



# Fysisk træning som behandling



– 31 lidelser og risikotilstande

**Fysisk træning som behandling**

– 31 lidelser og risikotilstande

© Sundhedsstyrelsen, 2018.  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S

[www.sst.dk](http://www.sst.dk)

**Sprog:** Dansk  
**Version:** 1.2  
**Versionsdato:** 30. november 2018  
**Format:** pdf

**Elektronisk ISBN:** 978-87-7014-025-6  
**Trykt ISBN:** 978-87-7014-026-3

Udgivet af Sundhedsstyrelsen,  
november 2018

# Indhold

<b>Indledning</b> .....	<b>5</b>
1. Angst .....	7
2. Apoplexia cerebri .....	13
3. Artrose .....	17
4. Asthma bronchiale .....	22
5. Cancer .....	27
6. Claudicatio intermittens .....	35
7. Cystisk fibrose .....	40
8. Demens .....	44
9. Depression .....	50
10. Diabetes, type 1 .....	56
11. Diabetes, type 2 .....	64
12. Fibromyalgi .....	76
13. Hjertesvigt .....	82
14. Hyperlipidæmi .....	92
15. Hypertension .....	97
16. Infektioner, akutte .....	106
17. Iskæmisk hjertesygdom .....	112
18. Kronisk obstruktiv lungesygdom .....	117

<b>19.</b> Kronisk træthedssyndrom / Myalgisk Encephalomyelitis .....	124
<b>20.</b> Kronisk nyresygdom .....	137
<b>21.</b> Mavearmsygdomme .....	143
<b>22.</b> Metabolisk Syndrom .....	149
<b>23.</b> Multipel sklerose .....	159
<b>24.</b> Osteoporose .....	164
<b>25.</b> Overvægt, svær .....	171
<b>26.</b> Parkinsons sygdom .....	178
<b>27.</b> Polycystisk ovarie-syndrom .....	184
<b>28.</b> Reumatoid artrit .....	189
<b>29.</b> Rygsmerter, lænd .....	196
<b>30.</b> Skizofreni .....	203
<b>31.</b> Stress .....	209

## Indledning

Gennem de senere år er der akkumuleret betydelig viden om det evidensbaserede grundlag for fysisk træning som behandling ved en lang række sygdomme, også sygdomme, som ikke primært manifesterer sig som lidelser i bevægeapparatet. I dag er fysisk træning indiceret som behandling ved en lang række medicinske sygdomme. I den medicinske verden er der tradition for at ordinere den behandling, der i videnskabelige undersøgelser har vist sig at være den mest effektive med de færreste bivirkninger eller risici. Fysisk aktivitet og træning er karakteriseret ved generelt få bivirkninger og risici.

Det evidensbaserede grundlag for fysisk træning som terapi bliver her fremlagt for 31 forskellige lidelser/sygdomme, syndromdiagnoser eller risikotilstande. Ved valg af de diagnoser, der indgår i håndbogen, er der fokuseret på dels sygdommenes hyppighed, dels på, om der er et særlig stort behov for fysisk træning. Der er grænsetilfælde mellem fysisk træning som forebyggelse og egentlig behandling. Det gælder fx hypertension, hyperlipidæmi, svær overvægt eller metabolisk syndrom, som kan karakteriseres som risikotilstande snarere end sygdomme. Disse diagnoser er inddraget i håndbogen, idet der dels er tradition for eller konsensus om at tilbyde forebyggende medicinsk behandling, dels god evidens for en effekt af fysisk aktivitet og fysisk træning. Mange personer med kroniske sygdomme er præget af multisygdom, hvilket der i et vist omfang er taget hensyn til i beskrivelsen af anbefalinger og kontraindikationer.

De enkelte kapitler kan læses uafhængigt af hinanden, hvilket betyder, at der kan forekomme gentagelser. Det har været hensigten udelukkende at beskrive grundlaget for den fysiske træning, primært konditionstræning og styrketræning. Der indtages således ikke andre behandlingsformer såsom medikamentel behandling, diæt eller rygeophør, og der berøres kun i enkelte tilfælde fysioterapeutisk behandling forstået som træning af specifikke muskelgrupper med hensyn til funktion/koordination eller ergoterapi. Den fysiske træning skal ses om et supplement til den øvrige og evt. medicinske behandling.

Kapitlerne vedrørende astma og type 1-diabetes inkluderer studier af børn, mens øvrige kapitler vedrører voksne.

Litteratursøgningen har været omfattende. For hver diagnose er der søgt litteratur i databaserne Cochrane Library med hjælp fra Det Nordiske Cochrane Center og MEDLINE (søgeord "exercise therapy" OR "training" OR "physical fitness" OR

"physical activity" OR "strength training") frem til august 2017. Der er endvidere søgt litteratur ved at gennemgå referencelister i originalartikler og oversigtsartikler. Det primære fokus har været på systematiske oversigtsartikler, metaanalyser, herunder Cochrane-analyser, hvorefter der er identificeret eventuelt yderligere kontrollerede forsøg. Der er lagt størst vægt på de randomiserede, kontrollerede forsøg.

Den fysiske træning kan have klinisk effekt enten ved direkte at påvirke sygdomsopstøtelsen (fx ved type 2-diabetes, claudicatio intermittens og iskæmisk hjertesygdom), ved at bedre dominerende symptomer ved grundsygdommen (fx ved kronisk obstruktiv lungesygdom) eller ved at øge kondition, styrke og dermed livskvaliteten hos patienter, der er svækkede af sygdom (fx cancer). For nogle sygdomme gælder det, at sygdommen kan være en barriere for at være fysisk aktiv, således at patienten ikke opnår den positive effekt på forebyggelsen af andre sygdomme. Der er da givet retningslinjer for, hvordan sådanne patienter kan være fysisk aktive (fx ved type 1- diabetes og astma).

Hvert kapitel indledes med et afsnit med overskriften „Konklusion og træningstype“, der beskriver evidensniveauet og giver et hurtigt overblik over den anbefalede træning. Der beskrives, om træningen initialt skal være superviseret, fx af hensyn til adhærence eller sikkerhed. Derefter gives en kort baggrund for sygdommen, hvorefter det evidensbaserede grundlag for den fysiske træning beskrives. Mulige mekanismer for effekten af den fysiske træning beskrives kort. Til sidst i hvert kapitel beskrives særlige forhold og eller eventuelle kontraindikationer for træning i relation til sygdommen.

Når der i kapitlerne henvises til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger om fysisk aktivitet, menes der de anbefalinger der findes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside sst.dk.

# 1. Angst

## Konklusion og træningstype

Der er moderat grad af evidens for en positiv effekt af fysisk træning til personer med en angst-diagnose og til inaktive personer med somatisk kronisk sygdom og angstsymptomer. Fysisk træning sænker også angst-niveauet hos personer uden psykiatrisk diagnose. Den enkelte fysiske træningssession har umiddelbar og positiv effekt på angstsymptomer.

Den fysiske træning skal individualiseres. Der er størst erfaring med aerob træning. Træningen kan med fordel foregå på små hold. Der anbefales aerob fysisk aktivitet, som starter ved lav intensitet og gradvist øges til moderat til høj intensitet, ligesom varigheden af den fysiske aktivitet øges gradvist. Den progressive aerobe træning kan med fordel være daglig, idet der er effekt af den enkelte fysiske træningssession.

Den aerobe træning kan være gang/løb, cykling eller svømning. Den fysiske træning skal være progressiv, således at intensiteten gradvist øges. Den fysiske aktivitet kan evt. monitoreres med Borg Skala (1). Initialt trænes på Borg skala 12-13 i 10-20 min. med gradvis øgning til træning ved Borg skala 15-16 i 30 min. Personer med angst kan evt. være i behandling med beta-blokkere og vil derved ikke opleve øget puls, men kan netop monitoreres ved Borg skala.

## Baggrund

Angst er en af de mest almindelige psykiske sygdomme i Danmark. Der er nogen usikkerhed omkring, præcis hvor udbredt angsttilstande er, men alle undersøgelser tyder på, at forekomsten er høj. Ifølge Psykiatrifonden vil ca. 12 % af befolkningen opleve en angsttilstand i løbet af et år. De fleste angsttilstande ses i langt højere grad hos kvinder end mænd. Der er også mange, der har flere former for angst, eller angst og depression samtidig. Kvinder oplever angst dobbelt så hyppigt som mænd, dog med undtagelse af OCD (tvangstanker og tvangshandlinger) og sygdomsangst (hypokondri), hvor hyppigheden er den samme for de to køn (2;3).

Angstsymptomer kan opdeles i fire grupper:

- Psykiske symptomer, lige fra den lettere nervøsitet og uro til den voldsomme panikfølelse med angst for at dø eller blive sindssyg

- Kropslige symptomer som hjertebanken, rysten, svedtendens, mavesymptomer og svimmelhed
- Ængstelige tanker omkring hvad der vil ske, fx forestillinger om faretruende begivenheder, udvikling af sygdom eller død
- Undvigelsesadfærd, flugt og undgåelse af de steder og situationer, der giver angst.

De vigtigste overordnede angstlidelser er fobier (bl.a. agorafobi, socialfobi, enkeltfobi), panikangst og generaliseret angst. Dertil kommer de specielle angstformer OCD og PTSD (posttraumatisk stresssyndrom).

Posttraumatisk stresssyndrom, PTSD, er en psykisk tilstand, man kan risikere at udvikle, hvis man har været udsat for hændelser, der er så voldsomme, at der er tale om en katastrofe. Det gælder fx hvis man har været udsat for store ulykker, naturkatastrofer, krig, tortur, voldtægt, overfald, dødstrusler eller gidseltagning (4).

Hvis man har PTSD, får man flashbacks eller mareridt, hvor man igen og igen oplever det, man har været udsat for. Og man føler stærkt ubehag, hvis man kommer ud for situationer, der minder om katastrofen. Man har tendens til at fare sammen, blive irriteret, få koncentrationsbesvær og problemer med at sove (5).

Angst ses desuden som et symptom ved mange forskellige fysiske og psykiske sygdomme.

Man kender ikke angstens præcise årsager, men der er ofte tale om en kombination af en arvelig sårbarhed og belastninger under opvæksten eller senere i livet. Angstlidelsers alvorlighedsgrad kan variere over tid, og spontane forbedringer forekommer. Mange vil blive langvarigt eller kronisk invaliderede uden behandling.

Epidemiologiske studier indikerer, at regelmæssig fysisk aktivitet nedsætter risikoen for angstsymptomer (6).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Samtaleterapi, medicinering og ikke mindst kognitiv adfærdsterapi (eksponeringsbehandling) udgør kernen i behandlingen. Der foreligger nogen, men begrænset viden om effekten af fysisk aktivitet som behandling af angst (7;8).

Klassiske undersøgelser fra 1970'erne vedrører personer, der fik angstanfald, når de skulle køre med bus. Når de stod på bussen, blev de grebet af angst med høj puls, svedtendens og følelse af ikke at kunne få vejret. Personerne blev bedt om



at løbe til bussen, så de havde høj puls og var forpustede, når de stod på bussen. Dermed var de fysiske symptomer maksimalt aktiverede og blev ikke forværrede, når de stod på bussen. Patienterne tilskrev den høje puls, svedtendensen og forpustelsen, at de havde løbet til bussen, og angsten for bussen aftog (9;10).

I flere randomiserede kontrollerede forsøg omfattende personer, der ikke opfylder kriterierne for psykiatrisk diagnose, har det vist sig, at fysisk aktivitet kan reducere symptomer på angst og spænding. Det er imidlertid usikkert, om effekten er langvarig (8;11-14).

En metaanalyse fra 2017 (15) inkluderer 6 randomiserede, kontrollerede studier, i alt 262 mænd og kvinder, i behandling med forskellige former for angstdiagnoser. Gennemsnitsalderen var omkring 35 år. Alle studier anvendte aerob træning, træningsfrekvensen var 1 til 7 per uge. Intensiteten var 70 %, sessionerne varede 30 min. og varigheden af træningen var 5 uger for de studier, hvor disse parametre var oplyst. Konklusionen var, at fysisk træning er en effektiv behandling mod angst.

En metaanalyse inkluderede 36 RCT og fandt, at akut fysisk aktivitet kunne bidrage til en moderat reduktion i angstniveau. Studiet inkluderede personer med let til moderat, men ikke svær angst (16).

En metaanalyse inkluderede 40 studier og konkluderede, at fysisk træning har god effekt på ledsagende angstsymptomer hos fysisk inaktive personer med kronisk sygdom, heriblandt hjertekarsygdom, fibromyalgi, multipel sklerose, psykiske lidelser, cancer og kronisk obstruktiv lungesygdom (17). Der var størst effekt af træningssessioner på mindst 30 min., men ingen konklusioner i øvrigt vedrørende specifik træningstype.

En metaanalyse fra 2016 inkluderede 8 studier, heriblandt RCT, tværsnitstudier, kohortestudier og case-kontrol-studier, der undersøgte betydningen af fysisk aktivitet til ældre (+60-årige) personer med angst. Der var overordnet set positiv effekt, men det var ikke muligt at pege på, hvilken type af fysisk træning der var optimal (18).

En metaanalyse fra 2015 (19) vurderer betydningen af fysisk træning til personer med PTSD på baggrund af 4 randomiserede kontrollerede studier, i alt 200 personer i alderen 34-52 år. Personer i træningsgrupperne havde signifikant færre PTSD og depressive symptomer.

## Mulige mekanismer

Den positive effekt på angst antages at være multifaktoriel. Nogle peger på, at den fysiske aktivitet er en form for distraktion, der afleder personens angstsymptomer. Til støtte for denne teori er det fremført, at man kan opnå samme effekt ved hvile i lydisolert rum (20).

I den vestlige verden anses det for sundt at være fysisk aktiv, og en person med psykisk sygdom, der motionerer, kan forvente positiv feedback fra omverdenen og social kontakt (21). Det opfattes som normalt at dyrke motion, hvorved en ringslutning kan opstå: Den, der motionerer, føler sig normal. Hvis man er fysisk aktiv ved relativ høj intensitet, er det svært samtidig at tænke/spekulere meget, og den fysiske aktivitet kan benyttes som afledning af tanker og situationer, der kan give angst. Fysisk aktivitet øger konditionen og muskelstyrken og dermed det fysiske velvære. Der er herudover en række teorier om, at hormonændringerne under fysisk aktivitet kan påvirke sindsstemningen. Dette gælder fx betaendorfin-niveauet og monoamin-koncentrationerne (22).

Personer med angst oplever indre uro. Under fysisk aktivitet stiger pulsen, og man sveder. At opleve disse fysiologiske ændringer i forbindelse med normal fysisk udfoldelse kan tænkes at give den angste/depressive person den vigtige erfaring, at det ikke er farligt at have høj puls, svede osv. Det er muligt, at fysisk aktivitet har en direkte positiv effekt på hippocampus (23).

## Kontraindikationer

Ingen generelle.

## Referenceliste

- 1 Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med* 1970;2(2):92-8.
- 2 Rosenberg R, Videbech P. [Reference programs for anxiety disorders and unipolar depression. The Danish Society of Psychiatry]. *Ugeskr Laeger* 2008 Mar 17;170(12):1051.
- 3 <http://www.psykiatrifonden.dk>. 2017.
- 4 Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Jun;62(6):593-602.
- 5 <http://www.netpsykiater.dk/Htmsgd/PTSD.htm>. 2017.
- 6 Pasco JA, Williams LJ, Jacka FN, Henry MJ, Coulson CE, Brennan SL, et al. Habitual physical activity and the risk for depressive and anxiety disorders among older men and women. *Int Psychogeriatr* 2010 Sep 24;1-7.
- 7 Wegner M, Helmich I, Machado S, Nardi AE, Arias-Carrion O, Budde H. Effects of exercise on anxiety and depression disorders: review of meta-analyses and neurobiological mechanisms. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014;13(6):1002-14.
- 8 Bartley CA, Hay M, Bloch MH. Meta-analysis: aerobic exercise for the treatment of anxiety disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013 Aug 1;45:34-9.
- 9 Orwin A. 'The running treatment': a preliminary communication on a new use for an old therapy (physical activity) in the agoraphobic syndrome. *Br J Psychiatry* 1973 Feb;122(567):175-9.
- 10 Orwin A. Treatment of a situational phobia--a case for running. *Br J Psychiatry* 1974 Jul;125(0):95-8.
- 11 Conn VS. Anxiety outcomes after physical activity interventions: meta-analysis findings. *Nurs Res* 2010 May;59(3):224-31.
- 12 Raglin JS. Anxiolytic effects of physical activity. In: Morgan WP, editor. *Physical activity and mental health*. Washington D.C.: Taylor & Francis; 1997. p. 107-26.
- 13 Rebar AL, Stanton R, Geard D, Short C, Duncan MJ, Vandelanotte C. A meta-analysis of the effect of physical activity on depression and anxiety in non-clinical adult populations. *Health Psychol Rev* 2015;9(3):366-78.
- 14 Stonerock GL, Hoffman BM, Smith PJ, Blumenthal JA. Exercise as Treatment for Anxiety: Systematic Review and Analysis. *Ann Behav Med* 2015 Aug;49(4):542-56.
- 15 Stubbs B, Vancampfort D, Rosenbaum S, Firth J, Cosco T, Veronese N, et al. An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 2017 Mar;249:102-108. doi: 10.1016/j.psychres.2016.12.020. Epub;2017 Jan 6.:102-8.

- 16 Ensari I, Greenlee TA, Motl RW, Petruzzello SJ. Meta-analysis of acute exercise effects on state anxiety: An update of randomized controlled trials over the past 25 years. *Depress Anxiety* 2015 Aug;32(8):624-34.
- 17 Herring MP, O'Connor PJ, Dishman RK. The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010 Feb 22;170(4):321-31.
- 18 Mochcovitch MD, Deslandes AC, Freire RC, Garcia RF, Nardi AE. The effects of regular physical activity on anxiety symptoms in healthy older adults: a systematic review. *Rev Bras Psiquiatr* 2016 Jul;38(3):255-61.
- 19 Rosenbaum S, Vancampfort D, Steel Z, Newby J, Ward PB, Stubbs B. Physical activity in the treatment of Post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2015 Dec 15;230(2):130-6.
- 20 Bahrke MS, Morgan WP. Anxiety reduction following exercise and meditation. *Cognit Ther Res* 1978;4:323-33.
- 21 Scott MG. The contributions of physical activity to psychological development. *Res Q* 1960;31:307-20.
- 22 Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ* 2000 Jan 1;320(7226):26-30.
- 23 Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004 Apr;161(4):598-607.

## 2. Apoplexia cerebri

### Konklusion og træningstype

Der er moderat grad af evidens for en positiv effekt af aerob træning samt kombineret aerob træning og styrketræning til personer med apopleksi på ganghastighed og gangfunktion. Der er moderat effekt af aerob træning på kognitiv funktion, fx hukommelse, og der er ikke påvist skadelig effekt af fysisk træning hos personer med apopleksi. Der foreligger ikke studier, der kan vise effekt på mortalitet eller risiko for nye tilfælde af apopleksi.

Personerne skal så vidt muligt udføre fysisk træning, der inkluderer konditionstræning, herunder gangtræning, styrketræning og balancetræning.

Træningen skal superviseres og individualiseres. Der anbefales graderet progressiv træning, hvor man begynder ved den intensitet eller belastning, patienten kan klare. Sessionernes varighed øges gradvist. Herefter øges intensiteten gradvist. Det anbefales, at der trænes mindst 3 gange om ugen.

### Baggrund

Apoplexia cerebri (*stroke*, slagtilfælde, apopleksi) defineres af WHO som hurtigt indsættende forstyrrelse i hjernens funktion med symptomer, der varer mere end 24 timer eller fører til døden, og hvor årsagen med stor sandsynlighed er vaskulær. Årsagerne er infarkt som følge af kardiell emboli, intracerebral blødning eller subaraknoidal blødning efter aneurismeruptur. Gennemsnitsalderen er 75 år, men 20 % af personer med apopleksi er under 65 år. Prævalensen er ca. 50.000 personer i Danmark, som er fysisk handikappede i varierende grader. Afhængig af lokalisationen af hjerneskaden påvirkes forskellige dele af hjernens funktioner, men størstedelen af personer med apopleksi har halvsidig parese af over- og underkølemremiteter, omkring en tredjedel har desuden afasi. De fleste personer med apopleksi bliver indlagt på hospital (1).

Omkring en tredjedel af personerne oplever depressionssymptomer (2), der i samspil med påvirket fysisk funktion indebærer, at langt de fleste personer ikke kan opfylde anbefalingerne for fysisk aktivitet. Personer med apopleksi har generelt et lavt niveau af fysisk aktivitet (3).

Fysisk inaktivitet er en risikofaktor for aterosklerose og hypertension, hvilket forklarer, at fysisk inaktivitet i epidemiologiske undersøgelser er en prognostisk faktor for apopleksi (4). Hos personer med apopleksi har man fundet, at de personer, der havde et relativt højt niveau af fysisk aktivitet, havde forholdsvis mindre alvorlige apopleksitilfælde og bedre generhvervelse af funktioner efter to år (5).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Et Cochrane review fra 2016 (6) inkluderer 58 kontrollerede studier, n=2.797 deltagere, som gennemgår aerob træning (28 studier, 1408 deltagere), styrketræning (13 studier, 432 deltagere), og kombineret aerob træning og styrketræning (17 forsøg, 957 deltagere).

Aerob træning og kombineret aerob træning og styrketræning, der inkluderer gang, øger ganghastighed og gangkapacitet, mens kombineret træning også øger balancen. Det er ikke muligt at drage konklusioner vedr. effekt på mortalitet, kognitiv funktion og fysisk funktion på langt sigt.

Et Cochrane studie fra 2017 (7) konkluderer, at der er positive effekt af at inkludere elektromekanisk- og robot-assisteret gang-træningsudstyr i rehabiliteringen af personer med apopleksi.

Et systematisk review fra 2016 (8) fokuserer på kognitiv rehabilitering og inkluderer 10 studier, n=394 deltagere. Seks studier viser, at aerob træning øger global kognitiv funktion; fire studier finder, at aerob træning forbedrer hukommelsen, men kun et af studierne finder, at forbedringen er statistisk signifikant.

Da fysisk aktivitet forebygger risikofaktorer for apopleksi, dvs. hypertension, arteriosklerose og type 2-diabetes, er det sandsynligt, at fysisk træning af apopleksi-personer vil forebygge nye tilfælde af apopleksi, men der foreligger ikke dokumentation herfor.

En National Klinisk Retningslinje fra 2014 (9) konkluderer, at det er god praksis at tilbyde personer med erhvervet hjerneskade styrketræning af overekstremiteter og underekstremiteter samt konditionstræning og balancetræning med henblik på vedligeholdelse af funktionsevnen. Mere specifikt anbefales det, at træningen altid tilpasses individuelt. Dog bør styrketræning tilbydes minimum 6 uger, 3 sessioner pr. uge og med en intensitet på 3 sæt a 8 til 10 gentagelser med en belastning på 70 % til 80 % af 1 Repetitions Maksimum (RM) pr. øvelse med henblik på forbedring af den motoriske funktion. Styrketræning kan både udføres i træningsmaskiner eller med frie vægte. Der bør være opmærksomhed på kvaliteten af udførelsen

af øvelsen, herunder patientsikkerhed. Styrketræning ved stærkt nedsat muskelstyrke kan udføres ved gentagne øvelser mod tyngdekraften.

Konditionstræning bør tilbydes i minimum 8 uger, minimum 3 sessioner pr. uge i mindst 30 min. pr. session og intensiteten bør være 40 til 80 % af Heart Rate Reserve (HRR = max. puls – hvilepuls). Dette inkluderer en progressiv opbygning af træningen, eksempelvis en stigning i intensiteten fra 40 til 60 til 80 % af HRR. Konditionstræning kan tilbydes uden brug af træningsredskaber og ved lavere intensitet ved stærkt nedsat kondition (konsensus).

Balancetræning omfatter en meget bred vifte af specifikke indsatser. Valg af specifik indsats og hyppighed beror på en faglig og individuel vurdering af personens funktionsnedsættelser, og hvilket aspekt af balancen der er fokus på. Balancetræning bør så vidt muligt integreres i målrettet opgavespecifikke og aktivitetsrelaterede øvelser/aktiviteter. Balancetræning bør inkludere en progressiv opbygning af træningen.

En metaanalyse fra 2014 konkluderer, at der er stærk evidens for effekt af fysioterapeutiske interventioner med intensive repetitive opgave-orienterede opgavespecifikke øvelser (10).

## Mulige mekanismer

Personer med apopleksi har dårlig fysisk funktion og lav (alderskorrigeret) kondition (11), hvilket betyder, at de har færre kræfter til at gennemføre rehabilitering. Det høje energiforbrug er relateret til et ineffektivt bevægemønster og spasticitet (12). Aerob træning kan formentlig bryde den onde cirkel ved at øge konditionen og nedsætte energiforbruget. Derved øges patientens samlede fysiske formåen og evne til at gennemføre rehabilitering.

## Referenceliste

- 1 Hisham NF, Bayraktutan U. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of hypertension in ischaemic stroke patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013 Oct;22(7):e4-14.
- 2 Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V. The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *J Neurol* 2006 May;253(5):556-62.
- 3 Rand D, Eng JJ, Tang PF, Jeng JS, Hung C. How active are people with stroke?: use of accelerometers to assess physical activity. *Stroke* 2009 Jan;40(1):163-8.
- 4 Han P, Zhang W, Kang L, Ma Y, Fu L, Jia L, et al. Clinical Evidence of Exercise Benefits for Stroke. *Adv Exp Med Biol* 2017;1000:131-51.
- 5 Krarup LH, Truelsen T, Gluud C, Andersen G, Zeng X, Korv J, et al. Prestroke physical activity is associated with severity and long-term outcome from first-ever stroke. *Neurology* 2008 Oct 21;71(17):1313-8.
- 6 Saunders DH, Sanderson M, Hayes S, Kilrane M, Greig CA, Brazzelli M, et al. Physical fitness training for stroke patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Mar 24;3:CD003316. doi: 10.1002/14651858.CD003316.pub6.:CD003316.
- 7 Mehrholz J, Thomas S, Werner C, Kugler J, Pohl M, Elsner B. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 May 10;5:CD006185. doi: 10.1002/14651858.CD006185.pub4.:CD006185.
- 8 Zheng G, Zhou W, Xia R, Tao J, Chen L. Aerobic Exercises for Cognition Rehabilitation following Stroke: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016 Nov;25(11):2780-9.
- 9 National klinisk retningslinje for fysioterapi og ergoterapi til voksne med nedsat funktionsevne som følge af erhvervet hjerneskade, herunder apopleksi. Sundhedsstyrelsen; 2014.
- 10 Veerbeek JM, van WE, van PR, van der Wees PJ, Hendriks E, Rietberg M, et al. What is the evidence for physical therapy poststroke? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014 Feb 4;9(2):e87987.
- 11 Boss HM, Deijle IA, Van Schaik SM, de Melker EC, van den Berg BTJ, Weinstein HC, et al. Cardiorespiratory Fitness after Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke: Baseline Data of the MoveIT Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017 May;26(5):1114-20.
- 12 Olgiate R, Burgunder JM, Mumenthaler M. Increased energy cost of walking in multiple sclerosis: effect of spasticity, ataxia, and weakness. *Arch Phys Med Rehabil* 1988 Oct;69(10):846-9.



## 3. Artrose

### Konklusion og Træningstype

Der er høj grad af evidens for, at både konditionstræning, styrketræning og koordinationstræning eller funktionel træning spiller en rolle i behandlingen af personer med artrose. Det anbefales at anvende konditionstræning og/eller styrketræning/koordinationstræning eller funktionel træning til at mindske smerter og bedre den fysiske funktion. Det anbefales, at hjemme- og selvtræning altid starter med et superviseret forløb med henblik på at lære at træne mest hensigtsmæssigt og med henblik på compliance. For at opnå effekt på smerter og fysisk funktion anbefales det, at den superviserede træning udføres 2-3 gange om ugen i mindst 6 uger.

### Baggrund

Artrose (slidgigt) er den mest udbredte gigtsygdom og er kendetegnet ved ledsmerter og tab af funktionsevne. I Sundheds- og sygelighedsundersøgelserne (SUSY) angav 19 % eller knap hver femte dansker at have symptomer på artrose (1;2).

Prævalensen af radiologisk verificeret artrose af hofte- eller knæled er 70 % blandt +65-årige (3;4). I Danmark indsættes der årligt omkring 18.000 knæ- eller hofteledsalloplastikker af plastik og metal. Hovedparten af disse personer har slutstadiet af artrose (5;6).

Artrose er relateret til høj alder (7;8), overvægt, fysisk inaktivitet og svag muskelfunktion (9), men forekommer endvidere hos yngre individer, der har belastet et led uhensigtsmæssigt, typisk som følge af ledtraume, eksempelvis opstået inden for idræt. Dertil kommer de ikke-modificerbare faktorer, som disponerer for udviklingen af artrose: alder, køn og genetik.

De typiske og vigtigste symptomer på artrose er smerte og nedsat fysisk funktionsevne. Sygdommen udvikles langsomt gennem mange år og inddrager intra-artikulære strukturer som ledkapslen, infrapatellare fedtpuder (10), menisker (11) og ledbånd (12).

Tab af ledbrusk er en dominerende faktor i slidgigtpatogenesen og ledsages af knogledformerings, knogleskleroisering, skrumpning af ledkapsel, muskelatrofi og varierende grader af synovitis (3). De kliniske og radiologiske fund giver tilsammen diagnosen. De radiologiske forandringer optræder typisk sent i forløbet. Før disse

er synlige, oplever personerne smerter ved belastning og bevægelse. Efterhånden tilkommer hvilesmerter og ledhævelse. Der kan dog også være radiologiske forandringer uden symptomer.

Personer med artrose har et lavere fysisk aktivitetsniveau sammenlignet med personer uden artrose (13). Da fysisk aktivitetsniveau er stærkt koblet til generel sundhed, er et øget fysisk aktivitetsniveau et mål i sig selv for personer med artrose. Både konditionstræning og et øget fysisk aktivitetsniveau er på kort sigt forbundet med færre smerter og forbedret funktion af især knæled, der er ramt af artrose (13;14). Personens fysiske aktivitet begrænses af smerter med tiltagende dårlig kondition og lav muskelstyrke som konsekvens. Der er i dag international konsensus om, at artrose skal søges behandlet med fysisk træning (15;16). Den fysiske træning sigter både mod at øge muskelstyrken omkring de afficerede led (især knæled) og mod at øge konditionsniveauet.

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Der er evidens for, at fysisk træning kan have effekt på smerte og generelt funktionsniveau hos personer med artrose, om end langt den største del af forskningen er udført på knæartrose (14;17-22).

Selv personer med alvorlig knæartrose kan gennemføre fysisk træning (23).

En metaanalyse fra 2015 (14) undersøgte betydningen af fysisk aktivitet til personer med knæartrose. Data fra 44 forsøg, n=3.537 deltagere, viste positiv effekt af den fysiske træning på smerte, fysisk funktion og livskvalitet. Herudover inkluderede analysen 12 studier, n=1.468 deltagere, med opfølgende data 2 og 6 måneder efter, der viste, at effekten af træningen var til stede efter 6 måneder.

En metaanalyse fra 2014 (19) inkluderede 48 randomiserede kontrollerede studier, n=4.028 deltagere, ligeledes med fokus på knæartrose og fandt samme smerte-reducerende effekt for aerob træning, styrketræning og neuromuskulær træning. Effekten var størst, såfremt der blev fokuseret på en træningsform, når der blev trænet mindst tre gange om ugen, og når træningen var superviseret. Man kunne ikke identificere effekt af intensitet eller varighed af de enkelte sessioner.

Et review fra 2017(24) inkluderer 45 forsøg, n=4.699 deltagere. Man fandt, at specifikke knæøvelser ikke var bedre end andre former for træning, hvad angik smerte og generel fysisk funktion.

Systematiske sammenfatninger viser således stort set den samme smertestillende effekt af konditionstræning, styrketræning og koordinationstræning eller funktionel træning. Der er derfor ingen retningslinjer, som anbefaler den ene træningsform frem for den anden.

Effekten af styrketræning på artrose i knæ- og hoftelid er sammenlignelig eller bedre end effekten af peroral non-steroid anti-inflammatoriske drugs (NSAID) og akupunktur, og effekten af aerob træning på knæartrose er sammenlignelig med effekten af corticosteroid injektioner (14;17).

Superviseret træning 2 gange om ugen i en periode på 6 uger er dobbelt så effektivt som træning på egen hånd eller træning med lavere frekvens (14).

Hvis smerter er en begrænsning for fysisk træning og ved svær overvægt, hvor vægtbærende motion kan være uhensigtsmæssigt, kan evt. benyttes træning i varmtvandsbassin (25;26).

## Mulige mekanismer

Der er ingen sikre holdepunkter for, at træningen virker ved en direkte effekt på sygdoms patogensen. Tolv ugers træning havde således ingen effekt på sygdomsmarkører (kondroitin-subgrupper) i ledvæske (27).

Træningen virker ved at stabilisere det artroseramte led ved styrketræning af den omkringliggende muskulatur. Derved kan progression af sygdommen teoretisk hæmmes, idet muskelsvaghed er disponerende for artrose (9). Konditionstræning øger personens generelle fysiske formåen og er smertelindrende og kan således bidrage til, at personen i højere grad kan klare sig selv.

## Særlige forhold

Ved akut ledinflammation kan man overveje at lade leddet hvile eller modificere træningen, indtil effekt af medicinsk behandling er opnået. Ved tiltagende smerter efter træning kan man evt. holde pause, og træningsprogrammet modificeres. Af betydning specielt for unge med artrose som følge af ledtraume bør man reducere træning, som indebærer høj ledbelastning i form af både aksial kompressionskraft og vrid, såfremt det giver smerter og hævelse, trods en gennemført periode med relevant fysioterapi. Ved svær overvægt skal der udvises forsigtighed med vægtbærende motion.

## Referenceliste

- 1 Johnsen NF, Kock MB, Davidsen M, Juel K. De samfundsmæssige omkostninger ved artrose. København: Statens Institut for Folkesundhed; 2014.
- 2 Roos E, Bliddal H, Christensen R, Hartvigsen J, Mølgaard C, Søgaard K, et al. Forebyggelse af skader og sygdomme i muskler og led. København: Vidensråd for Forebyggelse; 2013.
- 3 Veje K, Hyllested JL, Ostergaard K. [Osteoarthritis. Pathogenesis, clinical features and treatment]. *Ugeskr Læger* 2002 Jun 10;164(24):3173-9.
- 4 Wilson MG, Michet CJ, Jr., Ilstrup DM, Melton LJ, III. Idiopathic symptomatic osteoarthritis of the hip and knee: a population-based incidence study. *Mayo Clin Proc* 1990 Sep;65(9):1214-21.
- 5 Dansk Knæalloplastikregister – Årsrapport 2012. Aarhus: Den Ortopædiske Fællesdatabase, Kompetencecenter for Klinisk Kvalitet og Sundhedsinformatik Vest, Region Midtjylland; 2013.
- 6 Dansk Hoftealloplastik Register – Årsrapport 2012. Aarhus: Styregruppen for DHR i samarbejde med Kompetencecenter for Epidemiologi og Biostatistik Nord; 2013.
- 7 Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1987 Aug;30(8):914-8.
- 8 Miedema H. Reuma-onderzoek meerdere echelons (ROME): basisrapport. Leiden (The Netherlands): NIPG-TNO: 1994.
- 9 Slemenda C, Heilman DK, Brandt KD, Katz BP, Mazucca SA, Braunstein EM, et al. Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? *Arthritis Rheum* 1998 Nov;41(11):1951-9.
- 10 Ballegaard C, Riis RG, Bliddal H, Christensen R, Henriksen M, Bartels EM, et al. Knee pain and inflammation in the infrapatellar fat pad estimated by conventional and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in obese patients with osteoarthritis: a cross-sectional study. *Osteoarthritis Cartilage* 2014 Jul;22(7):933-40.
- 11 Englund M, Guermazi A, Gale D, Hunter DJ, Aliabadi P, Clancy M, et al. Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons. *N Engl J Med* 2008 Sep 11;359(11):1108-15.
- 12 Hasegawa A, Otsuki S, Pauli C, Miyaki S, Patil S, Steklov N, et al. Anterior cruciate ligament changes in the human knee joint in aging and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2012 Mar;64(3):696-704.
- 13 Semanik PA, Chang RW, Dunlop DD. Aerobic activity in prevention and symptom control of osteoarthritis. *PM R* 2012 May;4(5 Suppl):S37-S44.
- 14 Franssen M, McConnell S, Harmer AR, Van der Esch M, Simic M, Bennell KL. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jan 9;1:CD004376.

- 15 Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I. Osteoarthritis of the hip. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995 Nov;38(11):1535-40.
- 16 Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum* 1995 Nov;38(11):1541-6.
- 17 Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010 Apr;18(4):476-99.
- 18 Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013 Jul;72(7):1125-35.
- 19 Juhl C, Christensen R, Roos EM, Zhang W, Lund H. Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 2014 Mar;66(3):622-36.
- 20 Roddy E, Zhang W, Doherty M, Arden NK, Barlow J, Birrell F, et al. Evidence-based recommendations for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip or knee--the MOVE consensus. *Rheumatology (Oxford)* 2005 Jan;44(1):67-73.
- 21 Knæartrose – nationale kliniske retningslinjer og faglige visitationsretningslinjer. Sundhedsstyrelsen; 2012.
- 22 National klinisk retningslinje for hofteartrose. Ikke-kirurgisk behandling og genoptræning efter total hoftealloplastik. Sundhedsstyrelsen; 2016.
- 23 Rogind H, Bibow-Nielsen B, Jensen B, Moller HC, Frimodt-Moller H, Bliddal H. The effects of a physical training program on patients with osteoarthritis of the knees. *Arch Phys Med Rehabil* 1998 Nov;79(11):1421-7.
- 24 Bartholdy C, Juhl C, Christensen R, Lund H, Zhang W, Henriksen M. The role of muscle strengthening in exercise therapy for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-regression analysis of randomized trials. *Semin Arthritis Rheum* 2017 Aug;47(1):9-21.
- 25 Barker AL, Talevski J, Morello RT, Brand CA, Rahmann AE, Urquhart DM. Effectiveness of aquatic exercise for musculoskeletal conditions: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2014 Sep;95(9):1776-86.
- 26 Waller B, Ogonowska-Slodownik A, Vitor M, Lambeck J, Daly D, Kujala UM, et al. Effect of therapeutic aquatic exercise on symptoms and function associated with lower limb osteoarthritis: systematic review with meta-analysis. *Phys Ther* 2014 Oct;94(10):1383-95.
- 27 Bautch JC, Clayton MK, Chu Q, Johnson KA. Synovial fluid chondroitin sulphate epitopes 3B3 and 7D4, and glycosaminoglycan in human knee osteoarthritis after exercise. *Ann Rheum Dis* 2000 Nov;59(11):887-91.

## 4. Asthma bronchiale

### Konklusion og træningstype

Mennesker med astma kan forbedre deres kredsløbskondition ( $VO_2$ max) gennem træning, mens der ikke er evidens for en sikker effekt på lungefunktion. Fysisk træning nedsætter antal dage med astmaexacerbationer.

Optimal medicinsk behandling skal sikres, og mennesker med astma bør have beta2-agonist inhalator med sig til akut behandling af eventuelle anstrengelsesudløste symptomer. Derudover er der ikke grund til bekymring for akut forværring i forbindelse med sportsudøvelse.

Det gælder for både voksne og børn med astma, at de som alle andre bør følge Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger vedr. fysisk aktivitet.

### Baggrund

Asthma bronchiale (astma) er en kronisk inflammatorisk sygdom, karakteriseret ved anfaldsvis reversibel nedsættelse af lungefunktionen og øget følsomhed i luftvejene for en række stimuli (1). Allergi er en vigtig årsag til astmasymptomer, især hos børn, mens mange voksne har astma uden allergisk komponent. Miljøfaktorer, herunder tobaksrøg og luftforurening, bidrager til udviklingen af astma. 6-8 % af danskerne har astma. Fysisk inaktivitet prædisponerer muligvis til astma (2).

Fysisk træning udgør et særligt problem for personer med astma. På den ene side kan fysisk aktivitet provokere bronkokonstriktion hos de fleste astmatikere (3). På den anden side er regelmæssig fysisk aktivitet vigtig i rehabiliteringen af astma og i patientuddannelsen (4).

Mennesker med astma har brug for instruktion i, hvordan de kan forebygge anstrengelsesudløste symptomer, således at de som andre mennesker kan få gavn af de positive effekter af fysisk aktivitet mod øvrige sygdomme. Specielt hvad angår børn, er det vigtigt, at de er instrueret i, hvordan fysisk aktivitet kan tilpasses astma, idet fysisk aktivitet er vigtig for børns motoriske og sociale udvikling.

Anstrengelsesudløst astma kan forebygges ved grundig opvarmning samt ved optimal medicinsk behandling, fx kort- eller langtidsvirkende betaagonister, leukotrienantagonister eller kromoner. Det afhjælper desuden også en del af de anstren-

gelsesudløste symptomer, at den forebyggende behandling er afpasset således, at astmaen og dermed luftvejenes følsomhed er under kontrol. Den faste behandling med astmamedicin, først og fremmest inhalationssteroider, er afgørende for træningsmulighederne. Desuden er det vigtigt at være opmærksom på triggerfaktorer som fx aktuell luftvejsinfektion eller triggere i de omgivelser, hvori der dyrkes fysisk aktivitet, fx pollen, skimmelsvampe, kulde, luftforurening og tobaksrøg (5;6).

Nogle studier finder, at astmatikere har dårlig kondition (7-9), men andre studier gør ikke (10). Uanset patientens kondition er vejledning og medicin vigtig, således at alle astmatikere har mulighed for at dyrke fysisk aktivitet uden at være bange for symptomerne (11), og uden at der kommer gennembrud af symptomer.

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Et Cochrane review fra 2013 (12) inkluderede randomiserede forsøg af personer (over 8 år) med astma. Den fysiske træning skulle være af mindst 20 min. varighed, mindst 2 gange om ugen, i mindst 4 uger. Analysen inkluderede 21 studier og n=772 deltagere. Den fysiske træning blev tolereret godt, der blev ikke rapporteret skadevirkninger – ej heller øget risiko for akutte astmaanfald. Fysisk træning inducerede markant forbedring af kondition ( $VO_2\max$ ). Der blev ikke fundet statistisk effekt på forced expiratory volume in 1 second (FEV1), forced vital capacity (FVC), minute ventilation ved maximal intensitet ( $VE_{\max}$ ) eller peak expiratory flow rate (PEFR). Konklusionen var, at personer med astma i høj grad kan forbedre deres kredsløbskondition, mens der ikke var effekt på andre mål for lungefunktion. Dette og andre systematiske reviews finder endvidere positiv effekt af den fysiske træning på livskvalitet, om end evidensen er beskedent (13-16).

Et Cochrane review undersøgte effekten af svømmetræning blandt 5 til 18-årige. Træningssessionerne varede 30 til 90 min., 2-3 gange om ugen, 6 til 12 uger. Der var stærk evidens for effekt på kondition ( $VO_2\max$ ) (17).

Samlet er der god evidens for, at personer med astma gennem aerob træning kan forbedre deres kondition lige som mennesker uden astma. Der er lav evidens for forbedret symptomscore og meget lav evidens for forbedret livskvalitet. De fleste studier finder ingen effekt på lungefunktionen (FEV1, FEV1/FVC eller PEF) og ingen effekt på ændret bronkial hyperreaktivitet (løbetest og Metacholin-test). En metaanalyse finder dog effekt på FEV1 og færre dage med astma som et resultat af fysisk træning (16). Der er ikke fundet effekt på antal af personer, der kunne reducere daglig dosis af inhalationssteroid.

## Mulige mekanismer

Fysisk aktivitet forbedrer ikke lungefunktionen hos personer med astma, men øger den kardiorespiratoriske kondition via effekt på muskulaturen og hjertet. Det er en gennemgående hypotese (18), at fysisk træning hos astmatikere bidrager til at nedsætte ventilationen under arbejde og dermed reducerer risikoen for at provokere et astmaanfald under fysisk aktivitet. Det er endvidere muligt, at fysisk træning inducerer en anti-inflammatorisk effekt i lungerne (19).

## Særlige forhold

Nogle personer med astma, både trænede og utrænede, kan have fordel af lokal behandling med beta2-agonist 10-20 min. forud for træningen (20), samt opvarmning ved lav intensitet i ca. 15 min. Til helt utrænede personer anbefales aerob fysisk aktivitet, der starter ved lav intensitet og gradvist øges til moderat intensitet, ligesom varigheden af den fysiske aktivitet øges gradvist. Efter 1-2 måneder bør træningen foregå mindst 3 dage om ugen, og alle bør tilstræbe at følge Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet.

## Kontraindikationer

Ved akut oplussen af astmasymptomer anbefales træningspause. Ved infektion anbefales træningspause indtil 1 dags symptomfrihed, hvorefter træningen langsomt genoptages.



## Referenceliste

- 1 National Institute of Health NHLaBI. Global initiative for asthma. NIH publication 1995;no. 95-3659.
- 2 Lochte L, Nielsen KG, Petersen PE, Platts-Mills TA. Childhood asthma and physical activity: a systematic review with meta-analysis and Graphic Appraisal Tool for Epidemiology assessment. *BMC Pediatr* 2016 Apr 18;16:50.
- 3 Carlsen KH, Carlsen KC. Exercise-induced asthma. *Paediatr Respir Rev* 2002;3(2):154.
- 4 Orenstein DM. The child and the adolescent athlete. In: Bar-Or O, editor. *Asthma and sports*. Blackwell Science; 1995. p. 433-54.
- 5 Bonini M, Palange P. Exercise-induced bronchoconstriction: new evidence in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asthma Res Pract* 2015 Jul 2;1:2.:2.
- 6 Smoliga JM, Weiss P, Rundell KW. Exercise induced bronchoconstriction in adults: evidence based diagnosis and management. *BMJ* 2016 Jan 13;352:h6951.
- 7 Malkia E, Impivaara O. Intensity of physical activity and respiratory function in subjects with and without bronchial asthma. *Scand J Med Sci Sports* 1998 Feb;8(1):27-32.
- 8 Clark CJ, Cochrane LM. Assessment of work performance in asthma for determination of cardiorespiratory fitness and training capacity. *Thorax* 1988 Oct;43(10):745-9.
- 9 Garfinkel SK, Kesten S, Chapman KR, Rebuck AS. Physiologic and nonphysiologic determinants of aerobic fitness in mild to moderate asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992 Apr;145(4 Pt 1):741-5.
- 10 Santuz P, Baraldi E, Filippone M, Zacchello F. Exercise performance in children with asthma: is it different from that of healthy controls? *Eur Respir J* 1997 Jun;10(6):1254-60.
- 11 National klinisk retningslinje for non-farmakologisk behandling af astma hos børn og unge. Sundhedsstyrelsen; 2015.
- 12 Carson KV, Chandratilleke MG, Picot J, Brinn MP, Esterman AJ, Smith BJ. Physical training for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Sep 30;9:CD001116.
- 13 Crosbie A. The effect of physical training in children with asthma on pulmonary function, aerobic capacity and health-related quality of life: a systematic review of randomized control trials. *Pediatr Exerc Sci* 2012 Aug;24(3):472-89.
- 14 Pacheco DR, Silva MJ, Alexandrino AM, Torres RM. Exercise-related quality of life in subjects with asthma: a systematic review. *J Asthma* 2012 Jun;49(5):487-95.
- 15 Wanrooij VH, Willeboordse M, Dompeling E, van de Kant KD. Exercise training in children with asthma: a systematic review. *Br J Sports Med* 2014 Jul;48(13):1024-31.
- 16 Eichenberger PA, Diener SN, Kofmehl R, Spengler CM. Effects of exercise training on airway hyperreactivity in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2013 Nov;43(11):1157-70.

- 17 Beggs S, Foong YC, Le HC, Noor D, Wood-Baker R, Walters JA. Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Apr 30;4:CD009607.
- 18 Ram FS, Robinson SM, Black PN. Effects of physical training in asthma: a systematic review. *Br J Sports Med* 2000 Jun;34(3):162-7.
- 19 Silva RA, Vieira RP, Duarte AC, Lopes FD, Perini A, Mauad T, et al. Aerobic training reverses airway inflammation and remodelling in an asthma murine model. *Eur Respir J* 2010 May;35(5):994-1002.
- 20 Tan RA, Spector SL. Exercise-induced asthma: diagnosis and management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002 Sep;89(3):226-35.

## 5. Cancer

### Konklusion og træningstype

Der er moderat grad af evidens for, at fysisk aktivitet/fysisk træning nedsætter både død af alle årsager og cancer-specifik død, hvad angår personer med bryst-, tarm- og prostatakraft. Prækliniske forsøg tyder på en positiv effekt på tværs af forskellige kræfttyper, og i samme størrelsesorden. Derudover har fysisk aktivitet positiv effekt på kondition og på kræft-specifik livskvalitet, herunder træthed og mentalt velbefindende.

Det er vist i dyreeksperimentelle og epidemiologiske studier, at risikoen for at cancer opstår kan mindskes, og i dyreeksperimentelle studier at tumorvæksthastigheden kan sænkes. Der er ikke tegn til at tilstedeværende kræftsvulster kan mindskes ved træning alene. Det er dog vist i randomiseret træningsundersøgelser hos brystkræft patienter, at træning kan føre til at patienterne bedre kan modtage den fulde dosis kemoterapi til tiden, hvilket kan føre til en overlevelsesgevinst. Kræftpatienter skal stile mod at være fysisk aktive svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet, men der opnås større effekt ved træning af større mængde og med højere intensiteter. Der kan ikke gives retningslinjer for valg af træningsform, men progressiv konditionstræning kan med fordel kombineres med styrketræning.

Gruppen af kræftpatienter, der er under behandling, er heterogen og træningen skal derfor individualiseres. Personer med kræft, der har afsluttet behandling, er typisk præget af træthed samt fysisk og evt. psykisk svaghed. Der kan være brug for individualiserede træningsplaner eller supervision for patienter med særlige udfordringer som for eksempel medtaget almentilstand eller betydeligt vægttab.

### Baggrund

Dyreeksperimentelle studier viser, at en fysisk aktiv livsstil reducerer risikoen for mindst 13 forskellige former for cancer (1). I vor del af verden er kræft og hjertekar-sygdomme de vigtigste årsager til præmatur død. Cancer (kræft) er benævnelsen for en gruppe sygdomme domineret af ukontrolleret cellevekst, hvilket resulterer i kompression, invasion og nedbrydning af nærliggende raskt væv. Maligne celler kan føres med blod eller lymfe til perifere organer og give anledning til sekundære kolonier (metastaser). Den tilgrundliggende fælles mekanisme for alle kræftsygdomme er, at det genetiske materiale i en celle ændres (mutation). Dette kan

forårsages af miljøpåvirkninger, fx tobaksrygning, stråling, forurening, infektioner samt evt. ernæring. Mutationer kan medføre, at cellens egenskaber ændres, og at de mekanismer, som kontrollerer cellens livslængde, forstyrres. Dermed kan kræftceller leve uhindret og ukontrolleret.

Symptomerne ved kræft er mangfoldige og afhænger af tumortype og -lokalisering. Fælles for mange kræftformer er imidlertid væggtab, herunder tab af muskelmasse, samt træthed og nedsat fysisk formåen som følge af nedsat kondition og muskelatrofi. Almen sygdomsfølelse, dårlig appetit, krævende behandlingsregimer (operation, kemoterapi, strålebehandling og andet eller kombination heraf) samt vanskelig livssituation medfører fysisk inaktivitet. Følgenvirkninger af kræftsygdommen, samt behandling med bl.a. kirurgi og kemoterapi, kan medføre øget risiko for infektioner og bidrager ofte til fysisk inaktivitet og dermed muskelmassetab og nedsat kondition. Det har været estimeret, at helt op til 1/3 af kræftpatienters dårlige fysiske tilstand kunne tilskrives fysisk inaktivitet (2). Træthed er et symptom, som ikke kun er knyttet til patienter med aktiv eller avanceret kræftsygdom, men som også findes hos radikalt behandlede patienter (3). Tilstanden påvirker patientens livskvalitet, og der har i mange år været øget fokus på betydningen af fysisk aktivitet for kræftpatienters funktion og livskvalitet (4-7).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Der er moderat evidens for at fysisk aktivitet nedsætter cancerspecifik dødelighed for kræft i bryst (8,9), tarm (10,11) og prostata (12). Der foreligger på nuværende tidspunkt få randomiserede studier med lang opfølgning til vurdering af risiko for recidiv fra brystkræft, og omend der ses en trend til fordel for lavere risiko som følge af deltagelse i træning er resultaterne ikke signifikante (13;14). Det skal bemærkes, at der på nuværende tidspunkt kun er data tilgængelige for de hyppigste kræftformer. Prækliniske studier tyder imidlertid på positiv effekt af fysisk aktivitet på tværs af forskellige kræfttyper, og i samme størrelsesorden (15).

Kræftpatienter, der er fysisk aktive på et niveau, der mindst svarer til de generelle anbefalinger, har en chance for overlevelse, der er næsten fordoblet (8;10;12;16-19).

Prækliniske studier i mus viser endvidere overbevisende, at forskellige modeller for fysisk aktivitet hæmmer tumorvækst, metastasegenerering og vækst samt reducerer tumorincidens (20;21).

Både de eksperimentelle studier og de humane observationsstudier er således lovende, men der er endnu ingen randomiserede, kontrollerede studier, der vurderer træningens effekt på tumorstørrelse eller overlevelse.

### Brystkræft

En metaanalyse fra 2015 vurderer effekten af fysisk aktivitet på tilbagefald og død (9). Analysen inkluderer 22 prospektive kohortestudier. Kvinderne blev fulgt mellem 4,3 og 12,7 år. Der var 123.574 kvinder med brystkræft, 6.898 dødsfald af alle årsager og 5.462 kræft-relaterede dødsfald. Kvinder, der rapporterede, at de havde en livslang fysisk aktiv livsstil før diagnose, havde i sammenligning med kvinder, der rapporterede en livslang fysisk inaktiv livsstil, nedsat risiko for død af alle årsager (HR = 0,82, 95 % CI: 0,70-0,96,  $p < 0,05$ ) og brystkræft-relateret død (HR = 0,73, 95 % CI: 0,54-0,98,  $p < 0,05$ ). Der var også signifikant risikoreduktioner for død af alle årsager og kræft-død, hvis kvinderne rapporterede, at de havde været fysisk aktive i tiden før diagnosen (HR = 0,73, 95 % CI: 0,65-0,82,  $p < 0,001$ ; og HR = 0,84, 95 % CI: 0,73-0,97,  $p < 0,05$ , respektivt) eller havde adapteret en fysisk aktiv livsstil efter diagnosen (HR = 0,52, 95 % CI: 0,43-0,64,  $p < 0,01$ ; og HR = 0,59, 95 % CI: 0,45-0,78,  $p < 0,05$ , respektivt) og hvis de levede op til de generelle anbefalinger for fysisk aktivitet (HR = 0,54, 95 % CI: 0,38-0,76,  $p < 0,01$ ; og HR = 0,67, 95 % CI: 0,50-0,90,  $p < 0,01$ , respektivt). Såvel fysisk aktivitet før og efter diagnose var associeret med reduceret risiko for brystkræftprogression, nye primære tumorer og tilbagefald af tumor (HR = 0,72 95 % CI: 0,56-0,91,  $p < 0,01$ ; og HR = 0,79, 95 % CI: 0,63-0,98,  $p < 0,05$  respektivt).

En metaanalyse fra 2017 viser positiv effekt af fysisk træning på træthed i forbindelse med adjuverende kemoterapi (22). En anden metaanalyse fra 2017 finder, at der er meget beskeden evidens for en positiv effekt af yoga på livskvalitet, træthed og mental sundhed (23).

