psykometriska enkäter med varandra i en explorativ tvärsnittsstudie för att försöka finna samband. I SIBIRIEN inkluderades 200 slumpmässigt utvalda försökspersoner (fp), 100 män samt 100 kvinnor som upplevde varierande grad av stress. Samtliga fp screenades med avseende på tidigare samt nuvarande sjukdomar, aktuella mediciner, alkoholkonsumtion¹¹, längd, vikt, Body Mass Index (BMI, beräknades), midje- samt höftomfång samt midja-höftkvot (WHR), systoliskt blodtryck (SBP), diastoliskt blodtryck (DBP), hjärtfrekvens i vila, hemoglobin (Hb), sänkingsreaktion (SR), fasteglukos, thyroideastimulerande hormon (TSH) och fritt thyroxin (T₄) samt homocysteinnivåer (för att påvisa eventuell B-vitaminbrist). Exklusionkriterier var BMI <18,5/>30 kg/m², anemi, pågående infektion, diabetes, thyroideasjukdom, B-12-brist,

¹¹ Utgående från frågeformuläret AUDIT som syftar till att kartlägga en individs alkoholkonsumtion.

alkoholöverkonsumtion, östrogeninnehållande antikonceptionsmedel med systemiska effekter samt vissa sjukdomar och mediciner. Undersökningsgruppen i aktuell uppsats kommer från SIBIRIEN-studien och utgörs av de första 42 konsekutivt inkomna fp av kvinnligt kön som uppfyllde inklusionskriterierna.

Datainsamlingsmetoder och genomförande

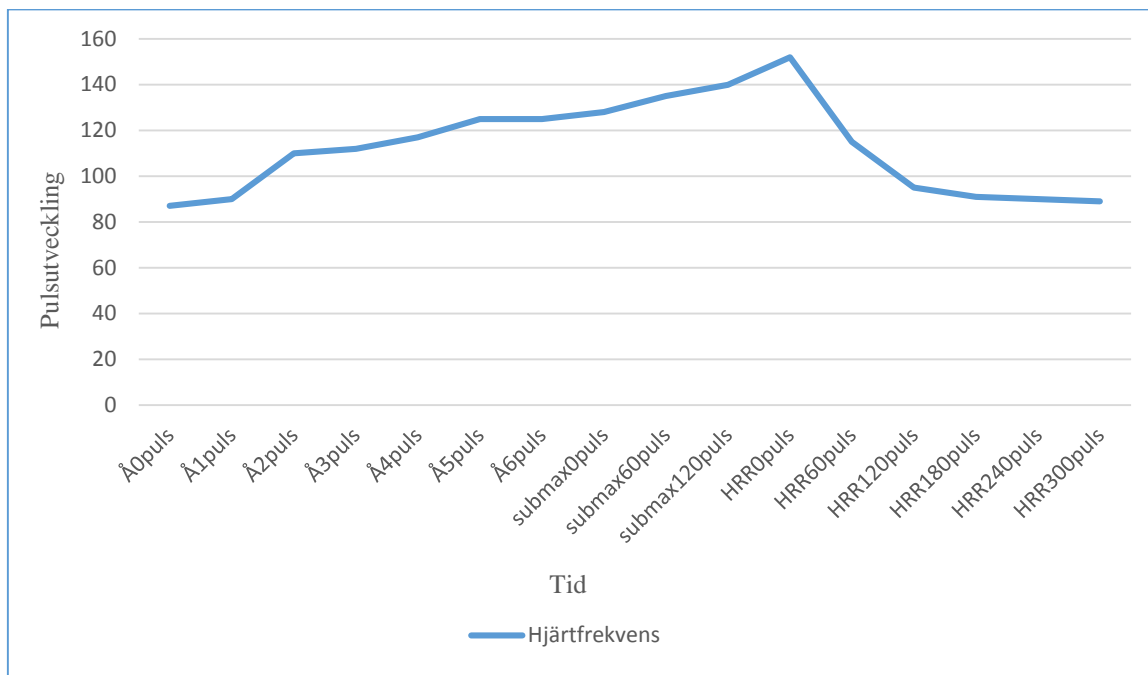
De metoder som använts i denna studie är uteslutande empiriska och utgår från ett positivistiskt synsätt. För att kunna söka samband mellan HRR och riskfaktorer i det metabola syndromet användes ett antal test- och mätmetoder (dessa presenteras enskilt i följande stycken). Samtliga tester har utförts på ISM. Alla tester förutom cykelergometerestet, som utfördes av hälsopedagoger verksamma vid ISM, utfördes av medicinsk personal, anställd på ISM. Artiklar angående det neurohormonella stresssystemet, det metabola syndromet samt HRR har sökts via sökmotorn www.pubmed.com.

Cykeltest samt HRR-test

Efter att ha studerat utvalda artiklar, där man undersökt HRR efter fysisk ansträngning, arbetade Anneli Samuelsson, legitimerad fysioterapeut, Thomas Ljung, legitimerad läkare, och jag fram en metod för att mäta HRR. Ett submaximalt konditionstest på cykelergometer enligt Åstrand (Andersson et al, 1997) kombinerades med ett submaximalt HRR-test (hädanefter kallat cykeltest). I god tid innan cykeltestet erhöll samtliga deltagare utförlig information angående var, när och hur cykeltestet skulle utföras, se bilaga 1. Väl på plats inleddes testsessionen med en intervju utifrån ett standardiserat frågeformulär, se bilaga 2. Delar av frågeformuläret har inspirerats av det frågeformulär som används vid metoden ”Hälsoprofilbedömning” (Andersson, 2002). I formuläret noterades bl.a. kön, ålder, vikt samt subjektivt upplevt träningsstillstånd. Informationen som framgick i intervjun låg till grund för val av belastning och utgjorde en viktig del av metodiken vid cykeltestet. HRR är beroende av fysisk arbetskapacitet (Carnethon et al, 2005, Peçanha et al, 2014). Då fysisk arbetskapacitet

och HRR mäts vid samma tillfälle ges möjlighet, då ”konditionsvärdet” visar sig vara en möjlig förväxlingsfaktor (confounder), till statistisk justering. Efter intervjun påbörjades det submaximala konditionstestet på cykelergometer enligt Åstrands metod (Andersson et al, 1997), se bilaga 3. De pulsvärden som erhöles användes för beräkning av fps syreupptagningsförmåga (VO_{2max}) samt testvärde ($VO_{2max} * kg * min$). Beakta att dessa värden bygger på indirekta beräkningar, vi får inte fram ett värde på personens ”sanna, faktiska fysiska arbetsförmåga i praktiken”. Jämförelser mellan olika personer kan därför bli missvisande, men testet är användbart på gruppnivå och för att följa förändringar hos en och samma individ över tid. Felkällor vid Åstrands submaximala cykelergometertest är väl beskrivna i boken ”Konditionstest på cykel” (Andersson et al, 1997). Direkt efter avslutat cykeltest ökades belastningen i syfte att höja fps puls till motsvarande 85-90 % av teoretiskt beräknad maximal puls (maxpuls). Maxpulsen beräknades enligt formeln 220 minus ålder. När rätt pulsfrekvens var nådd arbetade fp på denna nivå under en minut. Efter detta slutade fp trampa, lade händerna i knät och fick sitta tyst på cykeln i fem minuter. Var trettionde sekund noterade testledaren pulsen för att studera pulsåterhämtningen (HRR), se bilaga 3. Testvärde och beräknad syreupptagningsförmåga delgavs fp. Alla cykeltester är gjorda mellan kl. 07:00-08:30. I figur 3 visas en principskiss av pulsutvecklingen under cykeltestet samt under återhämtningsfasen.

Figur 3



Figur 3 visar pulsutvecklingen under cykelergometertestet. Å0puls visar försökspersonens (fp) puls vid starten av Åstrands cykelergometertest (ett standardiserat submaximalt konditionstest på cykelergometer). Å1puls visar pulsen efter en minuts arbete, Å2puls efter två minuters arbete osv. Efter sex minuter avslutades Åstrandtestet och testet som syftade till att mäta Heart Rate Recovery (HRR) (hjärtats pulsåterhämtning efter fysisk ansträngning) påbörjades direkt i anslutning till detta. Belastningen höjdes i syfte att nå upp till 85-90 % av teoretiskt beräknad maximal puls. Efter en minuts arbete på denna nivå fick fp sluta trampa. Var trettionde sekund noterade testledaren pulsen, HRR0puls visar pulsen då personen upphör arbeta, HRR60puls visar pulsen 60 sekunder efter avslutat arbete osv.

