

# Langtidseffekt av proteintilskudd hos utholdenhetsutøvere

En litteraturstudie



Prosjektoppgave medisin

Universitet i Oslo, februar 2021

Stud. Med. Emil Åkvåg

## **Abstract**

*Objective:* The aim of this study was to establish whether there is a long-term effect of protein supplement after training on the performance of endurance athletes.

*Methods:* A literature search was conducted in MEDLINE and EMBASE by using the same searching-strategy for the two databases, but different search words adjusted for the respective database. Inclusion criteria for population were elite endurance athletes above 18 years of age. The type of interventions included was any form of protein supplement taken immediately after training, compared to a control group who did not take any protein after training. The outcome measures were any form of standardized performance tests or measurement of VO<sub>2</sub> max. The “Cochrane risk of bias tool” was used to assess risk of bias for each of the included studies. Bias was assessed as a judgement (high, low or unclear) for individual elements from five domains: selection, performance, attrition, reporting and other. The included publications were then compared for method, participants, intervention- and control supplement, results, and conclusion.

*Results:* The literature search identified 413 publications. Three-hundred-and-four publications were screened by title and abstract, and 43 of these was elected for thorough review. Six articles were included in this review. The overall risk of bias was considered low for all the included studies. Two of the included studies reported that protein intake after training improves performance (Huang et al (59), Li et al (63)), while others did not provide evidence for such effect (Hansen et al (58), Naclerio et al (60), Roberson et al (61), Lollo et al (62)).

*Conclusions:* Despite the proven effect of protein supplement on increased protein synthesis (29, 30) and reduced protein degradation (30), evidence that protein intake immediately after training in elite endurance athletes is associated with increased performance, is lacking.

## Innholdsfortegnelse

|   |    |
|---|----|
| Abstract .....                            | 1  |
| Innholdsfortegnelse .....                 | 2  |
| Innledning.....                           | 4  |
| Mål for oppgaven .....                    | 4  |
| Bakgrunnsteori .....                      | 5  |
| Energigivende næringsstoffer .....        | 5  |
| Energibehov og energimetabolisme .....    | 7  |
| Treningsfysiologi .....                   | 10 |
| Metode.....                               | 13 |
| Eksklusjons- og inklusjonskriterier ..... | 13 |
| Søkestrategi .....                        | 14 |
| Systematiske skjevheter .....             | 15 |
| Databehandling.....                       | 15 |
| Resultat.....                             | 16 |
| Seleksjonsprosessen .....                 | 16 |
| Systematisk skjevhet .....                | 17 |
| Beskrivelse av inkluderte studier .....   | 18 |
| Metode.....                               | 18 |
| Intervensjon og kontroll .....            | 18 |
| Utfallsmål .....                          | 19 |
| Resultater.....                           | 19 |
| Diskusjon.....                            | 19 |
| Seleksjonsprosessen .....                 | 19 |
| Risiko for skjevhet .....                 | 20 |

Emil Åkvåg

|   |    |
|---|----|
| Metode.....   | 21 |
| Intervensjon og kontroll .....                                | 21 |
| Resultater.....   | 22 |
| Konklusjon .....  | 23 |
| Referanseliste .....  | 23 |
| Sluttord .....  | 28 |
| Vedlegg 1: Vurdering av risiko for systematisk skeivhet ..... | 29 |
| Vedlegg 2: Sammenligning av studier .....                     | 36 |

## Innledning

### Mål for oppgaven

Som toppidrettsutøver vier man livet sitt til å presse kroppen til dens ytterste grenser hver dag, med mål om å bli best mulig. De aller fleste er klar over ernæringens helt avgjørende rolle for maksimal effekt av treningen og for å optimalisere resultater. Som et resultat av dette benytter mange toppidrettsutøvere diverse potensielt ergogene tilskudd, i håp om å kompensere for en utilstrekkelig diett, inadekvat trening eller at det kan gi en tilleggseffekt utover godt kosthold og trening. Mange av tilskuddene som selges lover en virkning som er basert på dårlig eller mangelfull forskning, og mange av tilskuddene har følgelig ikke de effektene som utøverne er på jakt etter. Den typiske responsen jeg får fra utøvere som bruker tilskudd er at «det skader ikke å prøve det». I det minste er investert tid, penger og mental energi en kostnad. Videre kan noen av disse tilskuddene gi helseproblemer, og enkelte tilskudd er vist å inneholde forbudte stoffer. En norsk studie fra 2019 viste at av 93 tilgjengelige ergogene tilskudd solgt på nettsteder rettet mot norske kunder, inneholdt 9% stoffer som er registrert på WADA (World anti-doping Agency) sin dopingliste, uten at det var oppgitt på pakningen (1). Det er altså grunn til å utøve forsiktighet knyttet til slike tilskudd. I virvaret av råd og anbefalinger som florerer i media er det ikke vanskelig å forstå at idrettsutøvere kan bli fristet til å prøve nye tilskudd, og da er det vår jobb som helsepersonell å bekrefte eller avkrefte dets effekt, og eventuelt i hvilke anledninger eller til hvilke utøvere tilskuddene kan være nyttig.

Et av tilskuddene det skrives mye om i media er proteintilskudd, som særlig det siste tiåret har vokst til en milliardindustri. Mange idrettsutøvere vet at protein er en viktig bestanddel i muskler, og økt tilskudd av nettopp dette synes således å være nødvendig for å optimalisere effekten av trening. Særlig er dette utbredt i styrketrening- og kroppsbyggingsmiljøer, og forskningen om tilskudd av protein er primært gjort på disse treningsformene. Også innen utholdenhetsidrett er det en vanlig oppfatning at økt inntak av proteiner er hensiktsmessig for å få mer ut av treningen. Forskningen på denne treningsformen er derimot mer begrenset, og det har vært vanskelig å trekke konklusjoner om effekt. Enkelte studier vurderer effekten av proteintilskudd på prestasjon påfølgende dag, hvilket er svært relevant i perioder med kort tid mellom konkurransesituasjoner. Disse studiene sier dog lite om langtidseffekten, som er mer relevant å studere for å maksimere effekten av trening utenfor konkurransesituasjoner.

Timing av proteintilskudd er også et tema som det forskes mye på, og som jeg kommer

Emil Åkvåg

tilbake til i delen «bakgrunnsteori». Med bakgrunn i dette har jeg derfor som mål for denne litteraturstudien å besvare følgende spørsmål:

*«Vil proteintilskudd like etter trening hos utholdenhetsutøvere på toppidrettsnivå gi en positiv langtidseffekt på prestasjonen?»*

## **Bakgrunnsteori**

### *Energigivende næringsstoffer*

Vårt daglige matinntak er blant annet essensielt for å fylle opp lagrene av energi som er forbrent i løpet av en dag. Denne energien, målt i kalorier og joule tilføres via de energigivende næringsstoffene fett, karbohydrat og protein<sup>1</sup>. Disse har hver sin individuelle metabolisme, og brukes ulikt for å dekke kroppens energibehov.

Karbohydrat er, sammen med fett, den kvantitativt viktigste energikilden i kostholdet vårt. Mens størsteparten av fett i vestlig kosthold kommer fra animalske produkter, kommer karbohydrat primært fra plantebaserte matvarer. Fordøyelig karbohydrat utgjør en viktig del av energimetabolismen vår, og kommer fra komplekse polysakkarider som stivelse og disakkaridene laktose og fruktose, samt noe maltose. Alle brytes ned til monosakkarider og tas opp i tarmen. Helsedirektoratet anbefaler høyt inntak av komplekse karbohydrater (50-60 E%), da disse også inneholder viktige mineraler og vitaminer. Det gjør derimot ikke raffinert karbohydratprodukter som sukrose eller hvitt sukker, som det anbefales mindre av (<10 E%), da de kun inneholder energi. Gode kilder på komplekse karbohydrater er grove kornprodukter, grønnsaker, ris og poteter (2). Etter at monosakkaridene har blitt tatt opp i tarmens enterocytter fraktes de via portvenen til leveren, hvor de til dels omdannes til acetyl CoA for å dekke noe av leverens energibehov. Resterende monosakkarider, da særlig glukose, fraktes via blodet til perifere vev for bruk i energimetabolismen eller lagring som glykogen i muskel. Fordi glukose også kan gå inn i de novo syntese av fettsyrer i fettvev, og er utgangspunkt for syntese av glyserol, kan glukose også lagres som triacylglyserider (TAG) i muskel og hvitt fettvev. (3-5)

Fett er det mest energitette næringsstoffet vi har, med 9 kcal/gram, sammenlignet med omtrent 4 kcal/gram hos protein og karbohydrat. Fettstoffer i maten brytes ned av lipaser i duodenum til frie fettsyrer, monoglyserider og kolesterol, som sammen med gallesalter og fettløselige vitaminer (A, D, E, K) danner hydrofile miceller. Micellene fasiliteter passivt

---

<sup>1</sup> Alkohol regnes også som et energigivende næringsstoff, men ikke viktig sådan

opptak i enterocytene, hvor de igjen bygges til TAG, fosfolipider og kolesteryl ester. I endoplasmatisk retikulum pakkes fettstoffene i vannløselige kylomikroner, før de skilles ut i tarmlymfekapillærer basolateralt og videre entrer blodbanen via ductus thoracicus til vena subclavia sinistra. Fettstoffene går altså ikke via leveren, men fraktes i stor grad direkte ut til de perifere vevene, primært muskel- og fettvev. På luminalsiden av endotelcellene i nærheten av disse vevene sitter enzymet lipoprotein lipase, som bryter TAG i kylomikronene ned til frie fettsyrer og glyserol. De frie fettsyrene tas enten direkte opp i vevet for lagring som TAG, eller fraktes i blodet bundet til albumin, mens glyserol nærmest utelukkende fraktes til leveren for glykolyse eller glukoneogenese. Ved behov mobiliseres TAG ved nedbrytning til frie fettsyrer og slippes ut i blodet. Denne reaksjonen katalyseres av enzymet hormonsensitiv lipase, som stimuleres i katabolsk fase av adrenalin, noradrenalin, glukagon og ACTH, og hemmes i anabol fase av insulin. (6-9)

Proteiner er hos høyere organismer som pattedyr er bygget opp av 20 aminosyrer. Hos mennesker er ti av disse essensielle, som betyr at de må tilføres via kosten fordi kroppen ikke syntetiserer dem selv. Aminosyrene har en felles grunnstruktur med et nitrogenatom som inngår i en aminogruppe ( $\text{NH}_2$ ) og to karbonatomer, hvorav den ene inngår i en karboksylgruppe ( $\text{COOH}$ ). De ulike aminosyrenes egenskaper defineres av sidekjeden, eller R-gruppen som den ofte kalles.. For å danne proteiner bindes aminosyrene sammen via peptidbindinger. Hos mennesker har proteiner en rekke egenskaper knyttet til transport av næringsstoffer, som byggesteiner i ulike vev, i immunresponser, som enzymer, og i spesielle tilfeller som energikilde. Rundt 50% av proteiner i kroppen utgjøres av de kontraktile proteinene myosin og aktin, bindevevsproteinene kollagen og oksygenbæreren hemoglobin. Alt protein som inntas via kosten brytes ned av pepsin i ventrikkelen eller peptidaser i duodenum til tripeptider, dipeptider eller aminosyrer før de tas aktivt opp i tarmen. I tarmen brytes det meste ned til monoaminosyrer. Herfra fraktes aminosyrene til leveren, som regulerer omsetning av aminosyrer etter behov i de perifere vevene. Behovet for aminosyrer vil derfor i stor grad reguleres av den relative proteinsyntesen og nedbrytning av protein i muskel, som er det største «lageret» for protein i kroppen. Syntese og nedbrytning av muskelprotein vil være styrt av proteininntak, fysisk aktivitet og andre forhold som påvirker totalt energiforbruk. (10-13)