### Tarmkræft

Der er udført færre studier vedrørende effekt af fysisk aktivitet/fysisk træning på dødelighed ved tarmkræft. En metaanalyse fra 2013 (11) inkluderer syv prospektive kohortestudier. Analysen inkluderer 5.299 patienter for prædiagnose fysisk aktivitet og patienter for postdiagnose fysisk aktivitet. Follow-up perioden er fra 3,8 til 11,9 år. Patienter, som var fysisk aktive før diagnosen, har en RR på 0,75 (95 % CI: 0,65-0,87,  $p < 0,001$ ) for colorektal kræft-specifik mortalitet sammenlignet med patienter, der er fysisk inaktive. Patienter, der udførte stor mængde fysisk aktivitet før diagnose, havde en RR på 0,70 (95 % CI: 0,56-0,87,  $p = 0,002$ ). Patienter, som var fysisk aktive efter diagnosen, havde en RR på 0,74 (95 % CI: 0,58-0,95,  $p = 0,02$ ) for colorektal kræft-specifik dødelighed sammenlignet med fysisk inaktive patienter. Stor mængde fysisk aktivitet efter diagnosen var associeret med en RR på 0,65 (95 % CI: 0,47-0,92,  $p = 0,01$ ). Fysisk aktivitet før og efter diagnose var ligeledes associeret med lav dødelighed af alle årsager.

En metaanalyse fra 2015 rapporterer samme fund og derudover positiv effekt på livskvalitet (3 studier) (24).

### Prostata kræft

Et observationsstudie fra 2011 vurderede effekten af fysisk aktivitet på overlevelse (12). Studiet inkluderede 2.705 mænd diagnosticeret med nonmetastatisk prostatakræft fra 1990 til 2008. Fysisk aktive mænd havde lavere risiko for død af alle årsager ( $P(\text{trend}) < 0,001$ ) og kræft-specifik død ( $P(\text{trend}) = 0,04$ ). Både moderat og hård fysisk aktivitet var associeret med signifikant lavere dødelighed. Mænd, der gik  $> 90$  min. per uge i et normalt til friskt tempo, havde 46 % lavere mortalitet af alle årsager (hazard ratio [HR] 0,54; 95 % CI: 0,41-0,71) sammenlignet med mænd, der motionerede mindre. Mænd, der udførte  $\geq 3$  timer hårdere fysisk aktivitet per uge, havde 49 % lavere risiko for død af alle årsager (HR, 0,51; 95 % CI: 0,36-0,72). For kræft-specifik dødelighed var der en ikke-signifikant invers effekt af større mængder frisk gang, mens mænd, der udførte  $\geq 3$  timer per uge af intense aktiviteter, havde 61 % lavere risiko for kræft-specifik død (HR, 0,39, 95 % CI: 0,18-0,84;  $P = 0,03$ ) sammenlignet med mænd, der udførte mindre end 1 times intense aktiviteter per uge. Konklusivt var der positiv effekt af fysisk aktivitet på død af alle årsager, mens mere intense aktiviteter som cykling, tennis, jogging eller svømning mindst 3 timer om ugen havde en markant effekt på kræft-specifik overlevelse.

Et dansk studie fandt, at et 2-årigt hjemme-træningsprogram havde positiv effekt på PSA- doublingtid, hvilket indikerer, at træningen hæmmede tumorvækst (25).

En metaanalyse fra 2016 (26) inkluderede 16 randomiserede kontrollerede studier med 1574 mænd med prostata kræft i stadie I-IV. Follow-up tid varierede fra 8 uger til 12 mdr. Analysen fandt ikke signifikant effekt på død, men positiv effekt på kræft-specifik livskvalitet, træthed, fitness og muskelstyrke.

En metaanalyse fra 2017 viser positiv effekt af fysisk træning på symptomer i forbindelse med hormonbehandling (anti-testosteron) af personer med prostatakræft (27). 15 studier med 1135 patienter blev inkluderet i analysen. Der var positiv effekt af træning på muskelstyrke, træthed og seksuel funktion. Der var ikke signifikant forskel på aerob træning og styrketræning.

### Generelt

Der er god evidens for, at den fysiske træning af kræftpatienten har en positiv effekt på kondition, muskelstyrke og det psykiske velbefindende i videste forstand (28-30). En metaanalyse fra 2014 (31) inkluderede 72 randomiserede kontrollerede studier og konkluderede, at fysisk aktivitet reducerede træthed og depressionssymptomer samt forbedrede søvnkvaliteten.

Et dansk studie (32) undersøgte effekten af fysisk træning i grupper i tilgift til konventionel behandling (adjuverende terapi eller behandling for avanceret kræftsyg-

dom). Studiet inkluderede 269 patienter med kræft, heraf 73 mænd i alderen 20 til 65 år, repræsenterende 21 forskellige kræftdiagnoser. Metastaser i hjerne eller knogler ekskluderede patienterne fra træning. Træningen omfattede en kombination af højintens konditionstræning, styrketræning, afslapning og massage 9 timer pr. uge i 6 uger. Denne intervention gav reduceret træthed, øget vitalitet, forbedret aerob kapacitet, muskelstyrke, fysisk og funktionel aktivitet og emotionelt velvære.

En række studier har vist, at det kan lade sig gøre at træne under kræftbehandling, fx personer, der undergår behandling for testikelkræft (33), brystkræft og tarmkræft (34) og hoved-hals-kræft (35).

### Senfølger

Personer med senfølger til kræftsygdom i form af fx lymfødem, muskel, led og skelet problemer, perifer neuropati og ostomier skal stile mod at være fysisk aktive mindst svarende til de generelle anbefalinger med henblik på at undgå fysisk inaktivitet og dermed multisygdom. De vil ofte have gavn af individualiseret, initialt superviseret fysisk træning (36).

## Mulige mekanismer

Fysisk aktivitet forbedrer konditionen og muskelstyrken, hvilket afhjælper trætheden og øger den fysiske formåen. Det er foreslået, at fysisk aktivitet giver beskyttelse mod kræft ved at reducere kræft risikofaktorer, så som kønshormoner, insulin/IGF og inflammation (37), men denne hypotese er ikke bevist. En nyere hypotese er, at det er den akutte effekt af fysisk aktivitet, der direkte påvirker tumorvækst (38).

Eksperimentelle studier viser, at musklerne frigiver mindst tre myokiner (secernerede proteiner) med direkte anti-kræft effekt (39), og at fysisk aktivitet via adrenalin rekrutterer NK celler til blodet, som under indflydelse af IL-6 finder vej til tumor og inducerer tumorcelledød. På tværs af tumormodeller finder man, at voluntær fysisk aktivitet mindst halverer tumorvolumen (40).

## Kontraindikationer

Patienter i kemoterapi eller strålebehandling med leukocyt-koncentration under  $0,5 \times 10(9)/l$ , hæmoglobin under 6 mmol/l, thrombocyt-koncentration under  $20 \times 10(9)/l$ , og/eller temperatur  $>38^{\circ}C$  bør ikke træne. Patienter med knoglemetastaser bør ikke udføre styrketræning med høj belastning. Ved infektion anbefales træningspause til minimum 1 dags symptomfrihed, hvorefter træningen langsomt genoptages.

## Referenceliste

- 1 Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM, et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med* 2016 Jun 1;176(6):816-25.
- 2 Dietz JH. *Rehabilitaion oncology*. New York: Wiley; 1981.
- 3 Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Kaasa S. Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. *J Clin Oncol* 1999 Jan;17(1):253-61.
- 4 Thune I. Physical exercise in rehabilitation program for cancer patients? *J Altern Complement Med* 1998;4(2):205-7.
- 5 Courneya KS, Friedenreich CM. Physical exercise and quality of life following cancer diagnosis: a literature review. *Ann Behav Med* 1999;21(2):171-9.
- 6 Courneya KS, Mackey JR, Jones LW. Coping with cancer experience: can physical exercise help? *The Physician and Sportsmedicine* 2000;28:49-73.
- 7 Dimeo FC. Effects of exercise on cancer-related fatigue. *Cancer* 2001 Sep 15;92(6 Suppl):1689-93.
- 8 Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005 May 25;293(20):2479-86.
- 9 Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol* 2015 May;54(5):635-54.
- 10 Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, Chan AT, Chan JA, Colditz GA, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2006 Aug 1;24(22):3527-34.
- 11 Je Y, Jeon JY, Giovannucci EL, Meyerhardt JA. Association between physical activity and mortality in colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2013 Oct 15;133(8):1905-13.
- 12 Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM. Physical activity and survival after prostate cancer diagnosis in the health professionals follow-up study. *J Clin Oncol* 2011 Feb;29(6):726-32.
- 13 Courneya KS, Segal RJ, McKenzie DC, Dong H, Gelmon K, Friedenreich CM, et al. Effects of exercise during adjuvant chemotherapy on breast cancer outcomes. *Medicine and science in sports and exercise*;46(9):1744-1751. 2014.
- 14 Hayes SC, Steele ML, Spence RR, Gordon L, Battistutta D, Bashford J, et al. Exercise following breast cancer: exploratory survival analyses of two randomised, controlled trials. *Breast Cancer Res Treat*;167(2):505-514. 2018.
- 15 Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. *Cell Metab* 2017 Oct 17;(17):10.



- 16 Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Ogino S, Kirkner GJ, Chan AT, Willett W, et al. Physical activity and male colorectal cancer survival. *Arch Intern Med* 2009 Dec 14;169(22):2102-8.
- 17 Meyerhardt JA, Heseltine D, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, Mayer RJ, et al. Impact of physical activity on cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer: findings from CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2006 Aug 1;24(22):3535-41.
- 18 Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol* 2011;28(3):753-65.
- 19 Peel JB, Sui X, Matthews CE, Adams SA, Hebert JR, Hardin JW, et al. Cardiorespiratory fitness and digestive cancer mortality: findings from the aerobics center longitudinal study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Apr;18(4):1111-7.
- 20 Pedersen L, Christensen JF, Hojman P. Effects of exercise on tumor physiology and metabolism. *Cancer J* 2015 Mar;21(2):111-6.
- 21 Ashcraft KA, Peace RM, Betof AS, Dewhirst MW, Jones LW. Efficacy and Mechanisms of Aerobic Exercise on Cancer Initiation, Progression, and Metastasis: A Critical Systematic Review of In Vivo Preclinical Data. *Cancer Res* 2016 Jul 15;76(14):4032-50.
- 22 Lipsett A, Barrett S, Haruna F, Mustian K, O'Donovan A. The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Breast* 2017 Apr;32:144-55.
- 23 Cramer H, Lauche R, Klose P, Lange S, Langhorst J, Dobos GJ. Yoga for improving health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jan 3;1:CD010802.
- 24 Otto SJ, Korfage IJ, Polinder S, van der Heide A, de VE, Rietjens JA, et al. Association of change in physical activity and body weight with quality of life and mortality in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2015 May;23(5):1237-50.
- 25 Hvid T, Lindegaard B, Winding K, Iversen P, Brasso K, Solomon TP, et al. Effect of a 2-year home-based endurance training intervention on physiological function and PSA doubling time in prostate cancer patients. *Cancer Causes Control* 2016 Feb;27(2):165-74.
- 26 Bourke L, Smith D, Steed L, Hooper R, Carter A, Catto J, et al. Exercise for Men with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2016 Apr;69(4):693-703.
- 27 Yunfeng G, Weiyang H, Xueyang H, Yilong H, Xin G. Exercise overcome adverse effects among prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy: An update meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017 Jul;96(27):e7368.
- 28 McMillan EM, Newhouse IJ. Exercise is an effective treatment modality for reducing cancer-related fatigue and improving physical capacity in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011 Dec;36(6):892-903.

- 29 Keogh JW, MacLeod RD. Body composition, physical fitness, functional performance, quality of life, and fatigue benefits of exercise for prostate cancer patients: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2012 Jan;43(1):96-110.
- 30 Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS, van BM, Aaronson NK. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors--a meta- analysis. *Psychooncology* 2011 Feb;20(2):115-26.
- 31 Tomlinson D, Diorio C, Beyene J, Sung L. Effect of exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2014 Aug;93(8):675-86.
- 32 Adamsen L, Quist M, Andersen C, Moller T, Herrstedt J, Kronborg D, et al. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2009 Oct 13;339:b3410.
- 33 Christensen JF, Jones LW, Tolver A, Jorgensen LW, Andersen JL, Adamsen L, et al. Safety and efficacy of resistance training in germ cell cancer patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *Br J Cancer* 2014 Jul 8;111(1):8-16.
- 34 Adamsen L, Andersen C, Lillelund C, Bloomquist K, Moller T. Rethinking exercise identity: a qualitative study of physically inactive cancer patients' transforming process while undergoing chemotherapy. *BMJ Open* 2017 Aug 23;7(8):-e016689.
- 35 Lonkvist CK, Vinther A, Zerahn B, Rosenbom E, Deshmukh AS, Hojman P, et al. Progressive resistance training in head and neck cancer patients undergoing concomitant chemoradiotherapy. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2017 Jul;19;2(5):295-306.
- 36 Schwartz AL, de Heer HD, Bea JW. Initiating Exercise Interventions to Promote Wellness in Cancer Patients and Survivors. *Oncology (Williston Park)* 2017 Oct 15;31(10):711-7.
- 37 McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer* 2008 Mar;8(3):205-11.
- 38 Dethlefsen C, Pedersen KS, Hojman P. Every exercise bout matters: linking systemic exercise responses to breast cancer control. *Breast Cancer Res Treat* 2017 Apr;162(3):399-408.
- 39 Lucia A, Ramirez M. Muscling In on Cancer. *N Engl J Med* 2016 Sep 1;375(9):892- 4.
- 40 Pedersen L, Idron M, Olofssen GH, Lauenborg B, Nookaew I, Hansen RH, et al. Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6- dependent NK cell mobilization and redistribution. *Cell Metabolism* 2016;23(3):554- 62.

## 6. Claudicatio intermittens

### Konklusion og træningstype

Behandlingen har til formål at øge gangdistancen og nedsætte risikoen for progression af sygdommen samt mindske den tilhørende kardiovaskulære morbiditet og mortalitet.

Der er høj grad af evidens for, at superviseret gangtræning ud over smertegrænsen kan øge personens gangdistance og distance til funktionssmerter (claudicatio). Der er evidens for, at superviseret gangtræning er bedre end træning på egen hånd, hvad angår effekt på gangdistance og distance til smerter. Andre træningsformer, fx cykling, er undersøgt i mindre grad, men effekten er lovende.

Der anbefales 30-60 min. gangtræning dagligt, gerne flere gange om dagen, initialt med supervision med henblik på at sikre optimal gangtræning. Gangen skal forceres ud over smertedebut efterfulgt af hvile til smerterne er forsvundet, hvorefter gangtræningen genoptages. Træningen skal i øvrigt være livslang med regelmæssig opfølgning og feedback resten af livet. Feedback kan bestå i, at personen fører dagbog over gangdistance og distance/tid til smertedebut samt træningshyppighed.

### Baggrund

Arteriel insufficiens i underekstremiteterne (underekstremitetsiskæmi, beniskæmi) er en kronisk obstruktiv sygdom i aorta neden for afgangene af nyrearterierne, aa. iliaca og arterierne i underekstremiteterne sædvanligvis forårsaget af aterosklerose. Skønsmæssigt er halvdelen af personer med perifer arteriel sygdom (PAD) asymptomatiske, svarende til at ca. 50.000 danskere har asymptomatisk PAD.

Prævalensen for personer med intermitterende funktionssmerter (claudicatio intermittens) er omkring 2 % for 50-60-årige og 6-7 % for 65-75-årige. Forekomsten er i hele befolkningen 2-10 per 1.000 mænd afhængig af aldersgruppen, rygevaner og forekomst af diabetes og ca. det halve for kvinder i samme alder (1).

Gangtræning og rygestop samt medicinsk behandling med trombocytfunctiohæmmer og statin bør anbefales alle med claudicatio intermittens (2). Der er international konsensus om, at fysisk træning er væsentlig i behandlingen af personer med claudicatio intermittens (2;3), hvilket er i tråd med erkendelsen af, at den

medikamentelle behandling af sygdommen har begrænset effekt. Med tiltagende sværhedsgrad af claudicatio intermittens nedsættes funktionsniveauet. Efterhånden medfører de tiltagende smerter ved gang og angsten for at bevæge sig, at personerne får en stillesiddende livsform, der på sigt fører til deconditionering, udvikling af muskelatrofi, progression af arteriosklerose. Der opstår således en "ond cirkel" med deconditionering, smerter, angst og social isolation som de vigtigste komponenter. Fysisk aktivitet griber ind i denne onde cirkel ved direkte at påvirke sygdomspatogenese, ved at øge kondition og muskelstyrke, ændre smertetærskel og formentlig smerteoplevelse, forebygge angst og forebygge sygdomsprogression.

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Der er stærk evidens for effekten af fysisk træning på gangfunktion ved claudicatio intermittens. Der foreligger således et Cochrane review fra 2014 (4) baseret på 30 studier, n=1.816 deltagere med claudicatio intermittens, der blev fulgt fra 2 uger til 2 år. Der var variation i træningsprotokollerne, som omfattede styrketræning, stavgang og anden form for træning af øvre og nedre ekstremiteter.

Alle rekommanderede mindst to træningssessioner per uge og de fleste studier var superviserede. Alle studier udførte en gangtest. Tyve studier sammenlignede fysisk træning med placebo eller "usual care", de øvrige sammenlignede med farmakologisk behandling.

Fysisk træning havde en markant og signifikant effekt på maksimal gangfunktion, vurderet som "i hvor lang tid" personerne kunne gå. Gangfunktionen blev forbedret med 4,51 min. (95 % CI: 3,11-5,92) svarende til en forbedret gangfunktion på 50 % til 200 %. Gangdistancen var ligeledes signifikant forbedret. Den smertefrie gangdistance var forbedret med 82,29 m (95 % CI: 71,86-92,72), og den totale gangdistance var forbedret med 108,99 m (95 % CI: 38,20-179,78). Forbedringer blev set i op til 2 år. Personerne opnåede gunstig effekt, uden at man kunne påvise en effekt på ankelblodtrykket. Resultaterne var ikke konklusive for mortalitet og amputation. Cochrane-analysens konklusion vedr. gangfunktion understøttes af en metaanalyse fra 2017 (5).

Et Cochrane review fra 2017 (6) vurderede effekten af fysisk aktivitet på smerter og fandt, at kvaliteten af undersøgelser med fokus på smerte var lav.

De fleste studier involverer gangtræning. Et Cochrane review fra 2014 (7) studerede effekten af alternative træningsformer. Analysen inkluderede 5 studier, n = 135 deltagere. Alternative træningsformer var cykling, styrketræning og arm-

træning. Der var ikke sikker forskel på træningsformerne, og det relativt lille antal personer tillod ikke entydige konklusioner.

En metaanalyse undersøgte betydningen af superviseret træning og inkluderede 24 randomiserede kontrollerede studier og 4 observationsstudier, n=2.074 deltagere (8). Superviseret træning er mere effektivt end træning på egen hånd, hvad angår gangdistance.

En metaanalyse sammenlignede forskellige former for behandling, herunder fysisk træning, medicinsk behandling og kirurgisk revaskularisering. Analysen inkluderede 35 studier, n=7.475 deltagere. Sammenlignet med "usual care" var det kun fysisk træning, der øgede den maksimale gangdistance og distance til funktionsmerter. Der var ikke forskel i livskvalitet (9).

Der er fundet positiv effekt af træningen på kardiovaskulære risikomarkører (3;10-12) og kondition (13).

Superviseret fysisk træning er mere cost-effektivt end karkirurgi (14).

## Mulige mekanismer

Fysisk træning øger lokal produktion af vækstfaktoren vascular endothelial growth factor (VEGF), som øger den vaskulære angiogenese og dermed øger blodgennemstrømning (15). VEGF-formationen stimuleres af muskelkontraktioner under iskæmi. Det er formentlig en væsentlig mekanisme, der også forklarer betydningen af, at der skal trænes ud over smertegrænsen. Imidlertid demonstreres der klinisk effekt af træning, som ikke påvirker ankeltryk (16), og der er generelt en dårlig korrelation mellem ankeltryk og forbedring af gangdistance (17). Fysisk aktivitet øger endotelfunktionen i underekstremiteterne (18). Man antager, at effekten af den fysiske træning i høj grad er knyttet til forbedret kondition og øget muskelstyrke. Herudover er det sandsynligt, at patienten opnår en psykologisk effekt ved at erfare, at smertegrænsen kan overskrides, og følgelig ændres smerteperceptionen.

## Kontraindikationer

Ingen generelle.

## Referenceliste

- 1 <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/hjerte-kar/tilstande-og-sygdomme/karsygdomme/underekstremitets-iskaemi/>. 27-4-2017.
- 2 Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017 Mar 21;135(12):e686-e725.
- 3 TASC. Management of peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19(Suppl. A):S1-S250.
- 4 Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jul 18;7:CD000990.
- 5 McDermott MM. Exercise training for intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2017 Nov;66(5):1612-20.
- 6 Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Apr 24;4:CD011279.
- 7 Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJ, Hunink MG, Teijink JA, Spronk S. Modes of exercise training for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Jul 4;(7):CD009638.
- 8 Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V, Schmit K, Banks A, Heidenfelder B, et al. Supervised vs unsupervised exercise for intermittent claudication: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J* 2015 Jun;169(6):924-37.
- 9 Vemulapalli S, Dolor RJ, Hasselblad V, Subherwal S, Schmit KM, Heidenfelder BL, et al. Comparative Effectiveness of Medical Therapy, Supervised Exercise, and Revascularization for Patients With Intermittent Claudication: A Network Meta-analysis. *Clin Cardiol* 2015 Jun;38(6):378-86.
- 10 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33 Suppl 1:S1-75. Epub;2006 Nov 29.:S1-75.
- 11 Naslund GK, Fredrikson M, Hellenius ML, de FU. Effect of diet and physical exercise intervention programmes on coronary heart disease risk in smoking and non-smoking men in Sweden. *J Epidemiol Community Health* 1996 Apr;50(2):131-6.
- 12 Hellenius ML, de Faire U, Berglund B, Hamsten A, Krakau I. Diet and exercise are equally effective in reducing risk for cardiovascular disease. Results of a randomized controlled study in men with slightly to moderately raised cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 1993 Oct;103(1):81-91.

- 13 Tan KH, Cotterrell D, Sykes K, Sissons GR, de CL, Edwards PR. Exercise training for claudicants: changes in blood flow, cardiorespiratory status, metabolic functions, blood rheology and lipid profile. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000 Jul;20(1):72-8.
- 14 van den Houten MM, Lauret GJ, Fakhry F, Fokkenrood HJ, van Asselt AD, Hunink MG, et al. Cost-effectiveness of supervised exercise therapy compared with endovascular revascularization for intermittent claudication. *Br J Surg* 2016 Nov;103(12):1616-25.
- 15 Gustafsson T, Bodin K, Sylven C, Gordon A, Tyni-Lenne R, Jansson E. Increased expression of VEGF following exercise training in patients with heart failure. *Eur J Clin Invest* 2001 Apr;31(4):362-6.
- 16 Tan KH, De Cossart L, Edwards PR. Exercise training and peripheral vascular disease. *Br J Surg* 2000 May;87(5):553-62.
- 17 Hiatt WR, Regensteiner JG, Hargarten ME, Wolfel EE, Brass EP. Benefit of exercise conditioning for patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 1990 Feb;81(2):602-9.
- 18 Gokce N, Vita JA, Bader DS, Sherman DL, Hunter LM, Holbrook M, et al. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002 Jul 15;90(2):124-7.

## 7. Cystisk fibrose

### Konklusion og træningstype

Der er lav til moderat grad af evidens for, at fysisk træning har positiv effekt på kondition og livskvalitet. Det er usikkert, om træningen kan nedsætte fald i lungefunktion. Studiernes størrelse og kvalitet tillader ikke, at der drages stærke konklusioner, hvad angår træningstype. Der er heller ikke evidens for at miskreditere den fysiske træning, der allerede indgår som en del af behandlingstilbuddet til personer med cystisk fibrose.

Personerne, både børn og voksne, skal stile mod at være fysisk aktive svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet.

### Baggrund

Cystisk fibrose er den hyppigste autosomale recessive, arvelige, potentielt livstruende sygdom (1). Blandt kaukasere er incidensen én pr. 3.500 (2). I Danmark er cirka 3 % af befolkningen eller 1 ud af 34 personer anlægsbærere for cystisk fibrose, det vil sige cirka 150.000 danskere er bærere af genet, der disponerer for cystisk fibrose. Kun hvis begge forældre er anlægsbærere, er der risiko for at få et barn med cystisk fibrose. Teoretisk vil 25 % af børnene få cystisk fibrose, 50 % være raske anlægsbærere, mens 25 % er raske og helt uden arveanlæg for cystisk fibrose. I Danmark fødes årligt cirka 15 børn med cystisk fibrose. Der er cirka 450 danskere med cystisk fibrose (3).

Cystisk fibrose er en systemsygdom, men det dominerende symptom er progredierende obstruktiv lungesygdom, som med tiden fører til respirationsinsufficiens og cor pulmonale (4). Den nedsatte lungefunktion begrænser den fysiske udfoldelse med nedsat kondition og muskelfunktion som konsekvens. Personerne udvikler ofte osteoporose (5) og diabetes (6). Mekanismen ved denne form for diabetes er ikke kendt. Mens type 2-diabetes generelt er relateret til en fysisk inaktiv livsstil, viser et mindre studie, at personer med cystisk fibrose-relateret diabetes ikke har et lavere fysisk aktivitetsniveau end den generelle befolkning (7).

Målet med den fysiske træning for personer med cystisk fibrose er

- at mobilisere slim fra lungerne og stimulere til øget mukociliær transport (8).
- at opnå tilstrækkelig kondition og styrke til at kunne opretholde normal arbejdskapacitet.



- at opretholde normal bevægelighed, ikke mindst af brystkassen med henblik på at sikre, at en effektiv slimmobiliserende behandling kan gennemføres (9;10).
- at forebygge osteoporose og fysisk inaktivitetsrelaterede sygdomme (11).
- at øge selvtilliden (12).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Der foreligger et Cochrane review fra 2015 (13) baseret på 13 randomiserede, kontrollerede studier, med i alt 402 personer med cystisk fibrose. Et studie omfattede voksne, seks studier omfattede børn og unge og seks studier inkluderede alle aldersgrupper. Der var stor variation i sygdomssværhedsgrad. Studierne var også heterogene, hvad angik træningsform, og det var ikke muligt at analysere data under ét. Træningsvarighed varierede fra 1 til 36 måneder og omfattede mange forskellige former for træning. Der fandtes positiv effekt på kondition og livskvalitet. Et studie fandt, at lungefunktionen faldt mindre i gruppen, der trænede, end i kontrolgruppen, vurderet over 36 måneder.

## Mulige mekanismer

Fysisk aktivitet forbedrer konditionen og muskelstyrken, hvorved personen bliver i stand til i højere grad at udfolde sig fysisk. Fysisk træning øger den pulmonale funktion ved at mobilisere sekret fra lungerne (14). Regelmæssig fysisk aktivitet har anti-inflammatorisk effekt (15) og kan bidrage til at dæmpe den systemiske inflammation, der karakteriserer sygdommen. Fysisk træning øger personens selvtillid og psykiske velvære. Herudover beskytter træningen mod osteoporose og fysisk inaktivitetsrelaterede sygdomme.

## Særlige forhold

Personer med astmatisk komponent skal 20 min. forud for træningen behandles med beta-2-agonist-spray. For de helt små børn (0-1 år) gælder det om at lege med børnene, så de rører sig så meget som muligt. Forældrene skal hoppe med børnene og snurre dem rundt og indimellem komprimere thorax med henblik på at løsne slimen. Fra 1-4-års alderen leges der fx tagfat og pudekamp, og der danses og løbes med børnene. Børn i 5-10-års alderen kan deltage i organiseret gymnastik/leg. Legene skal styrke både konditionen og muskelstyrken. Fra 10-års alderen foreslås cirkeltræning i form af lokal muskeltræning på forskellige "stationer", således at alle vigtige muskelgrupper trænes.

Ved at udføre disse øvelser i serier med korte pauser opnås også konditionstræning.

### **Kontraindikationer**

Ved infektion anbefales træningspause til 1 dags symptomfrihed, hvorefter træningen langsomt genoptages.

## Referenceliste

- 1 Varlotta L. Management and care of the newly diagnosed patient with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1998 Nov;4(6):311-8.
- 2 Bradley J, Moran F. Physical training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23;(1):CD002768.
- 3 <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/julianemarie/boerne-unge-klinikken/dansk-boernelungecenter/sygdom-og-behandling/cystisk-fibrose/Sider/Hvad-er-cystisk-fibrose.aspx>.2017.
- 4 Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Nov;154(5):1229-56.
- 5 Ott SM, Aitken ML. Osteoporosis in patients with cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 1998 Sep;19(3):555-67.
- 6 Riggs AC, Seaquist ER, Moran A. Guidelines for the diagnosis and therapy of diabetes mellitus in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 1999 Nov;5(6):378-82.
- 7 Currie S, Greenwood K, Weber L, Khakee H, Legasto M, Tullis E, et al. Physical Activity Levels in Individuals with Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Physiother Can* 2017;69(2):171-7.
- 8 Dwyer TJ, Alison JA, McKeough ZJ, Daviskas E, Bye PT. Effects of exercise on respiratory flow and sputum properties in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2011;139(4):870-7.
- 9 Lannefors L, Button BM, McIlwaine M. Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and future developments. *J R Soc Med* 2004;97 Suppl 44:8-25.
- 10 Vibekk P. Chest mobilization and respiratory function. In: Pryor ja, editor. *Respiratory care*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991. p. 103-19.
- 11 Borer KT. Physical activity in the prevention and amelioration of osteoporosis in women: interaction of mechanical, hormonal and dietary factors. *Sports Med* 2005;35(9):779-830.
- 12 Ekland E, Heian F, Hagen KB, Abbott J, Nordheim L. Exercise to improve self-esteem in children and young people. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003683.
- 13 Radtke T, Nolan SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jun 28;(6):CD002768.
- 14 O'Neill PA, Dodds M, Phillips B, Poole J, Webb AK. Regular exercise and reduction of breathlessness in patients with cystic fibrosis. *Br J Dis Chest* 1987 Jan;81(1):62-9.
- 15 Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol* 2015 Feb;11(2):86-97.

## 8. Demens

### Konklusion og træningstype

Samlet foreligger der høj grad af evidens for, at fysisk aktivitet nedsætter risikoen for demens, og lav til moderat grad af evidens for, at fysisk aktivitet kan forbedre eller stabilisere den kognitive funktion hos personer, der har udviklet mild demens, mens der mangler information om sværere grader af demens. Fysisk træning har en positiv effekt på den fysiske funktion, fx gangfunktionen, hos personer med demens.

Træningen skal individualiseres og superviseres og involvere en komponent af aerob træning, mens træningsprogrammer uden aerob træning ikke kan forventes at have effekt på kognition. Med henblik på at opnå effekt på gangfunktion, balance og daglig funktionsevne kan træningen med fordel inkludere styrke- og balance-træning. Træning i mindre grupper kan med fordel anvendes, idet det antages, at den sociale interaktion kan spille en rolle for den samlede effekt af træningen.

### Baggrund

Demens er en fællesbetegnelse for en række sygdomstilstande karakteriseret ved vedvarende svækkelse af hjernens mentale funktion. Der findes mere end 200 forskellige sygdomme, der kan forårsage demens, hvoraf de hyppigst forekommende er de såkaldte neurodegenerative sygdomme, som fx Alzheimers sygdom, der er årsag til over halvdelen af demenstilfældene. Af andre vigtige demensformer kan nævnes vaskulær demens.

Demens er ikke en naturlig følge af alderdom, men skyldes altid sygdom eller skader i hjernevævet, og selvom høj alder udgør den stærkeste risikofaktor for udvikling af demens, viser alderdomsforskningen, at flertallet af ældre mennesker bevarer deres kognitive funktioner og ikke bliver demente.

Ifølge Nationalt Videnscenter for Demens er der knap 84.000 personer med demens i Danmark. Forekomsten i ældrebefolkningen i Danmark er ca. 6 %. Forekomsten af demens øges kraftigt med alderen; fra ca. 1-2 % i aldersgruppen 60-64 år til op imod 24-45 % i aldersgruppen 90 år eller ældre. Der sker omtrent en fordobling af antallet for hvert femte leveår. Den årlige netto-tilvækst af ældre med demens er aktuelt ca. 2.400 personer, når der tages højde for den høje dødelighed

i de ældre aldersgrupper. Ifølge Landspatientregisteret har knap 3.000 danskere yngre end 65 år en demensdiagnose.

Blandt ældre over 70 år er der flere demente kvinder end mænd. Personer med demens, især i senere stadier, er i særlig høj risiko for tab af fysisk funktionsevne.

Neurodegenerative demenssygdomme forekommer sjældent hos personer yngre end ca. 65 år, men kan dog forekomme allerede fra omkring 40-års alderen. På grund af forhold som generelt stigende levealder og den forventede ændring af alderssammensætningen i befolkningen med ældningen af den store efterkrigs-generation, vil antallet af demente formentlig blive fordoblet inden for de næste ca. 30 år.

De fleste studier peger på, at regelmæssig fysisk aktivitet nedsætter risikoen for kognitiv svækkelse (1). Metaanalyser viser en positiv korrelation mellem fitness og kognitiv funktion hos ældre (2-4), mens stillesiddende adfærd er associeret med kognitiv svækkelse (5).

En metaanalyse fra 2010 (6) konkluderer, at fysisk aktivitet nedsætter risikoen for vaskulær demens. Analysen inkluderer 24 studier og finder en signifikant association mellem fysisk aktivitet og reduceret risiko på 0,62 (95 % CI: 0,42-0,92) for udvikling af vaskulær demens. Endnu en metaanalyse fra 2010 (7) viser, at *hazard ratio* for risiko for udvikling af Alzheimers sygdom er 0,72 (95 % CI: 0,53-0,98) svarende til, at fysisk aktivitet, især af den intensive slags, er forbundet med ca. 28 % nedsat risiko. Disse resultater understøttes af et tvillingestudie, der viser, at hård fysisk aktivitet i fritiden nedsætter risikoen for demens (8). Et andet tvillingestudie viser, at dårlig kondition er en risiko for tidlig udvikling af demens (9). Et systematisk review og metaanalyse fra 2017 (10) konkluderer, at fysisk aktivitet i højere grad nedsætter risikoen for Alzheimers sygdom end for andre demensformer.

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Et stort dansk randomiseret kontrolleret studie, publiceret i 2016, inkluderede 200 personer med mild Alzheimers sygdom. Træningsgruppen fik superviseret fysisk træning, 60 min. x 3 per uge i 16 uger. Træningen foregik i grupper på 2 til 5 personer. I de første 4 uger skulle personerne tilvænnes træningen, opbygge styrke af især benene (2 gange om ugen) og deltage i aerob træning (1 gang om ugen). I de følgende 12 uger udførte personerne aerob træning på ergometercykel, cross trainer eller løbebånd af moderat til høj intensitet i intervaller af 10 min. med 5 min. pauser. Målet var en intensitet på 70–80 % af estimeret maksimalpuls.

Træningsgruppen fik et øget fysisk og psykisk velbefindende, forbedret kondition og fysisk funktion, samt færre psykiske symptomer som depression, irritabilitet, uro, rastløshed, aggression og apati. De forsøgspersoner, der overholdt træningen, var i stand til at fastholde deres mentale hurtighed og opmærksomhedsevne, mens kontrolgruppen blev dårligere (11;12).

Der er generelt fundet nogen, men begrænset evidens for en effekt af fysisk aktivitet på kognitiv funktion hos ældre med demens, mens der er fundet god effekt på evnen til at gennemføre daglige aktiviteter, såkaldt activity of daily living (ADL) (13).

En metaanalyse (2016) undersøgte effekten af fysisk aktivitet på kognitiv funktion fra 18 randomiserede kontrollerede studier med i alt 802 personer med demens.

Gennemsnitsalderen var  $79,7 \pm 4,2$  år, 32 % var mænd og det gennemsnitlige Mini-Mental State Examination (MMSE) var  $16,4 \pm 4,5$ , svarende til, at der fandtes en positiv effekt af fysisk aktivitet på kognitiv funktion (SMD=0,42, 95 % CI: 0, 23-0,62,  $p<0,01$ ). I denne analyse var effekten lige stor for personer med Alzheimers sygdom og andre former for demens.

Der var effekt både af en kombination af aerob og non-aerob træning, samt af træning, der alene inkluderede aerob fysisk aktivitet, mens der ikke var effekt af non-aerob træning alene (14).

Et Cochrane review fra 2015 omfattede 17 heterogene studier med 1067 deltagere. De fleste studier inkluderede personer over 65 år. Et studie inkluderede personer med mild demens, seks studier inkluderede personer med mild til moderat demens og to studier inkluderede personer med moderat til svær demens. Konklusionen var, at der samlet set er lovende effekt af fysiske træningsprogrammer til demente personer, hvad angår forbedring af ADL og formentlig også, hvad angår kognitiv funktion omend resultaterne skal tolkes med forsigtighed (15).

Mange ældre personer med demens bor på plejehjem. Et systematisk review undersøgte betydningen af miljøet, 24 studier var inkluderet i analysen. Man fandt, at både musik, hjemlige omgivelser, små grupper og funktionelle modifikationer, der understøttede ADL, havde positiv effekt på de ældres fysiske aktivitetsniveau (16).

## Mulige mekanismer

Teoretisk set kan fysisk aktivitet forebygge demens ved en effekt på hippocampus. Træningens effekt på hippocampus er formentlig medieret af BDNF (brain derived

neurotropic factor), som er en vækstfaktor for hippocampus. Personer med demens har lave niveauer af BDNF (17). Akut fysisk træning øger BDNF-niveauerne i hjernen hos både raske (18) og personer med Alzheimers sygdom (19). Inflammation bidrager til patogenesen ved Alzheimers sygdom (20) og regelmæssig fysisk aktivitet har anti-inflammatorisk effekt (21;22).

## Kontraindikationer

Ingen generelle.

## Referenceliste

- 1 Gallaway PJ, Miyake H, Buchowski MS, Shimada M, Yoshitake Y, Kim AS, et al. Physical Activity: A Viable Way to Reduce the Risks of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Vascular Dementia in Older Adults. *Brain Sci* 2017 Feb;*20*;7(2):E22.
- 2 Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16;*3*:CD005381.
- 3 Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003 Mar;*14*(2):125-30.
- 4 Etnier JL, Nowell PM, Landers DM, Sibley BA. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res Rev* 2006 Aug *30*;52(1):119-30.
- 5 Falck RS, Davis JC, Liu-Ambrose T. What is the association between sedentary behaviour and cognitive function? A systematic review. *Br J Sports Med* 2016 May *6*;bjsports-095551.
- 6 Aarsland D, Sardahaee FS, Anderssen S, Ballard C. Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review. *Ageing Ment Health* 2010 May;*14*(4):386-95.
- 7 Williams JW, Plassman BL, Burke J, Benjamin S. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep )* 2010 Apr;*193*:1-727.
- 8 Iso-Markku P, Waller K, Kujala UM, Kaprio J. Physical activity and dementia: long-term follow-up study of adult twins. *Ann Med* 2015 Mar;*47*(2):81-7.
- 9 Nyberg J, Aberg MA, Schioler L, Nilsson M, Wallin A, Toren K, et al. Cardiovascular and cognitive fitness at age 18 and risk of early-onset dementia. *Brain* 2014 May;*137*(Pt 5):1514-23.
- 10 Guure CB, Ibrahim NA, Adam MB, Said SM. Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. *Biomed Res Int* 2017;*90*16924.
- 11 Hoffmann K, Sobol NA, Frederiksen KS, Beyer N, Vogel A, Vestergaard K, et al. Moderate-to-High Intensity Physical Exercise in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis* 2016;*50*(2):443-53.
- 12 Sobol NA, Hoffmann K, Frederiksen KS, Vogel A, Vestergaard K, Braendgaard H, et al. Effect of aerobic exercise on physical performance in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2016 Dec;*12*(12):1207-15.
- 13 Lee HS, Park SW, Park YJ. Effects of Physical Activity Programs on the Improvement of Dementia Symptom: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2016;*29*20146.
- 14 Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PG, van Berckel BN, Scheltens P, Scherder EJ, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev* 2016 Jan;*25*:13-23.



- 15 Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Apr 15;4:CD006489.
- 16 Anderiesen H, Scherder EJ, Goossens RH, Sonneveld MH. A systematic review-- physical activity in dementia: the influence of the nursing home environment. *Appl Ergon* 2014 Nov;45(6):1678-86.
- 17 Kim JM, Stewart R, Bae KY, Kim SW, Yang SJ, Park KH, et al. Role of BDNF val66met polymorphism on the association between physical activity and incident dementia. *Neurobiol Aging* 2011;32(3):551.e5-12.
- 18 Pedersen BK, Pedersen M, Krabbe KS, Bruunsgaard H, Matthews VB, Febbraio MA. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Exp Physiol* 2009 Sep 11;94(12):1153-60.
- 19 Coelho FG, Vital TM, Stein AM, Arantes FJ, Rueda AV, Camarini R, et al. Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014;39(2):401-8.
- 20 Pedersen BK. The Disease of Physical Inactivity- and the role of myokines in muscle-fat cross talk. *J Physiol* 2009 Sep 14;587:5559-68.
- 21 Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005 Apr;98(4):1154-62.
- 22 Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol* 2015 Feb;11(2):86-97.

## 9. Depression

### Konklusion og træningstype

Der er lav grad af evidens for en positiv effekt af konditionstræning på depressionssymptomer som tillæg til den medicinske behandling af milde og moderat svære depressioner. Den tilgængelige litteratur tillader ikke specifikke retningslinjer, hvad angår den fysiske træning, men i de enkeltstudier, der har vist signifikant effekt på depressionssymptomer, har træningsdosis og/eller intensitet været større end i de studier, der har vist negative resultater.

Personer med depression skal stile mod at være fysisk aktive svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet. Der kan ikke gives retningslinjer for valg af træningsform.

### Baggrund

Omkring 500.000 danskere bliver ramt af en svær depression i løbet af deres liv, prævalensen er 6 %. Udenlandske undersøgelser har opgjort, at forekomsten af depression i befolkningen i løbet af et år er 8 % (Psykiatrifonden.dk). Livstidsrisikoen er 17-18 % (Sundhedsstyrelsen 2007). I perioden 2010-2012 var ca. 1,6 % af befolkningen registreret i hospitalsvæsenet med diagnosen depression, ca. dobbelt så mange kvinder som mænd (Psykiatrifonden.dk).

Endnu flere oplever mildere former for depression. Kvinder rammes dobbelt så hyppigt som mænd. Nogle deprimerede føler sig kede af det eller triste, mens andre har svært ved at føle noget overhovedet; et kardinalsymptom er træthed. En deprimeret person plages ofte af skyldfølelse og selvbebrejdelser over ikke at slå til eller over ting, vedkommende har gjort forkert på et tidligere tidspunkt. Nogle har søvnproblemer. Andre plages af pinefuld indre uro, rastløshed og angst, som gør, at de ikke kan finde hvile. Appetitten er under en depression ofte nedsat. I enkelte tilfælde ses det modsatte – stærkt forøget appetit specielt efter kulhydratrige madvarer. Nedenfor er gengivet WHO's definition på en depression, der kræver behandling. Symptomerne skal være til stede hver dag eller næsten hver dag hele dagen gennem mindst 14 dage. Mindst 2 af følgende symptomer: 1) følelse af nedtrykthed, 2) markant nedsat lyst/interesser, 3) reduceret energi, svær træthed. Samt mindst 2 af følgende: 1) nedsat selvtillid eller selvfølelse, 2) selvbebrejdelser, svær skyldfølelse, 3) tanker om død eller selvmord, 4) tænke- og koncentrationsbesvær, 5) svær indre uro eller modsat: hæmning, 6) søvnforstyrrelser, 7) betydnings-

ningsfulde ændringer i vægt eller appetit. Opfylder man 2 af de første kriterier og 2 af de næste, har man en mild depression. Til en moderat depression hører mindst 4 af symptomerne fra den anden gruppe. En svær depression har alle 3 symptomer fra første gruppe og 5 af symptomerne fra sidste gruppe.

Depression ses ofte sammen med andre psykiske lidelser, bl.a. angst, skizofreni og borderline (1;2). Depression kan også optræde sammen med alvorlige fysiske lidelser som fx diabetes (3), kræft og hjertesygdom (4).

Det kan være svært at afgøre, om depressionen skyldes den fysiske eller psykiske sygdom, eller om depression i sig selv er en risikofaktor for at udvikle sygdommene.

Tværsnitsstudier viser en invers association mellem kondition og depressions-symptomer (5-7). Et studie fandt, at regelmæssig fysisk aktivitet var associeret med en lavere forekomst af depression (8). Et prospektivt epidemiologisk studie indikerer, at en god kondition nedsætter risikoen for depression (9). Endnu et prospektivt studie finder, at lav fitness er stærkere associeret med depression end fedme (10).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Der hersker uenighed i tolkningen af den tilgængelige litteratur vedr. effekten af fysisk træning på depressionssymptomer (11). En metaanalyse fra 2014 finder nogen, men beskeden, evidens for en positiv effekt af fysisk træning på depressionssymptomer som tillæg til den medicinske behandling af milde og moderat svære depressioner (12). En National klinisk retningslinje fra Sundhedsstyrelsen fra 2016 (13) baseres på et systematisk review (14) omfattende 7 randomiserede kontrollerede studier (RCT) n=496 deltagere, som blev suppleret med 3 RCT (15-17) fra en opdateret søgning, n=336 deltagere. De inkluderede studier var RCT, der sammenlignede træning i kombination med farmakologisk behandling over for farmakologisk behandling alene. Der blev således ikke inkluderet studier, hvor kontrolinterventionen var andet end farmakologisk behandling. Interventionen bestod af superviseret fysisk træning af en varighed af 2 uger til 12 måneder. Alle studierne fraset ét anvendte aerob træning. Ét studie kombinerede pulstræning med styrketræning. To studier inkluderede indlagte personer, mens to andre studier fokuserede på ambulante personer. Depressionssværhedsgrad for de inkluderede personer gik fra let til svær. Man fandt at træning som tillæg til farmakologisk behandling havde positiv effekt. Der blev ikke fundet forskel i frafald imellem de to interventioner. Kvaliteten af evidensen var samlet set meget lav.

En metaanalyse fra 2017 (18) inkluderede 35 studier med 2498 personer. Der var positiv effekt af fysisk træning på depressionssymptomer, men overordnet var studierne af meget lav kvalitet. Baseret på en vurdering af studierne kvalitet foretog forfatterne en analyse af fire studier af god kvalitet og konkluderede, at der ikke er evidens for en effekt af fysisk træning på depressionssymptomer.

## Mulige mekanismer

Den potentielt positive effekt på depression antages at være multifaktoriel (19). I den vestlige verden anses det for sundt at være fysisk aktiv, og den depressive person, der motionerer, kan forvente positiv feedback fra omverdenen og opnå social kontakt (20). Det er normalt at dyrke motion, hvorved en ringslutning kan opstå: Den, der motionerer, føler sig normal. Hvis man er fysisk aktiv ved relativt høj intensitet, er det svært samtidigt at tænke/spekulere meget, og den fysiske aktivitet kan benyttes som afledning for triste tanker.

Depressive personer lider ofte af træthed og uoverkommelighedsfølelse, hvilket kan medføre fysisk inaktivitet og tab af kondition og dermed øget træthed. Fysisk aktivitet øger konditionen og muskelstyrken og dermed det fysiske velvære.

Der er herudover en række teorier om, at hormonændringerne under fysisk aktivitet kan påvirke sindsstemningen. Dette gælder fx betaendorfin-niveauet og monoaminkoncentrationerne (21). Nogle depressive lider af angst med følelse af indre uro. Under fysisk aktivitet stiger pulsen, og man sveder. At opleve disse fysiologiske ændringer i forbindelse med normal fysisk udfoldelse, kan tænkes at give den depressive/angste person den vigtige erfaring, at det ikke er farligt at have høj puls, svede osv.

Det er muligt, at fysisk aktivitet har en direkte positiv effekt på hippocampus. Personer med depression har reduceret hippocampus' volumen (22), og behandling med antidepressiv medicin giver nydannelse af celler i hippocampus (23). Når man træner rotter, vokser hippocampus (24). Hos mennesker er det vist, at regelmæssig fysisk aktivitet i 3 måneder fører til en øgning af hippocampus' volumen samt forbedret korttidshukommelse (25).

BDNF (Brain derived neutropic factor) er en vækstfaktor for hippocampus. Personer med demens og depression har lave niveauer af BDNF i hjernen og i blodet. Hver gang man er fysisk aktiv, stiger BDNF både i hjernen, i blodet og også i musklerne. Det er muligt, at BDNF repræsenterer en væsentlig mekanisme, hvorved fysisk aktivitet kan påvirke depressionssymptomer (26;27).

## **Kontraindikationer**

Ingen generelle.

## Referenceliste

- 1 [www.psykiatrifonden.dk](http://www.psykiatrifonden.dk). 2017.
- 2 Tomko RL, Trull TJ, Wood PK, Sher KJ. Characteristics of borderline personality disorder in a community sample: comorbidity, treatment utilization, and general functioning. *J Pers Disord* 2014 Oct;28(5):734-50.
- 3 Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001 Jun;24(6):1069-78.
- 4 Benton T, Staab J, Evans DL. Medical co-morbidity in depressive disorders. *Ann Clin Psychiatry* 2007 Oct;19(4):289-303.
- 5 Tolmunen T, Laukkanen JA, Hintikka J, Kurl S, Viinamaki H, Salonen R, et al. Low maximal oxygen uptake is associated with elevated depressive symptoms in middle-aged men. *Eur J Epidemiol* 2006;21(9):701-6.
- 6 Galper DI, Trivedi MH, Barlow CE, Dunn AL, Kampert JB. Inverse association between physical inactivity and mental health in men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2006 Jan;38(1):173-8.
- 7 Thirlaway K, Benton D. Participation in physical activity and cardiovascular fitness have different effects on mental health and mood. *J Psychosom Res* 1992 Oct;36(7):657-65.
- 8 Paffenbarger RS, Jr., Lee IM, Leung R. Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994;377:16-22.
- 9 Sui X, Laditka JN, Church TS, Hardin JW, Chase N, Davis K, et al. Prospective study of cardiorespiratory fitness and depressive symptoms in women and men. *J Psychiatr Res* 2009 Feb;43(5):546-52.
- 10 Becofsky KM, Sui X, Lee DC, Wilcox S, Zhang J, Blair SN. A prospective study of fitness, fatness, and depressive symptoms. *Am J Epidemiol* 2015 Mar 1;181(5):311-20.
- 11 Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res* 2016 Jun;77:42-51:42-51.
- 12 Josefsson T, Lindwall M, Archer T. Physical exercise intervention in depressive disorders: meta-analysis and systematic review. *Scand J Med Sci Sports* 2014 Apr;24(2):259-72.
- 13 National klinisk retningsline for non-farmakologisk behandling af unipolar depression. Sundhedsstyrelsen; 2016.
- 14 Mura G, Moro MF, Patten SB, Carta MG. Exercise as an add-on strategy for the treatment of major depressive disorder: a systematic review. *CNS Spectr* 2014 Dec;19(6):496-508.

- 15 Daley AJ, Blamey RV, Jolly K, Roalfe AK, Turner KM, Coleman S, et al. A pragmatic randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of a facilitated exercise intervention as a treatment for postnatal depression: the PAM-PeRS trial. *Psychol Med* 2015 Aug;45(11):2413-25.
- 16 Kerling A, Tegtbur U, Gutzlaff E, Kuck M, Borchert L, Ates Z, et al. Effects of adjunctive exercise on physiological and psychological parameters in depression: a randomized pilot trial. *J Affect Disord* 2015 May 15;177:1-6.
- 17 Pfaff JJ, Alfonso H, Newton RU, Sim M, Flicker L, Almeida OP. ACTIVEDEP: a randomised, controlled trial of a home-based exercise intervention to alleviate depression in middle-aged and older adults. *Br J Sports Med* 2014 Feb;48(3):226- 32.
- 18 Krogh J, Hjorthoj C, Speyer H, Gluud C, Nordentoft M. Exercise for patients with major depression: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ Open* 2017 Sep 18;7(9):-e014820.
- 19 Salmon P. Effects of physical exercise on anxiety, depression, and sensitivity to stress: a unifying theory. *Clin Psychol Rev* 2001 Feb;21(1):33-61.
- 20 Scott MG. The contributions of physical activity to psychological development. *Res Q* 1960;31:307-20.
- 21 Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ* 2000 Jan 1;320(7226):26-30.
- 22 Campbell S, Marriott M, Nahmias C, MacQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2004 Apr;161(4):598-607.
- 23 Manji HK, Moore GJ, Chen G. Clinical and preclinical evidence for the neurotrophic effects of mood stabilizers: implications for the pathophysiology and treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry* 2000 Oct 15;48(8):740-54.
- 24 Bjornebekk A, Mathe AA, Brene S. The antidepressant effect of running is associated with increased hippocampal cell proliferation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005 Sep;8(3):357-68.
- 25 Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010 Feb;67(2):133-43.
- 26 Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia* 2009 Jul;52(7):1409-18.
- 27 Pedersen BK, Pedersen M, Krabbe KS, Bruunsgaard H, Matthews VB, Febbraio MA. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Exp Physiol* 2009 Sep 11;94(12):1153-60.

## 10. Diabetes, type 1

### Konklusion og træningstype

Mennesker med type 1-diabetes kan gennem fysisk træning forbedre deres kredsløbskondition ( $VO_2$  max) og opnå positive effekter på HbA1c, BMI og lipidprofil. Den fysiske træning kan i nogle tilfælde føre til et nedsat behov for insulin. Denne konklusion er primært baseret på resultater fra aerob superviseret træning.

Personer med diabetes skal instrueres i forholdsregler, så hypoglykæmi undgås. Forholdsregler omfatter blodsukkermonitorering, diætjustering samt insulinjustering.

Det gælder for både voksne og børn med type 1-diabetes, at de som alle andre bør følge Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet.

### Baggrund

Type 1-diabetes kan debutere i alle aldre, men hyppigst i aldersgruppen under 20 år. Sygdommen skyldes destruktion af betacellerne i pancreas, hvilket medfører, at insulinproduktionen ophører. Ætiologien er endnu ukendt, men miljøfaktorer (fx virus og kemiske forbindelser) og genetisk disposition er af betydning for, om sygdommen opstår. I 85-90 % af tilfældene er der tegn på, at autoimmune reaktioner indgår, og der kan i plasma være autoantistoffer mod bugspytkirtlens øceller eller insulin.

I Danmark anslår man, at ca. 30.000 har type 1-diabetes – svarende til ca. 10 % af alle personer med diabetes. Incidensen er let stigende og forekomsten er 10-15 % højere hos mænd end hos kvinder.

Regelmæssig fysisk aktivitet er associeret med et godt helbred, også for personer med type 1-diabetes (1). Et stort svensk tværsnitsstudie (2) analyserede data fra 4655 personer med type 1-diabetes i alderen 7 til 18 år og fandt en association mellem høje HbA1c-værdier og et lavt fysisk aktivitetsniveau. Et tværsnitsstudie inkluderede 130 voksne med type 1-diabetes. HbA1c-niveauer var lavere hos personer, der var fysisk aktive mere end 150 min. om ugen (HbA1c:  $7,2 \pm 1,0$  % versus  $7,8 \pm 1,1$  % versus  $8,0 \pm 1,0$  % hos personer, der var fysisk aktive henholdsvis mere end 150 min; mellem 0 og 149 min. eller 0 min.) (3).