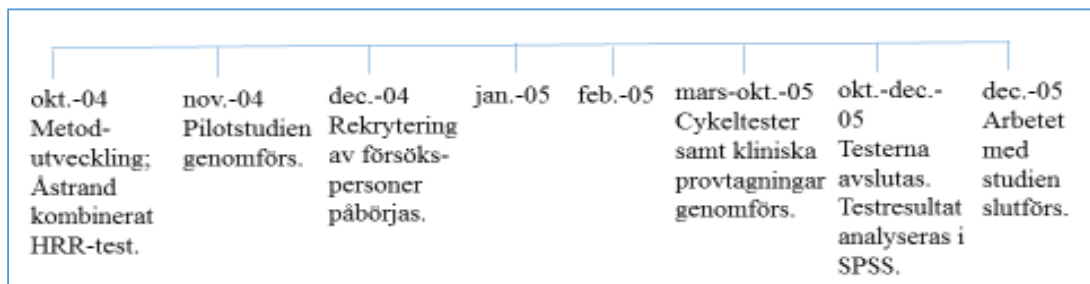
Kliniska mått

- **WHR (Waist-Hip-Ratio)** - beräkning av kvoten midja/höft. Midjeomfång mäts på bara skinnet, stående, efter utandning, med ett vanligt måttband, mitt emellan nedersta revbensbågen och höftbenskammen (översta spetsen på höftbenet) (angavs i cm, mätnoggrannhet 1 cm). Stussomfång mäts med måttband över stussens mest omfångsrika ställe, över trosor/kalsonger (angavs i cm, mätnoggrannhet 1 cm).
- **Midjemått** - se instruktion ovan.
- **Längd** - mäts utan skor med hjälp av mätsticka (angavs i cm, mätnoggrannhet 0,5 cm).
- **Vikt** – mäts i underkläder m.h.a. digital våg (angavs i kg, mätnoggrannhet 0,05 kg).

- **Body Mass Index (BMI)** - beräknades m.h.a. BMI-våg (angavs i kg/m^2).
- **Systoliskt blodtryck (SBP) och diastoliskt blodtryck (DBP)** – mättes sittande i höger arm efter ca 5 minuters vila m.h.a. blodtrycksmanschett. Två mätningar utfördes och medelvärdet beräknades enligt WHO's riktlinjer (angavs i mmHg, mätnoggrannhet 2 mmHg).
- **kP-glukos** (fasteglukos, i fortsättningen benämnt enbart glukos, angavs i mmol/L).
- **HbA1c** (långtidsblodsocker) – venblodprov, mättes med jonbytkromatografi (angavs i %).
- **LDL, HDL och triglycerider** – venblodprov, mäts med enzymatisk metod (angavs i mmol/L).

Samtliga prover har analyserats på det ackrediterade Centrallaboratoriet, Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg. Sedvanliga metoder har använts. Samtliga blodprover på fertila kvinnor togs i den follikulära fasen (dag 5-10 i menstruationscykeln). Samtliga kliniska prover och mått är tagna mellan kl. 07.00-10.00. Figur 3 visar studiens utveckling på en tidsaxel.

Figur 4



Figur 4 visar en tidslinje över studiens tidsmässiga utveckling.

Validitet och reliabilitet

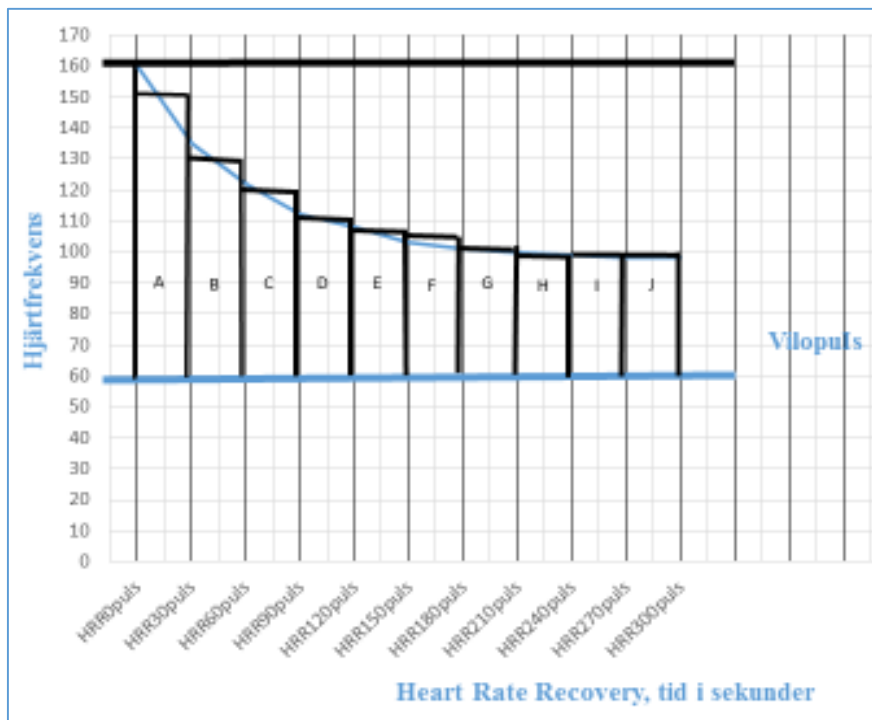
Validiteten och reliabiliteten i denna studie kopplas framförallt till de mätinstrument och datainsamlingsmetoder som använts. I syfte att undersöka cykelergometertestets genomförande i praktiken och på så sätt öka validiteten och reliabiliteten genomfördes en pilotstudie som inkluderade 10 deltagare. I pilotstudien var 9 utav 10 mellan 25-50 år. Alla utom en uppfyllde standardiseringskraven (se bilaga 2) för att få cykla. Den individ som låg utanför åldersintervallet var samma individ som inte uppfyllde standardiseringskraven. Samtliga hade ett BMI mellan 18,5-30,0 kg/m². Av deltagarna var 7 anställda på ISM, de övriga tre utgjordes av bekanta till personal anställd på ISM. Samtliga tester utfördes mellan kl. 07:00-08:30. Pilotstudien samt den respons vi fick ifrån deltagarna visade att testet var genomförbart i praktiken. Deltagarna i pilotstudien ingår inte i den kvinnliga undersökningsgruppen (n:42). Det konditionstest som görs på cykelergometer enligt Åstrands metod är reliabilitets- och validitetstestat (Åstrand et al, 1977). I syfte att stärka standardiseringen utfördes alla cykeltester mellan kl. 07:00-08:30, samtliga blodprover på fertila kvinnor togs i den follikulära fasen (dag 5-10 i menstruationscykeln) och alla kliniska prover samt mått togs mellan kl. 07.00-10.00. Inom 10 dagar före eller efter det att cykeltestet utfördes har de övriga testerna utförts, dock ej samma dag. Samtliga mätningar kunde utföras på samtliga deltagare. Inga avhopp skedde under studiens gång.

Statistisk analys

Mätnivån på de data som analyserades var kvotskalad. Data analyserades statistiskt i SPSS (Version 12.0 för Windows) m h a det icke-parametriska Spearman´s rangkorrelationstest. P-värden < 0,05 ansågs vara statistiskt signifikanta. HRR studerades m h a den matematiska trapezoidmetoden ”Arean under kurvan” (Area under the curve (AUC)) (Altman, 1991). Figur 5 åskådliggör hur snabbt en individ närmar sig sin individuella vilopuls efter fysisk ansträngning på cykelergometer motsvarande 85-90 % av teoretiskt beräknad maxpuls.

Pulssänkningen i varje 30 sekunders intervall ställdes kontinuerligt i förhållande till den individuella vilopulsen. En stor AUC innebar en långsam pulssänkning (d v s långsam HRR) medan en liten AUC innebar en snabb pulssänkning (d v s snabb HRR) (uträkningarna av AUC i förhållande till vilopuls återfinns i bilaga 4).

Figur 5



Figur 5 åskådliggör hur snabbt en individ närmar sig sin individuella vilopuls efter ett fysiskt ansträngande arbete på cykelergometer. Arbetet avslutades med en minuts arbete på en belastning som motsvarade 85-95 % av teoretiskt beräknad maximal puls (220 - ålder). För att tydligt visualisera pulsutvecklingen användes den matematiska trapezoidmetoden "Arean under kurvan" (AUC). Pulsen mättes var 30:e sekund och ställdes kontinuerligt i förhållande till den individuella vilopulsen. En stor AUC innebar en långsam pulssänkning medan en liten AUC innebar en snabb pulssänkning. HRR0puls visar pulsen då personen upphörde arbeta, HRR30puls visar pulsen 30 sekunder efter avslutat arbete, HRR60puls visar pulsen efter 60 sekunders vila osv.

Etiska överväganden

SIBIRIEN-studien är godkänd av Regionala etikprövningsnämnden i Göteborg (Dnr 157-04).