### *Energibehov og energimetabolisme*

Totalt energiforbruk i løpet av en dag kan grovt sett tilskrives tre prosesser: basalmetabolisme (BMR), termisk effekt av mat (TEF) og termisk effekt av aktivitet (TEA). Basalmetabolismen er energien som brukes for å holde kroppens systemer i gang og regulere kroppstemperaturen i hvile. Det måles om morgenen etter nattlig faste, og står normalt for 60-80% av totalt energiforbruk hos ikke-trenende. BMR varierer med kjønn, alder, fettfrimasse, genetik og arv. Termisk effekt av mat er energien som brukes til fordøyelse, absorpsjon, transport, metabolisme og lagring av næringsstoffer. Normalt er TEF 6-10% av daglig energiforbruk. Termisk effekt av aktivitet står for 10-50% av daglig energiforbruk, avhengig av aktivitetsnivå. Energien som cellene krever frigis ved enzymatisk spaltning av adenosin trifosfat (ATP) til adenosin difosfat (ADP) + en fosfatgruppe + energi. ATP lagres kun i små mengder i cellene, og rask nydannelse av ATP er derfor nødvendig når energibehovet stiger, slik som under trening. Energifrigjøringen er enten aerob, med tilstrekkelig oksygentilgang, eller anaerob, uten tilstrekkelig oksygentilgang. (14, 15)

Den første mekanismen kroppen belager seg på ved utøvelse av muskelkraft er kreatinfosfat-systemet. Det fungerer ved at kreatinfosfat i muskelcellene raskt avgir sin fosfatgruppe til ADP slik at ATP redannes. Omtrent 95% av kroppens kreatin er lagret i muskelcellene, og i hvile er omtrent 2/3 av disse bundet som kreatinfosfat og klar til å bidra i energimetabolismen. Mengden av kreatinfosfat i muskelcellene er dog liten, og kun nok til å tilføre energi i 30-60 sekunder. Ved hvile og lavintensitetstrening brukes lite eller ingen kreatinfosfat, og cellen bygger da opp sitt lager. Ved kortvarig aktivitet med høy intensitet er dette systemet hovedkilde til ATP. Dette gjelder både ved få repetisjoner av vektløfting hos en styrkeutøver, men også en plutselig sprint hos lagidrettsutøver eller plutselig motbakke under et langdistanseløp. I disse situasjonene er mekanismene som forklares nedenfor for trege til å dekke muskelens plutselig markant økte energibehov. (16)

Den andre mekanismen kroppen bruker er anaerob glykolyse. Karbohydrat er det eneste næringsstoffet som kan omdannes til ATP anaerobt. Den anaerobe nedbrytningen av ett glukosemolekyl genererer to ATP-molekyler, samt at laktat (melkesyre) dannes fra endeproduktet pyruvat i glykolysen. Surgjøring av muskelen ved økt laktat kan inhibere nøkkelenzym-reaksjoner, direkte ødelegge kalsiumbindingen i den kontraktile prosessen, gir ubehag hos utøveren og gjør raskt at muskelen ikke klarer å opprettholde samme intensitet og kraft. Tross disse negative konsekvensene vil den totale kraften som utøveren kan produsere



være større enn hva som ville vært mulig uten denne anaerobe mekanismen. Den anaerobe glykolysen er særlig i bruk ved øvelser som varer 1-2 minutter, slik som 800-meter sprint, skøyteløp, alpint og korte svømmedistanser. Denne mekanismen er også dominerende når kroppen ikke klarer å ta inn nok oksygen til å dekke muskelcellenes oksygenkrav. (15, 16)

For utøvere som konkurrerer sammenhengende i lengre enn 2 minutter er det primært den tredje mekanismen som er avgjørende; aerob metabolisme. Den aerobe energifrigjøringen skjer ved nedbrytning av kroppens energilager, primært glykogen og TAG, og tilfører langt mer energi enn anaerob nedbryting; hvert glukosemolekyl gir 38 ATP-molekyler og  $\beta$ -oksidasjon av for eksempel 16-karbonkjeden palmitoyl CoA gir 129 ATP molekyler. Sett bort i fra den relativt lille mengden glukose som finnes i blodet, begrenser karbohydratlagrene seg til glykogen i lever, som er viktig for blodsukkerkontroll, og muskelceller, hvor glykogenet kan brytes hurtig ned og brukes som energikilde. Kroppen kan dog bare lagre omtrent 1800-2000 kcal i form av karbohydrat, hvilket holder til 90-120 minutter kontinuerlig trening. Dette står i kontrast til fett, som i kroppen er en tilnærmet utømmelig energikilde. Selv hos slanke individer er det nok fett til over 100 timers maratonløping. Dette skyldes blant annet at fett inneholder 8x mer energi enn glykogen per vektenhet. Dersom tilsvarende mengde energi skulle lagres som glykogen ville kroppsvekten vært omtrent det dobbelte, og den store forskjellen skyldes primært at glykogen binder vann<sup>2</sup>. Når frie fettsyrer når musklene fraktes de inn i mitokondriene hvor  $\beta$ -oksidasjonen foregår. Frigjøring og nedbrytning av fettsyrer er en relativt langsom prosess sammenlignet med oksidering av muskelglykogen, og de to energisubstratene spiller følgelig hver sin viktige rolle når cellenes energikrav øker. (15-18)

Ved trening på lav intensitet, altså makspuls under omtrent 70% eller andel av  $VO_2$  maks (se senere) under omtrent 65%, er fettsyreoksidasjon den dominerende energikilden. Når intensiteten stiger belager kroppen seg mer og mer på oksidasjon av karbohydrat. Det skyldes at fett ikke frigjøres og oksideres raskt nok til å dekke muskelens energibehov, at oksidasjon av karbohydrat krever mindre oksygen enn oksidasjon av fettsyrer<sup>3</sup> og at opphopning av laktat hindrer cellen i å forbrenne fett. Når cellene krever så mye energi at karbohydratoksidasjonen blir dominerende, nærmer utøveren seg også sin anaerobe terskel, altså den høyeste arbeidsbelastningen utøveren kan tåle og fortsatt ha stabilt laktatnivå i blodet (19). Etter hvert som glykogenlagrene tømmes ut vil oksideringen av fett som energikilde øke. Uttømming av glykogenlagre ses kun ved treningsøkter som varer over en time. Når 70-80% av

---

<sup>2</sup> glykogen binder 2,7ml vann/gram

<sup>3</sup> Karbohydrat gir 21 kJ/liter oksygen, mens oksidering av fett gir 19,5 kJ/liter oksygen

glykogenlagrene er tomme begynner blodglukosenivået å synke. Da faller reaksjonsevne, koordinasjon og man føler seg utmattet. Evnen til å oksidere fett blir også dårligere når det er lite karbohydrat til stede. I trening eller konkurranse som varer lenger enn en time er det derfor viktig å få i seg nye karbohydrater underveis. Basert på kunnskapene om når forbrenning av de ulike energikildene dominerer kunne man tro at lavintensitetstrening var den beste treningen for å oksidere og kvitte seg med fettvev. Siden den totale energien som kreves er så mye høyere ved moderat- og høyintensitetstrening enn lavintensitetstrening er det likevel mer fett som oksideres ved høyintensitetstrening, selv om den relative andelen er lavere. (15, 16, 18)

Protein er ikke ansett som en viktig energikilde, selv om det er kjent at nedbrytningen av den forgrenede aminosyren leucin øker under trening (20, 21). Vi vet også at proteinnedbrytningen er økt i muskler som er tømt for glykogen (22-24), og nedbrytningen fortsetter i skjelettmuskler etter trening hvis ikke nok karbohydrat er tilført (25). Protein brukes altså som energikilde i situasjoner hvor ikke fett og karbohydrat tilfører tilstrekkelig energi, primært ved langvarige, harde og fysiske anstrengelser, faste eller slankekurer. Under hard aerob trening står protein for 2-6% av energiforbruket. Det er aminosyrekatabolisme som frigir energien, og krever først nedbrytning av skjelettmuskelproteiner til aminosyrer. Aminosyrene kvitter seg initialt med sin aminogruppe, enten ved oksidativ deaminering eller ved transaminering. Det resterende karbonskjelettet er aminosyrens korresponderende  $\alpha$ -ketosyre, og danner utgangspunkt for et intermediærprodukt som integreres i metabolismen. Avhengig av hvilket intermediærprodukt  $\alpha$ -ketosyren gir opphav til, inndeles de korresponderende aminosyrene i glykogene, ketogene eller glykogene/ketogene. De glykogene danner pyruvat eller en av mellomproduktene i sitronsyresyklusen, og kan herfra, avhengig av energistatus, brytes ned til energi eller bygges opp som glukose. De ketogene aminosyrene gir enten acetoacetat eller en av dens forløpere (acetyl CoA eller acetoacetyl CoA), og kan omdannes til ketonlegemer. De eneste rene ketogene aminosyrene er leucin og lysin, og deres karbonskjelett kan ikke gi opphav til glukose. (10-13, 18)

Hos toppidrettsutøvere kan daglig energiforbruk være 4000-9000 kcal/dag, hvilket er 2-4x høyere enn normalt (2, 15). Energien som forbrukes må hele tiden erstattes, og er spesielt viktig i tiden rett etter en treningsøkt. Gjenoppbyggingen av glykogenlagrene foregår med omtrent 5% per time, som gir 20 timer før fulle glykogenlagre. Utøvere som har under 24 timer mellom hver økt risikerer derfor å aldri fylle glykogendepotene sine fullt opp, og inntak av karbohydrat rett etter trening er derfor viktig (13, 18). Proteininntak, særlig av forgrenede

aminosyrer, er også nødvendig for optimal restitusjon etter uttømmende trening (26-28). Blant annet er det overbevisende vist å øke proteinsyntese (29, 30), inkludert syntese av mitokondrielle proteiner (31), samtidig som proteinnedbrytningen reduseres (30). Videre er det bevis for at samtidig inntak av karbohydrat og protein etter trening potenserer hverandre og gir både økt rate av glykogensyntese (26, 32, 33), og stimulerer hypertrofe signaleringsmolekyler til økt proteinsyntese i skjelettmuskler (34). Et annet viktig poeng er at musklene har en økt anabol sensitivitet med økt evne til proteinsyntese i «trained state» rett etter trening (dvs. ca. 4 timer), men dårligere over lengre tid (dvs. >28t)(35-37). Det forstås altså at proteintilskudd like etter trening har effekt på metabolisme og proteinsyntese, men studiene kan ikke svare på om dette gir utslag i forbedret prestasjonsevne (26, 34, 36, 37). Anbefalingene for inntak av protein er 1,2-1,8 gram protein/kg/dag for toppidrettsutøvere, og det er per i dag ingen dokumentasjon som tilsier gunstig effekt av et proteininntak over 2 gram/dag (38). For karbohydrat er anbefalingene 1,2 g/kg i løpet av de første timene etter trening, og totalt 8-9 g/kg/dag (39, 40). I lys av dette er det naturlig å ha fokus på inntak av næringsstoffer like etter uttømmende trening, og denne litteraturstudien vil forsøke å konkludere med om ekstra proteintilskudd etter trening har en tilleggseffekt på prestasjon eller ikke.

### *Treningsfysiologi*

Hard trening er en kraftig påkjenning på den fysiologiske homeostasen, kanskje en av de kraftigste som friske personer opplever, ved blant annet endret  $pO_2$  i vev, -blodtrykk, -blodvolum, -temperatur og -syre-base-balanse. Noen av disse endringene kan være fordelaktig for oss, men gir systemsvikt om de er for store. Homeostatiske mekanismer virker derfor for å begrense disse endringene slik at treningen kan fortsette. Den metabolske hastigheten øker ved normal trening 5-20x, men i korte sekvenser med ekstremt fysisk belastning kan den hos toppidrettsutøvere være 100x høyere enn normalt. Forståelse av treningens fysiologi og hvordan det påvirker kroppen er helt essensielt i alle former for treningsmedisin, og herunder også hvordan ernæring kan optimalisere denne fysiologien. (15, 16)

Faktorene som bestemmer en utholdenhetsutøver sin prestasjon er maksimalt oksygenopptak ( $VO_2$  maks), hvor lenge de kan arbeide på en gitt del av  $VO_2$  maks og hvor effektiv energibruken er under øvelsen. Maksimalt oksygenopptak er det vi kaller aerob kapasitet, og er et mål på hvor mye oksygen utøveren klarer å ta inn og bruke per minutt. Det representerer den høyeste rate av aerob og anaerob energiproduksjon som kan oppnås i kroppen. Jo større

del av  $VO_2$  maks som brukes, jo kortere er tiden en gitt fart kan opprettholdes. Hos toppidrettsutholdenhetsutøvere kan  $VO_2$  maks være opptil 90 ml/kg/min, mens den hos eldre kan være ned mot 15 ml/kg/min. Det betyr at det tar 6x så lang tid å bevege seg en gitt lengde (som er lang nok til å kreve aerob metabolisme) med maksimal hastighet for individet med lavest oksygenopptak, sammenlignet med toppidrettsutøveren. Det betyr også at personen må trene 6x så lenge for å bruke samme mengde energi som den veltrente. Unge, veltrente menn og kvinner har normalt et maksimalt oksygenopptak på hhv. 50-60 ml/kg/min og 45-55 ml/kg/min. Hos lungefriske ved sjønivå bestemmes  $VO_2$  maks av leveringen av oksygen av det kardiovaskulære systemet og evnen til å bruke oksygen i musklene. Disse faktorene skal jeg studere nærmere nå. Også kraften i respirasjonsmusklene kan være en noe begrensende faktor. (15, 16, 18, 41)