Fysisk aktive personer med type 1-diabetes har færre komplikationer og lavere dødelighed (4). Et canadisk studie fandt, at mere end 60 % af voksne med type 1-diabetes ikke levede op til anbefalingerne, hvad angår fysisk aktivitet (5). Børn og unge med type 1-diabetes havde ligeledes et lavere fysisk aktivitetsniveau end anbefalet (6).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Patienter med type 1-diabetes har stor risiko for at udvikle kardiovaskulære sygdomme (7), og fysisk aktivitet nedsætter risikoen for denne udvikling (8). Det er derfor vigtigt, at personer med type 1-diabetes er regelmæssigt fysisk aktive. Insulinbehovet falder ved fysisk aktivitet, hvorfor patienten må reducere insulinindosis ved planlagt træning (9) og/eller indtage kulhydrat i tilslutning til træningen (10). Personer med type 1-diabetes har derfor brug for instruktion i, hvordan de kan undgå hypoglykæmi, således at de som andre kan få gavn af de positive effekter af fysisk aktivitet mod øvrige sygdomme.

Et systematisk review fra 2014 (11) analyserede effekten af fysisk træning til børn og unge med type 1-diabetes. Analysen inkluderede 26 studier (10 randomiserede og 16 non-randomiserede), n=756 deltagere. Interventionen varede i gennemsnit 12 uger, de fleste studier inkluderede træningssessioner varende 60 min. Træningsfrekvensen varierede mellem 1 og 5 gange om ugen. Studierne vurderede overvejende effekten af aerob træning eller en blanding af aerob og styrketræning. Meta-analysen viste positiv effekt af fysisk træning på HbA1c, BMI, triglycerider og kolesterol.

Endnu et systematisk review fra 2014 (12) undersøgte betydningen af fysisk træning hos voksne i alderen 15–50 år med type 1-diabetes. Studiet inkluderede 6 randomiserede forsøg, n=323 deltagere. Varighed af interventioner var 3 til 9 måneder, træningsfrekvens var fra daglig til 2 gange om ugen, og de enkelte sessioner varede fra 20 min. til 120 min., mens intensiteten varierede fra 50 % til 90 % af VO<sub>2</sub> peak. Træningen var superviseret i 5 studier. Træningen havde positiv effekt på fitness, og et af studierne rapporterede en positiv effekt på insulinindosis.

## Type 1-diabetes

Personer med type 1-diabetes opnår (lige som raske) en forbedring af insulinfølsomheden (13), hvilket er associeret med en mindre (ca. 5 %) reduktion i det eksogene insulinbehov (14). Endotelial dysfunktion karakteriserer nogle (15-18),

men ikke alle (19-23) personer med type 1- diabetes. Fysisk træning forbedrer den endoteliale funktion (24).

## Træningstype

Der er størst erfaring med aerob træning, men principielt kan personer med type1- diabetes deltage i alle former for sport, når kontraindikationer/forsigtighedsregler overholdes. Træningen bør være regelmæssig og planlagt af hensyn til insulinbehandling og -justering samt diætregulering.

Risikoen for hypoglykæmi er mindre i forbindelse med intervaltræning end kontinuerlig træning ved moderate intensiteter, idet træning ved høj intensitet stimulerer leverens glukoseproduktion mere end træning ved moderat intensitet (25). Risikoen for natlige tilfælde af hypoglykæmi er størst efter styrketræning (26).

## Mulige mekanismer

Fysisk træning øger den glukoseoptagelse i musklen, der induceres af muskelkontraktion. Blodets lipoproteiner synes at være af betydning for ateroskloseudviklingen, også hos personer med type1 diabetes (27). Fysisk træning påvirker blodets lipidsammensætning hensigtsmæssigt (28).

## Særlige forhold

Omhyggelig information til og uddannelse af patienten er meget vigtig. Patienten skal instrueres i forholdsregler, så hypoglykæmi undgås. Forholdsregler omfatter blodsukkermonitorering, diætjustering samt insulinjustering (29;30).

Nedenstående er praktiske råd, foreslået af Dansk Endokrinologisk Selskab i forbindelse med udarbejdelse af denne håndbog. Disse råd ligger i forlængelse af Diabetesforeningens retningslinjer ([www.diabetes.dk](http://www.diabetes.dk)).

Der henvises endvidere til Riddell et al.(31) samt til siden "Motion og type 1 – de bedste råd" på [www.diabetes.dk](http://www.diabetes.dk) (32).

For at undgå hypoglykæmi bør der indtages 10-20 g kulhydrat ½ time inden fysisk aktivitet. Under længerevarende fysisk aktivitet bør der indtages 10-20 g kulhydratsnack (frugt, juice eller sodavand) for hver ½ time med fysisk aktivitet, afhængig af træningsform og intensitet.

Ved påbegyndelse af et specifikt træningsprogram bør patienten måle sit blodsukker hyppigt, før, under og efter træningen og derved lære sin individuelle respons på en given belastning af en given varighed. Optræder hypoglykæmi alligevel, må insulinindosis nedjusteres. Injektion af insulin bør ske i en region, som ikke er aktiv under træningen (33), og udførelse af fysisk aktivitet umiddelbart efter anvendelse af hurtigtvirkende insulin kan ikke anbefales (34). Afhængig af type af sportsudøvelse kan der være forskelle i nødvendigheden og omfanget af kulhydratindtagelse og insulinreduktion. Specifikke guidelines for næsten alle former for sport findes (35).

Væskeindtag før og under fysisk aktivitet er vigtig, specielt ved længerevarende fysisk aktivitet i varmt vejr. Neuropati indebærer, at der skal rettes særlig opmærksomhed mod personens fødder, herunder fodtøj.

Anbefalingerne må individualiseres og tage hensyn til sendiabetiske komplikationer, men både konditions- og styrketræning kan anbefales, enten i kombination eller hver for sig.

Overordnet er faren ved at undlade fysisk aktivitet større end faren ved at være aktiv, men der gælder specielle forsigtighedsregler.

Fysisk aktivitet udskydes ved blodsukker  $>15$  mmol/l og samtidig ketonuri, samt blodsukker  $>17$  mmol/l uden ketonuri, før det er korrigeret. Hvis der måles et blodsukker mellem 5 og 6,9 lige inden motionsstart, anbefales det at indtage minimum 10 gram kulhydrat og måle blodsukker under og efter træning. Ved lavere blodsukker udskydes fysisk aktivitet, til blodsukker er korrigeret.

For børn gælder det, at man ved vedvarende højt blodsukker  $>17$  mmol/l bør være opmærksom på, om der kan være tale om begyndende ketoacidose. I så fald bør fysisk aktivitet udskydes, indtil ketonværdierne i blod eller urin er faldet til normalt niveau. Såfremt der ikke er mistanke om ketoacidose, er der ingen grund til at udskyde fysisk aktivitet, som jo netop kan være medvirkende til at få blodsukkeret til at falde. Ved lavt blodsukker ( $<4$  mmol/l) bør fysisk aktivitet udskydes, indtil blodsukkeret er korrigeret. Ved blodsukker mellem 4 og 6 mmol/l bør supplerende kulhydratindtag overvejes.

Ved hypertension anbefales det at undgå hård intensitetstræning eller træning involverende Valsalva-lignende manøvrer. Indtil blodtrykket er normaliseret anbefales det, at styrketræning udføres med lette vægte og i korte serier.

Ved perifer neuropati og truende fodsår afstås fra kropsbærende aktiviteter. Gentagne belastninger af neuropatiske fødder kan medføre ulcerationer og frakturer.

Løbe-/gå-bånd, lange gå-/joggingture og stepøvelser frarådes, mens ikke-kropsbærende fysisk aktivitet anbefales fx cykling, svømning og roning.

Man skal være opmærksom på, at personer med autonom neuropati kan have svær iskæmi uden iskæmisymptomer ("stum iskæmi"). Disse personer har typisk hvile-takykardi, ortostatisk hypotension og dårlig termoregulation. Der er risiko for pludselig hjertedød.

Henvielse til kardiolog, arbejds-ekg eller myokardiescintigrafi skal overvejes. Personer med autoimmun neuropati skal instrueres i at undgå fysisk aktivitet under kolde/varme temperaturer samt sørge for tilstrækkelig hydrering ved fysisk aktivitet.

## Referenceliste

- 1 Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia* 2012 Mar;55(3):542-51.
- 2 Beraki A, Magnuson A, Sarnblad S, Aman J, Samuelsson U. Increase in physical activity is associated with lower HbA1c levels in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a cross-sectional study based on the Swedish pediatric diabetes quality registry (SWEDIABKIDS). *Diabetes Res Clin Pract* 2014 Jul;105(1):119-25.
- 3 Carral F, Gutierrez JV, Ayala MC, Garcia G, Aguilar M. Intense physical activity is associated with better metabolic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013 Jul;101(1):45-9.
- 4 Tielmans SM, Soedamah-Muthu SS, De NM, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, et al. Association of physical activity with all-cause mortality and incident and prevalent cardiovascular disease among patients with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2013 Jan;56(1):82-91.
- 5 Plotnikoff RC, Taylor LM, Wilson PM, Courneya KS, Sigal RJ, Birkett N, et al. Factors associated with physical activity in Canadian adults with diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2006 Aug;38(8):1526-34.
- 6 Newton KH, Wiltshire EJ, Elley CR. Pedometers and text messaging to increase physical activity: randomized controlled trial of adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009 May;32(5):813-5.
- 7 Krolevski AS. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987;59:750-5.
- 8 Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, Dorman JS, Kriska AM, Orchard TJ, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol* 1993 Jan 1;137(1):74-81.
- 9 Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 2001 Apr;24(4):625-30.
- 10 Soo K, Furler SM, Samaras K, Jenkins AB, Campbell LV, Chisholm DJ. Glycemic responses to exercise in IDDM after simple and complex carbohydrate supplementation. *Diabetes Care* 1996 Jun;19(6):575-9.
- 11 Quirk H, Blake H, Tennyson R, Randell TL, Glazebrook C. Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Diabet Med* 2014 Oct;31(10):1163-73.
- 12 Yardley JE, Hay J, Abou-Setta AM, Marks SD, McGavock J. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014 Dec;106(3):393-400.

- 13 Yki-Jarvinen H, DeFronzo RA, Koivisto VA. Normalization of insulin sensitivity in type I diabetic subjects by physical training during insulin pump therapy. *Diabetes Care* 1984 Nov;7(6):520-7.
- 14 Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Henriksson J, Ostman J, Wahren J. Influence of physical training on formation of muscle capillaries in type I diabetes. *Diabetes* 1984 Sep;33(9):851-7.
- 15 Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993 Dec;88(6):2510-6.
- 16 McNally PG, Watt PA, Rimmer T, Burden AC, Hearnshaw JR, Thurston H. Impaired contraction and endothelium-dependent relaxation in isolated resistance vessels from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 1994 Jul;87(1):31-6.
- 17 Makimattila S, Virkamaki A, Groop PH, Cockcroft J, Utriainen T, Fagerudd J, et al. Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1996 Sep 15;94(6):1276-82.
- 18 Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Luo M, Meredith IT. Endothelial vasodilator function is related to low-density lipoprotein particle size and low-density lipoprotein vitamin E content in type 1 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000 Feb;35(2):292-9.
- 19 Calver A, Collier J, Vallance P. Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1992 Dec;90(6):2548-54.
- 20 Elliott TG, Cockcroft JR, Groop PH, Viberti GC, Ritter JM. Inhibition of nitric oxide synthesis in forearm vasculature of insulin-dependent diabetic patients: blunted vasoconstriction in patients with microalbuminuria. *Clin Sci (Lond)* 1993 Dec;85(6):687-93.
- 21 Makimattila S, Mantysaari M, Groop PH, Summanen P, Virkamaki A, Schlenzka A, et al. Hyperreactivity to nitrovasodilators in forearm vasculature is related to autonomic dysfunction in insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1997 Feb 4;95(3):618-25.
- 22 Pinkney JH, Downs L, Hopton M, Mackness MI, Bolton CH. Endothelial dysfunction in Type 1 diabetes mellitus: relationship with LDL oxidation and the effects of vitamin E. *Diabet Med* 1999 Dec;16(12):993-9.
- 23 Smits P, Kapma JA, Jacobs MC, Lutterman J, Thien T. Endothelium-dependent vascular relaxation in patients with type I diabetes. *Diabetes* 1993 Jan;42(1):148-53.
- 24 de MR, Van BD, Gomes MB, Tibirica E. Effects of non-supervised low intensity aerobic exercise training on the microvascular endothelial function of patients with type 1 diabetes: a non-pharmacological interventional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016 Jan 27;16:23.
- 25 Gueffi KJ, Ratnam N, Smythe GA, Jones TW, Fournier PA. Effect of intermittent high-intensity compared with continuous moderate exercise on glucose production and utilization in individuals with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007 Mar;292(3):E865-E870.

- 26 Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Balaa N, Malcolm J, et al. Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013 Mar;36(3):537-42.
- 27 Winocour PH, Durrington PN, Bhatnagar D, Mbewu AD, Ishola M, Mackness M, et al. A cross-sectional evaluation of cardiovascular risk factors in coronary heart disease associated with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1992 Dec;18(3):173-84.
- 28 Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002 Nov 7;347(19):1483-92.
- 29 Gueffi KJ, Jones TW, Fournier PA. New insights into managing the risk of hypoglycaemia associated with intermittent high-intensity exercise in individuals with type 1 diabetes mellitus: implications for existing guidelines. *Sports Med* 2007;37(11):937-46.
- 30 Briscoe VJ, Tate DB, Davis SN. Type 1 diabetes: exercise and hypoglycemia. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007 Jun;32(3):576-82.
- 31 Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017 May;5(5):377-90.
- 32 Diabetesforeningen. Motion og type 1 – de bedste råd.  
<https://diabetes.dk/diabetes-1/fysisk-aktivitet/motion-og-type-1-de-bedste-raad.aspx>
- 33 Koivisto VA, Felig P. Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients. *N Engl J Med* 1978 Jan 12;298(2):79-83.
- 34 Tuominen JA, Karonen SL, Melamies L, Bolli G, Koivisto VA. Exercise-induced hypoglycaemia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analogue. *Diabetologia* 1995 Jan;38(1):106-11.
- 35 Colberg S. The diabetic athlete. Prescription for exercise and sports. *Human Kinetics*; 2001.

# 11. Diabetes, type 2

## Konklusion og træningstype

Der er høj grad af evidens for, at fysisk træning har positiv effekt på glukosestofskiftet og kan reducere langtidsblodsukker (HbA1c). Det vides ikke, om fysisk træning som intervention har langtidseffekt på mikrovaskulær og makrovaskulær sygdom, hjertekarsygdom eller død. Epidemiologiske studier viser, at regelmæssig fysisk aktivitet og god fitness øger overlevelsen for personer med type 2-diabetes.

Der er dokumentation for, at superviseret fysisk træning har størst effekt. Patienten skal stile mod at være fysisk aktiv mindst svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet, men der opnås større effekt ved træning af større mængde og med højere intensiteter. Progressiv konditionstræning kan med fordel kombineres med styrketræning.

## Baggrund

Type 2-diabetes er en metabolisk sygdom karakteriseret ved hyperglykæmi og abnormiteter i glukose-, fedt- og proteinstofskiftet (1;2). Sygdommen skyldes insulinresistens i tværstribet muskulatur og en betacelledefekt, som forhindrer, at en forøget insulinsekretion kompenserer for insulinresistensen. Type 2-diabetes har næsten altid været til stede i flere år, inden diagnosen stilles, og mere end halvdelen af alle ny-diagnosticerede personer med type 2-diabetes viser tegn på sendiabetiske komplikationer. Disse omfatter særligt diabetiske storkarsygdomme i form af iskæmisk hjertesygdom, apopleksi og underekstremitets-iskæmi, men mikrovaskulære komplikationer som nefropati og retinopati, herunder særligt diabetisk makulopati, er også hyppigt forekommende. For personer med nyopdaget type 2-diabetes er prævalensen for perifer arteriosklerose 15 %, iskæmisk hjertesygdom 15 %, apopleksi 5 %, retinopati 5-15 % og mikroalbuminuri 30 %. Man finder endvidere høj forekomst af andre risikofaktorer, således er 80 % overvægtige, 60-80 % har hypertension og 40-50 % har dyslipidæmi (3-5). Personer med type 2-diabetes har en overdødelighed på 60 % (3-5). Multifaktoriel intensiv intervention forebygger sendiabetiske komplikationer (6).

Ifølge Det Danske Diabetesregister var der i 2012 omkring 320.000 personer med diabetes i Danmark. Det anslås, at der derudover er omkring 60.000 mennesker, som endnu ikke har opdaget, at de har diabetes. Derudover skønnes det, at omkring 300.000 personer i Danmark har forstadier til diabetes.



Regelmæssig fysisk aktivitet og fitness nedsætter risikoen for type 2-diabetes, og der eksisterer en dosis-respons sammenhæng. Den relative risikoreduktion er størst for moderate aktiviteter, men den samlede gevinst stiger ved store mængder fysisk aktivitet (7-10). Regelmæssig fysisk aktivitet (11) og fitness, men ikke vægttab (12) nedsætter risikoen for kardiovaskulær død hos personer med type 2-diabetes. En metaanalyse viser, at stillesiddende adfærd i form af TV-kigning øger risikoen for type 2-diabetes (13).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

### Effekt på metabolisk kontrol

Den positive effekt af at træne personer med type 2-diabetes er særdeles veldokumenteret, og der er international konsensus om, at fysisk træning sammen med diæt og medicin er de tre hjørnestene i behandlingen af diabetes (14-16).

Adskillige reviews (17;18) og metaanalyser (19-23) rapporterer, at fysisk træning signifikant forbedrer HbA1c.

Et dansk randomiseret studie (U-TURN) (24) viste, at intensiv livsstilsintervention med vægt på stor mængde fysisk træning af høj intensitet kan erstatte den blodsukker-reducerende medicinske behandling, hvad angår effekt på blodglukose. Efter 1 års intervention (intention- to-treat) kunne 73 % af personerne reducere den medicinske behandling, herunder havde 56 % ikke længere behov for blodsukker-nedsættende medicin. Denne effekt blev opnået samtidig med, at langtidsblodsukker (HbA1c) blev reduceret. Interventionen var fuldt superviseret i de første 4 måneder, hvorefter supervisionen gradvist blev reduceret til 1-2 gange om ugen. Deltagerne i livsstilsinterventionen gennemførte 82 % af alle planlagte træningspas.

En metaanalyse fra 2011 (22) konkluderer, at både superviseret struktureret aerob træning, styrketræning og kombineret træning har positiv effekt på HbA1c, hvori- mod der ikke er signifikant effekt af usuperviserede aktiviteter. Fysisk træning mere end 150 min. per uge er associeret med større effekt på HbA1c sammenlignet med mindre mængder af træning.

En metaanalyse fra 2016 konkluderer, at fysisk træning ved høj intensitet mere effektivt reducerer HbA1c end ved mere moderate intensiteter (23).

En metaanalyse fra 2014 (25) viser, at superviseret gangtræning har positiv effekt på HbA1c.

Systematiske reviews fra 2014 (26) og 2009 (27) finder, at aerob træning og styrketræning lige effektivt reducerer HbA1c.

### Effekt på kondition og muskelstyrke

Dårlig kondition er en uafhængig prognostisk markør for død hos personer med type 2-diabetes (28-30). En metaanalyse (31) vurderer effekten af mindst 8 ugers fysisk træning på den maksimale iltoptagelse ( $VO_2\max$ ). I alt 266 personer med type 2-diabetes indgik i metaanalysen. Den gennemsnitlige træningsmængde bestod af 3,4 sessioner pr. uge; varighed 49 min. pr. session; intensitet 50-75 % af maksimal puls og varede i gennemsnit 20 uger. Samlet var der en stigning i  $VO_2\max$  på 11,8 % i træningsgruppen versus et fald på 1 % i kontrolgruppen.

### Motivation

Personer med type 2-diabetes kan i nogle tilfælde motiveres til at ændre fysiske aktivitetsvaner efter konsultation med læge eller andet sundhedsfagligt personale (32). Fysisk inaktive personer ( $n=70$  deltagere) med type 2-diabetes modtog standardinformation om, at "regelmæssig fysisk aktivitet fremmer sundheden". De blev derefter randomiseret til enten ingen konsultation eller 30 min. individuel konsultation med information/instruktion om fysisk aktivitet (33). Interventionsgruppen forøgede mængden af moderat fysisk aktivitet vurderet ved accelerometermålinger ( $p<0,001$ ) og opnåede et signifikant fald i systolisk blodtryk ( $p<0,05$ ) og HbA1c ( $p<0,05$ ).

En metaanalyse fra 2016 fandt, at sms-beskeder om motion og kost havde positiv effekt på adfærd og HbA1c (34).

"Små skridt-programmet" (First Step Program (FSP)) er udviklet i samarbejde med en række diabetesorganisationer (35-38). Programmet sigter mod at øge personernes forståelse for betydningen af at gå i dagligdagen og på arbejdet. Der anvendes en skridttæller til at monitorere daglig aktivitet og som feedback og opmuntring til at øge antallet af skridt i dagligdagen. FSP blev anvendt som intervention i en gruppe personer med type 2-diabetes (39). Overvægtige personer med type 2-diabetes ( $n=47$  deltagere) blev randomiseret til FSP eller kontrol. FSP-gruppen øgede antallet af skridt med 3000 skridt/dag ( $p<0,0001$ ).

### Andre effekter

Et randomiseret studie fandt, at intensiv medicinsk behandling med henblik på at sænke HbA1c var uden signifikant effekt på sygelighed, men overraskende medførte en signifikant øgning af dødeligheden (40). Ud fra førnævnte interventionsstudier, der viser positiv effekt på HbA1c, kan man derfor ikke konkludere, at dette i sig selv vil medføre en positiv effekt på sygdom og død.

Look AHEAD-studiet (41) er til dags dato det eneste studie, der har vurderet effekten af livsstilsintervention til personer med type 2-diabetes på kardiovaskulær sygdom. Studiet inkluderede 16 centre i USA og 5.145 overvægtige/svært overvægtige personer med type 2-diabetes. Interventionen sigtede mod vægttab som resultat af diæt og motion. Studiet blev stoppet efter knap 10 år og fandt ingen effekt på sygdom eller død. Der var et større vægttab i interventionsgruppen. Imidlertid var der meget ringe effekt på fitness og fysisk aktivitetsniveau. Efter 4 år havde forsøgspersonerne i interventionsgruppen kun øget deres aktivitetsniveau af moderat til hård intensitet til 10 min. per uge, og mere end 80 % af deltagerne levede ikke op til målet om 150 min. fysisk aktivitet om ugen. Den fysiske træning var ikke superviseret og havde ringe effekt på fitness (41;42). Look AHEAD-studiet viser således, at vægttab alene og/eller en øgning af den fysiske træning med 10 min. per uge ikke har effekt på mikrovaskulær og makrovaskulær sygdom. Høje postprandiale glukoseniveauer er angiveligt tættere koblet til udvikling af mikrovaskulær og makrovaskulær sygdom, samt kardiovaskulær morbiditet end faste-glukose og HbA1c (43). Det er derfor interessant, at fysisk aktivitet effektivt reducerer postprandial hyperglykæmi (43;44).

Da en forøgelse af insulinfølsomheden som følge af fysisk træning (38;45-49) medfører, at en større mængde glukose kan optages i de insulinfølsomme væv med et mindre forbrug af insulin, er det ovennævnte fald i glykæmisk niveau forventeligt. Det er således også en klinisk erfaring, at en øget insulinfølsomhed som følge af vægttab og/eller fysisk træning må ledsages af en reduktion i evt. antidiabetisk tablet- eller insulinbehandling. En reduktion af hyperinsulinæmien, i fald en sådan er til stede, er ligeledes vist, både med (38;45;50;51) og uden (47;49;52;53) diætintervention. Flere studier har dog vist uændret, forhøjet insuliniveau efter træning (46;48;52;54-65), men aldrig en stigning.

## Mulige mekanismer

Der findes en omfattende litteratur vedrørende de fysiologiske effekter af fysisk træning på type 2-diabetes, men mekanismerne skal kun kort berøres her. Fysisk træning øger insulinfølsomheden i den trænede muskel og den muskelkontraktionsinducerede glukoseoptagelse i musklen. Mekanismerne omfatter øget postreceptor-insulinsignalering (66), øget glukosetransportør (GLUT4) mRNA og GLUT4 protein (67), øget glykogensyntaseaktivitet (68) og heksokinase (69), nedsat frigivelse og øget clearance af frie fede syrer (70), samt øget tilførsel af glukose til musklerne pga. øget muskelkapillærnet og blodgennemstrømning (69;71;72). Styrketræning øger den insulinmedierede glukoseoptagelse, GLUT4-indhold og insulinsignalering i skeletmuskulaturen hos personer med type 2-diabetes (73). Fysisk aktivitet øger blodgennemstrømningen og dermed såkaldt sheer stress på

karvæggen, som antages at være et stimulus for endotelderiveret nitrogenoxid, som inducerer glatmuskelcelle-relaksering og vasodilation (74). Den antihypertensive effekt antages at være medieret via en mindre sympatikusinduceret vasokonstriktion i trænet tilstand (75).

## Særlige forhold

De fleste personer med type 2-diabetes kan være fysisk aktive uden særlige forholdsregler. Det er dog vigtigt, at personer, der behandles med sulfonylurinstof, postprandiale regulatorer eller insulin, instrueres i forholdsregler, så hypoglykæmi undgås. Forholdsregler omfatter blodsukkermonitorering, diætjustering samt medicinjustering.

Nedenstående er praktiske råd, foreslået af Dansk Endokrinologisk Selskab i forbindelse med udarbejdelse af denne håndbog. Disse råd ligger i forlængelse af Diabetesforeningens retningslinjer ([www.diabetes.dk](http://www.diabetes.dk)).

For at undgå hypoglykæmi bør der indtages 10-15 g kulhydrat ½ time inden fysisk aktivitet. Under længerevarende fysisk aktivitet bør 10-20 g kulhydratsnack (frugt, juice eller sodavand) indtages for hver ½ times fysisk aktivitet.

Ved påbegyndelse af et specifikt træningsprogram bør patienten måle sit blodsukker hyppigt, før, under og efter træningen og derved lære sin individuelle respons på en given belastning af en given varighed. Ved blodsukker under 6,9 mmol/l bør der indtages minimum 20 gram kulhydrat inden igangsættelse af fysisk aktivitet og undervejs i træningen.

Optræder hypoglykæmi alligevel, må insulindosis eller perorale antidiabetika nedjusteres. Injektion af insulin bør ske i en region, som ikke er aktiv under træningen (76), og udførelse af fysisk aktivitet umiddelbart efter anvendelsen af regulær insulin eller en hurtigtvirkende analog kan ikke anbefales (77).

Mange personer med type 2-diabetes har kroniske komplikationer i bevægeapparatet (fx smertende arthroses) og iskæmisk hjertekarsygdom. Neuropati indebærer, at der skal rettes særlig opmærksomhed mod den motionerende diabetespatients fødder, herunder fodtøj.

Anbefalingerne må derfor i vid udstrækning individualiseres, men både konditions- og styrketræning kan anbefales, enten i kombination eller hver for sig.

Overordnet er faren ved at undlade fysisk aktivitet større end faren ved at udføre fysisk aktivitet, men der gælder specielle forsigtighedsregler.

Fysisk aktivitet udskydes ved blodsukker  $>17$  mmol/l, indtil det er korrigeret. Det samme gælder ved lavt blodsukker  $< 7$  mmol/l.

Ved hypertension og aktiv proliferativ retinopati anbefales det at undgå hård intensitetstræning eller træning involverende Valsalva-lignende manøvrer. Indtil blodtrykket er normaliseret, anbefales det, at styrketræning udføres med lette vægte og i korte serier.

Ved perifer neuropati og risiko for udvikling af fodsår afstås fra kropsbærende aktiviteter. Gentagne belastninger af neuropatiske fødder kan medføre ulcerationer og frakturer.

Løbe-/gå-bånd, lange gå-/joggingture og stepøvelser frarådes, mens ikke-vægtbærende fysisk aktivitet anbefales fx cykling, svømning, roning og stolemotion.

Man skal være opmærksom på personer med autonom neuropati, der kan have svær iskæmi uden iskæmisymptomer ("stum iskæmi"). Disse personer har typisk hvile-takykardi, ortostatisme og dårlig termoregulation. Der er risiko for pludselig hjertedød. Henvielse til kardiolog, arbejds-ekg eller myokardiescintigrafi skal overvejes. Personer med autonom neuropati skal instrueres i at undgå fysisk aktivitet under kolde/varme temperaturer samt sørge for sufficient hydrering ved fysisk aktivitet.

## Referenceliste

- 1 Beck-Nielsen H, Henriksen JE, Hermansen K, Madsen LD, Olivarius NF, Mandrup-Poulsen TR, et al. [Type 2 diabetes and the metabolic syndrome – diagnosis and treatment]. Copenhagen: Lægeforeningens forlag; 2000. Report No.: 6.
- 2 Campbell RK. Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies. *J Am Pharm Assoc* (2003 ) 2009 Sep;49 Suppl 1:S3-S9.
- 3 Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979 May 11;241(19):2035-8.
- 4 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993 Feb;16(2):434-44.
- 5 Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Factors predictive of long-term coronary heart disease mortality among 10,059 male Israeli civil servants and municipal employees. A 23-year mortality follow-up in the Israeli Ischemic Heart Disease Study. *Cardiology* 1993;82(2-3):100-21.
- 6 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003 Jan 30;348(5):383-93.
- 7 Smith AD, Crippa A, Woodcock J, Brage S. Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia* 2016 Dec;59(12):2527-45.
- 8 Pai LW, Li TC, Hwu YJ, Chang SC, Chen LL, Chang PY. The effectiveness of regular leisure-time physical activities on long-term glycemic control in people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016 Mar;113:77-85.
- 9 Huai P, Han H, Reilly KH, Guo X, Zhang J, Xu A. Leisure-time physical activity and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Endocrine* 2016 May;52(2):226-30.
- 10 Zaccardi F, O'Donovan G, Webb DR, Yates T, Kurl S, Khunti K, et al. Cardiorespiratory fitness and risk of type 2 diabetes mellitus: A 23-year cohort study and a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2015 Nov;243(1):131-7.
- 11 Reddigan JI, Ardern CI, Riddell MC, Kuk JL. Relation of physical activity to cardiovascular disease mortality and the influence of cardiometabolic risk factors. *Am J Cardiol* 2011 Nov 15;108(10):1426-31.
- 12 Church TS, Lamonte MJ, Barlow CE, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. *Arch Intern Med* 2005 Oct 10;165(18):2114-20.

- 13 Grontved A, Hu FB. Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2011 Jun 15;305(23):2448-55.
- 14 Joslin EP, Root EF, White P. The treatment of diabetes mellitus. Philadelphia: Lea & Febiger; 1959.
- 15 American Diabetes Association. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2002;Jan(25):S1-S147.
- 16 Albright A, Franz M, Hornsby G, Kriska A, Marrero D, Ullrich I, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2000 Jul;32(7):1345-60.
- 17 Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 Oct;27(10):2518-39.
- 18 Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G, Corigliano G, Balducci S. Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. *Acta Diabetol* 2010 Mar;47(1):15-22.
- 19 Boule NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001 Sep 12;286(10):1218-27.
- 20 Thomas DE, Elliott EJ, Naughton GA. Exercise for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jul;19(3):CD002968.
- 21 Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006 Nov;29(11):2518-27.
- 22 Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011 May 4;305(17):1790-9.
- 23 Liubaerjijin Y, Terada T, Fletcher K, Boule NG. Effect of aerobic exercise intensity on glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Acta Diabetol* 2016 Oct;53(5):769-81.
- 24 Johansen MY, MacDonald CS, Hansen KB, Karstoft K, Christensen R, Pedersen M, et al. Effect of an Intensive Lifestyle Intervention on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 Aug 15;318(7):637-46.
- 25 Qiu S, Cai X, Schumann U, Velders M, Sun Z, Steinacker JM. Impact of walking on glycemic control and other cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2014 Oct 17;9(10):e109767.
- 26 Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2014 Apr;44(4):487-99.
- 27 Irvine C, Taylor NF. Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Aust J Physiother* 2009;55(4):237-46.

- 28 Wei M, Gibbons LW, Kampert JB, Nichaman MZ, Blair SN. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000 Apr 18;132(8):605-11.
- 29 Kohl HW, Gordon NF, Villegas JA, Blair SN. Cardiorespiratory fitness, glycemic status, and mortality risk in men. *Diabetes Care* 1992 Feb;15(2):184-92.
- 30 Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002 Mar 14;346(11):793-801.
- 31 Boule NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003 Aug;46(8):1071-81.
- 32 Kirk A, Mutrie N, MacIntyre P, Fisher M. Increasing physical activity in people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003 Apr;26(4):1186-92.
- 33 Marcus BH, Simkin LR. The transtheoretical model: applications to exercise behavior. *Med Sci Sports Exerc* 1994 Nov;26(11):1400-4.
- 34 Arambepola C, Ricci-Cabello I, Manikavasagam P, Roberts N, French DP, Farmer A. The Impact of Automated Brief Messages Promoting Lifestyle Changes Delivered Via Mobile Devices to People with Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *J Med Internet Res* 2016 Apr;18(4):e86.
- 35 Tudor-Locke CE, Myers AM, Rodger NW. Development of a theory-based daily activity intervention for individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2001 Jan;27(1):85-93.
- 36 Tudor-Locke C, Myers AM, Rodger NW. Formative evaluation of The First Step Program: a practical intervention to increase daily pphysical activity. *Can J Diabetes Care* 2000;24:34-8.
- 37 Tudor-Locke C, Myers AM, Bell RC, Harris S, Rodger NW. Preliminary outcome evaluation of The First Step Program: a daily physical activity intervention for individuals with type 2 diabetes. *Patient Educ Couns* 2002;47:23-8.
- 38 Yamanouchi K, Shinozaki T, Chikada K, Nishikawa T, Ito K, Shimizu S, et al. Daily walking combined with diet therapy is a useful means for obese NIDDM patients not only to reduce body weight but also to improve insulin sensitivity. *Diabetes Care* 1995 Jun;18(6):775-8.
- 39 Tudor-Locke C, Bell RC, Myers AM, Harris SB, Ecclestone NA, Lauzon N, et al. Controlled outcome evaluation of the First Step Program: a daily physical activity intervention for individuals with type II diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004 Jan;28(1):113-9.
- 40 Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
- 41 Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013 Jul 11;369(2):145-54.



- 42 Unick JL, Gaussoin SA, Hill JO, Jakicic JM, Bond DS, Hellgren M, et al. Four-Year Physical Activity Levels among Intervention Participants with Type 2 Diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2016 Dec;48(12):2437-45.
- 43 Kearney ML, Thyfault JP. Exercise and Postprandial Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2015 Jun 15.
- 44 MacLeod SF, Terada T, Chahal BS, Boule NG. Exercise lowers postprandial glucose but not fasting glucose in type 2 diabetes: a meta-analysis of studies using continuous glucose monitoring. *Diabetes Metab Res Rev* 2013 Nov;29(8):593-603.
- 45 Bogardus C, Ravussin E, Robbins DC, Wolfe RR, Horton ES, Sims EA. Effects of physical training and diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984 Apr;33(4):311-8.
- 46 Krotkiewski M, Lonroth P, Mandroukas K, Wroblewski Z, Rebuffe-Scrive M, Holm G, et al. The effects of physical training on insulin secretion and effectiveness and on glucose metabolism in obesity and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985 Dec;28(12):881-90.
- 47 Dela F, Larsen JJ, Mikines KJ, Ploug T, Petersen LN, Galbo H. Insulin-stimulated muscle glucose clearance in patients with NIDDM. Effects of one-legged physical training. *Diabetes* 1995 Sep;44(9):1010-20.
- 48 Mourier A, Gautier JF, De Kerviler E, Bigard AX, Villette JM, Garnier JP, et al. Mobilization of visceral adipose tissue related to the improvement in insulin sensitivity in response to physical training in NIDDM. Effects of branched-chain amino acid supplements. *Diabetes Care* 1997 Mar;20(3):385-91.
- 49 Trovati M, Carta Q, Cavalot F, Vitali S, Banaudi C, Lucchina PG, et al. Influence of physical training on blood glucose control, glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1984 Sep;7(5):416-20.
- 50 Barnard RJ, Ugianskis EJ, Martin DA, Inkeles SB. Role of diet and exercise in the management of hyperinsulinemia and associated atherosclerotic risk factors. *Am J Cardiol* 1992 Feb 15;69(5):440-4.
- 51 Halle M, Berg A, Garwers U, Baumstark MW, Knisel W, Grathwohl D, et al. Influence of 4 weeks' intervention by exercise and diet on low-density lipoprotein subfractions in obese men with type 2 diabetes. *Metabolism* 1999 May;48(5):641-4.
- 52 Vanninen E, Uusitupa M, Siitonen O, Laitinen J, Lansimies E. Habitual physical activity, aerobic capacity and metabolic control in patients with newly-diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: effect of 1-year diet and exercise intervention. *Diabetologia* 1992 Apr;35(4):340-6.
- 53 Di GX, Teng WP, Zhang J, Fu PY. Exercise therapy of non-insulin dependent diabetes mellitus a report of 10 year studies. The efficacy of exercise therapy. *Chin Med J (Engl)* 1993 Oct;106(10):757-9.
- 54 Ronnema T, Mattila K, Lehtonen A, Kallio V. A controlled randomized study on the effect of long-term physical exercise on the metabolic control in type 2 diabetic patients. *Acta Med Scand* 1986;220(3):219-24.

- 55 Wing RR, Epstein LH, Paternostro-Bayles M, Kriska A, Nowalk MP, Gooding W. Exercise in a behavioural weight control programme for obese patients with Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1988 Dec;31(12):902-9.
- 56 Lehmann R, Vokac A, Niedermann K, Agosti K, Spinass GA. Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995 Nov;38(11):1313-9.
- 57 Dunstan DW, Mori TA, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V, Morton AR, et al. The independent and combined effects of aerobic exercise and dietary fish intake on serum lipids and glycaemic control in NIDDM. A randomized controlled study. *Diabetes Care* 1997 Jun;20(6):913-21.
- 58 Eriksson J, Tuominen J, Valle T, Sundberg S, Sovijarvi A, Lindholm H, et al. Aerobic endurance exercise or circuit-type resistance training for individuals with impaired glucose tolerance? *Horm Metab Res* 1998 Jan;30(1):37-41.
- 59 Lehmann R, Engler H, Honegger R, Riesen W, Spinass GA. Alterations of lipolytic enzymes and high-density lipoprotein subfractions induced by physical activity in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2001 Jan;31(1):37-44.
- 60 Ruderman NB, Ganda OP, Johansen K. The effect of physical training on glucose tolerance and plasma lipids in maturity-onset diabetes. *Diabetes* 1979 Jan;28 Suppl 1:89-92.
- 61 Schneider SH, Amorosa LF, Khachadurian AK, Ruderman NB. Studies on the mechanism of improved glucose control during regular exercise in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984 May;26(5):355-60.
- 62 Reitman JS, Vasquez B, Klimes I, Nagulesparan M. Improvement of glucose homeostasis after exercise training in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1984 Sep;7(5):434-41.
- 63 Allenberg K, Johansen K, Saltin B. Skeletal muscle adaptations to physical training in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1988;223(4):365-73.
- 64 Hornsby WG, Boggess KA, Lyons TJ, Barnwell WH, Lazarchick J, Colwell JA. Hemostatic alterations with exercise conditioning in NIDDM. *Diabetes Care* 1990 Feb;13(2):87-92.
- 65 Walker KZ, Piers LS, Putt RS, Jones JA, O'Dea K. Effects of regular walking on cardiovascular risk factors and body composition in normoglycaemic women and women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999 Apr;22(4):555-61.
- 66 Dela F, Handberg A, Mikines KJ, Vinten J, Galbo H. GLUT 4 and insulin receptor binding and kinase activity in trained human muscle. *J Physiol* 1993 Sep;469:615-24.
- 67 Dela F, Ploug T, Handberg A, Petersen LN, Larsen JJ, Mikines KJ, et al. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes* 1994 Jul;43(7):862-5.
- 68 Ebeling P, Bourey R, Koranyi L, Tuominen JA, Groop LC, Henriksson J, et al. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration, and glycogen synthase activity. *J Clin Invest* 1993 Oct;92(4):1623-31.

- 69 Coggan AR, Spina RJ, Kohrt WM, Holloszy JO. Effect of prolonged exercise on muscle citrate concentration before and after endurance training in men. *Am J Physiol* 1993 Feb;264(2 Pt 1):E215-E220.
- 70 Ivy JL, Zderic TW, Fogt DL. Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev* 1999;27:1-35.
- 71 Mandroukas K, Krotkiewski M, Hedberg M, Wroblewski Z, Bjorntorp P, Grimby G. Physical training in obese women. Effects of muscle morphology, biochemistry and function. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1984;52(4):355-61.
- 72 Saltin B, Henriksson J, Nygaard E, Andersen P, Jansson E. Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. *Ann N Y Acad Sci* 1977;301:3-29.
- 73 Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004 Feb;53(2):294-305.
- 74 McAllister RM, Hirai T, Musch TI. Contribution of endothelium-derived nitric oxide (EDNO) to the skeletal muscle blood flow response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995 Aug;27(8):1145-51.
- 75 Alam S, Stolinski M, Pentecost C, Boroujerdi MA, Jones RH, Sonksen PH, et al. The effect of a six-month exercise program on very low-density lipoprotein apolipoprotein B secretion in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Feb;89(2):688-94.
- 76 Koivisto VA, Felig P. Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients. *N Engl J Med* 1978 Jan 12;298(2):79-83.
- 77 Tuominen JA, Karonen SL, Melamies L, Bolli G, Koivisto VA. Exercise-induced hypoglycaemia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analogue. *Diabetologia* 1995 Jan;38(1):106-11.

## 12. Fibromyalgi

### Konklusion og træningstype

Der er moderat grad af evidens for langvarig positiv effekt af graderet fysisk træning på livskvalitet, smerter og fysisk funktion.

Fibromyalgi anses for at være en del af et smertekontinuum fra kroniske regionale smerter over generaliserede smerter til fibromyalgi og hørende under betegnelsen funktionelle lidelser.

Et vigtigt princip er at starte ved lav belastning og intensitet og gradvist øge disse. Utrænede personer vil ofte klage over smerter ved vægtbærende motion og fysisk aktivitet, der indebærer en excentrisk komponent. Det anbefales derfor, at man forsøger at forebygge oplevelsen af smerter ved den fysiske træning. Det er baggrunden for, at det initiale træningsprogram bør omfatte ikke-vægtbærende motion uden excentrisk komponent. Træningen skal individualiseres og kan initialt med fordel være superviseret og bør kombineres med kognitiv adfærdsterapi. Det er dog vigtigt at understrege, at der på længere sigt ikke er kontraindikationer for nogen form for fysisk træning. Efterhånden skal træningen integreres i dagligdagen, evt. med involvering af patientforeninger og gymnastikforeninger. Målet er at være fysisk aktiv svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet.

### Baggrund

I Danmark bruges begrebet funktionelle lidelser traditionelt som en samlebetegnelse for en række tilstande og lidelser, som alle er kendetegnet ved at personen har et eller flere fysiske symptomer, som efter relevant udredning ikke kan forklares ved anden påviselig fysisk eller psykisk sygdom, og som påvirker funktions-evne og livskvalitet i væsentlig grad. Blandt de funktionelle lidelser med specifikke syndromdiagnoser, der har størst hyppighed og sygdomsbyrde, findes bl.a. fibromyalgi. (1).

Der er generelt faglig enighed om, at funktionelle tilstande og lidelser bedst forstås ud fra en multifaktoriel sygdomsopfattelse, herunder bio-psyko-soziale sygdomsmodeller som inddrager både biologiske, psykiske og sociokulturelle årsager til og følger af sygdom (1).

Fibromyalgi anses for at være en del af et smertekontinuum fra kroniske regionale smerter over generaliserede smerter til fibromyalgi. Man anvender i dag ofte betegnelsen "udbredte smerter i bevægeapparatet" (2), men nærværende kapitel har søgt evidens i den videnskabelige litteratur om fibromyalgi.

Personer med fibromyalgi er den mest undersøgte, og dermed bedst karakteriserede, undergruppe af personer med generaliserede smerter i bevægeapparatet (3).

Fibromyalgi forekommer i befolkningen med en prævalens på 2 % til 8 % (4-5).

Klassifikationskriterier for fibromyalgi er beskrevet af American College of Rheumatology (7) og senere justeret i en konsensusrapport fra 1996 (8). Fibromyalgi er betegnelsen for et symptomkompleks, der optræder hos personer med udbredte diffuse behandlingsresistente, ikke-inflammatoriske sene- og muskelsmerter af mindst 3 måneders varighed.

Diagnosen fibromyalgi indebærer: 1) generaliseret smerte af mindst 3 måneders varighed i begge kropshalvdele samt over og under umbilicus og 2) tilstedeværelse af smerte ved palpation af mindst 11 ud af 18 tenderpoints.

Ifølge 2010-kriterierne, der er udviklet til diagnostisk brug, klassificeres patienten på baggrund af ledsagesymptomernes sværhedsgrad (Symptom Severity (SS scale)) samt på baggrund af smerteudbredelse (Widespread Pain Indeks (WPI)). WPI-scoren anvendes til at karakterisere fibromyalgi, og korrelerer stærkt med fund ved tender point-undersøgelsen (antal tender points). SS-scoren karakteriserer symptombilledet og identificerer bedst personer diagnosticeret med ACR-klassifikationskriterierne (9;10). Nedsat muskelstyrke og hurtig udtrætning er almindeligt forekommende symptomer. Andre symptomer er søvnbesvær, koncentrationsbesvær, hovedpine, nedsat smertetærskel, føleforstyrrelser og depression.

Lav fitness er associeret med graden af smerter (11). Syndromet debuterer oftest i 30-40- års alderen med en kønsratio 7:1 mellem kvinder og mænd. Debut efter 55-års alderen er sjælden. I en undersøgelse af 2.596 personer med fibromyalgi fandt man, at halvdelen havde været vurderet af 3-6 sundhedsprofessionelle før, diagnosen blev stillet, mens ca. 25 % var henvist til flere end 6 sundhedsprofessionelle (12).

Mange personer med fibromyalgi har dårlig kondition (13-17). Det er uvist, om den dårlige kondition og muskelstyrke udelukkende er en følge af fibromyalgisyndromet, eller om den bidrager ætiologisk til sygdommen.

Inflammation er ikke en del af sygdomskomplekset. Der er påvist ændringer i det nociceptive system, der omfatter funktionsforstyrrelser i centrale smerteregulerende mekanismer med abnorm transmission, modulation og integration af smertefulde stimuli som en vigtig patogenetisk faktor (18).

Fibromyalgi er svært behandlelig, og der er ingen medicinsk behandling, der har vist afgørende effekt (19). Målinger af funktionsevnen hos en gruppe kvinder med fibromyalgi rekrutteret fra specialafdeling viser, at denne målgruppe kan udvise betydeligt større funktionsevnedensættelse end personer med leddegigt, knæartrose, apopleksi og hjertesygdomme (20).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Et Cochrane review fra 2017 vurderede effekten af aerob fysisk træning på smerter, funktion og velbefindende (21). Analysen inkluderede 13 randomiserede kontrollerede studier (839 personer, overvejende utrænede kvinder i alderen 30 til 60 år). Der var moderat evidens for en effekt af aerob fysisk træning på livskvalitet og beskeden evidens for effekt på smerter og funktion. Der var ingen effekt på træthed. Det var ikke muligt at drage konklusioner, hvad angår træningsform, varighed og intensitet. Generelt tolererede personerne den aerobe træning godt. Cochrane reviewet (21) er i overensstemmelse med metaanalyser fra 2001 (22) og 2007 (23). Ét studie (24) inkluderede opfølgning med månedlig monitorering af fysisk træning i hjemmet og fandt forbedret fysisk formåen og færre smerter efter 1 år. Et andet studie (25) fandt, at forbedringerne var bevaret 4½ år efter træningsprogrammet, på trods af at få personer aktivt havde fortsat den fysiske træning.

Et Cochrane review fra 2014 vurderede specifikt effekten af superviseret vandbassintræning, hvor kroppen var under vand fra taljen eller mere og hvor vand baseret træning udgjorde mindst 50 % af træningsprogrammet (26). Studiet inkluderede 16 randomiserede kontrollerede studier (N = 881 deltagere; 866 kvinder og 15 mænd). 9 studier sammenlignede bassintræning med kontrol; 5 studier sammenlignede bassintræning med træning uden vand og 2 studier sammenlignede bassintræning med anden form for træning i vand. Der var lav til moderat evidens for, at træning i vandbassin sammenlignet med kontrol havde positiv effekt på wellness og fitness. Der blev ikke rapporteret om bivirkninger.

Et Cochrane review fra 2013, der inkluderede 219 kvinder (27), konkluderede, at der var lav evidens for en positiv effekt af styrketræning på smerter, ømhed og muskelstyrke, men fandt, at 8 ugers aerob træning var mere effektiv end 8 ugers styrketræning.

Ifølge "Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling samt rehabilitering af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet, 2018" er der en stærk anbefaling som lyder: "Tilbyd patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet kognitiv adfærdsterapi" (2). Denne anbefaling gælder også patienter, der har fået diagnosen fibromyalgi.

## Mulige mekanismer

Der er ingen konsensus om, hvorledes fysisk aktivitet påvirker symptomer ved fibromyalgi (28).

## Kontraindikationer

Ingen generelle.

## Referenceliste

- 1 Funktionelle lidelser – anbefalinger til udredning, behandling og rehabilitering og afstigmatisering. Sundhedsstyrelsen; 2018.
- 2 Nationale kliniske retningslinjer for udredning og behandling samt rehabilitering af patienter med generaliserede smerter i bevægeapparatet. Sundhedsstyrelsen; 2018.
- 3 Coster L, Kendall S, Gerdle B, Henriksson C, Henriksson KG, Bengtsson A. Chronic widespread musculoskeletal pain – a comparison of those who meet criteria for fibromyalgia and those who do not. *Eur J Pain* 2008 Jul;12(5):600-10.
- 4 Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995 Jan;38(1):19-28.
- 5 Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, et al. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 May;65(5):786-92.
- 6 McBeth J, Jones K. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007 Jun;21(3):403-25.
- 7 Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990 Feb;33(2):160-72.
- 8 Wolfe F. The fibromyalgia syndrome: a consensus report on fibromyalgia and disability. *J Rheumatol* 1996 Mar;23(3):534-9.
- 9 Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 May;62(5):600-10.
- 10 Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016 Dec;46(3):319-29.
- 11 Soriano-Maldonado A, Ruiz JR, Aparicio VA, Estevez-Lopez F, Segura-Jimenez V, Alvarez-Gallardo IC, et al. Association of Physical Fitness With Pain in Women With Fibromyalgia: The al-Andalus Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015 Nov;67(11):1561-70.
- 12 Bennett RM, Jones J, Turk DC, Russell IJ, Matallana L. An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord* 2007 Mar 9;8:27.:27.
- 13 Clark SR, Burckhardt CS, O'Rielly C, Bennett RM. Fitness characteristics and perceived exertion in women with fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain* 1993;1(3/4):191-7.
- 14 Bennett RM, Clark SR, Goldberg L, Nelson D, Bonafede RP, Porter J, et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis. A controlled study of respiratory gas exchange and 133xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum* 1989 Apr;32(4):454- 60.



- 15 Burckhardt CS, Clark SR, Padrick KP. Use of the modified Balke treadmill protocol for determining the aerobic capacity of women with fibromyalgia. *Arthritis Care Res* 1989 Dec;2(4):165-7.
- 16 Clark SR. Prescribing exercise for fibromyalgia patients. *Arthritis Care Res* 1994 Dec;7(4):221-5.
- 17 Alvarez-Gallardo IC, Carbonell-Baeza A, Segura-Jimenez V, Soriano-Maldonado A, Intemann T, Aparicio VA, et al. Physical fitness reference standards in fibromyalgia: The al-Andalus project. *Scand J Med Sci Sports* 2016 Oct 17.
- 18 Amris K, Jespersen A. [Fibromyalgia as a neuropathic pain condition]. *Ugeskr Laeger* 2010 Jun 14;172(24):1832-5.
- 19 Bagnall AM, Whiting P, Richardson R, Sowden AJ. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Qual Saf Health Care* 2002 Sep;11(3):284-8.
- 20 Amris K, Waehrens EE, Jespersen A, Bliddal H, Danneskiold-Samsøe B. Observation-based assessment of functional ability in patients with chronic widespread pain: a cross-sectional study. *Pain* 2011 Nov;152(11):2470-6.
- 21 Bidonde J, Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Kim SY, Goes SM, et al. Aerobic exercise training for adults with fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jun 21;6:CD012700.
- 22 Busch A, Schachter CL, Peloso PM, Bombardier C. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003786.
- 23 Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17;(4):CD003786.
- 24 Buckelew SP, Conway R, Parker J, Deuser WE, Read J, Witty TE, et al. Biofeedback/relaxation training and exercise interventions for fibromyalgia: a prospective trial. *Arthritis Care Res* 1998 Jun;11(3):196-209.
- 25 Wigers SH, Stiles TC, Vogel PA. Effects of aerobic exercise versus stress management treatment in fibromyalgia. A 4.5 year prospective study. *Scand J Rheumatol* 1996;25(2):77-86.
- 26 Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Oct 28;(10):CD011336.
- 27 Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Dec;20;(12):CD010884.
- 28 Nijs J, Clark J, Malfliet A, Ickmans K, Voogt L, Don S, et al. In the spine or in the brain? Recent advances in pain neuroscience applied in the intervention for low back pain. *Clin Exp Rheumatol* 2017 Sep;35 Suppl 107(5):108-15.

## 13. Hjertesvigt

### Konklusion og træningstype

Der er høj grad af evidens for, at fysisk træning af mere end 6 måneders varighed nedsætter både totale og hjertespecifikke antal hospitalsindlægger. Der er ligeledes stærk evidens for en positiv effekt på livskvalitet. I studier med op til 1 års opfølgning er der ikke effekt på mortalitet, mens der er fundet en tendens mod nedsat dødelighed i studier med længere tids opfølgning.

Træning foreslås til alle personer med hjertesvigt i New York Heart Association (NYHA) funktionsklasse II-III, som er i optimal medicinsk behandling og velkompenserede gennem tre uger. Generelt anbefales ikke træning af personer i NYHA IV, dvs. personer med åndenød i hvile. Alle personer med hjertesvigt bør vurderes af en kardiolog inden initiering af et træningsprogram. Af sikkerhedsmæssige grunde og for at fastlægge individuel arbejdskapacitet, bør træningen forudgås af en symptomlimiteret arbejdstest. Af sikkerhedsmæssige grunde skal træningen initialt være superviseret.

Der anbefales fortrinsvis gradueret aerob træning, hvor intensiteten og varigheden af træningsgangene gradvist øges, alternativt intervaltræning eller sekventiel dynamisk/styrketræning af små muskelgrupper.

### Baggrund

Hjertesvigt er en tilstand, hvor hjertets pumpeevne ikke kan opfylde de metaboliske krav fra de perifere væv (1). Hjertesvigt med reduceret systolisk funktion af venstre ventrikel er en tilstand med tegn på væskeretention, åndenød eller træthæd, i hvile eller under anstrengelse, og med objektive tegn på reduceret systolisk funktion af venstre ventrikel i hvile, oftest påvist ved ekkokardiografi. Se rapport fra Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) 2008 (2).

Asymptomatisk venstre ventrikeldysfunktion er ofte forløberen for dette syndrom. Symptomerne varierer fra ganske let funktionsbegrænsning til svære invaliderende symptomer. Hjertesvigt inddeles i venstresidigt hjertesvigt med reduceret pumpefunktion, venstresidigt hjertesvigt med bevaret pumpefunktion, og højresidigt hjertesvigt.

Hjerteinsufficiens er ofte forårsaget af iskæmisk sygdom, men kan også være forårsaget af fx hypertension eller hjerteklapfejl (1). Det skønnes, at der i Danmark er 60.000 personer med kronisk hjertesvigt og et lignende antal med nedsat systolisk funktion af venstre ventrikel uden klinisk hjertesvigt. Årligt er der ca. 11.000 indlæggelser for hjertesvigt i Danmark, og på trods af forbedrede behandlingstilbud til disse patienter er 1 års mortaliteten omkring 20 %, efter at diagnosen er stillet, og den mediane overlevelse 4-5 år. Det skønnes, at den årlige incidens af hjertesvigt er 1,0-1,5 ‰, svarende til 5.000-7.500 personer årligt i Danmark.