Samtliga deltagare fick skriva på informerat samtycke före deltagande i studien. Samtliga deltagare hade när som helst rätt att avsluta medverkande i studien utan att ange orsak. Risken för obehag hos försökspersonerna vid cykeltestet kan inte helt uteslutas då de i samband med mätning av HRR låg uppemot 90 % av teoretiskt beräknad maxpuls. Dock övervakades de

under hela testet och fick kontinuerligt ange upplevd ansträngning på Borg-skalan. Samtliga antropometriska mått samt blodprov togs av ytterst kompetent personal varför risken för smärta samt obehag minskades till ett minimum. Sammantaget bedömer vi att nyttan med studien överväger riskerna.

Resultat

Studien inkluderade 42 försökspersoner av kvinnligt kön. Gruppens genomsnittliga ålder samt värden för de faktorer som ingår i det metabola syndromet presenteras i Tabell 5.

Tabell 5. Ålder samt riskfaktorer för utveckling av det metabola syndromet; variationsvidd, medelvärde och standardavvikelser (SD) (n:42).

| | Min. | Max. | Medelvärde | SD |
|-------------------------------|-------|-------|------------|------|
| Ålder | 28,0 | 51,0 | 42,0 | 6,6 |
| HbA1c (%) | 3,6 | 4,5 | 4,0 | 0,2 |
| Glukos (mmol/L) | 4,1 | 5,9 | 5,0 | 0,4 |
| Triglycerider (mmol/L) | 0,3 | 1,4 | 0,7 | 0,2 |
| Totalkolesterol | 2,9 | 6,6 | 5,0 | 0,8 |
| HDL (mmol/L) | 0,7 | 3,1 | 1,9 | 0,5 |
| LDL (mmol/L) | 1,6 | 4,1 | 2,8 | 0,6 |
| SBP (mmHg) | 100,0 | 140,0 | 116,4 | 10,5 |
| DBP (mmHg) | 60 | 84 | 71 | 6 |
| Midjemått (cm) | 71,0 | 106,0 | 84,8 | 7,5 |
| BMI | 19 | 30 | 23,4 | 2,5 |

I Tabell 6 presenteras de försökspersoner som uppfyllde något av kriterierna för det metabola syndromet. Samtliga fyra, av expertgrupperna, utformade definitioner har beaktats. Enligt definitionen utformad av NCEP: ATP III kan 12 individer diagnostiseras med bukfetma. Använder vi WHO's definition kan nio stycken diagnostiseras med bukfetma. Så många som 36 individer kan diagnostiseras med bukfetma när man använder definitionen utformad av EGIR och IDF. Enligt WHO och EGIR kan endast en individ diagnostiseras med dyslipidemi. Använder man sig av definitionerna enligt NCEP: ATP III och IDF kan två individer diagnostiseras med dyslipidemi. Ingen i undersökningsgruppen kunde diagnostiseras med hypertoni eller insulinresistens.

Tabell 6. Antal försökspersoner som uppfyllde kriterierna för det metabola syndromet, definierat av NCEP: ATP III, WHO, EGIR, IDF.

| | Fetma/bukfetma | Dyslipidemi | Hypertoni | Insulinresistans |
|---------------------|----------------|-------------|-----------|------------------|
| NCEP:ATP III | 12 | 2 | 0 | 0 |
| WHO | 9 | 1 | 0 | |
| EGIR | 36 | 1 | 0 | 0 |
| IDF | 36 | 2 | 0 | 0 |

I Tabell 7 presenterar vi de inbördes korrelationer som vi fann mellan faktorerna som inkluderas i det metabola syndromet. Vi fann ett positivt signifikant samband mellan långtidsblodsocker (HbA1c) och TG. Positiva signifikanta samband fann vi även mellan HbA1c och totalkolesterol samt mellan HbA1c och LDL. Vidare fann vi positiva signifikanta samband mellan glukos och totalkolesterol samt glukos och LDL. Totalkolesterol och TG samvarierade signifikant positivt, likaså TG och LDL. Motsatsen sågs mellan TG och HDL som uppvisade ett signifikant negativt samband. TG uppvisar ett positivt signifikant samband med BMI samt ett signifikant negativt samband med HDL. Signifikant positiv samvariation

sågs mellan WHR samt totalkolesterol. Systoliskt blodtryck (SBP) visade sig ha ett signifikant positivt samband med midjemått. Ett positivt signifikant samband kunde även ses mellan BMI och SBP samt DBP.

Tabell 7. Inbördes samband mellan faktorer inkluderade i det metabola syndromet (Spearman's rangkorrelationstest, n:42).

| Spearman's rho p-value | HbA1c | kP- glukos | Tri- glycerider | Total kolesterol | HDL | LDL | SBP | DBP | Midje- mått | WHR | BMI |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|--------------------|---------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----|
| HbA1c | 1 | | | | | | | | | | |
| Glukos | 0,29 p=0,07 | 1 | | | | | | | | | |
| Triglycerider | 0,35* <0,05 | 0,15 n.s. | 1 | | | | | | | | |
| Total kolesterol | 0,46** <0,01 | 0,32* <0,05 | 0,35* <0,05 | 1 | | | | | | | |
| HDL | -0,08 n.s. | -0,15 n.s. | -0,37* <0,05 | 0,29 p=0,06 | 1 | | | | | | |
| LDL | 0,50** <0,01 | 0,44** <0,01 | 0,49** <0,01 | 0,84** <0,01 | -0,12 n.s. | 1 | | | | | |
| SBP | 0,21 n.s. | 0,08 n.s. | 0,23 n.s. | 0,15 n.s. | -0,12 n.s. | 0,29 p=0,06 | 1 | | | | |
| DPB | 0,25 p=0,10 | -0,12 n.s. | 0,24 n.s. | 0,02 n.s. | -0,19 n.s. | 0,14 n.s. | 0,69** <0,01 | 1 | | | |
| Midjemått | 0,02 n.s. | 0,22 n.s. | 0,13 n.s. | 0,21 n.s. | -0,10 n.s. | 0,22 n.s. | 0,34* <0,05 | 0,28 p=0,08 | 1 | | |
| WHR | 0,10 n.s. | 0,24 n.s. | 0,17 n.s. | 0,34* <0,05 | -0,01 n.s. | 0,27 p=0,09 | 0,03 n.s. | 0,06 n.s. | 0,72** <0,01 | 1 | |
| BMI | 0,21 n.s. | 0,29 p=0,06 | 0,45** <0,01 | 0,11 n.s. | -0,35* <0,05 | 0,24 n.s. | 0,45** <0,01 | 0,44** <0,01 | 0,72** <0,01 | 0,34* <0,05 | 1 |

Tabell 8 åskådliggör de samband vi fann mellan AUC och faktorer ingående i det metabola syndromet. Observera att ett högt värde på AUC ska tolkas som långsam HRR. Snabb HRR tycks vara associerat med höga TG. Detta samband tycks gälla även för totalkolesterol och

LDL, men här begränsat till första delen av återhämtningsfasen (AUC 0-150 sek). För SBP fanns ett flertal icke signifikanta samband med HRR, tydande på en association mellan högt SBP och snabb HRR, under nästan hela återhämtningsfasen.

Tabell 8. Areal under kurvan (AUC) i förhållande till faktorer ingående i det metabola syndromet (Spearman's rangkorrelationstest, n:42).