Hovedbegrensningen for utholdenheten synes å ligge i maksimal mengde blod som hjertet pumper ut hvert minutt (minuttvolum), og flere studier viser sterk korrelasjon mellom utholdenhetskapasitet- og resultater,  $VO_2$  maks og minuttvolum (42, 43). Normalt er minuttvolum hos voksne 5-8 L/min, som hos dårlig trente gjerne stiger til omtrent 20 L/min ved maksimal utholdenhet (44). Hos toppidrettsutholdenhetsutøvere kan maksimalt minuttvolum stige over 40 L/min. Minuttvolum regnes ut ved å multiplisere hjertefrekvens med slagvolum. Siden makspuls er en relativt konstant variabel som endres lite hos hvert enkelt individ, er den begrensende faktoren slagvolumet (45-47). Typiske aerobe treningsformer som løping, sykling, svømming og skigåing medfører rytmisk press på blodårene, som bidrar til at hjertets fyllingstrykk stiger. Dermed øker umiddelbart fyllingsvolum, kontraksjonsstyrken i hjertemuskelen og venstre ventrikkels volum. På sikt stimulerer dette til økt blodvolum, og tykkere vegg og økt volum av venstre ventrikkel<sup>4</sup>. Det er også holdepunkter for at hjertemuskulaturen får bedre kapillarisering. Det høye blodvolumet hos utholdenhetsutøvere gir seg til uttrykk ved lav hjertefrekvens i hvile og lavintensitetstrening. Endringene som oppstår, øker kroppens evne til å oppta oksygen fra lungene og frakte det ut til vevene<sup>5</sup>. To andre faktorer som er avgjørende for oksygentilførselen er kapillærnettverket rundt musklene og størrelsen av muskelfibre. Mindre fibre og økt mengde kapillærer reduserer den totale avstanden fra blod til mitokondrie

---

<sup>4</sup> Denne tilstanden kalles «athletic heart syndrome», og er ikke patologisk.

<sup>5</sup> En velrenommert metode for å øke blodvolumet kortsiktig er høydetrening, hvor redusert  $pO_2$  i luften stimulerer EPO-dannelse, som videre gir økt RBC-syntese og dermed økt blodvolum.

Emil Åkvåg

i skjelettmuskelcellene, og gjør dermed oksygentransporten mer effektiv. Tettheten av kapillærene øker ved utholdenhetstrening. (15, 16, 18, 48-50)

Hos utholdenhetsutøvere foregår en rekke metabolske endringer i skjelettmuskler for å bedre nyttiggjøre seg oksygenet. Det ses blant annet økt antall mitokondrier i muskelcellene, slik at fettsyreoksidasjonen blir mer effektiv. Samtidig ses en økt enzymatisk aktivitet i enzymene som transporterer fettsyrene over mitokondriemembranen og i enzymer som er viktig i betaoksidasjonen av frie fettsyrer, slik som citrat synthase og succinate dehydrogenase (51, 52). Aerob trening gir også økt sensitivitet for den lipolytiske effekten av katekolaminer i fettvev og dermed økt evne til fettmobilisering. Dessuten gjør trening at mengden TAG i muskelceller øker. Samlet gjør disse endringene at godt trente individer lettere nytter fett som energikilde over karbohydrat, og kan bruke fett som energikilde ved en høyere prosentandel av  $VO_2$  maks. I muskelcellene ses også økt mengde myoglobin, som er proteinet som tar opp oksygen fra blodet og frakter det inn i muskelcellen (53). Disse metabolske faktorene bidrar altså til økt  $VO_2$  maks, og ses ved økt atrievenøs oksygendifferanse, som et resultat av at relativt mer oksygen trekkes ut av blodet og til vevet. Dette vil igjen øke konsentrasjonsgradienten mellom  $pO_2$  i blodet og i lungene, og følgelig ekstrahere mer oksygen fra lungene. Vi ser også at den anaerobe terskelen stiger ved utholdenhetstrening, hvilket er resultat av at mer oksygen kommer til cellene og i større grad dekker deres energibehov. Kunsten for langdistanseløpere er å finne den pulsen og prosent av  $VO_2$  maks hvor de holder seg akkurat under laktatgrensen, slik at de kan holde høyest mulig fart over lengst mulig tid. De metabolske endringene skjer relativt raskt hos utrente individer som begynner å trene, mens toppidrettsutøvere må arbeide i lang tid for å kun oppnå minimale forbedringer. (15, 16, 18, 54)

Alle endringene som er nevnt så langt ses primært ved utholdenhetstrening. Hos styrkeutøvere er det et helt annet arbeid som skal utføres og helt andre fysiologiske forutsetninger som kreves. Under den kortvarige, repetitive belastningen som disse musklene utsettes for brukes primært de anaerobe energiveiene, og musklene tilpasser seg derfor ved å optimalisere sine glykogenlagre og gi raskere glykogennedbrytning. Grad av muskelstyrke er tett korrelert med størrelsen på muskelen, som igjen avhenger av mengde av de kontraktile, myofibrillære proteinene aktin og myosin. Basert på biokjemiske egenskaper kan vi dele muskelfibrene i kroppen i tre grupper: type 1, 2a og 2x. Type 1 har mye myoglobin og mange mitokondrier, og følgelig en høy oksidativ kapasitet. Musklene kontraherer sakte, men blir sjeldent tomme for energi. Disse muskelfibrene er særlig aktive ved lavintensitetstrening, og belager seg i stor

Emil Åkvåg

grad på oksidasjon av fettsyrer. Vi ser større grad av denne typen fibre i posturale muskler, samt hos toppidrettsutøvere. Type 2a ligner type 1 i oppbygging, men deres kontraksjonskraft er mye raskere. Type 2x er rask glykolytiske, men med få mitokondrier. Dette er de eksplosive muskelfibrene, hvor ATP genereres raskt fra sine glykogenlagre, og er spesielt nyttig ved hard, kortvarig trening. Disse muskelfibrene ser vi mye av hos toppidrettsprintere og styrkeutøvere. (15, 16)

## Metode

Under vurdering av tema for denne litteraturstudien ble de gjort, i tillegg til søk etter tilgjengelige oversikts(review)-artikler, et søk i PROSPERO. Før, under og etter oppgaven ble PRISMA sin 27-punkts sjekklister for systematiske oversikter brukt som et verktøy for å sikre kvalitet i alle oppgavens deler (55). PRISMA-flytdiagrammet brukes under resultat-delen for å presentere seleksjonsprosessen.

### Ekklusjons- og inklusjonskriterier

Studiens begrensninger og kriterier er definert ut fra en PICOS-modell:

*Populasjonen* er idrettsutøvere som driver utholdenhetsidrett på høyt nivå, eller hvor utholdenhet er en essensiell del av idretten de bedriver. Det vil altså inkluderes forsøkspersoner som driver tradisjonelle utholdenhetsidretter som løping, sykling, svømming og skigåing, samt andre idretter som stiller krav til god utholdenhet, som lagidretter og racketidretter. Kravet er altså at utøverne allerede skal ha god aerob kapasitet og følge et profesjonelt treningsopplegg. En  $VO_2$  maks-grense settes på 50 ml/kg/min og 45 ml/kg/min for hhv. menn og kvinner. Grensen er valgt på grunnlag av «international journal of physiology» sine referanseverdier for godt utholdenhetstrente individer (56). Der hvor  $VO_2$  maks ikke måles vil det gjøres en vurdering av utøverens aerobe kapasitet basert på oppgitt treningsmengde og nivå. Følgelig vil det ekskluderes utøvere med dårligere aerob kapasitet enn oppgitt. Det ekskluderes også studier med utøvere som i større grad fokuserer på muskelstyrke og anaerob trening. Utøverne skal også ha et normalt, sunt kosthold uten spesielle diettrestriksjoner. Alle studier med deltakere under 18 år ekskluderes. Alle dyreforsøk ekskluderes.

Emil Åkvåg

*Intervensjonen* som utføres er proteintilskudd av alle mulige typer, men mulighet for å vurdere ulike typer proteiner som subgrupper. Alle studier med tilskudd som ikke inkluderer protein vil derfor ekskluderes.

*Sammenligningen* gjøres mot utøvere med samme forutsetninger og treningsopplegg, men som ikke tar proteintilskudd. Det er ønskelig å inkludere alle former for tilskudd, så lenge gruppene kun skilles ved proteinsupplement, og ikke andre energigivende næringsstoffer. For eksempel vil det inkluderes studier hvor intervensjonsgruppen tar karbohydrattilskudd + proteintilskudd, og sammenligningsgruppen kun tar karbohydrattilskudd.

*Utfall* som intervensjonen vurderes etter skal være prestasjonsmål, for å lettere kunne konkludere med om tilskudd kan være effektivt. Dette kan være VO<sub>2</sub> maks, tid til utmattelse, tid på bestemt distanse/øvelse eller lignende. Sekundært vil det vurderes å se på biokjemiske markører, subjektiv opplevelse av restitusjon eller grad av sykdom og skade. Alle studier som ikke vurderes ut fra prestasjonsmål ekskluderes.

*Studiedesign* vil fortrinnsvis være randomiserte kontrollerte studier.

### **Søkestrategi**

Systematiske søk ble gjort i databasene Embase og MEDLINE, presentert i hhv. figur 1 og 2. Søkene har noe ulike søkeord og emneord, men er strategisk lagt opp på samme måte. For å definere riktig populasjon ble det først benyttet emneord knyttet til utholdenhet, samt synonymer til utholdenhet som ord i tittel eller sammendrag (linje 6 og 4 for hhv. Embase og MEDLINE). Disse ordene ble så knyttet sammen med emneordene «sports» og «athlete», som i disse databasene dekker en rekke ulike idretter og idrettsformer. I tillegg er det inkludert synonymer til sport og trening, enkelte av disse trunkert for å plukke opp ulike bøyingsformer. Ved å kreve at synonymer for utholdenhet skal stå sammen med synonymer for trening ekskluderes forsøksvis all trening som ikke har utholdenhet i fokus. For å definere intervensjonen ble først alle artiklene hvor «dietary supplement» er brukt som emneord i samme artikler som «protein» er nevnt i tittel eller abstrakt inkludert. «Protein» er her trunkert for å plukke opp alle måter å bøye og snakke om protein på. I tillegg er det et mål å plukke opp alle artikler hvor protein står i nærheten av ulike synonymer for «tilskudd», «inntak» eller de vanligste formene for proteintilskudd. På den måten blir de studiene som har proteinsupplement som en viktig del av studien fanget opp. Til slutt avgrenses søkene både i MEDLINE og Embase til «therapy (best balance of sensitivity and specificity)» for å

ekskludere artikler som egner seg dårligere til å vurdere effekt av tiltak, samt review-artikler.