Høj fitness og fysisk aktivitet ud over anbefalingerne er associeret med nedsat risiko for udvikling af hjertesvigt (3;4). Maksimal iltoptagelse ( $VO_2\text{max}$ ) er reduceret hos personer med hjerteinsufficiens (5-7). Dette er bl.a. forårsaget af hjertets reducerede pumpefunktion samt af perifere forhold i muskulaturen (5;8;9). Hos den hjerteinsufficiente patient ses hyppigt muskelatrofi, hurtig udtrætning og nedsat muskelstyrke (10-12). Hjerteinsufficiente personer er præget af defekter i renin-angiotensin-systemet, forhøjede værdier af cytokiner, bl.a. tumor- nekrotiserende faktor (TNF) (13), forhøjet noradrenalin (14), samt insulinresistens (15). Disse metaboliske forhold kan alle være af betydning for udviklingen af muskelatrofi ved hjerteinsufficiens (12), om end man ikke har fundet en direkte sammenhæng mellem  $VO_2\text{max}$  og noradrenalin (16). Den hjerteinsufficiente patient er således præget af både dårlig kondition, dårlig muskelstyrke og muskelatrofi.

Hjertepatientens karakteristiske træthed er formentlig relateret til den svækkede fysiske formåen. Mens der i 1970'erne var konsensus om at fraråde fysisk aktivitet og tilråde sengeleje for personer med alle stadier af hjerteinsufficiens (17), er der nu konsensus om det modsatte (5). Se også Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje (18).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Effekten af fysisk træning hos personer med hjerteinsufficiens er vurderet i flere metaanalyser (19-25). Der er samstemmende fundet evidens for en gavnlig effekt af at træne personer med hjerteinsufficiens. Der er sikker effekt på hjerteinsufficiensrelaterede hospitalsindlæggelser, fysisk funktion og livskvalitet. Studierne er udført på stabile personer i NYHA-klasse II-III, og de fleste studier ekskluderer personer med konkurrerende sygdomme, fx diabetes eller kronisk obstruktiv lungesygdom.

Et Cochrane review fra 2010 (20) vurderede effekten af fysisk træning hos personer med venstresidigt hjertesvigt. Analysen identificerede 19 randomiserede, kontrollerede studier, der sammenlignede træning i mindst 6 måneder med en

kontrolgruppe, der ikke trænede. De 19 studier inkluderede i alt 3.647 personer, de fleste var mænd, og i NYHA-klasse II-III med en venstresidig ejection fraction på mindre end 40 %. I modsætning til flere tidligere metaanalyser, baseret på færre studier, var der ingen signifikant forskel mellem træningsgruppe og kontrolgruppe på dødelighedsmortalitet. Der var en insignifikant effekt af samme størrelsesorden som i tidligere studier. Hjertheinsufficiensrelaterede indlæggelser var signifikant lavere i træningsgruppen (RR: 0,72, 95 % CI: 0,52-0,99). Der kunne herudover konstateres en klar forøgelse i livskvalitet (SDM: -0,63, 95 % CI: -0,80,-,0,37) i træningsgruppen (20).

Et Cochrane review fra 2014 (26) opdaterede det tidligere Cochrane review fra 2010 (20) og havde fokus på mortalitet, indlæggelser, sygelighed og livskvalitet. Studiet inkluderede i modsætning til tidligere både personer med venstresidigt og højresidigt hjertesvigt, hvor personerne var mindst 18 år. Randomiserede kontrollerede træningsstudier af mindst seks måneders varighed blev inkluderet og sammenlignet med en kontrolgruppe. Metaanalysen inkluderede 33 studier med 4.740 personer med hjertesvigt, primært venstresidigt, NYHA-klasse II og III. For træningsstudier med op til 1 års varighed var der ikke effekt på mortalitet (25 forsøg, 1871 personer: risk ratio (RR) 0,93; 95 % CI: 0,69-1,27. Der var en trend mod reduceret mortalitet i studier med mere end 1 års opfølgning (6 studier, 2845 personer: RR: 0,88; 95 % CI: 0,75-1,02).

Fysisk træning reducerede totale indlæggelser (15 forsøg, 1.328 personer: RR: 0,75; 95 % CI: 0,62-0,92) og hjertesvigtsspecifikke indlæggelser (12 forsøg, 1.036 personer: RR: 0,61; 95 % CI: 0,46-0,80). Fysisk træning gav signifikant bedre livskvalitet. To studier inkluderede sundhedsøkonomiske analyser og fandt, at rehabilitering med fysisk træning var kosteffektivt, hvad angår quality-adjusted life years (QALYs).

Flere studier viser, at personer med hjertesvigt, der træner, opnår fremgang i kondition og gangdistance (24;27). To metaanalyser konkluderer, at klinisk stabile personer med hjertesvigt tolererer aerob træning ved høj intensitet, og at denne træningsform har større effekt på fitness end træning ved moderate intensiteter (28;29). Der er god erfaring med aerob træning i form af fx cykling, gang og jogging. Der er især god erfaring med indendørs ergometercykeltræning. Der er ligeledes god effekt af intervaltræning på ergometercykel. Fx har intervaltræning med 30 sekunders aktivitet ved 50 % af  $VO_2$ max med 60 sekunders pause givet en stigning i  $VO_2$ max på 20 % i løbet af 3 uger (5;30), hvilket svarer til det, man har opnået i andre studier med kontinuerlig træning af længere varighed (31-36). Der er rapporteret om gode træningsresultater af træning ved intensiteter på mellem 40-80 % af  $VO_2$ max (31-36). Varighed af træningsgangene har været mellem 10

og 60 min., udført 3-7 gange om ugen (5;30-34;36). Der ses forbedring af konditionen allerede efter 3 uger, men plateau nås normalt efter 16-26 uger (5;36).

Et randomiseret, kontrolleret studie fra 2004 studerede effekten af progressiv gangtræning i hjemmet (n=42 deltagere) versus normal daglig aktivitet (n=37 deltagere) og fandt positiv effekt på gangdistancen (p=0,001) (37).

#### **Styrketræning:**

Der er kun få studier, der vurderer effekten af styrketræning alene. 16 ældre kvinder (+65 år) med hjertheinsufficiens (NYHA klasse I-III) blev randomiseret til 10 ugers styrketræning eller 10 ugers kontrolgruppe med strækøvelser. Træningen forbedrede ikke blot muskelstyrke og muskelmasse, men også udholdenhed (38). Et andet studie inkluderede patienter med hjertheinsufficiens (NYHA-klasse II-III) og fandt, at 5 måneders styrketræning øgede muskelstyrken og forbedrede den anaerobe tærskel (39).

#### **Lokal muskeltræning:**

Baggrunden for lokal muskeltræning er, 1) at man ved at revertere de perifere abnormaliteter i musklen kan beskytte hjertet (40;41), og 2) at sekventiel dynamisk træning af små muskelgrupper kan inducere betydelig træningsadaptation med minimalt cirkulatorisk stress (41). Det er principielt en fordel, at man hos patienter med dårligt hjerte kan træne en enkelt muskelgruppe med høj intensitet med kun moderat belastning af den kardiale kapacitet. Den positive effekt af at træne hjerterpatienter er som sagt i høj grad medieret af perifer muskel adaptation (40;41), og ved at træne forskellige mindre muskelgrupper på skift i stedet for at træne mange muskler på én gang kan der opnås træningsmæssige fordele. Der er gennemført en række studier (42-46), som har vurderet effekten af blandet aerob træning og styrketræning af forskellige mindre muskelgrupper på skift. Der er tale om en form for cirkeltræning, men med en større aerob komponent, end man normalt forbinder med cirkeltræning. Der er vist forbedring af sekventiel træning af små muskelgrupper, ikke blot på lokal muskelstyrke og udholdenhed, men også på  $VO_2$  max samt livskvalitet.

### **Mulige mekanismer**

Træningen øger myokardiets funktion vurderet ved det maksimale minutvolumen (5;31;47-49), øger systemisk arteriel komplians (50;51), øger slagvolumen (51), modvirker kardiomegali (51), inducerer hensigtsmæssige ændringer i den arbejdende muskel (5;32;47;52) og øger den anaerobe tærskel (5;30;32;47;53;54). Træning reducerer de sympatiske og renin-angiotensine systemer (5;31;55;56). Træning inducerer endvidere muskelcytokrom C-oxidase-aktivitet, som fører til

reduceret lokal ekspresion af proinflammatoriske cytokiner og inducerbar nitrat-oxid-syntase (iNOS) samt øgning af lokal insulin-like growth factor (IGF-1) (57). Dermed vil træning kunne hæmme de kataboliske processer i den hjerteinsufficiente patient og modvirke muskelatrofi. Træning nedsætter koncentrationen af cirkulerende TNF receptor-1 og -2 (58), TNF og FAS-L (59) samt mængden af cirkulerende adhæsionsmolekyler (60) hos patienter med hjerteinsufficiens.

Fysisk træning hæmmer ekspresionen af cytokiner i skeletmuskulaturen (61) og i blodet (62).

## Kontraindikationer

Patienter, der har angina pectoris, bør træne til niveauet lige under den iskæmiske tærskel. Patienterne bør informeres om, at hjertesmerter eller andet ubehag ikke skal "arbejdes væk", men at symptomerne er et signal om at sætte tempoet ned eller holde en pause.

### Kontraindikationer følger i øvrigt Dansk Cardiologisk Selskab (63):

- >1.8 kg vægtøgning over 1-3 dage
- Fald i systolisk BT ved belastning (arbejdstest)
- NYHA IV
- Komplex ventrikulær arytmi i hvile eller ved belastning (arbejdstest)
- Hjerterefrekvens i hvile >100

### Absolutte kontraindikationer:

- Forværring i funktionsdyspnø eller nyopstået hviledyspnø over 3-5 dage
- Signifikant iskæmi ved lav belastning (<2 METS eller 50W)
- Akut sygdom eller feber
- Nylig thromboemboli
- Aktiv perikarditis eller myokarditis
- Moderat/svær aortastenose
- Operationskrævende klapinsufficiens
- AMI inden for 3 uger
- Nyopstået atrieflimmer

## Referenceliste

- 1 Braunwald E, Libby P. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8 ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
- 2 Overgaard Andersen U, Prescott E, Zwisler AD, Rasmussen H. Hjerterehabilitering, arbejdsgruppe under DCS. 2010.
- 3 Pandey A, Garg S, Khunger M, Darden D, Ayers C, Kumbhani DJ, et al. Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation* 2015 Nov 10;132(19):1786-94.
- 4 Echouffo-Tcheugui JB, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Association of Physical Activity or Fitness With Incident Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 2015 Sep;8(5):853-61.
- 5 Working Group Report. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001 Jan;22(2):125-35.
- 6 Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989 Oct;80(4):769-81.
- 7 Cohen-Solal A, Chabernaud JM, Gourgon R. Comparison of oxygen uptake during bicycle exercise in patients with chronic heart failure and in normal subjects. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:80-5.
- 8 Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, Yonge R, Frostick S, Ledingham J, et al. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. Evidence for abnormalities unrelated to blood flow. *Circulation* 1988 Aug;78(2):320-6.
- 9 Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 1990 Feb;81(2):518-27.
- 10 Harrington D, Anker SD, Chua TP, Webb-Peploe KM, Ponikowski PP, Poole-Wilson PA, et al. Skeletal muscle function and its relation to exercise tolerance in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997 Dec;30(7):1758-64.
- 11 Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993 Feb;87(2):470-5.
- 12 Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, Swan JW, Kox WJ, et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997 Jul 15;96(2):526-34.
- 13 Bradham WS, Moe G, Wendt KA, Scott AA, Konig A, Romanova M, et al. TNF- $\alpha$  and myocardial matrix metalloproteinases in heart failure: relationship to LV remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 Apr;282(4):H1288-H1295.

- 14 Jewitt DE, Reid D, Thomas M, Mercer CJ, Valori C, Shillingford JP. Free noradrenaline and adrenaline excretion in relation to the development of cardiac arrhythmias and heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1969 Mar 29;1(7596):635-41.
- 15 Paolisso G, De Riu S, Marrazzo G, Verza M, Varricchio M, D'Onofrio F. Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure. *Metabolism* 1991 Sep;40(9):972-7.
- 16 Notarius CF, Azevedo ER, Parker JD, Floras JS. Peak oxygen uptake is not determined by cardiac noradrenaline spillover in heart failure. *Eur Heart J* 2002 May;23(10):800-5.
- 17 McDonald CD, Burch GE, Walsh JJ. Prolonged bed rest in the treatment of idiopathic cardiomyopathy. *Am J Med* 1972 Jan;52(1):41-50.
- 18 National klinisk retningslinje for hjerterehabilitering. Sundhedsstyrelsen; 2015.
- 19 Lloyd-Williams F, Mair FS, Leitner M. Exercise training and heart failure: a systematic review of current evidence. *Br J Gen Pract* 2002 Jan;52(474):47-55.
- 20 Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2010 Jul;12(7):706-15.
- 21 Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJ, Ebrahim S, et al. Exercise based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Apr 14;(4):CD003331.
- 22 Hwang R, Marwick T. Efficacy of home-based exercise programmes for people with chronic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009 Oct;16(5):527-35.
- 23 Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, Jones LW, McAlister FA, Clark AM. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jun;19:49(24):2329-36.
- 24 van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006 Dec;8(8):841-50.
- 25 Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004 Jan 24;328(7433):189.
- 26 Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJ, Dalal H, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Apr 27;4:CD003331.
- 27 Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognum O, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007 Jun;115(24):3086-94.
- 28 Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol* 2013 May 15;111(10):1466-9.



- 29 Ismail H, McFarlane JR, Nojournian AH, Dieberg G, Smart NA. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2013 Dec;1(6):514-22.
- 30 Meyer K, Schwaibold M, Westbrook S, Beneke R, Hajric R, Gornandt L, et al. Effects of short-term exercise training and activity restriction on functional capacity in patients with severe chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996 Nov 1;78(9):1017-22.
- 31 Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992 Jun;85(6):2119-31.
- 32 Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995 May;25(6):1239-49.
- 33 Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995 Oct;26(4):975-82.
- 34 Keteyian SJ, Levine AB, Brawner CA, Kataoka T, Rogers FJ, Schairer JR, et al. Exercise training in patients with heart failure. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996 Jun 15;124(12):1051-7.
- 35 Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, Cianci G, Purcaro A. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1998 Feb 17;97(6):553-61.
- 36 Kavanagh T, Myers MG, Baigrie RS, Mertens DJ, Sawyer P, Shephard RJ. Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure: effects of 12 months' aerobic training. *Heart* 1996 Jul;76(1):42-9.
- 37 Corvera-Tindel T, Doering LV, Woo MA, Khan S, Dracup K. Effects of a home walking exercise program on functional status and symptoms in heart failure. *Am Heart J* 2004 Feb;147(2):339-46.
- 38 Pu CT, Johnson MT, Forman DE, Hausdorff JM, Roubenoff R, Foldvari M, et al. Randomized trial of progressive resistance training to counteract the myopathy of chronic heart failure. *J Appl Physiol* 2001 Jun;90(6):2341-50.
- 39 Cider A, Tygesson H, Hedberg M, Seligman L, Wennerblom B, Sunnerhagen KS. Peripheral muscle training in patients with clinical signs of heart failure. *Scand J Rehabil Med* 1997 Jun;29(2):121-7.
- 40 Minotti JR, Massie BM. Exercise training in heart failure patients. Does reversing the peripheral abnormalities protect the heart? *Circulation* 1992 Jun;85(6):2323-5.
- 41 Gaffney FA, Grimby G, Danneskiold-Samsøe B, Halskov O. Adaptation to peripheral muscle training. *Scand J Rehabil Med* 1981;13(1):11-6.
- 42 Tyni-Lenne R, Dencker K, Gordon A, Jansson E, Sylven C. Comprehensive local muscle training increases aerobic working capacity and quality of life and decreases neurohormonal activation in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001 Jan;3(1):47-52.

- 43 Tyni-Lenne R, Gordon A, Jensen-Urstad M, Dencker K, Jansson E, Sylven C. Aerobic training involving a minor muscle mass shows greater efficiency than training involving a major muscle mass in chronic heart failure patients. *J Card Fail* 1999 Dec;5(4):300-7.
- 44 Gordon A, Tyni-Lenne R, Jansson E, Jensen-Urstad M, Kaijser L. Beneficial effects of exercise training in heart failure patients with low cardiac output response to exercise – a comparison of two training models. *J Intern Med* 1999 Aug;246(2):175- 82.
- 45 Gordon A, Tyni-Lenne R, Persson H, Kaijser L, Hultman E, Sylven C. Markedly improved skeletal muscle function with local muscle training in patients with chronic heart failure. *Clin Cardiol* 1996 Jul;19(7):568-74.
- 46 Magnusson G, Kaijser L, Sylven C, Karlberg KE, Isberg B, Saltin B. Peak skeletal muscle perfusion is maintained in patients with chronic heart failure when only a small muscle mass is exercised. *Cardiovasc Res* 1997 Feb;33(2):297-306.
- 47 Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988 Sep;78(3):506-15.
- 48 Dubach P, Myers J, Dziekan G, Goebbels U, Reinhart W, Muller P, et al. Effect of high intensity exercise training on central hemodynamic responses to exercise in men with reduced left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1997 Jun;29(7):1591-8.
- 49 Demopoulos L, Bijou R, Fergus I, Jones M, Strom J, LeJemtel TH. Exercise training in patients with severe congestive heart failure: enhancing peak aerobic capacity while minimizing the increase in ventricular wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1997 Mar 1;29(3):597-603.
- 50 Parnell MM, Holst DP, Kaye DM. Exercise training increases arterial compliance in patients with congestive heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2002 Jan;102(1):1-7.
- 51 Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, et al. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *JAMA* 2000 Jun 21;283(23):3095-101.
- 52 Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, Arnolda L, Meyer T, Thompson CH, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993 Apr;21(5):1101-6.
- 53 Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with chronic heart failure delays ventilatory anaerobic threshold and improves submaximal exercise performance. *Circulation* 1989 Feb;79(2):324-9.
- 54 Kiilavuori K, Sovijarvi A, Naveri H, Ikonen T, Leinonen H. Effect of physical training on exercise capacity and gas exchange in patients with chronic heart failure. *Chest* 1996 Oct;110(4):985-91.
- 55 Coats AJ, Adamopoulos S, Meyer TE, Conway J, Sleight P. Effects of physical training in chronic heart failure. *Lancet* 1990 Jan 13;335(8681):63-6.
- 56 Kiilavuori K, Toivonen L, Naveri H, Leinonen H. Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 1995 Apr;16(4):490-5.

- 57 Schulze PC, Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Chronic heart failure and skeletal muscle catabolism: effects of exercise training. *Int J Cardiol* 2002 Sep;85(1):141-9.
- 58 Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, De Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ, et al. Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Eur Heart J* 2002 Dec;23(23):1854-60.
- 59 Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, Kroupis C, Georgiadis M, Karavolias G, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002 Feb;20;39(4):653-63.
- 60 Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001 May;22(9):791-7.
- 61 Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003 Sep 3;42(5):861-8.
- 62 LeMaitre JP, Harris S, Fox KA, Denvir M. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure. *Am Heart J* 2004 Jan;147(1):100-5.
- 63 Fysisk træning ved iskæmisk hjertesygdom og kronisk hjerteinsufficiens. Dansk Cardiologisk Selskab 2008.

## 14. Hyperlipidæmi

### Konklusion og Træningstype

Der er moderat til høj grad af evidens for, at aerob fysisk træning uafhængigt af vægttab har en generel positiv effekt på lipidprofilen. En bred vifte af aerobe træningsinterventioner øger koncentrationen af HDL-kolesterol og nedsætter koncentrationen af LDL-kolesterol og triglycerid.

Der er evidens for, at den fysiske træning skal være af stor mængde, vurderet som den energi, man forbrænder. Hvis man foretrækker fysisk aktivitet af let til moderat intensitet, skal man træne i dobbelt så lang tid, som hvis man er fysisk aktiv ved høj intensitet.

Mange personer med hyperlipidæmi har hypertension eller symptomgivende iskæmisk hjertekarsygdom. Anbefalingerne må derfor i vid udstrækning individualiseres. Ordinationen følger de generelle anbefalinger for fysisk aktivitet for voksne, men der anbefales forøget mængde, fx 60 min. moderat fysisk aktivitet dagligt, de fleste af ugens dage.

Alternativt kan man øge intensiteten og halvere tiden eller veksle.

### Baggrund

Hyperlipidæmi er forhøjet koncentration af kolesterol og triglycerid i blodet. Primære hyperlipidæmier forårsaget af miljøpåvirkninger og genetiske faktorer er langt de hyppigste og udgør ca. 98 % af alle hyperlipidæmier. Isoleret hyperkolesterolæmi og kombineret hyperlipidæmi er de hyppigste former for hyperlipidæmi og skyldes for de fleste menneskers vedkommende et for stort indtag af fedt. Disse former for hyperlipidæmi er associeret med øget risiko for aterosklerose. Ved isoleret hyperkolesterolæmi ses forhøjede koncentrationer af LDL-kolesterol. Høj koncentration af LDL medfører, at disse partikler presses ind i intima, hvor de oxideres og optages af makrofager. Således dannes først fedtlæsionen og senere aterosklerose med intra- og ekstracellulær kolesterolaflejring, fibrose, celledød og egentlig forkalkning. Triglyceridforhøjelse med samtidig let kolesterolforhøjelse betyder, at der også er en forhøjelse af IDL- og VLDL-partikler i blodet. Disse partikler fanges måske endda nemmere end LDL-partiklen i intima og fremmer derved ligeledes ateroskleroseudvikling. Lav koncentration af HDL-partikler betyder formentlig, at fjernelsen af kolesterol fra karvæggen er nedsat, og at der derfor indirekte

dannes mere arteriosklerose. Der er konsensus om, at fysisk aktivitet beskytter mod udvikling af kardiovaskulære sygdomme (1;2), og det har været foreslået, at én af mange mekanismer kunne være en positiv effekt af træningen på blodets lipidprofil (3;4). Epidemiologiske undersøgelser indikerer, at fysisk aktivitet forebygger hyperlipidæmi (5;6).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Der er i dag evidens for, at fysisk træning af stor mængde, uafhængigt af væggtab, inducerer hensigtsmæssig effekt på blodets lipidprofil. En række oversigtsartikler opsummerer denne viden (4;7-18). I grove træk finder man, at fysisk aktivitet øger koncentrationen af det sunde HDL-kolesterol og fører til et mindre fald i koncentrationen af det usunde LDL-kolesterol.

En metaanalyse fra 2007 undersøgte effekten af træning på HDL-kolesterol (19). Analysen inkluderede 25 randomiserede, kontrollerede studier. Træning havde en gennemsnitlig signifikant, men moderat effekt på HDL-kolesterol. Den minimale mængde fysisk aktivitet, der var nødvendig for at inducere en effekt var et energiforbrug svarende til 900 kcal pr. uge. Varigheden af den fysiske aktivitet havde større betydning end intensiteten af den fysiske aktivitet.

Den gennemsnitlige effekt af fysisk aktivitet på HDL var klinisk relevant om end noget mindre end den effekt, man kan opnå ved anvendelse af lipidsænkende medicin (20). Det er estimeret, at hver gang HDL stiger 0,025 mmol/l, reduceres den kardiovaskulære risiko med 2 % for mænd og med mindst 3 % for kvinder (21;22). Træning inducerede en gennemsnitlig stigning i HDL-koncentration på 0,04 mmol/L. For den undergruppe af personer, der havde et BMI under 28 og et totalt kolesteroltal på over 5,7 mmol/l, fandt man, at træning inducerede en stigning i HDL-koncentrationen på 0,05 mmol/l (23). For den sidstnævnte gruppe vil fysisk træning således kunne nedsætte den kardiovaskulære risiko med ca. 4 % for mænd og 6 % for kvinder. Ved at øge mængden af fysisk aktivitet ud over 120 min. om ugen, hvilket er mindre end den generelle anbefaling for fysisk aktivitet for voksne, kan man forvente en større effekt.

En metaanalyse fra 2015 undersøgte effekten af fysisk træning på en bred vifte af lipoprotein undergrupper, hvor også størrelsen af partiklerne indgår (24). Studiet inkluderede 1.555 personer fra 6 studier med i alt 10 forskellige træningsinterventioner. Personerne var 17-75 år, fysisk inaktive og enten normalvægtige eller overvægtige. Træningen var aerob, og varierede fra 50-85 % af  $VO_2$ max, 3-4 sessioner per uge, 72-192 min. per uge. Varighed af interventionen var 20-35 uger. Regelmæssig fysisk træning inducerede positive ændringer i lipidprofilen: stigning

i lipoproteinkoncentrationer af stor HDL, samt fald i koncentrationer af lille LDL. Sådanne ændringer er associeret med mindre risiko for hjertekarsygdom.

Lipoproteinændringer var uafhængige af alder, køn, race, BMI og ændringer i BMI. Det var ikke muligt at pege på en bestemt træningstype, der var mest hensigtsmæssig.

Et randomiseret, klinisk kontrolleret forsøg vurderede effekten af træningsmængde og intensitet i en undersøgelse, der inkluderede 111 fysisk inaktive, overvægtige mænd med mild til moderat hyperlipidæmi (23). Forsøgspersonerne blev randomiseret til en kontrolgruppe eller 8 måneders fysisk træning ved høj mængde/høj intensitet (32 km pr. uge på 65-80 % af maksimal iltoptagelse ( $VO_2max$ )); lav mængde/høj intensitet (19 km pr. uge på 65-80 % af  $VO_2max$ ) eller lav mængde/lav intensitet (19 km pr. uge på 40-55 % af  $VO_2max$ ).

Dette studie udmærker sig ved at evaluere en ekstensiv lipidprofil, hvor også størrelsen af lipoproteinpartiklerne indgår. Forsøgspersonerne blev opfordret til at holde vægten. Trods dette var der små, men signifikante vægttab i træningsgrupperne. Personer med større vægttab blev ekskluderet. Alle træningsgrupper opnåede positiv effekt på lipidprofilen i forhold til kontrolgruppen, men der var ingen markant forskel i effekten af træning i de to grupper med lav mængde fysisk træning, på trods af at den gruppe, der trænede ved høj intensitet, opnåede en større forbedring i konditionen. Der var markant bedre effekt af høj mængde fysisk træning på stort set alle lipidparametre, dette på trods af at de to grupper med høj intensitetstræning opnåede den samme forbedring i fitnessniveau. Der var således klar effekt af træningsmængde, men ingen effekt af træningsintensitet.

## Mulige mekanismer

Ved træning øges musklens evne til i højere grad at forbrænde fedt i stedet for glykogen. Dette sker ved aktivering af en række enzymer i skeletmuskulaturen, der er nødvendige for lipidomsætningen (25).

## Kontraindikationer

Ingen generelle, men træningen skal tage højde for konkurrerende sygdomme. Ved iskæmisk hjertesygdom afstås fra intensive arbejdsintensiteter. Ved hypertension udføres styrketræning med lette vægte og med lav kontraktionshastighed.

## Referenceliste

- 1 National Heart LaBl. Obesity education initiative expert panel: Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. Bethesda, MD: NIH; 1998 Sep. Report No.: 98-4083.
- 2 Brown DR, Pate RR, Pratt M, Wheeler F, Buchner D, Ainsworth B, et al. Physical activity and public health: training courses for researchers and practitioners. *Public Health Rep* 2001 May;116(3):197-202.
- 3 National Institutes of Health Consensus Development Panel. Triglyceride, LDL, and CHD. *JAMA* 1993;269:505-20.
- 4 Pronk NP. Short term effects of exercise on plasma lipids and lipoprotein in humans. *Sports Med* 1993;16(6):431-48.
- 5 Forde OH, Thelle DS, Arnesen E, Mjos OD. Distribution of high density lipoprotein cholesterol according to relative body weight, cigarette smoking and leisure time physical activity. The Cardiovascular Disease Study in Finnmark 1977. *Acta Med Scand* 1986;219(2):167-71.
- 6 Thelle DS, Foorde OH, Try K, Lehmann EH. The Tromsø heart study. Methods and main results of the cross-sectional study. *Acta Med Scand* 1976;200(1-2):107- 18.
- 7 Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S502-S515.
- 8 Armstrong N, Simons-Morton BG. Physical activity and blood lipids in adolescents. *Pediatr Exerc* 1994;6:631-405.
- 9 Crouse SF, O'Brien BC, Grandjean PW, Lowe RC, Rohack JJ, Green JS, et al. Training intensity, blood lipids, and apolipoproteins in men with high cholesterol. *J Appl Physiol* 1997 Jan;82(1):270-7.
- 10 Durstine JL, Haskell WL. Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins. *Exerc Sport Sci Rev* 1994;22:477-521.
- 11 Leon AS. Effects of exercise conditioning on physiologic precursors of CHD. *J Cardio-pulm Rehabil* 1991;11:46-57.
- 12 Leon AS. Exercise in the prevention and management of diabetes mellitus and blood lipid disorders. In: Shephard RJ, Miller HSJ, editors. *Exercise and the heart in health and disease*. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 355-420.
- 13 Lokey EA, Tran ZV. Effects of exercise training on serum lipid and lipoprotein concentrations in women: a meta-analysis. *Int J Sports Med* 1989 Dec;10(6):424-9.
- 14 Stefanick ML, Mackey S, Sheehan M, Ellsworth N, Haskell WL, Wood PD. Effects of diet and exercise in men and postmenopausal women with low levels of HDL cholesterol and high levels of LDL cholesterol. *N Engl J Med* 1998 Jul 2;339(1):12-20.
- 15 Stefanick ML, Wood PD. Physical activity, lipid and lipid transport. In: Bouchard C, Shephard RJ, Stephens T, editors. *Physical activity, fitness, health. International. Proceedings and consensus statement*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1994. p. 417-37.

- 16 Tran ZV, Weltman A. Differential effects of exercise on serum lipid and lipoprotein levels seen with changes in body weight. A meta-analysis. *JAMA* 1985 Aug 16;254(7):919-24.
- 17 Tran ZV, Weltman A, Glass GV, Mood DP. The effects of exercise on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis of studies. *Med Sci Sports Exerc* 1983;15(5):393-402.
- 18 U.S. Department of Health and Human Services. Physical activity and health: a report of the surgeon general. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion; 1996.
- 19 Kodama S, Tanaka S, Saito K, Shu M, Sone Y, Onitake F, et al. Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007 May 28;167(10):999-1008.
- 20 Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999 Aug 12;341(7):498-511.
- 21 Nicklas BJ, Katzell LI, Busby-Whitehead J, Goldberg AP. Increases in high-density lipoprotein cholesterol with endurance exercise training are blunted in obese compared with lean men. *Metabolism* 1997 May;46(5):556-61.
- 22 Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, Thompson PD. Spectrum of risk factors for CHD. *J Am Coll Cardiol* 1990;27:964-1047.
- 23 Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002 Nov 7;347(19):1483-92.
- 24 Sarzynski MA, Burton J, Rankinen T, Blair SN, Church TS, Despres JP, et al. The effects of exercise on the lipoprotein subclass profile: A meta-analysis of 10 interventions. *Atherosclerosis* 2015 Dec;243(2):364-72.
- 25 Saltin B, Helge JW. [Metabolic capacity of skeletal muscles and health]. *Ugeskr Laeger* 2000 Apr 10;162(15):2159-64.



## 15. Hypertension

### Konklusion og træningstype

Der er høj grad af evidens for, at fysisk træning, både aerob træning, dynamisk styrketræning, isometrisk træning og kombineret træning reducerer diastolisk blodtryk, mens alle træningsformer bortset fra kombineret træning reducerer systolisk blodtryk. Der er generelt størst effekt af aerob træning, og der er større blodtryksreducerende effekt af aerob træning ved moderat til høj intensitet end ved lave intensiteter. Hos personer med mild til moderat hypertension og få risikofaktorer er det rimeligt at forsøge ikke- farmakologisk behandling i form af helt eller delvist superviseret fysisk træning i kombination med diæt og rygeophør. Nye retningslinjer fra Dansk Cardiologisk Selskab (DCS) 2017 beskriver, at mild hypertension hos personer med få risikofaktorer, uden organskade eller diabetes kan observeres uden behandling i 3-6 måneder. Nærmere retningslinjer for personer med moderat hypertension og flere risikofaktorer er beskrevet af DCS (1).

Personer med hypertension skal stile mod at være fysisk aktive svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet, men der opnås større effekt ved træning af større mængde og med højere intensiteter. Anbefalingerne må individualiseres og tage højde for eksempelvis symptomgivende iskæmisk hjertesygdom.

### Baggrund

Hypertension er en vigtig risikofaktor for apoplexia cerebri, akut myokardieinfarkt, hjerteinsufficiens og pludselig død. Grænsen mellem lavt og normalt blodtryk er ikke skarp, da hyppigheden af de nævnte hjertekarsygdomme stiger med blodtryksniveauet allerede fra relativt lavt blodtryk. En metaanalyse omfattende 61 prospektive studier (1 mio. mennesker) viste, at risikoen for kardiovaskulær mortalitet faldt lineært med faldende blodtryk indtil et systolisk blodtryk på under 115 mm Hg og diastolisk blodtryk på under 75 mm Hg (2). Et fald på 20 mm Hg i systolisk blodtryk eller 10 mm Hg i diastolisk blodtryk halverer risikoen for kardiovaskulær mortalitet. Fx har en person med et systolisk blodtryk på 120 mm Hg halvt så stor risiko for kardiovaskulær mortalitet som en person med systolisk blodtryk på 140 mm Hg (2). Hypertension defineres som systolisk blodtryk >140 og diastolisk blodtryk >90 mm Hg. Ca. 20 % af befolkningen har ifølge denne definition forhøjet blodtryk eller tager blodtryksnedsættende medicin (3). Blodtryksniveau for behandlingskrævende hypertension afgøres af antallet af risikofaktorer for hjertekarsygdom (4).

**Tabel 1. Grænserne for optimalt eller normalt blodtryk, mild, moderat og svær hypertension er arbitrære. WHO fastsatte i 1999 nye grænseværdier for konsultations blodtryk (3).**

Blodtryk (BT)	Systolisk (mm Hg)	Diastolisk (mm Hg)
<b>Optimalt BT</b>	<120	<80
<b>Normalt BT</b>	<130	<85
<b>Højt normalt BT</b>	130-139	85-89
<b>Mild hypertension</b>	140-159	90-99
<b>Moderat hypertension</b>	160-179	100-109
<b>Svær hypertension</b>	>180	≥110
<b>Isoleret systolisk hypertension</b>	>140	<90

Store epidemiologiske studier har sandsynliggjort, at regelmæssig fysisk aktivitet og/eller fitness forebygger hypertension eller har en blodtryks-sænkende effekt (5;6). En ny metaanalyse viser, at der eksisterer en lineær dosis-respons sammenhæng, således at større mængde fysisk aktivitet har større effekt (7).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

### Effekt på hvileblodtryk (normotensive og hypertensive)

Flere metaanalyser har konkluderet, at fysisk træning har en hensigtsmæssig effekt på blodtrykket hos både normotensive og hypertensive personer (8-17).

En meta-analyse fra 2013 inkluderede randomiserede kontrollerede studier af mere end 4 ugers varighed som undersøgte effekten af fysisk træning på blodtrykket hos raske personer, der var mindst 18 år (14). Analysen inkluderede 93 studier, der undersøgte forskellige grupper af træning: 105 med aerob træning, 29 med dynamisk styrketræning, 14 med kombinationstræning og 5 med isometrisk træning, i alt 5.223 personer, hvor 3.401 var allokeret til fysisk træning og 1.822 var kontrolpersoner. Træningsinterventionerne varierede fra 4 til 52 uger; antal sessioner varierede fra 1 til 7 per uge; intensiteten varierede fra 35 % til 95 % af VO<sub>2</sub>max for aerob træning; 30 % til 100 % af 1-repetition maksimum for dynamisk styrketræning og mellem 10 % og 40 % for isometrisk styrketræning.

Systolisk blodtryk var reduceret efter aerob træning (-3,5 mm Hg, 95 % CI: -4,6,-2,3), dynamisk styrketræning (-1,8 mm Hg, 95 % CI: -3,7,-0,011), og isometrisk træning (95 % CI: -10,9 mm Hg -14,5, -7,4), men ikke efter kombineret træning. Det diastoliske blodtryk faldt efter aerob træning (2,5 mm Hg, 95 % CI: -3,2,-1,7), dynamisk styrketræning (-3,2 mm Hg, 95 % CI -4,5, -2,0), isometrisk træning (-6,2 mm Hg, 95 % CI: -10,3,-2,0), og kombineret træning (-2,2 mm Hg 95 % CI: -3,9,1 -0,48). Aerob træning havde en mere markant effekt på blodtrykket ( $P < 0,0001$ ) i de 26 grupper med hypertensive personer (-8,3 mm Hg, 95 % CI: -10,7,-6,0/-5,2 95 % CI: -6,8,-3,4 mm Hg) sammenlignet med 50 grupper med præhypertensive personer (-2,1 mm Hg, 95 % CI: -3,3,-0,8/- 1,7 95 % CI: -2,7,-0,7) og 29 grupper med normalt blodtryk (-0,8 mm Hg, 95 % CI: -2,2, 0,7/-1,1 95 % CI: -2,2,-0,068). Konklusionen var, at både aerob træning, dynamisk styrketræning og isometrisk træning havde positiv effekt på både systolisk og diastolisk blodtryk, mens kombineret træning kun havde effekt på det diastoliske blodtryk. Der var størst effekt af træning hos dem med det højeste blodtryk.

Subgruppeanalyser viste, at mænd havde dobbelt så stor blodtryksreducerende effekt som kvinder. Interventioner af mindre end 24 ugers varighed havde bedre effekt end længere varende interventioner, hvilket formentlig hænger sammen med, at længere varende interventioner var superviseret i mindre grad. Træning mere end 210 min. om ugen gav mindre effekt end ved en mindre træningsmængde, hvilket formentlig kan forklares af, at stor træningsmængde var associeret med træning ved lave intensiteter. Høje træningsintensiteter var associeret med den største effekt. Varighed af de individuelle sessioner på 30 til 45 min. havde den største effekt. Alder var ikke af betydning for effekten af træningen.

Tre metaanalyser fra henholdsvis 2010 (18), 2014 (11) og 2016 (19) fokuserede specifikt på betydningen af isometrisk træning, der traditionelt ikke har været anbefalet til personer med højt blodtryk. Metaanalysen fra 2016 (19) inkluderede randomiserede kontrollerede studier af mindst 2 ugers varighed, der undersøgte effekten af isometrisk træning på blodtrykket hos raske personer ( $> 18$  år). Analysen inkluderede 11 randomiserede kontrollerede studier, i alt 302 personer. Det systoliske blodtryk faldt i gennemsnit med -5,2 mmHg (95 % CI: -6,1, -4,3,  $P < 0,00001$ ); det diastoliske blodtryk faldt med -3,9 mmHg (95 % CI: -5,7, -2,1,  $P < 0,0001$ ); og middelblodtrykket faldt med -3,3 mmHg (95 % CI: -4,0, -2,7,  $P < 0,00001$ ). Sub-analyser viste større effekt hos mænd i sammenligning med kvinder, størst effekt for personer  $> 45$  år i sammenligning med yngre; større effekt ved interventioner  $> 8$  uger i sammenligning med studier med kortere træningsvarighed; hypertensive personer havde større effekt end normotensive personer. Konklusionen var, at isometrisk træning havde positiv effekt på både det systoliske og diastoliske blodtryk, samt middelblodtrykket. Effekten var størst for mænd over 45 år, der gennemgik mindst 8 ugers træning.

Mindre studier viser, at træning af grebsstyrke har blodtryksreducerende effekt (20;21). En metaanalyse fra 2013 fokuserede på ældre (>60 år) fysisk inaktive personer (13). Analysen inkluderede 23 studier, repræsenterende 1.226 ældre personer og fandt en reduktion i det systoliske blodtryk på 3,9 % og i det diastoliske blodtryk på 4,5 % som følge af aerob fysisk træning.

Et ekspertudvalg under American College of Sports Medicine (8) beskrev i 2004 data fra i alt 16 studier omfattende personer med hypertension (systolisk blodtryk >140 mmHg; diastolisk blodtryk > 90 mmHg) og fandt, at effekten af fysisk træning hos personer med hypertension var et blodtryksfald på 7,4 mmHg (systolisk) og 5,8 mm Hg (diastolisk). Det er et generelt fund, at den blodtryks-sænkende effekt af fysisk træning er størst hos de personer, der har det højeste blodtryk.

#### Akut effekt af fysisk aktivitet

En metaanalyse inkluderer 30 randomiserede kontrollerede forsøg, der viser, at en enkelt fysisk træningssession inducerer et akut fald i blodtrykket, der kan måles op til 24 timer efter. Effekten er størst for hypertensive personer og hvis store muskelgrupper engageres i træningen (22).

Alt i alt må det anses for veldokumenteret, at træning af hypertensive personer inducerer et klinisk relevant blodtryksfald. Ved konventionel behandling med blodtryks-sænkende midler opnås typisk et fald i diastolisk blodtryk på dette niveau (23-26), hvilket på sigt giver en estimeret reduktion i apopleksidødsfald på 30 % og en reduktion i risiko for iskæmisk hjertedød på 30 %. En metaanalyse omfattende 1 mio. personer beregner, at reduktion i det systoliske blodtryk på blot 2 mm Hg vil reducere apopleksidødeligheden med 10 % og død af iskæmisk hjertesygdom med 7 % blandt midaldrende personer (2). Disse beregninger er i overensstemmelse med ældre analyser (23;27).

## Mulige mekanismer

Den blodtryks-sænkende effekt af fysisk træning antages at være multifaktoriel, men synes uafhængig af væggtab. Heritabiliteten er 30-70 % (28)

Mekanismer inkluderer neurohumorale, vaskulære og strukturelle adaptationer. Den antihypertensive effekt inkluderer mindre sympatikusinduceret vasokonstriktion i trænet tilstand (29) og fald i katekolaminniveauer. Hypertension optræder ofte sammen med insulinresistens og hyperinsulinæmi (30;31). Fysisk træning øger insulinfølsomheden i den trænede muskel og reducerer dermed hyperinsulinæmien. Mekanismer omfatter øget postreceptor-insulinsignalering (32), øget glukose-transportør (GLUT4) mRNA og protein (33), øget glykogen-syntase-aktivitet (34)

og heksokinase (35), nedsat frigivelse og øget udskillelse af frie fede syrer (36), øget tilførsel af glukose til musklerne pga. øget muskelkapillærnet og blodgennemstrømning (35;37;38).

Mange personer med hypertension er præget af venstre ventrikel diastolisk-dysfunktion (39-42) og kronisk low-grade-inflammation med forhøjede niveauer af fx C-reaktivt-protein (43). Sidstnævnte er af dårlig prognostisk værdi (44;45). Fysisk træning øger venstre ventrikels diastoliske fyldning (46;47), øger den endoteliale vasodilator-funktion (48;49) og inducerer anti-inflammatoriske effekter (50).

Personer med hypertension har ofte samtidig endoteldysfunktion. Fysisk aktivitet øger blodgennemstrømningen og dermed såkaldt sheer stress på karvæggen, som antages at være et stimulus for endotelderiveret nitrogenoxid, der inducerer glatmuskelcelle-relaksation og vasodilation (51). Personer med hypertension har ofte samtidig hyperlipidæmi. Fysisk aktivitet har en positiv effekt på blodets lipid-sammensætning (52).

## Kontraindikationer

I henhold til retningslinjer fra American College of Sports Medicine (ACSM) bør personer med ubehandlet blodtryk >180/105 først indlede farmakologisk behandling, inden regelmæssig fysisk aktivitet indledes (relativ kontraindikation) (53). Man har ikke påvist øget risiko for pludselig død eller apopleksi hos fysisk aktive personer med hypertension (53;54). ACSM anbefaler forsigtighed ved meget intensiv dynamisk styrketræning eller styrketræning med meget tunge løft. Ved tung styrketræning kan meget høje tryk opnås i venstre hjertekammer (>300 mm Hg), hvilket kan være potentielt farligt. Særligt for personer med venstresidig hypertrofi gælder tilbageholdenhed med kraftig styrketræning.

Ved iskæmisk hjertesygdom afstås fra de korte intensive arbejdsintensiteter. Generelt anbefales styrketræning med lette vægte og mange kontraktioner, indtil blodtrykket er normaliseret.

## Referenceliste

- 1 National Behandlingsvejledning. Dansk Cardiologisk Selskab; 2017.
- 2 Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002 Dec 14;360(9349):1903- 13.
- 3 Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995 Mar;25(3):305- 13.
- 4 Hypertensio arterialis – behandlingsvejledning. Dansk Hypertensioensselskab; 2009.
- 5 Fagard RH, Cornelissen V. Physical activity, exercise, fitness and blood pressure. In: Battagay EJ, Lip GYH, Bakris GL, editors. *Hypertension, principles and practice*. Boca Raton: Taylor and Francis Books; 2005. p. 195-206.
- 6 Fagard RH. Physical activity, physical fitness and the incidence of hypertension. *J Hypertens* 2005 Feb;23(2):265-7.
- 7 Liu X, Zhang D, Liu Y, Sun X, Han C, Wang B, et al. Dose-Response Association Between Physical Activity and Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Hypertension* 2017 May;69(5):813-20.
- 8 Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R, Farquhar WB, Kelley GA, Ray CA. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2004 Mar;36(3):533-53.
- 9 Stewart KJ. Exercise and hypertension. In: Roitman J, editor. *ACSM's resource manual for guidelines for exercise testing and prescription*. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams Wilkins; 2001.
- 10 Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002 Apr 2;136(7):493-503.
- 11 Carlson DJ, Dieberg G, Hess NC, Millar PJ, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014 Mar;89(3):327-34.
- 12 Garcia-Hermoso A, Saavedra JM, Escalante Y. Effects of exercise on resting blood pressure in obese children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2013 Nov;14(11):919-28.
- 13 Huang G, Shi X, Gibson CA, Huang SC, Coudret NA, Ehلمان MC. Controlled aerobic exercise training reduces resting blood pressure in sedentary older adults. *Blood Press* 2013 Dec;22(6):386-94.
- 14 Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2013 Feb 1;2(1):e004473.
- 15 Cornelissen VA, Buys R, Smart NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2013 Apr;31(4):639-48.

- 16 Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007 Feb;14(1):12-7.
- 17 Wen H, Wang L. Reducing effect of aerobic exercise on blood pressure of essential hypertensive patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017 Mar;96(11):e6150.
- 18 Owen A, Wiles J, Swaine I. Effect of isometric exercise on resting blood pressure: a meta analysis. *J Hum Hypertens* 2010 Dec;24(12):796-800.
- 19 Inder JD, Carlson DJ, Dieberg G, McFarlane JR, Hess NC, Smart NA. Isometric exercise training for blood pressure management: a systematic review and meta-analysis to optimize benefit. *Hypertens Res* 2016 Feb;39(2):88-94.
- 20 Kelley GA, Kelley KS. Isometric handgrip exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2010 Mar;28(3):411-8.
- 21 Jin YZ, Yan S, Yuan WX. Effect of isometric handgrip training on resting blood pressure in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Sports Med Phys Fitness* 2017 Jan;57(1-2):154-60.
- 22 Casonatto J, Goessler KF, Cornelissen VA, Cardoso JR, Polito MD. The blood pressure-lowering effect of a single bout of resistance exercise: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016 Nov;23(16):1700-14.
- 23 Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 Apr 7;335(8693):827-38.
- 24 Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994 Apr;50(2):272-98.
- 25 Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized, controlled trials. The INDANA Investigators. *Ann Intern Med* 1997 May 15;126(10):761-7.
- 26 Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000;355:1955-64.
- 27 Cook NR, Cohen J, Hebert PR, Taylor JO, Hennekens CH. Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med* 1995 Apr 10;155(7):701-9.
- 28 Waken RJ, de Las FL, Rao DC. A Review of the Genetics of Hypertension with a Focus on Gene-Environment Interactions. *Curr Hypertens Rep* 2017 Mar;19(3):23- 0718.
- 29 Esler M, Rumanitir M, Kaye D, Lambert G. The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter dysfunction? *Am J Hypertens* 2001 Jun;14(6 Pt 2):139S-46S.

- 30 Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism* 1999 Aug;48(8):989-94.
- 31 Galipeau DM, Yao L, McNeill JH. Relationship among hyperinsulinemia, insulin resistance, and hypertension is dependent on sex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 Aug;283(2):H562-H567.
- 32 Dela F, Handberg A, Mikines KJ, Vinten J, Galbo H. GLUT 4 and insulin receptor binding and kinase activity in trained human muscle. *J Physiol* 1993 Sep;469:615- 24.
- 33 Dela F, Ploug T, Handberg A, Petersen LN, Larsen JJ, Mikines KJ, et al. Physical training increases muscle GLUT4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes* 1994 Jul;43(7):862-5.
- 34 Ebeling P, Bourey R, Koranyi L, Tuominen JA, Groop LC, Henriksson J, et al. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration, and glycogen synthase activity. *J Clin Invest* 1993 Oct;92(4):1623-31.
- 35 Coggan AR, Spina RJ, Kohrt WM, Holloszy JO. Effect of prolonged exercise on muscle citrate concentration before and after endurance training in men. *Am J Physiol* 1993 Feb;264(2 Pt 1):E215-E220.
- 36 Ivy JL, Zderic TW, Fogt DL. Prevention and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Exerc Sport Sci Rev* 1999;27:1-35.
- 37 Mandroukas K, Krotkiewski M, Hedberg M, Wroblewski Z, Bjorntorp P, Grimby G. Physical training in obese women. Effects of muscle morphology, biochemistry and function. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1984;52(4):355-61.
- 38 Saltin B, Henriksson J, Nygaard E, Andersen P, Jansson E. Fiber types and metabolic potentials of skeletal muscles in sedentary man and endurance runners. *Ann N Y Acad Sci* 1977;301:3-29.
- 39 Tarumi N, Iwasaka T, Takahashi N, Sugiura T, Morita Y, Sumimoto T, et al. Left ventricular diastolic filling properties in diabetic patients during isometric exercise. *Cardiology* 1993;83(5-6):316-23.
- 40 Takenaka K, Sakamoto T, Amano K, Oku J, Fujinami K, Murakami T, et al. Left ventricular filling determined by Doppler echocardiography in diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1988 May 1;61(13):1140-3.
- 41 Robillon JF, Sadoul JL, Jullien D, Morand P, Freychet P. Abnormalities suggestive of cardiomyopathy in patients with type 2 diabetes of relatively short duration. *Diabetes Metab* 1994;20:473-80.
- 42 Yasuda I, Kawakami K, Shimada T, Tanigawa K, Murakami R, Izumi S, et al. Systolic and diastolic left ventricular dysfunction in middle-aged asymptomatic non-insulin-dependent diabetics. *J Cardiol* 1992;22(2-3):427-38.
- 43 Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286(3):327-34.



- 44 Duncan BB, Schmidt MI. Chronic activation of the innate immune system may underlie the metabolic syndrome. *Sao Paulo Med J* 2001 May 3;119(3):122-7.
- 45 Abramson JL, Weintraub WS, Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension* 2002 Feb;39(2):197-202.
- 46 Kelemen MH, Efron MB, Valenti SA, Stewart KJ. Exercise training combined with anti-hypertensive drug therapy. Effects on lipids, blood pressure, and left ventricular mass. *JAMA* 1990 May 23;263(20):2766-71.
- 47 Levy WC, Cerqueira MD, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton JR. Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation* 1993 Jul;88(1):116-26.
- 48 Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, et al. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 1999 Sep 14;100(11):1194-202.
- 49 Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, et al. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1999 Jan;33(1 Pt 2):591-7.
- 50 Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* 2002 Sep 1;16(11):1335-47.
- 51 McAllister RM, Hirai T, Musch TI. Contribution of endothelium-derived nitric oxide (EDNO) to the skeletal muscle blood flow response to exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1995 Aug;27(8):1145-51.
- 52 Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 2002 Nov 7;347(19):1483-92.
- 53 American College of Sports Medicine. Position stand. Physic activity, physical fitness, and hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 1993 Oct;25(10):i-x.
- 54 Tipton CM. Exercise and hypertension. In: Shephard RJ, Miller HSJ, editors. *Exercise and the heart in health and disease*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 1999. p. 463-88.

## 16. Infektioner, akutte

### Konklusion og træningstype

Den generelle anbefaling er at afstå fra fysisk aktivitet ved feber eller symptomer under "halsniveau". Hos personer med isolerede forkølelssymptomer (symptomer over halsniveau) er der ikke umiddelbart behov for at afstå fra træning. Hvis forkølelssymptomerne er ledsaget af halssmerter eller hoste (symptomer ved hals eller under halsniveau) skal man ikke træne. Ved akut almen sygdomsfølelse, især ved muskelsmerter, diffuse ledsmerter, hovedpine, hoste, murren i brystet skal man hvile.

Forholdsregler ved andre symptomer er beskrevet nedenfor i afsnittet "Evidensbaseret grundlag for fysisk træning".

Det er vigtigt, at man efter overstået infektionssygdom hurtigt genoptager en fysisk aktiv livsstil som minimum svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet.

### Baggrund

Akut infektion er en hyppig årsag til sygefravær. Mennesker udsættes i dagligdagen for myriader af virus og bakterier. I de fleste tilfælde lever vi i harmoni med disse mikroorganismer, eller de cles af vores uspecifikke forsvar i slimhinder og blod. Klinisk manifest infektion er resultatet af, at balancen mellem værtens primære uspecifikke immunforsvar og mængden eller aggressiviteten af det mikrobiologiske miljø bliver tippet til mikrobernes fordel. Ved klinisk manifest infektion er det specifikke immunforsvar af betydning for, hvor alvorlig infektionen bliver og af betydning for, hvor hurtigt man bliver rask. Miljøfaktorer har ingen betydning for specificiteten af immunforsvaret, men kan påvirke immunforsvarets styrke.

Fysisk aktivitet inducerer omfattende ændringer i blodets koncentrationer af cytokiner, samt i koncentrationen og funktionen af lymfocytter, neutrofile celler og det sekretoriske IgA (1;2). Ved fysisk aktivitet af moderat intensitet (40-59 % af maksimal iltoptagelse ( $VO_2\text{max}$ )) rekrutteres lymfocytter og neutrofile celler til blodbanen. Ved fysisk aktivitet af høj intensitet (>75 % af maksimal iltoptagelse ( $VO_2\text{max}$ )) og varighed på mere end 1 time kan koncentrationen af lymfocytter i blodet falde til 20 % af det niveau, man ser i hvile, og cellernes evne til at eliminere virusinfektioner er hæmmet. Produktionen af det sekretoriske IgA i spyt nedsættes

markant. Varigheden af denne temporære immunsvækkelse (det åbne vindue i immunsystemet) er fra 8 timer til 3 døgn afhængig af intensiteten og mængden af det fysiske arbejde. Det er foreslået, at ændringer i immunsystemet kan forklare den øgede forekomst af symptomer på øvre luftvejsinfektioner hos personer, der har løbet maraton (3-7).

Generelt rapporterer fysisk aktive personer lavere forekomst af øvre luftvejsinfektioner (8).

Den væsentligste kliniske udfordring, hvad angår retningslinjer for fysisk aktivitet ved akut infektion, er den subkliniske myocarditis, der antages at kunne forværres eller give manifesterede symptomer ved fysisk anstrengelse. Dyr med eksperimentel viral myocarditis, der svømmede hårdt, havde større end fysisk inaktive kontrol-dyr (9;10). I perioden fra 1979 til 1992 døde 16 unge svenske orienteringsløbere pludseligt (11;12).