| Spearman rho p-value | AUC 0-30 sek | AUC 0-60 sek | AUC 0-90 sek | AUC 0-120 sek | AUC 0-150 sek | AUC 0-180 sek | AUC 0-210 sek | AUC 0-240 sek | AUC 0-270 sek | AUC 0-300 sek |
|---------------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| HbA1c | -0,08 n.s. | -0,04 n.s. | -0,05 n.s. | -0,06 n.s. | -0,07 n.s. | -0,07 n.s. | -0,06 n.s. | -0,05 n.s. | -0,03 n.s. | -0,01 n.s. |
| kP-glukos | 0,20 n.s. | -0,16 n.s. | -0,14 n.s. | -0,15 n.s. | -0,15 n.s. | -0,14 n.s. | 0,14 n.s. | -0,12 n.s. | -0,11 n.s. | -0,12 n.s. |
| Triglycerider | -0,29 p=0,06 | -0,35* <0,05 | -0,35* <0,05 | -0,36* <0,05 | -0,34* <0,05 | -0,32* <0,05 | -0,32* <0,05 | -0,32* <0,05 | -0,29 p=0,06 | -0,28 p=0,08 |
| Total – kolesterol | -0,41** <0,01 | -0,39* <0,05 | -0,36* <0,05 | -0,39* <0,05 | -0,3 p=0,06 | -0,27 p=0,09 | -0,24 n.s. | -0,22 n.s. | -0,17 n.s. | -0,15 n.s. |
| HDL | 0,11 n.s. | 0,13 n.s. | 0,13 n.s. | 0,16 n.s. | 0,19 n.s. | 0,20 n.s. | 0,23 n.s. | 0,23 n.s. | 0,24 n.s. | 0,26 p=0,09 |
| LDL | -0,39* <0,05 | -0,37* <0,05 | -0,35* <0,05 | -0,34* <0,05 | -0,32* <0,05 | -0,29 p=0,06 | -0,28 p=0,08 | -0,26 p=0,10 | -0,23 n.s. | -0,20 n.s. |
| SBP | -0,29 p=0,06 | -0,29 p=0,06 | -0,29 p=0,07 | -0,28 p=0,08 | -0,29 p=0,07 | -0,27 p=0,08 | -0,26 p=0,09 | -0,27 p=0,09 | -0,26 p=0,10 | -0,25 n.s. |
| DBP | -0,23 n.s. | -0,25 n.s. | -0,25 n.s. | -0,24 n.s. | -0,27 p=0,09 | -0,25 n.s. | -0,25 n.s. | -0,25 n.s. | -0,26 p=0,10 | -0,28 p=0,08 |
| Waist | -0,15 n.s. | -0,20 n.s. | -0,19 n.s. | -0,19 n.s. | -0,21 n.s. | -0,19 n.s. | -0,18 n.s. | 0,17 n.s. | -0,16 n.s. | -0,18 n.s. |
| WHR | -0,16 n.s. | -0,20 n.s. | -0,17 n.s. | -0,17 n.s. | -0,17 n.s. | -0,17 n.s. | -0,16 n.s. | -0,15 n.s. | -0,13 n.s. | -0,13 n.s. |
| BMI | -0,11 n.s. | -0,15 n.s. | -0,14 n.s. | -0,16 n.s. | -0,19 n.s. | -0,16 n.s. | -0,15 n.s. | -0,15 n.s. | -0,14 n.s. | -0,15 n.s. |

Diskussion

Resultatdiskussion

Denna studie syftade till att undersöka om obalans i ANS, mätt med den objektiva, icke-invasiva metoden HRR, samvarierade med faktorer i det metabola syndromet. Med hänsyn tagen till de fyra expertgruppernas definitioner för det metabola syndromet kan ingen i vår undersökningsgrupp diagnostiseras med det metabola syndromet. Detta är ett mycket logiskt

resultat då de personer som ingår i vår undersökningsgrupp är relativt friska individer och BMI >30 utgjort ett exklusionskriterium. När vi tittade på de inbördes sambanden mellan faktorerna i det metabola syndromet fann vi klara samband mellan blodsockerreglering och blodfetter, mellan blodfetter och midjehöftkvot, mellan blodtryck och midjemått samt mellan blodfetter och BMI. Dessa resultat stärker teorin om att faktorer i det metabola syndromet interagerar samt ofta samexisterar hos en och samma individ (Kaur, 2014).

I vår undersökningsgrupp korrelerade snabb HRR med höga blodfetter. Ju snabbare pulssänkningen var i början av återhämtningen (0-150 sek efter avslutat arbete) desto högre totalkolesterolvärde samt LDL-värde. Snabb HRR visade också samband (dock ej signifikant) med högt systoliskt blodtryck. Dessa resultat är oväntade om man utgår från hypotesen att en snabb HRR är hälsomässigt fördelaktigt. Till exempel visade Lind et al att långsam HRR var associerat med dyslipidemi (Lind et al, 2002). Cole et al visade att långsam HRR korrelerar med högre blodtryck (Cole et al, 1999). Hälsomässiga fördelar med snabb HRR som även Peçanha et al tar upp (Peçanha et al, 2014). Dock tycks en snabb HRR inte alltid tyda på god hälsa samt lägre dödlighet av alla orsaker då det finns studier som påvisar motsatsen (Gaibazzi et al, 2004, Samuelsson, 2005). Tänkbara orsaker till de motstridiga resultaten kan vara arbetsprovets utformning och sättet man valt att mäta HRR på. En viss publication bias kan inte heller uteslutas. En annan tänkbar orsak skulle kunna vara hög grad av upplevd stress. Snabb HRR är ju som tidigare nämnts associerat med god fysisk kondition (Carnethon, 2005) men även hög grad av upplevd stress har visat sig ha samband med snabb HRR (Samuelsson, 2005). Således skulle snabb HRR kunna orsakas av såväl en positiv faktor (god fysisk kondition) som en negativ (subjektivt upplevd stress). Om snabb HRR var associerad med god fysisk kondition borde fps nivåer av lipider samt systoliskt blodtryck vara låga och ett negativt samband borde föreligga. Våra fynd – en ogynnsam lipidprofil och högre blodtryck hos kvinnor med snabb HRR – skulle därför kunna förklaras av en pågående frustrationsreaktion (FR). Vid en FR ses ju, som tidigare nämnts, en måttlig blodtrycksstegring, medierad av delvis ökat sympatiskt påslag, och en samtidigt sänkt

hjärtfrekvens, medierad av ett kraftigt parasympatiskt påslag. Vidare sker en ökad aktivitet i HPA-axeln vilket leder till en ökad frisättning av kortisol (Folkow, 2002) som höjer glukos, triglycerider och fria fettsyror i blodet (Ljung, 2001). Personer som drabbats av en FR skulle alltså kunna påvisa en snabbare pulssänkning i början av återhämtningen (då den parasympatiska aktiviteten spelar störst roll (Imai et al, 1994, Folkow, 2002, Kannerkeli et al, 2004, Peçanha et al, 2014)) samt högre systoliskt blodtryck i kombination med en mer ogynnsam lipidprofil. Detta resonemang styrks av studien som gjordes av Samuelsson 2005 där man kom fram till att kvinnor som upplevde hög stress, låg energi och hög utbrändhetspoäng hade en snabb HRR i början av återhämtningen och en långsam HRR i den senare delen av återhämtningen (HRR180sek - HRR240sek). Kvinnor som upplevde låg stress, hög energi och låg utbrändhetspoäng uppvisade motsatta resultat. Författarens tolkning av dessa resultat var att de kvinnor som upplevde hög stress, låg energi och hög utbrändhetspoäng hade en försämrad autonom sympatovagal balans. Den parasympatiska aktiviteten verkar vara förhöjd hos dessa kvinnor vilket visar sig i en snabbare HRR under den första delen av återhämtningen (Samuelsson, 2005). En FR innefattar också en sympatisk överaktivitet, vilket visar sig i den senare delen av återhämtningen då aktiviteten i det sympatiska systemet även påverkar HRR (Imai et al, 1994, Kannerkeli et al, 2004, Peçanha et al, 2014). Fynden i denna studie kan förklaras med att kvinnorna som upplever mest stress svarat med en FR, eller kanske ”den kvinnliga” stressreaktionen Tend-and-befriend (Taylor et al, 2000). Som tidigare nämnts ses dämpad aktivitet i sympatikus samt i HPA-axeln vid denna reaktion. Oavsett de exakta mekanismerna finns anledning att fundera över om kvinnor och män reagerar olika på upplevd stress. Om man tänker sig att ”stenålderskvinnan” hade mera ansvar för avkomman än ”stenåldersmannen”, och att ”fight-or-flight” är en stressreaktion som är funktionell för den som enbart har ansvar för sig själv medan ”Tend-and-befriend” är en stressreaktion som tar hänsyn till att även försvarslös avkomma måste skyddas, så kan här finnas en möjlig evolutionsmässig orsak till könsspecifika neurohormonella stressreaktioner (Taylor et al, 2000). Detta resonemang kan givetvis upplevas provocerande i vår (relativt)

jämställda civiliserade nutid, men förmodligen är våra HPA-axlar och autonoma nervsystem lika som för 10 000 år sedan, och om det verkligen föreligger könsskillnader finns förstås anledning att utforska detta närmare med tanke på att olika ”stresstest” då måste utformas könsspecifikt.

En möjlig förklaring till att vi hos dessa relativt friska individer endast finner signifikanta samband mellan blodfetter och HRR samt gränssignifikanta samband mellan systoliskt blodtryck och HRR skulle kunna vara att dessa faktorer är lättast att upptäcka först. Flertalet tidigare studier har påvisat samband mellan långsam HRR och ökade glukosnivåer i blodet (Panzer et al, 2002, Peçanha et al, 2014) dock fann vi inga sådana samband i vår undersökning. En trolig förklaring kan vara att de ökade glukosnivåerna i blodet, som orsakas av stress, kan skymmas av en kompensatorisk överproduktion av insulin under lång tid (Vessby, 2004). Vi hade velat ha ett bättre mått på insulinkänsligheten exempelvis genom HOMA¹² eller QUICKI¹³ men då vi tyvärr inte tog något insulinprov i samband med provtagning för fastglukos var denna beräkning ej möjlig (Yokoyama et al, 2003, Wallace et al, 2004, Singh et al 2010). Vad gäller bristen på samband mellan HRR och antropometriska mått i vår studie så tar det relativt lång tid för kroppen att omorganisera fettdepåerna från höft, stuss samt lår till buken. Det är således rimligt att anta att förändringar i blodfetter och blodtryck kommer tidigare än förändringar i blodsocker och antropometri.