Søkene er gjort i samråd med bibliotekar ved Medisinsk bibliotek på Rikshospitalet.

| #  | Searches   | Results |
|----|--|---------|
| 1  | Endurance training/  | 6114    |
| 2  | (enduranc* or stamina* or staying power or aerob*).ti,ab.  | 146844  |
| 3  | aerobic exercise/  | 16239   |
| 4  | endurance sport/   | 972     |
| 5  | endurance/   | 23933   |
| 6  | 1 or 2 or 3 or 4 or 5  | 157711  |
| 7  | exp sport/   | 168069  |
| 8  | exp athlete/   | 56113   |
| 9  | (sport* or athlet* or exercis* or training* or workout* or fitness* or practice*).ti,ab.   | 2032621 |
| 10 | 7 or 8 or 9  | 2106741 |
| 11 | 6 and 10   | 68893   |
| 12 | protein*.ti,ab.  | 3621228 |
| 13 | dietary supplement/  | 11113   |
| 14 | 12 and 13  | 2117    |
| 15 | whey protein/  | 2874    |
| 16 | (protein adj2 (supplement* or intake or powder or whey or casein or milk protein or concentrate or isolate or hydrolysate)).ti,ab. | 33122   |
| 17 | 14 or 15 or 16   | 36567   |
| 18 | 11 and 17  | 469     |
| 19 | limit 18 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)"  | 175     |

Figur 1: Søk i ovid Embase 20.01.19

| #  | Searches   | Results |
|----|--|---------|
| 1  | Endurance training/  | 140     |
| 2  | (enduranc* or stamina* or staying power or aerob*).ti,ab.  | 114854  |
| 3  | exp Physical Endurance/  | 32789   |
| 4  | 1 or 2 or 3  | 133264  |
| 5  | exp sports/  | 178319  |
| 6  | exp athlete/   | 12302   |
| 7  | (sport* or athlet* or exercis* or training* or workout* or fitness* or practice*).ti,ab.   | 1494663 |
| 8  | 5 or 6 or 7  | 1577665 |
| 9  | 4 and 8  | 64104   |
| 10 | protein*.ti,ab.  | 2847677 |
| 11 | dietary supplement/  | 54998   |
| 12 | 10 and 11  | 9837    |
| 13 | (protein adj2 (supplement* or intake or powder or whey or casein or milk protein or concentrate or isolate or hydrolysate)).ti,ab. | 25732   |
| 14 | 12 or 13   | 33575   |
| 15 | 9 and 14   | 563     |
| 16 | limit 15 to "therapy (best balance of sensitivity and specificity)"  | 232     |

Figur 2: Søk i ovid MEDLINE 20.01.19

Sekundært ble referanser som er brukt i de inkluderte studiene vurdert, etter å ha ekskludert på tittel og abstrakt, og i relevante systematiske oversikter.

## Systematiske skjevheter<sup>6</sup>

Studiens interne validitet vil vurderes etter kriterier bestemt av «Cochrane Risk of Bias 2-tool» for randomiserte studier (57). Totalt vil studiene vurderes etter syv punkter basert på de fem domene som «Cochrane Risk of Bias» vektlegger: randomiseringsprosessen, avvik fra tildelt tiltak, manglende data, måling av utfall og selektiv rapportering. Her vil studiene vurderes med lav- (grønn), usikker- (gul) eller høy (rød) risiko for skjevhet. Det er ikke satt noen avgrensning for å kategorisere studiene etter høy og lav kvalitet.

## Databehandling

De inkluderte studiene vil sammenlignes med henblikk på studienes metode, antall deltakere, tilskudd gitt til intervensjon- og kontrollgruppene og resultater. Deretter vil de ulike studiene vurderes og sammenlignes. All databehandling gjøres manuelt.

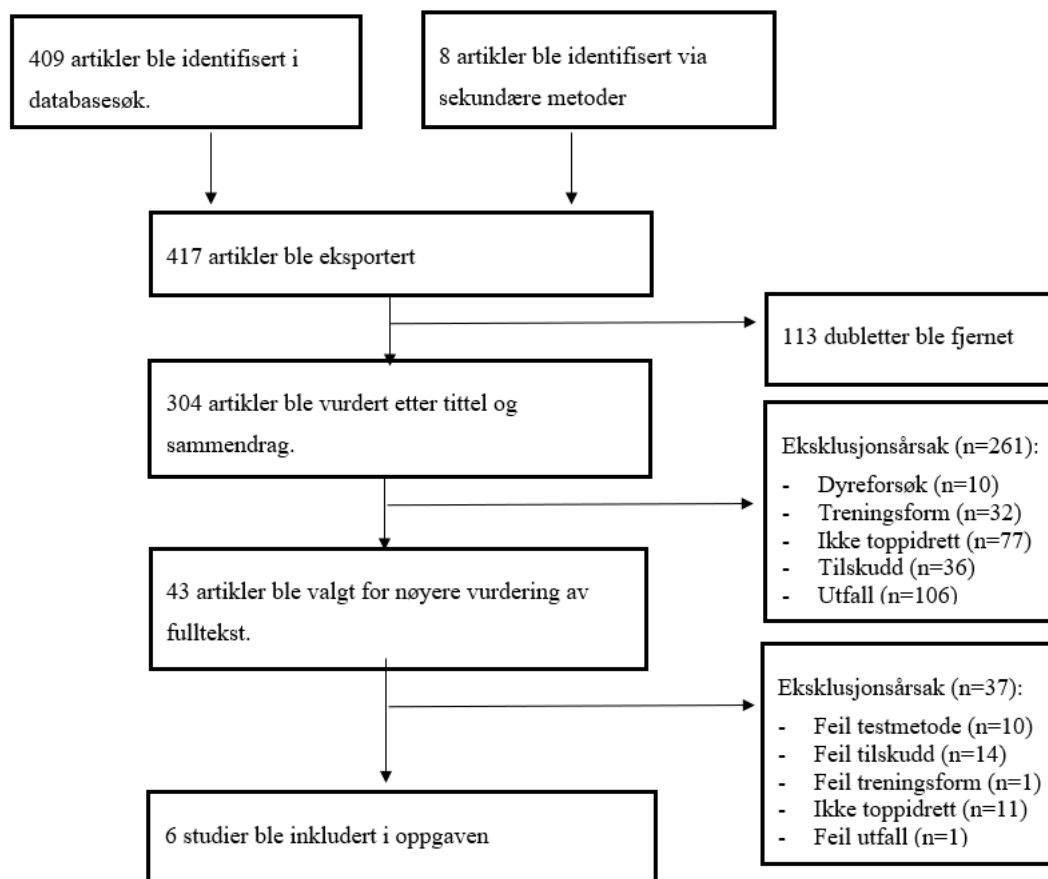
<sup>6</sup> Systematiske skjevheter= «risk of bias», oversatt slik det anbefales i språkråd fra Tidsskriftet den Norske legeforening. Dette gjelder også andre oversettelser av «bias»-begrepet.



## Resultat

### Seleksjonsprosessen

Etter søket i PROSPERO ble det 18.01.20 funnet 13 pågående systematiske oversikter under søkeordet «protein supplement», men ingen som tok for seg utholdenhetstrening og proteintilskudd. Søkene i MEDLINE og Embase ble gjort 20.01.20 kl. 10.00, og ga henholdsvis 232 og 175 treff. I tillegg ble 8 artikler identifisert fra referanselister i relevante systematiske oversikter. Alle artiklene ble eksportert til EndNote hvor de ble behandlet videre. I PRISMA-flytdiagrammet (figur 3) fremgår seleksjonsprosessen. Først ble 113 dubletter fjernet, hvilket ga 304 artikler til vurdering av tittel og abstrakt. Herfra ble ti ekskludert fordi det var dyreforsøk. Tjueåtte ble ekskludert på grunn av feil treningsform, hovedsakelig styrketrente individer. Syttisyv titler ble ekskludert fordi populasjonen ikke bestod av toppidrettsutøvere, men hvor subjektene heller hadde sykdommer, var eldre eller overvektige.  $VO_2$  maks hos deltakerne ble i svært få av studiene presentert i sammendraget, og nøyere vurdering av individenes utholdenhetsnivå må gjøres ved senere seleksjon. Trettito artikler ble ekskludert fordi studiene ikke inkluderte proteintilskudd. Et-hundre-og-en studier ble ekskludert fordi utfallet i studien ikke var relatert til økt ytelse eller prestasjon, altså at de ikke vurderte effekten i form av prestasjonsmål. Disse studiene vurderte subjektene etter metabolske forandringer, biopsisvar, muskelhypertrofi eller øvelser med primært anaerob og ikke aerob energibruk. Etter denne seleksjonen ble det importert 43 fulltekstartikler for videre seleksjon. Herfra ble 10 artikler ekskludert på grunn av feil testmetode. Dette var enten artikler som vurderte spurthastighet etter uttømmende trening, eller crossover-studier som kun ga supplement én gang i forbindelse med test, for derav å vurdere den øyeblikkelige effekten av proteintilskudd. Videre ble 14 ekskludert fordi de ga feil tilskudd. De fleste av disse var studier som vurderte økt totalt proteintilskudd i løpet av et døgn, og ikke spesifikt inntak like etter trening. Én artikkel ble ekskludert fordi den vurderte styrketrente individer, og elleve ble ekskludert fordi utøverne hadde for lav  $VO_2$  maks, og følgelig ikke ble ansett som toppidrettsutøvere innen utholdenhetstrening. Til slutt ble én artikkel ekskludert fordi den kun vurderte biokjemiske markører, og ikke prestasjon eller  $VO_2$  maks. Til slutt ble det inkludert seks artikler i denne litteraturstudien.



Figur 3: PRISMA-flytdiagram for seleksjonsprosessen

### Systematisk skjevhet

Bakgrunn og begrunnelse for risikovurdering av de enkelte studiene kan leses i oppgavens vedlegg 1.

Tre av studiene (Hansen et al (58), Huang et al (59), Naclerio et al (60)) redegjorde godt for randomiseringsprosessen, og endte med to sammenlignbare grupper med hensyn til blant annet kjønn, alder, vekt, høyde og VO<sub>2</sub> maks. Roberson et al. (61) syntes ikke å ha randomisert gruppene, men heller fordelt gruppene manuelt. Kun Naclerio et al. (60) redegjorde for allokeringprosessen, mens Hansen et al. (58) og Roberson et al. (61) ikke problematiserte allokeringen. De øvrige studiene opplyste om at allokeringen var randomisert, men ikke hvordan randomiseringen hadde foregått. Hansen et al. (58) og Naclerio et al. (60) syntes å lykkes med å dobbeltblinde sine studier, mens det for de øvrige var vanskelig å fastslå om studien var fullverdig dobbeltblindet eller kun enkeltblindet. I tre av studiene (Hansen et al (58), Naclerio et al (60), Lollo et al. (62)) var det et mindre frafall av deltakere underveis i studien, mens de øvrige tre studiene hadde 100% fullføring. Ingen av studiene

syntes å rapportere resultater selektivt, men presenterte alle funn slik det var oppgitt i de respektive metodedelene. To av studiene (Hansen et al (58), Lollo et al (62)) ble finansiert av matvareselskaper, som potensielt kan skape interessekonflikter. Dette problematiseres ytterligere i diskusjonsdelen av oppgaven.

|                             | Randomiseringsprosessen<br>(seleksjonsskjevhet) | Skjult allokering<br>(seleksjonsskjevhet) | Dobbelblind<br>(Utførelsesskjevhet) | Blinding av resultater<br>(måleskjevhet) | Inkomplett datainnsamling<br>(fratfallskjevhet) | Selektiv rapportering<br>(rapporteringsskjevhet) | Andre kilder til skjevhet |
|-----------------------------|---|---|-------------------------------------|--|---|--|---------------------------|
| Hansen et al.<br>2015 (58)  | Grønn   | Rød                                       | Grønn                               | Gul                                      | Gul   | Grønn  | Gul                       |
| Huang et al.<br>2017 (59)   | Grønn   | Gul                                       | Gul                                 | Gul                                      | Grønn   | Grønn  | Grønn                     |
| Naclerio et al<br>2019 (60) | Grønn   | Grønn                                     | Grønn                               | Gul                                      | Gul   | Grønn  | Grønn                     |
| Roberson et<br>al 2018 (61) | Rød   | Rød                                       | Gul                                 | Grønn                                    | Grønn   | Grønn  | Grønn                     |
| Li et al. 2018<br>(63)      | Gul   | Gul                                       | Gul                                 | Grønn                                    | Grønn   | Grønn  | Grønn                     |
| Lollo et al.<br>2011 (62)   | Gul   | Gul                                       | Gul                                 | Grønn                                    | Gul   | Grønn  | Gul                       |

Grønn= lav risiko, gul= usikker risiko, rød= høy risiko

## Beskrivelse av inkluderte studier

For grundigere beskrivelse av de ulike studiene henvises det til vedlegg 2 i oppgaven.

### Metode

Alle de inkluderte studiene var bygget opp som randomiserte, kontrollerte studier. Fire av studiene hadde kun mannlige deltakere (Huang et al (59), Naclerio et al (60), Li et al (63), Lollo et al (62)), mens to av studiene hadde både kvinnelige og mannlige deltakere (Hansen et al (58), Roberson et al (61)). I to av studiene var deltakerne fotballspillere på toppnivå (Li et al (63), Lollo et al (62)), tre studier hadde langdistanseløpere (Huang et al (59), Naclerio et al (60), Roberson et al (61)), mens det i den siste studien var orienteringsløpere. Én studie varte i syv dager (Hansen et al (58)), én varte 5 uker (Huang et al (59)) mens fire av studiene varte 8-12 uker (Naclerio et al (60), Roberson et al (61), Li et al (63), Lollo et al (62)).