Senere undersøgelser har sandsynliggjort, at årsagen var myocarditis forårsaget af infektion med bakterien Bartonella, der er en zoonose, dvs. en mikroorganisme, der kan overføres fra dyr til mennesker (13). Fysisk træning under polioepidemien var associeret med et klinisk svært polioforløb. Denne sammenhæng mellem fysisk aktivitet og forværring af poliosymptomer er konfirmeret såvel epidemiologisk som i eksperimenter med dyr (14;15). Fysisk træning forværrede hepatitisforløbet i et studie (n=5 deltagere) (16). Senere studier af patienter med hepatitis, der blev randomiseret til fysisk aktivitet eller hvile, kunne imidlertid ikke påvise, at fysisk aktivitet havde effekt på hepatitis forløbet (17-21).

### **Sengeleje, fysisk inaktivitet og helbred**

Der er tradition for at ordinere sengeleje ved infektionssygdomme, men der findes ikke dokumentation for, at sengeleje som hovedregel er påkrævet. Der er udført få undersøgelser over rimeligheden af hvile kontra fysisk aktivitet ved akut infektionssygdom. Derimod er det vist, at infektionssygdomme og sengeleje i forbindelse med infektion medfører øget proteinnedbrydning og dermed tab af muskelmasse, muskelstyrke og kondition. I 1966 blev der udført et forsøg. Fem unge mænd blev lagt i sengen i tre uger. Der var ikke tale om meget strengt sengeleje. Fx havde de unge mænd lov til at gå på toilettet, og de måtte bevæge sig i sengen. I gennemsnit faldt deres kondition i løbet af de 3 uger fra 43 ml/kg/min. til 33 ml/kg/min. Efterfølgende skulle der 5 måneders struktureret træning til, før de havde genvundet den kondition, de havde inden forsøget. Forskerne genundersøgte de samme 5 mænd 30 år efter. I løbet af de år, hvor de altså var blevet 30 år ældre, var deres kondition også faldet. Fra 43 ml/kg/min. til 33 ml/kg/min. (22-24). Ved sengeleje i 3 uger kan man altså tabe det samme i kondition, som når man bliver 30 år ældre.

Sengeleje i forbindelse med sygdom har således selvstændige og u hensigtsmæssige konsekvenser.

Reduceret fysisk aktivitet i 14 dage påvirker stofskiftet markant. 10 unge raske mænd gennemførte en intervention, hvor de reducerede det daglige antal skridt fra 10.000 til 1.500. Deres konditionsniveau faldt, de tabte sig i gennemsnit 1,2 kg i vægt, som kunne forklares ved en reduktion i fedtfri masse (muskelmasse), og de akkumulerede en øget mængde visceralt fedt. Samtidig udviklede de nedsat glukosetolerance, nedsat fedttolerance, nedsat insulinfølsomhed og insulinsignalering i musklerne (25;26).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

De råd, der anføres vedrørende fysisk aktivitet og infektionssygdomme, er baseret på sund fornuft og integrering af foreliggende resultater. Retningslinjer for fysisk aktivitet har været fastlagt og diskuteret på internationale møder (27;28).

De generelle anbefalinger er at afstå fra fysisk aktivitet ved feber eller symptomer under halsniveau. Herudover er det vigtigt, at man efter overstået infektionssygdom hurtigt genoptager fysisk træning. Den såkaldte postvirale fatigue kan formentlig forklares som nedsat kondition og muskelstyrke efter sengeleje, og det er derfor vigtigt, at normal fysisk aktivitet og træning hurtigt genoptages efter infektionssygdom. Ved ordinationen "hvile" menes ikke strengt sengeleje. Patienten må gerne gå omkring, men ikke udføre anstrengende fysisk aktivitet.

De specifikke anbefalinger for fysisk aktivitet i forbindelse med akut infektion listes her:

Temperatur  $>38$  °C: hvile.

Hos personer, der kender deres normale temperatur og puls, og hvis hviletemperatur er steget  $>0,5$  °C, eller hvor hvilepulsen er steget  $>10$  slag pr. minut i kombination med almensymptomer (muskelsmerter, muskelømhed, diffuse ledsmerter, hovedpine): hvile.

Akut almen sygdomsfølelse, især ved muskelsmerter, diffuse ledsmerter, hovedpine, hoste, murren i brystet: hvile

Ved alle infektioner anbefales patienten hvile i 1-3 dage, indtil det står klart, om der er tale om banal, mild infektion eller prodromalsymptomer ved alvorlig infektion.

Hos personer med isolerede forkølelssymptomer (symptomer over halsniveau) kan træning genoptages.

Hvis forkølelssymptomerne er ledsaget af halssmerter eller hoste (symptomer ved hals eller under halsniveau): hvile.

Ved halsinfektion: hvile til fravær af symptomer.

Mononukleose: hvile indtil symptomfrihed. Ved forstørret milt anbefales forsigtighed ved kontaktsport (29).

Hepatitis: hvile indtil symptomfrihed. Persisterende biokemisk leverpåvirkning kontraindicerer ikke, at den fysiske træning genoptages.

Ved gastroenteritis: afstå fra fysisk aktivitet ved høj intensitet. Ved cystitis: afstå fra fysisk aktivitet til fravær af symptomer.

I efterforløbet af meningitis og encephalitis har det tidligere været anbefalet, at patienten skulle afholde sig fra fysisk aktivitet. Der er ikke holdepunkter for dette, og der anbefales almindelig fysisk træning, såfremt dette ikke provokerer hovedpine.

## Kontraindikationer

Man skal ikke træne, hvis man har feber eller symptomer ved hals eller under halsniveau. Hvis man er forkølet og næsen løber, er det forsvarligt at træne, hvis man ellers har det godt. Hvis man har hoste eller andre symptomer fra brystkassen, skal man holde træningspause, indtil symptomerne er gået over, eller indtil lægen har sagt god for træningen.

## Referenceliste

- 1 Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol Rev* 2000 Jan 1;80:1055-81.
- 2 Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev* 2008 Oct 1;88(4):1379-406.
- 3 Kendall A, Hoffman-Goetz L, Houston M, MacNeil B, Arumugam Y. Exercise and blood lymphocyte subset responses: intensity, duration, and subject fitness effects. *J Appl Physiol* 1990;69(1):251-60.
- 4 Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW. Infectious episodes in runners before and after a roadrace. *J Sports Med Phys Fit* 1989;29(3):289-96.
- 5 Nieman DC, Johanssen LM, Lee JW, Arabatzis K. Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *J Sports Med Phys Fit* 1990;30(3):316-28.
- 6 Peters EM, Bateman ED. Ultramarathon running and upper respiratory tract infections. *Sa Medical Journal* 1983;64:582-4.
- 7 Martin SA, Pence BD, Woods JA. Exercise and respiratory tract viral infections. *Exerc Sport Sci Rev* 2009 Oct;37(4):157-64.
- 8 Fondell E, Lagerros YT, Sundberg CJ, Lekander M, Balter O, Rothman KJ, et al. Physical activity, stress, and self-reported upper respiratory tract infection. *Med Sci Sports Exerc* 2011 Feb;43(2):272-9.
- 9 Gatmaitan BG, Chanson JL, Lerner AM. Agumentation of the virulence of murine coxsackievirus B-3 myocardioathy by exercise. *J Exp Med* 1970;131:1121-36.
- 10 Ilback NG, Fohlman J, Friman G. Exercise in coxsackie B3 myocarditis: effects on heart lymphocyte subpopulations and the inflammatory reaction. *Am Heart J* 1989;117(6):1298-302.
- 11 Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996 Jul 17;276(3):199-204.
- 12 McCaffrey FM, Braden DS, Strong WB. Sudden cardiac death in young athletes. A review. *Am J Dis Child* 1991 Feb;145(2):177-83.
- 13 Wesslen L. Sudden cardiac death in Swedish orienteers [Thesis] Sweden: Uppsala University; 2001.
- 14 Hargreaves ER. Poliomyelitis. Effect of exertion during the pre-paralytic stage. *Br Med J* 1948;2:1021-2.
- 15 Horstmann DM. Acute Poliomyelitis. Relation of physical activity at the time of onset to the course of the disease. *JAMA* 1950;142:236-41.
- 16 Krikler DM, Zilberg B. Activity and hepatitis. *Lancet* 1966;2(472):1046-7.

- 17 Chalmers T. The treatment of acute infectious hepatitis. Controlled studies of the effects of diet, rest and physical reconditioning on the acute course of the disease and on the incidence of relapses and residual abnormalities. *J Clin Invest* 1955;34:1163-235.
- 18 Nelson RS, Sprinz H, Colbert JW, Cantrell FP, Havens WP, Knowlton M. Effects of physical exercise on recovery from hepatitis. *Am J Med* 1954;(16):780-9.
- 19 Repsher LH, Freebern RK. Effects of early and vigorous exercise on recovery from infectious hepatitis. *N Engl J Med* 1969;281(25):1393-6.
- 20 Nefzger MD, Chalmers TC. The Treatment of Acute Infectious Hepatitis Ten-year follow-up study of the effects of diet and rest. *Am J Physiol* 1963;35:299-309.
- 21 Payen JL, Pillard F, Mascarell V, Riviere D, Couzigou P, Kharlov N. Is physical activity possible and beneficial for patients with hepatitis C receiving pegylated interferon and ribavirin therapy? *Gastroenterol Clin Biol* 2009 Jan;33(1 Pt 1):8-14.
- 22 Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, Johnson RL, Jr., Wildenthal K, Chapman CB. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation* 1968 Nov;38(5 Suppl):VII1-78.
- 23 McGuire DK, Levine BD, Williamson JW, Snell PG, Blomqvist CG, Saltin B, et al. A 30-year follow-up of the Dallas Bedrest and Training Study: II. Effect of age on cardiovascular adaptation to exercise training. *Circulation* 2001 Sep 18;104(12):1358-66.
- 24 McGuire DK, Levine BD, Williamson JW, Snell PG, Blomqvist CG, Saltin B, et al. A 30-year follow-up of the Dallas Bedrest and Training Study: I. Effect of age on the cardiovascular response to exercise. *Circulation* 2001 Sep 18;104(12):1350-7.
- 25 Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA* 2008 Mar;299(11):1261-3.
- 26 Krogh-Madsen R, Thyfault JP, Broholm C, Mortensen OH, Olsen RH, Mounier R, et al. A 2-wk reduction of ambulatory activity attenuates peripheral insulin sensitivity. *J Appl Physiol* 2010 May;108(5):1034-40.
- 27 Pedersen BK, Friman G, Wesslen L. Exercise and infectious diseases. In: Kjaer M, Krosgaard M, Magnusson P, Engebretsen L, Roos H, Takala T, et al., editors. *Textbook of sports medicine*. Blackwell Publishing; 2003. p. 410-21.
- 28 Gleeson M, Walsh NP. The BASES expert statement on exercise, immunity, and infection. *J Sports Sci* 2012;30(3):321-4.
- 29 Auwaerter PG. Infectious mononucleosis: return to play. *Clin Sports Med* 2004 Jul;23(3):485-97, xi.

## 17. Iskæmisk hjertesygdom

### Konklusion og træningstype

Der er høj grad af evidens for, at fysisk træning nedsætter totale antal hospitalsindlæggelser. Der er ligeledes stærk evidens for en positiv effekt på livskvalitet. I studier med mere end 1 års opfølgning er der stærk evidens for, at fysisk træning reducerer den kardiovaskulære, men ikke den totale dødelighed. Fysisk træning af personer med iskæmisk hjertesygdom reducerer totalcholesterol og triglyceridniveau samt systolisk blodtryk, og der er flere i træningsgrupperne, der ophører med cigaretrykning.

Alle personer med stabil iskæmisk hjertesygdom skal tilbydes træning som del af hjerterehabilitering efter indlæggelse. Af sikkerhedsmæssige grunde skal træningen initialt være superviseret. Med henblik på at tilrettelægge et individuelt træningsprogram bør der først udføres en symptomlimeret arbejdstest.

Der anbefales fortrinsvis gradueret aerob træning, hvor intensiteten og varigheden af træningsgangene gradvist øges, alternativt intervaltræning eller sekventiel dynamisk træning/styrketræning af små muskelgrupper.

Ved akut koronararsyndrom (AKS) kan træning iværksættes en uge efter revaskularisering med percutan coronar intervention (PCI). Efter coronar arterie bypass graft (CABG) kan underkropstræning iværksættes umiddelbart efter udskrivelsen, mens overkropstræning startes, når thorax er stabilt, typisk fire til seks uger efter operation. Alle personer, der har været indlagt med AKS og/eller ikke er fuldt revaskulariseret, bør vurderes af en kardiolog inden initiering af et træningsprogram.

Personer, der har angina pectoris, bør træne til niveauet lige under den iskæmiske tærskel. Alle bør informeres om, at hjertesmerter eller andet ubehag ikke skal "arbejdes væk", men at symptomerne er et signal om at sætte tempoet ned eller måske allerbedst holde en pause.

Efter thorakotomi bør man undgå thorax-forskydning og tryk-stress i løbet af de første 6-8 uger. Man bør forholde sig til individuelle barrierer, når der arbejdes med motivation og fastholdelse af fysisk aktivitet. Daglig egen træning (gang) på 30 min. med øgning efter aftale med rehabiliteringsteam anbefales til alle personer som en del af træningen, og som livslang fysisk aktivitet i hverdagen.



## Baggrund

Iskæmi i hjertemusklen opstår, når behovet for ilt overstiger tilbuddet af ilt. Vedvarende myokardieiskæmi > ca 20 min. medfører celledød (nekrose). Myokardieinfarkt er nekrose pga. iskæmi. Iskæmi skyldes hyppigst forsnævring af koronarkar pga. aterosklerose og deraf nedsat blodflow til dele af hjertemusklen. Nedsat blodflow kan have andre årsager fx embolisering til koronarkar (migrerende blodpropper), dissektion af koronarkar (vægdefekt), eller spasme i koronarkar. Iskæmi kan også opstå ved tilstande med forøget iltbehov i hjertemusklen, fx hypertrofisk kardiomyopati, arytmi, hjerteklapsygdom, hjertesvigt, o.a.

Iskæmisk hjertesygdom opdeles i stabil iskæmisk hjertesygdom (SAP), hvor symptomerne kun optræder under anstrengelse. Ustabil iskæmisk hjertesygdom (UAP) ved symptomer i hvile eller ved minimal anstrengelse – ofte et tegn på truende eller intermitterende aflukning af koronarkar. Og akut myokardieinfarkt (AMI) ved akut aflukning af koronarkar og infarcering (nekrose) og evt. pludselig hjertedød.

Den samlede population af personer med iskæmisk hjertesygdom i Danmark skønnes at være 150.000-200.000.

Efter justering for alder er arbejdskapacitet den stærkeste indikator for risiko for dødsfald blandt personer med hjertekarsygdomme, og fysisk kapacitet er en mere kraftfuld prædiktør for dødelighed blandt mænd end andre etablerede risikofaktorer for hjertekarsygdomme (2).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

En national klinisk retningslinje (2015) fra Sundhedsstyrelsen (3) indeholder en evidensvurdering på baggrund af et Cochrane review fra 2011, der har inkluderet 47 RCT studier og i alt 10.794 personer, overvejende med akut myokardieinfarkt (AMI), men også efter CABG og PCI (4) samt 4 RCT-studier med i alt 2.119 personer med AMI og angina pectoris (5-8). Studier med lang follow-up (> 12 måneder), viste, at fysisk træning medførte en ikke-signifikant reduktion af total død (RR: 0,89, 95 % CI: 0,78-1,01). Fysisk træning reducerede derimod kardiovaskulær død, når follow-up var længere end 12 måneder (RR: 0,74, 95 % CI: 0,63-0,87).

Tre RCT-studier undersøgte effekt af fysisk træning på angst og/eller depression hos personer med iskæmisk hjertesygdom (5;6;8). I et af disse studier var der effekt af fysisk træning i forhold til depression med en lavere depressionsscore (BDI-score) i interventionsgruppen i forhold til kontrolgruppen (5), mens de øvrige ikke havde effekt på angst og depression (6;8).

Siden Sundhedsstyrelsens rapport fra 2015 er der publiceret et Cochrane review i 2016 (9), som inkluderer 63 studier. I alt 14.486 personer med iskæmisk hjertesygdom randomiseres til fysisk træning eller kontrol. De fleste studier ekskluderede personer med hjerteinsufficiens eller konkurrerende sygdomme. Den gennemsnitlige alder varierer fra 47,5 til 71,0 år. Der var 15 % færre kvinder end mænd. Ved 12 måneders opfølgning fandtes, at fysisk træning reducerede den kardiovaskulære dødelighed sammenlignet med kontrolgruppe (27 studier; risk ratio (RR): 0,74, 95 % CI: 0,64-0,86). Der fandtes ikke signifikant reduktion i den totale dødelighed (47 studier; RR: 0,96, 95 % CI: 0,88-1,04). Fysisk træning reducerede totale antal hospitalsindlæggelser (15 studier; RR: 0,82, 95 % CI: 0,70-0,96), men der var ikke signifikant effekt på risikoen for myokardieinfarkt eller PCI. I 5 ud af 20 studier, der rapporterede livskvalitet ved brug af validerede spørgeskemaer, var der signifikant forbedring. Fire sundhedsøkonomiske analyser konkluderede, at fysisk træning som rehabilitering af personer med iskæmisk hjertesygdom var omkostningseffektivt.

Fysisk træning af personer med iskæmisk hjertesygdom har mange effekter. Det reducerer totalcholesterol og triglyceridniveau samt systolisk blodtryk, og der er flere i træningsgruppen, der ophører med cigaretrykning (OR=0,64, 95 % CI: 0,50-0,83) (10).

Der er god erfaring med overvejende aerob fysisk træning i mindst 12 uger i et hospitalsmiljø (11;12). Træning i hjemmet har vist positiv effekt på enten risikofaktorer, angst, livskvalitet eller fysisk formåen i sammenligning med ingen træning, men det er uvist, om ikke-superviseret træning påvirker mortaliteten lige så effektivt som superviseret træning (11;12).

Der er blevet gennemført en række meta-regressionsanalyser med henblik på at identificere faktorer, der er associeret med effekt af fysisk træning som led i hjerte-rehabilitering af personer med iskæmisk hjertesygdom på mortalitet, kardiovaskulær mortalitet og kardiovaskulær morbiditet (3). Der blev ikke, i en samlet analyse af de studier der indgik, fundet statistisk signifikant betydning af, om der var tale om fysisk træning som enkeltintervention i forhold til fysisk træning som led i en samlet rehabiliteringsindsats.

## Mulige mekanismer

Mekanismen bag den prognostiske gevinst ved fysisk træning er utvivlsomt multifaktorielt betinget og omfatter træningsinduceret øget fibrinolyse, nedsat trombocyttaggregation, bedre reguleret blodtryk, optimeret lipidprofil, forbedret endotelmedieret koronar vasodilatation, øget hjertefrekvensvariabilitet og auto-

nom tonus samt gunstig effekt på en række psykosociale faktorer og generel øget overvågning af personerne.

## Kontraindikationer

Personer, der har angina pectoris, bør træne til niveauet lige under den iskæmiske tærskel. Personerne bør informeres om, at hjertesmerter eller andet ubehag ikke skal "arbejdes væk", men at symptomerne er et signal om at sætte tempoet ned eller holde en pause.

Kontraindikationer er fastsat af Dansk Cardiologisk Selskab i forbindelse med udarbejdelsen af denne håndbog som en modifikation af retningslinjer fremsat af en europæisk arbejdsgruppe (13).

1. Akut iskæmisk hjertesygdom (AMI eller ustabil angina), indtil tilstanden har været stabil i mindst 1 uge.
2. Hviledyspnø.
3. Pericarditis, myocarditis, endocarditis.
4. Symptomgivende aortastenose.
5. Svær hypertension. Der er ingen etableret, veldokumenteret grænseværdi, over hvilken forhøjet blodtryk skulle indebære øget risiko. Almindeligvis anbefales det at undlade hård fysisk belastning ved systolisk BT>180 eller diastolisk BT>105 mmHg.
6. Febrilia.
7. Svær ikke-kardial sygdom.

## Referenceliste

- 1 Pakkeforløb for ustabil angina pectoris og akut myokardieinfarkt uden ST-segment elevation i EKG (NSTEMI). Sundhedsstyrelsen; 2009.
- 2 Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002 Mar 14;346(11):793-801.
- 3 National klinisk retningslinje for hjerterehabilitering. Sundhedsstyrelsen; 2015.
- 4 Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jul 6;(7):CD001800.
- 5 Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, Watkins LL, Waugh R, Georgiades A, et al. Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patients with ischemic heart disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 Apr 6;293(13):1626-34.
- 6 Oerkild B, Frederiksen M, Hansen JF, Prescott E. Home-based cardiac rehabilitation is an attractive alternative to no cardiac rehabilitation for elderly patients with coronary heart disease: results from a randomised clinical trial. *BMJ Open* 2012 Dec 18;2(6):e001820.
- 7 West RR, Jones DA, Henderson AH. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction. *Heart* 2012 Apr;98(8):637-44.
- 8 Asbury EA, Webb CM, Probert H, Wright C, Barbir M, Fox K, et al. Cardiac rehabilitation to improve physical functioning in refractory angina: a pilot study. *Cardiology* 2012;122(3):170-7.
- 9 Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler AD, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Jan 5;(1):CD001800.
- 10 Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004 May 15;116(10):682-92.
- 11 Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS, Thompson D, Oldridge N, Ebrahim S. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD001800.
- 12 Dinnes J, Kleijnen J, Leitner M, Thompson D. Cardiac rehabilitation. *Qual Health Care* 1999 Mar;8(1):65-71.
- 13 Working Group Report. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001 Jan;22(2):125-35.

## 18. Kronisk obstruktiv lungesygdom

### Konklusion og træningstype

Der er høj grad af evidens for, at fysisk træning som led i pulmonal rehabilitering har positiv effekt på dyspnø, træthed, emotionel funktion og følelse af at have kontrol over eget liv. Både funktionel og maksimal fysisk aktivitet bliver forbedret som følge af fysisk træning. Der er tale om såvel statistisk som klinisk betydningsfulde effekter.

Et rehabiliteringsprogram for kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) skal som minimum indeholde et element af superviseret fysisk træning og kan indeholde ét eller flere af følgende elementer; rygeafvænning, patientuddannelse, psykosocial støtte, ernæringsvejledning- og behandling eller træning i daglige færdigheder/ aktiviteter (ADL) (1).

Den fysiske træning skal initialt være superviseret og kan med fordel inkludere såvel gangtræning ved høj intensitet eller anden form for udholdenhedstræning, i kombination med styrketræning. Der kan ikke gives retningslinjer for valg af træningsform, men progressiv konditionstræning kan med fordel kombineres med styrketræning. Personer med mild KOL skal stile mod at være fysisk aktive svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet.

### Baggrund

Det skønnes, at omkring 320.000 danskere lever med KOL, men at det kun er halvdelen, der ved, at de har sygdommen (2). Sygdommen er karakteriseret ved irreversibel nedsættelse af lungefunktionen (3-5).

Personer med KOL er ofte fysisk inaktive (6) selv i de tidligste stadier af sygdommen (7) og er præget af tab af muskelmasse (8). Tab af muskelmasse bidrager til nedsat muskelfunktion, reduceret arbejdskapacitet og helbredsstatus (9), men er også af selvstændig prognostisk betydning for mortalitet, uafhængigt af lungefunktion (10;11).

I avanceret stadie er KOL præget af gradvis tiltagende og efterhånden invaliderende åndenød som det vigtigste symptom. På landsplan resulterer sygdommen i ca. 3.000 dødsfald og ca. 25.000 indlæggelser årligt. I de seneste år, i takt med

den øgede forekomst af sygdommen, er interessen for KOL øget, og der er fremkommet en national klinisk retningslinje vedrørende rehabilitering (1).

Der er i dag international konsensus om, at et rehabiliteringsprogram er en vigtig bestanddel af KOL-behandlingen. Dette er i tråd med erkendelsen af, at den medikamentelle behandling af sygdommen er utilstrækkelig. Med tiltagende sværhedsgrad af KOL nedsættes funktionsniveauet. Efterhånden medfører den tiltagende åndenød angst for at bevæge sig, hvilket medvirker til, at personerne får en meget stillesiddende livsform. Dette fører på sigt til deconditionering og udvikling af muskeltrof, som forværrer åndenøden yderligere. Der opstår således en "ond cirkel" med deconditionering, åndenød, angst og social isolation som de vigtigste komponenter. Rehabilitering griber ind i denne onde cirkel ved hjælp af fysisk træning, psykologisk støtte samt etablering af netværk mellem personer med KOL.

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Den positive effekt af at træne personer med KOL er veldokumenteret. Et Cochrane review fra 2015 (12) adderer til tidligere meta-analyser (13-16). Analysen fra 2015 (12) inkluderer 65 randomiserede kontrollerede studier (RCT) med 3.822 personer. Mindst 90 % af personerne havde KOL defineret som klinisk diagnose eller forced expiratory volume after one second (FEV<sub>1</sub>)/forced vital capacity (FVC) (FEV<sub>1</sub>/FVC) ratio < 0,7. Studierne inkluderede personer med og uden kontinuerlig oxygen-behandling, men ekskluderede personer, som havde haft en akut exacerbation inden for de sidste 4 uger. I alt 41 af studierne fandt sted på hospital, mens de øvrige fandt sted i eller omkring personernes daglige miljø. De fleste interventioner varede 8 eller 12 uger, men varierede fra 4 til 52 uger. Der fandtes statistisk og klinisk betydende effekt af fysisk træning på dyspnø, træthed, emotionel funktion og mestring ved anvendelse af Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ). Der fandtes ligeledes signifikante forbedringer for alle domæner ved brug af St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Både funktionel og maksimal fysisk aktivitet viste statistisk forbedring. Der var således forbedring i maksimal fysisk kapacitet (mean W<sub>max</sub> (W)) hos personer allokert til fysisk træning sammenlignet med standard behandling. Der var både statistisk og klinisk øgning af seks-minutters gangtest. Generelt var der bedst effekt af hospitalsbaserede interventioner.

Forfatterne til Cochrane reviewet (12) konkluderede, at der var så stærk evidens for den positive effekt af fysisk træning til personer med KOL, at der ikke var behov for flere kliniske forsøg, der sammenlignede fysisk træning med kontrol. Derimod er der behov for at kortlægge, hvilke komponenter i lungerehabiliteringen der er mest effektive, herunder hvilken type fysisk træning der er mest hensigtsmæssig.

Et systematisk review fra 2015 (17) sammenlignede effekten af styrketræning og udholdenhedstræning. Analysen inkluderede 8 randomiserede kontrollerede studier med i alt 328 personer og fandt, at styrketræning inducerede de samme positive effekter som udholdenhedstræning. Forfatterne rekommanderede, at styrketræning burde indgå som en del af den fysiske træning til personer med KOL.

Den samme forfattergruppe udførte endnu et systematisk review (18), i hvilket de undersøgte effekten af kombineret styrke- og udholdenhedstræning sammenlignet med udholdenhedstræning alene. I denne analyse indgik 11 randomiserede kontrollerede studier med i alt 331 personer, samt 2 systematiske reviews.

De fandt, at de to interventioner havde samme positive effekt på livskvalitet, gangdistance og fysisk kapacitet, mens der var moderat evidens for en signifikant øgning af benmuskelsestyrke i interventioner, der inkluderede en styrketræningskomponent. På den baggrund anbefalede forfattergruppen, at styrketræning blev inkluderet som en del af rehabiliteringen af personer med KOL.

Et Cochrane review fra 2016 fokuserede specifikt på effekten af fysisk træning umiddelbart efter en akut exacerbation (19). Analysen inkluderede 20 studier med 1.477 personer og konkluderede, at der for denne patientgruppe var moderat til høj evidens for effekt af rehabilitering i forhold til livskvalitet og fysisk kapacitet. Lunge-rehabilitering nedsatte antallet af hospitalsindlæggelser. Studierne var heterogene og tillod ikke konklusion vedr. dødelighed.

Der findes undersøgelser, der viser, at rehabiliteringsprogrammer generelt fører til færre indlæggelser og dermed er ressourcebesparende (20;21). Mange studier anvender gangtræning ved høj intensitet. Et studie sammenlignede effekten af at gå eller cykle ved 80 % af maksimal iltoptagelse ( $VO_2$  max) versus gymnastik i form af callanetics og fandt, at højintensitetstræning øgede konditionen, mens gymnastikprogrammet øgede armenes udholdenhed. Begge programmer havde positiv effekt på fornemmelsen af dyspnø (22). Iltbehandling i forbindelse med intensiv træning af personer med KOL øgede træningsintensitet og dermed konditionsforbedring i ét studie (23), men ikke i et andet (24).

## Mulige mekanismer

Fysisk aktivitet bedrer ikke lungefunktionen hos personer med KOL, men øger den kardiorespiratoriske kondition via effekt på muskulaturen og hjertet. Personer med KOL er præget af kronisk inflammation, og det er sandsynligt, at inflammation spiller en rolle ved den nedsatte muskelkraft hos personer med KOL. Personer med KOL har forhøjede værdier af tumornekrotiserende faktor (TNF) i blodet (25) og i

muskelvæv (26). TNF's biologiske effekter på muskelvævet er mangfoldige. TNF påvirker myocytdifferentiering, inducerer kakeksi og dermed potentielt nedsat muskelkraft (27). Et dansk studie viste, at rygning hæmmer musklernes proteinsyntese, hvilket ligeledes potentielt kan medføre tab af muskelmasse (28). Træning kan tilsyneladende påvirke denne proces. Et andet dansk studie viste således, at fysisk træning modvirkede den øgede proteinnedbrydning, som ses hos personer med KOL (29). En mulig mekanisme involverer signalstoffet interleukin-6 (IL-6). Arbejdende muskler producerer IL-6, som frigives til blodbanen i store mængder under træning. Den biologiske funktion af muskelderiveret IL-6 er bl.a. at hæmme TNF-produktion i muskler og blod (30-33).

## Særlige forhold

Ilt under træning kan overvejes på individuel basis, såfremt der ses en umiddelbar effekt af iltbehandling under en gangtest. Personer, der anvendte en musikafspiller under træningen, opnåede bedre træningsresultater end personer, der ikke lyttede til musik under træningen (34), formentlig fordi personer, der lytter til musik, vurderer den fysiske anstrengelse til at være mindre, selv om de faktisk laver det samme stykke arbejde.

Det anbefales at den fysiske træning superviseres initialt, tilrettelægges individuelt og omfatter udholdenhedstræning, gang eller cykling, hvor aktiviteten i længere tid ligger på 70-85 % af den maksimale iltoptagelse i kombination med styrketræning (17;18).

## Kontraindikationer

Ingen generelle.



## Referenceliste

- 1 National klinisk retningslinje for rehabilitering af patienter med KOL. Sundhedsstyrelsen; 2014.
- 2 <https://www.lunge.dk/kol/viden-fakta-om-kol>. 2017.
- 3 Lange P, Vestbo J. Obstruktive lungesygdomme. Medicinsk kompendium. 2002.
- 4 Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013 Jun 17;5:235-45.
- 5 Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Respirology* 2017 Apr;22(3):575-601.
- 6 Saunders T, Campbell N, Jason T, Dechman G, Hernandez P, Thompson K, et al. Objectively Measured Steps/Day in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Phys Act Health* 2016 Nov;13(11):1275-83.
- 7 Van RH, Hornikx M, Langer D, Burtin C, Everaerts S, Verhamme P, et al. Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014 Jan 1;189(1):30-8.
- 8 Sanders KJ, Kneppers AE, van de Boel C, Langen RC, Schols AM. Cachexia in chronic obstructive pulmonary disease: new insights and therapeutic perspective. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016 Mar;7(1):5-22.
- 9 Barreiro E, Gea J. Respiratory and Limb Muscle Dysfunction in COPD. *COPD* 2015 Aug;12(4):413-26.
- 10 Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Jan 1;173(1):79- 83.
- 11 Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005 Jul;82(1):53-9.
- 12 McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Feb 23;2:CD003793.
- 13 Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996 Oct 26;348:1115-9.
- 14 Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, Martin S, Wong E, Guyatt GH, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3 – CD003793.

- 15 Salman GF, Mosier MC, Beasley BW, Calkins DR. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2003 Mar;18(3):213-21.
- 16 Lacasse Y, Martin S, Lasserson TJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *A Cochrane systematic review. Eur J Med Res* 2007 Dec;43(4):475-85.
- 17 Iepsen UW, Jorgensen KJ, Ringbaek T, Hansen H, Skrubbeltrang C, Lange P. A Systematic Review of Resistance Training Versus Endurance Training in COPD. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2015 May;35(3):163-72.
- 18 Iepsen UW, Jorgensen KJ, Ringbaek T, Hansen H, Skrubbeltrang C, Lange P. A combination of resistance and endurance training increases leg muscle strength in COPD: An evidence-based recommendation based on systematic review with meta-analyses. *Chron Respir Dis* 2015 May;12(2):132-45.
- 19 Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 Dec 8;12:CD005305.
- 20 Griffiths TL, Phillips CJ, Davies S, Burr ML, Campbell IA. Cost effectiveness of an outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation programme. *Thorax* 2001 Oct;56(10):779-84.
- 21 Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000 Jan 29;355(9201):362-8.
- 22 Normandin EA, McCusker C, Connors M, Vale F, Gerardi D, ZuWallack RL. An evaluation of two approaches to exercise conditioning in pulmonary rehabilitation. *Chest* 2002 Apr;121(4):1085-91.
- 23 Hawkins P, Johnson LC, Nikolettou D, Hamnegard CH, Sherwood R, Polkey MI, et al. Proportional assist ventilation as an aid to exercise training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002 Oct;57(10):853-9.
- 24 Wadell K, Henriksson-Larsen K, Lundgren R. Physical training with and without oxygen in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exercise-induced hypoxaemia. *J Rehabil Med* 2001 Sep;33(5):200-5.
- 25 Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, Lewis-Jenkins V, Matthews SB, Griffiths TL, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Oct 15;164(8 Pt 1):1414-8.
- 26 Palacio J, Galdiz JB, Bech JJ, Marinan M, Casadevall C, Martinez P, et al. [Interleukin 10 and tumor necrosis factor alpha gene expression in respiratory and peripheral muscles. Relation to sarcolemmal damage]. *Arch Bronconeumol* 2002 Jul;38(7):311-6.
- 27 Li YP, Reid MB. Effect of tumor necrosis factor-alpha on skeletal muscle metabolism. *Curr Opin Rheumatol* 2001 Nov;13(6):483-7.

- 28 Petersen AM, Magkos F, Atherton P, Selby A, Smith K, Rennie MJ, et al. Smoking impairs muscle protein synthesis and increases the expression of myostatin and MAFbx in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007 Sep;293(3):E843-E848.
- 29 Petersen AM, Mittendorfer B, Magkos F, Iversen M, Pedersen BK. Physical activity counteracts increased whole-body protein breakdown in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Scand J Med Sci Sports* 2008 Oct;18(5):557-64.
- 30 Pedersen BK, Hoffman-Goetz L. Exercise and the immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol Rev* 2000 Jan 1;80:1055-81.
- 31 Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol (London)* 2001 Oct 15;536(Pt 2):329-37.
- 32 Petersen AM, Pedersen BK. The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J Physiol Pharmacol* 2006 Nov;57(Suppl 10):43-51.
- 33 Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005 Apr;98(4):1154-62.
- 34 Baldoiff GS, Hoffman LA, Zullo TG, Sciruba FC. Exercise maintenance following pulmonary rehabilitation: effect of distractive stimuli. *Chest* 2002 Sep;122(3):948- 54.

## 19. Kronisk træthedssyndrom / Myalgisk Encephalomyelitis

### Konklusion og træningstype

Der forefindes i dag ni offentliggjorte definitioner af Kronisk træthedssyndrom / Myalgisk Encephalomyelitis (CFS/ME). Alle definitioner omfatter vedvarende træthed, der ikke kan henføres til en kendt underliggende medicinsk tilstand, samt yderligere kliniske tegn og symptomer, der ikke alle behøver at være til stede for at etablere diagnosen. CFS/ME anses derfor som hørende under betegnelsen funktionelle lidelser. Variationen i definitionerne af CFS/ME afspejler manglende konsensus på området, men kan også indebære, at de måske beskriver forskellige tilstande.

Den fysiske træning har ikke helbredende effekt, men sigter mod at undgå dekonconditionering og dermed yderligere træthed. Den fysiske træning skal individualiseres blandt andet af den grund, at CFS/ME dækker over en meget bred vifte af definitioner.

Der er lav grad af evidens for en positiv effekt af gradueret træning, der sigter mod at bryde dekonconditionering. Man kan i princippet forsøge alle former for fysisk træning, såvel gradueret aerob og anaerob træning, som superviseres ved regelmæssig fremmøde hos terapeut og med fordel kan foregå på hold.

Der startes ved lav intensitet, som gradvist øges til moderat intensitet, ligesom varigheden af den fysiske aktivitet gradvist øges. Træningen kan med fordel kombineres med kognitiv adfærdsterapi. Herudover kan man, med henblik på at modvirke dekonconditionering, stimulere til øget fysisk aktivitet i dagligdagen. Der er ikke evidens for forværring af symptomer efter gradueret træningsterapi, men nogle personer er usikre på, om træningen kan forværre deres symptomer. Træning kan derfor med fordel ledsages af psykologisk støtte, for eksempel ved supervision af en fysioterapeut, der har erfaring i gradueret træning.

### Baggrund

I Danmark bruges begrebet funktionelle lidelser traditionelt som en samlebetegnelse for en række tilstande og lidelser, som alle er kendetegnet ved at personen har et eller flere fysiske symptomer, som efter relevant udredning ikke kan forkla-

res ved anden påviselig fysisk eller psykisk sygdom, og som påvirker funktions-  
evne og livskvalitet i væsentlig grad. Blandt de funktionelle lidelser med specifikke  
syndromdiagnoser, der har størst hyppighed og sygdomsbyrde, findes bl.a. kronisk  
træthedssyndrom.

Der er generelt faglig enighed om, at funktionelle tilstande og lidelser bedst forstås  
ud fra en multifaktoriel sygdomsopfattelse, herunder bio-psyko-sociale sygdoms-  
modeller som inddrager både biologiske, psykiske og sociokulturelle årsager til og  
følger af sygdom (1).

Udtrykkene kronisk træthedssyndrom (CFS) og Myalgic Encephalomyelitis (ME) er  
blevet anvendt til at beskrive en multisystemisk tilstand karakteriseret ved kronisk  
invaliderende træthed og forskellige andre symptomer. Udtrykket CFS blev indført  
i 1980'erne, som konsekvens af, at det ikke havde været muligt at identificere et  
kausalt link til infektion med Epstein-Barr virus (2;3). Andre betegnelser, herunder  
postviralt træthedssyndrom og kronisk trætheds-immundysfunktion-syndrom, blev  
også anvendt i forsøg på at associere symptomkomplekset med mulige underlig-  
gende årsager (2-5).

Der forefindes internationale konsensusrapporter, der advokerer for udtrykket ME  
fremfor CFS, idet ME ifølge sådanne rapporter i højere grad afspejler en mulig  
underliggende sygdomsproces, der involverer inflammation og neuropatologi (6;7).  
Der er dog generel enighed om, at der ikke er identificeret en entydig patogenetisk  
årsag til de symptomer, der er beskrevet ved CFS/ME (8). Bortset fra neuropsyko-  
logiske undersøgelser af de beskrevne kognitive deficits (9) er kun få neurologiske  
symptomer beskrevet i enkelte kasuistikker (10).

Tilsvarende har strukturelle abnormaliteter ikke kunnet bekræftes billeddiag-  
nostisk, omend pilotstudier med få patienter har kunnet finde forskelle ved MR  
spektroskopi (11).

Sammenfaldet af symptomerne ved CFS/ME og inflammatoriske sygdomme har  
givet mistanke om en underliggende inflammatorisk patogenese. De sidste årtiers  
forskning har resulteret i talrige studier, der har indiceret mulige virale, immunolo-  
giske, inflammatoriske, neurologiske, endokrinologiske eller metaboliske årsager,  
men det har været karakteristisk, at disse fund ikke har kunnet bekræftes i gen-  
tagne undersøgelser (12). Sidstnævnte kan afspejle, at det symptomkompleks, der  
er beskrevet for CFS/ME dækker over mange forskellige tilstande og ætiologier, og  
at der kan forekomme sekundær comorbiditet af såvel fysiologisk som psykologisk  
patogenese.

Det er dog sandsynligt, at infektioner kan trigge CFS/ME (13). Klassiske inflammationsmarkører som CRP er sjældent forhøjet (14), men der er fundet et ændret cytokinspejl hos personer med CFS/ME (15) og det er beskrevet, at inflammation korrelerer med symptomer hos personer med CFS/ME (16).

Et ændret cytokinmønster kan være udtryk for, at alle personer i et studie eller en subgruppe af patienterne har inflammation, men er ikke i sig selv ensbetydende med immunsygdom.

Eksempelvis ses kronisk inflammation som ledsagefænomen til fx overvægt og fysisk inaktivitet (17). Kun få har registreret inflammatoriske komponenter i spinalvæsken, såsom pleocytose og ændringer i cytokin-ekspressionen, og disse fund har indtil nu ikke kunnet bekræftes i større studier (18).

Ændret stofskifte i muskelceller fra patienter med CFS er beskrevet i et mindre studie (19), men tilsvarende ændringer er også fundet hos personer med en inaktiv livsstil og insulinresistens (20;21). Samlet set er der således på nuværende tidspunkt ikke dokumentation for, at årsagen til CSF/ME skal findes inden for det neurologiske, inflammatoriske eller metaboliske område.

En rapport fra "Institute of Medicine" (IOM) foreslår betegnelsen systemic exertion intolerance disease (SEID). Rapporten fokuserer på den negative effekt, som fysisk, kognitiv eller følelsesmæssig anstrengelse kan have på patienter med denne tilstand, og beskriver, at der er tale om en kompleks og alvorlig lidelse, for hvilken specifikke årsager ikke er fastlagt (22). Sidstnævnte definition afgrænser en gruppe, der potentielt adskiller sig fra de grupper, der er omfattet af andre definitioner (3-6;23-26)

Diagnoserne er baseret på kliniske kriterier, der forsøger at afgrænse et symptomkompleks fra andre sygdomstilstande, der er kendetegnet ved træthed. Der forefindes i dag ni offentliggjorte definitioner (3-6;22-26).

Den første blev oprettet ved Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i 1988 (2), og IOM foreslog den niende definition i februar 2015 (22). I definitionerne indgår vedvarende træthed, der ikke kan henføres til en kendt underliggende medicinsk tilstand, samt yderligere kliniske tegn og symptomer, der ikke alle behøver at være til stede for at etablere diagnosen (27).

Imidlertid er der ikke opnået konsensus om, hvilke, om nogen, af disse kliniske kriterier der skal betragtes som en referencestandard. Variationen i definitionerne af CFS/ME afspejler den manglende konsensus, men kan også indebære, at de måske beskriver forskellige tilstande, hvilket naturligvis komplicerer muligheden

for diagnostik og behandling samt forskning. Afhængigt af, hvilken definition man anvender, finder man således prævalens af CFS/ME i USA fra 0,3 % til 2,5 % (2;28;29). En dansk befolkningsundersøgelse fra 2016 viser, at 1,1 % af mænd og 1,3 % af kvinder angiver, at de har fået diagnosen stillet af en læge (30).

Blandt de til dato mest anvendte definitioner er CDC-definitionen (2). Denne definition omfatter pludselig opstået træthed af mindst 6 måneders varighed, der reducerer patientens aktivitet med mindst 50 % samt udelukkelse af andre kendte årsager til træthed. Herudover tilstedeværelse af enten 8 symptomkriterier eller 6 symptomkriterier og 2 objektive kriterier. Symptomkriterierne er: feber mellem 37,5 og 38,6 °C; ondt i halsen; ømme hævede lymfeknuder; uforklarlig muskelsvaghed; muskelsmerter; langvarig træthed efter fysisk aktivitet; hovedpine; ledsymptomer uden objektive forandringer; neuropsykologiske klager; søvnforstyrrelser; akut debut af symptomer. Objektive kriterier er: vedvarende feber; ikke-eksudativ pharyngitis; palpable og ømme lymfeknuder på hals eller i aksiller. Ud fra et internt medicinsk/infektionsmedicinsk synspunkt udgør gruppen med vedvarende feber en distinkt undergruppe, der bør udredes efter gængse retningslinjer for feber af ukendt årsag og ikke klassificeres som CFS/ME.

De såkaldte Oxford-kriterier afviger på nogle punkter fra CDC-kriterierne og har især været anvendt i forskningsøjemed (3). Diagnosen er primært en eksklusionsdiagnose. Oxford-kriterierne inkluderer dels CFS af ukendt ætiologi og præsenterer samtidigt en subtype af CFS, kaldet post-infektøs fatigue syndrome (PIFS), som er associeret med en verificeret persisterende eller overstået infektion. En væsentlig forskel på CDC-kriterierne og Oxford-kriterierne er, at sidstnævnte fastslår, at trætheden skal afficere både fysisk og mental funktion.

IOM-definitionen foreslår, at diagnostiske kriterier omfatter: 1. En betydelig reduktion eller forringelse, hvad angår erhvervs-mæssige, uddannelses-mæssige, sociale eller personlige aktiviteter, som varer i mere end 6 måneder, og er ledsaget af træthed, som er dyb, og som ikke har været der tidligere, og som ikke er resultatet af igangværende overdreven anstrengelse, og ikke lindres ved hvile. 2. Utilpashed efter anstrengelse. 3. Manglende oplevelse af at være udhvilet efter søvn. Mindst en af de to følgende manifestationer er også påkrævet: 1. Kognitiv svækkelse eller 2. Ortostatisk intolerance.

Ifølge et review fra 2015 er ingen af de tilgængelige definitioner imidlertid indgående blevet testet med henblik på, om de differentierer en gruppe, der kan adskilles fra patienter med andre sygdomstilstande (8).

Tidligere studier har beskrevet, at CFS/ME ofte optræder hos unge voksne. Ratioen mellem forekomsten hos kvinder og mænd er 2:1. Syndromet optræder

eller erkendes sjældent i grupper med lav social status. Symptomerne progredierer sjældent, hvorimod der er en vis tendens til spontan regression. Konditionen og den generelle muskelstyrke hos patienter med CFS er sammenlignelig med den, man finder hos inaktive jævnaldrende (4;5).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Et Cochrane review fra 2015 (41) inkluderede 8 randomiserede, kontrollerede studier omfattende 1518 personer med CFS i henhold til CDC-kriterier (3 studier) og Oxford-kriterier (5 studier). Dette review er senere opdateret i 2017, uden at der er inkluderet nyt materiale, og uden at konklusionerne er ændret (42). Den fysiske træning varede 12 til 26 uger. Syv studier anvendte en variation af aerob træning så som gang, cykling, svømning og dans ved forskellige intensiteter, et studie anvendte styrketræning. Forfatterne konkluderede, at patienter med CFS generelt har positiv effekt af graderet trænings- terapi, føler sig mindre trætte, har bedre søvnkvalitet og bedre fysisk funktion. Man kunne ikke drage konklusioner, hvad angik en effekt på smerter og depression. Der var ingen evidens for en forværring af symptomer.

Forfatterne til det største af studierne i ovennævnte Cochrane review (43) beskriver, at baggrunden for studiet var, at cognitive behaviour therapy (CBT) og graded exercise therapy (GET) tidligere havde været vist at være effektive i behandlingen af CFS, men at patientforeninger rapporterede, at disse behandlinger kunne være skadelige for patienterne. Studiet anvendte Oxford-kriterier for CFS. Patienter (n=641 deltagere) med CFS blev randomiseret til specialist medical care (SMC) alene (kontrolgruppen) eller sammen med adaptive pacing therapy (APT), CBT eller GET. Primære endepunkter var træthed og fysisk funktion målt i op til 52 uger. Alle alvorlige reaktioner blev noteret.

I sammenligning med SMC alene var mean fatigue scores ved 52 uger 4,3 (95 % CI: 1,8-5,0) points lavere ved CBT (p=0,0001) og 3,2 (95 % CI: 1,7-4,8) points lavere for GET (p=0,0003), men var ikke forskelligt for APT (p=0,38). Sammenlignet med SMC alene, var mean physical function score 7,1 (2,0 til 12,1) points højere for CBT (p=0,0068) og 9,4 (4,4 til 14,4) points højere for GET (p=0,0005), men var ikke forskellig for APT (p=0,18).

Sammenlignet med APT, var CBT og GET associeret med mindre træthed (CBT p=0,0027; GET p=0,0059) og bedre fysisk funktion (CBT p=0,0002; GET p<0,0001).



Det fremgår imidlertid, at de positive ændringer, der ses efter et træningsforløb, er af forholdsvis beskeden karakter. Over det år, der måles på, ændrer den fysiske funktion i kontrolgruppen sig med 11,6 point (på SF36 physical function skala, der går fra 0 – 100); de ændrer sig i gennemsnit fra 39,2 til 50,8 efter 1 år. De patienter, der tilbydes træning ændrer sig fra 36,7 til 57,7, dvs. 21,0 point i samme tidsrum.

Der indtræder således en forbedring, men det skal bemærkes, at begge grupper fortsat scorer lavt efter behandlingsåret, hvis man sammenligner med normalbefolkningen. I undersøgelsesgruppen er gennemsnitsalderen 38 år, og til sammenligning er den gennemsnitlige SF36-score for 38-årige i normalbefolkningen 90,9 (Canadiske normer).

Subgruppe-analyser af 427 deltagere, der opfyldte internationale kriterier for CFS fra 2003 (44) og 329 deltagere med "London-kriterier" for ME (23) gav samme resultater. Alvorlige reaktioner blev noteret hos 2 (1 %) ud af 159 deltagere i APT gruppen, 3 (2 %) ud af 161 i CBT-gruppen, 2 (1 %) ud af 160 i GET-gruppen, og 2 (1 %) ud af 160 i SMC-alone gruppen. Man kunne således konkludere, at både CBT og GET sikkert kan adderes til SMC, og at begge interventioner moderat forbedrer tilstanden for personer med CFS, mens APT ikke var effektivt.

Den positive effekt af 1 års interventioner med CBT og GET var bevaret efter 2,5 års opfølgning. På dette tidspunkt var der imidlertid ikke længere signifikant forskel på de fire randomiseringsgrupper (45). Mens de behandlede grupper altså står stille i symptomniveau efter det første års fremgang, kommer kontrolgruppen sig efterfølgende væsentligt og bliver signifikant bedre end ved behandlingsforsøgets start. De scorer efter 2½ år 57,4 på SF36 physical function – dvs. næsten nøjagtigt det samme som dem, der modtog GET-træningen. Denne bedring kan måske tilskrives, at mange i kontrolgruppen kom i behandling i follow-up-tiden efter, at studiet var afsluttet. Omtalte studie, der blev publiceret i The Lancet (46), har givet anledning til omfattende debat (47-50).

En metaanalyse (31) af tre studier, der inkluderede GET (43;51;52), konkluderede, at GET forbedrede den fysiske funktion og resulterede i mindre træthed og forbedret arbejdssevne.

Et studie fra 2017 (53) inkluderer 211 patienter med CFS, der randomiseres til kontrolgruppe eller semisuperviseret graderet fysisk træning. Det konkluderes, at semisuperviseret graderet fysisk træning er en sikker behandling, der har positiv effekt på træthedsscore og fysisk formåen.

Et studium omfattede 136 patienter, der blev randomiseret til 4 grupper: graderet fysisk aktivitet og Fluoxetine (antidepressiv behandling); graderet fysisk aktivi-

tet og placebo; fremmøde og Fluoxetine; fremmøde og placebo. Grupperne, der udførte gradueret fysisk træning havde mindre træthed og bedre kondition, mens Fluoxetine udelukkende påvirkede depressionssymptomer (7).

Et studium randomiserede 148 patienter med CFS til fysisk træning eller kontrol (6). Kontrolgruppen modtog ingen specifik behandling eller intervention. Den ene interventionsgruppe gennemgik 2 individuelle træningssessioner, hvor betydningen af fysisk aktivitet blev forklaret; en anden gruppe modtog herudover 7 telefonopkald, hver af 30 min. varighed over 3 måneder, hvor de fik forklaret betydningen af progressiv træning. Den sidste gruppe fik 7 konsultationer over 3 måneder med samme funktion som telefonopringningerne. Denne undersøgelse evaluerede ikke kondition eller muskelstyrke, men patienternes fysiske formåen i dagligdagen blev vurderet efter 3, 6 og 12 måneder. Der var positiv effekt i alle interventionsgrupper, men ingen forskel på dem, der fik megen versus mindre instruktion, eller på dem, der fik telefon versus personlig kontakt. 69 % af patienterne i interventionsgrupperne opnåede tilfredsstillende fysisk funktion sammenlignet med 6 % af kontrolpersonerne. Der var ligeledes positiv effekt på træthed, humør, søvnmønstre og evne til at klare sig i dagligdagen. Undersøgelsen tillod principielt ikke at vurdere, om det var den psykologiske opbakning/kontakt eller det ændrede fysiske aktivitetsmønster, der resulterede i bedre livskvalitet.

Hverken qigong træning (54;55) eller ortostatisk hjemmetræning (56) var effektive i behandlingen af symptomerne ved CFS.

## Mulige mekanismer

En teori går på, at den fysiske træning bryder en tilstand af dekkondition. Træthed som følge af dårlig kondition begrænser patientens fysiske formåen. Træningen har til formål at øge konditionen, hvorved trætheden aftager. Træningen øger muskelstyrken, hvorved patienten bliver bedre til at klare dagligdagen. Herudover er det sandsynligt, at patienten opnår en psykologisk effekt ved at erfare, at fysisk aktivitet ikke nødvendigvis medfører yderligere træthed. En anden teori går på, at personer med CFS/ME har et overfølsomt central nervesystem, og at træningen desensitiverer nervesystemet, således at fysisk træning og andre stimuli efterhånden tåles bedre (57). Fysisk træning giver ikke øget inflammation hos personer med CFS/ME (18). Den samlede videnskabelige litteratur peger på, at fysisk træning har anti-inflammatorisk effekt (17).

## Kontraindikationer

Der er ingen generelle kontraindikationer (41). I IOM-kriterierne indgår det i definitionen, at patienterne bliver dårlige efter fysisk aktivitet. Der er ikke udført studier vedrørende patienter, diagnosticeret i henhold til disse kriterier. Andre patientgrupper udviser ligeledes udpræget intolerance over for fysisk aktivitet, fx patienter med hjerteinsufficiens og KOL. Disse patientgrupper er imidlertid trænbare, og der er samlet set ikke evidens for at ekskludere personer, der opfylder IOM-kriterierne, fra graderet fysisk træning. Det skal imidlertid understreges, at træningen skal individualiseres.

CDC-kriterierne omfatter også patienter med feber, og Oxford-kriterier indfører PIFS, der er relateret til infektion. Patienter med feber og persisterende infektion udgør distinkte grupper, og der henvises her til de forholdsregler, der er beskrevet i kapitlet om infektioner.

## Referenceliste

- 1 Funktionelle lidelser – anbefalinger til udredning, behandling og rehabilitering og afstigmatisering. Sundhedsstyrelsen; 2018.
- 2 Jason LA, Brown A, Clyne E, Bartgis L, Evans M, Brown M. Contrasting case definitions for chronic fatigue syndrome, Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis. *Eval Health Prof* 2012 Sep;35(3):280-304.
- 3 Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988 Mar;108(3):387-9.
- 4 Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994 Dec 15;121(12):953-9.
- 5 Carruthers BM, Jain AK, Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner A. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003;11:7-115.
- 6 Carruthers BM, Sande MI, Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011 Oct;270(4):327-38.
- 7 Carruthers BM, Sande MI, Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis—adult & pediatric: international consensus primer for medical practitioners. International Consensus Panel 2012;1-36.
- 8 Haney E, Smith ME, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Diagnostic Methods for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015 Jun 16;162(12):834-40.
- 9 Santamarina-Perez P, Eiroa-Orosa FJ, Rodriguez-Urrutia A, Qureshi A, Alegre J. Neuropsychological impairment in female patients with chronic fatigue syndrome: a preliminary study. *Appl Neuropsychol Adult* 2014;21(2):120-7.
- 10 Basted AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health* 2015;30(4):223-49.
- 11 van Der Schaaf ME, Schmits IC, Roerink M, Geurts DE, Toni I, Roelofs K, et al. Investigating neural mechanisms of change of cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2015;15:144.
- 12 Lloyd AR, Meer JW. The long wait for a breakthrough in chronic fatigue syndrome. *BMJ* 2015;350:h2087.
- 13 Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 2006 Sep 16;333(7568):575.