Metoddiskussion

Vi har i denna studie betraktat HRR som en kontinuerlig variabel. Man har i tidigare studier använt olika ”cut-off-gränser” (Kaur, 2014). Många studier använder cut-off-gränsen ≤ 12 slag efter en minut (Sung et al, 2006, Kaur, 2014) eller ≤ 42 slag efter två minuter som indelning för ”snabb” respektive ”långsam” HRR (Cole et al, 2000, Morshedi-Meibodi et al,

¹² Homeostatic model assessment (HOMA)

¹³ Quantitative insuline sensitivity check index (QUICKI)

2002, Panzer et al, 2002, Shishehbor, 2004, Kaur, 2014). Vi fann att cut-off-gränserna ”reduktion ≤ 12 slag efter en minut” samt ”reduktion ≤ 42 slag efter två minuter” inte kunde användas i vårt material då endast en respektive åtta individer matchade dessa gränser. Att dra slutsatser och spekulera utifrån ett så litet material är vanskligt. Framtida, större studier får utvisa om det är cut-off-gränser som är det mest relevanta, eller om HRR bör betraktas som en kontinuerlig variabel (justerad för konditionsvärde om det visar samband med HRR och således utgör en möjlig confounder).

Det cykeltest som deltagarna i denna studie genomgick inkluderade både ett konditionstest och fem-minuters HRR-mätning. Eftersom konditionsvärdet inte visade något samband med HRR justerade vi inte för kondition. I vårt material tycks kondition inte vara en confounder (dock är det viktigt vid större studier, då det förväntade sambandet mellan god kondition och snabb HRR förmodligen visar sig, att genomföra konditionstest för att ha möjlighet till statistisk justering av HRR-värdet).

Det finns idag ingen standardiserad metod för att mäta HRR vilket gör det svårt att jämföra olika studier med varandra samt dra generella slutsatser. En standardiserad metod är högst önskvärd (Lauer, 2011). De studier vi tidigare tagit del av skiljer sig åt vad gäller;

Testets utformning

- Symtombegränsat maximalt test på cykelergometer; intill utmattning (Lind et al, 2002)
- Symtombegränsat maximalt test på löpband; intill utmattning (Cole et al, 1999, Nishime et al, 2000)
- Submaximalt test på löpband 85-90 % av teoretiskt beräknad maxpuls (Cole et al, 2000, Morshedi-Meibodi et al, 2002)

Mättillfällen

- 60 sekunder efter avslutat arbete (Cole et al, 1999, Nishime et al, 2000, Lind et al, 2002, Messinger-Rapport et al, 2003)
- 120 sekunder efter avslutat arbete (Cole et al, 2000, Panzer et al, 2002, Shishehbor et al, 2004)
- varje minut till och med fjärde minuten (Morshedi-Meibodi et al, 2002)
- varje minut till och med tionde minuten (Kannankerli et al, 2004)

Cut-off-gränser

- Reduktion ≤ 12 slag efter en minut (Cole et al, 1999, Nishime et al, 2000, Morshedi-Meibodi et al, 2002) eller ≤ 18 slag för de patienter som genomgick stresskokardiografi (Messinger-Rapport et al, 2003)
- Reduktion ≤ 42 slag efter två minuter (Cole, 2000, Morshedi-Meibodi, 2002, Panzer et al, 2002, Shishehbor et al, 2004)

Studiepopulation

- Vuxna friska män och kvinnor (Cole et al, 1999, Cole et al, 2000, Nishime et al, 2000, Panzer et al, 2002, Morshedi-Meibodi et al, 2002, Shishehbor et al, 2004)
- Friska män i 70-årsåldern (Lind et al, 2002)
- Patienter med koronarsjukdom (Messinger-Rapport et al, 2003)

Dessutom varierar definitionen för vad som menas med ”snabb HRR”; gäller det en snabb återhämtning i början eller slutet av återhämtningsfasen?

I vår studie använde vi HRR som kontinuerlig variabel och fann signifikanta samband mellan TG och HRR fram till och med fjärde minuten. Gränssignifikanta samband fann vi mellan systoliskt blodtryck och HRR fram till fyra och en halv minut. Vi anser därför att man bör mäta HRR i minst fem minuter, var 30:e sekund, efter avslutat arbete. Vilken typ av

studiepopulation man undersöker bör beaktas. Vad en snabb HRR innebär för friska respektive sjuka individer bör utredas. Man bör i denna utveckling även ta hänsyn till kvinnors respektive mäns olikheter då eventuella könsskillnader i studiepopulationen har visat sig viktiga att beakta (Taylor et al, 2000, Albert et al, 2003, Jouven et al, 2005, Sung et al, 2006).

Slutsats

Således avspeglar sig, hos dessa relativt friska kvinnor, riskfaktorer för det metabola syndromet i autonom reglering, mätt som HRR. HRR skulle kunna bli ett viktigt objektiva icke-invasiva mått på autonom reglering. Detta skulle kunna användas för att detektera samt predicera faktorer i det metabola syndromet och därmed ökad risk för utveckling av hjärtkärlsjukdomar, typ 2-diabetes samt all typ av dödlighet (Peçanha et al, 2014). Att objektiva diagnostisera stressrelaterade sjukdomar och deras fysiologiska verkningar är idag en svårighet. Fortsatt forskning kring vilka objektiva mått som kan användas i detta syfte krävs. Vidare skulle denna forskning kunna ligga till grund för uppföljning/utvärdering av behandlingsmetoder för stressrelaterade sjukdomar.

Framtida forskning/studier

De undersökningar som gjorts i denna studie involverar enbart relativt friska kvinnor. Önskvärt hade varit att även göra dessa undersökningar på män. Här skulle eventuella fysiologiska könsskillnader kunna undersökas. Att undersöka hur HRR ter sig hos patienter som diagnostiserats med det metabola syndromet skulle också vara av värde. Denna studie har begränsats till att undersöka samband mellan obalans i ANS, mätt som HRR, och faktorer i det metabola syndromet. I framtiden vore det önskvärt att koppla mätningar av HRR och faktorer i metabola syndromet till subjektivt upplevd stress, mätt med psykometriska enkäter. I kombination med psykometriska enkäter (för t ex stress, depression och utbrändhet) skulle HRR kunna bli en viktig objektiv riskindikator för stressrelaterade följsjukdomar.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Samband mellan obalans i det autonoma nervsystemet, mätt som Heart Rate Recovery, och faktorer i det metabola syndromet.

Stress kan beskrivas som den spänning (strain) som alstras i kroppen när vi ställs inför en händelse som tolkas som en utmaning eller ett hot (en stressor). Stressorn kan utgöras av faktorer som inre självframkallade krav. Den kan också utgöras av yttre faktorer som en krävande chef eller att du håller på att krocka med bilen. Människans stresssystem fungerar väl vid kortvarig, relativt snabbt övergående aktivering. Kortvarig aktivering av stresssystemet verkar till och med främja tillväxt och utveckling av den mänskliga organismen. Däremot kan långvarig stress orsaka ohälsa.

Människans stresssystem består av två samverkande system; det autonoma nervsystemet (ANS) och hypotalamus-hypofys-binjurebarkaxeln (HPA-axeln). Båda systemen aktiveras vid stress och leder bl. a. till en tillfällig förhöjning av blodsocker, blodfetter och blodtryck. Dessa effekter är högst önskvärda då vi blir stressade och behöver undkomma hotande fara. Vid långvarig stress ökar påfrestningen på stresssystemet och obalans kan uppkomma. Fysiologiska effekter som då kan ses är konstant förhöjda nivåer av blodfetter, blodsocker samt blodtryck, faktorer som ingår i ”metabola syndromet”. Metabola syndromet utgörs av ett antal samverkande faktorer som var för sig ökar risken för hjärt-kärlsjukdom. Om flertalet faktorer förekommer hos en och samma individ ökar risken ytterligare. Faktorer som ingår i metabola syndromet är förutom ovan nämnda; fetma/bukfetma samt nedsatt förmåga att reagera på insulin (ett hormon i kroppen som bl.a. möjliggör upptag och inlagring av socker ifrån blodbanan till våra celler).

Obalans i ANS, som kan vara orsakad av allt för hög stressnivå under lång tid, kan mätas med hjälp av en metod som kallas för Heart Rate Recovery (HRR). HRR syftar till att mäta hjärtats återhämtning efter fysisk ansträngning. Hjärtats återhämtning efter fysisk ansträngning påverkas av balansen/obalansen i ANS.