### Intervensjon og kontroll

Alle studiene ga tilskudd i løpet av 30 minutter etter treningslutt. To av studiene ga også tilskudd like før trening (Hansen et al (58), Li et al. (63)) I studien til Roberson et al. (61) ble

også deltakerne instruert til å ta samme tilskudd like før de skulle legge seg. I denne studien fikk deltakerne også det samme tilskuddet to ganger i løpet av fridagene. Tre av studiene ga protein + karbohydrat til intervensjonsgruppen, og kun karbohydrat til kontrollgruppen (Hansen et al (58), Huang et al (59), Naclerio et al (60)). I disse studiene var karbohydrat til kontrollgruppen høyere enn intervensjonsgruppen, slik at total mengde kcal ble lik for de to gruppene. Roberson et al. (61) ga en mikstur av ulike næringsmidler til intervensjonsgruppen, mens kontrollgruppens drikk hadde en minimal mengde karbohydrat, og ellers ingen andre næringsmidler. Li et al. (63) og Lollo et al. (62) redegjør ikke for sammensetningen av kontrollgruppens mikstur. Lollo et al. (62) sammenligner tre ulike proteintilskudd (hydrolysert whey, kondensert whey og casein), i tillegg til en kontrollgruppe uten tilskudd.

### *Utfallsmål*

Alle studiene hadde flere utfallsmål enn kun prestasjonsmål. Tre av studiene målte i tillegg biokjemiske markører (Hansen et al (58), Huang et al (59), Lollo et al (62)) fra blod eller spytt. Fire av studiene gjorde undersøkelser av kroppssammensetning (Huang et al (59), Naclerio et al (60), Roberson et al (61), Lollo et al (62)). Som prestasjonsmål benyttet fem av studiene ulike, standardiserte løpetester med varighet 10-20 minutter (ikke Naclerio et al (60)). Tre av studiene gjorde måling av  $VO_2$  maks ved start av studien (Naclerio et al (60), Roberson et al (61), Li et al (63)), men kun én av disse målte  $VO_2$  maks på nytt etter studien og vurderte resultatene (Naclerio et al (60)). De to andre studiene brukte kun måling av  $VO_2$  maks før blokk-randomisering av gruppene.

### *Resultater*

Fire av studiene viste ingen signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. Huang et al. (59) viste signifikant bedre resultater i intervensjonsgruppen ( $p < 0,012$ ), mens Li et al. (63) konkluderte med at intervensjonsgruppen hadde større forbedring enn kontrollgruppen, dog uten å ha regnet p-verdi eller annen statistisk tilnærming til resultatene.

## **Diskusjon**

### *Seleksjonsprosessen*

Utvelgelsen av studier var streng for å begrense omfanget av denne oppgaven. Det kan ha gjort at det ble ekskludert artikler som ville vært relevant. Eksklusjons- og

inkludering skriteriene var dog tydelige, og ga et tydelig skille mellom de artiklene som skulle inkluderes og ikke. Alle studier med subjekter under 18 ble ekskludert grunnet ulik metabolisme og proteinbehov hos barn og voksne. Dyreforsøk ekskludert da det er vanskelig å måle VO<sub>2</sub> maks eller andre prestasjonsmål. Studiedesign var fortrinnsvis randomiserte, kontrollerte studier, da disse best vurderer effekten av et gitt tiltak.

#### *Risiko for skjevhet*

Flere av parameterne som vurderer risiko for skjevhet har mindre betydning i studiene som er inkludert, enn andre typer studier. Årsaken er at utfallsmålene er relativt objektive, og følgelig påvirkes mindre av deltakerens subjektive mening om intervensjonen. Dette gjelder særlig blinding av resultater og dobbeltblinding av hvilke deltakere som får intervensjon og placebo. Det er lite sannsynlig at eliteutøvere vil prestere dårligere på en objektiv utholdenhetstest dersom de vet om de har fått intervensjon eller ikke. Det samme gjelder eventuell påvirkning av ikke-blindede ledere av studien. Det kan likevel ikke utelukkes at enkelte deltakere har særlige meninger for eller imot intervensjonen, hvilket kan påvirke treningsvilje underveis i studien, subjektiv dagsform på test-dag eller vilje til å prestere maksimalt på utholdenhetstest. Det kan også tenkes at ledere av studien vil kunne gi bedre oppfølging til deltakerne i en av gruppene, dersom de selv har tanker om hva utfallet av studien vil være. Kun to av studiene hadde redegjort godt for hvordan dobbeltblindingen var utført, mens de fire andre studiene enten enkeltblindet deltakerne (Roberson et al, Li et al (63)) eller redegjorde ikke for hvordan lederne av studien var blindet (Huang et al (59), Lollo et al (62)).

Seleksjonsskjevhet er en mindre viktig parameter dersom deltakerne i gruppene for kontroll og intervensjon er like og sammenlignbare med hensyn på testresultat, alder, kjønn og vekt. Gruppene bør helst blokk-randomiseres, men dersom inndelingen er utført av studiepersonell vil det likevel være liten sjanse for at dette har innvirkning på sluttresultatene av studien. Det samme gjelder for allokeringprosessen. Denne prosessen bør helst være skjult, men så lenge gruppene er like og sammenlignbare bør det ikke være av særlig betydning om studiepersonell har valgt hvilken av gruppene som skal få intervensjon og placebo. Studien til Roberson et al. (61) er vurdert som høy risiko for skjevhet på både randomiseringsprosessen og skjult allokering, da det kan virke som begge deler er utført manuelt av studielederne. Med begrunnelsen ovenfor er det likevel lite sannsynlig at dette vil ha innvirkning på studiens utfall og tolkning av resultater.

Grunnet de store kommersielle kreftene knyttet til proteintilskudd er det særlig viktig å vurdere om dette kan føre til interessekonflikter som kan påvirke studien. To av studiene (Hansen et al (58), Lollo et al (62)) er finansiert eller sponset av selskaper som selger proteintilskudd, og følgelig vil kunne profittere på en beviselig effekt av nettopp dette. Når det likevel viser seg at ingen av disse studiene konkluderer med effekt av proteintilskudd er det rimelig å la tvilen gå i forfatterens favør uten videre utredning om dette samarbeidet. Følgelig vurderes risiko for skjevhet som følge av dette som lav.

Oppsummert vurderes alle studiene med relativt lav risiko for skjevhet. Alle resultatene vil vurderes på lik linje, uten forbehold om at det kan ha vært systematiske feil ved studien som påvirker utfallene av studiene.

### *Metode*

For studiene som kun hadde mannlige deltakere (Huang et al (59), Naclerio et al (60), Li et al (63), Lollo et al (62)) kan vi ikke uten videre generalisere resultatene av studiene til kvinner, hvilket er en svakhet ved disse studiene. Selv om deltakerne bedrev ulike idretter er alle inkluderte deltakere ansett som toppidretts-utholdenhetsutøvere, og gruppene anses derfor som sammenlignbare. Det kan dog tenkes at den ulike treningsbelastningen som en utholdenhetsløper og en fotballspiller får i sin treningshverdag er såpass ulik at resultatene ikke kan sammenlignes, hvilket er en svakhet ved denne litteraturstudien.

Lengden på studiene varierer fra syv dager til 12 uker. Basert på hva vi vet om trening hos toppidrettsutøvere vil forbedringen hos den enkelte utøver i løpet av syv dager trening være begrenset, og mulig for lav til å kunne vise signifikante forskjeller mellom kontroll- og intervensjonsgruppe. Det samme kan sies om studiene som varer i 12 uker, selv om en eventuell signifikant forskjell vil vise seg tydeligere. Om eventuelle forbedringer er langvarige eller midlertidige vil heller ikke disse studiene si noe om, da det ikke er noen senere oppfølging.

### *Intervensjon og kontroll*

Den beste metoden for å måle effekten av tilskudd av protein etter trening er ved at tilskuddene som de to gruppene inntar *kun* skilles av mengde protein, og ikke andre næringsstoffer. Dette er tilfellet for to av studiene (Hansen et al (58), Huang et al (59)). To av studiene (Li et al (63), Lollo et al (62)) gjør ikke rede for sammensetning av placebo-miksen, og studiens konklusjon begrenses dermed noe. De to siste studiene (Naclerio et al (60), Roberson et al (61)) redegjør grundig for sammensetning av miksturene til begge gruppene,

men her skiller det mer enn bare protein. Miksturen til kontrollgruppen i studien til Naclerio et al. (60) inneholdt primært karbohydrat, samt en liten mengde protein. Intervensjonsgruppen hadde derimot også en liten mengde fett, essensielle aminosyrer samt en rekke vitaminer og mineraler. Dette gjør at forfatteren ikke uten videre kan konkludere med at en eventuell effekt kommer som følge av økt protein, da andre tilsetningsstoffer potensielt kan være avgjørende. Roberson et al. (61) møter lignende problem, hvor tilskuddet til intervensjonsgruppen inneholder både fett, karbohydrat, BCAA og protein, mens kontrollgruppens tilskudd kun har minimal mengde karbohydrat.

En annen potensielt forstyrrende faktor er om tilskuddene til henholdsvis kontroll- og intervensjonsgruppen har lik mengde kcal. Fire av studiene (Hansen et al (58), Huang et al (59), Naclerio et al (60), Lollo et al (62)) har laget tilskudd med lik mengde kcal. Dette er fordelaktig når resultatene skal vurderes, da en feilkilde kan være at en eventuell økt effekt ses som følge av økt energimengde (kcal), ikke nødvendigvis økt proteinmengde.

Mengden protein i de ulike intervensjonstilskuddene varierer. Fem av studiene hadde relativt lik mengde protein (25-33 gram), mens Lollo et al. (62) ga ett gram protein per kilogram vekt, noe som gir 70-90 gram protein. Det kan ikke utelukkes at mengde protein kan ha innvirkning på resultatene, da det kan tenkes at rundt 30 gram protein er for lite til å gi effekt. Alle studiene presiserer at deltakerne i sin daglige diett hadde tilstrekkelig mengde daglig proteininntak etter de respektive, nasjonale anbefalingene. For alle studiene er derfor protein gitt som et tilskudd til den vanlige dietten.

### *Resultater*

Studien til Li et al. (63) konkluderte med at intervensjonsgruppen hadde effekt av proteintilskudd, men uten en statistisk tilnærming til konklusjonen. Denne studien mister dermed noe slagkraft når alle studiene skal vurderes opp mot hverandre. Selv om resultattabellene kan indikere en økt forbedring hos intervensjonsgruppen, vil det være urimelig å vurdere studiens konklusjon på lik linje med de andre studiene. For de fem øvrige studiene ble det derimot gjort en statistisk vurdering av resultatene, og kun én av disse viste signifikant økt effekt hos intervensjonsgruppen.

## Konklusjon

Tross de beviste effektene av proteininntak på økt proteinsyntese (29, 30) og redusert proteinnedbrytning (30), er ikke proteininntak like etter trening hos toppidretts-utholdenhetsutøvere vist assosiert med økt prestasjon. To av de inkluderte studiene i denne litteraturstudien har rapportert at inntak av protein etter trening øker prestasjon (Huang et al (59), Li et al (63)) mens andre ikke kan vise til denne effekten (Hansen et al (58), Naclerio et al (60), Roberson et al (61), Lollo et al (62)). Denne diskrepansen kan komme av ulik mengde supplert protein, proteinets sammensetning eller at treningsmodellen til utøverne ikke var adekvat for å detektere den potensielle effekten av proteininntak. Studiene varierte en del i lengde, og det kan tenkes at den korteste studien (Hansen et al (58)) på syv dager ikke var tilstrekkelig for å vise en signifikant effekt. Studienes deltakere varierte fra 12-36 personer. En eksperimentell, lengre studie med lik, standardisert treningsintensitet hos en større gruppe deltakere vil være nødvendig for å kunne gi mer konklusive svar vedrørende effekten av proteintilskudd etter trening.