- 14 Raison CL, Lin JM, Reeves WC. Association of peripheral inflammatory markers with chronic fatigue in a population-based sample. *Brain Behav Immun* 2009 Mar;23(3):327-37.
- 15 Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Valencia IJ, et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017 Aug 22;114(34):E7150- E7158.
- 16 Komaroff AL. Inflammation correlates with symptoms in chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017 Aug 22;114(34):8914-6.
- 17 Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol* 2015 Feb;11(2):86-97.
- 18 Blundell S, Ray KK, Buckland M, White PD. Chronic fatigue syndrome and circulating cytokines: A systematic review. *Brain Behav Immun* 2015 Nov;50:186-95.
- 19 Brown AE, Jones DE, Walker M, Newton JL. Abnormalities of AMPK activation and glucose uptake in cultured skeletal muscle cells from individuals with chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2015;10(4):e0122982.
- 20 Green CJ, Pedersen M, Pedersen BK, Scheele C. Elevated NF- $\kappa$ B Activation Is Conserved in Human Myocytes Cultured From Obese Type 2 Diabetic Patients and Attenuated by AMP-Activated Protein Kinase. *Diabetes* 2011 Nov;60(11):2810-9.
- 21 Scheele C, Nielsen S, Kelly M, Broholm C, Nielsen AR, Taudorf S, et al. Satellite cells derived from obese humans with type 2 diabetes and differentiated into myocytes in vitro exhibit abnormal response to IL-6. *PLoS One* 2012;7(6):e39657.
- 22 Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Redefining an Illness. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015 Feb The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health 2015 Feb 10.
- 23 Dowsett EG, Goudsmit E, Macintyre A, Shepherd CB. London Criteria for M.E. Report from The National Task Force on Chronic Fatigue Syndrome (CFS), Post Viral Fatigue Syndrome (PVFS), Myalgic Encephalomyelitis (ME). *Westcare*; 1994. p. 96-8.
- 24 Jason LA, Evans M, Porter N, Brown M, Brown A, Hunnell J, et al. The Development of a Revised Canadian Myalgic Encephalomyelitis Chronic Fatigue Syndrome Case Definition. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 2010;6(2):120-35.
- 25 Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, Jones JF, Gurbaxani B, Solomon L, et al. Chronic fatigue syndrome--a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med* 2005;3:19.
- 26 Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al. A report--chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991 Feb;84(2):118-21.
- 27 Jason LA, Brown A, Evans M, Sunnquist M, Newton JL. Contrasting Chronic Fatigue Syndrome versus Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Fatigue* 2013 Jun 1;1(3):168-83.

- 28 Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, Unger ER, Emmons C, Randall B, et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med* 2003 Jul 14;163(13):1530-6.
- 29 Reeves WC, Jones JF, Maloney E, Heim C, Hoaglin DC, Boneva RS, et al. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Popul Health Metr* 2007;5:5.
- 30 Dantoft TM, Ebstrup JF, Linneberg A, Skovbjerg S, Madsen AL, Mehlsen J, et al. Cohort description: The Danish study of Functional Disorders. *Clin Epidemiol* 2017 Feb 23;9:127-139. doi: 10.2147/CLEP.S129335. eCollection;2017.:127-39.
- 31 Smith ME, Haney E, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015 Jun 16;162(12):841-50.
- 32 Strayer DR, Carter WA, Brodsky I, Cheney P, Peterson D, Salvato P, et al. A controlled clinical trial with a specifically configured RNA drug, poly(I).poly(C12U), in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994 Jan;18 Suppl 1:S88-S95.
- 33 Strayer DR, Carter WA, Stouch BC, Stevens SR, Bateman L, Cimoch PJ, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2012;7(3):e31334.
- 34 Montoya JG, Kogelnik AM, Bhangoo M, Lunn MR, Flamand L, Merrihew LE, et al. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Valganciclovir in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Med Virol* 2013 Dec;85(12):2101-9.
- 35 Blacker CV, Greenwood DT, Wesnes KA, Wilson R, Woodward C, Howe I, et al. Effect of Galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Sep 8;292(10):1195-204.
- 36 McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, Demitrack M, Sharma G, Deloria M, et al. Low-dose Hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998 Sep 23;280(12):1061-6.
- 37 Blockmans D, Persoons P, Van HB, Lejeune M, Bobbaers H. Combination therapy with Hydrocortisone and Fludrocortisone does not improve symptoms in chronic fatigue syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Am J Med* 2003 Jun 15;114(9):736-41.
- 38 Peterson PK, Shepard J, Macres M, Schenck C, Crosson J, Rechtman D, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990 Nov;89(5):554-60.
- 39 Diaz-Mitoma F, Turgonyi E, Kumar A, Lim W, Larocque L, Hyde B. Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is associated with enhanced natural killer cell-mediated cytotoxicity: the results of a pilot study with Isoprinosine. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003;11:71-93.

- 40 Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R, Strickland PL, Pearson DJ, Appleby L, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of Fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 1998 Jun;172:485- 90.
- 41 Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD003200.
- 42 Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Apr 25;4:CD003200.
- 43 White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011 Mar 5;377(9768):823-36.
- 44 Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, Klimas N, Jason LA, Bleijenberg G, et al. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res* 2003 Dec 31;3(1):25.
- 45 Sharpe M, Goldsmith KA, Johnson AL, Chalder T, Walker J, White PD. Rehabilitative treatments for chronic fatigue syndrome: long-term follow-up from the PACE trial. *Lancet Psychiatry* 2015 Dec;2(12):1067-74.
- 46 White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011 Mar 5;377(9768):823-36.
- 47 Nacul L, Lacerda EM, Kingdon CC, Curran H, Bowman EW. How have selection bias and disease misclassification undermined the validity of myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome studies? *J Health Psychol* 2017 Mar 1;1359105317695803.
- 48 An open letter to Dr. Richard Horton and The Lancet. [www.virology.ws](http://www.virology.ws) 2016
- 49 Patients' power and PACE. *Lancet* 2011 May 28;377(9780):1808-6736.
- 50 Hawkes N. Dangers of research into chronic fatigue syndrome. *BMJ* 2011 Jun 22;342:d3780.
- 51 Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, Baldi JC. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J Health Psychol* 2005 Mar;10(2):245-59.
- 52 Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ* 1997 Jun 7;314(7095):1647-52.
- 53 Clark LV, Pesola F, Thomas JM, Vergara-Williamson M, Beynon M, White PD. Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2017 Jul 22;390(10092):363-73.

- 54 Chan JS, Ho RT, Wang CW, Yuen LP, Sham JS, Chan CL. Effects of qigong exercise on fatigue, anxiety, and depressive symptoms of patients with chronic fatigue syndrome-like illness: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:485341.
- 55 Ho RT, Chan JS, Wang CW, Lau BW, So KF, Yuen LP, et al. A randomized controlled trial of qigong exercise on fatigue symptoms, functioning, and telomerase activity in persons with chronic fatigue or chronic fatigue syndrome. *Ann Behav Med* 2012 Oct;44(2):160-70.
- 56 Sutcliffe K, Gray J, Tan MP, Pairman J, Wilton K, Parry SW, et al. Home orthostatic training in chronic fatigue syndrome--a randomized, placebo-controlled feasibility study. *Eur J Clin Invest* 2010 Jan;40(1):18-24.
- 57 Nijs J, Meeus M, Van OJ, Ickmans K, Moorkens G, Hans G, et al. In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest* 2012 Feb;42(2):203-12.



## 20. Kronisk nyresygdom

### Konklusion og træningstype

Der er moderat til høj grad af evidens for, at fysisk træning af personer med kronisk uræmi (prædialyse, dialyse eller nyretransplantation) har positiv effekt på fitness, gangdistance, diastolisk og systolisk blodtryk, samt livskvalitet. Aerob træning og kombineret aerob og styrketræning, men ikke styrketræning alene, øger konditionen. Der er generelt bedst effekt af superviseret træning ved høj intensitet. Styrketræning øger muskelstyrken.

Man kan med fordel vælge kombineret aerob og styrketræning. Den aerobe træning kan fx være gangtræning eller cykeltræning. Den fysiske træning bør initialt være superviseret.

Personer med kronisk uræmi har ofte lav kondition og muskelstyrke. Der startes derfor ved lav intensitet, som gradvist øges til moderat og efterhånden høj intensitet, ligesom varigheden af de enkelte træningssessioner kan øges gradvist. Personer med kronisk uræmi skal stile mod at være fysisk aktive svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet.

### Baggrund

Kronisk uræmi kan defineres som irreversibelt tab af den glomerulære filtrations- evne (GFR) og medfører et toksisk syndrom med forhøjet kreatinin og manglende evne til at regulere nyrenes udskillelse af natrium, kalium og syre. Årsager til kronisk uræmi er bl.a. glomerulonefritis, kardiovaskulær sygdom, hypertension, type 1- og type 2-diabetes. Der er ifølge Dansk Nefrologisk Selskabs årsrapport for 2016 ca. 5.400 nyretransplanterede personer eller personer i dialyse.

De fleste personer med kronisk uræmi udvikler kardiovaskulære komplikationer (1-4) og endoteldysfunktion (5).

Kronisk nyresvigt er en katabolsk tilstand med øget proteinnedbrydning, der leder til muskelatrofi (6;7). Den katabole tilstand er også relateret til selve dialysen i form af øget proteinnedbrydning og proteintab.

Kronisk uræmi er ledsaget af en gradvis reduktion af den aerobe kapacitet, og den nedsatte fysiske formåen er medvirkende til, at denne patientgruppe generelt

er præget af nedsat livskvalitet (8). Når patientens sygdom er progredieret til et stadie, hvor der er behov for dialyse, vil der typisk være en reduktion i konditionen på 50 til 60 % i forhold til alders- og kønsmatchedde kontrolpersoner (9-12). Den nedsatte arbejdskapacitet bliver ikke reverteret ved behandling af personernes anæmi (13-15). Patienter med kronisk uræmi er således præget af dårlig kondition og muskelstyrke, og den nedsatte fysiske formåen er associeret med øget dødelighed (16).

Et longitudinelt studie med 256 personer med kronisk uræmi og 3,7 års opfølgning fandt, at et højt niveau af selvrapporeret fysisk aktivitet var associeret med lavere progression af nyresygdommen (17).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Det er veldokumenteret, at personer med kronisk uræmi har en række positive effekter af fysisk træning (18-24).

Et Cochrane review fra 2011 (25) inkluderede 45 studier med 1863 personer med kronisk uræmi. Samme type analyse er publiceret i 2016 (26). De fleste personer var i dialyse, nogle var karakteriseret som prædialyse (3 studier), og nogle havde fået foretaget nyretransplantation (3 studier). Træningstyperne var aerob træning, styrketræning, kombineret aerob træning og styrketræning samt yoga. I nogle studier var træningen superviseret. Træningsintensiteten var enten høj eller lav, varigheden af træningssessionerne var mellem 20 og 110 min. per session, og træningsinterventionerne varierede fra 2 til 18 mdr. Metaanalysen viste, at fysisk træning forbedrede fitness, gangdistance, diastolisk og systolisk blodtryk, samt livskvalitet. Aerob og kombineret aerob/styrketræning, men ikke styrketræning alene, øgede fitness. Der var generelt bedst effekt af superviseret træning ved høj intensitet. Styrketræning og yoga øgede muskelstyrken.

Muskelmassen blev øget hos præ-dialyse personer som følge af 8 ugers progressiv styrketræning 3 gange om ugen (27). Tilsvarende fund fandtes for personer i dialyse (28;29) og transplanterede personer (30). Studier har vist, at styrketræning øger muskelstyrken og muskelfiberstørrelsen hos personer med kronisk uræmi (31;32).

En metaanalyse baseret på 24 studier med 997 personer i hæmodialyse viste, at træning i forbindelse med hæmodialysen er praktisk mulig og øger kondition og livskvalitet (33).

## Særlige forhold

Mange personer har kronisk uræmi som følge af diabetes. En del personer med anden årsag til kronisk nyresygdom udvikler også diabetes. Risikoen for hypoglykæmi er således ikke ubetydelig for denne gruppe personer. Perifer neuropati er ligeledes et problem for mange personer med kronisk nyresygdom med og uden diabetes. Træningen bør tilrettelægges, så der ikke opstår komplikationer i form af hypoglykæmi og fodsår pga. neuropati.

## Mulige mekanismer

Kronisk uræmi er associeret med øget proteinnedbrydning. Den katabole tilstand er bl.a. relateret til den metaboliske acidose (34) og dysfunktion af det anabole hormon insulin-like growth factor (IGF)-1 (35). Fysisk træning øger kondition, muskelvækst og muskelstyrke via en række mekanismer, der bl.a. involverer IGF-1-produktion (36). Dermed bidrager træningen til, at den samlede fysiske formåen øges, og følelsen af træthed og depression afhjælpes.

## Kontraindikationer

Ingen generelle.

## Referenceliste

- 1 Bansal N, McCulloch CE, Rahman M, Kusek JW, Anderson AH, Xie D, et al. Blood pressure and risk of all-cause mortality in advanced chronic kidney disease and hemodialysis: the chronic renal insufficiency cohort study. *Hypertension* 2015 Jan;65(1):93-100.
- 2 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998 Dec;9(12 Suppl):S16-S23.
- 3 Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
- 4 Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Jun;20(6):1048-56.
- 5 Mustata S, Groeneveld S, Davidson W, Ford G, Kiland K, Manns B. Effects of exercise training on physical impairment, arterial stiffness and health-related quality of life in patients with chronic kidney disease: a pilot study. *Int Urol Nephrol* 2011 Dec;43(4):1133-41.
- 6 Garibotto G. Muscle amino acid metabolism and the control of muscle protein turnover in patients with chronic renal failure. *Nutrition* 1999 Feb;15(2):145-55.
- 7 Workeneh BT, Mitch WE. Review of muscle wasting associated with chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2010 Apr;91(4):1128S-32S.
- 8 Klang B, Bjorvell H, Clyne N. Quality of life in predialytic uremic patients. *Qual Life Res* 1996 Feb;5(1):109-16.
- 9 Painter P, Messer-Rehak D, Hanson P, Zimmerman SW, Glass NR. Exercise capacity in hemodialysis, CAPD, and renal transplant patients. *Nephron* 1986;42(1):47-51.
- 10 Clyne N, Jogestrand T, Lins LE, Pehrsson SK, Ekelund LG. Factors limiting physical working capacity in predialytic uraemic patients. *Acta Med Scand* 1987;222(2):183-90.
- 11 Konstantinidou E, Koukouvou G, Kouidi E, Deligiannis A, Tourkantonis A. Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *J Rehabil Med* 2002 Jan;34(1):40-5.
- 12 Sietsema KE, Hiatt WR, Esler A, Adler S, Amato A, Brass EP. Clinical and demographic predictors of exercise capacity in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002 Jan;39(1):76-85.
- 13 Koufaki P, Mercer TH, Naish PF. Effects of exercise training on aerobic and functional capacity of end-stage renal disease patients. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002 Mar;22(2):115-24.
- 14 Lundin AP, Akerman MJ, Chesler RM, Delano BG, Goldberg N, Stein RA, et al. Exercise in hemodialysis patients after treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 1991;58(3):315-9.

- 15 Metra M, Cannella G, La CG, Guaini T, Sandrini M, Gaggiotti M, et al. Improvement in exercise capacity after correction of anemia in patients with end-stage renal failure. *Am J Cardiol* 1991 Oct 15;68(10):1060-6.
- 16 Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, Ayers E, Littman AJ, de Boer IH, et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013 Apr;24(5):822-30.
- 17 Robinson-Cohen C, Littman AJ, Duncan GE, Weiss NS, Sachs MC, Ruzinski J, et al. Physical activity and change in estimated GFR among persons with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014 Feb;25(2):399-406.
- 18 Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D, Bohlke M, Hallal PC. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Kidney J* 2015 Dec;8(6):753-65.
- 19 Wilkinson TJ, Shur NF, Smith AC. "Exercise as medicine" in chronic kidney disease. *Scand J Med Sci Sports* 2016 Aug;26(8):985-8.
- 20 Kosmadakis GC, Bevington A, Smith AC, Clapp EL, Viana JL, Bishop NC, et al. Physical exercise in patients with severe kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010;115(1):c7-c16.
- 21 Johansen KL, Painter P. Exercise in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012 Jan;59(1):126-34.
- 22 Smith AC, Burton JO. Exercise in kidney disease and diabetes: time for action. *J Ren Care* 2012 Feb;38 Suppl 1:52-8.
- 23 Gould DW, Graham-Brown MP, Watson EL, Viana JL, Smith AC. Physiological benefits of exercise in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2014 Sep;19(9):519-27.
- 24 Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014 Sep;64(3):383-93.
- 25 Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Oct 5;(10):CD003236.
- 26 Phan K, Jia F, Kamper SJ. Effects of regular physical exercise training in adults with chronic kidney disease (PEDro synthesis). *Br J Sports Med* 2016 Mar;50(5):317-8.
- 27 Watson EL, Greening NJ, Viana JL, Aulakh J, Bodicoat DH, Barratt J, et al. Progressive Resistance Exercise Training in CKD: A Feasibility Study. *Am J Kidney Dis* 2015 Aug;66(2):249-57.
- 28 Bohm C, Stewart K, Onyskie-Marcus J, Eslinger D, Kriellaars D, Rigatto C. Effects of intradialytic cycling compared with pedometry on physical function in chronic out-patient hemodialysis: a prospective randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Oct;29(10):1947-55.

- 29 Mallamaci F, Manfredini M, Bolignano D, Bertoli S, Messa P, Zuccalá A, et al. A personalized, low-intensity, easy to implement, home exercise program improves physical performance in dialysis patients: the Exercise Introduction to Enhance Performance in Dialysis (EXCITE). *Trial dialysis: identifying risk factors and improving noncardiovascular outcomes. J Am Soc Nephrol* 2014;25:57A.
- 30 Painter PL, Hector L, Ray K, Lynes L, Dibble S, Paul SM, et al. A randomized trial of exercise training after renal transplantation. *Transplantation* 2002 Jul 15;74(1):42-8.
- 31 Castaneda C, Gordon PL, Uhlin KL, Levey AS, Kehayias JJ, Dwyer JT, et al. Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001 Dec 4;135(11):965-76.
- 32 Headley S, Germain M, Mailloux P, Mulhern J, Ashworth B, Burris J, et al. Resistance training improves strength and functional measures in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2002 Aug;40(2):355-64.
- 33 Sheng K, Zhang P, Chen L, Cheng J, Wu C, Chen J. Intradialytic exercise in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2014;40(5):478-90.
- 34 Reaich D, Price SR, England BK, Mitch WE. Mechanisms causing muscle loss in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1995 Jul;26(1):242-7.
- 35 Kopple JD, Ding H, Gao XL. Altered physiology and action of insulin-like growth factor 1 in skeletal muscle in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1995 Jul;26(1):248-55.
- 36 Manetta J, Brun JF, Maimoun L, Callis A, Prefaut C, Mercier J. Effect of training on the GH/IGF-I axis during exercise in middle-aged men: relationship to glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 Nov;283(5):E929-E936.

## 21. Mavetarmsygdomme

### Konklusion og træningstype

Der er generelt få eller ingen interventionsstudier med fokus på effekten af fysisk træning på symptomer ved mavetarmsygdomme.

### Baggrund

I dette kapitel behandles mavetarmkanalens symptomer under ét, idet der lægges vægt på, i hvilket omfang træning provokerer symptomer. I forbindelse med intens og langvarig fysisk træning kan der opstå symptomer fra gastrointestinalkanalen i form af halsbrand, opspyt, kvalme, opkastninger, abdominalsmerter og diarre (1;2).

Disse symptomer rapporteres hos op til 50 % af alle atleter (3). Mekanismerne er ikke kendte, men omfatter formentlig reduceret blodgennemstrømning i mavetarmkanalen, ændret motilitet, øget mekanisk tryk og neuroendokrine ændringer (4;5). Ved fysisk aktivitet i mere end 2 timer og ved en intensitet på 60 % eller mere kan der ses der tegn på tarm-permeabilitet og endotoxæmi uafhængigt af træningstilstand (2).

### Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

#### Øvre gastrointestinale symptomer

Reflukssymptomer i forbindelse med fysisk aktivitet er beskrevet hos både trænedede (6) og utrænede (7) personer. Kvalme og opkastning opstår især efter hård fysisk aktivitet (8).

Mens moderat fysisk aktivitet ikke synes at påvirke ventriklens tømningshastighed, er denne forsinket ved fysisk træning af høj intensitet (9). Et studie evaluerede effekten af forskellige former for fysisk aktivitet og fandt, at løb inducerede de fleste symptomer, mens cykling inducerede færrest symptomer. Refluks opstod lige hyppigt ved faste som postprandialt, men med større mængde postprandialt (10). Der var ikke effekt af behandling med syrehæmmeren omeprazol på aktivitetsinduceret refluks (11), mens sportsdrik (sukkervand) dæmpede symptomerne i højere grad end vand (12).

### Nedre gastrointestinale symptomer

Det har været almindeligt antaget, at den oro-anale transitid generelt er øget ved fysisk aktivitet, men der er ikke konsensus (12-14). Studier, der har vurderet colon transitid efter fysisk aktivitet, har fundet denne enten øget (15) eller uændret (16;17). Et studie fandt, at akut fysisk aktivitet hæmmede colonmotilitet (18). Sidstnævnte studie vurderede effekten af en kortvarig intervention og kan ikke ekstrapoleres til diarre hos fx maratonløbere.

Gastrointestinal blødning anses for at være udtryk for tarmiskæmi ved intens langvarig fysisk aktivitet, hvor bl.a. blodet shuntes til de arbejdende muskler. Dette alvorlige symptom kan i nogen grad forebygges ved at sikre hydrering (1;19).

Der er kun beskednen viden om effekten af træning som behandling af mavetarmkanalens sygdomme. Udvalgte diagnoser skal kort gennemgås. Den manglende evidens skyldes først og fremmest mangel på relevante studier.

### Obstipation

Obstipation forekommer hos ca. 2 % af befolkningen, hyppigst hos kvinder. Lav fysisk aktivitet er associeret med obstipation (20;21). Obstipation øges med alderen, og ældre mennesker har forlænget colon transitid (22). Som omtalt ovenfor er det imidlertid usikkert, i hvilket omfang fysisk aktivitet påvirker colon transitiden, og gode råd til personen om, at fysisk træning vil kunne afhjælpe obstipation, bygger i højere grad på "almindelig erfaring" end på videnskabelige undersøgelser.

Et studie inkluderede 8 personer med kronisk idiopatisk obstipation, som blev fulgt 2 uger i hvile og under 4 ugers træning (1 times aerob træning dagligt, 5 dage om ugen) (23). Træning havde ingen effekt på obstipationen.

Et andet studie omfattende midaldrende mænd med kronisk obstipation (24) fandt positiv effekt af et fysisk træningsprogram.

En spørgeskemaundersøgelse vedrørende defækationsmønster og fysisk aktivitet inkluderede 1.069 funktionærer i alderen 24 til 77 år. Obstipation var et problem for 19,4 % af de adspurgte. Der var ingen forskel i mængden eller intensiteten af den fysiske aktivitet blandt personer med og uden obstipation. Fysisk aktivitet var positivt korreleret med mål for livskvalitet, fysisk funktion og selvopfattet helbred. Ydermere havde personer med obstipation dårligere livskvalitet end personer uden mavetarmproblemer (25).

### Cholelithiasis

2 prospektive studier omfattende 60.290 kvinder (26) og 45.813 mænd (27) påviste reduceret risiko for cholelithiasis hos personer, der er fysisk aktive, og



beregnet, at 34 % af symptomgivende galdestenssygdom kunne forebygges ved fysisk aktivitet 30 min. dagligt 5 gange om ugen. Der er imidlertid ikke identificeret randomiserede kliniske studier, hvor effekten af træning som terapi blev evalueret.

#### **Colon irritabile<sup>1</sup>**

Personer med colon irritabile, der er fysisk aktive, har færre symptomer (28), og der er en invers korrelation mellem smerter og fysisk aktivitetsniveau (29).

#### **Coloncancer**

Se kapitel 5 om cancer.

#### **Inflammatorisk tarmsygdom**

For personer med inflammatorisk tarmsygdom er der god evidens for, at fysisk aktivitet forbedrer deres livskvalitet og nogen, men beskeden, evidens for en positiv effekt på tarmsymptomer (30-37).

Der er ingen evidens for, at fysisk aktivitet forværrer personernes symptomer (38).

Personer med Crohns sygdom tolererede 12 ugers fysisk træning med moderat intensitet (ca. 30 min. 3 gange om ugen) uden eksacerbation i sygdommen (35). Én times fysisk aktivitet ved 60 % af maksimal iltoptagelse ( $VO_2$ max) ændrede ikke transittid, permeabilitet eller neutrofil funktion (39).

## **Mulige mekanismer**

Er gennemgået ovenfor.

## **Kontraindikationer**

Ingen generelle.

<sup>1</sup> I Danmark bruges begrebet funktionelle lidelser traditionelt som en samlebetegnelse for en række tilstande og lidelser, som alle er kendetegnet ved at personen har et eller flere fysiske symptomer, som efter relevant udredning ikke kan forklares ved anden påviselig fysisk eller psykisk sygdom, og som påvirker funktionsevne og livskvalitet i væsentlig grad. Blandt de funktionelle lidelser med specifikke syndromdiagnoser, der har størst hyppighed og sygdomsbyrde, findes bl.a. colon irritabile (40).

## Referenceliste

- 1 Simren M. Physical activity and the gastrointestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 Oct;14(10):1053-6.
- 2 Costa RJS, Snipe RMJ, Kitic CM, Gibson PR. Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome-implications for health and intestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017 Aug;46(3):246-65.
- 3 Moses FM. The effect of exercise on the gastrointestinal tract. *Sports Med* 1990 Mar;9(3):159-72.
- 4 Brouns F, Beckers E. Is the gut an athletic organ? Digestion, absorption and exercise. *Sports Med* 1993 Apr;15(4):242-57.
- 5 de Oliveira EP, Burini RC, Jeukendrup A. Gastrointestinal complaints during exercise: prevalence, etiology, and nutritional recommendations. *Sports Med* 2014 May;44 Suppl 1:S79-S85.
- 6 Soffer EE, Merchant RK, Duethman G, Launspach J, Gisolfi C, Adrian TE. Effect of graded exercise on esophageal motility and gastroesophageal reflux in trained athletes. *Dig Dis Sci* 1993 Feb;38(2):220-4.
- 7 Soffer EE, Wilson J, Duethman G, Launspach J, Adrian TE. Effect of graded exercise on esophageal motility and gastroesophageal reflux in nontrained subjects. *Dig Dis Sci* 1994 Jan;39(1):193-8.
- 8 Peters HP, Bos M, Seebregts L, Akkermans LM, Berge Henegouwen GP, Bol E, et al. Gastrointestinal symptoms in long-distance runners, cyclists, and triathletes: prevalence, medication, and etiology. *Am J Gastroenterol* 1999 Jun;94(6):1570-81.
- 9 Neuffer PD, Young AJ, Sawka MN. Gastric emptying during walking and running: effects of varied exercise intensity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1989;58(4):440-5.
- 10 Clark CS, Kraus BB, Sinclair J, Castell DO. Gastroesophageal reflux induced by exercise in healthy volunteers. *JAMA* 1989 Jun 23;261(24):3599-601.
- 11 Peters HP, De Kort AF, Van Krevelen H, Akkermans LM, Berge Henegouwen GP, Bol E, et al. The effect of omeprazole on gastro-oesophageal reflux and symptoms during strenuous exercise. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 Aug;13(8):1015-22.
- 12 Peters HP, de Vries WR, Akkermans LM, Berge-Henegouwen GP, Koerselman J, Wiersma JW, et al. Duodenal motility during a run-bike-run protocol: the effect of a sports drink. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002 Oct;14(10):1125-32.
- 13 Soffer EE, Summers RW, Gisolfi C. Effect of exercise on intestinal motility and transit in trained athletes. *Am J Physiol* 1991 May;260(5 Pt 1):G698-G702.
- 14 Koffler KH, Menkes A, Redmond RA, Whitehead WE, Pratley RE, Hurley BF. Strength training accelerates gastrointestinal transit in middle-aged and older men. *Med Sci Sports Exerc* 1992 Apr;24(4):415-9.
- 15 Oettle GJ. Effect of moderate exercise on bowel habit. *Gut* 1991 Aug;32(8):941-4.

- 16 Bingham SA, Cummings JH. Effect of exercise and physical fitness on large intestinal function. *Gastroenterology* 1989 Dec;97(6):1389-99.
- 17 Coenen C, Wegener M, Wedmann B, Schmidt G, Hoffmann S. Does physical exercise influence bowel transit time in healthy young men? *Am J Gastroenterol* 1992 Mar;87(3):292-5.
- 18 Rao SS, Beatty J, Chamberlain M, Lambert PG, Gisolfi C. Effects of acute graded exercise on human colonic motility. *Am J Physiol* 1999 May;276(5 Pt 1):G1221-G1226.
- 19 Peters HP, Akkermans LM, Bol E, Mosterd WL. Gastrointestinal symptoms during exercise. The effect of fluid supplementation. *Sports Med* 1995 Aug;20(2):65-76.
- 20 Everhart JE, Go VL, Johannes RS, Fitzsimmons SC, Roth HP, White LR. A longitudinal survey of self-reported bowel habits in the United States. *Dig Dis Sci* 1989 Aug;34(8):1153-62.
- 21 Kinnunen O. Study of constipation in a geriatric hospital, day hospital, old people's home and at home. *Aging (Milano)* 1991 Jun;3(2):161-70.
- 22 Evans JM, Fleming KC, Talley NJ, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, III. Relation of colonic transit to functional bowel disease in older people: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 1998 Jan;46(1):83-7.
- 23 Meshkinpour H, Selod S, Movahedi H, Nami N, James N, Wilson A. Effects of regular exercise in management of chronic idiopathic constipation. *Dig Dis Sci* 1998 Nov;43(11):2379-83.
- 24 De Schryver AM, Keulemans YC, Peters HP, Akkermans LM, Smout AJ, de Vries WR, et al. Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scand J Gastroenterol* 2005 Apr;40(4):422-9.
- 25 Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, Woehl JV, Hickam DH. Is constipation associated with decreased physical activity in normally active subjects? *Am J Gastroenterol* 2005 Jan;100(1):124-9.
- 26 Leitzmann MF, Rimm EB, Willett WC, Spiegelman D, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Recreational physical activity and the risk of cholecystectomy in women. *N Engl J Med* 1999 Sep 9;341(11):777-84.
- 27 Leitzmann MF, Giovannucci EL, Rimm EB, Stampfer MJ, Spiegelman D, Wing AL, et al. The relation of physical activity to risk for symptomatic gallstone disease in men. *Ann Intern Med* 1998 Mar 15;128(6):417-25.
- 28 Lustyk MK, Jarrett ME, Bennett JC, Heitkemper MM. Does a physically active lifestyle improve symptoms in women with irritable bowel syndrome? *Gastroenterol Nurs* 2001 May;24(3):129-37.
- 29 Colwell LJ, Prather CM, Phillips SF, Zinsmeister AR. Effects of an irritable bowel syndrome educational class on health-promoting behaviors and symptoms. *Am J Gastroenterol* 1998 Jun;93(6):901-5.

- 30 Bilski J, Mazur-Bialy A, Brzozowski B, Magierowski M, Zahradnik-Bilska J, Wojcik D, et al. Can exercise affect the course of inflammatory bowel disease? Experimental and clinical evidence. *Pharmacol Rep* 2016 Aug;68(4):827-36.
- 31 Martin D. Physical activity benefits and risks on the gastrointestinal system. *South Med J* 2011 Dec;104(12):831-7.
- 32 Shephard RJ. The Case for Increased Physical Activity in Chronic Inflammatory Bowel Disease: A Brief Review. *Int J Sports Med* 2016 Jun;37(7):505-15.
- 33 Klare P, Nigg J, Nold J, Haller B, Krug AB, Mair S, et al. The impact of a ten-week physical exercise program on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective randomized controlled trial. *Digestion* 2015;91(3):239-47.
- 34 Ng V, Millard W, Lebrun C, Howard J. Low-intensity exercise improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Clin J Sport Med* 2007 Sep;17(5):384-8.
- 35 Loudon CP, Corroll V, Butcher J, Rawsthorne P, Bernstein CN. The effects of physical exercise on patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999 Mar;94(3):697-703.
- 36 Johannesson E, Simren M, Strid H, Bajor A, Sadik R. Physical activity improves symptoms in irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011 May;106(5):915-22.
- 37 Johannesson E, Ringstrom G, Abrahamsson H, Sadik R. Intervention to increase physical activity in irritable bowel syndrome shows long-term positive effects. *World J Gastroenterol* 2015 Jan 14;21(2):600-8.
- 38 Packer N, Hoffman-Goetz L, Ward G. Does physical activity affect quality of life, disease symptoms and immune measures in patients with inflammatory bowel disease? A systematic review. *J Sports Med Phys Fitness* 2010 Mar;50(1):1-18.
- 39 D'Inca R, Varnier M, Mestriner C, Martines D, D'Odorico A, Sturniolo GC. Effect of moderate exercise on Crohn's disease patients in remission. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999 Apr;31(3):205-10.
- 40 (40) Funktionelle lidelser – anbefalinger til udredning, behandling og rehabilitering og afstigmatisering. Sundhedsstyrelsen; 2018.

## 22. Metabolisk Syndrom

### Konklusion og træningstype

Der er høj grad af evidens for, at fysisk træning har effekt på alle komponenter af det metaboliske syndrom, både insulinresistens, abdominal fedme, hypertension og dyslipidæmi.

For personer med hypertension og abdominal fedme er der størst effekt af aerob træning ved moderat til høj intensitet og indirekte evidens for en større effekt af superviseret træning. For personer med hyperlipidæmi er der evidens for, at den fysiske træning skal være af stor mængde.

Mange personer med hyperlipidæmi har hypertension eller symptomgivende, iskæmisk hjertekarsygdom. Anbefalingerne må derfor i vid udstrækning individualiseres.

Ordinationen følger de generelle anbefalinger for fysisk aktivitet for voksne, men der anbefales forøget mængde, fx 60 min. moderat fysisk aktivitet dagligt de fleste af ugens dage eller at gennemføre de 30 min. om dagen ved høj intensitet.

### Baggrund

Der findes flere definitioner af det metaboliske syndrom, men samlet omfatter det metaboliske syndrom: insulinresistens, abdominal fedme, hypertension og hyperlipidæmi. International Diabetes Federation (1) definerer det metaboliske syndrom, som følgende:

Abdominal fedme, dvs. taljemål >94 cm for mænd og >80 cm for kvinder, plus mindst 2 af følgende 4 risikofaktorer:

<b>Plasmakonzentration af triglycerider</b>	>1,7 mmol/l
<b>Plasmakonzentration af HDL-Kolesterol</b>	≤1,03 mmol/l for mænd og <1,29 mmol/l for kvinder
<b>Blodtryk</b>	Systolisk blodtryk ≥130 mmHg eller Diastolisk blodtryk ≥85 mmHg eller i antihypertensiv behandling
<b>Plasmakonzentration af glukose (faste)</b>	>5,6 mmol/l eller type2-diabetes

I Danmark har ca. 30 % af midaldrende mænd syndromet, mens halvt så mange midaldrende kvinder har syndromet. Det metaboliske syndrom forekommer sjældent hos normalvægtige, men det ses dog og er fx hyppigere hos pakistanske og tyrkiske indvandrere end i baggrundsbefolkningen for samme BMI.

Metabolisk syndrom er associeret med øget risiko for udvikling af hjertekarsygdom (2), erektil dysfunction (3) og type 2-diabetes, men fysisk træning nedsætter risikoen for progression til diabetes (4;5).

Store epidemiologiske studier (6;7) og en metaanalyse (8) viser endvidere, at regelmæssig fysisk aktivitet nedsætter risikoen for udvikling af det metaboliske syndrom. En metaanalyse fra 2016 fandt, at både lave niveauer af fysisk aktivitet og fitness samt stillesiddende adfærd i weekender var associeret med udvikling af det metaboliske syndrom (9).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

### Fysisk træning og metabolisk syndrom

En metaanalyse fra 2013 (10) undersøgte effekten af fysisk træning på samtlige komponenter af det metaboliske syndrom. Analysen inkluderede 7 studier (randomiserede kontrollerede forsøg eller kliniske forsøg) med 206 personer med metabolisk syndrom, heraf 128 i træningsgruppe og 78 i kontrolgruppe. Analysen fandt en reduktion i livvidde på -3,4 (95 % CI: -4,9, -1,8) cm, systolisk/diastolisk blodtryk på -7,1 (95 % CI: -9,03, -5,2)/-5,2 (95 % CI: -6,2, -4,1) mmHg og en øgning af HDL-kolesterol på 0,06 (95 % CI: 0,03-0,09) mmol/l i relation til udholdenhedstræ-

ning. Plasmaglukose niveauer faldt  $-0,31$  (95 % CI:  $-0,64, 0,01$ ;  $p = 0,06$ ) mmol/L, mens triglyceridkoncentration var uændret. Herudover var der en forbedring i fitness på  $5,9$  (95 % CI;  $3,03,8,70$ ) ml/kg/min. eller 19,3 %.

### **Fysisk træning og insulinresistens/forebyggelse af type 2-diabetes**

Insulinresistens er en væsentlig komponent i både det metaboliske syndrom og type 2- diabetes, og fysisk aktivitet nedsætter risikoen for type 2-diabetes bl.a. ved at øge insulinfølsomheden. En metaanalyse fra 2015 (11) viser, at der er stærk evidens for en effekt af træning på insulinfølsomhed og glukosekontrol. Den finder, at højintens intervaltræning (HIIT) i sammenligning med kontinuerlig træning mere effektivt øger insulinfølsomheden.

En Cochrane-analyse fra 2008 (12) vurderede effekten af fysisk træning kombineret med diæt som forebyggelse af type 2-diabetes. Den fysiske træning varierede fra "råd" om at øge den daglige fysiske aktivitet til superviseret fysisk træning af varierende intensiteter op til flere gange om ugen. De fleste programmer inkluderer gang, jogging eller cykling ved forskellige intensiteter. Diæter var baseret på reduceret kalorieindtag i form af reduceret fedt og øget fiberindhold.

Personer i analysen var karakteriseret ved at have patologisk glukosetolerance og/eller metabolisk syndrom. Analysen inkluderede 8 forsøg med 2.241 personer i gruppen, der fik foreskrevet fysisk aktivitet plus diæt, som ovenfor beskrevet, og 2.509 kontrolpersoner.

Studierne varede fra 1 til 6 år. Fysisk aktivitet + diæt reducerede risikoen for type 2-diabetes signifikant (RR: 0,63, 95 % CI: 0,49-0,79). Man fandt ligeledes en signifikant effekt på kropsvægt, BMI, talje-hofte-ratio og taljeomkreds og en moderat effekt på blodlipider.

Interventionen havde en markant effekt på både systolisk og diastolisk blodtryk (12). Den isolerede effekt af træning alene i forebyggelsen af diabetes hos personer med patologisk glukosetolerance er sparsomt belyst, mens der er god evidens for effekt af kombineret fysisk træning og diæt. En kinesisk undersøgelse inddelte 577 personer med patologisk glukosetolerance i 4 grupper: diæt, træning, diæt+træning eller kontrol, og fulgte dem i 6 år (13). Risikoen for diabetes blev reduceret med 31 % ( $p < 0,03$ ) i diætgruppen, med 46 % ( $p < 0,0005$ ) i træningsgruppen og med 42 % ( $p < 0,005$ ) i diæt+træningsgruppen.

I et svensk studie blev 6.956 48-årige mænd helbredsundersøgt (14). Personer med patologisk glukosebelastning blev inddelt i 2 grupper: 1) træning og diæt ( $n=288$  deltagere) eller 2) ingen intervention ( $n=135$  deltagere) og fulgt i 12 år. Mortalitetsraten var den samme i interventionsgruppen, som blandt de raske

kontrolpersoner (6,5 versus 6,2 %) og lavere end i den gruppe med patologisk glukosetolerance, som ikke trænede (6,5 versus 14 %).

To randomiserede, kontrollerede studier inkluderede personer med patologisk glukosetolerance og fandt, at livsstilsændringer beskyttede mod udvikling af type 2-diabetes. En finsk undersøgelse randomiserede 522 overvægtige, midaldrende personer med patologisk glukosetolerance til fysisk træning kombineret med diæt eller kontrol (15) og fulgte dem i 3,2 år. Livsstilsinterventionen bestod i individualiseret rådgivning vedrørende reduktion af kalorieindtag, reduktion af fedtindtag og øgning af fiberrig kost, samt øgning af den daglige fysiske aktivitet. Risikoen for type 2-diabetes var reduceret med 58 % i interventionsgruppen. Der var størst effekt hos de personer, der gennemførte de mest omfattende livsstilsændringer (16;17). Livsstilsændringen havde fortsat effekt efter 13 år (18).

Et amerikansk studie randomiserede 3.234 personer med patologisk glukosebelastning til enten 1) behandling med Metformin, 2) livsstilsprogram med moderat fysisk aktivitet i form af rask gang mindst 150 min. om ugen og diæt med reduktion af kalorieindtag eller 3) ingen intervention. Forsøgspersonerne blev fulgt i 2,8 år (19). Livsstilsinterventionsgruppen havde en reduceret risiko på 58 % for at udvikle type 2-diabetes. Reduktionen var således den samme som i den finske undersøgelse (15), mens behandling med Metformin kun reducerede risikoen for diabetes med 31 %. Efter 15 år var diabetesincidensen reduceret med 27 % i livsstilsgruppen og med 18 % i Metformin-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen (20).

Som det fremgår, er det ikke formelt muligt at vurdere den isolerede effekt af træningen i forhold til diæten i 3 af de anførte studier (14;15;19). Interventionsgrupperne havde kun et beskedent vægttab. I den finske undersøgelse var vægttabet efter 2 år 3,5 kg i interventionsgruppen versus 0,8 kg i kontrolgruppen (15). Interventionsgruppen havde således et fald i BMI fra ca. 31 til ca. 30 i den finske undersøgelse (15) og fra 34 til 33 i den amerikanske undersøgelse (19).

### **Fysisk træning og abdominal fedme**

Visceralt fedt repræsenterer en selvstændig risikofaktor for udvikling af kardiovaskulær sygdom (21) og død af alle årsager (22;23).

Uafhængigt af andre fedtdepoter er abdominal fedme en stærk risikofaktor for hyperlipidæmi (24;25), nedsat glukosetolerance (26), insulinresistens (27), systemisk inflammation (28), hypertension (29) og type 2-diabetes (30).

En tværsnitsundersøgelse viste, at overvægtige mænd med god kondition havde signifikant mindre visceralt fedt end overvægtige mænd med dårlig kondition (31).



Regelmæssig fysisk aktivitet med og uden væggtab er associeret med reduktion i mængden af visceralt fedt (32-35).

En metaanalyse fra 2017 (36) undersøgte effekten af fysisk træning på ektopisk fedtdeponering hos personer med type 2-diabetes. Analysen inkluderede 24 studier med 1.383 personer og fandt, at fysisk træning reducerede mængden af abdominalt fedt. Der var effekt af aerob fysisk træning, men ikke af styrketræning.

Fysisk inaktivitet er en selvstændig faktor for abdominal fedme. En gruppe unge raske, normalvægtige mænd, der normalt gik 10.000 skridt dagligt, reducerede deres skridttal til 1.500 skridt dagligt i 14 dage. De oplevede en signifikant forøgelse i mængden af visceralt fedt på 7 % trods et totalt gennemsnitligt væggtab på 1,2 kg (37).

Hvis man øger mængden af fysisk aktivitet til 60 min. pr. dag i 3 måneder, finder man reduktion i mængden af visceralt fedt på omkring 30 % (38;39). Fysisk træning medfører typisk en større total reduktion i mængden af subkutant fedt i sammenligning med visceralt fedt, men den relative reduktion i mængden af visceralt fedt er større.

Det skal dog understreges, at ændringer i mængden af visceralt fedt som respons på fysisk træning er meget varierende, og det er ikke muligt at fastlægge en klar dosis- responsammenhæng mellem mængden af fysisk aktivitet og reduktion i visceralt fedt (39- 41).

Midaldrende, normalvægtige eller overvægtige mænd og overvægtige kvinder kan regne med en reduktion i mængden af visceralt fedt (-10 til -19 %) efter 3 måneders regelmæssig fysisk aktivitet. Disse resultater gælder også for ældre, overvægtige personer (60-80 år) (42). Træning, enten styrke- eller udholdenhedstræning 80 min. pr. uge medførte, at forsøgspersonerne ikke akkumulerede visceralt fedt efter diæt og væggtab, mens kontrolgruppen, der ikke trænede, forøgede den viscerale fedtmængde med 38 % (43).

#### **Fysisk træning og hypertension**

Se kapitel 15.

#### **Fysisk træning og hyperlipidæmi**

Se kapitel 14.

## Mulige mekanismer

Mekanismer vedrørende effekt af fysisk træning på blodlipider, hypertension og insulinresistens (type 2-diabetes) er beskrevet i de relevante kapitler (indsæt krydsreference).

## Kontraindikationer

Ingen generelle, men træningen skal tage højde for konkurrerende sygdomme. Ved iskæmisk hjertesygdom afstås fra intensive arbejdsintensiteter. Ved hypertension anbefales det, at styrketræning udføres med lette vægte og med lav kontraktionshastighed, indtil blodtrykket er reguleret.

## Referenceliste

- 1 Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005 Nov;28(11):2745-9.
- 2 Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jan 30;49(4):403-14.
- 3 Besiroglu H, Otunctemur A, Ozbek E. The relationship between metabolic syndrome, its components, and erectile dysfunction: a systematic review and a meta-analysis of observational studies. *J Sex Med* 2015 Jun;12(6):1309-18.
- 4 Stevens JW, Khunti K, Harvey R, Johnson M, Preston L, Woods HB, et al. Preventing the progression to type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: a systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. *Diabetes Res Clin Pract* 2015 Mar;107(3):320-31.
- 5 Dunkley AJ, Charles K, Gray LJ, Camosso-Stefinovic J, Davies MJ, Khunti K. Effectiveness of interventions for reducing diabetes and cardiovascular disease risk in people with metabolic syndrome: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012 Jul;14(7):616-25.
- 6 Ilanne-Parikka P, Laaksonen DE, Eriksson JG, Lakka TA, Lindstr J, Peltonen M, et al. Leisure-time physical activity and the metabolic syndrome in the Finnish diabetes prevention study. *Diabetes Care* 2010 Jul;33(7):1610-7.
- 7 Cho ER, Shin A, Kim J, Jee SH, Sung J. Leisure-time physical activity is associated with a reduced risk for metabolic syndrome. *Ann Epidemiol* 2009 Nov;19(11):784-92.
- 8 He D, Xi B, Xue J, Huai P, Zhang M, Li J. Association between leisure time physical activity and metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Endocrine* 2014 Jun;46(2):231-40.
- 9 Oliveira RG, Guedes DP. Physical Activity, Sedentary Behavior, Cardiorespiratory Fitness and Metabolic Syndrome in Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Evidence. *PLoS One* 2016 Dec;20;11(12):e0168503.
- 10 Pattyn N, Cornelissen VA, Eshghi SR, Vanhees L. The effect of exercise on the cardiovascular risk factors constituting the metabolic syndrome: a meta-analysis of controlled trials. *Sports Med* 2013 Feb;43(2):121-33.
- 11 Jolleyman C, Yates T, O'Donovan G, Gray LJ, King JA, Khunti K, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev* 2015 Nov;16(11):942-61.
- 12 Orozco LJ, Buchleitner AM, Gimenez-Perez G, Roque IF, Richter B, Mauricio D. Exercise or exercise and diet for preventing type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16;(3):CD003054.

- 13 Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997 Apr;20(4):537-44.
- 14 Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998 Sep;41(9):1010-6.
- 15 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 May 3;344(18):1343-50.
- 16 Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Aunola S, Cepaitis Z, Hakumaki M, et al. Prevention of diabetes mellitus in subjects with impaired glucose tolerance in the Finnish diabetes prevention study: results from a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2003 Jul;14(7 Suppl 2):S108-S113.
- 17 Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003 Dec;26(12):3230-6.
- 18 Lindstrom J, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinanen-Kiukkaaniemi S, et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). *Diabetologia* 2013 Feb;56(2):284-93.
- 19 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002 Feb 7;346(6):393-403.
- 20 Long-term effects of lifestyle intervention or Metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 Nov;3(11):866-75.
- 21 Lee JJ, Pedley A, Hoffmann U, Massaro JM, Fox CS. Association of Changes in Abdominal Fat Quantity and Quality With Incident Cardiovascular Disease Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2016 Oct 4;68(14):1509-21.
- 22 Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men. *Obesity (Silver Spring)* 2006 Feb;14(2):336-41.
- 23 Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, Kitahara CM, Rosenberg PS, Adami HO, et al. A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc* 2014 Mar;89(3):335-45.
- 24 Janiszewski PM, Kuk JL, Ross R. Is the reduction of lower-body subcutaneous adipose tissue associated with elevations in risk factors for diabetes and cardiovascular disease? *Diabetologia* 2008 Aug;51(8):1475-82.
- 25 Nguyen-Duy TB, Nichaman MZ, Church TS, Blair SN, Ross R. Visceral fat and liver fat are independent predictors of metabolic risk factors in men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003 Jun;284(6):E1065-E1071.

- 26 Janssen I, Fortier A, Hudson R, Ross R. Effects of an energy-restrictive diet with or without exercise on abdominal fat, intermuscular fat, and metabolic risk factors in obese women. *Diabetes Care* 2002 Mar;25(3):431-8.
- 27 Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002 Mar;282(3):E657- E663.
- 28 Forouhi NG, Sattar N, McKeigue PM. Relation of C-reactive protein to body fat distribution and features of the metabolic syndrome in Europeans and South Asians. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001 Sep;25(9):1327-31.
- 29 Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, et al. Visceral adiposity is an independent predictor of incident hypertension in Japanese Americans. *Ann Intern Med* 2004 Jun 15;140(12):992-1000.
- 30 Boyko EJ, Fujimoto WY, Leonetti DL, Newell-Morris L. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care* 2000 Apr;23(4):465-71.
- 31 O'Donovan G, Thomas EL, McCarthy JP, Fitzpatrick J, Durighel G, Mehta S, et al. Fat distribution in men of different waist girth, fitness level and exercise habit. *Int J Obes (Lond)* 2009 Dec;33(12):1356-62.
- 32 Janiszewski PM, Ross R. Physical activity in the treatment of obesity: beyond body weight reduction. *Appl Physiol Nutr Metab* 2007 Jun;32(3):512-22.
- 33 Ross R, Janssen I. Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. *Med Sci Sports Exerc* 2001 Jun;33(6 Suppl):S521-S527.
- 34 Irwin ML, Yasui Y, Ulrich CM, Bowen D, Rudolph RE, Schwartz RS, et al. Effect of exercise on total and intra-abdominal body fat in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003 Jan 15;289(3):323-30.
- 35 Giannopoulou I, Ploutz-Snyder LL, Carhart R, Weinstock RS, Fernhall B, Goulopoulou S, et al. Exercise is required for visceral fat loss in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Mar;90(3):1511-8.
- 36 Sabag A, Way KL, Keating SE, Sultana RN, O'Connor HT, Baker MK, et al. Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab* 2017 Jun;43(3):195-210.
- 37 Olsen RH, Krogh-Madsen R, Thomsen C, Booth FW, Pedersen BK. Metabolic responses to reduced daily steps in healthy nonexercising men. *JAMA* 2008 Mar;299(11):1261-3.
- 38 Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, et al. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000 Jul 18;133(2):92-103.
- 39 Ross R, Janssen I, Dawson J, Kungl AM, Kuk JL, Wong SL, et al. Exercise-induced reduction in obesity and insulin resistance in women: a randomized controlled trial. *Obes Res* 2004 May;12(5):789-98.

- 40 Green JS, Stanforth PR, Rankinen T, Leon AS, Rao DD, Skinner JS, et al. The effects of exercise training on abdominal visceral fat, body composition, and indicators of the metabolic syndrome in postmenopausal women with and without estrogen replacement therapy: the HERITAGE family study. *Metabolism* 2004 Sep;53(9):1192-6.
- 41 Ohkawara K, Tanaka S, Miyachi M, Ishikawa-Takata K, Tabata I. A dose-response relation between aerobic exercise and visceral fat reduction: systematic review of clinical trials. *Int J Obes (Lond)* 2007 Dec;31(12):1786-97.
- 42 Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, Kuk JL, McMillan K, Janiszewski PM, et al. Effects of exercise modality on insulin resistance and functional limitation in older adults: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2009 Jan 26;169(2):122-31.
- 43 Hunter GR, Brock DW, Byrne NM, Chandler-Laney PC, Del CP, Gower BA. Exercise training prevents regain of visceral fat for 1 year following weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2010 Apr;18(4):690-5.

## 23. Multipel sklerose

### Konklusion og træningstype

Der er høj grad af evidens for, at fysisk træning kan forbedre både muskelstyrke, kondition og balance. Lovende resultater tyder på, at styrketræning måske kan bremse sygdomsaktivitet.

Træningen skal individualiseres og initialt superviseres og så vidt muligt indeholde både styrketræning, aerob træning og balancetræning. Forværring af symptomer udløst af varme i forbindelse med motion er et midlertidigt fænomen. Foranstaltninger (fx udluftning), som kan hjælpe med til at holde kropstemperaturen nede, bør benyttes, hvis patienten er meget temperaturfølsom.

I henhold til Sundhedsstyrelsens nationale kliniske retningslinje er der faglig enighed om, at effektiv styrketræning bør udføres 2-3 gange om ugen af 45-60 min. varighed, hvor vægtbelastninger, der medfører muskeludtrætning inden for 8-15 gentagelser i 2-4 sæt, anvendes. Der er endvidere enighed om, at konditionstræning bør tilrettelægges således, at der gennemsnitligt er en belastning af kredsløbet på mere end 50 % af den maksimale puls (1).

### Baggrund

Multipel sklerose (MS) er en kronisk sygdom, som normalt er præget af langsomt fremadskridende invaliditet. Forekomsten af MS i Danmark er cirka 200 pr. 100.000 indbyggere, hvilket er en af verdens højeste. I Danmark er den samlede forekomst cirka 12.500 personer (Landspatientregistret sammenkørt med Scleroseregisteret, februar 2014). Der forekommer 8-9 nye tilfælde af MS pr. 100.000 indbyggere svarende til cirka 600 nye tilfælde om året. Sygdommen rammer kvinder signifikant hyppigere end mænd og debuterer oftest i 20-40-års alderen. Sygdommen er præget af gentagne neurologiske udfald (attacks) fra forskellige dele af nervesystemet. Årsagen hertil er lokale demyeliniseringsprocesser (plaques). Symptomerne er spredte i tid og i sted. De enkelte udfald kan give vidt forskellige manifestationer, men pareser, sensibilitetsforstyrrelser, ataksi, manglende kontrol af autonome funktioner og lav kondition med en altdominerende træthed er karakteristiske symptomer. Afhængigt af plaques lokalisering har hver patient sin egen symptomatologi, hvilket gør evidensbaserede undersøgelser vanskelige.

Personer med sklerose er ofte fysisk inaktive med nedsat kondition (2) og dårlig muskelfunktion (3) sammenlignet med raske kontroller.