Syftet med denna studie var att undersöka om det förelåg något samband mellan obalans i ANS (eventuellt orsakad av allt för mycket stress under lång tid), mätt som HRR, och faktorer i metabola syndromet. Studien genomfördes på friska kvinnor (n:42) som upplevde varierande grad av stress.

Våra resultat visade att faktorer i det metabola syndromet avspeglades i HRR. Bland annat fann vi samband mellan förhöjda blodfetter och HRR samt en tendens till samband mellan högt blodtryck och HRR. De resultat vi erhöll skulle kunna förklaras av en pågående stressreaktion som kallas "Uppgivenhets-/frustrationsreaktion". Denna reaktion leder bl.a. till förhöjda blodfetter samt förhöjt blodtryck.

Den psykiska ohälsan dominerad av stressrelaterade diagnoser ökar i Sverige. Även förekomsten av metabola syndromet ökar. Ökad kunskap om sambanden mellan obalans i ANS orsakad av hög stresspåverkan och faktorer i det metabola syndromet är således mycket viktig. Genom mer forskning och större studier kan HRR utvecklas som metod i syfte att tidigt upptäcka obalans i ANS.

Tack

Framför allt vill jag tacka Thomas Ljung, f.d. forskningschef på ISM, för hjälp med att designa, starta upp samt genomföra denna studie. Jag vill även framföra ett stort tack till min mycket kompetenta handledare Professor Agneta Holmäng för många kloka råd. Klinisk personal vid ISM är värda ett stort tack för hjälp med rekrytering av försökspersoner samt utförande av kliniska tester. Jag vill även tacka Louise Andersson som varit mig behjälplig vid kemisk analys av kliniska tester.

Referenser

- Abraham, SB., Rubino, D., Sinaii, N., Ramsey, S., Nieman, LK. Cortisol, obesity and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity (Silver spring)*, 2013;21(1):105-17. PubMed PMID: 23505190
- Albert, CM., Chae, CU., Grodstein, F., Rose, LM., Rexrode, KM., Ruskin, JN., Stampfer, MJ., Manson, JAE. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation*, 2003;107:2096-2101. PubMed PMID: 12695299
- Altman, DG. (1991). *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall. p. 430-433.
- Andersson, G., Forsberg, A., Malmgren. (1997). *Konditionstest på cykel*. Farsta: SISU Idrottsböcker.
- Andersson, G. (2002). *Frågeformulär till hälsoprofilsbedömning, Hpb – en handledning*. Hälsoprofilsinstitutet, 2002.
- Björntorp P. (2002). Det metabola syndromet. I: Ekman R, Arnetz B. *Stress: molekylerna, individen, organisationen, samhället*. Stockholm: Liber. p. 161-172.
- Cameron, AJ., Shaw, JE., Zimmet, PZ. The metabolic Syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinology and Metabolism Clinics of Northern America*, 2004;33(2):351-75. PubMed PMID: 15158523
- Carnethon, MR., Jacobs, DR Jr., Sidney, S., Sternfeld, B., Gidding, SS., Shoushtari, C., Liu K. A longitudinal study of physical activity and heart rate recovery: CARDIA 1987-1993. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2005;37(4):606-12. PubMed PMID: 15809559
- Carnethon, MR., Sternfeld, B., Liu, K., Jacobs, DR., Schreiner, PJ., Williams, OD., Lewis, LE., Sidney, S. Correlates of heart rate recovery over 20 years in a population sample. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 2012;44(2):273-9. PubMed PMID: 21796053
- Carter, JB., Banister, EW., Blaber, AP. Effect of endurance exercise on autonomic control of heart rate. *Sports Medicine*, 2003;33(1):33-46. PubMed PMID: 12477376
- Charmandari, E., Tsigos, C., Chrousos, G. Endocrinology of the stress response. *Annual review of physiology*, 2005;67:259-84. PubMed PMID: 15709959
- Cole, CR., Blackstone, E., Pashkow, F., Snader, C., Lauer, MS. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *The New England Journal of Medicine*, 1999;341:1351-7. PubMed PMID: 10536127

Cole, CR., Foody, JM., Blackstone, EH., Lauer, MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascular healthy cohort. *Annals of Internal Medicine*, 2000;132:552-555. PubMed PMID: 10744592

Eckel, RH., Grundy, SM., Zimmet, PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*, 2005;365:1415–28. PubMed PMID: 15836891

Ferm, M., Jonsdottir, I.H., Lindwall, M., Hadzibajramovic, E., Währborg, P., Ljung, T. Hur mäta stressupplevelse objektivt? En prediktiv modell från SIBIRIEN. Manuskript.

Folkow, B. (2002). Evolution och fysiologi. I: Ekman, R., Arnetz, B. *Stress: molekylerna, individen, organisationen, samhället*. Stockholm: Liber. p. 34-43

Ford, ES., Giles, WH., Dietz, WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third national Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of American Medicine Association*, 2002;287:356-359. PubMed PMID:11790215

Försäkringskassan. (2012). *Analyser av sjukfall som passerar 180 dagars sjukskrivning*. Socialförsäkringsrapport 2012:12. Stockholm. Tillgänglig från: <http://www.forsakringskassan.se>

Försäkringskassan. *Sjukskrivningar 60 dagar eller längre*. Socialförsäkringsrapport 2015:01. Stockholm. Tillgänglig från: <http://www.forsakringskassan.se>

Gaibazzi, N., Petrucci, N., Ziacchi, V. One-minute heart rate recovery after cycloergometer exercise testing as a predictor of mortality in a large cohort of exercise test candidates: substantial differences with the treadmill-derived parameter. *Italian heart journal: official journal of the Italian Federation of Cardiology*, 2004;5:183-88. PubMed PMID: 15119500

Galassi, A., Reynolds, K., He, J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease. A meta-analysis. *American Journal of Medicine*, 2006;119:812-9. PubMed PMID 17000207

Gold, PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Molecular Psychiatry*, 2015;20(1):32-47. PubMed PMID: 25486982

Grundy, S.M. Metabolic syndrome Pandemic. *Arteriosclerosis Thrombosis, and Vascular Biology*, 2008;28(4):629-36. PubMed PMID: 18174459

Hall, JE. (2015). Chapter 78: Adrenocortical hormones. *Guyton and Hall textbook of medical physiology, thirteenth edition*. Canada: Saunders 2015. p. 977

- Hellénus, M.L., Anderssen, S. Fysisk aktivitet vid metabola syndromet. I: *Fysisk aktivitet i Sjukdomsprevention och Sjukdomsbehandling*. Yrkesföreningar för fysisk aktivitet 2015.
Tillgänglig från: http://fyss.se/wp-content/uploads/2015/02/FYSS-kapitel_Metabola-syndromet.pdf
- Hu, G., Qiao, Q., Tuomilehto, J., Balkau, B., Borch-Johansen, K., Pyorala, K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relations to all cause and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women. *Archives of Internal Medicine*, 2004;164(10):1066-76. PubMed PMID: 15159263
- Huang, PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease Models Mechanisms*, 2009;2(5-6):231-7. PubMed PMID: 19407331
- Imai, K., Sato, H., Hori, M., Kusuoka, H., Ozaki, H., Yokoyama, H., Takeda, H., Inoue, M., Kamada, T. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 1994;15;24(6):1529-35. PubMed PMID: 7930286
- Isomaa, B, Almgren, P., Tuomi, T., Forsén, B., Lahti, K., Nissén, M., Taskinen, MR., Groop, L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689. PubMed PMID: 11315831
- Isomaa, B. A major health hazard: The metabolic syndrome. *Life Sciences*, 2003;73:2395-241. PubMed PMID:12954449
- Jouven, X., Empana, JP, Schwartz, PJ., Desnos, M., Courbon, D., Ducimetière, P. Heart profile during exercise as a predictor of sudden death. *The New England Journal of Medicine*, 2005;352:1951-1958. PubMed PMID: 15888695
- Kannankerli, PJ., Le FK., Kadish, AH., Goldberger JJ. Parasympathetic effects on heart rate recovery after exercise. *Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 2004;52:394-401. PubMed PMID: 15612453
- Kaplan, NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of Internal Medicine*, 1989;149:1514-1520. PubMed PMID: 2662932
- Kaur, J.A. Comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology Research and Practice*, 2014;2014:943162. PubMed PMID: 24711954

Lakka, HM., Laaksonen, DE., Lakka, TA., Niskanen, LK., Kumpusalo, E., Tuomilehto, J., Salonen, JT. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle aged men. *The Journal of the American Medical Association*, 2002;4;288(21):2709-16. PubMed PMID: 12460094

Lauer, MS. Exercise testing for assessment of autonomic function. *American Heart Journal*, 2002;144:580-82. PubMed PMID: 12360151

Lauer, MS. Heart Rate Recovery: what now? *Journal of internal medicine*, 2011;270(6):597-9. PubMed PMID: 21910769

Licht, CM., de Geus, EJ., Penninx, BW. Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and metabolism*, 2013;98(6):2484-93. PubMed PMID: 23553857

Lind, L., Andrén, B. Heart Rate Recovery after exercise is related to insulin resistance syndrome and heart rate variability in elderly men. *American Heart Journal*, 2002;144:666-72. PubMed PMID: 12360163

Ljung, T. (2001). *Stress system function in abdominal obesity. The Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system in middle-aged men*, Akademisk avhandling, Göteborgs universitet, 2001.