## Referanseliste

1. Helle C, Sommer AK, Syversen PV, Lauritzen F. Dopingmidler i kosttilskudd. Tidsskrift for Den norske legeförening. 2019.
2. Helsedirektoratet. Energi, energiomsetning og energibalanse Ukjent: Helsedirektoratet; 2016 [updated 24.10.16; cited 2020 29.01]. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/kostradene-og-naeringsstoffer/inntak-av-naeringsstoffer/energi-energiomsetning-og-energibalanse>.
3. Svihus B, Lande B. Karbohydrater: Store medisinske leksikon; 2019 [cited 2020 29.01]. Available from: <https://sml.snl.no/karbohydrater>.
4. Kolset SO. Karbohydrater. In: Drevon CA, Blomhoff R, editors. Mat og medisin: lærebok i generell og klinisk ernæring. 7 ed. Oslo: Cappelen Damm AS; 2019. p. 91-102.
5. Harvey RA, Ferrier D. Introduction to Carbohydrates. In: Harvey RA, Ferrier D, editors. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 5 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 83-90.
6. Svihus B, Bernatek ER. Fett: Store medisinske leksikon; 2009 [updated 22.08.18; cited 2020 29.01]. 18:[Available from: <https://sml.snl.no/fett>.
7. Drevon CA. Fettstoffer. In: Drevon CA, Blomhoff R, editors. Mat og medisin: lærebok i generell og klinisk ernæring. 7 ed. Oslo: Cappelen Damm AS; 2019. p. 116-37.



8. Harvey RA, Ferrier D. Metabolism of Dietary Lipids. In: Harvey RA, Ferrier D, editors. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 5 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 173-80.
9. Harvey RA, Ferrier D. Cholesterol and Steroid Metabolism. In: Harvey RA, Ferrier D, editors. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 5 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 219-44.
10. Harvey RA, Ferrier D. Amino Acid Degradation and Synthesis. In: Harvey RA, Ferrier D, editors. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 5 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 261-76.
11. Harvey RA, Ferrier D. Conversion of Amino Acids to Specialized Products. In: Harvey RA, Ferrier D, editors. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 5 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 277-90.
12. Skålhegg BS. Protein. In: Drevon CA, Blomhoff R, editors. Mat og medisin: lærebok i generell og klinisk ernæring. 7 ed. Oslo: Cappelen Damm AS; 2019. p. 103-15.
13. Moore D, Phillips S, Slater G. Protein. In: Burke L, Deakin V, editors. Clinical sports nutrition. 5 ed. Sydney: Roy, Jane; 2015. p. 94-113.
14. Manore MM, Thompson JL. Energy requirements of the athlete: assessment and evidence of energy efficiency. In: Burke L, Deakin V, editors. Clinical sports nutrition. 5 ed. Sydney: Roy, Jane; 2015. p. 114-63.
15. Anderssen SA, Jensen J. Fysisk aktivitet. In: Drevon CA, Blomhoff R, editors. Mat og medisin: lærebok i generell og klinisk ernæring. 7 ed. Oslo: Cappelen Damm AS; 2019. p. 341-58.
16. Maughan RJ, Shirreffs SM. Physiology of sports. In: Burke L, Deakin V, editors. Clinical sports nutrition. 5 ed. Sydney: Roy, Jane; 2015. p. 1-26.
17. Harvey RA, Ferrier D. Fatty Acid and Triacylglycerol Metabolism. In: Harvey RA, Ferrier D, editors. Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. 5 ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 181-200.
18. Eberle SG. Meeting Energy Demands. In: Eberle SG, editor. Endurance Sports Nutrition. 3 ed. Champaign: Human Kinetics; 2014. p. 31-52.
19. Mæhlum S. Anaerob terskel: Store Medisinske Leksikon; 2009 [updated 20.02.18; cited 2020 30.01]. 4:[Available from: [https://sml.snl.no/anaerob\\_terskel](https://sml.snl.no/anaerob_terskel)].
20. Wolfe RR, Goodenough RD, Wolfe MH, Royle GT, Nadel ER. Isotopic analysis of leucine and urea metabolism in exercising humans. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental & Exercise Physiology*. 1982;52(2):458-66.
21. Phillips SM, Atkinson SA, Tarnopolsky MA, MacDougall JD. Gender differences in leucine kinetics and nitrogen balance in endurance athletes. *J Appl Physiol*. 1993;75(5):2134-41.
22. Lemon PWR, Mullin JP. Effect of initial muscle glycogen levels on protein catabolism during exercise. *Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology*. 1980;48(4):624-9.
23. Howarth KR, Phillips SM, MacDonald MJ, Richards D, Moreau NA, Gibala MJ. Effect of glycogen availability on human skeletal muscle protein turnover during exercise and recovery. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. 2010;: 1985)*. 109(2):431-8.

24. Blomstrand E, Saltin B. Effect of muscle glycogen on glucose, lactate and amino acid metabolism during exercise and recovery in human subjects. *J Physiol*. 1999;514(1):293-302.
25. Borsheim E, Cree MG, Tipton KD, Elliott TA, Aarsland A, Wolfe RR. Effect of carbohydrate intake on net muscle protein synthesis during recovery from resistance exercise. *J Appl Physiol*. 2004;96(2):674-8.
26. Williams MB, Raven PB, Fogt DL, Ivy JL. Effects of Recovery Beverages on Glycogen Restoration and Endurance Exercise Performance. *J Strength Cond Res*. 2003;17(1):12-9.
27. Moore DR, Camera DM, Areta JL, Hawley JA. Beyond muscle hypertrophy: why dietary protein is important for endurance athletes. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*. 2014;39(9):987-97.
28. Blomstrand E, Saltin B. BCAA intake affects protein metabolism in muscle after but not during exercise in humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2001;281(2 44-2):E365-E74.
29. Levenhagen DK, Gresham JD, Carlson MG, Maron DJ, Borel MJ, Flakoll PJ. Postexercise nutrient intake timing in humans is critical to recovery of leg glucose and protein homeostasis. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2001;280(6 43-6):E982-E93.
30. Howarth KR, Moreau NA, Phillips SM, Gibala MJ. Coingestion of protein with carbohydrate during recovery from endurance exercise stimulates skeletal muscle protein synthesis in humans. *J Appl Physiol*. 2009;106(4):1394-402.
31. Wilkinson SB, Phillips SM, Atherton PJ, Patel R, Yarasheski KE, Tarnopolsky MA, et al. Differential effects of resistance and endurance exercise in the fed state on signalling molecule phosphorylation and protein synthesis in human muscle. *J Physiol*. 2008;586(15):3701-17.
32. Morifuji M, Kanda A, Koga J, Kawanaka K, Higuchi M. Post-exercise carbohydrate plus whey protein hydrolysates supplementation increases skeletal muscle glycogen level in rats. *Amino Acids*. 2010;38(4):1109-15.
33. Berardi JM, Price TB, Noreen EE, Lemon PWR. Postexercise Muscle Glycogen Recovery Enhanced with a Carbohydrate-Protein Supplement. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(6):1106-13.
34. Ferguson-Stegall L, McCleave EL, Ding Z, Doerner IPG, Wang B, Liao YH, et al. Postexercise carbohydrate-protein supplementation improves subsequent exercise performance and intracellular signaling for protein synthesis. *J Strength Cond Res*. 2011;25(5):1210-24.
35. Levenhagen DK, Carr C, Carlson MG, Maron DJ, Borel MJ, Flakoll PJ. Postexercise protein intake enhances whole-body and leg protein accretion in humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(5):828-37.
36. Witard OC, Jackman SR, Breen L, Smith K, Selby A, Tipton KD. Myofibrillar muscle protein synthesis rates subsequent to a meal in response to increasing doses of whey protein at rest and after resistance exercise. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(1):86-95.
37. Moore DR, Robinson MJ, Fry JL, Tang JE, Glover EI, Wilkinson SB, et al. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):161-8.

38. Ernæringsavdelingen Olympiatoppen. Fakta om protein og idrett: Olympiatoppen; 2019 [cited 2020 30.01]. Available from: <https://www.olympiatoppen.no/fagstoff/idrettsernaering/faktaark/page467.html>.
39. Betts JA, Williams C. Short-term recovery from prolonged exercise: exploring the potential for protein ingestion to accentuate the benefits of carbohydrate supplements. *Sports Med.* 2010;40(11):941-59.
40. Ivy JL, Goforth Jr HW, Damon BM, McCauley TR, Parsons EC, Price TB. Early postexercise muscle glycogen recovery is enhanced with a carbohydrate-protein supplement. *J Appl Physiol.* 2002;93(4):1337-44.
41. Boutellier U, Buchel R, Kundert A, Spengler C. The respiratory system as an exercise limiting factor in normal trained subjects. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1992;65(4):347-53.
42. Mercier J, Vago P, Ramonatxo M, Bauer C, Prefaut C. Effect of aerobic training quantity on the VO<sub>2</sub> max of circumpubertal swimmers. *Int J Sports Med.* 1987;8(1):26-30.
43. Kanstrup IL, Ekblom B. Acute hypervolemia, cardiac performance, and aerobic power during exercise. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental & Exercise Physiology.* 1982;52(5):1186-91.
44. Arnesen H. Minuttvolum: Store Medisinske Leksikon; 2009 [updated 22.01.19; cited 2020 30.01]. Available from: <https://sml.snl.no/minuttvolum>.
45. Zavorsky GS. Evidence and possible mechanisms of altered maximum heart rate with endurance training and tapering. *Sports Med.* 2000;29(1):13-26.
46. Munch GD, Svendsen JH, Damsgaard R, Secher NH, Gonzalez-Alonso J, Mortensen SP. Maximal heart rate does not limit cardiovascular capacity in healthy humans: insight from right atrial pacing during maximal exercise. *J Physiol.* 2014;592(2):377-90.
47. Ekblom B, Astrand PO, Saltin B, Stenberg J, Wallstrom B. Effect of training on circulatory response to exercise. *J Appl Physiol.* 1968;24(4):518-28.
48. Kanstrup IL, Ekblom B. Blood volume and hemoglobin concentration as determinants of maximal aerobic power. *Med Sci Sports Exerc.* 1984;16(3):256-62.
49. Rich BS, Havens SA. The athletic heart syndrome. *Curr Sports Med Rep.* 2004;3(2):84-8.
50. Schmidt W. Effects of intermittent exposure to high altitude on blood volume and erythropoietic activity. *High Alt Med Biol.* 2002;3(2):167-76.
51. Holloszy JO. Biochemical adaptations in muscle. Effects of exercise on mitochondrial oxygen uptake and respiratory enzyme activity in skeletal muscle. *J Biol Chem.* 1967;242(9):2278-82.
52. Henriksson J, Reitman JS. Time course of changes in human skeletal muscle succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase activities and maximal oxygen uptake with physical activity and inactivity. *Acta Physiol Scand.* 1977;99(1):91-7.
53. Store norske leksikon. Myoglobin: Store Medisinske Leksikon; 2009 [updated 21.05.19; cited 2020 30.01]. 4:[Available from: <https://sml.snl.no/myoglobin>].
54. Schrauwen P, van Aggel-Leijssen DP, Hul G, Wagenmakers AJ, Vidal H, Saris WH, et al. The effect of a 3-month low-intensity endurance training program on fat oxidation and acetyl-CoA carboxylase-2 expression. *Diabetes.* 51(7):2220-6.

55. D. M, A. L, J. T, G. AD. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. . The PRISMA group; 2009.
56. Bhat SA, Shaw D. Development of norms of maximal oxygen uptake (VO<sub>2</sub> max.) as an indicator of aerobic fitness of high altitude male youth of Kashmir. *International Sports of Physiology, Nutrition and Physical Education*. 2017;1037-40.
57. C. SJA, J. S, J. PM, G. ER, S. BN, I. B, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019.
58. Hansen M, Bangsbo J, Jensen J, Bibby BM, Madsen K. Effect of whey protein hydrolysate on performance and recovery of top-class orienteering runners. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2015;25(2):97-109.
59. Huang WC, Chang YC, Chen YM, Hsu YJ, Huang CC, Kan NW, et al. Whey protein improves marathon-induced injury and exercise performance in elite track runners. *Int J Med Sci*. 2017;14(7):648-54.
60. Naclerio F, Larumbe-Zabala E, Larrosa M, Centeno A, Esteve-Lanao J, Moreno-Perez D. Intake of animal protein blend plus carbohydrate improves body composition with no impact on performance in endurance athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2019;29(5):474-80.
61. Roberson PA, Romero MA, Mumford PW, Osburn SC, Haun CT, Vann CG, et al. Protein Supplementation Throughout 10 Weeks of Progressive Run Training Is Not Beneficial for Time Trial Improvement. *Front*. 2018;5:97.
62. Lollo P, Amaya-Farfan J, De Carvalho-Silva L. Physiological and Physical Effects of Different Milk Protein Supplements in Elite Soccer Players. *Journal of Human Kinetics*. 2011;30(1):49-57.
63. Li JW, Sun LL. Effect of whey protein on aerobic exercise ability of football players. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2018;122 (Supplement 2):21.