De er generelt præget af samme type komorbiditet, som man ser hos fysisk inaktive personer (4) og har øget forekomst af osteoporose (5), kardiovaskulær sygdom (6), metabolisk syndrom (6), depression (7) og træthed (8).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Et randomiseret kontrolleret dansk studie viser, at fysisk træning tilsyneladende kan bremse sygdomsudvikling hos personer med sklerose (9). I undersøgelsen fulgte forskerne 35 personer med sklerose igennem 24 uger. Halvdelen af gruppen udførte progressiv styrketræning to gange om ugen, mens den anden halvdel fortsatte deres normale levevis uden systematisk træning.

Før og efter interventionen fik forsøgspersonerne MR-skannet hjernen, og det viste efterfølgende en tilbøjelighed til, at hjernen skrumpede mindre hos de personer, der trænede målrettet og jævnlige. Derudover var der flere mindre hjerneområder, der tilsyneladende regenererede som følge af træningen.

En metaanalyse fra 2016 vurderede effekten af træning på muskulær og aerob fitness (10). Analysen inkluderede 20 randomiserede kontrollerede studier, i alt 663 personer med dissemineret sklerose. Der var evidens for, at fysisk træning var associeret med forbedringer i muskelstyrke og muskulær udholdenhed samt aerob fitness. Resultaterne for muskulær fitness blev bekræftet i en metaanalyse fra 2017 (11).

En metaanalyse fra 2009 (12), der inkluderede 22 studier med ca. 600 personer med dissemineret sklerose, vurderer effekten af fysisk træning på gangevne. Den fysiske træning repræsenterede fysioterapi med og uden træning ved hjælp af udstyr, forskellige former for fysisk træning på land og i vand. Gangfunktionen blev forbedret med 19 %. Der var større effekt (32 %), hvis træningen var superviseret. En metaanalyse fandt, at fysisk træning, som ovenfor beskrevet, havde en generel positiv effekt på livskvalitet (13).

Der foreligger fra 2001 en metaanalyse omfattende 23 studier, der viser, at ergoterapi/fysioterapi øger muskelstyrke, bevægelsesgrad og det psykiske velbefindende samt evnen til at klare personligt toilette og af- og påklædning (14).

Et problem, som afholder nogle personer med sklerose fra at deltage i fysisk træning, er, at op til 40 % oplever en forværring af sensoriske symptomer i forbindelse



med træning (15). Der er imidlertid tale om et midlertidigt fænomen, der for langt de fleste er normaliseret allerede inden for 30 min. efter træningsophør. Forværring af symptomer synes at hænge sammen med en stigning i kropstemperaturen, hvorfor man i forbindelse med konditionstræning skal sørge for udluftning og andre tiltag, som kan hjælpe med til at holde kropstemperaturen nede (16).

Det er uvist, om der er en årsagssammenhæng mellem kognitiv funktion og fysisk aktivitet/fitness niveau (17).

## Mulige mekanismer

Udfald medfører pareser, som fører til indskrænket bevægefrihed. Muligheden for fysisk aktivitet indskrænkes dermed, og konditionen falder. Lav muskelstyrke og dårlig kondition kan bidrage til følelse af træthed, mens muskeltrætheden ikke er relateret til ændrede metaboliske forhold hos personer med dissemineret sklerose (18). Træningen har til formål at genvinde muskelstyrke, koordination og kondition. Derudover tyder et nyt studie på, at fysisk træning har direkte effekt på sygdoms-patogenesen og kan hæmme hjernedegeneration og måske medføre regeneration af hjernen (9).

## Kontraindikationer

Ingen generelle.

## Referenceliste

- 1 National klinisk retningslinje for fysioterapi og ergoterapi til voksne med nedsat funktionsevne som følge af multipel sklerose. Sundhedsstyrelsen; 2015.
- 2 Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2015 Jun;45(6):905-23.
- 3 Wens I, Eijnde BO, Hansen D. Muscular, cardiac, ventilatory and metabolic dysfunction in patients with multiple sclerosis: Implications for screening, clinical care and endurance and resistance exercise therapy, a scoping review. *J Neurol Sci* 2016 Aug 15;367:107-21.
- 4 Marrie RA, Horwitz RI. Emerging effects of comorbidities on multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010 Aug;9(8):820-8.
- 5 Gupta S, Ahsan I, Mahfooz N, Abdelhamid N, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B. Osteoporosis and multiple sclerosis: risk factors, pathophysiology, and therapeutic interventions. *CNS Drugs* 2014 Aug;28(8):731-42.
- 6 Wens I, Dalgas U, Stenager E, Eijnde BO. Risk factors related to cardiovascular diseases and the metabolic syndrome in multiple sclerosis – a systematic review. *Mult Scler* 2013 Oct;19(12):1556-64.
- 7 Ehde DM, Bombardier CH. Depression in persons with multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2005 May;16(2):437-48, ix.
- 8 Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1994 Feb;21(1):9-14.
- 9 Kjolhede T, Siemonsen S, Wenzel D, Stellmann JP, Ringgaard S, Pedersen BG, et al. Can resistance training impact MRI outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Mult Scler* 2017 Jul 1;1352458517722645.
- 10 Platta ME, Ensari I, Motl RW, Pilutti LA. Effect of Exercise Training on Fitness in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2016 Sep;97(9):1564- 72.
- 11 Jorgensen M, Dalgas U, Wens I, Hvid LG. Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis – A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017 May 15;376:225-41.
- 12 Snook EM, Motl RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair* 2009 Feb;23(2):108-16.
- 13 Motl RW, Gosney JL. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 2008 Jan;14(1):129-35.
- 14 Baker NA, Tickle-Degnen L. The effectiveness of physical, psychological, and functional interventions in treating clients with multiple sclerosis: a meta-analysis. *Am J Occup Ther* 2001 May;55(3):324-31.

- 15 Smith RM, ey-Steel M, Fulcher G, Longley WA. Symptom change with exercise is a temporary phenomenon for people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2006 May;87(5):723-7.
- 16 Skjerbaek AG, Moller AB, Jensen E, Vissing K, Sorensen H, Nybo L, et al. Heat sensitive persons with multiple sclerosis are more tolerant to resistance exercise than to endurance exercise. *Mult Scler* 2013 Jun;19(7):932-40.
- 17 Morrison JD, Mayer L. Physical activity and cognitive function in adults with multiple sclerosis: an integrative review. *Disabil Rehabil* 2017 Sep;39(19):1909-20.
- 18 Kent-Braun JA, Sharma KR, Weiner MW, Miller RG. Effects of exercise on muscle activation and metabolism in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1994 Oct;17(10):1162-9.

## 24. Osteoporose

### Konklusion og træningstype

Der er moderat grad af evidens for, at fysisk træning har positiv effekt på knoglemineraltætheden hos postmenopausale kvinder. Hos ældre er der høj grad af evidens for, at fysisk træning forebygger fald og frakturer, når fysisk træning kombineres med balance-træning, faldforebyggelse og optimering af synsevne.

Den fysiske træning bør være en kombination af aerob træning og styrketræning af ben. Hos ældre personer skal vægten lægges på styrketræning og balance-træning. Træningen kan integreres i dagligdagen og alle patienter skal stiles mod at være fysisk aktive svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet.

### Baggrund

Osteoporose (på dansk knogleskørhed) er karakteriseret ved nedsat knoglemineraltæthed og ændret mikro-arkitektur, som svækker knoglernes brudstyrke. Patienter med osteoporose har derfor øget risiko for knoglebrud. Osteoporose forekommer dels som en selvstændig sygdom (primær osteoporose), dels som følge af andre sygdomme (sekundær osteoporose). Osteoporose indebærer, at knoglemineraltætheden falder. Man oplever som regel ikke symptomer på osteoporose før evt. knoglebrud indtræffer.

Den aldersspecifikke incidens af hoftebrud har været faldende i løbet af de seneste år (1).

Den maksimale knoglemasse, der opnås i 20-25-års alderen, betegnes *peak bone mass* og er primært genetisk betinget. Andre faktorer af betydning for udvikling af osteoporose er rygning, tidlig menopause og mangel på fysisk aktivitet (2).

Mangel på vægtbærende fysisk aktivitet hos børn inden puberteten har indflydelse (3). Et longitudinelt studie fra Holland, hvor unge er blevet fulgt over en 15-årig periode, viste, at daglig fysisk aktivitet i barndom og ungdom er signifikant relateret til knogledensitet i ryg og hofte ved 28-års alderen (4).

En metaanalyse fra 2010 konkluderer, at der er evidens for, at fysisk aktivitet af de belastede knogler øger knoglestyrken hos børn, mens der ikke er tilstrækkelig evidens for samme effekt hos voksne (5).

Knogletab ved immobilisation skyldes en accelerering af remodelleringsprocessen ledsaget af en øget negativ balance pr. udskiftningsenhed (6). De kliniske konsekvenser af immobilisation er store. En undersøgelse viste således, at immobilisation på grund af tibiafraktur medførte udtalt tab af knogledensitet i hoften både på den frakturerede side og på den kontralaterale side (7). I et opfølgingsstudie kunne det vises, at knogledensiteten i hoften på den frakturerede side endnu ikke var normaliseret 5 år senere (8). Desuden er det vist i en metaanalyse, at kun 3 ugers sengeleje vil medføre en fordobling af risikoen for hoftefraktur i de følgende 10 år (9).

Excessiv fysisk aktivitet kan have utilsigtede negative konsekvenser også for knoglerne. Piger med træningsbetinget sekundær amenorré taber således knoglemasse og er (om end reversibelt) sterile med nedsat libido (10).

Hormonelle faktorer (specielt østrogenbortfald omkring menopause) har været i fokus for osteoporoseforskning, -forebyggelse og -behandling, men der er i dag epidemiologiske, kliniske og knoglebiologiske studier, der tyder på, at mekaniske faktorer (som fysisk aktivitet) spiller en fremtrædende rolle for knoglernes sundhed. Sammenfattende er det faldende fysiske aktivitetsniveau i befolkningen formentlig en væsentlig årsag til den generelle stigning i hoftefrakturincidensen gennem de seneste 30 år.

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Der er få metaanalyser vedr. effekt af fysisk træning på knoglemineraltæthed og knoglebrud (11-13).

Der foreligger en metaanalyse fra 2002 (14), der vurderer effekten af aerob træning eller styrketræning på knoglemineraltæthed (bone mineral density (BMD)) hos postmenopausale kvinder. Metaanalysen inkluderede 18 randomiserede, kontrollerede forsøg (n=1.423 deltagere). Kvinderne var ikke identificeret med hensyn til, om de havde eller ikke havde osteoporose. Både aerob træning og styrketræning havde positiv effekt på rygsøjles BMD (1,79, 95 % CI: 0,58-3,01).

Et Cochrane review fra 2011 (15) opdaterer reviewet fra 2002 (13). Metaanalysen fra 2011 inkluderede 43 randomiserede kontrollerede studier med 4.320 postmenopausale kvinder. Metaanalysen konkluderede, at den mest effektive trænings-

type vedrørende knoglemineraltætheden af femurhalsen er ikke-vægtbærende progressiv styrketræning af underekstremiteter, mens kombinerede træningsprogrammer er mest effektive for knoglemineraltætheden i rygsøjlen. Der var ikke effekt på antallet af frakturer. Forfatterne konkluderede, at der er en relativ lille, men statistisk signifikant og muligvis væsentlig effekt af fysisk træning på knogletæthed.

Et systematisk review fra 2000 inkluderer både præ- og postmenopausale kvinder. Reviewet identificerer 35 randomiserede, kontrollerede studier, der vurderer effekten af aerob træning og styrketræning (16). Det konkluderes, at både aerob træning og styrketræning har effekt på rygsøjles BMD hos såvel præ- som postmenopausale kvinder. Aerob træning har effekt på hoftens BMD, mens der i 2000 ikke var tilstrækkeligt mange studier til, at man kunne konkludere noget vedrørende effekten af styrketræning på hoftens BMD.

Et randomiseret, kontrolleret studie undersøgte effekten af fysisk træning på BMD hos personer med reumatoid arthritis (RA) (n=319 deltagere) (17). Interventionsgruppen deltog i 2 ugentlige træningssessioner på hver 75 min. Hver session bestod af konditionstræning på cykel, styrketræning i form af cirkeltræning og vægtbærende sport i form af volleyball, fodbold, basketball eller badminton. Træningsprogrammet blev evalueret hver 6. måned op til 24 måneder. Den intensive fysiske træning, som inkluderede vægtbærende sportsaktiviteter, hæmmede knoglemineraltabet (18) i overensstemmelse med et tidligere RA-studie, der fandt beskeden, men positiv effekt af dynamisk træning på knoglemineralindhold (19). Styrketræning alene havde hos personer med RA ingen effekt på knoglemineralindholdet (20;21).

Hos ældre personer er en væsentlig indikation for træning at styrke balanceevnen og dermed at forebygge fald (22). Prospektive kohortestudier med frakturer som effektmål viser alle, at fysisk aktivitet beskytter mod frakturer (23-27). Et Cochrane review fra 2001 (28) konkluderede, at fysisk træning forebyggede frakturer associeret med fald. Et randomiseret studie fra Australien (29) inkluderede 1.090 hjemmeboende 70-84-årige personer. Interventionerne omfattede 1) fysisk træning på hold, 2) hjemmebesøg med henblik på at forebygge fald i hjemmet eller 3) optimering af synsevne. Der var i alt 8 grupper, defineret ud fra hvor mange af interventionerne forsøgspersonen blev allokeret til. Den fysiske træning bestod i fleksibilitetsøvelser, styrketræning af ben samt balanceøvelser. Balanceevnen var signifikant forbedret i træningsgruppen. Fysisk træning reducerede risikoen for fald til 0,82 (95 % CI: 0,70-0,97,  $p < 0,05$ ). Når samtlige interventioner blev iværksat, var risikoreduktionen 0,67 (95 % CI: 0,51-0,88,  $p < 0,004$ ).

En metaanalyse fra 2002 (30) omfattede 1.016 kvinder i alderen 65-97 år. Muskelstyrketræning kombineret med balancetræning reducerede risikoen for fald til 0,65

(95 % CI: 0,57-0,75) og risikoen for frakturer til 0,65 (95 % CI: 0,53-0,81). Programmet var lige effektivt for personer med og uden tidligere fald, men +80-årige havde størst effekt af programmet.

En dansk undersøgelse (31) inkluderede kvinder i alderen 70-90 år med en faldanamnese. Patienterne blev randomiseret til en kontrolgruppe (n=33 deltagere) og en træningsgruppe (n=32 deltagere), som gennemgik et træningsprogram, der inkluderede moderat styrketræning og balanceøvelser 2 gange om ugen i 6 måneder. Træningen resulterede i forbedring af muskelstyrke, ekstension/fleksion af overkroppen, ganghastighed og balancsevne. Denne fremgang var også til stede 6 måneder efter interventionen.

En metaanalyse fra 2017 (32) inkluderer 21 randomiserede kontrollerede studier, i alt 5.540 institutionaliserede +65-årige personer. Interventionen bestod i fysisk træning med henblik på at modvirke fald. Fysisk aktivitet reducerede risikoen for fald (RR: 0,81, 95 % CI: 0,68-0,97) og effekten var større, hvis den fysiske aktivitet blev kombineret med andre faldforebyggende initiativer (RR: 0,61, 95 % CI: 0,52-0,72).

Når det gælder effekt af fysisk aktivitet/fysisk træning på frakturrisiko, er dette kun opfyldt for ældre, og kun når fysisk træning kombineres med balancetræning, faldforebyggelse og optimering af synsevne.

## Mulige mekanismer

Den positive effekt af fysisk aktivitet er ens hos begge køn og skyldes bl.a. øgning af knoglernes tværsnitsareal og dermed større knogler. Derudover øger fysisk træning muskelstyrken og bedrer derved balancsevnen samt mindsker risikoen for fald.

## Kontraindikationer

Ingen generelle. Hos patienter med kendt osteoporose bør den fysiske træning omfatte aktiviteter med lille risiko for fald. Personer med spinal osteoporose bør ikke instrueres i øvelser med belastning ud over egen vægt.

## Referenceliste

- 1 Rosengren BE, Bjork J, Cooper C, Abrahamsen B. Recent hip fracture trends in Sweden and Denmark with age-period-cohort effects. *Osteoporos Int* 2017 Jan;28(1):139-49.
- 2 Mosekilde L. [Mechanisms in osteoporosis]. *Ugeskr Laeger* 2001 Feb 26;163(9):1243-6.
- 3 McKay HA, Petit MA, Schutz RW, Prior JC, Barr SI, Khan KM. Augmented trochanteric bone mineral density after modified physical education classes: a randomized school-based exercise intervention study in prepubescent and early pubescent children. *J Pediatr* 2000 Feb;136(2):156-62.
- 4 Kemper HC, Twisk JW, van Mechelen W, Post GB, Roos JC, Lips P. A fifteen-year longitudinal study in young adults on the relation of physical activity and fitness with the development of the bone mass: The Amsterdam Growth And Health Longitudinal Study. *Bone* 2000 Dec;27(6):847-53.
- 5 Nikander R, Sievanen H, Heinonen A, Daly RM, Uusi-Rasi K, Kannus P. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Med* 2010 Jul 21;8:47.
- 6 Krolner B, Toft B. Vertebral bone loss: an unheeded side effect of therapeutic bed rest. *Clin Sci (Lond)* 1983 May;64(5):537-40.
- 7 Van der Wiel HE, Lips P, Nauta J, Patka P, Haarman HJ, Teule GJ. Loss of bone in the proximal part of the femur following unstable fractures of the leg. *J Bone Joint Surg Am* 1994 Feb;76(2):230-6.
- 8 van der Poest CE, van der WH, Patka P, Roos JC, Lips P. Long-term consequences of fracture of the lower leg: cross-sectional study and long-term longitudinal follow-up of bone mineral density in the hip after fracture of lower leg. *Bone* 1999 Feb;24(2):131-4.
- 9 Law MR, Wald NJ, Meade TW. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *BMJ* 1991 Aug 24;303(6800):453-9.
- 10 Helge EW. [High prevalence of eating disorders among elite athletes. Increased risk of amenorrhea and premenopausal osteoporosis]. *Ugeskr Laeger* 2001 Jun 18;163(25):3473-5.
- 11 Berard A, Bravo G, Gauthier P. Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1997;7(4):331-7.
- 12 Hind K, Burrows M. Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: a review of controlled trials. *Bone* 2007 Jan;40(1):14-27.
- 13 Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HC, Kostense PJ, Twisk JW. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1999;9(1):1-12.
- 14 Bonaiuti D, Shea B, Iovine R, Negrini S, Robinson V, Kemper HC, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD000333.



- 15 Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jul 6;7:CD000333.
- 16 Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000 Jul;67(1):10-8.
- 17 de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Jansen A, Runday KH, et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003 Sep;48(9):2415-24.
- 18 de Jong Z, Munneke M, Lems WF, Zwinderman AH, Kroon HM, Pauwels EK, et al. Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004 Apr;50(4):1066-76.
- 19 Westby MD, Wade JP, Rangno KK, Berkowitz J. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of an exercise program in women with rheumatoid arthritis taking low dose prednisone. *J Rheumatol* 2000 Jul;27(7):1674-80.
- 20 Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Hannonen P. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001 Mar;44(3):515-22.
- 21 Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Kautiainen H, Jappinen I, Laitinen L, et al. Dynamic strength training in patients with early rheumatoid arthritis increases muscle strength but not bone mineral density. *J Rheumatol* 1999 Jun;26(6):1257- 63.
- 22 Skelton DA, Beyer N. Exercise and injury prevention in older people. *Scand J Med Sci Sports* 2003 Feb;13(1):77-85.
- 23 Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995 Mar 23;332(12):767-73.
- 24 Farmer ME, Harris T, Madans JH, Wallace RB, Cornoni-Huntley J, White LR. Anthropometric indicators and hip fracture. The NHANES I epidemiologic follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 1989 Jan;37(1):9-16.
- 25 Hoidrup S. Risk factors for hip fracture. Copenhagen: Kommunehospitalet, Institute of Preventive Medicine; 1997.
- 26 Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study. *Epidemiology* 1991 Jan;2(1):16- 25.
- 27 Wickham CA, Walsh K, Cooper C, Barker DJ, Margetts BM, Morris J, et al. Dietary calcium, physical activity, and risk of hip fracture: a prospective study. *BMJ* 1989 Oct 7;299(6704):889-92.
- 28 Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD000340.

- 29 Day L, Fildes B, Gordon I, Fitzharris M, Flamer H, Lord S. Randomised factorial trial of falls prevention among older people living in their own homes. *BMJ* 2002 Jul;20;325(7356):128.
- 30 Robertson MC, Campbell AJ, Gardner MM, Devlin N. Preventing injuries in older people by preventing falls: a meta-analysis of individual-level data. *J Am Geriatr Soc* 2002 May;50(5):905-11.
- 31 Beyer N, Simonsen L, Bulow J, Lorenzen T, Jensen DV, Larsen L, et al. Old women with a recent fall history show improved muscle strength and function sustained for six months after finishing training. *Aging Clin Exp Res* 2007 Aug;19(4):300-9.
- 32 Lee SH, Kim HS. Exercise Interventions for Preventing Falls Among Older People in Care Facilities: A Meta-Analysis. *Worldviews Evid Based Nurs* 2017 Feb;14(1):74-80.

## 25. Overvægt, svær

### Konklusion og træningstype

Der er høj grad af evidens for, at konditionsgivende fysisk aktivitet kan modvirke den øgede mortalitet associeret med svær overvægt. Der er ligeledes høj grad af evidens for, at en fysisk aktiv livsstil og god kondition nedsætter risikoen for følgesygdomme til svær overvægt. Der er endvidere evidens for at fysisk træning med og uden kostomlægning kan føre til vægttab, og at en fysisk aktiv livsstil med fysisk træning af stor mængde og høj intensitet forebygger vægtøgning efter vægttab.

Da god kondition har selvstændig forebyggende effekt på sygdom associeret med svær overvægt, og da voksne med overvægt og god kondition er beskyttet mod den øgede mortalitet, anbefales det, at der stiles mod konditionsgivende aktiviteter i form af fysisk aktivitet med relativ høj intensitet. Man kan med fordel kombinere med styrketræning med henblik på at øge muskelmassen.

Voksne med svær overvægt skal stile mod at være fysisk aktive svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet, men der opnås større effekt ved træning af større mængde og med højere intensiteter. Mange voksne med svær overvægt har imidlertid samtidig hypertension eller symptomgivende, iskæmisk hjertekarsygdom. Anbefalingerne må derfor i vid udstrækning individualiseres.

### Baggrund

Overvægt er en tilstand, hvor en unormalt stor del af legemsvægten udgøres af fedt. I den almindelige kliniske hverdag stilles diagnosen sædvanligvis ved bestemmelse af legemsmasseindekset (body mass index, BMI), som er vægten i kg divideret med kvadratet på højden i meter ( $\text{kg/m}^2$ ) (1;2). BMI er i de fleste tilfælde relativt tæt associeret til kroppens fedtmasse. Internationalt inddeles overvægt i forskellige grader afhængigt af BMI. WHO-kriterier for inddeling i overvægt og svær overvægt er angivet i tabel 2. Det er vigtigt at fremhæve, at ændringer i kropssammensætning, fx i retning af mere muskelmasse og mindre fedtmasse, ikke nødvendigvis indebærer ændringer i kropsvægt eller BMI.

Dødeligheden er dobbelt så stor blandt voksne med svær overvægt ( $\text{BMI} \geq 30$ ) sammenlignet med voksne med normalvægt (1). Bugfedme er associeret med betydelig øget risiko for sygdom og tidlig død (se kapitlet om Metabolisk Syndrom). Den øgede dødelighed ved svær overvægt skyldes overvejende øget forekomst af

kardiovaskulær sygdom. I en gruppe af 25-30-årige fandt man, at dem med svær overvægt i klasse III (BMI $\geq$ 40) havde en overdødelighed på op til 10-12 gange (1).

Adskillige studier har vist en "U"-formet association mellem BMI og mortalitet, således at både lavt og højt BMI er associeret med øget risiko for præmatur død (3).

**Tablet 2. Kriterier for inddeling i overvægt og svær overvægt**

	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Risiko for følgesygdomme
<b>Normalvægt</b>	18,5-24,9	–
<b>Moderat overvægt*</b>	25-29,9	let øget
<b>Svær overvægt</b>	$\geq$ 30	–
<b>– klasse I</b>	30-34,9	moderat øget
<b>– klasse II</b>	35-39,9	meget øget
<b>– klasse III (ekstrem overvægt)</b>	$\geq$ 40	voldsomt øget

\* Overvægt er BMI  $\geq$ 25

En stor del af den voksne danske befolkning er overvægtig. Det er blandt andet dokumenteret i Den Nationale Sundhedsprofil fra 2017 (4), hvor 58 % af de voksne mænd og 44 % af de voksne kvinder angav at have et BMI over 25. Svær overvægt er også et udbredt problem, og 17 % af både voksne mænd og kvinder angav at have et BMI over 30. Der er veldokumenterede sociale forskelle i forekomsten af overvægt, og overvægt forekommer især i befolkningsgrupper med de korteste uddannelser og de laveste indkomster.

Intervalleret BMI 25-29,9 kaldes moderat overvægt, mens et BMI på 30 og opefter betegnes som svær overvægt.

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

En god kondition beskytter mod overdødelighed ved svær overvægt. Betydningen af fysisk aktivitet for vægttab vurderet ved kropsvægt eller BMI er kontroversiel, men fysisk træning medfører reduktion i fedtmasse og bugfedme samt modvirker muskeltassetab under en slankekur. Der er stærk evidens for, at fysisk aktivitet er vigtig for at forebygge vægtøgning hos både overvægtige og normalvægtige, herunder at bevare kropsvægten efter vægttab.

### Fysisk træning og overlevelse

Et review fra 2014 (5) sammenlignede en gruppe af både overvægtige og svært overvægtige personer med en gruppe af normalvægtige personer, hvor alle havde god kondition. De fandt, at der ikke var forskel i dødelighed mellem de to grupper. En litteraturgennemgang af 36 artikler (6) vurderede de uafhængige effekter af normalvægt versus svær overvægt, god kondition versus dårlig kondition og fysisk aktivitet versus fysisk inaktivitet. Risikoen for død af alle årsager eller kardiovaskulær død var lavere hos personer med højt BMI og god kondition, sammenlignet med personer med normalt BMI og lav kondition. Et højt BMI var defineret som  $BMI \geq 30$  i de fleste studier, men i nogle studier var et højt BMI defineret som  $BMI > 25-27$ . Litteraturstudiet kunne imidlertid ikke bekræfte resultater fra andre studier, der viste, at højt fysisk aktivitetsniveau gav samme beskyttelse som høj kondition. Personer med et højt BMI og et højt fysisk aktivitetsniveau havde større risiko for at udvikle type 2-diabetes og kardiovaskulær sygdom end personer med et normalt BMI og et lavt fysisk aktivitetsniveau.

Der er mange mulige forklaringer på, at en god kondition, men ikke et højt fysisk aktivitetsniveau, beskytter mod de alvorlige helbredsæssige konsekvenser af overvægt og svær overvægt. Oplysninger om fysisk aktivitetsniveau er i de fleste studier baseret på selvrapporterede oplysninger, hvilket er behæftet med stor unøjagtighed, mens kondition er et objektivi mål. En anden mulig forklaring er, at det primært er den konditionsgivende fysiske aktivitet, dvs. fysisk aktivitet ved høj intensitet, der beskytter mod sygdom associeret med svær overvægt (6).

### Fysisk træning som middel til vægttab

Et Cochane-review fra 2006 (7) inkluderede 3.476 overvægtige eller svært overvægtige personer, der blev undersøgt i 41 randomiserede, kontrollerede kliniske studier offentliggjort i 43 publikationer. Konklusionen var, at fysisk aktivitet alene inducerede signifikant vægttab, mens fysisk aktivitet kombineret med kostomlægning var mere effektivt. Fysisk aktivitet med høj intensitet var mere effektivt end moderat aktivitet. Man fandt generel positiv effekt af træningen på blodtryk, fasteglukose og triglycerider. Resultaterne fra Cochane-reviewet er gennemgået i en artikel i Ugeskrift for Læger (8).

Forfatterne definerede fysisk træning som "enhver form for fysisk aktivitet, der bliver gentaget regelmæssigt i en vis tidsperiode". Det var en forudsætning, at den fysiske træning var kvantificerbar. Studier, i hvilke medicinsk behandling blev kombineret med fysisk træning, blev ekskluderet. Inklusion af et studie krævede endvidere en varighed på mindst 3 måneder og et frafald på højst 15 %. Gennemsnitsalderen for forsøgsdeltagerne var 42 år, og der indgik både mænd og kvinder i studierne. I 25 ud af 41 studier var interventionsperioden på 3-4 måneder. Størstedelen af studierne er udført i USA, men en del af dem er udført i Europa, heriblandt

et i Danmark (9). Den fysiske træningsintervention bestod hyppigst af gang, motion på kondicykel, jogging og vægttræning. Træningsintensiteten var i størstedelen af studierne højere end 60 % af den maksimale iltoptagelse/puls, og personerne trænede hyppigst 40-50 min. pr. gang, 3-5 gange pr. uge. Fysisk træning inducerede i alle studier en mindre reduktion i kropsvægt og i BMI. Kombinationen af fysisk træning og kostomlægning gav et gennemsnitligt større vægttab (forskel på: 1,0 kg, 95 % CI: 0,7-1,3 kg, n = 2.157 deltagere) og en større reduktion i BMI (differens: 0,4 kg/m<sup>2</sup>, 95 % CI: 0,1-0,7 kg/m<sup>2</sup>, n = 452 deltagere) end kostomlægning alene. Uden kostomlægning medførte fysisk træning ved høj intensitet (~60 % af den maksimale iltoptagelse/puls) et større vægttab (differens: 1,5 kg, 95 % CI: 0,7-2,3 kg, n = 317) end fysisk træning ved lav intensitet.

Cochrane-analysen viste således, at fysisk træning af overvægtige og svært overvægtige voksne havde positive effekter på både kropsvægt og risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom. Fysisk træning kombineret med kostomlægning reducerede kropsvægten signifikant mere end kostomlægning alene. I studierne med fysisk træning uden kostomlægning reducerede fysisk træning ved høj intensitet kropsvægten mere end fysisk træning ved lav intensitet.

Resultaterne er i overensstemmelse med en senere metaanalyse fra 2014 (10).

#### **Fysisk træning som middel til at bevare vægttab**

Et prospektivt studie (11) undersøgte betydningen af fysisk aktivitet for at bevare et vægttab. Undersøgelsen omfattede 4.558 raske præmenopausale kvinder, som var 26-45 år gamle og havde tabt > 5 % af deres kropsvægt de foregående 2 år. Deltagerne rapporterede deres fysiske aktivitet og vægt ved studiets start og 6 år efter. Sammenlignet med kvinder, der forblev stillesiddende, var kvinderne mindre tilbøjelige til at genvinde > 30 % af den tabte vægt, hvis de var fysisk aktive mindst 30 min. om dagen. Fysisk aktivitet ved høj intensitet var forbundet med bedre vedligeholdelse af vægttab.

En metaanalyse fra 2001 (12) inkluderede 6 ikke-randomiserede studier (13-18) (n=492 deltagere), der indeholder oplysninger om betydningen af fysisk aktivitet for at bevare kropsvægten efter vægttab. Gruppen af fysisk aktive og gruppen af fysisk inaktive havde et initialt vægttab på respektive 21 kg og 22 kg. Efter 2,7 år var vægttabet i de to grupper 15 kg for de fysisk aktive og 7 kg for de fysisk inaktive.

#### **Fysisk træning som middel til at forebygge og behandle sygdomme associeret med svær overvægt**

Svær overvægt er ofte ledsaget af hypertension, hyperkolesterolemie, hypertriglyceridæmi og insulinresistens. Effekten af fysisk træning på disse risikomarkører er beskrevet i selvstændige kapitler (11, 17, 16, 23, 27). Svær overvægt er ofte

associeret med erektil dysfunktion. Fysisk træning har positiv effekt på rejsningsfunktionen (19-24).

## Mulige mekanismer

Fysisk træning øger energiforbruget og inducerer lipolyse, hvormed fedtmassen reduceres, så længe der ikke kompenseres for energiforbruget med et øget kalorieindtag. Fysisk træning, især aerob træning, øger adiponectin og reducerer serum leptin, hvilket formentlig afspejler øget leptin-sensitivitet, der kan bidrage til at forklare, at fysisk træning bidrager til vægtkontrol (25).

## Kontraindikationer

Ingen generelle, men træningen skal tage højde for for eventuelle samtidige sygdomme. Ved meget svær overvægt bør man overveje at afstå fra vægtbærende fysisk aktivitet pga. øget skadefrekvens (26) og samtidig råde til fokus på ikke-vægtbærende motion, indtil et vist vægttab er opnået.

## Referenceliste

- 1 Dansk Selskab for Adipositasforskning, Dansk Kirurgisk Selskab. Er der indikation for kirurgisk behandling af ekstrem overvægt i Danmark? Ugeskr Laeger 2001 Jul.
- 2 Svendsen OL, Heitmann BL, Mikkelsen KL, Raben A, Rytting KJ, Sørensen TIA, et al. Fedme i Danmark. En rapport fra Dansk Task Force on Obesity. Ugeskr Laeger 2001;163(Suppl 8).
- 3 Heitmann BL, Frederiksen P. Thigh circumference and risk of heart disease and premature death: prospective cohort study. BMJ 2009 Sep 3;339:b3292.
- 4 Sundhedsstyrelsen. Danskernes Sundhed – Den nationale Sundhedsprofil 2017. Sundhedsstyrelsen 2018; (92-98).
- 5 Barry VW, Baruth M, Beets MW, Durstine JL, Liu J, Blair SN. Fitness vs. fatness on all-cause mortality: a meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis 2014 Jan;56(4):382-90.
- 6 Fogelholm M. Physical activity, fitness and fatness: relations to mortality, morbidity and disease risk factors. A systematic review. Obes Rev 2010 Mar;11(3):202-21.
- 7 Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del MC. Exercise for overweight or obesity. Cochrane Database Syst Rev 2006 Oct 18;(4):CD003817.
- 8 Stallknecht B. [Physical exercise in the treatment of overweight and obesity. A survey of a Cochrane review]. Ugeskr Laeger 2008 Jan 7;170(1):33-6.
- 9 Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Effect of an energy-restrictive diet, with or without exercise, on lean tissue mass, resting metabolic rate, cardiovascular risk factors, and bone in overweight postmenopausal women. Am J Med 1993 Aug;95(2):131-40.
- 10 Johns DJ, Hartmann-Boyce J, Jebb SA, Aveyard P. Diet or exercise interventions vs combined behavioral weight management programs: a systematic review and meta-analysis of direct comparisons. J Acad Nutr Diet 2014 Oct;114(10):1557-68.
- 11 Mekary RA, Feskanich D, Hu FB, Willett WC, Field AE. Physical activity in relation to long-term weight maintenance after intentional weight loss in premenopausal women. Obesity (Silver Spring) 2010 Jan;18(1):167-74.
- 12 Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. Am J Clin Nutr 2001 Nov;74(5):579- 84.
- 13 Ewbank PP, Darga LL, Lucas CP. Physical activity as a predictor of weight maintenance in previously obese subjects. Obes Res 1995 May;3(3):257-63.
- 14 Flynn TJ, Walsh MF. Thirty-month evaluation of a popular very-low-calorie diet program. Arch Fam Med 1993 Oct;2(10):1042-8.
- 15 Hartman WM, Stroud M, Sweet DM, Saxton J. Long-term maintenance of weight loss following supplemented fasting. Int J Eat Disord 1993 Jul;14(1):87-93.
- 16 Holden JH, Darga LL, Olson SM, Stettner DC, Ardito EA, Lucas CP. Long-term follow-up of patients attending a combination very-low calorie diet and behaviour therapy weight loss programme. Int J Obes Relat Metab Disord 1992 Aug;16(8):605-13.



- 17 Pavlou KN, Krey S, Steffee WP. Exercise as an adjunct to weight loss and maintenance in moderately obese subjects. *Am J Clin Nutr* 1989 May;49(5 Suppl):1115-23.
- 18 Sikand G, Kondo A, Foreyt JP, Jones PH, Gotto AM, Jr. Two-year follow-up of patients treated with a very-low-calorie diet and exercise training. *J Am Diet Assoc* 1988 Apr;88(4):487-8.
- 19 Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000 Aug 1;56(2):302-6.
- 20 Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Jun 23;291(24):2978-84.
- 21 Cheng JY, Ng EM, Ko JS, Chen RY. Physical activity and erectile dysfunction: meta-analysis of population-based studies. *Int J Impot Res* 2007;19(3):245-52.
- 22 La VS, Condorelli R, Vicari E, D'Agata R, Calogero A. Aerobic physical activity improves endothelial function in the middle-aged patients with erectile dysfunction. *Aging Male* 2011 Dec;14(4):265-72.
- 23 Begot I, Peixoto TC, Gonzaga LR, Bolzan DW, Papa V, Carvalho AC, et al. A home-based walking program improves erectile dysfunction in men with an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2015 Mar 1;115(5):571-5.
- 24 Maio G, Saraeb S, Marchiori A. Physical activity and PDE5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: results of a randomized controlled study. *J Sex Med* 2010;7(6):2201-8.
- 25 Yu N, Ruan Y, Gao X, Sun J. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on the Effect of Exercise on Serum Leptin and Adiponectin in Overweight and Obese Individuals. *Horm Metab Res* 2017 Mar;49(3):164-73.
- 26 Nielsen RO, Bertelsen ML, Parner ET, Sorensen H, Lind M, Rasmussen S. Running more than three kilometers during the first week of a running regimen may be associated with increased risk of injury in obese novice runners. *Int J Sports Phys Ther* 2014 May;9(3):338-45.

## 26. Parkinsons sygdom

### Konklusion og træningstype

Der er moderat grad af evidens for en positiv effekt af fysisk træning. Balance-træning har positiv effekt på postural kontrol, og styrketræning har positiv effekt på muskelstyrke. Træning på gangbånd øger ganghastighed, skridtlængde og gangdistance.

Den fysiske træning skal i vidt omfang individualiseres og superviseres. Om muligt bør personerne gennemføre et træningsprogram, der indeholder både konditions- og styrketræning samt træning af balance og koordination.

### Baggrund

Parkinsons sygdom er den næsthøypigste neurodegenerative sygdom efter Alzheimers sygdom (1). Mellem 5.000 og 6.000 mennesker i Danmark lider af Parkinsons sygdom. Sygdommen starter typisk i 65-års alderen, men hos 5-10 % er sygdomsdebut før 40-års alderen. Sygdommen ses en anelse hyppigere hos mænd end hos kvinder. Årsagen til sygdommen er, at de dopaminproducerende nerveceller i substantia nigra i basalganglierne går til grunde. Personerne debuterer ofte med halvsidige symptomer fra over- og/eller underekstremiteter, men symptomerne breder sig som regel, efterhånden som sygdommen skrider frem, til resten af kroppen.

Postural kontrol omfatter nervesystemets evne til regulering af kroppens orientering og stabilitet. Postural instabilitet indebærer tab af balancekontrol (2) og leder til immobilitet og reduceret livskvalitet (3;4). Postural instabilitet er til stede i de tidlige faser af Parkinson sygdommen (5;6) og omkring 1/3 af personerne har udviklet postural instabilitet inden for de første 2 år efter diagnosen (3).

Andre typiske symptomer er håndrysten, stive og langsomme bevægelser samt problemer med finmotorikken. Senere udvikles en ludende kropsholdning, en langsom og slæbende gang med nedsat medsving af armene og balanceproblemer. Stemmen kan blive monoton og klangløs, og der kan opstå synkeproblemer. Symptomer fra det autonome nervesystem er almindelige i form af obstipation, vandladningsproblemer og hos nogle potensproblemer samt ortostatisk hypotension. Søvnforstyrrelser og depression forekommer også senere i sygdomsforløbet. Nogle får hukommelsesproblemer, nedsat opmærksomhed og nedsat initiativ.

Ca. 20 % får langsomt fremadskridende demens. Høj grad af fysisk aktivitet nedsætter risikoen for Parkinsons sygdom (7).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Der er evidens for en generel positiv effekt af fysisk træning (8-16).

En metaanalyse fra 2016 (13) vurderer betydningen af fysisk træning for postural instabilitet. Metaanalysen inkluderer 22 studier med 1.072 personer. Træning forbedrede den posturale kontrol. Træningsinterventioner, der specifikt fokuserede på balance dysfunktion, havde den største effekt, mens andre træningsformer ikke havde effekt på den posturale kontrol.

Et systematisk review fra 2015 (16) vurderer betydningen af styrketræning til personer med enten Parkinsons sygdom eller dissemineret sklerose. Analysen er baseret på meget heterogene studier, men tillader at konkludere, at styrketræning fremmer muskelstyrken især for personer med Parkinson.

Et Cochrane review fra 2010 (17) vurderer betydningen af træning på gangbånd. Analysen inkluderede 8 forsøg med i alt 203 deltagere. Træning på gangbånd øgede ganghastighed, skridtlængde og gangdistance. Konklusionerne var i overensstemmelse med et systematisk review fra 2008 (18). Disse analyser adderer til en metaanalyse fra 2001 (19), der byggede på 12 kontrollerede studier (20-29) med mange forskellige former for terapi, omfattende fysisk træning, sensorisk træning og mobilitetstræning. Varigheden af den fysiske træning var 3-21 uger med i alt 9-157,5 timers træning. Samlet fandtes signifikant effekt på ganghastigheden.

## Mulige mekanismer

Personer med Parkinson har ændret frekvensmodulering af de motoriske enheder ved initiering af en muskelkontraktion (30). Medicinsk behandling i form af L-DOPA indebærer, at de motoriske enheder lettere rekrutteres (30) og bedrer energiudnyttelsen under fysisk aktivitet (31). I dyremodeller for Parkinsons sygdom, hvor der indgives neurotoxiner (6-OHDA eller MPTP) med henblik på at inducere Parkinson symptomer, modvirker fysisk aktivitet graden af skade af de dopaminerge neuroner og genopbygger basalgangliernes funktion gennem adaptive mekanismer, der involverer dopamin og glutamat neurotransmission. Det er uvist, om disse fund kan translateres til mennesker (32).

## **Kontraindikationer**

Ingen generelle.

## Referenceliste

- 1 de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006 Jun;5(6):525-35.
- 2 Schoneburg B, Mancini M, Horak F, Nutt JG. Framework for understanding balance dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2013 Sep 15;28(11):1474-82.
- 3 Kim SD, Allen NE, Canning CG, Fung VS. Postural instability in patients with Parkinson's disease. Epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2013 Feb;27(2):97-112.
- 4 Soh SE, Morris ME, McGinley JL. Determinants of health-related quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 Jan;17(1):1-9.
- 5 Mancini M, Horak FB, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Chiari L. Trunk accelerometry reveals postural instability in untreated Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011 Aug;17(7):557-62.
- 6 Maetzer W, Mancini M, Liepelt-Scarfone I, Muller K, Becker C, van Lummel RC, et al. Impaired trunk stability in individuals at high risk for Parkinson's disease. *PLoS One* 2012;7(3):e32240.
- 7 Xu Q, Park Y, Huang X, Hollenbeck A, Blair A, Schatzkin A, et al. Physical activities and future risk of Parkinson disease. *Neurology* 2010 Jul 27;75(4):341-8.
- 8 Earhart GM, Falvo MJ. Parkinson disease and exercise. *Compr Physiol* 2013 Apr;3(2):833-48.
- 9 Konerth M, Childers J. Exercise: a possible adjunct therapy to alleviate early Parkinson disease. *JAAPA* 2013 Apr;26(4):30-3.
- 10 Frazzitta G, Balbi P, Maestri R, Bertotti G, Boveri N, Pezzoli G. The beneficial role of intensive exercise on Parkinson disease progression. *Am J Phys Med Rehabil* 2013 Jun;92(6):523-32.
- 11 Alonso-Frech F, Sanahuja JJ, Rodriguez AM. Exercise and physical therapy in early management of Parkinson disease. *Neurologist* 2011 Nov;17(6 Suppl 1):S47-S53.
- 12 Ahlskog JE. Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease? *Neurology* 2011 Jul;19;77(3):288-94.
- 13 Klamroth S, Steib S, Devan S, Pfeifer K. Effects of Exercise Therapy on Postural Instability in Parkinson Disease: A Meta-analysis. *J Neurol Phys Ther* 2016 Jan;40(1):3-14.
- 14 Lotzke D, Ostermann T, Bussing A. Argentine tango in Parkinson disease--a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* 2015 Nov 5;15:226-0484.
- 15 Leung IH, Walton CC, Hallock H, Lewis SJ, Valenzuela M, Lampit A. Cognitive training in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2015 Nov 24;85(21):1843-51.

- 16 Cruickshank TM, Reyes AR, Ziman MR. A systematic review and meta-analysis of strength training in individuals with multiple sclerosis or Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)* 2015 Jan;94(4):e411.
- 17 Mehrholz J, Friis R, Kugler J, Twork S, Storch A, Pohl M. Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan;20;(1):CD007830.
- 18 Goodwin VA, Richards SH, Taylor RS, Taylor AH, Campbell JL. The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2008 Apr 15;23(5):631-40.
- 19 de Goede CJ, Keus SH, Kwakkel G, Wagenaar RC. The effects of physical therapy in Parkinson's disease: a research synthesis. *Arch Phys Med Rehabil* 2001 Apr;82(4):509-15.
- 20 Schenkman M, Cutson TM, Kuchibhatla M, Chandler J, Pieper CF, Ray L, et al. Exercise to improve spinal flexibility and function for people with Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 1998 Oct;46(10):1207-16.
- 21 Patti F, Reggio A, Nicoletti F, Sellaroli T, Deinite G, Nicoletti F. Effects of rehabilitation therapy in Parkinson's disability and functional independence. *J Neurol Rehabil* 1996;10:223-31.
- 22 Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun J, Brault JM. Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 1996 Mar;11(2):193-200.
- 23 Kamsma YPT, Brouwer W.H., Lakke JPW. Training of compensation strategies for impaired gross motor skills in Parkinson's disease. *Physiother Theory Pract* 1995;11:209-29.
- 24 Dam M, Tonin P, Casson S, Bracco F, Piron L, Pizzolato G, et al. Effects of conventional and sensory-enhanced physiotherapy on disability of Parkinson's disease patients. *Adv Neurol* 1996;69:551-5.
- 25 Muller V, Mohr B, Rosin R, Pulvermuller F, Muller F, Birbaumer N. Short-term effects of behavioral treatment on movement initiation and postural control in Parkinson's disease: a controlled clinical study. *Mov Disord* 1997 May;12(3):306-14.
- 26 Comella CL, Stebbins GT, Brown-Toms N, Goetz CG. Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. *Neurology* 1994 Mar;44(3 Pt 1):376-8.
- 27 Gauthier L, Dalziel S, Gauthier S. The benefits of group occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Am J Occup Ther* 1987 Jun;41(6):360-5.
- 28 Palmer SS, Mortimer JA, Webster DD, Bistevins R, Dickinson GL. Exercise therapy for Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1986 Oct;67(10):741-5.
- 29 Formisano R, Pratesi L, Modarelli FT, Bonifati V, Mecocci G. Rehabilitation and Parkinson's disease. *Scand J Rehabil Med* 1992 Sep;24(3):157-60.
- 30 Petajan JH, Jarcho LW. Motor unit control in Parkinson's disease and the influence of levodopa. *Neurology* 1975;25:866-9.

- 31 LeWitt PA, Bharucha A, Chitrit I, Takis C, Patil S, Schork MA, et al. Perceived exertion and muscle efficiency in Parkinson's disease: L-DOPA effects. *Clin Neuropharmacol* 1994 Oct;17(5):454-9.
- 32 Speelman AD, van de Warrenburg BP, van NM, Petzinger GM, Munneke M, Bloem BR. How might physical activity benefit patients with Parkinson disease? *Nat Rev Neurol* 2011 Jul 12;7(9):528-34.

## 27. Polycystisk ovarie-syndrom

### Konklusion og træningstype

Der er moderat til høj grad evidens for, at livsstilsintervention med fysisk træning og diæt hos personer med polycystisk ovarie syndrom (PCOS) kan forbedre/normalisere testosteron-niveauer, kropssammensætning og insulinfølsomhed. Samlet er der ingen/lav grad af evidens for effekt på fertilitet. Den videnskabelige litteratur tillader ikke, at der kan gives specifikke træningsanvisninger.

Alle personer med PCOS vil have gavn af livsstilsintervention med fysisk træning og diæt. Mange vil have gavn af vægttab. Personerne skal stile mod at være fysisk aktive svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet, men der er større vægttab og metabolisk effekt ved træning med større mængde og ved højere intensiteter. Der kan ikke gives retningslinjer for valg af træningsform, men progressiv konditionstræning kan med fordel kombineres med styrke-træning.

### Baggrund

Polycystisk ovarie (PCO) betyder, at æggestokkene (ovariene) har mange cyster (blærer). Man diagnosticerer PCO ved hjælp af ultralyd. De fleste kvinder får stillet diagnosen i forbindelse med undersøgelse af årsager til uregelmæssige menstruationer eller barnløshed (1-3).

PCO forekommer hos ca. 20 % af alle danske kvinder i den fødedygtige alder og er dermed den hyppigste hormonforstyrrelse hos kvinder i denne alder. Man bruger også udtrykket polycystisk ovarie syndrom PCOS, der forekommer hos 15 % af kvinderne. PCOS angiver, at mange kvinder med PCO samtidig har flere andre tegn på hormonforstyrrelser.

En af de hyppigste symptomer ved PCOS er forstyrrelser i menstruationscyklus, hvilket oftest er i form af langvarige perioder mellem menstruationerne eller måske helt ophørt menstruation. Mange har overvægt, ofte med forøget talje/hofteratio, en stor del af kvinderne er svært overvægtige. Mange har øget kropsbehåring, fx i form af skæg. Andre har acne og tendens til tyndt hår eller hårtab i hovedbunden. Der er forhøjede niveauer af testosteron.



De forskellige symptomer i forbindelse med PCOS kommer meget forskelligt til udtryk hos den enkelte kvinde. Nogle har kun svage symptomer, mens andre er svært påvirkede med mange symptomer. PCOS kan være til stede i en årrække uden kliniske symptomer for derefter at manifestere sig. Symptomerne kan ligeledes ændre sig med årene. De første symptomer kan forekomme allerede i 14-års alderen. Symptomerne kan fx være: uregelmæssige menstruationer, ofte med lange perioder mellem, dvs. mindre end 6 menstruationer på 1 år eller måske helt ophørt menstruation. Andre symptomer, der kan ses tidligt, er tendens til vægtøgning – især som „æblefacon“, tendens til øget behåring og acne.

I mange år har forskningen i PCOS været fokuseret på fertilitet og muligheden for, at kvinder med PCOS kan gennemføre en normal graviditet. Hos nære familie-medlemmer til kvinder med PCOS finder man imidlertid en overhyppighed af personer med type 2- diabetes. Kvinder med PCOS har ofte insulinresistens, forhøjet kolesterol i blodet, abdominal fedme og tidlige tegn på aterosklerose. Da der ikke er opnået konsensus om en entydig definition af PCOS, har det været vanskeligt at udføre forskning på området, men alt peger i retning af, at kvinder med PCOS har øget risiko for at udvikle klinisk hjertekarsygdom (4-8) og type 2-diabetes (9;10). Det er derfor et selvstændigt mål at undersøge, om man kan iværksætte interventioner hos personer med PCOS, der kan nedsætte risikoen for kardiometaboliske sygdomme (11-13).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Et Cochrane review fra 2011 (14) vurderede effekten af livsstilsintervention. Analysen inkluderede 6 randomiserede kontrollerede studier, i alt 264 kvinder med PCOS, som sammenlignede livsstilsbehandling med ingen behandling. Disse studier vurderede ikke effekten af fertilitet, ovulation eller regelmæssighed af menstruation. Tre af studierne sammenlignede effekten af fysisk aktivitet med minimal rådgivning om livsstil, mens tre studier sammenlignede kombinerede livsstilsinterventioner med minimal intervention. Livsstilsinterventionerne havde signifikante positive effekter på testosteronniveauer, hirsuitisme, kropsvægt, taljeomfang og fasteinsulin.

Et systematisk review fra 2010 inkluderer 8 studier, heriblandt 5 randomiserede, kontrollerede studier og 3 kohortestudier. Alle studier involverer moderat fysisk træning (aerob- eller styrketræning) med en varighed på 12 til 24 uger. Der var positiv effekt af træning på ovulation, insulinresistens og vægttab. Det var ikke muligt at pege på en bestemt form for træningsdesign, der gav den optimale effekt (15). Denne konklusion bakkes op af andre systematiske reviews (16;17). Træning

i forbindelse med en hypokalorisk diæt medfører forbedret kropssammensætning i sammenligning med diæt alene (18).

Nyere kliniske studier finder positiv effekt af styrketræning og intervaltræning på kropssammensætning og insulinfølsomhed (19;20).

## Mulige mekanismer

Træning forebygger insulinresistens, dyslipidæmi og hypertension, som er ledsagesymptomer til eller måske kan opfattes som komponenter i PCO-syndromet (Se relevante kapitler vedrørende mekanismer, nr. 10, 15, og 22). Man ved ikke om fysisk træning hæmmer dannelsen af ovariecyster. Imidlertid har personer med PCOS ofte forhøjede cirkulerende niveauer af plasma-TNF-alpha (21), og TNF-alpha kan i laboratorieforsøg stimulere til dannelsen af ovariecyster. Fysisk træning hæmmer TNF-produktionen, formentlig via musklernes produktion af IL-6. Det er således teoretisk muligt, at træning kan hæmme nydannelse af ovariecyster (22).

## Kontraindikationer

Ingen generelle.

## Referenceliste

- 1 Yii MF, Lim CE, Luo X, Wong WS, Cheng NC, Zhan X. Polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol* 2009 Oct;25(10):634-9.
- 2 Hart R. Polycystic ovarian syndrome--prognosis and treatment outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007 Dec;19(6):529-35.
- 3 Creatsas G, Deligeoroglou E. Polycystic ovarian syndrome in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007 Oct;19(5):420-6.
- 4 Mak W, Dokras A. Polycystic ovarian syndrome and the risk of cardiovascular disease and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2009 Oct;35(7):613-20.
- 5 Guzick DS. Do cardiovascular risk factors in polycystic ovarian syndrome result in more cardiovascular events? *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Apr;93(4):1170-1.
- 6 Lunde O, Tanbo T. Polycystic ovary syndrome: a follow-up study on diabetes mellitus, cardiovascular disease and malignancy 15-25 years after ovarian wedge resection. *Gynecol Endocrinol* 2007 Dec;23(12):704-9.
- 7 Lorenz LB, Wild RA. Polycystic ovarian syndrome: an evidence-based approach to evaluation and management of diabetes and cardiovascular risks for today's clinician. *Clin Obstet Gynecol* 2007 Mar;50(1):226-43.
- 8 Srikanthan P, Korenman S, Davis S. Polycystic ovarian syndrome: the next cardiovascular dilemma in women? *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006 Sep;35(3):611-31.
- 9 Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Kip KE, Xu X, Orchard TJ. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): a significant contributor to the overall burden of type 2 diabetes in women. *J Womens Health (Larchmt)* 2007 Mar;16(2):191-7.
- 10 Kelestimur F, Unluhizarci K, Baybuga H, Atmaca H, Bayram F, Sahin Y. Prevalence of polycystic ovarian changes and polycystic ovary syndrome in premenopausal women with treated type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2006 Aug;86(2):405-10.
- 11 Anwar S, Shikalgar N. Prevention of type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: A review. *Diabetes Metab Syndr* 2017 Jul 8;(17):10.
- 12 Legro RS. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: Current options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016 Nov;37:152-9.
- 13 Bates GW, Legro RS. Longterm management of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *Mol Cell Endocrinol* 2013 Jul 5;373(1-2):91-7.
- 14 Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jul 6;(7):CD007506.
- 15 Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17(2):171-83.
- 16 Thomson RL, Buckley JD, Brinkworth GD. Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature. *Obes Rev* 2011;12(5):e202-10.