Ljung, T., Friberg, P. Stressreaktionernas biologi. *Läkartidningen*, 2004;101:1089-1094

Messinger-Rapport, B., Pothier Snader, C., Blackstone, EH., Yu, D., Lauer, MS. Value of exercise capacity and heart rate recovery in older people. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2003;51:63-68. PubMed PMID: 12534847

Miranda, PJ., DeFronzo, RA., Califf, RM., Guyton, JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *American Heart Journal*, 2005;149(1):33-45. PubMed PMID: 1566003

Morshedi-Meibodi, A., Larson, MG., Levy, D., O'Donnell, CJ., Vasan, RS. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study). *The American Journal of Cardiology*, 2002;90:848-852. PubMed PMID: 12372572

- Naughton, M., Dinan, TG., Scott, LV. Corticotropin-releasing hormone and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in psychiatric disease. *Handbook of clinical neurology*, 2014;124:69-91. PubMed PMID: 25248580
- Nicolaides, NC., Kyratzi, E., Lamprokostopoulou, A., Chrousos, GO., Charmandari, E. Stress, the stresssystem and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 2015;22(1-2):6-19. PubMed PMID: 25227402
- Nishime, EO., Cole, CR., Blackstone, EH., Pashkow, FJ., Lauer, MS. Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *The Journal of the American Medical Association*, 2000;284:1392-398. PubMed PMID: 10989401
- Olsson, T. (2013). Kortisol och stressrelaterad ohälsa. I: Arnetz, B., Ekman, R. *Stress: gen, individ, samhälle*. Stockholm: Liber. p. 82-83
- Panzer, C., Lauer, MS., Brieke, A., Blackstone, E., Hoogwerf, B. Association of fasting plasma glucose with heart rate recovery in healthy adults. *Diabetes*, 2002;51:803-07. PubMed PMID: 11872683
- Peçanha, T., Silva-Júnior, ND., Forjaz, CL. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 2014;34(5):327-39. PubMed PMID: 24237859
- Reaven, GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988;37:1595-1607. PubMed PMID 3056758
- Samuelsson, A. (2005). *Stresspåverkan och autonom reglering – samband mellan psykometriska enkäter och heart rate recovery* (Magisteruppsats). Göteborg: Institutionen för hälsovetenskap, Göteborgs Universitet.
- Semple, R.K., Sleight, A., Murgatroyd, P.R., Adams, C.A., Bluck, L., Jackson, S., Vottero, A., Kanabar, D., Charlton-Menys, V., Durrington, P., Soos, M.A., Carpenter, T.A., Lomas, D.J., Cochran, E.K., Gorden, P., O'Rahilly, S., Savage, D.B. Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. *The Journal of clinical investigation*, 2009;119(2):315-22. PubMed PMID: 19164855
- Shishehbor, M., Hoogwerf, B., Lauer, MS. Association of triglyceride-to-HDL-cholesterol ratio with heart rate recovery. *Diabetes Care* 2004;27:936-41. PubMed PMID: 15047652

Singh, B., Saxena, A. Surrogate markers of insulin resistance: a review. *World journal of diabetes*. 2010 15;1(2): 36-47. PubMed PMID: 21537426

Sinha, R., Fisch, G., Teague, B., Tamborlane, WV., Banyas, B., Allen, K., Savoye, M., Rieger, V., Taksali, S., Barbetta, G., Sherwin, RS., Caprio, S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *New England Journal of Medicine*, 2002;346:802-10. PubMed PMID: 11893791

Sung, RY., Tong, PC., Yu, CW., Lau, PW., Mok, GT., Yam, MC., Lam, PK., Chan, JC. High prevalence of insulin resistance and metabolic syndrome in overweight/obese preadolescent Hong Kong Chinese children aged 9-12 years. *Diabetes care*, 2003;26:250-251. PubMed PMID: 12502696

Sung, J., Choi, YH., Park, JB. Metabolic syndrome is associated with delayed heart rate recovery after exercise. *Journal of Korean Medical Science*, 2006;21(4):621-6. PubMed PMID: 16891803

Taylor, SE., Klein, LC., Lewis, BP., Gruenewald, TL., Gurung, RA., Updegraff, JA. Biobehavioral Responses to Stress in Females: Tend-and-Befriend, not Fight-or-Flight. *Psychological Review*, 2000;107(3):411-29. PubMed PMID: 10941275

Vessby, B. (2004). Kostråden – hur hållbara är de? I: *Forskare klargör Myter om maten*. Stockholm: Formas. p. 53-76

Wallace, T.M., Levy, J.C., Matthews, D.R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004 27(6):1487-95. PubMed PMID:15161807

Weiss, R., Dziura, J., Burgert, TS., Tamborlane, WV., Taksali, SE., Yeckel, CW., Allen, K., Lopes, M., Savoye, M., Morrison, J., Sherwin, RS., Caprio, S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *New England Journal of Medicine*, 2004;350:2362-74. PubMed PMID: 15175438

Yokoyama, H., Emoto, M., Fujiwara, S., Motoyama, K., Morioka, T., Komatsu, M., Tahara, H., Shoji, T., Okuno, Y., Nishizawa, Y. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index and the Reciprocal Index of Homeostasis Model Assessment in Normal Range Weight and Moderately Obese Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes care*, 2003 26(8):2426-32. PubMed PMID: 12882874

Zimmet, P., Alberti, KG., Shaw, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*, 2001;414:782-87. PubMed PMID: 11742409

Åstrand, PO., Rodahl, K. (1977). Textbook of work physiology. 2nd ed. New York: Mc Graw Hill.



ISM, Gruvgatan 8, vån 6
421 30 Västra Frölunda
Tel 031-89 43 80
Fax 031-89 43 88
www.stressmedicin.com

Information angående cykelergometertest, till dig som deltar i studien SIBIRIEN på ISM

Testet inleds med ett par frågor om din träningsstatus. Därefter kommer du att få genomföra ett submaximalt test, vilket innebär att du arbetar på en nivå som ligger under din maximala fysiska arbetskapacitet. Belastningen väljs med hänsyn till kön, ålder, vikt och ditt träningsstillstånd. Sammanlagt kommer du att cykla i ca 8-12 minuter. Efteråt beräknas din fysiska arbetskapacitet, dvs din kondition. Dessutom syftar testet till att mäta hur snabbt hjärtat återhämtar sig efter fysisk aktivitet. Hela sessionen beräknas ta ca 30 min.

Innan du utför cykelergometertestet är det **mycket viktigt** att du beaktar följande anvisningar;

- Testet ska utföras på fastande mage.
- Undvik att röka eller snusa inom den närmsta timman före testet.
- Undvik kraftig fysisk aktivitet (hård träning) dagen och timmarna före testet.
- Du bör känna dig helt frisk. Har du feber är förkyld eller har någon annan infektion i kroppen bör du avstå från att utföra testet samt meddela oss detta snarast.
- Använd lättast tänkbara klädsel eftersom du kommer att bli varm när du cyklar i ca 8-12 minuter.

Om anvisningarna inte följs kan testet påverkas i negativ riktning och ditt testvärde bli missvisande.

Du är välkommen den klockan

Du bör vara ombytt och klar att utföra testet på utsatt tid.

Det finns möjlighet att byta om samt duscha på ISM. Efter testet erbjuder ISM kaffe/te/choklad, övrig matsäck får gärna medtagas.

Om du inte kan komma på angiven tid hör av dig snarast! Har du frågor eller funderingar är du givetvis välkommen att höra av dig.