Emil Åkvåg

## **Sluttord**

Jeg ønsker å takke de dyktige og behjelpelige ansatte ved Medisinsk bibliotek på Rikshospitalet for hjelp til utforming av systematisk søk i aktuelle databaser. Jeg vil også takke min veileder dr.philos. Bjørn Steen Skålhegg for råd og hjelp til valg av problemstilling, samt veiledning underveis i oppgaven.

## Vedlegg 1: Vurdering av risiko for systematisk skeivhet

| <i>Studie: Hansen et al. 2015 (58)</i>        |                  |  |
|---|------------------|--|
| <b>Parameter</b>                              | <b>Vurdering</b> | <b>Begrunnelse</b>   |
| Randomiseringsprosessen (seleksjonsskjeivhet) | Lav              | <p><u>Kommentar:</u> forfatter opplyser om to likeverdige grupper, men ikke hvordan fordelingen er gjort.</p> <p><u>Sitat:</u></p> <p>«The subjects were block-randomized to obtain a similar number of women and men in each group»</p> <p>«The two groups were similar with regard to numbers of men and women, age, height, weight, body fat percentage as measured by the sum of four skin fold-measurements, VO2max, fitness level and performance in the baseline 4-km run-test before start of the intervention at the training camp»</p>   |
| Skjult allokering (seleksjonsskjeivhet)       | Høy              | <p><u>Kommentar:</u> Forfatter gir ingen informasjon om hvordan det ble fordelt hvem som skulle innta kontroll/intervensjon.</p>   |
| Dobbeltblinding (Utførelsesskjeivhet)         | Lav              | <p><u>Kommentar:</u> Grundig redegjøring for blinding, med forsøk å gjøre studien dobbeltblindet. Selv om deltakerne kan ha merket ulik konsistens, er det usannsynlig at de visste om de hadde drikke med eller uten proteiner. Det er også kommentert at de som var ansvarlig for datainnsamling ikke visste hvem av deltakerne som mottok placebo/intervensjon.</p> <p><u>Sitat:</u> «Subjects were blinded to which beverage was consumed during the training camp. Beverages were prepared by laboratory technicians, who did not participate in the analysis of the data, and the beverages were intended to have a similar taste and color. Subjects were not informed regarding the specific contents of the preand postexercise beverages or their potential effects on performance and recovery. They were informed that the study would test different sports drinks with different compositions during the training camp. Nevertheless; due to the substantial macronutrient differences between the</p> |

|   |             |  |
|---|-------------|--|
|   |             | <i>beverages, it is likely that subjects detected the different tastes/textures between the beverages.»</i>  |
| Blinding av resultater (måleskjevhet)         | Lav/usikker | <u>Kommentar:</u> Forfatteren skriver ingenting om blinding av resultater. Testresultatene kan ikke blindes, da deltakerne underveis vil vite hvordan de ligger an. Det er dog lite sannsynlig at testresultatene vil påvirkes noe av mangel på blinding.  |
| Inkomplett datainnsamling (frafallskjevhet)   | Usikker     | <u>Kommentar:</u> Totalt 18 deltakere, hvorav 17 resultater ble samlet inn. Uvisst hva som var bakgrunnen for de tapte resultatene til den siste deltakeren.<br><u>Sitat:</u> «Data from one subject in PRO-CHO was lost»  |
| Selektiv rapportering (rapporteringsskjevhet) | Lav         | <u>Kommentar:</u> det er i resultat-delen redegjort for alle faktorer som ble presentert i metode-delen.   |
| Andre kilder til skjevhet                     | Lav         | <u>Kommentar:</u> det er gjort tiltak for å redusere systematisk skeivhet i 4-km løpetesten.<br><u>Sitat:</u> «The orienteers were placed in heats of four, who started at two different starting points. The two orienteers that started at the same spot were as different in performance as possible to avoid pacing»   |
|   | Usikker     | <u>Kommentar:</u> forfatter opplyser om at det ikke er noen interessekonflikter. Studien er støttet av Arla Foods, et selskap som selger meieriprodukter. Resultatene kan potensielt påvirkes av interessekonflikter knyttet til denne støtten.<br><u>Sitat:</u> «This work was supported by Arla Foods Ingredients Group P/S and Team Denmark, which is an organization funded by the Danish government with the purpose of promoting elite sports in Denmark. The results of the current study do not constitute endorsement by ACSM. The authors declare that there are no conflicts of interest» |

Studie: Huang et al. 2017  
(59)

| Parameter                                     | Vurdering   | Begrunnelse   |
|---|-------------|---|
| Randomiseringsprosessen (seleksjonsskjevhet)  | Usikker     | <u>Kommentar:</u> Det er ikke kommentert hvordan randomiseringen er utført<br><br><u>Sitat:</u> « <i>the basic characteristics of age (21.7±2.7 vs. 21.0±2.0 years), height (176.2±2.6 vs. 177±2.6 cm), and weight (61.6±3.4 vs. 63.2±3.7 kg) did not significantly differ before the experiment.</i> » |
| Skjult allokering (seleksjonsskjevhet)        | Usikker     | <u>Kommentar:</u> Det er ikke spesifisert hvordan fordelingen ble utført.<br><br><u>Sitat:</u> « <i>Subjects were randomly assigned to the whey protein or placebo group</i> »  |
| Dobbelblind (Utførelsesskjevhet)              | Usikker     | <u>Kommentar:</u> utover sitatet nedenfor har ikke forfatteren spesifisert hvilke tiltak som er gjort for at studien skal være dobbeltblindet.<br><br><u>Sitat:</u> « <i>A randomized, double-blind study was used to compare the effects of consuming</i> »  |
| Blinding av resultater (måleskjevhet)         | Lav/usikker | <u>Kommentar:</u> Forfatteren skriver ingenting om blinding av resultater. Testresultatene kan ikke blindes, da deltakerne underveis vil vite hvordan de ligger an. Det er dog lite sannsynlig at testresultatene vil påvirkes noe av mangel på blinding.   |
| Inkomplett datainnsamling (frafallsskjevhet)  | Lav         | <u>Kommentar:</u> alle deltakere fullførte studien.<br><br><u>Sitat:</u> « <i>All subjects arrived at the laboratory in the morning for anthropometric measurements ...</i> »   |
| Selektiv rapportering (rapporteringsskjevhet) | Lav         | 12-minutter løpetest, samt alle biokjemiske- og antropometriske målinger som ble planlagt i metode-delen, ble vurdert i resultatdelen.  |
| Andre kilder til skjevhet                     | Lav         | <u>Kommentar:</u> forfatter opplyser ikke om noen interessekonflikter   |

Studie: Naclerio et al.  
2019 (60)

| Parameter | Vurdering | Begrunnelse |
|-----------|-----------|-------------|
|-----------|-----------|-------------|



|  |         |   |
|--|---------|---|
| Randomiseringsprosessen (seleksjonsskjevhet) | Lav     | <p><u>Kommentar:</u> de to gruppene er tilfeldig fordelt, med sammenlignbare nøkkelverdier ved start av studien.</p> <p><u>Sitat:</u></p> <p>«After assessing for eligibility, the participants were randomly allocated into two equal-size treatment groups.»</p> <p>«Following a pre-assessment of body composition and performance, the participants were matched by their fat, fat-free and VO<sub>2</sub>peak values.»</p> <p>«Initial groups characteristics (mean ± SD) were not significantly different at baseline.»</p> |
| Skjult allokering (seleksjonsskjevhet)       | Lav     | <p><u>Kommentar:</u> Det er ikke spesifisert hvordan allokeringen er utført, men forfatteren opplyser om blokk-randomisering.</p> <p><u>Sitat:</u> «In a double-blind fashion, the assignment of participants to two treatments was performed by block randomization using a block size of two.»</p>  |
| Dobbeltblinding (Utførelsesskjevhet)         | Lav     | <p><u>Kommentar:</u> det er ikke spesifisert hvem som lagde og delte ut drinkene, og således om disse var blindet eller ikke deltok i analysen av resultatene.</p> <p><u>Sitat:</u></p> <p>«The study was designed as a double-blind, two parallel group, randomized control trial for between-participant comparisons»</p> <p>«The mixed drinks were similar in appearance, texture and taste, 164 and were isoenergetic»</p>  |
| Blinding av resultater (måleskjevhet)        | Usikker | <p><u>Kommentar:</u> Forfatteren skriver ingenting om blinding av resultater. Testresultatene kan ikke blindes, da deltakerne underveis vil vite hvordan de ligger an. Det er dog lite sannsynlig at testresultatene vil påvirkes noe av mangel på blinding.</p>  |
| Inkomplett datainnsamling (frafallskjevhet)  | Usikker | <p><u>Kommentar:</u> Kun 25/30 deltakere fullførte studien, hvorav 2 fra kontrollgruppe og 3 fra intervensjonsgruppe.</p>   |

|   |     |  |
|---|-----|--|
|   |     | <u>Sitat:</u> « <i>Due to non-intervention related reasons, five participants (3 from CHO+PRO and 2 from CHO) dropped out of the study.</i> »  |
| Selektiv rapportering (rapporteringsskjevhet) | Lav | <u>Kommentar:</u> det er i resultat-delen redegjort for alle faktorer som ble presentert i metode-delen.                                       |
| Andre kilder til skjevhet                     | Lav | <u>Kommentar:</u> forfatter opplyser at det ikke er noen interessekonflikter. Studien er sponset av Real Madrid-European University of Madrid. |

|  |                  |   |
|--|------------------|---|
| <i>Studie: Roberson et al. 2018 (61)</i>     |                  |   |
| <b>Parameter</b>                             | <b>Vurdering</b> | <b>Begrunnelse</b>  |
| Randomiseringsprosessen (seleksjonsskjevhet) | Høy              | <u>Kommentar:</u> Det kan virke som subjektene er fordelt av lederne av studien, og ikke ved hjelp av f.eks. blokkrandomisering.<br><u>Sitat:</u><br>« <i>Participants were then counter-balanced based on sex and VO<sub>2</sub>peak into a placebo group (PLA) or protein group (PRO)</i> »   |
| Skjult allokering (seleksjonsskjevhet)       | Høy              | <u>Kommentar:</u> Studien er singel-blindet. Det fremgår ikke hva som avgjorde hvem som ble plassert i hvilken gruppe, men fordelingen ble utført av de som ledet studien.<br><u>Sitat:</u><br>« <i>At the conclusion of pretesting, participants were given canisters of protein powder or canisters of placebo sugar pills.</i> »<br>« <i>White plastic canisters were utilized to blind participants to group assignment, and participants were instructed to not converse with peers regarding supplementation due to confounding nature of pills vs. powder. While measures were taken to limit unblinding participants to supplementation, we cannot guarantee blinding was maintained and this is ultimately a limitation to the study</i> » |
| Dobbeltblinding (Utførelsesskjevhet)         | Usikker          | <u>Kommentar:</u> Singelblindet studie. Personellet i studien vurderes dog ikke å ha interesse av å påvirke resultater, tross at de ikke er blindet.  |

|   |     |  |
|---|-----|--|
|   |     | <u>Sitat:</u> «this study was single-blinded and participants were informed that either supplement may be more beneficial based on the sparse chronic protein supplementation literature in endurance athletes.»   |
| Blinding av resultater (måleskjevhet)         | Lav | <u>Kommentar:</u> det er gjort forsøk på å blinde deltakerne for testresultat.<br><u>Sitat:</u><br>«Participants were blinded to all pretesting data until all testing sessions were complete.»<br>«Participants were blinded to time and speed in order to avoid motivation from these variables and practiced starting the treadmill under these conditions» |
| Inkomplett datainnsamling (frafallskjevhet)   | Lav | <u>Kommentar:</u> Alle deltakere fullførte studien, foruten spesifikasjonen i sitatet nedenfor.<br><u>Sitat:</u> «One subject from PLA did not return a food log for week 10. As a result, a sample size of seven was utilized for this time point»  |
| Selektiv rapportering (rapporteringsskjevhet) | Lav | <u>Kommentar:</u> det er i resultat-delen redegjort for alle faktorer som ble presentert i metode-delen.   |
| Andre kilder til skjevhet                     | Lav | <u>Kommentar:</u> det fremkommer ingen åpenbare interessekonflikter  |