- 17 Hoeger KM. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med* 2008 Jan;26(1):93-100.
- 18 Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD. The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 Sep;93(9):3373-80.
- 19 Kogure GS, Miranda-Furtado CL, Silva RC, Melo AS, Ferriani RA, De Sa MF, et al. Resistance Exercise Impacts Lean Muscle Mass in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Med Sci Sports Exerc* 2016 Apr;48(4):589-98.
- 20 Almenning I, Rieber-Mohn A, Lundgren KM, Shetelig LT, Garnaes KK, Moholdt T. Effects of High Intensity Interval Training and Strength Training on Metabolic, Cardiovascular and Hormonal Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Pilot Study. *PLoS One* 2015 Sep 25;10(9):e0138793.
- 21 Jakubowska J, Bohdanowicz-Pawlak A, Milewicz A, Szymczak J, Bednarek-Tupikowska G, Demissie M. Plasma cytokines in obese women with polycystic ovary syndrome, before and after Metformin treatment. *Gynecol Endocrinol* 2008 Jul;24(7):378-84.
- 22 Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiol Rev* 2008 Oct 1;88(4):1379-406.

## 28. Reumatoid artrit

### Konklusion og træningstype

Der er moderat grad af evidens for, at både aerob træning og styrketræning har positive effekter hos personer med reumatoid artrit (RA), men der mangler evidens for træning af personer i funktionsklasse III og IV. Træningen har til formål at øge kondition og styrke og nedsætte risikoen for komorbiditet, ikke mindst hjertekarsygdom. Personer med RA skal stile mod at være fysisk aktive svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet.

Den fysiske træning bør så vidt muligt superviseres initialt, idet der bl.a. kan være behov for ledbeskyttende foranstaltninger. Ved ledplastik skal styrketræningen superviseres, og der skal initialt trænes med lav belastning. Træningen skal tilrettelægges individuelt og tilpasses den enkelte persons sygdomsaktivitet og sygdomsmanifestation. Træningen bør omfatte både aerob træning ved moderat til høj intensitet, samt styrketræning. Træningen kan med fordel foregå på hold. Efterhånden skal træningen integreres i dagligdagen, evt. gennem patientforeninger og gymnastikforeninger.

Den aerobe træning skal være ikke-kropsbærende hos personer med leddestruktion af hofte, knæ- eller ankelled, således at der trænes uden belastning af led. Cykling eller svømning kan være at foretrække frem for løb, men træningen skal tilpasses den enkelte person. De fleste personer kan træne med almindelig gang eller stavgang. Nogle personer kan med fordel dyrke vægtbærende aktiviteter, som måske giver en større beskyttelse mod knoglemineraltab. Hos personer med svær knæledsaffektion kan cykling være vanskelig.

Ved svær gigt i nakken kan svømning være vanskeliggjort. Disse personer kan med fordel dyrke vandgymnastik. Hos personer med meget svær sygdomsaktivitet skal et træningsprogram først iværksættes efter, at medicinsk behandling er institueret. Ved pericarditis og pleuritis er træning kontraindiceret.

### Baggrund

Reumatoid artrit (RA) forekommer hos 0,5-1 % af alle danskere, dobbelt så hyppigt hos kvinder som hos mænd. Sygdommen kan debutere i alle aldre, men det sker hyppigst, når personen er mellem 45 og 65 år. Genetisk disposition er af betydning (1), men ny viden tyder på, at livsstil også er af betydning. Rygning i mere end 20

år fordoblede således risikoen for RA (2), hvorimod større mængder regelmæssig fysisk aktivitet (gang/cykling 40-60 min. per dag og mere intens aktivitet 2-3 timer per uge) reducerede risikoen for RA med 35 % i en kohorte af kvinder (3).

RA er en kronisk, systemisk inflammatorisk sygdom, der oftest præsenteres med symmetrisk polyarthrit. Ekstraartikulær manifestation af ledsygdommen forekommer med affektion af hjerte, lunger og hud. Ledsmarter er typisk forårsaget af inflammation. Osteoporose kan være en følge af inflammation, fysisk inaktivitet og steroidbehandling. Personer med RA og bevægeindskrænkninger er beskrevet til at have betydelig nedsat muskelstyrke fra 30 % til 75 % af den, man finder hos raske (4-8), mens udholdenhed var reduceret til det halve (6).

Den nedsatte muskelfunktion tilskrives dels muskelinflammation, dels fysisk inaktivitet. Personerne oplever smerter i hvile, som kan forværres ved bevægelse, samt morgenstivhed, som kan skyldes uspecifik inflammation.

Fatigue er et dominerende symptom, der formentlig skyldes både inflammation og fysisk inaktivitet. Den nedsatte fysiske aktivitet kan relateres til ledsmarter, bevægeindskrænkning og fatigue, og medfører nedsat kondition. Konditionen var reduceret med 20-30 % hos de personer, der var i stand til at gennemføre en konditionstest (4;6;9;10).

Personer med RA har 50-60 % forøget mortalitetsrisiko pga. kardiovaskulær sygdom (11-13). Den fysiske træning sigter mod at øge konditionen og muskelstyrken samt instruere i hensigtsmæssige bevægemønstre. Derudover er det et langsigtet mål at forebygge tidlig død af kardiovaskulær sygdom (14).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Personerne inddeles i funktionsklasser: funktionsklasse I = selvhjulpen; funktionsklasse II = selvhjulpen med lidt besvær; funktionsklasse III = nedsat evne til selvhjælp; funktionsklasse IV = ingen eller ringe evne til selvhjælp. Der er betydelig evidens for effekten af fysisk træning ved RA, men langt de fleste studier omfatter funktionsklasse I og II, og der er kun ganske få studier med personer i funktionsklasse III og IV. Der foreligger således et Cochrane review fra 2009 (15), der inkluderer 8 randomiserede, kontrollerede studier (16-23). Analysen konkluderer, at den fysiske træning bør bestå af både konditionsgivende træning samt styrketræning. Der er generelt stor overensstemmelse blandt studierne. Dynamisk fysisk aktivitet øger konditionen og muskelstyrken, mens der rapporteres om ingen eller moderat effekt på sygdomsaktivitet og smerte. Der er ingen studier, der finder øget sygdomsaktivitet ved fysisk træning.

En metaanalyse fra 2012 (24) vurderer betydningen af styrketræning. Analysen inkluderer 10 randomiserede kontrollerede studier, i alt 547 personer. Styrketræning øger isokinetisk styrke med 24 %, isometrisk styrke med 36 % og gribestyrke med 26 %. Styrketræning har også positiv effekt på gangfunktion. Der var en trend imod større effekt ved højintensitetsprogrammer. Konklusionen var, at styrketræning er effektiv og sikker. Generel og specifik styrketræning har vist god effekt på muskelstyrken hos såvel personer med nyopdaget RA som hos personer med RA gennem længere tid (25-27).

En metaanalyse fra 2012 (28) vurderer betydningen af aerob fysisk træning. Analysen inkluderer 14 randomiserede kontrollerede studier, i alt 1.040 personer. Aerob træning har positiv effekt på livskvalitet, generelt helbred og smerteniveau. Konklusionen var, at aerob træning er sikker og forbedrer livskvalitet og generel helbredsstatus.

En metanalyse fra 2015 (29) og et Cochrane review fra 2013 (30) fokuserer på fatigue og finder, at fysisk aktivitet reducerer fatigue, i hvert fald på kort sigt, hos personer med RA.

Et randomiseret, kontrolleret studie inkluderede 319 personer med RA (17). Interventionsgruppen deltog i 2 ugentlige træningssessioner varende 75 min. Hver session bestod af konditionstræning på cykel, styrketræning i form af cirkeltræning og vægtbærende sport i form af volleyball, fodbold, basketball eller badminton. Træningsprogrammet blev evalueret hver 6. måned op til foreløbig 24 måneder. Det intensive vægtbærende træningsprogram øgede funktion og det psykiske velbefindende og havde ikke negativ påvirkning på sygdomsaktivitet. Træningsprogrammet forværrede ikke den radiologiske progression, bortset fra en tendens til øget progression i en mindre gruppe af personer med RA med svære radiologiske skader ved baseline (17).

Ovenstående studie fandt, at intensiv fysisk træning hæmmede knoglemineraltabet (31) i overensstemmelse med et tidligere studie, der fandt beskeden, men positiv effekt af dynamisk træning på knoglemineralindhold (32). Styrketræning alene påvirker tilsyneladende ikke knoglemineralindholdet (25;26).

RA er en kronisk sygdom med svingende sygdomsaktivitet. I perioder med meget sygdomsaktivitet trænes mindre og i andre perioder mere. Det er væsentligt med optimal smertebehandling, da smerter er en barriere for at være fysisk aktiv. Nogle personer med RA har glæde af at træne i varmtvandsbassin.

## Mulige mekanismer

Kronisk inflammation medfører øget risiko for anæmi, muskelmassetab, hjerte-karsygdom, metaboliske forstyrrelser og nedsat fysisk formåen(33). Den fysiske træning bryder den onde inflammationscirkel ved at inducere antiinflammatoriske cytokiner efter akut fysisk aktivitet og ved på længere sigt at bekæmpe comorbiditet og kardiovaskulære risikofaktorer. RA er fx karakteriseret ved forhøjede værdier af tumornekrotiserende faktor (TNF) (34). TNF inducerer bl.a. insulinresistens, kakeksi og dermed nedsat muskelkraft (35). Træning inducerer anti-inflammation og hæmmer specifikt TNF-produktion (36;37).

## Kontraindikationer og særlige forhold

Ved svære ekstraartikulære manifestationer i form af pericarditis og pleuritis er træning kontraindiceret. Der savnes information om træning af personer med meget svær sygdomsaktivitet, hvorfor det indtil videre anbefales, at et træningsprogram først iværksættes, efter at medicinsk behandling er institueret. Ved ledplastik er det vigtigt, at styrketræningen superviseres, og at der initialt trænes med lav belastning. Også personer med RA i øverste nakkeled eller ustabile led kræver særlig supervision.



## Referenceliste

- 1 Eyre S, Orozco G, Worthington J. The genetics revolution in rheumatology: large scale genomic arrays and genetic mapping. *Nat Rev Rheumatol* 2017 Jul;13(7):421- 32.
- 2 Svendsen AJ, Junker P, Houen G, Kyvik KO, Nielsen C, Skytthe A, et al. Incidence of Chronic Persistent Rheumatoid Arthritis and the Impact of Smoking: A Historical Twin Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017 May;69(5):616-24.
- 3 Di GD, Bottai M, Askling J, Wolk A. Physical activity and risk of rheumatoid arthritis in women: a population-based prospective study. *Arthritis Res Ther* 2015 Mar 4;17:40.
- 4 Ekblom B, Lovgren O, Alderin M, Fridstrom M, Satterstrom G. Physical performance in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1974;3(3):121-5.
- 5 Hsieh LF, Didenko B, Schumacher HR, Jr., Torg JS. Isokinetic and isometric testing of knee musculature in patients with rheumatoid arthritis with mild knee involvement. *Arch Phys Med Rehabil* 1987 May;68(5 Pt 1):294-7.
- 6 Ekdahl C, Broman G. Muscle strength, endurance, and aerobic capacity in rheumatoid arthritis: a comparative study with healthy subjects. *Ann Rheum Dis* 1992 Jan;51(1):35-40.
- 7 Hakkinen A, Hannonen P, Hakkinen K. Muscle strength in healthy people and in patients suffering from recent-onset inflammatory arthritis. *Br J Rheumatol* 1995 Apr;34(4):355-60.
- 8 Nordesjo LO, Nordgren B, Wigren A, Kolstad K. Isometric strength and endurance in patients with severe rheumatoid arthritis or osteoarthritis in the knee joints. A comparative study in healthy men and women. *Scand J Rheumatol* 1983;12(2):152-6.
- 9 Beals CA, Lampman RM, Banwell BF, Braunstein EM, Albers JW, Castor CW. Measurement of exercise tolerance in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1985 Jun;12(3):458-61.
- 10 Minor MA, Hewett JE, Webel RR, Dreisinger TE, Kay DR. Exercise tolerance and disease related measures in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1988 Jun;15(6):905-11.
- 11 Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008 Oct;121(10 Suppl 1):S9-14.
- 12 Lindhardtsen J, Gislason GH, Ahlehoff O, Madsen OR, Hansen PR. [Excess mortality from cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis]. *Ugeskr Laeger* 2011 Jan 31;173(5):343-6.
- 13 Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, Elhai M, Rozenberg S, Gossec L, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2013 Jan;80(1):29-33.
- 14 Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994 Apr;37(4):481-94.

- 15 Hurkmans E, van der Giesen FJ, Vliet Vlieland TP, Schoones J, Van den Ende EC. Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7;(4):CD006853.
- 16 Baslund B, Lyngberg K, Andersen V, Halkjaer Kristensen J, Hansen M, Klokke M, et al. Effect of 8 wk of bicycle training on the immune system of patients with rheumatoid arthritis. *J Appl Physiol* 1993;75(4):1691-5.
- 17 de Jong Z, Munneke M, Zwinderman AH, Kroon HM, Jansen A, Runday KH, et al. Is a long-term high-intensity exercise program effective and safe in patients with rheumatoid arthritis? Results of a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003 Sep;48(9):2415-24.
- 18 Hansen TM, Hansen G, Langgaard AM, Rasmussen JO. Longterm physical training in rheumatoid arthritis. A randomized trial with different training programs and blinded observers. *Scand J Rheumatol* 1993;22(3):107-12.
- 19 Harkcom TM, Lampman RM, Banwell BF, Castor CW. Therapeutic value of graded aerobic exercise training in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985 Jan;28(1):32-9.
- 20 Lyngberg KK, Harreby M, Bentzen H, Frost B, Danneskiold-Samsøe B. Elderly rheumatoid arthritis patients on steroid treatment tolerate physical training without an increase in disease activity. *Arch Phys Med Rehabil* 1994 Nov;75(11):1189-95.
- 21 Minor MA, Hewett JE, Webel RR, Anderson SK, Kay DR. Efficacy of physical conditioning exercise in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1989 Nov;32(11):1396-405.
- 22 Sanford-Smith S, Mackay-Lyons M, Nunes-Clement S. Therapeutic benefit of aquaerobics for individuals with rheumatoid arthritis. *Physiotherapy Canada* 1998;Winter:40-6.
- 23 Van Den Ende CH, Hazes JM, le Cessie S, Mulder WJ, Belfor DG, Breedveld FC, et al. Comparison of high and low intensity training in well controlled rheumatoid arthritis. Results of a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 1996 Nov;55(11):798-805.
- 24 Baillet A, Vaillant M, Guinot M, Juvin R, Gaudin P. Efficacy of resistance exercises in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2012 Mar;51(3):519-27.
- 25 Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Hannonen P. A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001 Mar;44(3):515-22.
- 26 Hakkinen A, Sokka T, Kotaniemi A, Kautiainen H, Jappinen I, Laitinen L, et al. Dynamic strength training in patients with early rheumatoid arthritis increases muscle strength but not bone mineral density. *J Rheumatol* 1999 Jun;26(6):1257-63.
- 27 McMeeken J, Stillman B, Story I, Kent P, Smith J. The effects of knee extensor and flexor muscle training on the timed-up-and-go test in individuals with rheumatoid arthritis. *Physiother Res Int* 1999;4(1):55-67.

- 28 Baillet A, Zeboulon N, Gossec L, Combescuré C, Bodin LA, Juvin R, et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 Jul;62(7):984-92.
- 29 Rongen-van Dartel SA, Repping-Wuts H, Flendrie M, Bleijenberg G, Metsios GS, van den Hout WB, et al. Effect of Aerobic Exercise Training on Fatigue in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015 Aug;67(8):1054-62.
- 30 Cramp F, Hewlett S, Almeida C, Kirwan JR, Choy EH, Chalder T, et al. Non-pharmacological interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Aug 23;(8):CD008322.
- 31 de Jong Z, Munneke M, Lems WF, Zwinderman AH, Kroon HM, Pauwels EK, et al. Slowing of bone loss in patients with rheumatoid arthritis by long-term high-intensity exercise: results of a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004 Apr;50(4):1066-76.
- 32 Westby MD, Wade JP, Rangno KK, Berkowitz J. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of an exercise program in women with rheumatoid arthritis taking low dose prednisone. *J Rheumatol* 2000 Jul;27(7):1674-80.
- 33 Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol* 2015 Feb;11(2):86-97.
- 34 Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. TNF alpha--a pivotal role in rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1992 May;31(5):293-8.
- 35 Li YP, Reid MB. Effect of tumor necrosis factor-alpha on skeletal muscle metabolism. *Curr Opin Rheumatol* 2001 Nov;13(6):483-7.
- 36 Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol (London)* 2001 Oct 15;536(Pt 2):329-37.
- 37 Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. *FASEB J* 2002 Sep 1;16(11):1335-47.

## 29. Rygsmerter, lænd

### Konklusion og træningstype

Kroniske uspecifikke lændesmerter: Der er moderat grad af evidens for, at fysisk træning har smertereducerende effekt. Subgruppeanalyser viser signifikant effekt af styrketræning og træning, der fokuserer på koordination og stabilisering, men ingen effekt af aerob træning. Der er endvidere evidens for effekt af core-stabiliserende træning. Træningen skal være superviseret og kan evt. foregå på hold.

Akutte uspecifikke lændesmerter: Der er ingen signifikant effekt af fysisk træning på akutte lænderygsmerter, men kvaliteten af studierne er lav, og man kan ikke udelukke en positiv effekt. Der er en lille positiv signifikant effekt på smerteniveau og funktionsevne på kort sigt ved at fortsætte vanlig aktivitet fremfor at aflaste ryggen. Det vigtigste budskab til disse personer er: "Lev, som du plejer" og forsøg at leve op til Sundhedsstyrelsen anbefalinger for fysisk aktivitet.

### Baggrund

"Ondt i ryggen" defineres som træthed, gener eller smerter i lænderyggen, med eller uden udstrålende smerter til ben(ene) (1). I denne definition indgår ingen afgrænsninger i forhold til varighed eller graden af gener. Anatomisk afgrænses lænderyggen til et område fra nederste ribbenskant til nederste del af sædepartiet. Typiske diagnoser, som anvendes i den kliniske dagligdag er: hekseskud, muskelinfiltrationer, facettledssyndrom, skæv ryg, slidgigt i ryggen, diskusprolaps og knogleskørhed.

I den daglige klinik er det vigtigt at skelne mellem inflammatoriske og degenerative tilstande. De inflammatoriske tilstande (fx Mb. Bechterew) indgår ikke i dette kapitel. Det er endvidere vigtigt at skelne mellem akutte og kroniske smerter med eller uden rodtryk. Akut og kronisk lænderygsbesvær defineres i MTV (medicinsk teknologisk vurdering)-rapporten som henholdsvis af mindre eller mere end 3 måneders varighed (1).

Lænderygsbesvær er en af de hyppigste smertetilstande i den danske befolkning; 35-50 % af den voksne befolkning oplyser at have haft forbigående eller konstante smerter i lænderyggen inden for det sidste år, mens godt 20 % har haft gener inden for de sidste 14 dage (2).

Selv efter grundig og korrekt udredning kan der hos 70-80 % af personer med lænderygbesvær ikke stilles en specifik diagnose. De diagnoser, for hvilke der er en tydelig sammenhæng mellem observerede anatomiske forandringer og smerter, omfatter spinalstenose, diskitis, infektiøs spondylitis, sakroiliitis, osteoporotiske brud og spinale tumorer (1). Der er beskeden sammenhæng til diskusprolaps, Mb. Scheuermann og skoliose. I svære tilfælde kan der være tale om spondylose, diskusdegeneration eller spondylartrose. Siddende arbejde har været mistænkt som disponerende faktor til lændesmerter, men en metaanalyse fandt ikke videnskabeligt grundlag for denne antagelse (3).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

### Kroniske rygsmerter

Dette afsnit vedrører kroniske lændesmerter af mere end 12 ugers varighed. En metaanalyse fra 2015 (4) undersøgte den smertereducerende effekt af forskellige former for fysisk træning. Analysen inkluderede 39 studier med 4.109 personer i alderen 30 til 63 år. Træningsinterventioner var mellem 1,5 og 18 uger og de fleste var superviserede. Der var signifikant færre rygsmerter i træningsgrupperne sammenlignet med kontrolgrupperne (Standard Mean Deviation (SMD) = -0,32 (95 % CI: -0,44,-0,19, P<0,01). Subgruppeanalyser viste signifikant effekt af styrketræning og træning, der fokuserede på koordination og stabilisering, men ingen effekt af aerob træning.

Et Cochrane review fra 2013 (5) fokuserer på sygefravær, idet den opdaterer et Cochrane review fra 2010 (6) og fra 2003 (7). Analysen inkluderer 25 randomiserede kontrollerede studier med 4.404 personer og finder, at fysisk træning har en beskeden, men signifikant effekt, hvad angår reduktion af sygefravær. Kognitiv terapi i tilgift til fysisk træning var ikke mere effektivt i forhold til sygefravær og smerter end fysisk træning alene.

En metaanalyse fra 2012 studerede effekten af core-stabiliserende fysisk træning (8). Analysen inkluderede 5 studier med 414 deltagere og fandt smertereducerende effekt af core-stabiliserende fysisk træning på kort, men ikke langt sigt.

En metaanalyse fra 2013 studerede effekten af neuromuskulær/core-stabiliserende træning (9). Analysen inkluderede 16 randomiserede kontrollerede studier. Der var positiv effekt af motorkontrol-træning sammenlignet med andre former for fysisk træning og manuel terapi, hvad angår funktion på både kort, mellemlangt og langt sigt og positiv effekt på smerter på kort og mellemlangt sigt.

Øvelser til træning af neuromuskulær kontrol, ofte i praksis kaldet stabilitetstræning eller core-træning defineres i omtalte NKR som specifik træning af de dybe stabiliserende muskler omkring lænden udført uden smerteprovokation og inden for lændens naturlige grænser for bevægelser. Øvelserne foregår typisk i udgangsstillinger tæt på lændens neutrale stilling og har til formål at forbedre musklernes funktion, mindske smerte og sætte personen i stand selv at gøre noget for at kontrollere sine smerter.

### Akutte rygsmerter

Dette afsnit omfatter personer over 16 år med nyligt opståede, uspecifikke smerter lokaliseret i lænd og/eller balder (anatomisk afgrænset fra Th12 til inferiore glutealfold) med eller uden udstråling til ben. Med nyligt opståede forstås smerter af op til 12 ugers varighed, uanset om personen tidligere har oplevet lænderygsmerter eller ej.

En national klinisk retningslinje (NKR) fra Sundhedsstyrelsen, 2016, gennemgår evidensgrundlaget for, hvorvidt personer med nyopståede lænderygsmerter bør opfordres til vanlig aktivitet i hverdagslivet frem for aflastning (10). Retningslinjen inkluderer tre randomiserede kontrollerede studier (11-13) fra to systematiske oversigtsartikler (14;15). Der blev foretaget en opdateret litteratursøgning, hvor der blev fundet et yderligere randomiseret studie (16). Det konkluderes, at vanlig aktivitet har en lille, men ikke klinisk relevant effekt på smerteniveau og funktions-evne på kort sigt. Hensynet til de mulige skadevirkninger ved aflastning og deraf følgende fysisk inaktivitet førte til en anbefaling om, som udgangspunkt, at opfordre til vanlig aktivitet frem for aflastning. Anbefalingen er svag, idet den baseres på evidens af lav kvalitet, samt at de fundne effekter var små.

Samme NKR gennemgår litteraturen med henblik på, om personerne skal tilbydes superviseret fysisk træning. Evidensgrundlaget for det spørgsmål var otte randomiserede studier (11;17-23). Samstemmende fandtes der i overensstemmelse med tidligere metaanalyser (6;24), at der ikke er statistisk signifikant effekt af fysisk træning i behandlingen af akut lænderygsbesvær. Der blev i formuleringen af anbefalingen i NKR'en lagt vægt på, at superviseret fysisk træning i tillæg til vanlig behandling ikke har statistisk signifikant effekt på smerter eller funktion på hverken kort eller langt sigt. Det tillægges dog betydning, at der var samstemmende resultater i alle målte parametre i retning af en gavnlig effekt, på trods af, at disse ikke var statistisk eller klinisk relevante, og at en gavnlig effekt af superviseret fysisk træning således ikke sikkert kan udelukkes. Endvidere vægtes, at der forventes at være betydelige gavnlige effekter af fysisk træning på personernes almene helbredtstilstand, at træningen kan have en forebyggende effekt på recidivraten af episoder, samt at alvorlige bivirkninger er meget sjældne. Man kan derfor overveje at tilbyde personer med nyopståede lænderygsmerter superviseret fysisk træning.

Effekten af strengt sengeleje blev vurderet i en metaanalyse (25;26) baseret på 4 randomiserede, kontrollerede studier (n=491 deltagere) (27-30). Effekten af sengeleje sammenlignes med almindelig fysisk aktivitet hos personer med akut lænderygbesvær. I to højkvalitetsstudier fandt man færre sygedage i de grupper, der forblev fysisk aktive, i forhold til de grupper, der blev behandlet med sengeleje.

## Mulige mekanismer

Øvelsesterapien og rygskeer menes at påvirke smerteadfærd og tolerance for fysisk aktivitet. Træningen øger muskelstyrke og stabilitet, hvorved det irriterende, der inducerer smerten, reduceres.

## Kontraindikationer

Absolutte: cauda equina-syndrom (eller medullært tværsnitssyndrom), ustabil (eller løs) spondylolistese, columnafrakturer, herunder osteoporotiske frakturer i de første uger.

Relative kontraindikationer (hermed menes, at man må overveje i hvert enkelt tilfælde): akut diskusprolaps med svært rodtryk, svær spinalstenose, osteoporotiske frakturer, som ikke er nye.

## Referenceliste

- 1 Ondt i ryggen. Forekomst, behandling og forebyggelse i et MTV-perspektiv. Serie B ed. København: Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering; 1999.
- 2 Brinck B, Kjøller M, Rasmussen NK, Thomsen LK. Muskel og skeletsygdom i Danmark. København: Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi; 1995.
- 3 Hartvigsen J, Leboeuf-Yde C, Lings S, Corder EH. [Does sitting at work cause low back pain?]. *Ugeskr Laeger* 2002 Feb 4;164(6):759-61.
- 4 Searle A, Spink M, Ho A, Chuter V. Exercise interventions for the treatment of chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Rehabil* 2015 Dec;29(12):1155-67.
- 5 Schaafsma FG, Whelan K, van der Beek AJ, van der Es-Lambeek LC, Ojajarvi A, Verbeek JH. Physical conditioning as part of a return to work strategy to reduce sickness absence for workers with back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Aug 30;(8):CD001822.
- 6 Schaafsma F, Schonstein E, Whelan KM, Ulvestad E, Kenny DT, Verbeek JH. Physical conditioning programs for improving work outcomes in workers with back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jan;20;(1):CD001822.
- 7 Schonstein E, Kenny DT, Keating J, Koes BW. Work conditioning, work hardening and functional restoration for workers with back and neck pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001822.
- 8 Wang XQ, Zheng JJ, Yu ZW, Bi X, Lou SJ, Liu J, et al. A meta-analysis of core stability exercise versus general exercise for chronic low back pain. *PLoS One* 2012;7(12):e52082.
- 9 Bystrom MG, Rasmussen-Barr E, Grooten WJ. Motor control exercises reduces pain and disability in chronic and recurrent low back pain: a meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38(6):E350-E358.
- 10 National klinisk retningslinje for behandling af nyopståede lænderygmerter. Sundhedsstyrelsen; 2016.
- 11 Pengel LH, Refshauge KM, Maher CG, Nicholas MK, Herbert RD, McNair P. Physiotherapist-directed exercise, advice, or both for subacute low back pain: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007 Jun 5;146(11):787-96.
- 12 Rozenberg S, Delval C, Rezvani Y, Olivieri-Apicella N, Kuntz JL, Legrand E, et al. Bed rest or normal activity for patients with acute low back pain: a randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27(14):1487-93.
- 13 Malmivaara A, Hakkinen U, Aro T, Heinrichs ML, Koskeniemi L, Kuosma E, et al. The treatment of acute low back pain--bed rest, exercises, or ordinary activity? *N Engl J Med* 1995 Feb 9;332(6):351-5.



- 14 Dahm KT, Brurberg KG, Jamtvedt G, Hagen KB. Advice to rest in bed versus advice to stay active for acute low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6):CD007612.
- 15 Abdel Shaheed C., Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ. Interventions available over the counter and advice for acute low back pain: systematic review and meta- analysis. *J Pain* 2014 Jan;15(1):2-15.
- 16 Olaya-Contreras P, Styf J, Arvidsson D, Frennered K, Hansson T. The effect of the stay active advice on physical activity and on the course of acute severe low back pain. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2015 Aug 27;7:19.
- 17 Storheim K, Brox JI, Holm I, Koller AK, Bo K. Intensive group training versus cognitive intervention in sub-acute low back pain: short-term results of a single-blind randomized controlled trial. *J Rehabil Med* 2003 May;35(3):132-40.
- 18 Faas A, Chavannes AW, van Eijk JT, Gubbels JW. A randomized, placebo- controlled trial of exercise therapy in patients with acute low back pain. *Spine* 1993 Sep 1;18(11):1388-95.
- 19 Faas A, van Eijk JT, Chavannes AW, Gubbels JW. A randomized trial of exercise therapy in patients with acute low back pain. Efficacy on sickness absence. *Spine* 1995 Apr 15;20(8):941-7.
- 20 Seferlis T, Nemeth G, Carlsson AM, Gillstrom P. Conservative treatment in patients sick-listed for acute low-back pain: a prospective randomised study with 12 months' follow-up. *Eur Spine J* 1998;7(6):461-70.
- 21 Cherkin DC, Deyo RA, Battie M, Street J, Barlow W. A comparison of physical therapy, chiropractic manipulation, and provision of an educational booklet for the treatment of patients with low back pain. *N Engl J Med* 1998 Oct 8;339(15):1021-9.
- 22 Chok B, Lee R, Latimer J, Tan SB. Endurance training of the trunk extensor muscles in people with subacute low back pain. *Phys Ther* 1999 Nov;79(11):1032- 42.
- 23 Machado LA, Maher CG, Herbert RD, Clare H, McAuley JH. The effectiveness of the McKenzie method in addition to first-line care for acute low back pain: a randomized controlled trial. *BMC Med* 2010 Jan 26;8:10.
- 24 van Tulder MW, Malmivaara A, Esmail R, Koes BW. Exercise therapy for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000335.
- 25 Hilde G, Hagen KB, Jamtvedt G, Winnem M. Advice to stay active as a single treatment for low back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD003632.
- 26 Hagen KB, Hilde G, Jamtvedt G, Winnem MF. The Cochrane review of bed rest for acute low back pain and sciatica. *Spine* 2000 Nov 15;25(22):2932-9.
- 27 Malmivaara A, Hakkinen U, Aro T, Heinrichs ML, Koskeniemi L, Kuosma E, et al. The treatment of acute low back pain--bed rest, exercises, or ordinary activity? *N Engl J Med* 1995 Feb 9;332(6):351-5.
- 28 Vroomen PC, de Krom MC, Wilink JT, Kester AD, Knottnerus JA. Lack of effectiveness of bed rest for sciatica. *N Engl J Med* 1999 Feb 11;340(6):418-23.

- 29 Wiesel SW, Cuckler JM, Deluca F, Jones F, Zeide MS, Rothman RH. Acute low- back pain. An objective analysis of conservative therapy. Spine 1980 Jul;5(4):324- 30.
- 30 Wilkinson MJ. Does 48 hours' bed rest influence the outcome of acute low back pain. Br J Gen Pract 1995;45(398):481-4.

## 30. Skizofreni

### Konklusion og træningstype

Der er moderat grad af evidens for en positiv effekt af fysisk træning på kognitiv funktion fitness og risikofaktorer for diabetes og hjertekarsygdomme.

Der er størst erfaring i aerob træning. Der anbefales aerob fysisk aktivitet, der starter ved lav intensitet og gradvist øges til moderate og høje intensiteter, ligesom varigheden af den fysiske aktivitet gradvist øges. Den fysiske træning skal individualiseres og superviseres. Træningen kan med fordel foregå på små hold. Målet er at være fysisk aktiv svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet.

### Baggrund

Skizofreni er betegnelsen for en gruppe sindslidelser, som er præget af svære forstyrrelser af tankevirksomhed og følelsesliv. Ved skizofreni ses ofte symptomer som hallucinationer, vrangforestillinger og tankeforstyrrelser. Herudover ses symptomer såsom social tilbagetrækning, energiløshed, sprogfattigdom, afladning af følelseslivet og kognitive symptomer, der omfatter problemer med verbal læring, visuel læring, social kognition, hastigheden af informationsbearbejdning, problemer med begrebsdannelse og ordmobilisering.

Globalt er der omkring 24 millioner mennesker med skizofreni (1). Man regner med, at der er 16.000-20.000 mennesker i Danmark, der lever med skizofreni, og livstidsrisikoen for at blive syg er ca. 1-1,5 %. Der kommer mellem 500-1.000 nye tilfælde til hvert år. I de første år efter symptomdebut er der en øget risiko for selvmord. I 45-50 års alderen sker der typisk en reduktion af symptomerne, men lidelsen er ofte svært invaliderende, og kun de færreste med skizofreni er i arbejde. Omkring 25 % kommer sig fuldstændigt, 50 % kommer sig socialt (dvs. de er i medicinsk behandling, men fungerer socialt), de sidste 25 % forbliver på et lavt funktionsniveau og har derfor brug for støtte i hverdagen.

Der er betydeligt øget dødelighed blandt personer med skizofreni, hvilket bl.a. kan tilskrives øget forekomst af hjertekarsygdomme og type 2-diabetes (2-7).

Der er generel konsensus om, at skizofreni skyldes en kombination af flere forskellige faktorer – herunder biologiske, psykologiske og sociale faktorer. Man regner

med, at Dopamin spiller en patogenetisk rolle ved skizofreni. Dopamin-hypotesen antager, at skizofrenien skyldes for meget dopamin eller en overfølsomhed for dopamin i den præfrontale cortex. Den antipsykotiske medicin virker bl.a. ved at blokere en stor del af dopaminaktiviteten i hjernen. Skizofreni har i mange tilfælde en kraftig arvelig komponent, men der synes ikke at være nogen simpel genetisk årsag (8-10).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

En metaanalyse fra 2017 fokuserer på betydningen af aerob fysisk træning for kognitiv funktion hos personer med skizofreni (11). Analysen inkluderede 10 kontrollerede studier med i alt 385 personer med skizofreni. Personernes alder var mellem 28 og 55 år; sygdomsvarighed var mellem 9 og 31 år og 56 % var mænd. Interventionerne var aerob træning +/- styrketræning og varede i gennemsnit 12 uger med 3 sessioner per uge. Varigheden af de enkelte sessioner varierede fra 20 til 60 min. Fysisk træning forbedrede den globale kognitive funktion signifikant. Blandt de syv randomiserede kontrollerede studier var effekten større end for ikke randomiserede studier ( $P < 0,001$ ). Jo større mængde fysisk aktivitet, desto større effekt på kognitiv funktion. Superviseret træning var mest effektivt ( $P < 0,001$ ).

Fysisk træning havde signifikant effekt på arbejdshukommelse, social kognition samt opmærksomhed/årvågenhed. Der var ikke signifikant effekt på andre specifikke kognitive funktioner, så som hastighed af informationsbearbejdning, verbal hukommelse, visuel hukommelse og problemløsning.

En metaanalyse fra 2016 vurderede den kliniske effekt af fysisk træning (12). Analysen inkluderede 29 studier med i alt 1.109 personer med skizofreni. Fysisk træning forbedrede den totale sygdomsscore og reducerede graden af depressive symptomer.

En metaanalyse fra 2016 (13) fandt, at frafald i træningsstudier med skizofrene personer i gennemsnit var 27 %. Der var signifikant lavere frafald, hvis træningen var superviseret.

En metaanalyse fra 2015 (14) inkluderede 13 randomiserede kontrollerede studier med i alt 549 personer med skizofreni, alder var 22 til 64 år og 58 % var mænd. Resultaterne viste, at aerob fysisk træning reducerede psykiatriske symptomer, forbedrede livskvaliteten og reducerede metaboliske risikofaktorer og vægt.

En metaanalyse fra 2015 (15) identificerede 20 studier med 659 personer. Deres alder var mellem 25 og 52 år og sygdomsvarighed var i gennemsnit 10 år. Analy-

sen fandt, at aerob træning gav forbedring af fitness og kardiometaboliske risikofaktorer. Endnu en metaanalyse fra 2015 (16) fandt, at fysiske træningsprogrammer havde positiv effekt på fitness.

Ældre studier indikerer, at fysisk aktivitet reducerer hørehallucinationer (17;18). Andre studier peger på, at fysisk aktive personer oplever, at hørehallucinationerne er mindre belastende (19-21).

Personer med skizofreni er ofte overvægtige, fordi medicinen stimulerer deres appetit. Man finder samme effekt på vægt og simple sundhedsparametre som triglycerider, totalcholesterol, plasmainsulin og plasmaglukose ved kombineret diæt og fysisk aktivitet hos personer med skizofreni, som den effekt man typisk rapporterer hos personer uden psykisk sygdom (22;23).

Personer med skizofreni har ofte ledsagesymptomer i form af angst (kapitel 1) og stress (kapitel 31). Fysisk aktivitet kan i nogen grad dæmpe disse symptomer.

## Mulige mekanismer

Nogle studier peger på, at den fysiske aktivitet fungerer som en form for distraktion, der afleder patientens hallucinationer, så de opleves som mindre plagsomme. I den vestlige verden anses det for sundt at være fysisk aktiv, og en person med psykisk sygdom, der motionerer, kan forvente positiv feedback fra omverdenen og social kontakt (24). Det er en normal foreteelse at dyrke motion, hvorved en ringslutning kan opstå: Den, der motionerer, føler sig normal. Hvis man er fysisk aktiv ved relativt høj intensitet, er det svært samtidig at tænke/spekulere meget, og den fysiske aktivitet kan benyttes som afledning af hallucinationer, tanker og situationer, der kan give angst. Personer med skizofreni har generelt en dårlig kropsopfattelse (25).

Fysisk aktivitet øger konditionen og muskelstyrken og dermed det fysiske velvære. Der er herudover en række teorier om, at hormonændringerne under fysisk aktivitet kan påvirke sindsstemningen. Dette gælder fx betaendorfin-niveauet og monoamin-koncentrationerne (26).

Angst kan være et ledsagesymptom til skizofreni. Personer med angst oplever indre uro. Under fysisk aktivitet stiger pulsen, og man sveder. At opleve disse fysiologiske ændringer i forbindelse med normal fysisk udfoldelse kan tænkes at give den depressive/angste person den vigtige erfaring, at det ikke er farligt at have høj puls, svede osv.

Personer med skizofreni har i forhold til raske personer nedsat hippocampus-volumen; et fund, der er af mulig betydning for patogenesen ved de kroniske psykotiske symptomer (27;28). Et studie fra 2010 viste, at aerob fysisk træning i 3 måneder forøgede hippocampus' størrelse og forbedrede korttidshukommelsen hos personer med skizofreni (29). Træningens effekt på hippocampus er formentlig medieret af brain derived neurotropic factor (BDNF), som er en vækstfaktor for hippocampus. Akut fysisk træning øger BDNF- niveauerne i hjernen (30).

### **Kontraindikationer**

Ingen generelle.

## Referenceliste

- 1 Abi-Dargham A. Schizophrenia: overview and dopamine dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2014 Nov;75(11):e31.
- 2 Laursen TM, Nordentoft M, Mortensen PB. Excess early mortality in schizophrenia. *Annu Rev Clin Psychol* 2014;10:425-48.
- 3 Laursen TM, Wahlbeck K, Hallgren J, Westman J, Osby U, Alinaghizadeh H, et al. Life expectancy and death by diseases of the circulatory system in patients with bipolar disorder or schizophrenia in the Nordic countries. *PLoS One* 2013 Jun 24;8(6):e67133.
- 4 Reininghaus U, Dutta R, Dazzan P, Doody GA, Fearon P, Lappin J, et al. Mortality in schizophrenia and other psychoses: a 10-year follow-up of the SOP first-episode cohort. *Schizophr Bull* 2015 May;41(3):664-73.
- 5 Schoepf D, Potluri R, Uppal H, Natalwala A, Narendran P, Heun R. Type-2 diabetes mellitus in schizophrenia: Increased prevalence and major risk factor of excess mortality in a naturalistic 7-year follow-up. *Eur Psychiatry* 2012;27(1):33-42.
- 6 Laursen TM, Nordentoft M. Heart disease treatment and mortality in schizophrenia and bipolar disorder – changes in the Danish population between 1994 and 2006. *J Psychiatr Res* 2011 Jan;45(1):29-35.
- 7 Andrade C. Cardiometabolic Risks in Schizophrenia and Directions for Intervention, 2: Nonpharmacological Interventions. *J Clin Psychiatry* 2016 Aug;77(8):e964-e967.
- 8 Lublin H, Larsen JT. Skizofreni. [www.netdoktor.dk/sygdomme/fakta/skizofreni.htm](http://www.netdoktor.dk/sygdomme/fakta/skizofreni.htm) 2010
- 9 Meyer G. Hjernen og eftertanken. Viden og kunnen, vilje og valg. København: Hjerneåret; 1997.
- 10 Susser ES, Lin SP. Schizophrenia after prenatal exposure to the Dutch Hunger Winter of 1944-1945. *Arch Gen Psychiatry* 1992 Dec;49(12):983-8.
- 11 Firth J, Stubbs B, Rosenbaum S, Vancampfort D, Malchow B, Schuch F, et al. Aerobic Exercise Improves Cognitive Functioning in People With Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophr Bull* 2017 May 1;43(3):546-56.
- 12 Dauwan M, Begemann MJ, Heringa SM, Sommer IE. Exercise Improves Clinical Symptoms, Quality of Life, Global Functioning, and Depression in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull* 2016 May;42(3):588-99.
- 13 Vancampfort D, Rosenbaum S, Schuch FB, Ward PB, Probst M, Stubbs B. Prevalence and predictors of treatment dropout from physical activity interventions in schizophrenia: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2016 Mar;39:15-23.
- 14 Vera-Garcia E, Mayoral-Cleries F, Vancampfort D, Stubbs B, Cuesta-Vargas AI. A systematic review of the benefits of physical therapy within a multidisciplinary care approach for people with schizophrenia: An update. *Psychiatry Res* 2015 Oct 30;229(3):828-39.
- 15 Firth J, Cotter J, Elliott R, French P, Yung AR. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in schizophrenia patients. *Psychol Med* 2015 May;45(7):1343-61.

- 16 Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise improves cardiorespiratory fitness in people with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2015 Dec;169(1-3):453-7.
- 17 Chamove AS. Positive short-term effects of activity on behaviour in chronic schizophrenic patients. *Br J Clin Psychol* 1986 May;25(Pt 2):125-33.
- 18 Lukoff D, Wallace CJ, Liberman RP, Burke K. A holistic program for chronic schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1986;12(2):274-82.
- 19 Falloon IR, Talbot RE. Persistent auditory hallucinations: coping mechanisms and implications for management. *Psychol Med* 1981 May;11(2):329-39.
- 20 Shergill SS, Murray RM, McGuire PK. Auditory hallucinations: a review of psychological treatments. *Schizophr Res* 1998 Aug 17;32(3):137-50.
- 21 Holmes H, Ziembra J, Evans T, Williams CA. Nursing model of psychoeducation for the seriously mentally ill patient. *Issues Ment Health Nurs* 1994 Jan;15(1):85-104.
- 22 Wu MK, Wang CK, Bai YM, Huang CY, Lee SD. Outcomes of obese, clozapine-treated inpatients with schizophrenia placed on a six-month diet and physical activity program. *Psychiatr Serv* 2007 Apr;58(4):544-50.
- 23 Wu RR, Zhao JP, Jin H, Shao P, Fang MS, Guo XF, et al. Lifestyle intervention and Metformin for treatment of antipsychotic-induced weight gain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 Jan 9;299(2):185-93.
- 24 Scott MG. The contributions of physical activity to psychological development. *Res Q* 1960;31:307-20.
- 25 Sell H. The effect of physical training on psychiatric patients. Odense: Eget forlag; 1994.
- 26 Mynors-Wallis LM, Gath DH, Day A, Baker F. Randomised controlled trial of problem solving treatment, antidepressant medication, and combined treatment for major depression in primary care. *BMJ* 2000 Jan 1;320(7226):26-30.
- 27 Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 2006 Jun;188:510-8.
- 28 Harrison PJ. The hippocampus in schizophrenia: a review of the neuropathological evidence and its pathophysiological implications. *Psychopharmacology (Berl)* 2004 Jun;174(1):151-62.
- 29 Pajonk FG, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, et al. Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010 Feb;67(2):133-43.
- 30 Pedersen BK, Pedersen M, Krabbe KS, Bruunsgaard H, Matthews VB, Febbraio MA. Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in the regulation of energy homeostasis in mammals. *Exp Physiol* 2009 Sep 11;94(12):1153-60.



# 31. Stress

## Konklusion og træningstype

Der er lav til moderat grad af evidens for, at man kan reducere graden af stress, hvis man træner regelmæssigt og er i god fysisk form. Jo bedre træningstilstand man er i, desto mindre er graden af oplevet stress. Forskningsresultater peger i forskellig retning, hvad angår, om man skal træne ved en høj eller moderat intensitet for at undgå stress, men kredsløbstræning har tilsyneladende en bedre effekt end styrketræning.

Træningen skal være aerob fysisk aktivitet, der starter ved lav intensitet og gradvist forøges til moderat intensitet, ligesom varigheden af den fysiske aktivitet forøges gradvist. Patienten skal stile mod at være fysisk aktiv svarende til Sundhedsstyrelsens generelle anbefalinger for fysisk aktivitet.

## Baggrund

Sundhedsstyrelsen har defineret langvarig stress som en reaktion på ydre fysisk eller psykisk belastning karakteriseret ved anspændthed og ulyst. Langvarig stress er en uhensigtsmæssig tilstand og en risikofaktor for udvikling eller forværring af sygdom (1).

De fleste mennesker vil på et eller andet tidspunkt opleve stress. Ifølge Sundhedsstyrelsen 2016 (2) opgiver 9 % af den voksne befolkning, at de ofte er stressede i dagligdagen. I løbet af et år har 20 % af befolkningen symptomer, der kendes fra psykiske sygdomme og stress og psykiske problemer er tilsammen årsag til mere end 45 % af alle tilkendte førtidspensioner. I følge [www.danskernessundhed.dk](http://www.danskernessundhed.dk) svarer 17 %, at de ofte føler sig nervøse eller stressede.

Hans Selye foreslog tilbage i 1975 (3;4), at der er fire forskellige former for stress. Der er positivt stress (eustress) og negativt stress (distress); overstress (hyperstress) og understress (hypostress). Målet er at finde balance mellem hyperstress og hypostress og have så meget eustress i sit liv som muligt. Det bemærkelsesværdige er, at man ifølge Selye også kan have for lidt stress i sit liv.

Under en akut stressreaktion sættes kroppen i alarmberedskab og gør klar til kamp eller flugt. Alle former for stress indebærer en følelse af at være anspændt. Man skal være anspændt for at kunne løbe fra en løve, levere en god sportspræstation

eller yde sit bedste til en eksamen. Stress er et normalt og nødvendigt fysiologisk respons. Ved positivt stress forenes anspændthed med lyst, mens negativt stress er karakteriseret ved anspændthed og ulyst.

Kortvarig akut stress, fx eksamensnervøsitet giver anledning til øget noradrenalin i organismen, mens langvarig, kronisk stress kan give både øget noradrenalin og kortisol. Høje katecholamin-koncentrationer kan medføre en stigning i blodtrykket, mens høje niveauer af kortisol ved kronisk stress måske kan bidrage til ændringer i sukker- og fedtstofskiftet samt koagulationssystemet.

Personer, der føler sig stressede, har oftere end andre en uhensigtsmæssig livsstil, hvad angår tobaksrygning, alkoholforbrug, kostvaner og motion. Denne livsstil er formentlig en væsentlig direkte årsag til, at man hos personer med stress finder øget risiko for fx hjertekarsygdomme (5). Langvarigt negativt stress er en risikofaktor for både angst, depression, psykosomatisk sygdom og hjertekarsygdom (6).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Der er nogen, men beskednen evidens for, at fysisk træning kan have en positiv effekt på psykologiske stresssymptomer. Veltrænede personer udviser mindre udtalt stressfysiologisk aktivering i forbindelse med psykosocial stressbelastning (7-9) og 12 ugers udholdenhedstræning nedsætter stressresponsen (puls og cortisol) på psykosocialt stress (10).

I et amerikansk studie (11) undersøgte man sammenhængen mellem træningstilstand og mentalt velbefindende. De 5.451 voksne forsøgspersoner (20-88 år) gennemførte en løbebåndstest til bestemmelse af deres kondition og udfyldte et spørgeskema, hvor de angav deres deltagelse i fritids- og sportsaktiviteter gennem de forudgående 3 måneder. Forsøgspersonernes mentale velbefindende blev vurderet ud fra spørgeskemaer, der omhandlede forekomsten af depressive symptomer. Forsøgspersonerne blev opdelt i 3 grupper afhængig af deres kondition målt ved løbebåndstesten. Yderligere foretog man en opdeling af forsøgspersonerne i 4 grupper på baggrund af deres selvrapporterede deltagelse i regelmæssige motionsaktiviteter (inaktive, utilstrækkeligt aktive, tilstrækkeligt aktive og meget aktive). Undersøgelsen viste, at jo bedre kondition forsøgspersonerne havde, og jo mere fysisk aktive de var, desto færre depressive symptomer oplevede de. Endvidere fandt man en association mellem kondition og det generelle psykiske velbefindende.

I et interventionsstudie (12) undersøgte man effekten af fysisk træning på stress hos unge (13-17-årige) mennesker. I alt 60 forsøgspersoner blev randomiseret til

4 grupper. Over en periode på 10 uger gennemførte 3 af grupperne træningsprogrammer bestående af henholdsvis kredsløbstræning med høj intensitet (70-75 % af maksimal puls), kredsløbstræning ved moderat intensitet (50-60 % af maksimal puls), og udstræknings- og smidighedstræning, mens den sidste gruppe ikke trænede og dermed fungerede som kontrol. Før og efter perioden med træning udfyldte forsøgspersonerne spørgeskemaer til bestemmelse af selvrapporteret stressniveau (percieved stress scale), angst og depression, samt gennemgik en step test til bestemmelse af deres kondition på baggrund af pulsværdier. Gruppen, der udførte den højintense kredsløbstræning, opnåede lavere hvilepuls og forbedret diastolisk blodtryk i sammenligning med de øvrige grupper. I forhold til selvrapporteret stressniveau viste resultaterne af spørgeskemaerne, at gruppen, der trænede højintens, oplevede den største reduktion i stress- og angstsymptomer. Resultaterne fra undersøgelsen indicerer, at en relativt kortvarig træningsperiode kan have en række gavnlige psykologiske effekter hos unge mennesker, herunder reducere stress, især hvis træningen foregår ved høj intensitet.

Et andet studie viste derimod, at hvis træningen foregår ved en moderat intensitet, kan det have en reducerende effekt på indikatorer for stress (13). Efter 12 ugers træning havde forsøgspersonerne i en gruppe, der trænede ved moderat intensitet (40-50% af maksimal iltoptagelse ( $VO_2\max$ )), et lavere hvileblodtryk og desuden et lavere blodtryk som respons på en stress test i forhold til en gruppe, der havde trænet ved høj intensitet (70-80% af  $VO_2\max$ ).

Typen af træning er tilsyneladende også afgørende for, om det har en positiv effekt på stress (14). En undersøgelse randomiserede raske engelske politimænd til enten 10 ugers kredsløbstræning ( $n=28$ ) eller 10 ugers styrketræning ( $n=24$ ), mens en gruppe på 25 politimænd fungerede som kontrolgruppe. Efter træningsperioden angav forsøgspersonerne fra gruppen, der havde dyrket kredsløbstræning, væsentligt mindre arbejdsrelateret stress end både styrketrænings- og kontrolgruppen. Der var derimod ingen forskel i arbejdsrelateret stress mellem styrketrænings- og kontrolgruppen efter træningsperioden.

## Mulige mekanismer

Nogle studier peger på, at den fysiske aktivitet fungerer som en form for distraktion, der afleder patientens psykiske stress. I den vestlige verden anses det for sundt at være fysisk aktiv, og en person med psykisk stress, der er fysisk aktiv, kan forvente positiv feedback fra omverdenen og social kontakt (15). Det er en normal foreteelse at dyrke fysisk aktivitet, hvorved en ringslutning kan opstå: Den, der er fysisk aktiv, føler sig normal.

Personer med stress oplever indre uro. Under fysisk aktivitet stiger pulsen, og man sveder. At opleve disse fysiologiske ændringer i forbindelse med normal fysisk udfoldelse, kan tænkes at give den stressede person den vigtige erfaring, at det ikke er farligt at have høj puls, svede osv.

### **Kontraindikationer**

Ingen generelle.

## Referenceliste

- 1 Langvarig stress. Aktual viden og forslag til stressforebyggelse. Rådgivning til almen praksis. Sundhedsstyrelsen; 2007.
- 2 <https://www.sst.dk/da/sundhed-og-livsstil/mental-sundhed/stress-og-mental-sundhed>. 2016.
- 3 Selye H. The Stress Concept: Past, Present and Future. In: Cooper CL, editor. Stress Research Issues for the Eighties. New York: NY: John Wiley & Sons; 1983. p. 1-20.
- 4 Selye H. Implications of stress concept. N Y State J Med 1975 Oct;75(12):2139-45.
- 5 Theorell T, Kristensen TS, Kornitzer M, Marmot M, Orth-Gomér K, Steptoe A. Stress and cardiovascular disease. Brussels: European Heart Network; 2006.
- 6 Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. Brain Behav Immun 2013 Jul;31:105-14.
- 7 Peronnet F, Cleroux J, Perrault H, Cousineau D, de CJ, Nadeau R. Plasma norepinephrine response to exercise before and after training in humans. J Appl Physiol 1981 Oct;51(4):812-5.
- 8 Rimmele U, Zellweger BC, Marti B, Seiler R, Mohiyeddini C, Ehlert U, et al. Trained men show lower cortisol, heart rate and psychological responses to psychosocial stress compared with untrained men. Psychoneuroendocrinology 2007 Jul;32(6):627-35.
- 9 Georgiades A, Sherwood A, Gullette EC, Babyak MA, Hinderliter A, Waugh R, et al. Effects of exercise and weight loss on mental stress-induced cardiovascular responses in individuals with high blood pressure. Hypertension 2000 Aug;36(2):171-6.
- 10 Klaperski S, von DB, Heinrichs M, Fuchs R. Effects of a 12-week endurance training program on the physiological response to psychosocial stress in men: a randomized controlled trial. J Behav Med 2014 Dec;37(6):1118-33.
- 11 Galper DI, Trivedi MH, Barlow CE, Dunn AL, Kampert JB. Inverse association between physical inactivity and mental health in men and women. Med Sci Sports Exerc 2006 Jan;38(1):173-8.
- 12 Norris R, Carroll D, Cochrane R. The effects of physical activity and exercise training on psychological stress and well-being in an adolescent population. J Psychosom Res 1992 Jan;36(1):55-65.
- 13 Rogers MW, Probst MM, Gruber JJ, Berger R, Boone JB, Jr. Differential effects of exercise training intensity on blood pressure and cardiovascular responses to stress in borderline hypertensive humans. J Hypertens 1996 Nov;14(11):1369-75.
- 14 Norris R, Carroll D, Cochrane R. The effects of aerobic and anaerobic training on fitness, blood pressure, and psychological stress and well-being. J Psychosom Res 1990;34(4):367-75.
- 15 Scott MG. The contributions of physical activity to psychological development. Res Q 1960;31:307-20.