Kontaktperson; Gudrun Swan
Tel.: 031-89 43 80

| CYKELERGOMETERTEST SIBIRIEN (ÅSTRAND KOMBINERAT HRR) | | | | | | | | | | |
|---|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--|--|---|------------------------------|---|------------------------------|----------------------------|
| Personuppgifter | | | | | | | | | | |
| Förnamn | | Efternamn | | <input type="checkbox"/> Man <input type="checkbox"/> Kvinna | Personnummer | | Ålder | Vikt | BMI | |
| Kontrollfrågor | | | | | | | | | | |
| Har du rökt/snusat under den närmsta timman? | | Är du fastande? | | Har du utfört hård träning under det närmsta dygnet? | | Känner du av någon infektion i kroppen? | | Har du tagit någon medicin de senaste dygnet? | | |
| Ja <input type="checkbox"/> | Nej <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Nej <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Nej <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Nej <input type="checkbox"/> | Ja <input type="checkbox"/> | Nej <input type="checkbox"/> | |
| Träningsstatus | | | | | | | | | | |
| Har du den senaste månaden motionerat regelbundet, i minst 20 min/gång, med syfte att bibehålla/förbättra konditionen, hälsan och/eller välbefinnandet? | | Aldrig | Då och då | 1-2 ggr/v | 3-5 ggr/v | Mer än 5 ggr/v | | | | |
| | | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> | | | | |
| Har du utfört någon slags fysisk aktivitet, i minst 20 min/gång, den senaste månaden? | | Aldrig | Då och då | 1-2 ggr/v | 3-5 ggr/v | Mer än 5 ggr/v | | | | |
| | | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> | | | | |
| Pulsberäkning | | | | | | | | | | |
| Uppmätt vilopuls | Beräknad maxpuls | 0,85*.....=..... | | | Beräknad arbetspuls åldersjust. enl. Åstrand | | Manuell pulskontroll | | | |
| | | 0,90*.....=..... | | | | | Puls..... P.klocka..... | | | |
| ÅSTRAND | | | | 85-90 % av max. puls | | | HRR | | Ansträngning | |
| Mfin | Watt | Puls | Borg | Sek | Watt | Puls | Sek | Puls | Uppl. anstr. | Arbetspuls |
| 0 | | | | 0 | | | 0 | | | |
| 1 | | | | 30 | | | 30 | | 7 <input type="checkbox"/> | 7 <input type="checkbox"/> |
| 2 | | | | 60 | | | 60 | | 6 <input type="checkbox"/> | 6 <input type="checkbox"/> |
| 3 | | | | 90 | | | 90 | | 5 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> |
| 4 | | | | 120 | | | 120 | | 4 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> |
| 5 | | | | 150 | | | 150 | | 3 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> |
| 6 | | | | 180 | | | 180 | | 2 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> |
| 7 | | | | 210 | | | 210 | | 1 <input type="checkbox"/> | 1 <input type="checkbox"/> |
| 8 | | | | 240 | | | 240 | | | |
| 9 | | | | 270 | | | 270 | | | |
| 10 | | | | 300 | | | 300 | | | |
| 11 | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | |
| Ålderskorrigerad beräknad max. syreupptagningsförmåga (O ₂ l/min) | | | | Beräknat testvärde (O ₂ ml/kg*min) | | | Anteckningar | | | |
| 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> (.....)..... | | | | 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| Undervärd <input type="checkbox"/> Korrekt <input type="checkbox"/> Övervärd. <input type="checkbox"/> | | | | Undervärd <input type="checkbox"/> Korrekt <input type="checkbox"/> Övervärd. <input type="checkbox"/> | | | | | | |
| pga. 1. | | | | pga. | | | | | | |
| Testledare och studie | | | | Datum | | Klockslag | | Inlagd i SPSS | | <input type="checkbox"/> |

Bilaga 3

Cykelergometertestetets genomförande

A. Kallelse: Försökspersonen fick ett brev med information angående cykelergometertestet och när de skulle utföra testet (se bilaga 1). Testpersonerna testades på fastande mage antingen klockan; 7.00, 7.30 eller 8.00.

B. Intervju med försökspersonen där ålder och vikt noterades samt två frågor om fysisk aktivitet för att få underlag för lämplig arbetsbelastning.

Frågorna löd: 1. Motion (avsätter tid för motion med syfte att bibehålla/förbättra kondition – hälsa – välbefinnande) med svarsalternativ: 1= jag motionerar aldrig, 2= Då och då, 3= 1-2 ggr/vecka, 4= 3-5 ggr/vecka, 5=mer än 5 ggr/vecka enligt

Hälsoprofilbedömningsfrågeformulär. 2. Fysisk aktivitet (all typ av rörelse i minst 20-30 min) med svarsalternativ: 1= jag är fysisk aktiv aldrig, 2= Då och då, 3=1-2 ggr/veckan, 4= 3-5 ggr/veckan, 5= Mer än 5 ggr/veckan.

C. Åstrands konditionstest:

- 1 Försökspersonen genomförde ett submaximalt cykelergometertest där belastningen motsvarade minst 50 procent av maximal syreupptagningsförmåga för att garantera att hjärtats slagvolym uppnår maximal nivå. För en person som är otränad ska dock inte belastningen överstiga 50 procent. Som hjälp användes även en uppskattning av deltagarens maximala syreupptagningsförmåga i tabell 6 i Anderssons bok: konditionstest på cykel 1997 (Andersson, 1997). För att få fram den fysiska kapaciteten för individen användes arbetspuls för att beräkna syreupptagning och testvärde. Borg-skalan användes för att komplettera bedömningen så att den rätta arbetsbelastningen är vald. Ett korrekt utfört arbetsprov bör vid uppnådd arbetspuls ge en upplevd ansträngning på 13-14, "bara något ansträngande" (Andersson, 1997).
 - 2 Pulslocka sattes över bröstet på försökspersonen.
 - 3 Vilopuls noterades och kontrollerades med tidtagarur manuellt.
 - 4 Metronom startades och försökspersonen försökte komma in i den rätta tramptakten.
 - 5 Utgångsbelastningen ställdes in, valt med hänsyn till ålder, kön och svaren på frågorna om fysisk aktivitet. Belastningen kontrollerades fortlöpande under arbetsprovet.
 - 6 Klockan startades när försökspersonen kommit in i rätt takt med den inställda arbetsbelastningen.
 - 7 Pulsen kontrollerades varje minut under arbetsprovet. Under de första minuternas arbete ökade pulsen snabbt, för att efter 5-6 minuter stabiliseras. En arbetstid på 6 minuter är vanligtvis tillräcklig för att puls och blodcirkulationen ska anpassas till det utförda arbetet och därmed uppnå arbetspulsnivå (steady state).
 - 8 Efter 2 minuter fick försökspersonen ange sin ansträngningsgrad enligt Borg-skalan och därefter varje min. Om belastningen var för låg höjs belastningen efter 2-3 min. Då påbörjades ett nytt arbetsprov.
-

- 9 Pulsmätning skedde i slutet av varje minut och medelvärdet av pulsfrekvensen vid 5:e och 6:e minuterna betecknas som arbetspulsen vid arbetet ifråga. Om skillnaden mellan pulsvärdena i 5:e och 6:e minuten är mer än 3 slag förlängs arbetstiden med en eller flera minuter så att en så konstant pulsnivå som möjligt erhålls. Arbetspulsen användes sedan för att beräkna syreupptagning och testvärde.

D, HRR

Direkt efter avslutat Åstrandtest utfördes HRR enligt följande:

- 10 HRR-testet påbörjas genom att testledaren ökade belastningen med syfte att höja försökspersonens puls till motsvarande 85-90% av den teoretiskt beräknade maximala pulsen (teoretiskt beräknad maximal puls motsvarar 220 slag/min - ålder). För att inte riskera att stiga över 90 % av teoretiskt beräknad maximal puls skedde höjningarna med 12,5 W/gång. Efter 30 sekunder noterades pulsen, om inte önskat pulsläge uppnåts vid första höjningen höjdes belastningen med ytterligare 12,5 W och trettio nya sekunder påbörjas. RPM=50
- 11 När rätt pulsfrekvens uppnåts fick försökspersonen jobba på vald belastning i en minut.
- 12 Efter en minut fick försökspersonen instruktioner om att sluta trampa, sitta kvar på cykeln, lägga händerna i knäet och sitta helt tyst i fem minuter. Var trettionde sekund noterades testledaren pulsen.
- 13 Testet avslutades och syreupptagningsförmåga (O_2l/min) och testvärde ($O_2ml/kg*min$) beräknades. Även upplevd ansträngning och arbetspuls graderades och jämfördes. Alla beräknade individuella värden delgavs till försökspersonen.

Bilaga 4

För att räkna ut arean A multipliceras höjden med bredden på ytan. Höjden utgörs av medelvärdet av pulsen vid HRR0 och pulsen vid HRR30. Från detta värde subtraheras vilopulsen. Bredden utgörs av tidsutsträckningen, d v s 30 sekunder.

Uträkningarna av AUC uttryckt i siffror (var god se figur 6, sid 22):

$$A = ((HRR0+HRR30)/2-vilopuls)*30$$

$$B = ((HRR30+HRR60)/2-vilopuls)*30$$

o.s.v.

$$J = ((HRR270+HRR300)/2-vilopuls)*30$$

$$AUC_{0\text{till}30}=A$$

$$AUC_{0\text{till}60}=A+B$$

$$AUC_{0\text{till}300}=A+B\dots+J$$