|  |                  |   |
|--|------------------|---|
| <i>Studie: Li et al. 2018 (63)</i>           |                  |   |
| <b>Parameter</b>                             | <b>Vurdering</b> | <b>Begrunnelse</b>  |
| Randomiseringsprosessen (seleksjonsskjevhet) | Usikker          | <u>Kommentar:</u> Ikke kommentert i artikkelen  |
| Skjult allokering (seleksjonsskjevhet)       | Usikker          | <u>Kommentar:</u> Ikke kommentert i artikkelen  |
| Dobbeltblinding (Utførelsesskjevhet)         | Usikker          | <u>Kommentar:</u> studien er singelblindet<br><u>Sitat:</u><br>«During the training period, the single-blind test group was used to supplement...»<br>«the control group supplemented the same color and smell of pure water» |

|   |     |   |
|---|-----|---|
| Blinding av resultater (måleskjevhet)         | Lav | <u>Kommentar:</u> Forfatteren skriver ingenting om blinding av resultater. Testresultatene kan ikke blindes, da deltakerne underveis vil vite hvordan de ligger an. Det er dog lite sannsynlig at testresultatene vil påvirkes noe av mangel på blinding. |
| Inkomplett datainnsamling (frafallskjevhet)   | Lav | <u>Kommentar:</u> alle deltakere fullførte studien.<br><u>Sitat:</u> « <i>The number of participants in the amateur men's soccer team was 16. All of them entered the result analysis without falling off.</i> »  |
| Selektiv rapportering (rapporteringsskjevhet) | Lav | <u>Kommentar:</u> det er i resultat-delen redegjort for alle faktorer som ble presentert i metode-delen.  |
| Andre kilder til skjevhet                     | Lav | <u>Kommentar:</u> det er spesifisert at det ikke er noen interessekonflikter. Studien er heller ikke finansiert eller sponset.  |

|  |                  |   |
|--|------------------|---|
| <i>Studie: Lollo et al. 2011 (62)</i>        |                  |   |
| <b>Parameter</b>                             | <b>Vurdering</b> | <b>Begrunnelse</b>  |
| Randomiseringsprosessen (seleksjonsskjevhet) | Usikker          | <u>Kommentar:</u> Det ble benyttet en form for blokk-randomisering basert på spillernes posisjon på banen. Det fremgår ikke i artikkelen om dette gå sammenlignbare grupper.<br><u>Sitat:</u> « <i>Taking into consideration their corresponding positions in the field, the athletes were randomly divided into three groups and their standard institutional diets supplemented with either ...</i> » |
| Skjult allokering (seleksjonsskjevhet)       | usikker          | <u>Kommentar:</u> Det opplyses om en tilfeldig allokering, men ikke hvordan allokeringen utføres. Se sitat i boks over.   |
| Dobbeltblinding (Utførelsesskjevhet)         | Usikker          | <u>Kommentar:</u> Det opplyses om dobbeltblindet studie, men ikke hvordan blindingen utføres eller opprettholdes.<br><u>Sitat:</u> « <i>Each subject in every group received a bottle containing 1g of protein per kg of body mass/day immediately after the daily training session in a double-blind manner during the experimental period</i> »   |

|   |         |   |
|---|---------|---|
| Blinding av resultater (måleskjevhet)         | Lav     | <u>Kommentar:</u> Forfatteren skriver ingenting om blinding av resultater. Testresultatene kan ikke blindes, da deltakerne underveis vil vite hvordan de ligger an. Det er dog lite sannsynlig at testresultatene vil påvirkes noe av mangel på blinding. |
| Inkomplett datainnsamling (frafallskjevhet)   | Usikker | <u>Kommentar:</u> Ikke kommentert, og det fremgår ikke av resultat-tabellene hvor mange utøvere som er vurdert.   |
| Selektiv rapportering (rapporteringsskjevhet) | Lav     | <u>Kommentar:</u> det er i resultat-delen redegjort for alle faktorer som ble presentert i metode-delen.  |
| Andre kilder til skjevhet                     | Usikker | <u>Kommentar:</u> supplementet som ble gitt til intervensjonsgruppen i denne studien er donert av «Integralmedica og Sao Paulo», et firma som selger proteintilskudd. Dette er en mulig interessekonflikt.  |

## Vedlegg 2: Sammenligning av studier

| Forfatter/år<br>Navn på studie<br>Metode   | Subjekter:<br>- menn/kvinner<br>- Idrett<br>- Gjennomsnitt<br>VO2 maks                           | Tilskudd og varighet   | Utfallsmål  | Originalforfatterens konklusjoner   |
|--|--|--|---|---|
| Hansen et al. 2015 (58)<br>Effect of Whey Protein Hydrolyzate on Performance and Recovery of Top-Class Orienteering Runners<br>RCT                                 | - 8 menn/10 kvinner<br>- Orienteringsløpere<br>- 66 ml/kg/min.<br>menn / 57,5 ml/kg/min. kvinner | Varighet: 7 dager<br><br>Tilskudd maks 10 minutter før og maks 15 minutter etter trening med:<br>- <i>Intervensjon:</i> 1 g karbohydrat kg <sup>-1</sup> + 0,3 g protein kg <sup>-1</sup><br>- <i>Kontroll:</i> kun karbohydrat med tilsvarende totalmengde kcal (1,3g karbohydrat kg <sup>-1</sup> )<br>Ingen annen innskudd av mat eller drikk de første 2 timer etter trening foruten vann.<br>Annen diett ble kontrollert hele uken, og var lik med henblikk på sammensetning av karbohydrat, fett og protein. | - 4km løpetest på 400m bane dag 0 og 7<br>- Blod- og spyttprøver morgen dag 1, 3, 5, 6, 7<br>- Subjektiv rapportering av treningsmotivasjon og treningskapasitet før første økt hver dag. | - Resultatene på 4km løpetest viste ingen signifikant forskjell mellom gruppene ved baseline, men etter studien var det en signifikant forbedring av intervensjonsgruppen (p<0,01). Kontrollgruppen hadde ingen signifikant forbedring (p=0,40)<br>- Lab:<br>- Laktat: ikke signifikant endring i noen grupper<br>- plasma-CK: signifikant økt dag 3, 5, 6 og 7 i kontrollgruppen. Ikke signifikant endring i intervensjonsgruppen.<br>- plasma-LDH: ingen signifikant endring mellom gruppene.<br>- plasma-cortisol: ingen signifikant endring mellom gruppene.<br>- plasma-cytokiner: ingen signifikant endring mellom gruppene.<br>- Spytt-IgA: ingen signifikant endring mellom gruppene.<br>- Subjektiv rapportering: signifikant lavere subjektiv treningskapasitet i kontrollgruppen enn intervensjonsgruppen hele studien, med økende differanse hver dag. Ikke signifikant forskjell i treningsmotivasjon mellom de to gruppene. |
| Huang et al. 2017 (59)<br>Whey Protein Improves Marathon-Induced Injury and Exercise Performance in Elite Track Runners<br>RCT                                     | - 12 menn/0 kvinner<br>- Baneløpere (track field)<br>- Ukjent, men elite/experienced utøvere     | Varighet: 5 uker<br><br>Tilskudd maks 30 minutter etter trening med<br>- <i>Intervensjon:</i> Whey protein 33g/d (130,5 kcal)<br>- <i>Kontroll:</i> maltodextrin (placebo) 33 g/d (130,5 kcal)   | - 12 minutter utholdenhetstest uke 0 og 4<br>- Fastende blodprøver uke 0, 4 og 5<br>- Kroppssammensetning uke 0, 4 og 5   | - Utholdenhetstest viste signifikant bedre resultat i intervensjonsgruppen vs kontrollgruppen (p<0,012)<br>- Signifikant lavere verdier av AST, ALT, LDH, CK, LDL, TG, total-kolesterol, og serum-urea i intervensjonsgruppen enn kontrollgruppen<br>- Vekt og BMI var signifikant høyere i intervensjonsgruppen enn kontrollgruppen ved uke 5 (p<0,016), med økt muskelmasse i intervensjonsgruppen vs. kontrollgruppen (p<0,016). Det var ingen signifikant endring i fettmasse.  |
| Naclerio et al. 2019 (60)<br>Intake of Animal Protein Blend Plus Carbohydrate Improves Body Composition With no Impact on Performance in Endurance Athletes<br>RCT | - 25 menn<br>- Løping<br>- 61,49 ml/kg/min   | Varighet: 10 uker<br><br>Tilskudd gitt maks 20 minutter etter trening<br>- <i>Intervensjon:</i> drink mix bestående av 27,8 g karbohydrat, 1,05 g fett, 19,84 g protein, 10,64 g EAA samt mindre mengder jern, zink, Mg <sup>2+</sup> , K <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , folsyre, vitamin B6 og 12, og niacin. Totalt 204 kcal<br>- <i>Kontroll:</i> 50,1 g karbohydrat og 0,4 g protein. Totalt 204 kcal.  | - Kroppssammensetning dag 0 og 10 uker<br>- VO2 maks dag 0 og 10 uker   | - Det ble ikke funnet noen signifikant forskjell mellom gruppene i kroppssammensetning. For begge gruppene var det etter 10 uker redusert vekt og total thorax-fett.<br>- Begge grupper økte VO2 maks, men uten signifikante forskjeller mellom gruppene.   |
| Roberson et al. 2018 (61)<br>Protein Supplementation Throughout 10 Weeks of Progressive Run Training   | - 10 menn/ 7 kvinner<br>- Løping<br>- Ca. 53 ml/kg/min   | Varighet: 10 uker<br><br>Tilskudd gitt like etter trening, samt før deltakerne la seg om kvelden. På fridager ble det inntatt samme mengde x2 1la dagen ifm. med måltider.   | - VO2 maks<br>- 5 km time trial<br>- DEXA   | - 5 km test: begge gruppene forbedret sin løpetid, men det ble ikke vist signifikant forskjell i forbedring mellom gruppene.<br>- DEXA: Ingen signifikant forskjell i forbedring av kroppssammensetning   |

# Emil Åkvåg

|   |  |   |   |  |
|---|--|---|---|--|
| Is Not Beneficial for Time Trial Improvement<br>RCT   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Intervensjon</i>: 1 skje proteinpulver (whey) med 25g protein, 4g karbohydrat, 1,5g fett, 5,6g BCAA, 11,9g essensielle aminosyrer. Totalt 120kcal.</li> <li>- <i>Kontroll</i>: Sukkerpille med &lt;0,1g karbohydrat, og ingen andre næringsmidler.</li> </ul>                                   |   |  |
| Li et al. 2018 (63)<br>Effect of Whey Protein on Aerobic Exercise Ability of Football Players<br>RCT                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 36 menn/0 kvinner</li> <li>- Fotball</li> <li>- Ca. 54 ml/kg/min</li> </ul>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Varighet: 12 uker</li> <li>Tilskudd gitt før og etter trening</li> <li>- <i>Intervensjon</i>: 25g whey protein fra proteinpulver</li> <li>- <i>Kontroll</i>: drink med lik smak og farge. Ukjent sammensetning</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ulike fitness-tests: stillestående lengdehopp, 1 min push-ups, 1 min sit-ups, 3 min løpetest, spurtshastighet 5m og 25m, 12 minutter utholdhetstest, koordinasjonsløype</li> <li>- VO2 maks</li> <li>- styrketester</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- For de ulike testene forbedret begge gruppene seg. Forfatteren har ikke regnet p-verdi eller sammenlignet gruppene statistisk. Forfatteren trekker likevel konklusjonen at intervensjonsgruppen har forbedret seg mer enn kontrollgruppen, basert på resultattabell.</li> </ul> |
| Lollo et al. 2011 (62)<br>Physiological and Physical Effects of Different Milk Protein Supplements in Elite Soccer Players<br>RCT | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 24 menn/0 kvinner</li> <li>- Fotball</li> <li>- Elite, ukjent VO2 maks</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Varighet 8 uker</li> <li>Tilskudd gitt rett etter trening med 1g protein/kg kroppsvekt</li> <li>- <i>Intervensjon 1</i>: konsentrert whey protein</li> <li>- <i>Intervensjon 2</i>: hydrolysert whey protein</li> <li>- <i>Intervensjon 3</i>: Casein protein</li> <li>- <i>Kontroll</i>:</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3000 meter</li> <li>- Jojo-test</li> <li>- Antropometriske karakteristikk</li> <li>- Biokjemiske tester</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ingen signifikant forbedring hos noen av gruppene på Jojo-test eller 3000m test.</li> <li>- Signifikant forbedret kroppssammensetning i gruppen som inntok casein</li> </ul>  |